

2/2015

Ročník 3

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

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 Univerzitetnej 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: júl 2015

©2015, B E M E R, s.r.o.

EDITORIAL

Leto je známe ako „uhorková sezóna“; dúfajme, že takou aj v tomto roku zostane a umožní nám načerpať nové sily, vyliečiť sa zo syndrómu vyhorenia, tak, aby sme sa s čistou hlavou po absolvovaní nám tak potrebných dovolení mohli v plnom rozsahu venovať našim pacientom.

Dovoľte mi preto popriať všetkým čitateľom nášho časopisu letnú pohodu, s vychutnaním si čo najlepšieho počasia a užitia si letných radovánok. Veď všetko, od čoho si počas leta oddýchame, nás po dovolenke počká ešte vo väčšej intenzite, väčších problémoch. Bude nás čakať sifyfovské dokazovanie zdravotným poisťovniam, že liečba, ktorú sme pre pacientov zvolili bez ohľadu na finančnú nákladnosť, je pre pacientov tá najlepšia, niekedy životne dôležitá.

Napriek želanej letnej pohode aj v tomto čísle časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ uverejňujeme články o mimoriadne závažných dermatologických ochoreniach, diagnostických, ale aj liečebných rébusoch. V súčasnom čísle uverejňujeme aj články o prvých prejavoch dermatózy na slizniciach dutiny ústnej, ktoré nezriedka predbiehajú dermatologickú symptomatológiu ochorenia. V takýchto prípadoch je mimoriadne dôležitá

interdisciplinárna spolupráca medzi dermatológom, stomatológom - stomatochirurgom a patológom. Všetky články nášho časopisu iba potvrdzujú skutočnosť, že dermatológ už dávno nemôže byť odkázaný iba na lokálnu liečbu, že systémová, predovšetkým imunosupresívna, často stále ako „off label“ liečba, identická s tou aká so využíva napríklad v transplantológii, je neoddeliteľnou liečbou dermatológa. Práve vďaka nej pacienti so závažnými ochoreniami ako napríklad pemfigus, dnes žijú desiatky rokov s výbornou kvalitou života, ktorí pred érou imunosupresívnej liečby až v 90 % prípadov umierali do troch rokov od diagnostiky pemfigu. V súčasnom čísle si opakovane dovoľujeme uviesť článok Dr. Vladimíra Straku o vyvolávateľoch myáz v humánnej medicíne, nakoľko v predchádzajúcom čísle časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ sme nedopatrením zabudli uviesť mimoriadne zaujímavú fotodokumentáciu, za čo sa autorovi ospravedlňujeme.

Ešte raz si zaprajme pekné leto a veľa zaujímavých článkov v ďalších číslach nášho časopisu.
Za redakčnú radu

Juraj Péc

OBSAH

3	<p>Komorbidity u 72 pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) <i>Comorbidity in 72 patients with hidradenitis suppurativa (HS)</i> Pěčová, K., jr.</p>
12	<p>Tuberkulóza ako infekčná komplikácia anti-TNF-alfa liečby psoriázy <i>Tuberculosis as an infectious complication of anti-TNF-alfa psoriasis therapy</i> Pěčová, T.</p>
22	<p>Aktinická keratóza – obligátna prekanceróza kože? <i>Actinic Keratosis – a skin precancerous disease?</i> Adamicová, K., Fetisovová, Ž., Pěč, M.</p>
30	<p>Kožná amyloidóza <i>Skin Amyloidosis</i> Adamicová, K., Kováčová-Gajanová, J., Fetisovová, Ž., Pěč, J., Pěč, M.</p>
38	<p>Dvojkřídlovce způsobující myiázy u člověka <i>Diptera species as the cause of Myiasis in human</i> Straka, V.</p>

45	Orálne melanínové pigmentácie <i>Oral melanin pigmentation</i> Statelová, D., Janíčková, M., Malachovský, I., Štilla, J., Mikušková, K., Mínariková, E., Adamicová, K.
52	Liečba chronickej spontánnej urtikárie omalizumabom, prvé vlastné výsledky <i>Omalizumab therapy of chronic spontaneous urticaria, the first own results</i> Nemilová, Š., Pěč, J.

Komorbidity u 72 pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) Comorbidity in 72 patients with hidradenitis suppurativa (HS)

Péčová, K., jr.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Martinská fakultná nemocnica

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autorka uvádza výskyt komorbidít u 72 pacientov s HS (34 žien – 47,2 % a 38 mužov – 52,8 %). V štádiu Hurley I bolo 20 pacientov (27,8 %), v štádiu Hurley II 31 pacientov (43,0 %) a v štádiu Hurley III 21 pacientov (29,2 %). Komorbidity boli fokusované na skupinu imunologicky prepojených (mediových) ochorení s najčastejším výskytom psoriázy v 12,5 % prípadoch, na hematologické ochorenia s najčastejším výskytom monoklonálnej gamapatie v 16,7 % a sideropenickej anémie v 16,7 % prípadoch, na ochorenia gastrointestinálneho traktu (IBD – collitis ulcerosa a Crohnova choroba) v 13,9 % prípadoch, kardiometabolické ochorenia s najčastejším výskytom diabetes mellitus v 20,8 % prípadoch, infekcie a ochorenia folikulárnej oklúzie s nálezom acne conglobata a pilonidálny sinus v 25,0 % prípadoch. Zo všetkých komorbidít pacientov s HS dominujú kardiometabolické ochorenia, nasledujú imunologicky prepojené (mediové) a hematologické ochorenia.

Celkovo bolo jednoznačne zaznamenané vysoké percento komorbidít u pacientov s HS, čo jednak napomáha progresii ochorenia, v niektorých prípadoch s bezprostredným ohrozením života pacienta a jednak výrazne komplikuje liečbu a sťažuje spoločenské uplatnenie pacientov s HS.

Kľúčové slová: *hidradenitis suppurativa, štádiá Hurley I, II, III, komorbidity*

Abstract

The author presents the occurrence of commorbidities in 72 patients with hidradenitis suppurativa - HS (34 women – 47.2 % and 38 men – 52.8 %). In the stage HS Hurley I there were 20 patients (27.8 %), in the stage Hurley II 31 patients (43 %), and in the stage Hurley III 21 patients (29.2 %). The commorbidities were focused on the groups of immunologically mediated disorders with the highest occurrence of psoriasis (12.5 %), haematologic disorders with the highest incidence of monoclonal gammopathy (16.7 %), sideropenic anaemia (16.7 %), gastrointestinal diseases mostly inflammatory bowel diseases (IBD) as m. Crohn and collitis ulcerosa (13.9 %) cases, cardiometabolic diseases with the highest incidence of diabetes mellitus (20.8 %), infections and follicular occlusion diseases such as acne conglobata and pilonidal sinus (25.0 %) cases. When considering HS the most common are cardiometabolic diseases followed by immunologically mediated and haematologic diseases.

Overall, unambiguously a high percentage of commorbidities was observed in the patients with HS, which, on the one hand, promotes progression of the disease, in some cases even threatening the patient's life, and, on the other hand, complicating the treatment of the patients and making their social status more difficult.

Key words: *hidradenitis suppurativa, Hurley I, II, III stages, commorbidities*

Úvod

Hidradenitis suppurativa (ďalej HS) možno definovať ako chronické, rekurentné zápalové ochorenie kože, klinicky viazané na miesta anatomickej lokalizácie apokrinných žliaz. Spočiatku sa v uvedených miestach tvoria krehké podkožné noduly. Po ich spontánnej ruptúre vznikajú splývajúce hlboké podkožné abscesy bez centrálnej nekrózy s purulentnou drenážou. Pokračujúci zápalový proces má za následok tvorbu povrazcovitých hypertrofických jaziev [14].

Na kongrese, konanom v San Franciscu (USA) v marci 2009 a organizovanom nadáciou „Hidradenitis suppurativa Foundation“ bola na základe konsenzu prijatá nasledujúca definícia ochorenia: HS je definovaná ako prítomnosť rekurentných, bolestivých, hlboko situovaných, okrúhlych nodulov končiacich v abscesoch alebo sinusových traktoch s hnisaním a s tvorbou hypertrofických jaziev apokrinných

žliaz kože. Hidradenitis suppurativa je chronické, zápalové, opakujúce sa, vyčerpávajúce a zoslabujúce ochorenie folikulov kože, obyčajne prítomné po puberte s bolestivými, hlboko situovanými zápalovými léziami, v miestach výskytu apokrinných potných žliaz, ako sú axily, inguinálna a genitálna oblasť [14].

Názov hidradenitis suppurativa z histopatologického hľadiska nie je správny, nakoľko postihnutie apokrinných a tiež aj ekrinných žliaz je iba sekundárne v dôsledku extenzívneho zápalového procesu. V nemeckej literatúre je zaužívané pomenovanie „acne inversa“ [13]. Tento názov z hľadiska etiopatogenetických súvislostí akceptovaných v súčasnosti vystihuje HS snáď najlepšie. Vo frankofónnej literatúre sa s týmto ochorením stretáme pod názvom „maladie de Verneuil“, čo vychádza z historického pozadia HS podľa profesora Aristide Auguste Stanislava Verneuil, ktorý ho v 18. storočí popísal ako prvý [6].

Materiál a metodika

Na súbore 72 pacientov s HS, klasifikovaných podľa závažnosti ochorenia na Hurley I (20 pacientov; 12 žien a 8 mužov), Hurley II (31 pacientov; 16 žien a 15 mužov) a Hurley III (21 pacientov; 5 žien a 16 mužov) liečených na Dermatovenerologickej klinike JLF UK a UNM v rokoch 2012 až doteraz boli sledované parametre, ktoré na základe literárnych údajov majú najčastejši, priamy etiologický vzťah ku vzniku a progresii HS a výskytu tetrády ochorení folikulárnej oklúzie.

Aktivita ochorenia bola biochemicky monitorovaná so zameraním na CRP, imunoglobulíny IgG, IgA, IgM, ľahké reťazce kappa a lambda vrátane indexu kappa/lambda v sére pacientov s HS, ďalej paraproteínu, ako aj sérových hodnôt beta-2 mikroglobulínu a homocysteínu. Biochemicky boli sledované parametre krvného obrazu diferenciálu, koagulácie, mineralogramu vrátane hodnôt sérového železa, ferritínu a transferínu, hepatálne enzýmy, funkčné vyšetrenie obličiek, glykémie, lipidogram, kyselina močová, ako aj hodnoty bielkovín v sére a ďalšie parametre podľa protokolu pre HS, ktorý v súčasnosti pripravujeme do definitívnej podoby. Vyšetrené boli biochemické parametre, ako aj histologické vyšetrenie biopsií kože (21 pacientov) a trepanobiopsické vyšetrenie kostnej drene (8 pacientov v štádiu Hurley III) a ďalšie ciele vyšetrenia (ultrasonografia orgánov abdomenu a periférnych lymfatických uzlín, RTG) vyšetrenie skeletu a pľúc, CT a MR vyšetrenie malej panvy,

kolonoskopické a gastrofibroskopické vyšetrenie tráviaceho systému vrátane biopsií sliznice, ako aj rekta za účelom vylúčenia amyloidózy, funkčné vyšetrenie pľúc a ďalšie. Tieto slúžili na diagnostiku ďalších ochorení asociovaných s HS, tzv. komorbidít. Na základe celej palety vyšetrení komorbidity HS definitívne potvrdili konziárne vyšetrenia odborníkov z patologickej anatómie, rádiodiagnostiky, hematológie, gastroenterológie, infektológie, chirurgie, urológie, gynekológie, endokrinológie, internej medicíny a porúch metabolizmu, maxilofaciálnej chirurgie, otorinolaryngológie, pľúcnych chorôb a podobne.

Z komorbidít sme sa zamerali predovšetkým na imunologicky prepojené ochorenia, ochorenia gastrointestinálneho traktu, hematologické a kardiometabolické ochorenia, infekcie, ochorenia folikulárnej oklúzie, nádory a iné choroby.

Výsledky

Komorbidity HS sú rozdelené podľa základných skupín ochorení, ako sú imunologicky prepojené ochorenia, hematologické ochorenia, ochorenia gastrointestinálneho traktu, kardiometabolické ochorenia, infekcie a ostatné ochorenia, kam sú okrem HS zaradené aj ďalšie tri ochorenia zo skupiny tetrády folikulárnej oklúzie (acne conglobata, pilonidálny sinus, disekujúca folikulitída vlasatej časti hlavy).

Tabuľka č. 1 • Imunologicky prepojené ochorenia ako komorbidity HS

Diagnóza	Štádium HS	Štádium HS	Štádium HS	Spolu
Imunologicky prepojené ochorenia	Hurley I, n-20	Hurley II, n-31	Hurley III, n-21	n-72
Psoriáza a psoriatická artritída	3	6	0	9 (12,5%)
Reumatoidná artritída	1	0	3	4 (5,6%)
Vaskulitída	1	1	0	2 (2,8%)
Antifosfolipidový syndróm a koagulopatia	1	0	1	2 (2,8%)
Autoimunitná thyreoiditída	0	2	2	4 (5,6%)
Asthma bronchiale, polinosis	4	4	0	8 (11,1%)
Dermatitis atopica	2	1	1	4 (5,6%)
Pyoderma gangrenosum	0	1	0	1 (1,4%)
Spolu	12	15	7	34 (47,2%)

Zo skupiny imunologicky prepojených (imunologicky mediovaných) ochorení a HS je zaujímavý pomerne častý

súčasný výskyt psoriázy (9 – 12,5 % prípadov) a alergií (spolu s atopickou dermatitídou až 12 – 16,7 % prípadov).

Tabuľka č. 2 • Hematologické ochorenia ako komorbidity HS

Diagnóza	Štádium HS	Štádium HS	Štádium HS	Spolu
Hematologické ochorenia	Hurley I, n-20	Hurley II, n-31	Hurley III, n-21	n-72
Monoklonálna gamapatia	0	1	11	12 (16,7%)
Sideropenická anémia	2	3	7	12 (16,7%)
Koagulopatia, trombofilný stav	0	1	2	3 (4,7%)
m Gilbert	2	0	0	2 (2,8%)
Spolu	4	5	20	29 (40,3%)

Z hematologických ochorení a HS, je pomerne častý výskyt monoklonálnej gamapatie s možným perspektívnym prechodom do MGUS (12 – 16,7% prípadov) a sideropenická anémia (12 – 16,7 % pacientov) a nezanedbateľný je aj trombofilný stav resp. koagulopatia s mutáciami génov.

Tabuľka č. 3 • Ochorenia gastrointestinálneho traktu ako komorbidity HS

Diagnóza	Štádium HS	Štádium HS	Štádium HS	Spolu
Ochorenia gastrointestinálneho traktu čriev a pankreasu	Hurley I, n-20	Hurley II, n-31	Hurley III, n-21	n-72
Divertikulitída, divertikulóza	0	1	5	6 (8,3%)
Crohnova choroba	1	3	2	6 (8,3%)
Coeliakia	3	3	1	7 (9,7%)
Collitis ulcerosa	1	1	1	3 (4,7%)
Spolu	5	8	9	22 (30,6%)

Crohnova choroba, collitis ulcerosa a coeliakia bola diagnostikovaná až v 16 prípadoch (22,2 %).

Tabuľka č. 4 • Kardiometabolické ochorenia ako komorbidity HS

Diagnóza	Štádium HS	Štádium HS	Štádium HS	Spolu
Kardiometabolické ochorenia	Hurley I, n-20	Hurley II, n-31	Hurley III, n-21	n-72
Diabetes mellitus	2	4	9	15 (20,8%)
Nefropatia	1	5	5	11 (15,3%)
Hyperlipidémia	0	3	5	8 (11,1%)
Hyperurikémia	0	3	3	6 (8,3%)
Hypertenzia	1	2	6	9 (12,5%)
Hepatopatia	1	7	7	15 (20,8%)
Ischemická choroba srdca	0	2	4	6 (8,3%)
Extrémna obezita (BMI nad 42,0)	2	2	4	8 (11,1%)
Spolu	7	28	43	78 (108,3%)

Z kardiometabolických ochorení ako komorbidít HS dominoval výskyt diabetes mellitus u 15 pacientov (20,8 %), v 14 prípadoch 2. typ diabetu a v jednom prípade latentný

autoimunitný diabetes (LADA) so skleredémom kože a podkožia šije a ramien chrbta muža.

Tabuľka č. 5 • Infekcie ako ochorenia asociované s HS

Diagnóza	Štádium HS	Štádium HS	Štádium HS	Spolu
Infekcie	Hurley I, n-20	Hurley II, n-31	Hurley III, n-21	n-72
Recidivujúci erysipelas	0	0	2	2 (2,8%)
Recidivujúci herpes zoster	0	1	1	2 (2,8%)
Chronická infekčná mononukleóza	0	1	0	1 (1,4%)
Tuberkulóza	0	2	0	2 (2,8%)
Condylomata acuminata	2	0	0	2 (2,8%)
Spolu	2	4	3	9 (12,5%)

V dvoch prípadoch condylomata acuminata vždy išlo o pacientov ženského pohlavia s genotypizáciou HPV 6, vyšetrené metodikou molekulárnej biológie Real time PCR.

V dvoch prípadoch uvedených ako TBC vždy bol pozitívny Quantiferonový test a pneumológom bol stav uzavretý ako latentná forma tuberkulózy, preventívne liečený INH.

Tabuľka č. 6 • Ostatné ochorenia ako komorbidity s HS

Diagnóza	Štádium HS	Štádium HS	Štádium HS	Spolu
Syndróm folikulárnej oklúzie, nádory, depresia	Hurley I, n-20	Hurley II, n-31	Hurley III, n-21	n-72
Acne conglobata	1	7	2	10 (13,9%)
Pilonidálny sinus	0	3	5	8 (11,1%)
Depresia	0	2	2	4 (5,6%)
Carcinoma spinocellulare gluteí	0	1	0	1 (1,4%)
Ostatné nádory	1	2	0	3 (4,7%)
Spolu	2	15	9	26 (36,1%)

Acne conglobata (súčasne sa vyskytujúce s HS, predovšetkým lokalizované na chrbte) a pilonidálny sinus boli diagnostikované až v 18 prípadoch (25,0 %). Depresie uvádzame iba v prípadoch HS liečených v ústavnom psychiatrickom zariadení. Z nádorov (v jednom prípade muža

v štádiu HS Hurley II) bol v gluteálnej oblasti diagnostikovaný rozsiahly spinocelulárny karcinóm HPV 6, 16 pozitívny, vychádzajúci priamo z lézií HS. Jedna pacientka v štádiu HS Hurley I bola liečená na m. Hodgkin a jedna pacientka v štádiu HS Hurley II na adenokarcinóm prsnej žľazy.

Tabuľka č. 7 • Súhrn všetkých komorbidít a HS

Diagnóza	Štádium HS	Štádium HS	Štádium HS	Spolu
Diagnózy spolu	Hurley I, n-20	Hurley II, n-31	Hurley III, n-21	n-72
Kardiometabolické ochorenia	7	28	43	78
Hematologické ochorenia	4	5	20	29
Imunologicky prepojené ochorenia	12	15	7	34
Ochorenia tráviaceho systému	5	8	9	22
Syndróm folik. oklúzie a ostatné ochorenia	2	15	9	26
Infekcie	2	4	3	9
Spolu	32	75	91	198
Počet komorbidít pripadajúcich na 1 pacienta	1,6	2,4	4,3	

Zo všetkých komorbidít pacientov s HS dominovali kardiometabolické ochorenia, nasledovali imunologicky prepojené (mediované) a hematologické ochorenia. Tabuľka č. 7 však jednoznačne potvrdzuje vysoké percento výskytu

komorbidít u pacientov s HS, čo jednak napomáha progresii ochorenia, v niektorých prípadoch s bezprostredným ohrozením života pacienta, a jednak výrazne komplikuje liečbu HS a sťažuje hľadanie najúčinnnejšej formy liečby.

Diskusia

Tukové tkanivo ako samostatne činný endokrinný orgán produkuje veľké množstvo proinflamačných cytokínov ako je TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8. Tukové tkanivo je taktiež dôležitou zložkou imunitného systému [5].

Na hodnotenie obezity sa najčastejšie používa BMI index. Obezita má výrazný vplyv okrem HS aj na ostatné komorbidity [12] a je to veľmi dôležitý faktor aj vzhľadom k systémovej liečbe. Klasická systémová liečba u obéznych spúšťa NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease), negatívne vplyva na tlak krvi, lipidový status, môže viesť k poškodeniu obličiek. Obézni pacienti reagujú horšie na biologickú liečbu ako pacienti s normálnou hmotnosťou.

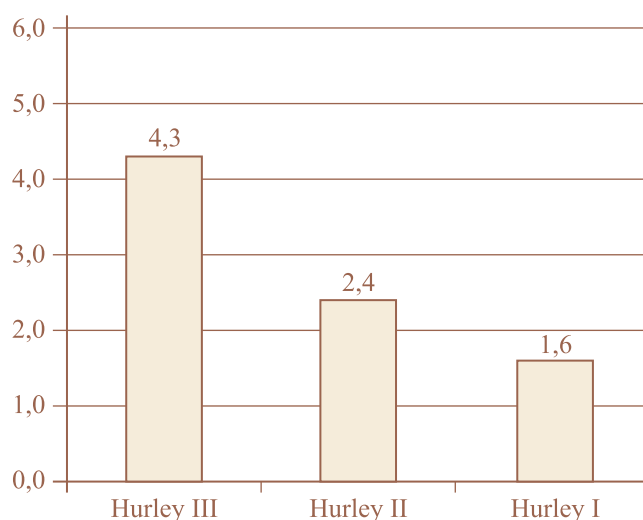
Obezita je tiež charakterizovaná zníženou činnosťou n. vagus a zvýšenou hladinou cytokínov, ktoré, ako bolo dokázané, sú zapojené v navodení inzulínovej rezistencie a aterosklerózy [20].

Celkový telový tuk sa v praxi určuje pomocou indexu telesnej hmotnosti BMI (Body mass index). BMI je premenná hodnota, ktorá koreluje so stupňom adipozity a je ovplyvnená geneticky, ako aj prostredím, napríklad množstvom prijatých kalórií. BMI pravdepodobne ovplyvňuje aj iné oblasti, vrátane imunity.

Abdominálna obezita je často spojená s metabolickými a kardiovaskulárnymi poruchami spojenými do metabolického syndrómu. Tento typ obezity je definovaný obvodom pása. Podľa IDF kritérií z roku 2005 to je ≥ 80 cm u žien a ≥ 94 cm u mužov (platí pre kaukazoidnú populáciu) [8].

Jedným z najväčších pokrokov v štúdiu obezity je vznik konceptu, že toto ochorenie je charakterizované chronickým subklinickým zápalovým procesom, čomu nasvedčujú

Asociované ochorenia - priemerná hodnota



Graf č.1 • Grafické znázornenie priemerného počtu komorbidít v jednotlivých štádiách HS

zvýšené hladiny cirkulujúcich cytokínov a chemokínov. Zápalový proces zohráva tiež úlohu v patogenéze DM2 a MS [16].

Obezita je prozápalový stav a tukové tkanivo je bohatým zdrojom zápalových mediátorov označovaných ako adipocytokíny (adiponektín, leptín, rezistín, visfatín). Tieto adipocytokíny poskytujú spojenie medzi obezitou, inzulínovou rezistenciou a pridruženými zápalovými ochoreniami.

Obezita sa priamo viaže s HS, pri redukcii hmotnosti regredujú klinické prejavy HS [9]. Okrem uvedených endokrinologických a imunologických mechanizmov, ktoré obezita nesie so sebou a ktoré majú priamy vplyv na rozvoj HS, zohrávajú dôležitú úlohu aj mechanické vplyvy obezity na vývoj HS, ako je trenie povrchu kože v mieste lézií HS, vlhkosť a teplota kože v miestach faldov obéznych osôb, ale aj nosenie tesne priliehajúceho ošatenia.

Z našich pacientov s HS mali extrémnu obezitu (BMI nad 42,0) až 8 pacienti (11,1 %). Zo všetkých sledovaných skupín komorbidít boli najčastejšie zastúpené kardiometabolické ochorenia (diabetes mellitus, nefropatia s retenciou dusíkatých látok, hypertenzia, hyperurikémia, hyperlipidémia ako aj steatóza pečene) s najvyšším percentom výskytu v štádiu HS Hurley III (Tabuľky č. 4, 7)

V súčasnosti v literárnych zdrojoch absentujú údaje o vzťahu HS a monoklonálnej gamapatie neistého významu (MGUS), ku ktorej okrem zvýšených sérových hodnôt imunoglobulínov IgG, IgA (Tabuľka č. 2) a posunu v elektroforeograme bielkovín, patria aj zvýšené hodnoty kappa a lambda ľahkých reťazcov s posunom ich pomeru, prítomnosťou paraproteínu v sére, zvýšených hodnôt laktikodehydrogenázy, ako aj beta-2 mikroglobulínu, teda komplex biochemických parametrov v sére, u niektorých pacientov aj v moči. Preto diagnostiku až 11 prípadov (15,3 %) v štádiu HS Hurley III považujeme za prioritnú a bude súčasťou nášho ďalšieho výskumu tejto problematiky vrátane vyšetrení trepanobiopsií kostnej drene.

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

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

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 syndrómom SAPHO (sinovitída, acne, pustulosis, hyperostosis a osteitis [7], v 8 % s ulceróznou kolitídou a až v 17 % prípadov s Crohnovou chorobou [18]. Práve Crohnova choroba aj HS môžu ako prvé prejavy ochorenia mať podobnú klinickú symptomatológiu v podobe tvorby rôznych foriem perianálnych alebo perirektálnych sínusov [1]. U našich pacientov sa Crohnova choroba a collitis ulcerosa súčasne s HS diagnostikovali u 10 pacientov, čo spolu predstavovalo až 13,9 % prípadov (4,7 % collitis ulcerosa a 8,3 % Crohnova choroba) a spolu s coeliakiou až 22,2 % prípadov (Tabuľka č. 3). 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.

Z hematologických komorbidít HS, okrem už uvedenej monoklonálnej gamapatie, sa nezdá možno vyskytovať aj normocytová sideropenická anémia ako marker chronického zápalu [2], ktorú napr. Tennat a spol. (1968) pozorovali až v 24 % prípadov pacientov s HS.

V našom súbore 72 pacientov s HS mali normocytovú sideropenickú anémiu 12 pacienti (16,7 %), predovšetkým v štádiu Hurley III 7 pacienti (9,7 %) z 21 pacientov (100 %) (Tabuľka č. 2). Na vzniku normocytovej sideropenickej anémie sa podieľajú permanentné straty krvi léziami HS, predovšetkým v štádiu Hurley III, ale aj zvýšené hladiny prozápalových cytokínov, ako sú interferóny gama, interleukin 1 a tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF-alfa), ktoré môžu inhibovať produkciu renálneho erytropoetínu a redukovať jeho fyziologický účinok na kostnú dreň, zvyšovať vychytávanie železa aktivovanými makrofágmi [19] a TNF-alfa môže znižovať intestinálnu rezorpciu železa [15].

Z komorbidít u pacientov s HS je tiež dobré upozorniť na nie zriedkavý výskyt psoriázy a HS, od ľahkých foriem až po stredne ťažké a ťažké formy ochorenia. V niektorých prípadoch pacientov s indikáciou psoriázy boli títo liečení molekulami anti-TNF-alfa (Tabuľka č. 1). Veľa pacientov s HS sú tiež alergici, najčastejšie s inhalačnou alergiou (Tabuľka č. 1).

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 [4]. Na acne conglobata a pilonidálny sinus bolo spolu liečených 18 pacientov s HS (25 %) (Tabuľka č. 6).

Nepredpokladá sa, že bakteriálna infekcia má primárnu patogenetickú úlohu 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 deštruktívnych procesoch tkaniva.

Ukazuje sa silný vzťah medzi sexuálnymi hormónami 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 [11]. U žien je najčastejší začiatok HS v období menarche a reaktivácia zápalu premenštruálne pod vplyvom androgénnych progesterínov, ako sú medroxyprogesteron acetát (MPA), alebo levonorgestrel. Ku zlepšeniu klinického obrazu vo všeobecnosti dochádza počas gravidity a po menopauze.

Medzi najvážnejšie komorbidity alebo komplikácie HS je prechod tohto ochorenia do spinocelulárneho karcinómu (SCC), takmer výlučne gluteálnej resp. análnej oblasti (Tabuľka č. 6).

Na vzniku malígnej transformácie HS na SCC sa okrem chronického, dlhodobého zápalového procesu môže podieľať aj prítomnosť vírusu ľudského papilómu – predovšetkým vysokorizikových HPV typov, ktoré významne zvyšujú onkogénnu transformáciu lézií HS. 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].

Záver

HS je veľa krát nesprávne diagnostikovaná. Dôvody sú rozličné. Veľa pacientov, predovšetkým v štádiu HS Hurley I, sú dlhodobo liečení na folikulitídu, pyodermiu, podkožné nodozity, abscesy, furunkle, fistuly a podobne, najčastejšie v inguinálnej a axilárnej oblasti.

Nesprávna diagnóza a v dôsledku toho aj liečba HS má za následok progresiu do vyšších štádií ochorenia a samozrejme aj zhoršenú, až veľmi zlú kvalitu života pacientov. Z uvedených dôvodov je potrebná edukácia pacientov, ale aj lekárov, ktorí s touto problematikou prichádzajú do styku, podobne ako tomu bolo pri začiatkoch biologickej liečby psoriázy.

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

Pacientom s HS je potrebné stanoviť štádium ochorenia podľa Hurley klasifikácie a zahájiť adekvátnu liečbu. Dôležité je aj biochemické vyšetrenie pacientov so zameraním sa na eventuálne komorbidity HS, predovšetkým v štádiách Hurley II a III. Z komorbidít, okrem už uvedenej tetrady folikulárnej oklúzie, je potrebné vylúčiť kardiometabolické ochorenia (ischemickú chorobu srdca, ochorenia cievneho systému ako aj diabetes mellitus a ďalšie), z hematologických ochorení monoklonálnu gamapatiu s možným prechodom do MGUS, normocytovú sideropenickú anémiu, ďalej zápalové ochorenia čriev – IBD (Crohnovu chorobu aj coeliakiu resp. divertikulózu). Potrebné je tiež myslieť na možný nádorový zvrät (spinocelulárny karcinóm) lézií HS v genitoanálnej oblasti.

Rovnako ako u psoriázy, aj v prípade HS bude potrebné vytvoriť registre HS a pacientov touto formou dlhodobo sledovať. Najprv však bude potrebné vytvoriť protokoly HS všetkých štádií ochorenia podľa Hurley klasifikácie.

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

Literatúra

1. Alikhan, A., Lynch, P.J., Eisen, D.B.: Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60: 539 – 561.
2. Deckers, I.E., van der Zee, H.H., Prens, E.P.: Severe fatigue based on anaemia in patients with hidradenitis suppurativa. Report of two cases and a review of the literature. Letter to the Editor. *JEADV* 2014; 28: 111 – 112.
3. Fimmel, S., Zouboulis, Ch.C.: Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *DermoEndocrinol* 2010; 2: 9 – 16.
4. Han, G.: Biologics in dermatology beyond psoriasis. *Cutis* 2014; 93(May): E21-E27.
5. Hercogova, J., Ricceri, F., Tripo, L., Lotti, T., Prignano, F.: Psoriasis and body mass index. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 152 – 154.
6. Jemec, G.B.E., Revuz, J., Leyden, J.J.: Hidradenitis suppurativa. Berlin-Heidelberg-New York; Springer-Verlag, 2006:204.
7. Kahn, M.F., Chamot, A.M.: SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18(1): 225 – 246.
8. Krahulec, B.: Obezita. 756 – 768. In Mokáň, M., Martinka, E., Galajda, P.: Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Vydavateľstvo P+M, Martin 2008; s. 1003.
9. Kromann, Ch.B., Ibler, K.S., Kristiansen, V.B., Jemec, G.B.E.: The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 553 – 557.
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.
11. 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.
12. Miller, I.B., Ellervik, Ch., Randskov Vinding, G., Zarchi, K., Ibler, K.S., Knudsen, K.M., Jemec, G.B.E.: Association of metabolite syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2014; 150(12): 1273 – 1280.
13. Plewig, G., Steger, M.: Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa). In: Marks, R., Plewig, G. (eds) *Acne and related disorders*. Martin Dunitz, London 1989, 345 – 357.

14. Revuz, J.E.: Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol* 2009; 23: 985 – 998.
15. Sharma, N., Laftah, A.H., Brookes, M.J.: A role for tumour necrosis factor alpha in human small bowel iron transport. *Biochem J* 2005;55:437 – 446.
16. Singh, B., Arora, S., Goswami, B., Mallika, V.: Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Diab Met Syndr Clin Res Rev* 2009; 16: 112 – 118.
17. Tennat, F.jr., Bergeron, J.R., Stone, O.J., Mullins, J.F.: Anemia associated with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 1968; 98: 138.
18. van der Zee, H.H., van der Woude, C.J., Florencia, E.F.: Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2010; 162(1): 195 – 197.
19. Weiss, G., Goodnough, L.T.: Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011 – 1023.
20. Ziegler, D., Zentai, C., Perz, S., Rathmann, W., Haastert, B., Meisinger, C., Lowel, H.: KORA study group: Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 153 – 159.

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 mg injekčný roztok resp. injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke. **Účinná látka:** ustekinumab 45 mg v 0,5 ml. **Indikácie*:** Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej formy psoriázy u dospelých pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď na iné systémové terapie, vrátane cyklosporínu, MTX alebo PUVA, prípadne sú im 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. Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u adolescentných pacientov od 12 rokov a starších, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní alebo netolerujú iné systémové terapie alebo fototerapie. **Kontraindikácie:** 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 precitlivosti vrátane anafylaxie. Jednotlivé dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. Ďalšie v SmPC. **Interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí. U súčasne podávaných liekov (paracetamol, ibuprofén, kyselina acetylsalicylová, metformín, atorvastatín, levotyroxín) sa nezistili žiadne náznaky interakcie. **Veľkosť balenia:** 1 injekčná liekovka resp. 1 naplnená striekačka. **Dávkovanie a spôsob podávania*:** Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 45 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. U pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď ani po 28 týždňoch liečby, treba uvažovať o prerušení terapie. Pacienti s hmotnosťou > 100 kg: 90 mg subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 90 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. Starší pa-

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

 **Janssen**
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

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

Tuberkulóza ako infekčná komplikácia anti-TNF-alfa liečby psoriázy

Tuberculosis as an infectious complication of anti-TNF-alfa psoriasis therapy

Péčová, T.

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autorka sa zameriava na psoriázu a na asociované infekčné komplikácie. Psoriáza je chronické zápalové ochorenie kože, ktoré má v populácii prevalenciu okolo 2,5 %. Ako imunologicky mediované ochorenie s prvkami autoimunity reaguje dobre na imunosupresívnu a imunomodulačnú terapiu. Najnovšou formou liečby je biologická liečba, produkt genetického inžinierstva.

Čo sa týka nežiaducich účinkov, významné sú infekčné komplikácie špecificky navodené anti-TNF-alfa liečbou. Pri selektívnej inhibícii TNF-alfa destabilizujú biologiká granulómy a vedú k reaktivácii latentnej tuberkulózy. V prípade aktívneho tuberkulózného ochorenia vzniká riziko extrapulmonálneho a diseminovaného ochorenia s terapeuticky ťažko zvládnuteľným priebehom. Do úvahy treba brať aj infekciu atypickými mykobaktériami.

Kľúčové slová: anti-TNF-alfa molekuly, tuberkulóza

Abstract

The author aims at psoriasis and associated infectious complications. Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with the estimated prevalence of 2.5 % in the population. As an immunologically mediated disease with the traits of autoimmune disease it responds well to the immunosuppressive and immunomodulatory treatments. The most recent treatment is the biological therapy, the product of biotechnological engineering.

As far as adverse events are concerned, the most common are infectious complications with tuberculosis specifically reactivated by anti-TNF- α treatment. By selectively inhibiting TNF- α , the biologics destabilize the granulomas and lead to the reactivation of the latent tuberculosis infection. In the case of active tuberculosis infection, the disease tends to be disseminated, extrapulmonary and difficult to manage. Atypical mycobacteria are another pathogen to be considered.

Key words: anti-TNF-alpha molecules, tuberculosis

Úvod

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie kože, ktoré sprevádza človeka od dávnoveku. Prvé stopy psoriázy siahajú do čias starého Egypta. Vďaka práci archeológov sa podarilo dokázať príznaky psoriatického ochorenia u zabalzamovaných egyptských múmií. Názov ochorenia pochádza z gréckeho slova „psora“, teda svrbieť. Prvýkrát bola psoriáza definovaná ako samostatné kožné ochorenie Galénom v roku 150 nášho letopočtu. Ako špecifickú klinickú entitu však psoriázu zdefinoval až okolo roku 1809 Dr. Robert Willan.

Napriek pokroku v liečbe zaznamenanom v 20. storočí nemali dlho pacienti veľké možnosti. Situácia sa zlepšila s príchodom systémovej liečby, ale skutočným prelomom v liečbe sa stala až biologická liečba psoriázy s rýchlym nástupom účinku, dobrým bezpečnostným profilom a dlhodobým zlepšením stavu a kvality života pacientov. Pacienti, ktorí dlhé roky žili s ťažkým kožným nálezom a boli výrazne spoločensky hendikepovaní, častokrát až v sociálnej izolácii, dostali vďaka modernej liečbe novú šancu opätovne sa začleniť do bežného života.

Každá liečba však okrem benefitov zákonite prináša aj komplikácie a úskalia a výnimkou nie je ani biologická liečba. Nakoľko pôsobí ako imunomodulans, teda mení imunologický profil pacienta, prináša so sebou riziká infekčných komplikácií a tvorby neoplázií tak ako aj imunosupresívna liečba.

Liečba anti-TNF- α preparátmi so sebou navyše prináša aj svoje vlastné špecifické riziká. Okrem celej plejády bakteriálnych, mykotických a vírusových infekcií predstavuje zvláštne riziko infekcia *Mycobacterium tuberculosis*. Pri blokade cytokínu TNF- α , ktorý zohráva dôležitú úlohu pri formácii a stabilizácii granulómov, dochádza k destabilizácii a rozpadu granulómu a riziku diseminácie mykobaktérií. Riziko tak predstavuje nielen aktívna tuberkulóza, ale najmä latentná forma tuberkulózne infekcie u klinicky asymptomatických pacientov. Okrem *M. tuberculosis* sa môžu zriedkavejšie uplatňovať ako oportúnne patogény aj ďalšie, atypické mykobaktérie. Navyše u pacientov liečených TNF antagonistami pri reaktivácii latentnej tuberkulózy dochádza k vzniku diseminovanej a extrapulmonálnej formy ochorenia, ktorá je mnohokrát ťažko terapeuticky zvládnuteľná.

Problematika biologickej liečby nie je limitovaná len na odbor dermatovenerológie. Svoje uplatnenie si našla aj v ďalších medicínskych odboroch, ako je gastroenterológia a reumatológia, týka sa teda pacientov s pomerne rôznorodým spektrom diagnóz. Problémy, ktorým počas liečby čelíme, mnohokrát nie sú izolované, ale multidisciplinárne. Otázky

vzniku tuberkulózne infekcie počas biologickej liečby TNF antagonistami sú problémom, ktorý v dôsledku nárastu celosvetovej incidence tuberkulózy sa v priebehu rokov stane markantnejší nielen vplyvom migrácie obyvateľstva, ale aj vďaka postupnému nárastu počtu pacientov na biologickej liečbe. Problém si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu dermatológov, gastroenterológov a reumatológov s pneumológmi a fúzeológmi.

Cieľom našej práce je poukázať na danú problematiku a význam skriningu tuberkulózy u týchto pacientov, môže tak byť prínosom aj pre študentov medicíny a lekárov prvého kontaktu.



Obr. 1 • Chronická ložisková psoriáza, ťažká forma



Obr. 2 • Inverzná psorióza s prechodom do erythrodermie, rebound fenomén po vysadení etanerceptu



Obr. 3 • Generalizovaná pustulózna psoriáza von Zumbusch



Obr. 4 • Pacient s ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy pred zahájením liečby a počas liečby s významným liečebným efektom

TNF-alfa cytokín a jeho úloha v organizme

TNF zohráva významnú úlohu v regulácii aktivácie, proliferácie, diferenciácie a apoptózy buniek imunitného systému [1]. Existuje vo forme transmembránového proteínu (tmTNF) a solubilnej forme (sTNF). Na povrch buniek sa viaže cez receptory TNFR1 a TNFR2, pričom TNFR2 je aktivovaný len tmTNF, nie sTNF [2, 3].

TNF zvyšuje fagocytárnu kapacitu makrofágov a stimuluje usmrcovanie intracelulárne prežívajúcich baktérií cestou reaktívnych dusíkových a kyslíkových radikálov, synergicky s IFN- γ [2]. Pri jeho neutralizácii TNF- α antagonistami tak môže dôjsť k rastu intracelulárnych patogénov, a to aj v granulómoch.

TNF zohráva úlohu pri tvorbe granulómov a udržiavaní ich integrity prostredníctvom produkcie chemokínov v makrofágoch a T-lymfocytoch (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL8 a ďalšie) a indukcie expresie vaskulárnych adhézných molekúl, vďaka ktorým dochádza k zvýšenej akumulácii buniek imunitného systému [3, 4, 5].

Počas regulácie inflamácie TNF indukuje apoptózu buniek, ktoré exprimujú na povrchu receptor p55 [6] a spolu s IFN- γ reguluje nadmernú inflamáciu. Z uvedeného vyplýva, že TNF zohráva v imunitnej odpovedi organizmu na infekciu významnú úlohu. Na reakcii organizmu na mykobaktérie a formácii granulómov sa spolupodieľajú aj lymfotoxíny α a β , ktoré ale v neprítomnosti TNF nedokážu podporiť tvorbu granulómov [3].

TNF antagonisti a vplyv štruktúry na ich účinok

Existuje prepojenie medzi efektívnosťou TNF antagonistov voči granulomatóznym infekciám a ich schopnosťou reaktivovať latentnú tuberkulóznu infekciu. TNF zohráva kľúčovú úlohu pri aktivácii makrofágov, atrakcii buniek imunitného systému a tvorbe granulómov. Záber TNF antagonistov voči granulomatóznym ochoreniam priamo koreluje s ich schopnosťou reaktivácie latentnej TBC, na základe ich odlišnej farmakokinetiky a mechanizmu účinku. Odlišná indukcia apoptózy a inhibícia odlišnej formy TNF (tmTNF alebo sTNF) zodpovedajú za rozdiely medzi anti-TNF protilátkami a fúznymi proteínmi s TNF receptormi [3].

U ľudí liečba TNF antagonistami vedie k redukcii granulyzín-exprimujúcich CD8+CCR7 CD45RA+ efektorových pamäťových T-buniek a narušeniu ochrany voči intracelulárnym patogénom [7]. Uskutočnilo sa viacero štúdií, medzi prvými štúdiá Wallisa a spol. z roku 2004, ktorá identifikovala 138 prípadov TBC. Risk bol dvojnásobne vyšší pri infliximabe než pri etanercepte a bol pozorovaný aj 6 – 7 násobne zvýšené riziko histoplazmózy a kokcidiodomykózy. V kanadskej štúdií z roku 2006 sledujúcej pacientov s reumatoidnou artritídou liečených TNF antagonistami bolo zaznamenaných 51 prípadov TBC, pričom riziko pri infliximabe bolo 1,3-krát vyššie než pri etanercepte [8]. Prospektívna štúdia vychádzajúca z francúzskeho RATIO registra identifikovala 69 prípadov. Incidencia TBC bola 1,17 na 1000 paciento-rokov, čiže 12,2-krát vyššia než

u bežnej populácie. Za zvýšené riziko bol zodpovedný najmä infliximab a adalimumab (monoklonálne protilátky) oproti etanerceptu [9]. Štúdiá založená na portugalskom registri dosiahla podobné závery, riziko TBC bolo pri TNF monoklonálnych protilátkach 12-krát vyššie ako pri etanercepte [10]. Na základe údajov registra Britskej reumatologickej spoločnosti bolo u pacientov s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom a adalimumabom 3–4-krát vyššie riziko vzniku TBC ako u pacientov liečených etanerceptom [11].

Z uvedeného vyplýva väčšie riziko vzniku tuberkulózy u monoklonálnych protilátok než u fúzných proteínov.

V prípadoch biologickej anti-TNF-alfa liečby ide predovšetkým o liečbu stredne ťažkých, ťažkých až mimoriadne ťažkých prípadov psoriázy, v minulosti pred érou biologík život ohrozujúcich. Takéto prípady psoriázy napriek pozitívite tuberkulózných testov a riziku generalizácie tuberkulózy (vždy vznikajú hypoergické až anaergické formy) si vyžadujú biologickú liečbu, a preto musia byť pod prísnou kontrolou špecialistov z odborov ftizeológie a dermatológie, ako aj kombinovanou liečbou antituberkulotík a biologika. Niekoľko takýchto prípadov zobrazujú obrázky 1 – 5.

Význam tuberkulózy vo veku biologickej liečby

Tuberkulóza je celosvetovo jednou z najvýznamnejších príčin morbidít a mortality s incidenciou 8 – 9 miliónov prípadov ročne. Podľa WHO (World Health Organization – Svetová zdravotnícka organizácia) sú TBC nakazené asi 2 miliardy ľudí, čiže tretina svetovej populácie [12].

K nárastu incidencie a prevalencie v populácii dnes dochádza v dôsledku globálnej epidémie HIV, ako aj multirezistencie kmeňov TBC, migrácie obyvateľstva či dlhotrvajúceho liečebného protokolu, nízkej *compliance* pacientov a nárastu počtu pacientov na imunosupresívnej terapii. S uvedením biologickej liečby do klinickej praxe, predovšetkým anti-TNF- α molekúl, vystupuje do popredia problematika reaktívacie latentnej formy tuberkulózy v priebehu tejto chronickej až doživotnej liečby.

Epidemiológia tuberkulózy

Celosvetovo dochádza k zvyšovaniu globálnej incidencie o 1,1 % ročne, najmä v oblastiach subsaharskej Afriky a v krajinách bývalého Sovietskeho zväzu. Faktormi nárastu sú globálna epidémia HIV, imigranti z krajín s vysokou prevalenciou ochorenia, zrieknutie sa programov na kontrolu a eradikáciu TBC, výskyt multirezistentných kmeňov TBC, ako aj prenos v inštitúciách a zariadeniach.

K prenosu tuberkulózy dochádza výhradne vzdušnou cestou, formou kvapôčkovej infekcie. Infekčné partikuly sú obsiahnuté v 1 – 5 μm kvapôčkach, jedna obsahuje 1 – 3 životaschopné baktérie. Kvapôčky môžu ostať vo vzduchu celé hodiny. Pravdepodobnosť nákazy závisí od koncentrácie patogénov v ovzduší, doby expozície a stavu imunitného systému. Adekvátnymi spôsobmi eradikácie patogénov zo vzduchu sú dôkladné vetranie a UV iradiácia.

Čo sa týka rezistencie na terapiu, v minulosti sa za rezistentné považovali kmene rezistentné na izoniazid a rifampicín, v súčasnosti 80 % kmeňov sú multirezistentné na tri a viac antituberkulotík [13].

Patogenéza tuberkulózy

Tuberkulóza je granulomatózne ochorenie zapríčinené *Mycobacterium tuberculosis*, aeróbnymi nesporelujúcimi paličkami, ktoré sú acidorezistentné, alkalirezistentné a alkoholerezistentné. U človeka prežívajú intracelulárne, vo fagocytoch vďaka neutralizácii pH, ale aj extracelulárne v kazeóznom materiáli s nízkym pH [14].

Tuberkulóza môže prebiehať buď klinicky manifestnou, alebo latentnou formou. Manifestná TBC sa rozdeľuje na primárnu a postprimárnu v závislosti od reakcie imunitného systému. Primárna TBC vzniká ako odpoveď organizmu na prvý kontakt s infekčným agens. Postprimárna TBC vzniká u infikovaných osôb cestou endogénnej reaktívacie alebo reinfekcie [14].

M. tuberculosis po vstupe do organizmu vyvoláva lokálnu zápalovú reakciu a lymfogénne sa šíri do regionálnych lymfatických uzlín. Nešpecifická imunitná odpoveď začína po pohltení mykobaktérií pľúcny dendritickými bunkami a makrofágmi. *Mycobacterium tuberculosis* má vyvinuté špeciálne mechanizmy, ktoré mu pomáhajú prežívať vo fagocytoch vďaka neutralizácii pH. Následkom týchto procesov pokračuje intrafagocytárny rast a množenie *M. tuberculosis*. Lymfatickými cestami sa šíri do obličiek, mozgu, kostí a apikálnych častí pľúc až do spustenia špecifickej bunkovej imunitnej odpovede.

Pri špecifickej bunkovej imunitnej odpovedi antigénne epitopy *M. tuberculosis* tvoria komplexy s MHC II. triedy a sú prezentované na povrchu makrofágov. Antigénna stimulácia vedie k aktivácii T-lymfocytov. Pri následnej migrácii do parenchýmu pľúc aktivované lymfocyty rozpoznávajú infikované makrofágy a dendritické bunky, čo vedie k aktivácii makrofágov a utvoreniu granulómu. V procese sa uplatňujú CD4+, CD8+ a najmä NK bunky ako prvá línia obrany proti *M. tuberculosis*.

V procese aktivácie makrofágov a tvorby tuberkulózného granulómu zohrávajú kľúčovú úlohu cytokíny tvorené T-lymfocytmi. Stimuláciou Th1 podtypu CD4+ buniek sa uvoľňujú INF- γ a TNF- α , ktoré sú zodpovedné za transformáciu makrofágov a monocytov na špecializované histiocytové bunky. Aktivované makrofágy vytvárajú reaktívne kyslíkové radikály a organizujú tuberkulózne granulómy. V ich strede sa nachádza kazeózna nekróza, bohatá na mykobakteriálne lipidy, proteíny a celulárnu debris, v ktorej môžu prežívať *M. tuberculosis*. Ich replikácia je však inhibovaná v dôsledku zníženého prísunu kyslíku, redukovaného pH a obsahu mastných kyselín. U imunokompetentných pacientov nedochádza k ďalšiemu šíreniu ochorenia, sú asymptomatickí a pre okolie neinfekční, v štádiu latentnej tuberkulózne infekcie môžu zotrvať dlhé roky. Pri zmene podmienok môže nastať reaktívacia TBC a prechod do klinicky aktívnej infekcie [15].

Bacil *M. tuberculosis* nie je toxický sám osebe, nie je zdrojom exotoxínov ani endotoxínov, príčinou poškodenia organizmu je jeho imunitná reakcia voči tuberkulínovým proteínom.

Rizikovými faktormi sú podvýživa, stres, vek, diabetes mellitus, terapia kortikoidmi a imunosupresívami, závislosť od alkoholu, abúzus drog, HIV infekcia, silikóza, lymfóm a leukémia [16].

Klinický obraz tuberkulózne infekcie

Primárna TBC je typická pre detský vek, klinicky sa prejavuje subfebríliami, nechutenstvom, úbytkom hmotnosti, únavou a pocitom slabosti, eventuálne vzniká na koži *erythema nodosum*. Medzi komplikácie primárnej tuberkulózy patrí postihnutie hilových lymfatických uzlín, tuberkulózna pleuritída (suchá alebo exsudatívna), kazeifikujúca pneumónia alebo miliárna tuberkulóza pri hematogénnom šírení do pľúc, meningov, pečene, sleziny, obličiek, nadobličiek a kostí.

Postprimárna TBC môže mať akútny alebo chronický priebeh. Väčšina pacientov má v klinickom obraze subfebrílie, únavu, nechutenstvo, stratu hmotnosti, nočné potenie a pokles výkonnosti. Kašeľ je spočiatku suchý, neskôr produktívny s mukopurulentným spútom a eventuálne hemoptýzou. V závislosti od stupňa postihnutia môže byť prítomné dyspnoe. Ku komplikáciám postprimárnej TBC sa radí predovšetkým potenciálny rozsev vedúci ku kazeifikujúcej pneumónii (*phthisis gallopans*), miliárnej TBC a Landouzyho sepe, ďalej krvácanie do pľúc, spontánny pneumotorax, karcinóm kavernóznej steny, respiračná insuficiencia a amyloidóza.

U približne 15 % pacientov sa vyskytuje mimopľúcna forma TBC. Najčastejšie sa jedná o postihnutie uzlín, skeletu, gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu [14, 16].

Diagnostika tuberkulózne infekcie

Pri odoberaní anamnézy pacienta sa treba spýtať na možnú expozíciu TBC (vrátane kontaktu s rodinnými príslušníkmi), cestovanie do krajín s vysokou prevalenciou TBC, BCG vakcináciu a predošlú osobnú anamnézu aktívnej TBC infekcie vrátane typu a dĺžky trvania liečby. Treba brať do úvahy aj chronické ochorenia a stavy spojené s imunokompromitáciou pacienta ako HIV infekcia, orgánová transplantácia a imunosupresívna liečba.

Primárna inokulácia je asymptomatická a u väčšiny pacientov röntgenologicky nepreukázateľná. Progresia do primárnej pulmonárnej TBC je charakterizovaná chronickým neproduktívnym kašľom, teplotou, nauzeou, úbytkom hmotnosti a nočným potením.

Fyzikálny nález môže byť veľmi diskretný aj pri rozsiahlom pľúcnom postihnutí. Auskultačne sú počuteľné vlhké chropky nad hornými pľúcnyimi pólmi a amforické fenomény nad kavernami. Pri pleurálnom výpotku je auskultačne oslabené dýchanie, skrátenej poklep a oslabená bronchofónia.

Základným vyšetrením u pľúcnej aj mimopľúcnej formy je skiagram hrudníka. Na RTG hrudníka sú charakteristické neostro ohraničené zatiernenia s kavernóznymi zmenami,

ložiská sa najčastejšie nachádzajú v dorzálnom a apikálnom segmente horného laloku alebo v apikálnom segmente dolného laloku. Na upresnenie je vhodné doplniť HRCT pľúc.

Mikrobiologické vyšetrenie spočíva v kultivačnom dôkaze prítomnosti *M. tuberculosis* v spúte, žalúdočnej šťave (pri nedostatočnej expektorácii), prípadne moču, bronchoalveolárnej laváži alebo steru z kože a slizníc. Realizuje sa na rôznych médiách (Šula, Löwenthal-Jensen, Middlebrook) a hodnotí sa po 3, 6 a 9 týždňoch. Pozitívny nález predstavuje prítomnosť 102 mykobaktérií v 1 ml vzorky. Mikroskopicky sa acidorezistentné tyčinky *M. tuberculosis* dokazujú farbením podľa Ziehla-Neelsena. Modernými variantami sú urýchlené kultivačné vyšetrenie rádiometrickým systémom BACTEC a metódy molekulárnej genetiky využívajúce PCR [14].

Kožný tuberkulínový test (intradermálny kožný test podľa Mendela-Mantouxu) je dôkazom oneskorenej hyperreaktivity voči mykobakteriálnym antigénom. Nie je vhodný ako skríningový test pre obmedzenú hodnotiteľnosť po BCG vakcinácii a skríženú reakciu s inými mykobaktériami, často môže byť falošne negatívny výsledok pri systémovej tuberkulóze a AIDS. Ako diagnostický prostriedok sa využíva u osôb s vysokým infekčným rizikom [16].

IGRA testy sú založené na detekcii tvorby INF- γ v krvi pacienta. Detekčný systém testu obsahuje špecifické antigény ESAT-6, CFP 10 a TB 7.7, po styku s nimi produkujú senzibilizované T-lymfocyty IFN- γ . Najčastejšie sa v klinickej praxi používa QuantiFERON TB Gold test. Výsledok testu nie je ovplyvnený očkovaním a používa sa na detekciu latentnej tuberkulózne infekcie. Špecificky deteguje reakciu na *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. marinum* a *M. szulgai* [14].

Liečba aktívnej tuberkulózne infekcie

Pulmonálne aj extrapulmonálne formy tuberkulózy sú liečené antituberkulotikami. Táto liečba je dlhodobá, kombinovaná a kontrolovaná z dôvodu prevencie vzniku rezistencie. Iniciálna fáza liečebného režimu trvá 2 mesiace, počas ktorých sa podáva štvorkombinácia antituberkulotík. Pokračujúca fáza trvá dva mesiace, počas ktorých sa zvyčajne ambulantne podáva dvojkombinácia antituberkulotík. Ku klasickým antituberkulotikám patria rifampicín, izoniazid, pyrazinamid, etambutol a streptomycín.

Výber terapeutického režimu závisí od výsledkov kultivácie a testov na rezistenciu voči jednotlivým antituberkulotikám, charakteristikách pacienta a kontraindikáciách voči konkrétnym liekom.

Pri multirezistencii sú mykobaktérie rezistentné na viaceré antituberkulotiká, minimálne izoniazid a rifampicín. Rozšírená polyrezistencia znamená rezistenciu na izoniazid, rifampicín, všetky fluorochinolóny a jeden aminoglykozid. Extrémne rozšírená polyrezistencia je voči základným antituberkulotikám, fluorochinolónom a všetkým aminoglykozidom.

Výnimočne sa pri rezistentných formách pľúcnej tuberkulózy pristupuje k chirurgickej liečbe [14].

Pri aktívnom ochorení by nemala byť anti-TNF- α započatá skôr ako po dvoch mesiacoch od začatia liečby TBC. Uprednostňuje sa však zahájenie anti-TNF- α liečby až po kompletnom ukončení terapeutického cyklu antituberkulotikami [17].

Podľa literatúry dochádza k väčšine prípadov tuberkulózy u pacientov liečených anti-TNF- α molekulami v priebehu prvých 12 mesiacov od zahájenia terapie [4].

Liečba latentnej tuberkulózne infekcie

Za väčšinu prípadov aktívnej TBC u pacientov liečených anti-TNF prípravkami odpovedá reaktivácia latentnej TBC infekcie. Liečba TNF antagonistami zvyšuje riziko progresie z pre-existujúcej latentnej TBC infekcie do klinicky manifestnej TBC, charakteristickej rýchlou progresiou a rizikom diseminácie [3].

Podľa TBNET konsenzu sú všetci pacienti pred zahájením terapie TNF antagonistami indikovaní na skrining špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis*. Je nutné získať údaje o predošlom kontakte s TBC alebo aktívnom TBC ochorení a zrealizovať RTG hrudníka s cieľom vylúčiť známky aktívnej tuberkulózy. Pacienti liečení etanerceptom (fúzny proteín) majú menšie riziko reaktivácie latentnej formy TBC oproti pacientom liečeným infliximabom a adalimumabom (monoklonálne protilátky). Preventívna chemoterapia antituberkulotikami by mala byť poskytnutá každému pacientovi liečenému TNF antagonistami pri potvrdení latentnej infekcie *M. tuberculosis*, a to vrátane pacientov liečených etanerceptom. IGRA testy sú nadradené tuberkulínovému kožnému testu, čo sa týka detekcie antimykobakteriálnej odpovede imunitného systému u imunokompromitovaných jedincov, navyše umožňujú odlišiť anergiu od skutočnej negatívnej odpovede. Odporúčaný je QuantiFERON TB Gold test alebo T-SPOT.TB test, alebo alternatívne u jedincov bez anamnézy BCG vakcinácie tuberkulínový kožný test. U pediatrických pacientov sa odporúča súčasná realizácia IGRA testu, tuberkulínového kožného testu a RTG hrudníka, pričom akýkoľvek pozitívny výsledok je po vylúčení aktívnej tuberkulózne infekcie braný ako prejav latentnej infekcie. U pacientov po očkovaní BCG vakcínou by mali byť preferované IGRA testy. Podľa väčšiny expertov je bezpečné zahájenie liečby TNF antagonistami 4 týždne po zahájení indukčnej fázy chemoprofylaxie. Najlepšiu klinickú odpoveď majú liečebné režimy izoniazidu v monoterapii po dobu 12 mesiacov alebo kombinácia izoniazidu s rifampicínom po dobu 3 mesiacov, s efektivitou oboch režimov nad 90 %. V súčasnosti sa vo väčšine krajín preferuje 9-mesačná liečba izoniazidom na prevenciu TBC u pacientov s latentnou infekciou. U pacientov s aktívnou TBC sa odporúča zahájenie liečby TNF antagonistami až po ukončení celého liečebného režimu antituberkulotikami [3].

Atypické mykobaktériózy

Atypické mykobaktérie boli definované ako humánne patogény v roku 1938 (*Mycobacterium fortuitum*), v roku 1984 (*Mycobacterium ulcerans*) a v roku 1954 (*Mycobacterium marinum*). Vďaka prevažujúcemu podielu infekciami

Mycobacterium tuberculosis a *Mycobacterium leprae* nebol dlho ich patogénny potenciál plne rozpoznávaný. Nakoľko často napodobňujú infekciu *M. tuberculosis* a vyžadujú špecifické podmienky na kultiváciu, pravdepodobne je veľa nesprávne diagnostikovaných prípadov.

Diagnostika závisí od identifikácie patogénu. Využívajú sa na to špeciálne laboratória schopné zabezpečiť podmienky pre ich rast na kultivačných médiách. Existujú antigény i na intradermálne kožné testovanie mykobakteriálnych infekcií analogicky k testovaniu *M. tuberculosis*, avšak v klinickej praxi nie sú využívané kvôli obmedzenej dostupnosti [18].

Etiológia a patogenéza

Mykobaktérie sú v prírode rozšírené väčšinou ako komenzály alebo saprofyty. Atypické mykobaktérie sú obvyčajne získané z prírodných zdrojov ako voda alebo pôda. Prípady sú zvyčajne sporadické, ale určité typy expozícií môžu viesť k prepuknutiu vo väčších komunitách. Môže byť postihnutý ktorýkoľvek orgán alebo orgánový systém, ale existuje oveľa menšie riziko diseminácie než u *M. tuberculosis* a infekcie majú benignejší a limitovaný priebeh.

Len dve mykobaktérie, *M. ulcerans* a *M. marinum*, majú charakteristický klinický obraz. Imunosupresia hostiteľa alebo poškodenie orgánu sú facilitujúce faktory pre tieto infekcie [18].

Mycobacterium ulcerans

Prírodný habitat tohto patogénu nie je dodnes známy, ale infekcie *M. ulcerans* sa vyskytujú v močaristých, vlhkých oblastiach a existuje predpoklad o kontaminácii vodou. Je to tretí najčastejší mykobakteriálny patogén hneď po *M. tuberculosis* a *M. leprae*. V klinickom obraze pozorujeme podkožné noduly s postupným zväčšovaním sa a tvorbou ulcerácií, ktoré sú hlboké, podmíňované a obnažujú nekrotické tukové tkanivo. Ložiská sú nebolestivé, môžu byť lokalizované kdekoľvek na tele s predilekčnou lokalizáciou na končatinách. Pokiaľ nedôjde k bakteriálnej superinfekcii, nevzniká lymfadenopatia ani systémové príznaky. Pri dlhodobom neliečenej infekcií môže vzniknúť jazvenie a sekundárny lymfedém [18, 19].

Mycobacterium marinum (swimming pool granuloma)

M. marinum sa vyskytuje tak v sladkej, ako aj v slanej vode, vrátane kúpalísk a akvárií. Rizikovými faktormi pre infekciu sú anamnéza traumy, akvaristika, rybárčenie prípadne práca vo vode, eventuálne aj s výlovom rýb. Klinicky sa prejavuje ako livídna až fialová papula zjavujúca sa po 2 – 3 týždňoch v mieste inokulácie, s ďalším vývojom psoriaziformných alebo verukózných plakov, ktoré neskôr môžu ulcerovať. Predilekčné lokalizácie sú ruky, chodidlá, kolená alebo lakty.

Lézie sú zvyčajne solitárne, môže sa však vyskytnúť aj lymfokutánne šírenie. Môže dôjsť k spontánnemu vyhojeniu v priebehu 1 – 2 rokov s následnou tvorbou

jazvy. Príležitostne môžu byť ložiská skôr supuratívne než granulomatózne, a to rovnako u imunokompetentných, ako aj u imunosuprimovaných pacientov [18, 19].

Mycobacterium kansasii

Z atypických mykobaktérií je práve *M. kansasii* najbližšie príbuzné k *M. tuberculosis*. Medzi endemické oblasti patrí USA (Texas, Louisiana a ďalšie) a Japonsko. Obyčajne pochádza z prostredia. Väčšina infikovaných sú imunosuprimovaní pacienti po transplantácií, s morbus Hodgkin či AIDS. Klinicky sú najčastejšie papuly so sporotrichoidnou distribúciou. Niekedy sa subkutánne noduly šíria a môžu vyústiť do syndrómu karpálneho kanála a kĺbového postihnutia. U imunosuprimovaných pacientov môže dôjsť k diseminácii, klinicky sa prejavujúcej ako celulitída a abscesy. Najčastejšie bývajú postihnuté pľúca u pacientov s predisponujúcim ochorením (emfyzém, silikóza). *M. kansasii* prítomné v nazofaryngeálnych sekrétoch môžu spôsobiť periorficiálnu dermatitídu [18, 19].

Mycobacterium scrofulaceum

M. scrofulaceum je široko distribuované v prostredí. Obyčajne sa klinicky manifestuje ako krčná lymfadenitída, často unilaterálna, predovšetkým u detí vo veku 1–3 rokov. Typicky bývajú postihnuté submandibulárne a submaxilárne lymfatické uzliny. Nie sú prítomné systémové príznaky ani viditeľné príznaky orgánového postihnutia. Zasiahnuté lymfatické uzliny sa pomaly zväčšujú, neskôr sa vytvára ulcerácia a fistulácia.

Liečba atypických mykobaktérií

Niektoré atypické mykobaktérie sú rezistentné voči štandardnej liečbe tuberkulózy. Doposiaľ neexistujú medzinárodné odporúčania. Pre každý druh mykobaktérií poznáme efektívne antibiotiká, ale pred zahájením liečby by mala byť vyšetrená citlivosť na antibiotiká. Presné stanovenie mykobaktérií môže byť zrealizované pomocou PCR metódy.

Tuberkulínový kožný test

Štandardný tuberkulínový kožný test, alebo tiež Mantoux test, pozostáva z 5 tuberkulínových jednotiek z precipitátu supernatantu kultúry *M. tuberculosis*. Približne 0,1 ml sa injekčne aplikuje intradermálne do predlaktia.

U jedincov, ktorí boli v minulosti senzibilizovaní TBC, sa objaví hypersenzitívna odpoveď neskorého typu, mediovaná senzibilizovanými T bunkami. Typicky sa na koži zjaví začervenanie a indurácia vo veľkosti 5 až 10 mm, ktorá sa vyhodnocuje po 48 – 72 hodinách od aplikovania testu do kože. Meria sa veľkosť indurácie na koži, nie rozsah erytému [15].

Pre imunosuprimovaných pacientov (s výnimkou HIV infekcie) sa odporúča pri hodnotení zvýšiť hranicu na ≥ 10 mm; pričom konfirmácia IGRA testami nie je nutná.

Pre pediatrických pacientov sú odlišné kritériá v závislosti od epidemiologických rizikových faktorov a predošlej BCG vakcinácie – u detí očkovaných BCG je hranica ≥ 10 mm a u detí neočkovaných BCG vakcínou ≥ 5 mm (TBNET konsenzus) [3].

Nepredpokladá sa riziko nadmernej odpovede u jedincov po BCG vakcinácii, môžu sa však objaviť závažné reakcie (tvorba vezikúl, ulcerácia až nekróza) u osôb, ktoré majú v anamnéze aktívne ochorenie, u osôb, ktoré boli liečené na TBC či u pacientov, ktorí mali takúto reakciu na TST už v minulosti.

Podľa klasických teórií ostáva TST pozitívne celoživotne, kvôli aktivácii imunitného systému perzistujúcimi tuberkulóznymi bacilmi a nízkym levelom bakteriálnej reprodukcie v mieste primárnej infekcie. Niekoľko novších štúdií preukázalo prechod TST do negativity, hoci nie je zatiaľ celkom jasné, či sa jednalo o pravú reverziu TST do negativity, alebo sa jednalo o falošne pozitívne výsledky pôvodných testov [20].

Determinácia pozitivity TST sa odlišuje v závislosti od charakteristík pacienta. Pre každého pacienta je nutné vypracovať odhad rizika, pričom do úvahy berieme jeho anamnézu, s prerozdelením do kategórií podľa výšky rizika. Ak bola u pacienta pred testom vysoká pravdepodobnosť, že je nakazený TBC, alebo vysoké riziko reaktivácie, ako pozitívnu hodnotíme už 5 mm induráciu. Takisto pacienti infikovaní HIV, pacienti s imunosupresiou navodenou liekmi a malnutriční pacienti majú TST vyhodnotený ako pozitívny pri indurácii prekračujúcej 5 mm. Je dôležité, aby pacient s pozitívnym TST mal dôkladne odobratú anamnézu, aby mohlo byť posúdené jeho riziko [15].

Test má nízku senzitivitu u pacientov s reumatoidnou artritídou [21]. Falošná pozitivita testu môže byť u pacientov s predošlou BCG vakcináciou alebo predošlou senzibilizáciou environmentálnymi mykobaktériami. Pozitívny tuberkulínový kožný test v populácii s vysokou incidenciou TBC by mal byť považovaný za pozitívny nezávisle od predošlej BCG vakcinácie [3]. Chronické imunologicky mediované zápalové ochorenie pacienta alebo súčasná liekmi navodená imunosupresia môžu byť tiež príčinami falošne negatívneho tuberkulínového testu v dôsledku kožnej alergie. Testovanie alergie, ktoré odhaduje výkonnosť celúľárnej zložky imunitného systému prostredníctvom reakcie na antigény mumpsu a kandidy, je vhodné na diferenciáciu medzi falošne negatívnym testom a kožnou anergiou [15].

TST test je vysoko senzitívny, má však nízku špecificitu. Mnohé zo zhruba 200 TST antigénov sú spoločné pre všetky mykobaktérie, vrátane *M. bovis* používanej na výrobu BCG vakcín. Predošlá BCG vakcinácia nie je kontraindikáciou na uskutočnenie TST, ale zhruba 8 % jedincov očkovaných BCG vakcínou má falošne pozitívne výsledky. Priemer indurácie nenapomáha odlíšiť TBC infekciu od reaktivity spôsobenej vakcináciou, hoci výrazne pozitívne reakcie s induráciou väčšou ako 20 mm a viac sú vysoko suspektne a s veľkou pravdepodobnosťou zapríčinené infekciou [15].

Nakoľko reaktivita navodená BCG vakcináciou v priebehu času klesá, vysoko pozitívny test u pacienta očkovaného BCG vakcínou naznačuje expozíciu TBC. Preto u pacienta

po BCG vakcinácii s pozitívnym TST musí byť dôkladne odobraná anamnéza a vykonané fyzikálne vyšetrenie, RTG hrudníka, mikrobiologické vyšetrenie a je nutné zvážiť chemoprophylaxiu ako pri latentnej forme TBC.

Falošne negatívne výsledky testu sa môžu zjaviť v prípade, že k infekcii došlo pred menej ako 10 týždňami, pri malnutriácii, vysokom veku pacienta, malignitách lymforetikulárneho systému a pri fulminantnej TBC [15].

Negatívny RTG hrudníka nie je dostatočná metóda na vylúčenie prítomnosti latentného tuberkulózneho ochorenia. U osôb s latentnou formou tuberkulózy je zväčša RTG hrudníka bez výrazných zmien, hoci je možná prítomnosť abnormalít poukazujúcich na predošlú TBC infekciu [15].

Tuberkulínový kožný test meria bunkami mediovanú imunitnú reakciu voči purifikovanému proteínovému derivátu (PPD). Vďaka jeho nízkej špecificite nie je vhodný na detekciu latentnej infekcie *M. tuberculosis* u pacientov s predošlou BCG vakcináciou ani u pacientov s nízkym rizikom TBC pred testom [3]. Falošne pozitívne výsledky u pacientov po BCG vakcinácii vedú k zbytočnému preliečovaniu pacientov antituberkulotikami, spojeným s rizikom liekovej toxicity. U imunosuprimovaných pacientov má tuberkulínový kožný test nižšiu senzitivitu a vedie k falošne negatívnym výsledkom a následnému riziku reaktívacie latentnej TBC [22].

IGRA testy a QUANTIFERON TB GOLD test

Na detekciu špecifických odpovedí bunkovej imunity boli vyvinuté in vitro testy, pri ktorých sú periférne krvné bunky stimulované špecifickými antigénmi. Efektorové T-lymfocyty rozpoznávajúce tieto antigény sú aktivované a začnú produkovať širokú paletu cytokínov. Najlepším markerom špecifickej aktivácie T-lymfocytov sa ukázal byť INF- γ , z čoho bol odvodený anglický názov pre tieto testy – IGRA (interferon-gamma release assays). Percento krviniek uvoľňujúcich INF- γ môže byť kvantifikované pomocou metódy ELISPOT (enzyme-linked immunospot assay) alebo môže byť množstvo INF- γ uvoľneného do supernatantu kvantifikované pomocou metódy ELISA [3].

Zvýšenie špecificity IGRA testov oproti tuberkulínovému testu bolo možné vďaka identifikácii genómových sekvencií *M. tuberculosis* (regions of difference (RD) 1 alebo 11), ktoré nie sú prítomné v BCG ani v environmentálnych mykobaktériách vrátane *M. bovis* (23, 24, 25). V komerčne vyrábaných testoch sa využívajú ESAT-6 a CFP-10 (derivované z RD1) alebo TB7.7 (derivované z RD11), nakoľko navodzujú silnú imunologickú odpoveď Th1 typu. Vďaka nim sú IGRA testy špecifickejšie ukazovateľom infekcie *M. tuberculosis* oproti tuberkulínovému kožnému testu u očkovaných jedincov, nedochádza k skříženej reaktivite s BCG vakcínou [3, 15].

Medzi ďalšie výhody IGRA testov patrí jednoduchosť (jedna návšteva pacienta a rýchla dostupnosť výsledkov), eliminácia subjektívnej chyby merania pri vyhodnocovaní indurácií na koži pri tuberkulínovom teste a možnosť opakovaného testovania, nakoľko nedochádza k boosting efektu ako pri opakovaní tuberkulínového kožného testu. Vďaka negatívnej a pozitívnej kontrole je možné odlišiť anergiu od negatívnej odpovede [15].

Hoci sú IGRA testy cenovo aj materiálovo náročnejšie než TST, majú lepšiu špecificitu detekcie latentnej TBC v populácii vakcinovanej BCG. IGRA test vyžaduje len jednu návštevu pacienta, zatiaľ čo TST vyžaduje opakovanú návštevu po 48 až 72 hodinách.

Jednou z prvých štúdií venujúcich sa problematike skríningu TBC u pacientov so psoriázou a porovnaníu tuberkulínového kožného testu a IGRA testu je štúdia Laffitte a kol. z roku 2009. Retrospektívne analyzovala 50 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na terapiu TNF antagonistami. Skrínig na latentnú formu infekcie TBC bol vykonaný prostredníctvom tuberkulínového kožného testu, T-SPOT.TB testu a RTG hrudníka. Do úvahy boli brané rizikové faktory pre latentnú TBC ako vek, krajina pôvodu, incidencia TBC v krajine pôvodu podľa WHO, anamnéza expozície TBC (v rodine alebo v práci), anamnéza dlhodobého pobytu v krajine s vysokou incidenciou TBC, BCG vakcinácia, predchádzajúca imunosupresia (metotrexát, cyklosporín, efalizumab) a RTG hrudníka so zmenami charakteristickými pre tuberkulóznú infekciu (granulómy, kalcifikovaná adenopatia). Diagnóza latentnej TBC bola zvažovaná u 10 pacientov (20 %) s pozitívnym T-SPOT.TB testom. Štúdia ako prvá poukázala na významnú asociáciu prítomnosti rizikových faktorov pre latentnú TBC a pozitivity T-SPOT.TB testu. Táto asociácia nebola pozorovaná pri tuberkulínovom kožnom teste a zhoda medzi výsledkami získanými prostredníctvom T-SPOT.TB testu a tuberkulínového kožného testu bola malá, najpravdepodobnejšie vďaka vysokému podielu pacientov očkovaných BCG vakcínou (90 %). Štúdia tiež poukázala na perzistujúce rizikoaktívnej tuberkulózy na anti-TNF- α liečbe napriek diagnostike a liečbe latentnej infekcie, nakoľko sa u jedného pacienta vyskytla atypická diseminovaná tuberkulóza napriek adekvátnej liečbe latentnej TBC - 22).

Podobná štúdia analyzovala ďalší IGRA test – QuantiFERON TB Gold test [26], s odporúčením uprednostnenia QuantiFERON TB Gold testu pred tuberkulínovým kožným testom.

Pacienti s imunologicky mediovanými ochoreniami liečení biologickou liečbou by mali byť považovaní za imunokompromitovaných pacientov so zvýšeným rizikom infekcií. V metaanalýze vychádzajúcej z randomizovaných klinických štúdií zameraných na liečbu anti-TNF pacientov s psoriázou a psoriatickou artritídou sa nezistilo zvýšené riziko vážnych infekcií, malignít ani infekcií celkovo. Naproti tomu dáta z metaanalýz a jednotlivých registrov pacientov s reumatoidnou artritídou ukazujú asi dvojnásobné riziko vážnych infekcií, predovšetkým v úvode liečby [27].

Nakoľko TNF má kľúčovú rolu pri imunitnej odpovedi organizmu na mykobakteriálnu infekciu, pacienti na liečbe TNF antagonistami majú vyššie riziko tuberkulózy, pričom relatívne riziko je 1,6 – 25,1-krát vyššie [3, 27]. U týchto pacientov dochádza najčastejšie k reaktívacií latentnej formy tuberkulózneho ochorenia prostredníctvom destabilizácie a narušenia integrity granulómov pri blokovaní TNF- α .

V prípade pacientov liečených antagonistami IL12/23 je riziko reaktívacie latentnej tuberkulózy nízke, doteraz neboli popisované prípady o jej výskyte, avšak vznik tuberkulózy sa nedá vylúčiť, a preto z bezpečnostných dôvodov pre liečbu pacientov so psoriázou sa aj pri podaní ustekinumabu odporúča postupovať ako v prípade podania molekúl skupiny anti-TNF-alfa. Mykobaktériové infekcie neboli hlásené u pacientov liečených ustekinumabom, títo pacienti sú bez reaktívacie latentnej tuberkulózynej infekcie pri preventívnej chemoterapii INH [28]. V prípade latentnej tuberkulózynej infekcie sa odporúča preferovať molekuly anti – IL12/23.

Záver

Biologická liečba prináša pre pacienta obrovský benefit, čo sa týka rýchlosti nástupu účinku, účinnosti ako takej (s kritériom dosiahnutia PASI 75) a zlepšenia kvality života. Popri všetkých benefitoch je však spojená aj s rizikom nežiaducich účinkov, či už infekčných, kardiovaskulárnych, onkologických alebo ďalších. Z infekčných nežiaducich

účinkov treba osobitne zmieniť riziko vzniku aktívnej tuberkulózy a reaktívacie latentnej formy tuberkulózy, ktoré vzniká špecificky počas liečby anti-TNF- α inhibítormi. Tento poznatok je treba brať do úvahy vzhľadom na to, že u pacientov liečených TNF antagonistami je aj vyššie riziko diseminovanej a extrapulmonálnej formy tuberkulózy, terapeuticky ťažko zvládnuteľnej.

U pacientov liečených TNF antagonistami je nutný každoročný skrining pomocou QuantiFERON TB Gold testu, ktorý sa v štúdiách ukázal ako spoľahlivejší než tuberkulinový kožný test. Identifikácia pacientov je obzvlášť dôležitá u asymptomatických pacientov s latentnou formou tuberkulózy, ktorí nie sú klinicky manifestní. Po stanovení pozitivity QuantiFERON TB Gold testu pacienti musia byť preliečení adekvátnymi antituberkulotikami.

Vzhľadom na širokospektrálne používanie biologickej liečby v medicíne nie je táto problematika limitovaná len na odbor dermatovenerológie. Z uvedených poznatkov môžu profitovať aj reumatológovia, gastroenterológovia a pneumológovia v rámci medziodborovej spolupráce.

Literatúra

1. Wajant, H., Pfizenmaier, K., Scheurich, P.: Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 2003; 10: 45 – 65.
2. Bekker, L.G., Freeman, S., Murray, P.J. et al.: TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol* 2001; 166: 6728 – 6734.
3. Solovič, I., Sester, M., Gomez-Reino, J.J., Rieder, H.L. et al.: The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185 – 1206.
4. Bieber, J., Kavanaugh, A.: Tuberculosis and opportunistic infections: relevance to biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 126 – 133.
5. Roach, D.R., Bean, A.G., Demangel, C. et al.: WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of ymcobacterial infection. *J Immunol* 2002; 168: 4620 – 4627.
6. Mohan, V.P., Scanga, C.A., Yu, K. et al.: Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001; 69: 1847 – 1855.
7. Brunks, H., Meinken, C., Schauenberg, P. et al.: Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1167 – 1177.
8. Brassard, P., Kezouh, A., Suissa, S.: Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Inf Dis* 2006; 43: 717 – 722.
9. Tubach, F., Salmon, D., Ravaud, P. et al.: Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor therapy: the three year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884 – 1894.
10. Fonseca, J.E., Canhao, H., Silva, C. et al.: Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience. *Acta Reumatol Port* 2006; 31: 247 – 253.
11. Dixon, W.G., Hyrich, K.L., Watson, K.D. et al.: Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 522 – 528.
12. World Health Organization: Global tuberculosis control – surveillance, planning, financing. WHO Report 2005. Geneva 2005; 1 – 247.
13. Kaufman, S.H.: New issues in tuberculosis. *Ann Reum Dis* 2004;63(2): 50 – 56.
14. Česka, R., Tesař, V., Dítě, P., Štulc, T. a kol. Interna. Praha, Triton 2010; 481 – 486. ISBN 978-80-7387-423-0.
15. Hernandez, C., Center, A.S., Jordan, J.E. et al.: Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008; 9: 363 – 380.
16. Karges, W., Al Dahouk, S.: Vnitřní lékařství: stručné repetitorium. Grada Publishing, Praha 2011; 142 – 145. ISBN 978-80-247-3108-7.

17. Ormerod, L.P.: Assessing risk and managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti.TNF- α treatment. *Cytokine* 2004; 28: 179 – 181.
18. Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrist, B.A. et al.: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8th ed. McGraw Hill 2012. ISBN 978-0-07-166904-7.
19. James WD, Berger TG, Elston DM et al. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. Elsevier 2011; 960s. ISBN 978-1-4377-0314-6.
20. Friedman, L.N., Nash, E.R., Bryant, J. et al.: High rate of negative results of Tuberculin and QuantiFERON tests among individuals with a history of positive skin tests results. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27, 436 – 441.
21. Ponce de Leon, D., Acevedo-Vasquez, E., Sanchez-Torres, A. et al.: Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1360 – 1361.
22. Laffitte, E., Janssens, J.P., Roux-Lombard, P. et al.: Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon- γ release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009; 161: 797 – 800.
23. Andersen, P., Munk, M.E., Pollock, J.M. et al.: Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356: 1099 – 1104.
24. Maharais, G.G., Sabo, P.J., Hickey, M.J. et al.: Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M. bovis. *J Bacteriol* 1996; 178: 1274 – 1282.
25. Gey van Pittius, N.C., Sampson, S.L., Lee, H. et al.: Evolution and expansion of the Mycobacterium tuberculosis PE and PPE multigene families and their associations with the duplication of the ESAT-6 (esx) gene cluster regions. *BMC Evol Biol* 2006; 6: 95.
26. Desai, N., Raste, Y., Cooke, N.T., Harland, C.C.: QuantiFERON-TB Gold testing for tuberculosis in psoriasis patients commencing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1137 – 1138.
27. Pavelka, K., Arenberger, P., Lukáš, M. a kol.: *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii*. Grada Publishing, Praha 2014, 370 s. ISBN 978-80-247-5048-4.
28. Solovič, I., Klimentová, Z.: Latentná tuberkulózná infekcia a biologická liečba. *Čes-slov. dermatol.* 2015; 90/3: v tlači.

Aktinická keratóza – obligátna prekanceróza kože?

Actinic keratosis – a skin precancerous disease?

Adamicová, K.¹, Fetisovová, Ž.², Péč, M.³

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

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

³Ústav biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: adamicova@jfm.uniba.sk

Súhrn

Aktinická keratóza, pôvodne zaraďovaná medzi bežné prekancerózy, sa dnes niektorými autormi považuje za včasné neoplastické ochorenie (carcinoma in situ). V literatúre je uvádzaná aj ako solárna keratóza. Ide o veľmi časté ochorenie starších ľudí, zvyčajne mnohopočetné na oslnených miestach kože. Existuje fenotypická rozmanitosť histologického obrazu a pomerne častý prechod do invazívnych karcinómov kože.

Autori v práci prezentujú súbor aktinických keratóz diagnostikovaných v jednom roku v Konzultačnom centre biooptickej diagnostiky kožných ochorení na Ústave patologickej anatómie UK Bratislava JLF a UNM Martin.

Kľúčové slová: aktinická keratóza, prekanceróza, skvamocelulárny karcinóm, bazocelulárny karcinóm

Abstract

Actinic keratosis (AK), initially ranked among common precanceroses, is regarded nowadays by some authors as an early neoplastic disease (carcinoma in situ). In literary sources it is also referred to as solar keratosis. It is a very common disease of the elderly with multiple occurrence on the places of the skin exposed to the solar radiation. There exists a phenotypical histological variety and a relatively frequent transition into invasive skin carcinomas.

In this paper, the authors present a file of actinic keratoses diagnosed within one year in the Consultation Centre for Biooptical Diagnostics of Skin Diseases in the Institute of Pathological Anatomy of Comenius University, Bratislava JLF and UNM Martin.

Key words: actinic keratosis, precancerosis, squamocellular carcinoma, basocellular carcinoma

Úvod

Aktinická keratóza (AK), nazývaná aj „solárna keratóza“ alebo „senilná keratóza“, je tradične zaraďovaná do skupiny prekanceróz kože. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie ide o bežnú intraepidermálnu neopláziu slnkom poškodennej kože, s rôzne vyjadrenou atypiou keratinocytov [1]. Má vzhľad drsného šupinatého ložiska alebo ložiska s krustou na povrchu. Klinicky sú ložiská lepšie palpovateľné, než viditeľné. AK vzniká v takých topografických oblastiach kože, ktoré sú vystavené slnečnému žiareniu a viac u ľudí so svetlou pleťou. AK sa najčastejšie vyvíja v miestach poškodenia kože UV žiarením najčastejšie u ľudí, ktorí sa často opaľujú na slnku alebo v soláriách. AK sú známe prekancerózy kože. Bez terapie sa z nich vyvíjajú kožné karcinómy a to najčastejšie skvamocelulárny karcinóm (v 20 % prípadoch), menej často bazocelulárny karcinóm resp. iné typy kožných karcinómov. Početnosť vzniku AK stúpa mohutnosťou expozície UV žiarenia počas života a je preto oveľa častejšia u starších ľudí. Ložisko charakteru „šmirgľa“ môže byť tmavé, svetlé, opáleno-svetlohnedé, ružové, červené alebo kombinované. Nie je výnimkou, keď AK má rovnakú farbu, ako je farba okolitej kože [2].

AK nebývajú veľké. Najčastejšie majú 2 – 6 mm, niekedy sú však aj prípady s veľkosťou niekoľkých centimetrov.

Najčastejšie postihnutými sú oblasti tváre, uší, hrudníka, chrbtov rúk a pery. Môžu byť solitárne, ale vyskytujú sa najmä mnohopočetne [3].

Patogenéza

AK vzniká u ľudí bielej populácie ako následok excesívneho účinku UV žiarenia, najmä UVB frakcie (280 – 320 nm) a to s latenciou približne 10 – 20 rokov. Bielej rase chýba väčší protektívny účinok, spôsobený menším množstvom epidermálneho melanínu, oproti tmavším rasám. AK sú bežné u jedincov so zvýšenou senzitivitou na efekt UV žiarenia, ako napr. možno zistiť u albínov, či pacientov so xerodermapigmentosumom. Taktiež pracovníci, vykonávajúci činnosť v exteriéroch na slnečných lokalitách, majú vyššie riziko vzniku AK (farmári, námorníci) [4]. V poslednom období sa opisuje zvýšený výskyt AK u detí, ktoré sú vystavované intenzívnemu slnečnému žiareniu. Podobne je zaznamenaný vyšší výskyt AK u pacientov liečených hydroxyureou [2]. Má sa za to, že pôsobením UV žiarenia dochádza k zmene genetického materiálu (somatická mutácia) epidermálnych buniek s následnou premenou na atypické bunky. Tieto atypické bazaloidné bunky prestupujú normálnu štruktúru epidermy

a vedú k poruchám rohovatenia. Ak endofyticky preniknú cez bazálnu membránu a infiltrujú kórium, vzniká infiltratívny karcinóm (Braun-Falco). AK geneticky vykazuje vyšší počet anuploidie buniek s výnimkou klonálnych karyotypických abnormít a často sa stráca heterozygotnosť 17p, 17q, 9p a 9q, a vykazuje instabilitu mikrosatelitov. Zároveň sa zvyšuje podiel mutácií na CDKN2 a p53 [5]. Táto zmena, mutácia p53, býva detegovaná vo väčšine prípadov AK v kaukazskej rase (75 – 80 %), kým u aziatov je výskyt mutácie p53 významne nižší (20 – 30 %) [6]. Expresia CD95 (Fas)

je redukovaná v AK, pri porovnaní s jej expresiou v slnkom poškodennej koži bez dysplázie. Pacienti s nulovým glutation-S-tran-sferázovým M1 fenotypom majú zvýšené riziko vývoja AK. Bezprostredný priamy účinok UV žiarenia na vznik AK bol opakovane dokázaný aj na laboratórnych zvieratách. Iradiácia priamo poškodzuje DNA keratinocyту a nepriamo suprimuje imunologický dohľad (numerická redukcia Langerhansových buniek, supresia tumor suprimujúcich génov p53). Fotokancerogéza pokračuje expanziou mutovaných klonov buniek, hyperproliferáciou a stratou apoptózy [2, 7, 8].

Tabuľka č. 1 • Klinické varianty AK

Typ	Opis
Klasická (bežná)	Biela, šupinatá makula, papula, ložisko rôznej hrúbky s erytémom
Hypertrofická (hyperkeratotická)	Hrubé šupiny na povrchu ložiska adherujúce k erytematóznemu ložisku
Atrofická	Hladká lézia, so zmenou farby ložiska
AK s "cornu cutaneum"	Kónická rohová prominujúca lézia
Pigmentová	Hnedá lézia, podobná ako solárne lentigo alebo lentigo maligna
Aktinická chelitída	Šupinaté ložisko na pere s pocitom suchosti
Bowenoidná	Solitárne erytematózne ložisko s ostrejším ohraničením

Prítomnosť ulcerácie, nodularity alebo krvácania je vždy podozrivá z malígnej transformácie AK. Zvýšené riziko malignizácie AK sa hodnotí podľa tzv. IDRBEU (akronym vytvorený z anglických výrazov: Induration/Inflammation, Diameter, Rapid Enlargement – rýchly rast, Bleeding – krvácanie, Erythema, Ulceration). Bežne je AK diagnostikovaná spoľahlivo klinikom už makroskopicky. Keďže v niektorých prípadoch je diferenciálna diagnostika medzi AK a malígnym nádorom kože problematická, táto lézia je často excidovaná s cieľom určenia jednoznačnej biopptickej diagnózy [2].

Bioptická diagnóza

V prípadoch, keď je AK väčšia ako v bežných prípadoch, t.j. nad 6 mm, keď je výrazne zhrubnutá, krváca, alebo pacient udáva rýchlejšiu zmenu veľkosti a charakteru lézie, je potrebné bioptické vyšetrenie. Najčastejším diagnostickým problémom býva odlišenie zmenenej AK od skvamocelulárneho karcinómu, ale aj od ďalších entít, ako napr. seborrhoickej keratózy, bazocelulárneho karcinómu,

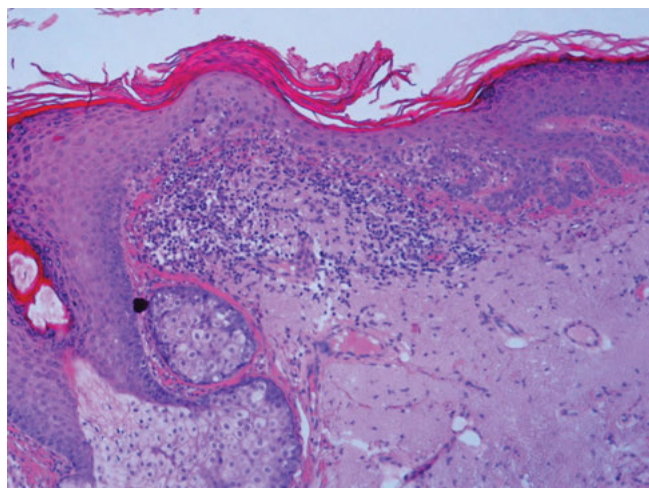
lichenoidnej keratózy, porokeratózy, vírusových bradavíc, zápalových dermatóz alebo od malígneho melanómu.

Odber excízie pre bioptickú diagnózu sa niekedy odporúča metódou „shave“ alebo „punch“. Menšie lézie AK je vždy vhodnejšie chirurgicky extirpovať, čo predstavuje nielen diagnostický, ale aj terapeutický výkon. Histologické vyšetrenie v typických prípadoch nie je komplikované. Biopтик nachádza skupiny atypických keratinocytov s hyperpigmentáciou a/alebo s pleomorfnými jadrami najmä v bazálnej časti epidermy. Na povrchu býva hrubá ortokeratóza s ložiskami parakeratózy. V epiderme sa stráca normálna stratifikácia a možno pozorovať cytologické atypie, rozšírenie intercelulárnych priestorov, abnormálne veľké jadrá keratinocytov a pod. Pod bazálnou membránou býva výrazná nešpecifická zápalová reakcia. V okolitej koži sú aktinické zmeny rôzneho stupňa, najmä výrazná bazofilná degenerácia dermy (Obr. 1, 2).

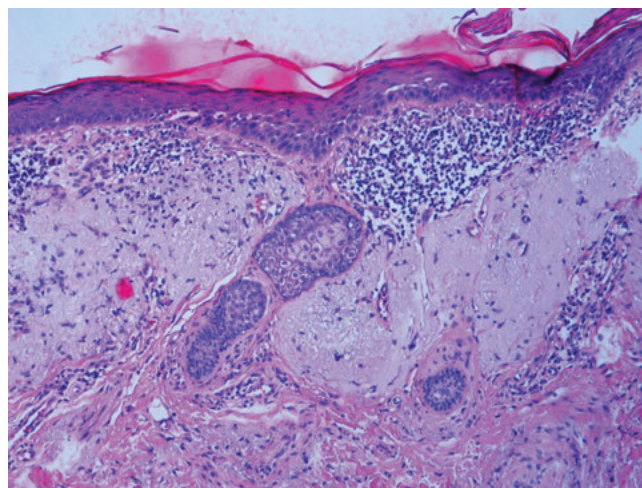
Tento histologický opis býva modifikovaný v niektorých léziách, ktoré možno podľa atypických keratinocytových proliferácií rozdeliť do siedmich hlavných histologických variantov AK [9].

Tabuľka č. 2 • Histologické varianty AK

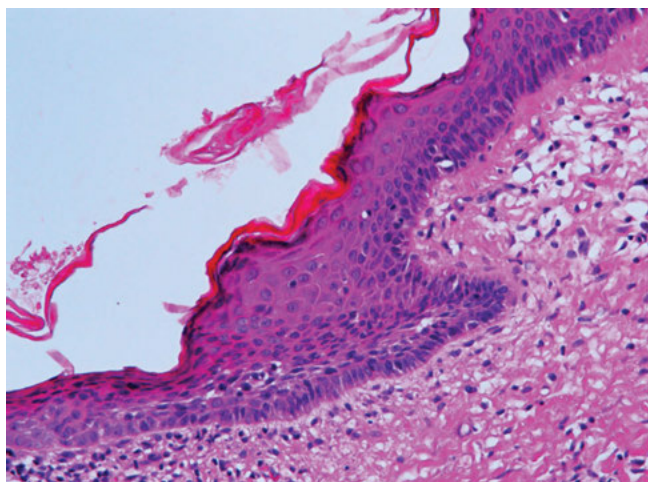
Typ	Opis
Hypertrofická	Výrazná hyperkeratóza s parakeratózou. V stratum germinativum Malphigii je strata polarita, pleomorfia a anaplázia. Môže byť prítomná nenádorová akantotická proliferácia epidermy.
Atrofická	Mierna hyperkeratóza a atrofické zmeny epidermy. Bazálna vrstva obsahuje bunky s veľkými hyperchrómnymi jadrami, s hustým nakopením buniek. Tieto bunky proliferujú v úzkych "duct-like" štruktúrach do dermy.
Lichenoidná	Obsahuje typický lichenoidný zápalový infiltrát prekrývajúci dermo-epidermovú junkciu, cytoidné telieska, bakuolárnu degeneráciu bazálnych buniek, inkontinenciu melanínu.
Akantolytická	Dyskeratotické bunky s ruptovanými intercelulárnymi mostíkmi vytvárajú v najpovrchnejšej vrstve epidermy štrbiny alebo lakúny.
Bowenoidná	Histologicky nerozlišiteľná lézia od m. Bowen. Ide o ložiská atypie postihujúce celú hrúbku epidermy. Okolie lézie je s aktinickými zmenami kože.
Epidermolytická	Prítomnosť granulárnej degenerácie.
Pigmentová	So zvýšenou prítomnosťou melanínu v bazálnej časti epidermy.



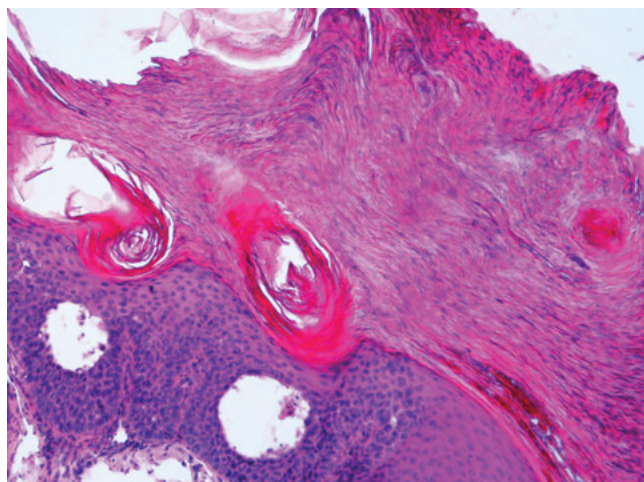
Obr. 1 • Typický histopatologický obraz aktinickej keratózy. Rôzne hrubá epiderma s „akantotickými púčikmi“ (vpravo), so „single cell“ dyspláziou keratinocytov, s hrubou vrstvou kompaktnej keratózy s ložiskami parakeratózy a so stredne intenzívnym zápalovým infiltrátom hornej dermy s výraznou bazofilnou degeneráciou (HE, 1000x)



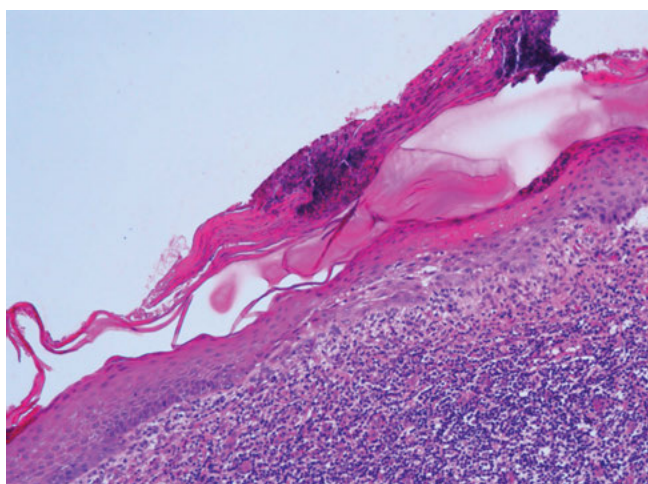
Obr. 2 • Bazofilná degenerácia kória a atrofický typ aktinickej keratózy, bez postihnutia adnexálneho epitelu (HE, 100x)



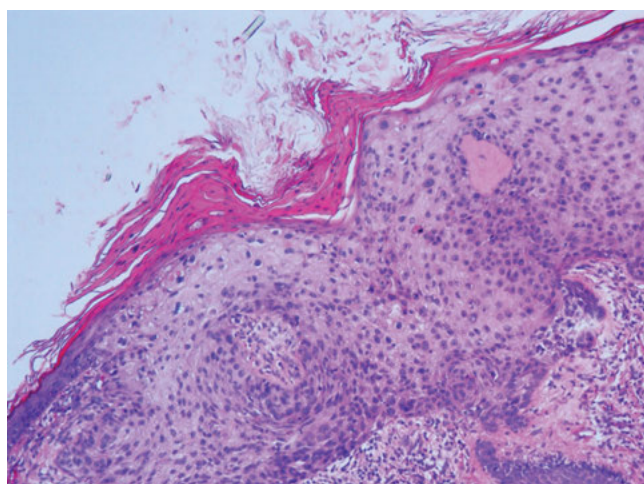
Obr. 3 • Hyperplázia rezervných buniek v aktinickej keratóze (HE, 150x)



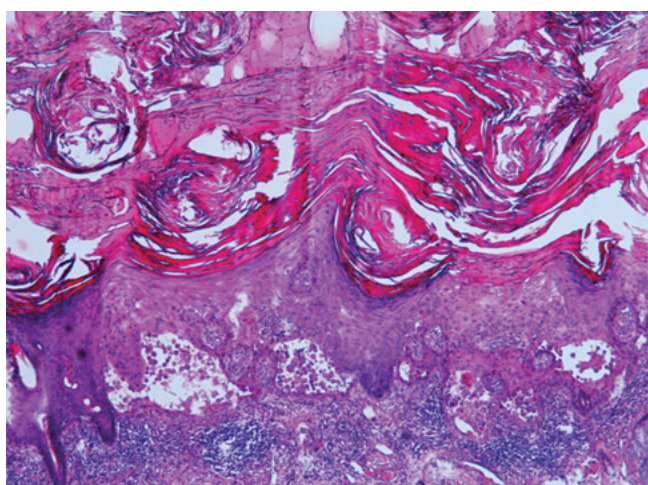
Obr. 4 • Hyperkeratotický typ aktinickej keratózy (HE, 200x)



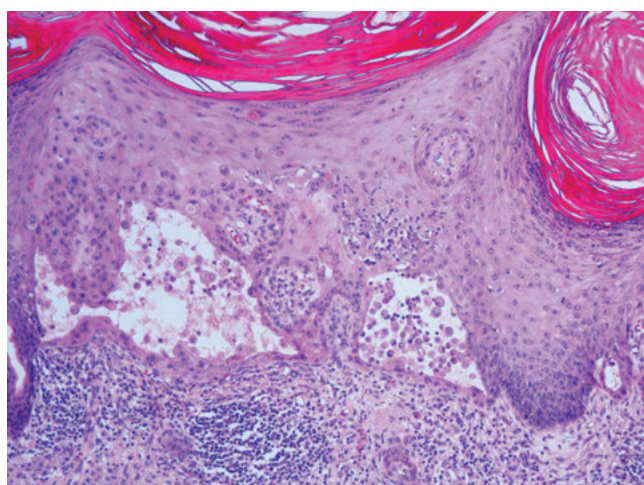
Obr. 5 • Atrofický typ aktinickej keratózy (HE, 100x)



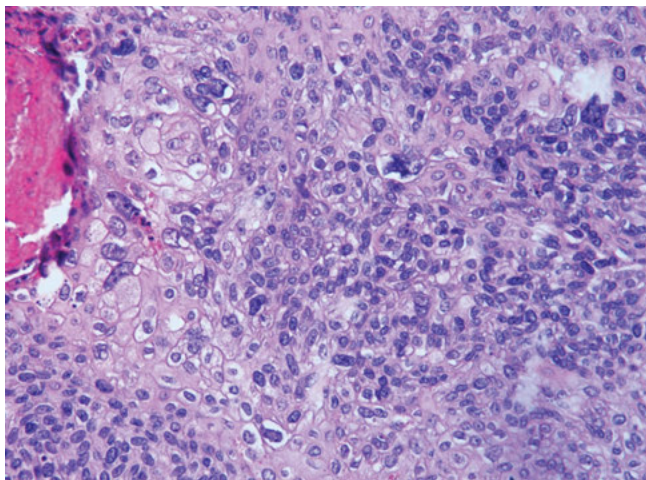
Obr. 6 • Parakeratóza, hyperplázia epidermy s dyspláziou keratinocytov a zápalový infiltrát v hornej derme. Hyperplastický typ aktinickej keratózy (HE 150x)



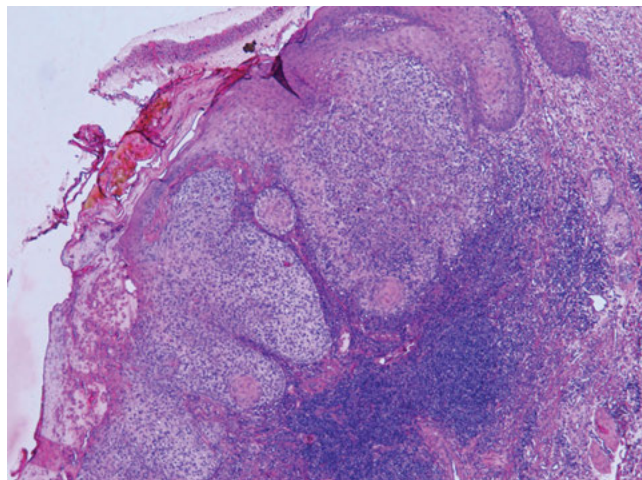
Obr. 7 • Hyperkeratóza akantolytického typu aktinickej keratózy (HE, 150x)



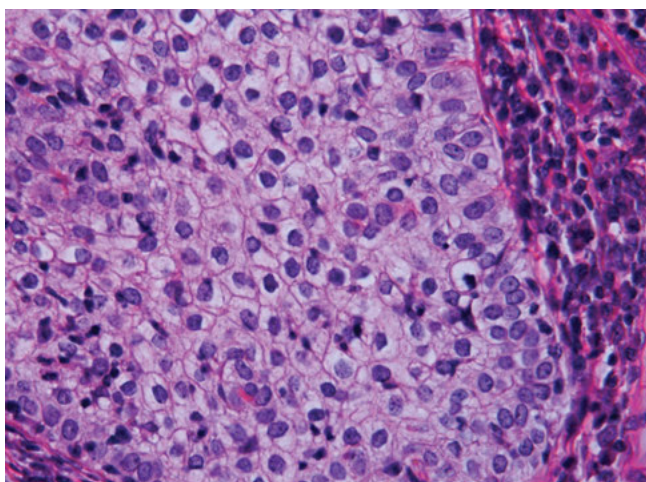
Obr. 8 • Akantolytický typ aktinickej keratózy (HE 200x)



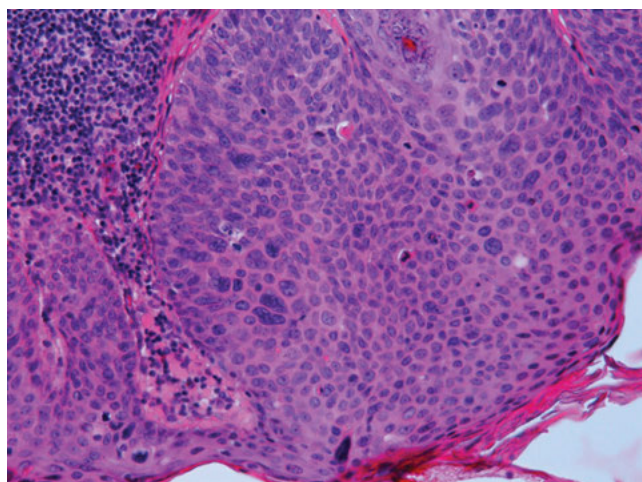
Obr. 9 • Ťažká dysplázia, „carcinoma in situ“ v aktinickej keratóze (HE, 400x)



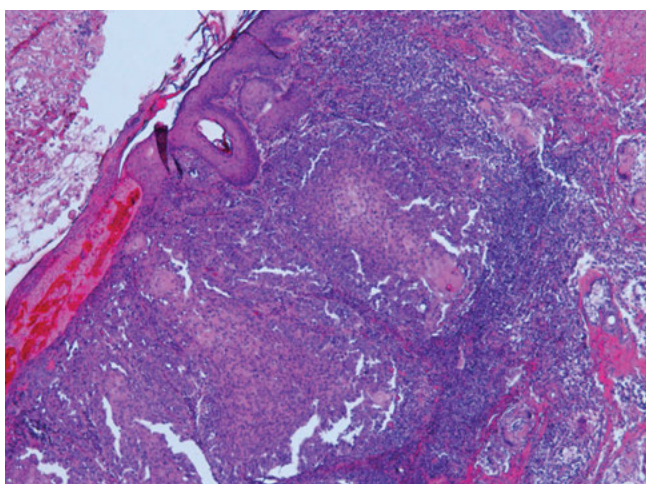
Obr. 10 • Aktinická keratóza s „clearcell“ ložiskami (HE, 100x)



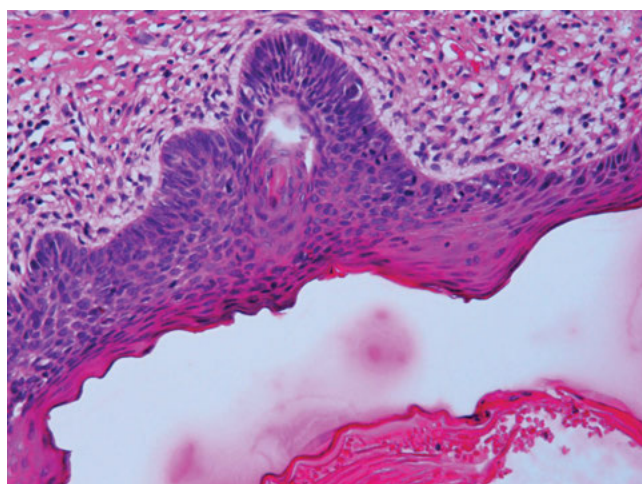
Obr. 11 • Detail „clearcell“ aktinickej keratózy (HE, 400x)



Obr.12 • Bowenoidný typ aktinickej keratózy „carcinoma in situ“ (HE, 200x)



Obr. 13 • Skvamocelulárny karcinóm v teréne aktinickej keratózy (HE, 50x)



Obr. 14 • Aktinická keratóza s prechodom do ložiska bazocelulárneho karcinómu (HE, 100x)

Výskyt AK v materiáli Ústavu patologickej anatómie UK Bratislava JLF Martin v rokoch 2013– 2014

Vyšetřili sme 79 prípadov histologicky hodnotených ako aktinická keratóza. Išlo o excízie kože od 40 žien (vyšetřených 42 excízií) a 32 mužov (vyšetřených 37 excízií). Vek pacientov bol od najmladšej 38-ročnej ženy resp. 44-ročného muža až po 90-ročného muža

resp. 91-ročnú ženu. Priemerný vek bol u mužov 69 rokov a u žien 70 rokov. Lokalizáciu diagnostikovaných lézií sme zoradili do tabuľky č. 3 v oblastiach podľa topografických kódov, podľa ktorých sa zaraďujú karcinómy kože (C44.0-9) resp. benigne nádory kože (D23.0-9). Ani jeden z nádorov nezasahoval do viacerých definovaných oblastí (.8 – 0) a žiadnej lézii nechýbalo topografické zaradenie (.9 – 0).

Tabuľka č. 3 • Lokalizácia diagnostikovaných aktinických keratóz u mužov a žien

Lokalizácia	Muži	Ženy
.0 (pera)	2	4
.1 (mihalnica)	0	1
.2 (ušnica)	2	0
.3 (nešpecifikovaná časť tváre)	15	25
.4 (hlava a krk)	13	1
.5 (hrudník)	1	0
.6 (horná končatina)	3	7
.7 (dolná končatina)	1	4
Spolu	37	42

V biopsicky vyšetřených 79 AK sme v 16 prípadoch (20,2 %) zistili aj niektorý z epidermálnych karcinómov kože a to „carcinoma in situ“,

skvamocelulárny karcinóm, bazocelulárny karcinóm a v jednom prípade metatypický karcinóm (Tabuľka č. 4).

Tabuľka č. 4 • Nález karcinómov v teréne aktinickej keratózy

Typ	Muži	Ženy
AK + CIS	4	3
AK + SCC	2	1
AK + BCC	2	3
AK + iné (metatypický CA)	1	0
Spolu	9	7

Diskusia

Vznik skvamocelulárneho karcinómu (SCC) na podklade AK je veľmi častý (viac ako 80 %) [10]. Výskyt SCC na podklade AK sme zistili aj v našom sledovaní, avšak v 7 prípadoch išlo o CIS a v troch prípadoch o invazívny SCC. Pri tejto malignizácii sa predpokladá delécia chromozómu 9p21, pri kódovaní p16 tumor supresorového génu (CDKN2A). Taktiež býva prítomná aktivácia rasonkogénu regulujúceho stratu p53 tumor supresorového génu a úbytok zápalovej celulizácie v AK, čo môže byť predpokladom vzniku invazívneho karcinómu [5, 6, 7, 11]. Nadprodukcia p16 sa spája so vznikom CIS, avšak nie je dokázaná pri

vzniku AK. UV žiarením indukovaná imunosupresia taktiež môže zohrávať úlohu pri vzniku karcinómu, ale táto rola nie je detailne preskúmaná. Existujú štúdie, v ktorých sa zistilo, že pacienti s transplantáciou obličiek majú zvýšené riziko vývoja AK s transformáciou do SCC [2].

V súčasnosti neexistuje žiadny dôkaz pre vznik AK a jej karcinomatóznú premenu spôsobenú Epstein-Barrovej vírusom, alebo herpesvírusom 8, avšak dokázané je široké spektrum HPV typov u AK, a to tak u imunokompetentných, ako aj imunosuprimovaných pacientov. Tieto vírusy bývajú detegované iba v najpovrchnejších vrstvách epidermy [2, 12].

Existujú pestré histopatologické fenotypy AK. Všetky obsahujú črty epitelovej dysplázie a to od miernych zmien v dolnej tretine epidermy, až po „carcinoma in situ“ (CIS), často s povrchovými ložiskami parakeratózy. Pokus určiť stupeň dysplázie ako keratinocytová intraepidermálna neoplázia (KIN) v prípadoch AK, analogicky, ako sa určuje CIN u čapíka maternice, nemá význam, ako opakovane zistili viaceré výskumné tímy. KIN nemusí byť prítomná v predchodoch vzniku invazívneho SCC z AK [2, 10, 13].

Jedným z osobitých typov AK je jej hyperkeratotická/hyperplastická forma. Typické pre túto formu AK je hrubá vrstva alterujúcej parakeratózy a kompaktnej ortokeratózy. Ložiská dysplastického epitelu sa striedajú s ložiskami epitelu bez dysplázie so „zátkovaním“, zvyčajne v oblasti folikulárnych ostíí a ostíí potných žliaz (Freudentalov tunel či „Freudenthaltunnel“). Ďalším typom AK je proliferatívna aktinická keratóza s typickým „budding“, čo znamená proliferácia okrúhlych (púčikov) výbežkov epidermy do papilárnej dermy. Niektoré AK sú atrofické a niektoré majú známky akantolýzy. Táto akantolytická (pseudoglandulárna) forma AK môže niekedy pripomínať m. Darier. V prípadoch, keď v celej hrúbke epidermy AK nachádzame dysplastické keratinocyty, léziu klasifikujeme ako Bowenoidný typ AK alebo „carcinoma in situ“. Bowenoidný typ AK je spojený so stratou desmozómov a hemidesmozómov, čo je príčinou agresívnejšieho správania sa tohto typu AK. Typ AK označovaný ako „jasno bunkový typ AK“ (clearcell AK), vyjadruje väčšiu prítomnosť glykogénu, čo je niekedy dôkazom pre epidermolytický typ AK [1, 2].

Derma pod AK a v okolí takmer vždy ukazuje výrazné zmeny solárnej elastózy (bazofilnej degenerácie) a ektatické cievy horného vaskulárneho plaxu. Obligátnou súčasťou všetkých typov AK je výrazná prevažne lymfocytová alebo zmiešaná lymfocytovo-histiocytová zápalová infiltrácia hornej dermy. Táto celulizácia často prekrýva zmeny na úrovni dermo-epidermovej junkcie, ako napr. vakuolárnu dystrofiu bazálnych buniek epidermy a výskyt apoptotických (cytoïdných) teliesok. Tieto zmeny charakterizujú tzv. lichenoidnú AK. V rámci diferenciálnej diagnózy od iných lichenoidných zmien kože je dôležitý výskyt atypických jadier v keratinocytochlichenoidnej AK. Pagetoidný typ AK je zriedkavý a keď je prítomný, ide zvyčajne o CIS. Histopatologický obraz pagetoidnej AK je charakterizovaný výskytom jednotlivých dysplastických keratinocytov, alebo ich drobných skupiniek v epiderme. Pripomína extra mammárnu Pagetovu chorobu, od ktorej by mala byť takáto AK diferenciálno-diagnosticky odlišená [1, 2, 9, 11].

Literatúra

1. James, C., Crawford, R.I., Martinka, M., Marks, R.: Actinickeratosis In: Pathology and Genetics Skin Tumours, Ed. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A., World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press Lyon 2006, 30 – 33.
2. Calonje, E., Brenn, Th., Lazar, A., McKee, P.H.: Tumoursofthesurfaceepithelium. In: McKee Pathology of the skin. Rd. Calonje, E., Brenn, Th., Lazar, A., McKee, P.H.: 4th Ed. ElsevierLimited 2012, 1076 – 1150.
3. Poláková, K.: Účinky topického imunomodulárotu (imiquimodu) v liečbe aktinickej keratózy. Dermatol. Prax, 2009, 3(4):148 – 150.
4. Salasche, S.J.: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am AcadDermatol. Jan 2000; 42(1 Pt 2):4 – 7.

AK môže byť pigmentovaná. Melanín býva nepravidelne zvýšený v množstve v bazálnej časti epidermy, ako aj v keratinocytoch a v histiocytových melanofógoch dermy, čo niektorí autori označujú ako pigment šíriaca AK. V takýchto prípadoch je potrebné byť opatrný pri bioptickéj diagnostike a jednoznačne odlišiť túto léziu od in situ melanómu lentigo maligna (LM). Najspoľahlivejšie vylúčime LM použitím imunohistochemických postupov, teda negatívnou S-100 proteínu, antigénu Melan A a HMB-45. AK vznikajúce u imunosuprimovaných pacientov sú často výrazne hyperkeratotické, s konfluujúcou vrstvou parakeratózy a početnejšími mitózami. Početné mitózy charakterizujú tiež AK u mladších pacientov, najmä mužov. V posledných rokoch sa zistila korelácia medzi expresiou tenascinínu a výskytom stupňa dysplázie v AK [1, 14].

Diferenciálna diagnostika

Najbežnejším problémom v praxi je histopatologické odlišenie proliferujúcej AK od incipientného SCC. Takmer všetky patologické črty sú u oboch lézií podobné (atypické keratinocyty, „single“ alebo v malých skupinkách), s výraznou stromálnou reakciou, ktorá môže prekryť mikroinvazivitu SCC). Pri podozrení na malígnu zvrat AK je potrebné vykonať sériové zrezanie lézie. Vykonáva sa to aj v tých prípadoch, keď v klinickej praxi odlišenie týchto dvoch lézií nie je až tak významné, pretože obidve lézie sa extirpujú kompletne „in toto“.

Odlišenie AK od superficiálneho BCC je tiež niekedy komplikované. Definitívne pomôže imunohistochemický dôkaz bcl-2 a Ber-EP4. Obidve metódy sú pozitívne u BCC a negatívne u AK [1, 2, 9, 12, 13, 14].

Záver

Považovať aktinickú keratózu napr. s minimálnou dyspláziou keratinocytov za počínajúci karcinóm by nebolo vhodné. Klinický vývoj AK môže pretrvávajúť veľmi dlhú dobu bez zmeny, ba dokonca môže spontánne regresovať, čo nie je bežné pri pravých neopláziách [13]. V klinickej praxi je dôležité AK rozpoznať a postupovať podľa platných ablatívnych či neablatívnych liečebných modalít. V prípade pozitívnej biopsie s nálezom karcinómu v AK je potrebné pacienta dispenzarizovať a poučiť o preventívnych zmenách v životnom štýle.

5. Kanellou, P., Zaravinos, A., Zioga, M., Stratigos, A., Baritaki, S., Soufla, G. et al.: Genomic instability, mutations and expression analysis of the tumour suppressor genes p14(ARF), p15(INK4b), p16(INK4a) and p53 in actinic keratosis. *CancerLett.* Jun 8 2008; 264(1):145 – 161.
6. Einspahr, J., Alberts, D.S., Aickin, M., Welch, K., Bozzo, O., Grogan, T., Nelson, M.: Expression of p53 protein in actinic keratosis, adjacent, normal-appearing, and non-sun-exposed human skin. *CancerEpidemiolBiomarkersPrev* 1997, 6(8), 583 – 587.
7. Stanimirovič, A., Čupič, H., Bošnjak, B., Krušlin, B., Belicza, M.: Expression of p53, bcl-2 and growth hormone receptor in actinic keratosis, hypertrophic type. *ArchDermatolRes*, 2003, 295:102 – 108.
8. Dan, X., Ruihong, Y., Hua, G., Tongyun, L., Ying, T., Zhi, Y., Li, H.: The effect of ultraviolet radiation on the transforming growth factor beta1/Smads pathway and p53 in actinic keratosis and normal skin. *ArchDermatolRes*, 2013, 305(9), 777 – 786.
9. Coleman, N.M., Reed, J.A.: Actinic keratosis Pathology: 20. 04. 2015 <http://emedicine.medscape.com/article/1976538-overview>
10. Burgdorf, W., Plewig, G., Wolff, H., et al.: *Braun-Falco's Dermatology*. : 3rd ed. Heidelberg: Springer – Verlag, 2009. 1712 s., ISSN.
11. Grizzle, W., Srivastava, S., Manne, U.: The biology of incipient, pre-invasive or intra epithelial neoplasia. *CancerBiomark.* 2011. 9 (1 - 6), s. 21 – 39.
12. Macbeth, A., Grindlay, D., Williams, H.: What's new in skin cancer? An analysis of guidelines and systematic reviews published in 2008-2009. *ClinExpDermatol.* 2011, 36 (5), s. 453 – 458.
13. Bartoš, V., Adamicová, K., Pěč, M.: Aktinická keratóza: poznatky o biologickom správaní a klinicko-patologických aspektoch ochorenia z pohľadu bioptika. *PraktLék*, 2011, 91(11) s. 648 – 652.
14. Helm, K., Findeis-Hosey, J.: Immunohistochemistry of pigmented actinic keratoses, actinic keratoses, melanomas in situ and solar lentiginos with Melan-A. *J CutanPathol.* Oct 2008;35(10):931 – 934.

Kožná amyloidóza

Skin Amyloidosis

Adamicová, K.¹, Kováčová-Gajanová, J.², Fetisovová, Ž.³, Péč, J.³, Péč, M.⁴

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

²Kožné oddelenie NsP Poprad

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

⁴Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: adamicova@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Amyloidóza je ochorenie, ktoré sa klasicky v patológii zaraďovalo medzi bielkovinové dystrofie. V súčasnosti nové ultraštruktúrne, biochemické a iné multidisciplinárne poznatky priniesli nové kritéria do diagnostiky tejto skupiny chorôb. Prejavujú sa tvorbou extracelulárnych depozitov patologického fibrilárneho proteínového materiálu.

Autori opisujú prípad kožnej amyloidózy na základe bioptického vyšetrenia excízie z postihnutej kože. Pri diferenciálnej diagnostike použili tak základné, ako aj špeciálne farbiace a fluorescenčné metódy, a tiež polarizované svetlo mikroskopu, na jednoznačný dôkaz amyloidu v derme.

V špeciálnych farbiacich metódach sa konžskou červenou detegovala pozitívna (+++) reakcia a tioflavínom T vo fluorescencii bola výrazne pozitívna reakcia viditeľná v derme aj v cievnych stenách (+++). Aj typická zelenožltá žiariaca pozitivita v polarizácii použitej na preparáty farbené konžskou červenou (++) svedčila o amyloide.

Teoretická časť práce uvádza stručné zhrnutie novších poznatkov v definovaní amyloidózy, štruktúrnych poznatkov o amyloide, o patogenéze amyloidózy, ako aj o klasifikáciách amyloidózy. Podstatným záverom je odporúčanie, že pacient, u ktorého je zistená a biopticky potvrdená amyloidóza, by mal byť vyšetrený najmä z hľadiska širokého spektra nádorových a chronických zápalových chorôb.

Kľúčové slová: amyloid, kožná amyloidóza, proteín AL, proteín AA, nodulárna kožná amyloidóza

Abstract

Amyloidosis is a disease which used to be traditionally included in pathology among protein dystrophies. At present, the latest ultrastructural, biochemical and other multidisciplinary knowledge has provided new criteria in the diagnosis of this group of diseases. They are manifested by the production of extracellular deposits of fibrillar protein material.

The authors describe the case of skin amyloidosis based on bioptic examination of the excision from the affected skin. In the differential diagnosis both basic and special staining and fluorescent methods were used, as well as polarised microscope light to prove clearly the presence of amyloid in the skin.

In special staining methods the Congo red detected positive (+++) reaction and with tioflavin T in fluorescence clearly positive reaction was visible in the skin as well as in vascular walls (+++). Also typical green-yellow shining positivity in the polarisation used in the samples stained with the Congo red (++) showed the presence of amyloid.

The theoretical part of the work presents a brief summary of the latest knowledge defining amyloidosis, structure of amyloid, amyloidosis pathogenesis as well as classification of amyloidosis. Essential part of the conclusion is a recommendation that the patient found with bioptically confirmed amyloidosis should be examined from the point of view of a wide spectrum of tumor and chronic inflammatory diseases.

Key words: amyloid, skin amyloidosis, AL protein, AA protein, nodular skin amyloidosis

Úvod

Amyloidózy všeobecne sú ochorenia charakterizované lokálnym alebo systémovým vytváraním extracelulárnych depozitov fibrilárneho proteínového materiálu – amyloidu. V postihnutom tkanive sa prítomnosť amyloidu prejavuje vo forme priesvitnej tvrdej amorfnej hmoty, s určitými tinkčnými vlastnosťami. Pre amyloidózu je typická eozinofília, afinita ku konžskej červenej, metachromázia pri farbení kryštálovou fialovou alebo metylovou fialovou

a afinita k fluorochrómovým farbivám, ako je napr. tioflavín T. Aj reakcia PAS môže byť pozitívna, napriek bielkovinovému základu substancie [1].

Definícia amyloidózy

Definícia amyloidózy je jednoznačná, pretože pojem amyloidóza necharakterizuje iba jednu klinicko-patologickú jednotku, ale ide o názov celej skupiny heterogénnych

chorobných stavov. Tak ako pojem amyloidóza neoznačuje iba jednu nozologickú jednotku, ani amyloid nepredstavuje jedinú látku [2].

Štruktúra amyloidu

Amyloid nie je jedinou látkou, ale predstavuje rozličné biochemicky a imunologicky odlišné typy. Jeho vláknitá ultraštruktúra v konfigurácii β pri difrakcii röntgenovým žiarením je spoločná všetkým typom amyloidu. Ultraštruktúra amyloidu je celkom odlišná ako štruktúra kolagénových, retikulínových, elastických a iných známych vlákien. Napriek odlišnému chemickému zloženiu ukazuje elektrónovo mikroskopické vyšetrenie nevyhnutne sa tyčinkové fibrily dlhé 100 – 300 nm, s priemerom 7,5 nm, ktoré sú zložené z filamentózných subštruktúr. Fibrily amyloidu sa zhlukujú do voľného mriežkovitého tvaru. Toto usporiadanie je príčinou dvojlozmosti a spolu s nevláknitou zložkou sú zodpovedné za metachromáziu pri histologickom farbení. Okrem vláknitej zložky obsahuje amyloid menší podiel nevláknitej pentagonálnej látky, tzv. P-komponent. Ten je identický s fyziologicky sa vyskytujúcim sérovým glykoproteínom, sérovým P-komponentom amyloidu (SAP), ktorý sa špeciálnymi imunohistochemickými postupmi dá dokázať v amyloide. Keďže tento P-komponent amyloidu sa dá dokázať v bazálnych membránach kapilár, potných žliaz a na elastických vláknach, zdá sa, že sa vyskytuje aj v normálnej koži [3].

Fibrilárne proteíny predstavujú asi 95 % amyloidového materiálu. Z praktických dôvodov sa proteíny, ktoré tvoria amyloidové fibrily u ľudí v rôznych chorobných jednotkách, triedia nasledovne:

- **Proteín AL** (amyloid ľahkých reťazcov), najčastejšie odvodený z lambda a dvojnásobne zriedkavejšie z kappa ľahkých reťazcov. Je sekvenčne homológný. Tento typ proteínu je produkovaný bunkami secerujúcimi imunoglobulíny, a preto sa dáva do súvislosti s dyskráziou plazmatických buniek a je priradený k primárnej systémovej amyloidóze.
- Proteín AA je fibrilárny proteín odvodený z väčšieho prekursorového proteínu v sére nazvaného SAA (sérový proteín asociovaný s amyloidom) a na rozdiel od proteínu AL sa pri ňom nezaznamenala sekvenčná homológia. SAA fibrilárny proteín sa vyskytuje v sekundárnej amyloidóze, ktorá zahŕňa najširšiu skupinu ochorení spájaných s amyloidózou. Ostatné proteíny sa nachádzajú v rozličných klinických stavoch sprevádzajúcich amyloidózu [4].

Nefibrilárne komponenty predstavujú asi 5 % amyloidového materiálu. **Amyloid P** (AP-komponent) je prítomný vo všetkých typoch amyloidu. **Apolipoproteín E** (ApoE) je regulátorom metabolizmu lipoproteínov, nachádza sa vo všetkých typoch amyloidu a spomína sa pri vzniku Alzheimerovej choroby. **Sulfátované glykozaminoglykány**

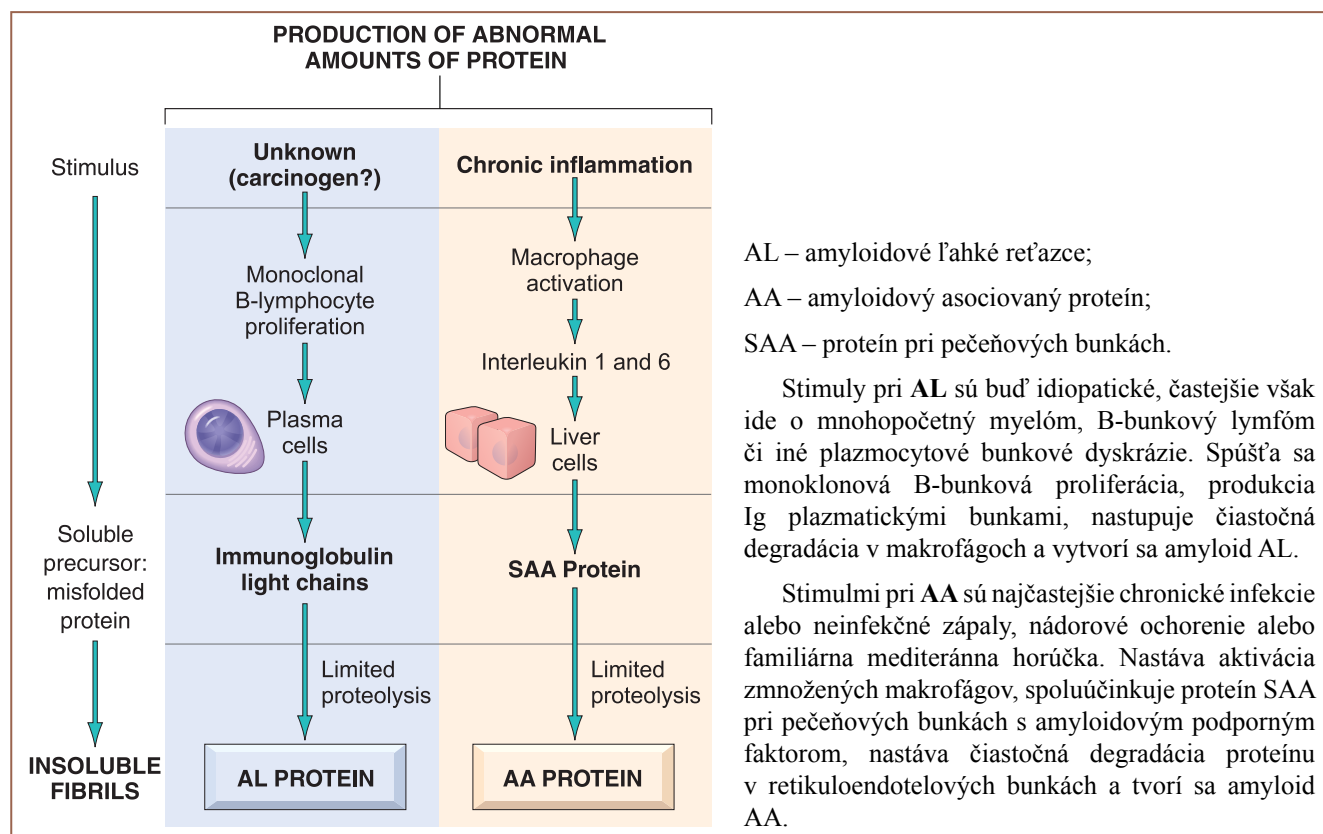
(GAG) sú súčasťou matrixových proteínov vo všetkých typoch amyloidu. **Alfa 1-antichymotrypsín** je prítomný vo všetkých prípadoch ukladania AA, ale nie v primárnej amyloidóze. **Proteín X** je prítomný vo všetkých prípadoch priónovej choroby [4, 5].

Patogenéza amyloidózy

Amyloidóza je multifaktoriálny proces, pri ktorom sa pri rozličných typoch amyloidu uplatňujú rôzne mechanizmy. Zjednodušene, patologická fibrilárna forma proteínu β -štruktúry (štruktúry „skladaného listu“, beta „pleated sheets“) vzniká agregáciou pôvodne solubilnej (degradovateľnej) formy proteínu s primárne alebo sekundárne výrazne zastúpenou β -štruktúrou do fibrilárnej formy rezistentnej na degradáciu. Podmienkou vzniku amyloidu je porušený životný cyklus proteínu so vznikom abnormálneho prechodného medzičlánku s β -štruktúrou s afinitou k fibrilárnej agregácii (Obr. 1). Ukazuje sa, že existujú proteíny s primárne vysokou afinitou k fibrilárnej agregácii a iné proteíny, ktoré sa stávajú amyloidogénnymi až po indukciu β -konfigurácie. Amyloidóza vznikajúca na báze priónov sa vysvetľuje zmenou konfigurácie α na β -interakciu normálneho α s patologickým priónom β . Vzniknuté fibrily poskladané z β -štruktúry významne podporuje aj prítomnosť vysoko komplexnej molekuly sérového amyloidového proteínu P (SAP). Vlákniť bielkovina amyloidu je označovaná ako komponent F, ďalší jej komponent P je tvorený bielkovinami a polysacharidmi krvnej plazmy. Obidva komponenty sa pevne spájajú s ďalšími hematogénnymi derivátmi (fibrinóm, imúnnymi komplexmi a lipidmi) a s chondroitínsulfátom. Ukladanie amyloidu v tkanivách nastáva buď v oblastiach retikulárnych vlákien a bazálnych membrán (periretikulárne), alebo pozdĺž kolagénových vlákien, napr. v cievnych stenách (perikolagénovo). Parenchýmové bunky amyloidu neobsahujú [4, 5, 6].

Klasifikácia amyloidóz

V súčasnosti existuje niekoľko rozdelení amyloidóz podľa rozličných hľadísk (Tabuľka č. 1). Jednotlivé medicínske odbory niekedy používajú vlastné rozdelenia, na základe nimi vybraných kritérií (Tabuľka č. 2). Ešte nedávno sa historicky rozlišovala iba primárna a sekundárna amyloidóza, ktorej vznik úzko súvisel s chronickými zápalovými ochoreniami. So vzrastom vedomostí o presnom biochemickom charaktere ochorení spojených s ukladaním amyloidu zostavila Medzinárodná spoločnosť pre amyloidózu logickú a ľahko pochopiteľnú nomenklatúru založenú na charaktere hlavného proteínu, ktorý tvorí fibrily amyloidu (Tabuľka č. 3) [3], a to takto: názov amyloidového proteínu sa začína písmenom A (amyloid) a nasleduje skratka fibrilárneho prekursora (napr. TTR – transtretín). Ochorenie sa potom označuje napr. ako ATTR [4, 7, 8].



Obr. 1 • Patogenéza amyloidózy dvoch hlavných foriem amyloidových depozitov [1].

Tabuľka č. 1 • Možné spôsoby delenia amyloidózy (upravené podľa Mohan, 2010)

Delenie podľa	Rozdelenie do podskupín
príčiny	primárna, sekundárna
rozsahu amyloidových depozitov	systémová (generalizovaná), lokalizovaná
histologického obrazu	perikolagénová (primárna), periretikulínová (sekundárna)
klinickej lokalizácie	forma I (jazyk, srdce, črevo, svaly, koža, nervy)
	forma II (pečeň, slezina, obličky, nadobličky)
	zmiešaná forma (I a II)
tkaniva	mezenchýmová a parenchýmová
biochemických prekurzorových proteínov	špecifické typy sérových amyloidových prekurzorov

Tabuľka č. 2 • Klasifikácia amyloidóz z dermatologického hľadiska (podľa Braun-Falco, et al., 2001)

Primárne orgánovo viazané kožné amyloidózy
Lichenamyloidosis
Makulózna kožná amyloidóza
Nodulárna kožná amyloidóza
Špecifické formy
Sekundárne (asociované) orgánovo viazané kožné amyloidózy
Ukladanie amyloidu pri epitelových nádoroch (bazalióm, seboroická keratóza, aktinická keratóza)
Aktinické elastózy, pri terapii UVA
Sekundárne (asociované) kožné prejavy systémových amyloidóz
Amyloidózy typu AL pri lymfoproliferatívnych ochoreniach
Amyloidózy typu AA pri reaktívnych systémových ochoreniach
Amyloidózy typu AA pri hereditárnych ochoreniach
Iné formy

Tabuľka č. 3 • Označenie amyloidových proteínov, ich prekursorov, distribúcia, typ dedičnosti a postihnutie typických orgánov, resp. tkanív (upravené podľa Sipe, et al., 2012)

Amyloidový proteín	Prekursor	Distribúcia	Typ dedičnosti	Syndróm/orgány
AL	ľahké reťazce Ig	S,L	Z	primárna
AH	ťažké reťazce Ig	S	Z	
A β 2M	β 2-mikroglobulín	S	Z	chronická dialýza
ATTR	transtyretn	S,L	Z,H	senilná
AA	Apo sérový amyloid A	S	Z	sekundárna
AApoAI	ApoAI	S,L	H	obličky, pečeň, srdce
AApoAII	ApoAII	S	H	obličky, srdce
AApoAIV	ApoAIV	S	Z	spojené so starnutím
AGel	gelsolín	S	H	fínska
ALys	lyzozým	S	H	obličky, pečeň, slezina
ALect2	leukocytový chemotaktický faktor 2	S	Z	obličky
AFib	A α reťazec fibrinogénu	S	H	obličky
ACys	cystatín C	S	H	cerebrálna angiopatia
ABri	ABri proteínový p.	L	H	britská familiárna demencia
ADan	ADan	L	H	dánska familiárna demencia
A β	A β	L	Z,H	Alzheimerova choroba
APrP	priónové proteíny	L	Z,H	CJD
ACal	prokalcitonín	L	Z	nádory tyreoidey
AIAPP	ostrovčekový amyloidový polypeptid	L	Z	pankreas (DM, inzulínóm)
AANF	atriálny triuretický peptid	L	Z	srdce
APro	prolaktín	L	Z	adenohypofýza
AIns	inzulín (exogénny)	L	Z	v mieste aplikácie inzulínu
ASPC	surfaktant (pľúcny)	L	Z	pľúca
AGal7	galektín 7	L	Z	koža
ACor	korneodesmozín	L	Z	epitel rohovky, vlasové folikuly
AMed	lactadherin (medin)	L	Z	senilná aorta (media)
Aker	keratopitelín	L	H	dystrofia rohovky
ALac	laktoferín	L	Z	rohovka
AOaap	odontogénny s ameloblastómom asociovaný proteín	L	Z	pri kalcifikovaných odontogénnych nádoroch
ASemil	semenogelín I	L	Z	vesiculaseminalis
ATau	tau	L	Z	demencia
AEnf	enfuvirtid	L	Z	iatrogénne

Legenda: S – systémové postihnutie, L – lokalizovaná forma, Z – získané a H – hereditárne ochorenie

Bioptická kazuistika

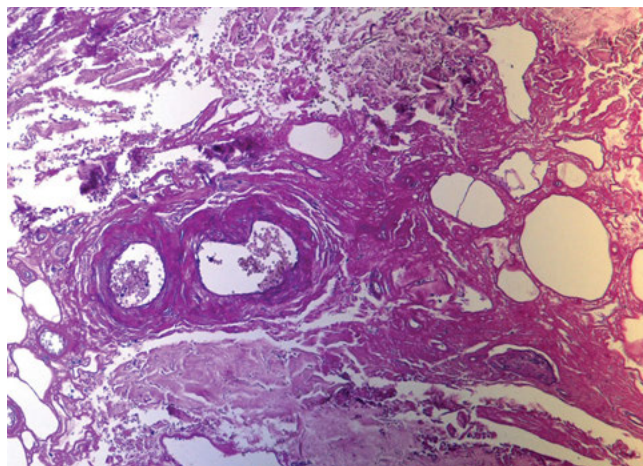
U 63-ročnej pacientky sa excidovala časť kože s hlbokým podkožím z oblasti lézie lokalizovanej v extenzorovej časti ľavého predkolenia. Na sprievodnom liste týkajúcom sa bioptického vyšetrenia bol uvedený klinický opis solitárneho tumorózneho útvaru ako erytematózne ložisko s infiltráciou,

ohraničené proti okoliu, s drsným, hrubým povrchom, bez exulcerácie povrchovej epidermy. Klinik suponoval suspektný morbus Bowen, resp. v diferenciálnej diagnostike folikulárnu mucinózu. Z nasledujúcej telefonickej konzultácie vyplynulo, že pacientka sa nelieči na diabetes mellitus ani nie je u nej známe nijaké nádorové ochorenie. Lézia sa neprejavovala svrbením.

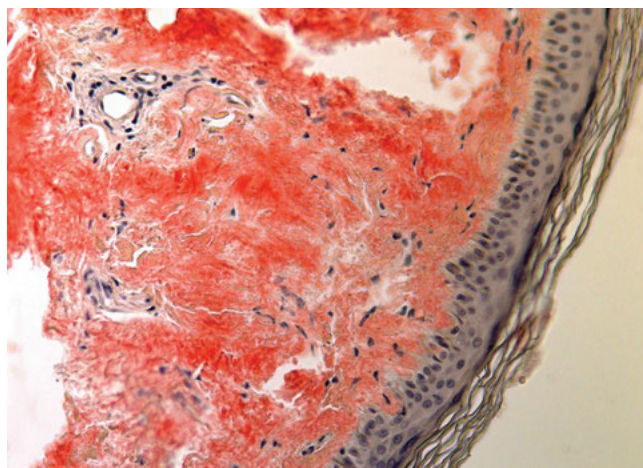
Bioptický náález

Excízia kože sa spracovala kompletne v početných rezoch. Na povrchu bola tenká atrofická epiderma s vyhladenou DEJ. Nad epidermou bola prítomná tenšia vrstva kompaktnejšej keratózy, bez parakeratózy. V epiderme sa nachádzala iba úplne mierna kavitácia bazálnych buniek, ľahko porušená stratifikácia, mierne posuny melanínu v bazálnej vrstve dokázané impregnáciou melanínu podľa Massona a Fontanu. Iba úplne ojedinele sa detegovalo apoptotické Civatteho teliesko. V hornej derme, ktorá bola výrazne rozšírená, sa nachádzali bezštruktúrové hyalínové a eozinofilné hmoty, prestupujúce kolagénové vlákna (Obr. 2). Cievky horného vaskulárneho plexu, najmä venuly, boli dilatované. Arterioly mali hrubú eozinofilnú hyalinizovanú stenu. V hlbokjej časti retikulárnej dermy, medzi hrubostennými cievami väčších kalibrov, sa nachádzali ložiská regresívne zmeneného tukového tkaniva a ložiská pletivovej metaplastickej kosti, s okolitým riedkym nešpecifickým zápalom chronického typu, ako aj poprašok dystrofickej kalcifikácie (Kossa+), v ďalších rezoch aj ložiská krvácania do dermy.

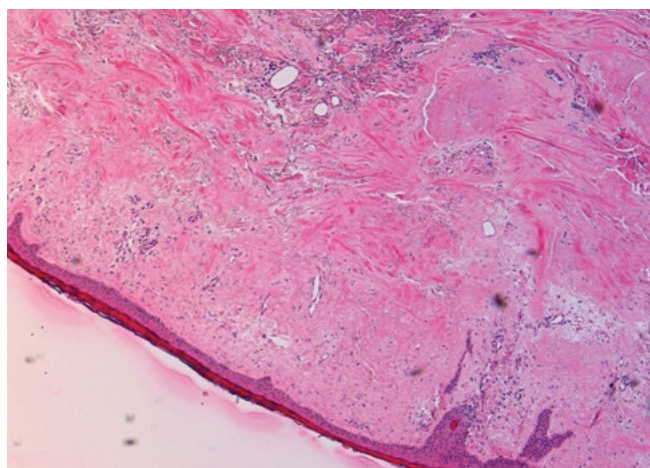
Elastika, detegovaná metódou podľa Lawsona, bola zachovaná iba vo zvyškových fragmentoch a v nepravidelne usporiadanej derme boli akumuláty homogénneho bezštruktúrového materiálu v derme a stene ciev výrazne PAS-pozitívne (Obr. 3). Pri ďalších špeciálnych farbiaciach metódach sa kožskou červenou detegovala pozitívna (+++) reakcia (Obr. 4) a tioflavínom T vo fluorescencii bola výrazne pozitívna reakcia viditeľná v derme aj v cievnych stenách (+++) (Obr. 5, 6). Aj typická zelenožltá žiariaca pozitivita v polarizácii použitej na preparáty farbené kožskou červenou (++) svedčila o amyloide (Obr. 7). Pri imunohistochemickom vyšetrení ľahkých reťazcov kappa a lambda sa v patologickom materiáli zaznamenala iba slabá pozitivita (+/-). Keratínové filamente vizualizované polyklonálnym cytokeratínom sa nedetegovali.



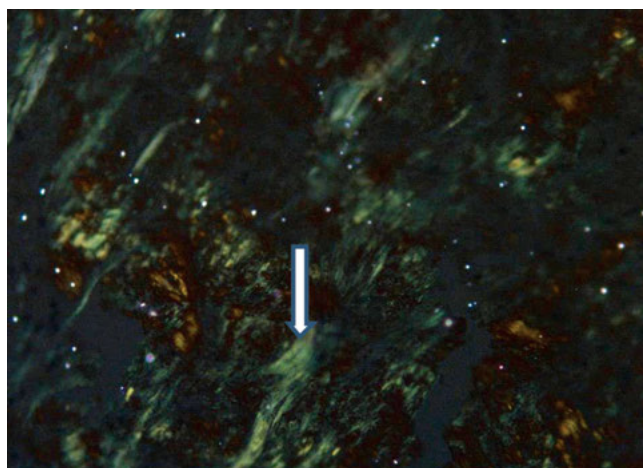
Obr. 3 • Amyloidóza kože. Stredne veľké cievky dermy s homogenizovanou a zhrubnutou stenou (PAS+, 200x). (Vlastný materiál)



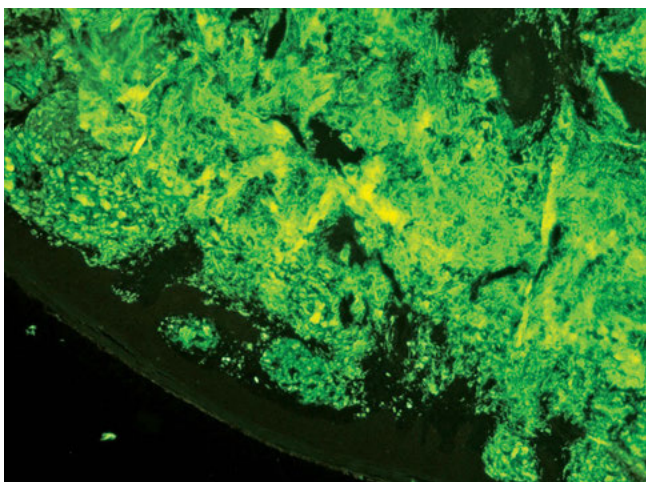
Obr. 4 • Amyloidóza kože. Homogenizovaná derma vo farbení kožskou červenou. Oranžovočervené sfarbenie je typické pre amyloid (KČ, 150x). (Vlastný materiál)



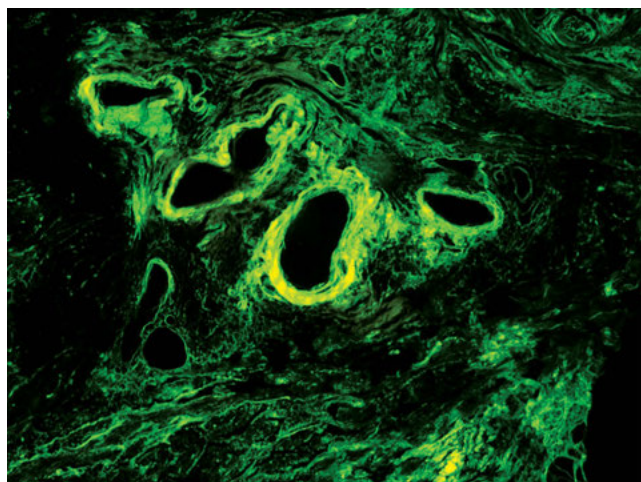
Obr. 2 • Amyloidóza kože. Histologický obraz excízie z kože. Tenká epiderma, hyperkeratóza na povrchu, hladká DEJ a homogenizovaná až hyalinizovaná derma s redukcíou kožných adnexas. (HE, 100x). (Vlastný materiál)



Obr. 5 • Amyloidóza kože. „Greenapple“ v polarizovanom svetle. Preparát zafarbený kožskou červenou v prípade pozitívnej detekcie dáva po zobrazení v polarizovanom svetle zelenožltý dvojlom (polarizované svetlo, KČ, 240x). (Vlastný materiál)



Obr. 6 • Amyloidóza kože. Depozity amyloidu v derme po aplikácii priamej imunofluorescenčnej metódy tioflavínom T. Amyloid po naviazaní tioflavínu T svieti výrazne zelenožltlo (120x). (Vlastný materiál)



Obr. 7 • Amyloidóza kože. Depozity amyloidu v derme a najmä v stenách ciev (tioflavín T, 150x). (Vlastný materiál)

Záver bioptického vyšetrenia

Išlo o kožnú amyloidózu najpravdepodobnejšie typu AL. So zreteľom na lokalizáciu patologických depozitov sa po klinickom anamnestickom doplnení informácie o chýbaní svrbenia a tumoriformného charakteru lézie nález uzavrel ako nodulárna kožná amyloidóza.

Diskusia

Keď Rudolf Virchow v roku 1854 zaviedol do všeobecnej patológie termín „amyloid“ (amylon = podobajúci sa škrobu), tento pojem už v biológii použil Matthias Schleiden v roku 1838 a v roku 1842 Karel Rokytanský pri definovaní patologických tkanivových depozitov, ktoré sa farbili podobne ako rastlinný škrob a celulóza, ak sa na ne pôsobilo jódom [9]. V originálnych prácach depozity amyloidu v makropatológii, v orgánoch a tkanivách opísal Rokytanský ako voskové alebo masné či olejnaté. Virchow v mikroskopickom obraze nazýval depozity amyloiduamorfne či hyalínové. Tento autor ako prvý použil reakcie na dôkaz amyloidu v tkanive (Virchowova metóda I/jódová – Lugolov roztok = amyloid s mahagónovou farbou a Virchowova metóda II/jódsírová – Lugolov roztok a potom 10 % kyselina sírová = modrozelený amyloid; 10). Histologicky sa dodnes používa ako farbivo na dôkaz amyloidu konžská červená. Prvý ju opísal Paul Bottinger v roku 1883. V roku 1922 metódu farbenia amyloidu konžskou červenou zdokonalil Hermann Bennhold. Keďže o dôkaze konžskej červenej v súvislosti s niekedy slabou a neistou pozitivitou prebiehali v praxi diskusie, použil Bennhold v roku 1920 na toto farbenie polarizačný mikroskop a zistil, že konžskou červenou zafarbený amyloid dáva v polarizácii typický jablkovozelený dvojdom. Neskôr, okolo roku 1950, sa zistila pozitívna reakcia amyloidu tioflavínom T, produkujúca intenzívnu žltozelenú fluorescenciu. V roku 1959 sa elektrónovou mikroskopiou zistila ultraštruktúra amyloidu, ktorá ukázala,

že sa skladá z nevetviacich sa fibríl širokých 8 – 10 nm, pozostávajúcich z protofilamentov detegovateľných pri ešte väčšom rozlíšení. Transmisná elektrónová mikroskopia mala významnú úlohu pri objasnení trojrozmernej štruktúry týchto makromolekulových agregátov a pri definovaní medziproduktov vrátane malých oligomérov a amorfných agregátov. V niektorých prípadoch môžu byť fibrily amyloidu aj ďalej definované pomocou imunofluorescencie imunoenzymatickými technikami alebo imunoelektrónovou mikroskopiou. Ultraštruktúrne a chemické analýzy odhalili komplexný charakter amyloidu. Je zjavné, že na základe morfológických a fyzikálnych vlastností sú si všetky formy amyloidu podobné; v skutočnosti predstavujú chemicky heterogénne látky. Aj v prípade opísanom v tomto príspevku bol amyloid dokázaný klasickými špeciálnymi metódami laboratórneho dôkazu [9, 10].

Histologické vyšetrenie bioptického materiálu je najčastejším spôsobom, ako dokázať amyloid v koži či iných postihnutých tkanivách. Netreba zabúdať na to, že kým v obličkovej alebo rektálnej biopsii je zachytenie amyloidózy spoľahlivé, v koži a gingíve môžu byť výsledky farbenia nedostatočné [4]. V prípade nodulárnej kožnej amyloidózy prezentovanej v tomto príspevku sa depozity amyloidu detegovali v celom rozsahu dermy až k podkožiu. Vynechal sa len úzky pás papilárnej dermy. Typická bola akcentácia okolo krvných ciev a adnexov, postihnuté boli aj steny kožných ciev a okolie bazálnej membrány potných žliaz. Od podobne sa znázorňujúcich ochorení kože v HE, napr. hyalinosiscutis, antodermia, naevuslipomatosus či lymfoproliferatívneho ochorenia [2], podobne ako klinikom supponovaná diagnóza v prípade týkajúcom sa tohto príspevku – suspektný morbus Bowen alebo folikulárna mucinóza, sa môžu spoľahlivo odlišiť na základe jemných histologických charakteristík, po doplnení špeciálnych farbiacich metód, na ktoré treba myslieť pri uzatváraní takého prípadu.

Záver

Autori, ktorí pracujú s ochoreniami typu amyloidóz, sa zhodujú v tom, že na toto komplikované dystrofické ochorenie treba myslieť u každého pacienta s nefrotickým syndrómom, pri infiltratívnej kardiomyopatii, periférnej neuropatii, hepatomegálii, príznakoch intestinálnej pseudoobštrukcie, ale predovšetkým pri B-bunkových a plazmatických dyskráziách rozličného druhu a pri mnohopočetnom myelóme, ktorý je

druhým najčastejším zhubným hematologickým ochorením a môže latentne prebiehať niekoľko rokov. Keď patológ deteguje amyloid v tkanive bez známych biochemických či klinických súvislostí, treba, *viceversa*, podrobiť pacienta dôkladnému vyšetreniu po nádorových a chronických zápalových ochoreniach. Pre bežnú prax treba opakovať, že zásadným a jednoznačným dôkazom amyloidu v koži zostáva bioptická verifikácia tohto patologického produktu.

Literatúra

1. Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Mitchell, R.N.: RobbinsBasicPathology, 8th ed. Philadelphia:SaundersElsevier, 2007. s. 946.
2. Pock, L.: Kožní amyloidózy. Čes.-slov. Derm., 2007, 82(5), s. 245 – 253.
3. Sipe, J.D., etal: Amyloid fibril protein nomenclature: 2012. Recommendation from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid 2012, 19(4), s. 167 – 170.
4. Mohan, H.: Patológia, prvé slovenské vydanie. Balneotherma, 2010. s. 966. ISBN 978-80-970156-6-4.
5. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H.: Dermatológia a venerológia. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2001, s. 1056 – 1065. ISBN 3-540-53542-X.
6. Skálová, A.: Amyloidóza – misfolded proteins disease. <http://www.i-med.sk/moodle/form/pages/texty.php?id=1185&page=19>.
7. Ryšavá, R.: Systémové amyloidózy a jejich léčba. Praha:Maxdorf, 2013. ISBN 978-80-7345-341-1.
8. Gajanová-Kováčová, J.: Kožné prejavy amyloidózy. Špecializačná práca. Martin: JLF UK, 2014. s. 70.
9. Sipe, J.D., Cohen, A.S.: History of the Amyloid fibril. J of StructBiol, 2000, 130, s. 88 –98.
10. Thomas, C., etal: SandritterMacropathology. 5th ed. B.C.DeckerInc. Toronto, Philadelphia, 1990. s.355. ISBN 1-55664-205-9.

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



Dvojkřídlovce spôsobujúce myiázy u človeka

Diptera species as the cause of Myiasis in human

Straka, V.

Slovenská entomologická spoločnosť pri SAV v Bratislave
RNDr. Vladimír Straka, ul. Gogoľova 10/30, 036 01 Martin, SR

korešpondencia: 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 proteolitické 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 hosť. 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 obligatórne, kedy konkrétny druh dvojkrídlovca 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. Obligatórne 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 dvojkrídlovca, 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 dvojkrídlovca, ktorý by sa vo svojom vývoji zameriaval len na človeka, snáď iba s výnimkou tropického stredo- a 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

Skupina a podskupina	Spôsob napadnutia hostiteľa	Rody a čeľade
Kožné myiázy		
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		
Nosné, očné, pľúcne a ušné myiázy	Vajíčka dvojkrídlcov sú nakladené do menovaných oblastí tela.	Calliphoridae (o, f), Muscidae (f), Oestridae (všetky štyri podčeľade) (o), Phoridae (f), Sarcophagidae (o, f).
Náhodné myiázy		
Intestinálne myiázy (črevné, rektálne)	Larvy sa príležitostne dostávajú do čriev cez rektum.	Anisopodidae, Calliphoridae, Drosophilidae, Ephyridae, 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).

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

Obrazová fotodokumentácia - larvy

Priložená fotodokumentácia zobrazuje všetky larvy a imága vyvolávateľov myáz v humánnej medicíne.



Obr. 1 • *Auchmeromyia senegalensis*, predná časť tela (Calliphoridae; o.)



Obr. 2 • *Clogmia albopunctata* (Psychodidae; f.)



Obr. 3 • *Cordylobia anthropophaga* (Calliphoridae; o.)



Obr. 4 • *Cuterebra emasculator* (Oestridae, Cuterebrinae; o.)



Obr. 5 • *Drosophila sp.* (Drosophilidae; f.)



Obr. 6 • *Eristalis sp.* (Syrphidae; f.)



Obr. 7 • *Fannia sp.* (Fanniidae; f.)



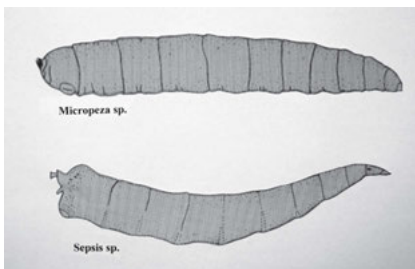
Obr. 8 • *Gasterophylus sp.* (Gasterophylidae; o.)



Obr. 9 • *Hypoderma sp.* (Hypodermatidae; o.)



Obr. 10 • *Megaselia sp.* (Phoridae; f.)



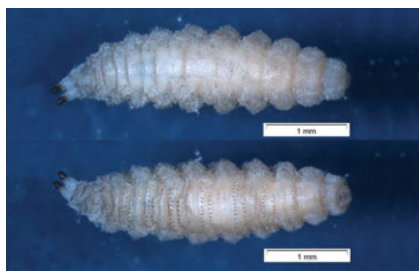
Obr. 11 • *Micropeza sp.* a *Sepsis sp.*, nákresy lariev (Micropezidae, Sepsidae; f.)



Obr. 12 • *Musca domestica* (Muscidae; f.)



Obr. 13 • *Oestrus ovis* (Oestridae, Oestrinae; o.)



Obr. 14 • *Parydra* sp., chrbtová a brušná strana larvy (Ephydriidae; f.)



Obr. 15 • *Piophila casei* (Piophilidae; f.)



Obr. 16 • *Stratiomys longicornis* (Stratiomyidae; f.)



Obr. 17 • *Sylvicola fenestralis* (Anisopodidae; f.)



Obr. 18 • *Tabanus* sp. (Tabanidae; f.)



Obr. 19 • *Thereva* sp. (Therevidae; f.)



Obr. 20 • *Tipula* sp. (Tipulidae; f.)



Obr. 21 • *Wohlfarthia magnifica* (Sarcophagidae; o., f.)



Obr. 22 • *Scenopinus* sp. (Scenopinidae; f.)



Obr. 23 • *Pipunculus* sp. (Pipunculidae; f.)

Obrazová fotodokumentácia - imága



Obr. 1 • *Allopiophila lutea* (Piophilidae; f.)



Obr. 2 • *Auchmeromyia* sp. (Calliphoridae; o.)



Obr. 3 • *Calliphora vicina* (Calliphoridae; o.)



Obr. 4 • *Calliphora vomitoria* (Calliphoridae; o.)



Obr. 5 • *Cephenemyia stimulator* (Oestridae, Cephenemyiinae; o.)



Obr. 6 • *Clogmia albopunctata* (Psychodidae; f.)



Obr. 7 • *Cordylobia anthropophaga* (Calliphoridae; o.)



Obr. 8 • *Dermatobia hominis*, samica (Oestridae, Cuterebrinae; o.)



Obr. 9 • *Dermatobia hominis*, samec (Oestridae, Cuterebrinae; o.)



Obr. 10 • *Diplonevra florea*, samica (Phoridae; f.)



Obr. 11 • *Drosophila* sp. (Drosophilidae; f.)



Obr. 12 • *Ephydra macellaria* (Ephydriidae; f.)



Obr. 13 • *Fannia canicularis* (Fanniidae; f.)



Obr. 14 • *Hypoderma bovis* (Hypodermatidae; o.)



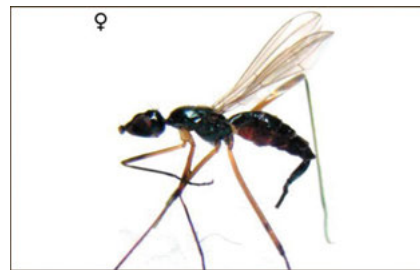
Obr. 15 • *Chrysomya albiceps* (Calliphoridae; o.)



Obr. 16 • *Lucilia caesar* (Calliphoridae; f.)



Obr. 17 • *Lucilia sericata* (Calliphoridae; o, f.)



Obr. 18 • *Micropeza corrigiolata* (Micropezidae; f.)



Obr. 19 • *Musca domestica* (Muscidae; f.)



Obr. 20 • *Nemopoda nitidula* (Sepsidae; f.)



Obr. 21 • *Oestrus ovis* (Oestridae, Oestrinae; o.)



Obr. 22 • *Stratiomys longicornis* (Stratiomyidae; f.)



Obr. 23 • *Sylvicola fenestralis* (Anisopodidae; f.)



Obr. 24 • *Tabanus bromius* (Tabanidae; f.)



Obr. 25 • *Thereva nobilitata* (Therevidae; f.)



Obr. 26 • *Tipula sp.* (Tipulidae; f.)



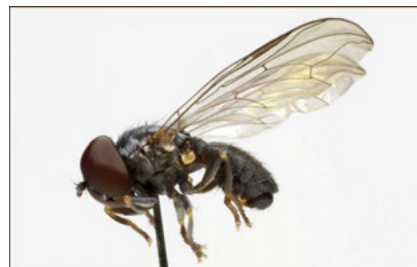
Obr. 27 • *Wohlfahrtia magnifica* (Sarcophagidae; o., f.)



Obr. 28 • *Gasterophilus intestinalis* (Gasterophilidae; o.)



Obr. 29 • *Scenopinus sp.* (Scenopinidae; f.)



Obr. 30 • *Pipunculus sp.* (Pipunculidae; f.)



Obr. 31 • *Eristalis tenax* (Syrphidae; f.)

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 dvojkrídlovcov. 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.

Orálne melanínové pigmentácie

Oral melanin pigmentation

Statelová, D.¹, Janíčková, M.¹, Malachovský, I.¹, Štilla, J.¹, Mikušková, K.¹, Minariková, E.², Adamicová, K.³

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

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: statelova@fjmed.uniba.sk

Súhrn

Autori sa zaoberajú výskytom pigmentových melanínových lézií na sliznici ústnej dutiny a červeni pier. Prezентujú niekoľko pacientov so zriedkavými formami týchto pigmentácií. Analyzujú ich z klinického, histopatologického, diferenciálnodiagnostického a terapeutického hľadiska. V diskusii v rámci diferenciálnej diagnostiky uvádzajú aj amalgámovú pigmentáciu epitelu sliznice ústnej dutiny a rasové zmeny.

S ohľadom na možný malígny výskyt pigmentových lézií v tejto lokalite zdôrazňujú nevyhnutnosť histopatologického vyšetrenia melanínových lézií ústnej dutiny a pier na určenie správnej diagnózy a adekvátnej liečby.

Kľúčové slová: *benígne a malígne pigmentové melanínové lézie, sliznica ústnej dutiny*

Abstract

The authors focus on the pigmented melanocyte lesions on the mucous membrane of the oral cavity and lips. They present a few patients with the rare forms of those pigmentations, analyzed from the clinic, histopathologic, differential diagnostic and therapeutic points of view. In the discussion within the differential diagnosis the authors also present amalgam pigmentations of the oral cavity mucous membrane and racial changes.

In view of the possible malignant occurrence of pigmented lesions in this localisation they emphasize the necessity of the histologic examinations of the melanin lesions of the oral cavity and lips to establish the correct diagnosis and adequate treatment.

Key words: *benign and malignant melanin lesions, mucous membranes of the oral cavity*

Úvod

Melanínové lézie sú v ústnej dutine a na perách zriedkavé. Okrem orálnych a labiálnych melanocytových makúl sa môžu vyskytovať tiež ako orálne melanocytové névy, lentigá, malígne melanómy, ako aj atypické melanocytové proliferácie [1]. V závislosti od diagnózy sa môžu pigmentové ústne lézie iba pozorovať, ale ich liečba môže vyústiť až do radikálnych chirurgických výkonov. Sohľadom na rôznorodú diferenciálnu diagnostiku týchto lézií je nevyhnutné vyhodnocovať viac faktorov, ktoré pomáhajú zubným lekárom, parodontológom, maxilofaciálnym chirurgom a dermatológom pri určení správnej diagnózy.

Primárne sliznicové malígne melanómy sú veľmi zriedkavé, hoci sú ako nádory biologicky veľmi agresívne. Predstavujú 1 – 8 % všetkých typov melanómov a vyskytujú sa u 1,2 osôb z desiatich miliónov obyvateľov [2]. Častejšie sú u žien ako u mužov, u starších pacientov vo veku od sedemdesiatich rokov, pričom u jednej tretiny pacientov sú postihnuté aj lymfatické uzliny a prežívanie päť rokov sa zistilo iba v 25 % diagnostikovaných prípadov [3].

V roku 1970 Laugier a Hunziker prvý raz opísali u piatich pacientov výskyt získaných makulárnych hyperpigmentácií pier a ústnej sliznice, pričom dvaja z nich mali súčasne longitudinálnu nechťovú pigmentáciu [4].

Peutzov–Jeghersov syndróm je zriedkavá autozómovo dominantná polypóza charakterizovaná mukokutánnou a periorálnou pigmentáciou a výskytom intestinálnych hamartómov so zvýšeným rizikom vzniku gastrointestinálnych a gynekologických nádorov [5].

Materiál a metodika

Na Klinike stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie a Dermatovenerologickej klinike JLF UK a MFN v Martine sa vytvoril spoločný algoritmus vyšetrení, liečby a dispenzarizácie pacientov s melanínovými léziami v ústnej dutine a na perách.

Po anamnestických údajoch sa okrem klinického robí aj dermatoskopické vyšetrenie. Lézie sa excidujú a posielajú na histopatologické vyšetrenie. V prípadoch malígnych

melanómov vyžadujúcich ďalšiu liečbu sa dopĺňajú celotelové vyšetrenia vylučujúce alebo potvrdzujúce generalizáciu ochorenia. Dispenzarizácia sa určuje podľa ochorenia potvrdeného histopatologickým vyšetrením.

Keďže riziko vážneho celkového postihnutia pacienta je možné, v tejto práci sa uvádza niekoľko typických prípadov, ktoré podnietia zubných lekárov prvého kontaktu, aby upriamili svoju pozornosť aj na tieto ochorenia a posielali pacientov na fakultné kliniky univerzitného typu. Tie majú prepracovanú interdisciplinárnu spoluprácu medzi jednotlivými pracoviskami až po melanómové komisie zostavené z najlepších odborníkov z viacerých odborov, ktorí určujú liečbu a sledujú stav pacientov dlhodobo.

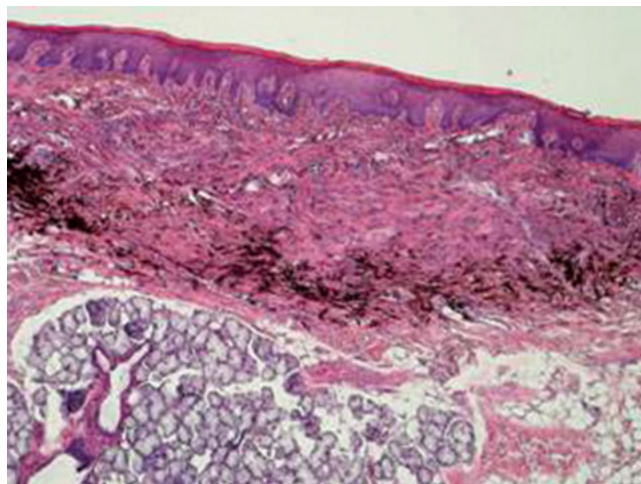
Dvadsaťsedemročnú pacientku, nefajčiarku, v tom čase na materskej dovolenke, poslal jej zubný lekár do MFN s hnedou pigmentovou škvrnou na tvrdom podnebí vpravo, o ktorej nevedela, ale tvrdila, že v mladšom veku ju isto nemala (Obr. 1).



Obr. 1 • Hnedá melanínová škvrna na tvrdom podnebí vpravo

Po širšej excízii lézie s periostom podnebnéj kosti sa defekt zahojil bez komplikácií.

Histopatologické vyšetrenie: V excízii zo sliznice tvrdého podnebia sa nachádza neohraničené ložisko s depozitmi tmavohnedého až čierneho pigmentu. Pigment je uložený tak extracelulárne, ako aj intracelulárne vo fagocytujúcich bunkách. Ložisko pigmentácie je fibróznejšie, s prítomnosťou blandných kapilár bez výraznejšej zápalovej celulácie v okolí a bez morfológického a imunohistochemického dôkazu prítomnosti névocytov (S-100 negat.). Fagocytujúce bunky mali fenotyp histiocytov (KiM1p pozit.). Pigment použitím špeciálnych metód (Massonova–Fontanova reakcia pozit.) reaguje ako melanín. Pearlsovo farbenie na Fe⁺⁺⁺ je negatívne. Imunohistochemickým vyšetrením (Melan



Obr. 2 • Histopatologický obraz orálnej melanotickej makuly

A, S-100) sa dokázali melanocyty v oblasti bazálnej časti epitelu, kým v sliznicovom väzive sa nedetegovali. Klinicko-patologický záver bol: **orálna melanotická makula**.

Päťdesiatročná pacientka asi rok pozorovala tvorbu čiernych bodiek a hnedočierne škvrny na jazyku, dolnej pere a bukálnej sliznici vľavo, ktoré nepresahovali priemer 10 mm (Obr. 3). Z liekov pravidelne užívala Accuside, Bisoprolol, Anopyrin, Amaryl, Siofor a Helicid. Pre podozrenie na Peutzov–Jeghersov a Laugierov–Hunzikerov syndróm a nevyhnutnosť vylúčenia diagnózy malígneho melanómu sa realizovala biopsia pigmentových lézií bukálnej sliznice a súčasne pacientku vyšetril gastroenterológ. Gastrofibroskopické a kolonoskopické vyšetrenie vylúčilo polypózu čriev a potvrdilo drobné erózie lokalizované prepyloricky.

V histopatologickom obraze lézie z bukálnej sliznice dominoval **obraz lichenoidnej stomatitídy v involúcii s prevahou sekundárnych zmien a inkontinenciou melanínu** (Obr. 4). V histologickom obraze sa nenašli štruktúry malígneho melanómu. Pacientka je dispenzarizovaná a pretrvávajú u nej nezmenené čierne škvrny na dolnej pere, sliznici ústnej dutiny a na jazyku.

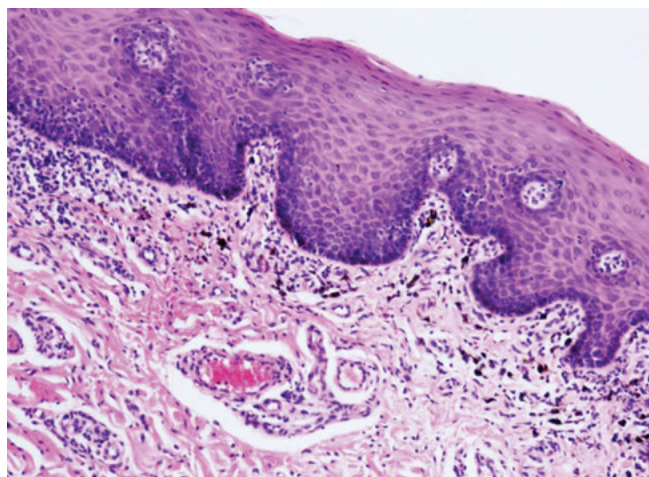
Päťdesiatšesťročný pacient v anamnéze uvádzal častý výskyt herpesu na dolnej pere a viac ako desaťročné pretrvávajúce hnedočiernej škvrny na dolnej pere. Spozoroval centrálnu zväčšovanú objemu léziu do výšky a občas i krvácanie. Rozmer nepravidelne sfarbeného hnedočierneho ložiska s centrálnym erodovaným centimetrovým uzlíkom bol pri vyšetrení 25 x 10 mm (Obr. 5, 6). Pri dermatoskopickom vyšetrení lézie boli viditeľné pravidelné globuly a miesta s nepravidelnou čiernou sieťou, pričom pri erodovanej časti bol sivomodrý závoj, charakteristický pre lézie melanómov. Submandibulárne a krčné lymfatické uzliny neboli obojstranne hmatateľné. Pre podozrenie na diagnózu malígneho melanómu dolnej pery sa indikovalo predoperačné sonografické vyšetrenie regionálnych lymfatických uzlín a chirurgický operačný výkon s maximálnym možným lemom v danej lokalizácii.

Histopatologickým vyšetrením sa potvrdila diagnóza **exulcerovaného superficiálne sa šíriaceho malígneho melanómu**, s epiteloidnou a vretenobunkovou morfológiou, hladinou invázie podľa Clarka IV, hrúbkou podľa Breslowa do 2 mm a nálezom pigmentu ++/+++ (Obr. 8). Pod léziou bola prítomná ostrovčekovito lymfoidná odpoveď s prímiesou plazmocytov. Okraje a spodina excízie boli bez nálezu

štruktúr malígneho melanómu. Po absolvovaní celotelovej pozitronovej emisnej tomografie s negatívnym nálezom na zistenie prítomnosti metastáz v iných lokalizáciách bol pacient po konzultácii s klinickým onkológom nastavený na liečbu vysokodávkovými interferónmi podľa Kirkwooda, v ktorej naďalej pokračuje (Obr. 7).



Obr. 3 • 55-ročná pacientka s pigmentovými bodkami a škvrnami na jazyku, perách a na bukálnej sliznici s histologicky potvrdenou lichenoidnou stomatitídou a inkontinenciou pigmentu



Obr. 4 • Histopatologický obraz lézie z bukálnej sliznice 55-ročnej pacientky s nálezom lichenoidnej stomatitídy v involúcii, s prevahou sekundárnych zmien a inkontinenciou melanínu (farbenie HE)



Obr. 6 • Detail exulcerovaného superficiálne sa šíriaceho malígneho melanómu dolnej pery s pomalým vývinom anamnesticky počas desiatich rokov (z rodinného albumu pacienta z roku 2006)



Obr. 5 • Fotografia lézie na dolnej pere (z rodinného albumu pacienta z roku 2005)



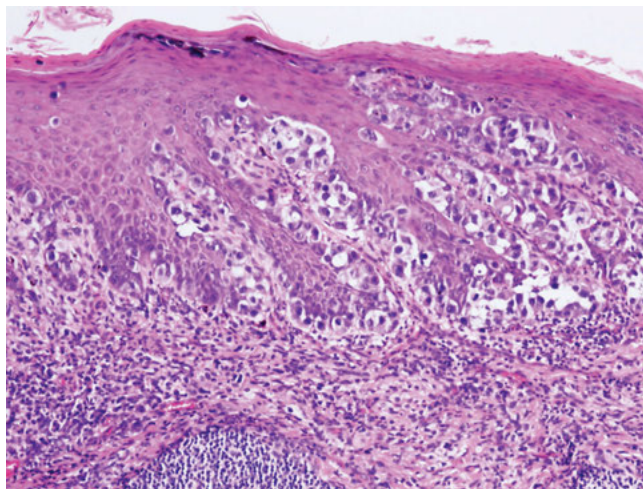
Obr. 7 • Jazva na dolnej pere po operácii malígneho melanómu v auguste 2007 počas liečby vysokodávkovými interferónmi

Štyridsaťštyriročná pacientka bola poslaná na vyšetrenie pre nález čiernych pigmentových škvŕn na dolnej pere trvajúcich viac ako päť rokov. Vznik najväčšej čiernej škvŕny na dolnej pere spozorovala po lyžovačke v Alpách, kde si pery vystavovala intenzívnemu slnečnému žiareniu bez použitia krémov s ochrannými faktormi. Pigmentové čierne škvŕny sa okrem dolnej pery nachádzali i na tvrdom podnebí a bukálnej sliznici vpravo (Obr. 9). Pre podozrenie na lézie sliznicových a labiálnych melanocytoých škvŕn a na diferenciálnodiagnostické odlišenie od pigmentových névov a lentíg sa lézie z červene dolnej pery a niektoré z ústnej dutiny excidovali.

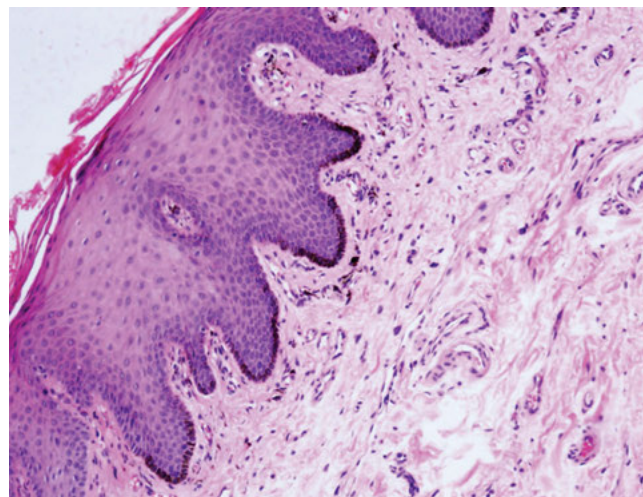
Histopatologicky sa potvrdili vo všetkých biopsiách **lézie lentigo simplex** (Obr. 10). Pacientka bola poučená o nevyhnutnosti ochrany pier pred nežiaducimi účinkami slnečného žiarenia. Pri poslednej kontrole boli jazvy na perách zahojené a v ústnej dutine pretrvával nález ešte troch čiernych makúl s priemerom približne do 4 mm.



Obr. 9 • Detail presne ohraničených pigmentových makúl čiernej farby na dolnej pere a v ústnej dutine, s histopatologicky potvrdenou diagnózou lentigo simplex



Obr. 8 • Histopatologický obraz exulcerovaného superficiálne sa šíiaceho malígneho melanómu pery, s epitelioidnou a vretenobunkovou morfológiou nádorových buniek (farbenie HE)



Obr. 10 • Histopatologický obraz lentigo simplex, exstirpovaného zo sliznice ústnej dutiny 44-ročnej pacientky (farbenie HE)

Z prezentovaných pacientov s pigmentovanými léziami pier a sliznice ústnej dutiny sa ani u jedného nedidiagnostikovala polypóza čriev, longitudinálna lineárna pigmentácia nechtov alebo gynekologické nádorové ochorenie, čo umožnilo vylúčiť Laugierov–Hunzikerov a Peutzov–Jeghersov syndróm. Všetky uvedené prípady svedčia o dôležitosti biopsizovania melanocytoých pigmentových lézií pier a sliznice ústnej dutiny. Pacienti naďalej zostávajú v dispenzárnej starostlivosti v záujme sledovania ďalšieho možného vývoja ich ochorenia.

Diskusia

Melanocyty uskutočňujúce melanogézu sa vyskytujú na rozličných miestach ľudského tela (oko, CNS, vnútorné ucho, koža a sliznice). Ich ontogenetický pôvod je rovnaký

bez ohľadu na lokalitu výskytu. Pochádzajú z centrálnej neuronálnej lišty, majú ektodermálny pôvod a spoločné tinkčné vlastnosti [6]. Na slizniciach sa často vyskytujú v podobe tzv. lentiga (lenticula, -ae. f. = lat. šošovička).

Lentigo simplex je makula hnedej alebo hnedočiernej farby, s okrúhlym alebo oválnym tvarom, s priemerom 2 – 3 mm, zriedkavo presahujúca 5 mm. Vzniká ako následok zvýšeného počtu melanocytov na dermoepidermálnej hranici bez propagácie melanocytov do dermis [7]. Vyskytuje sa najmä u ľudí s ryšavými vlasmi a s kožou obsahujúcou vyšší pomer feomelanínu k eumelanínu. Výskyt mnohopočetných lentíg, lentiginosis, je sprievodným znakom niektorých zriedkavých, ale potenciálne závažných hereditárnych multisystémových syndrómov [8]. Lentigo sa môže vyskytovať nielen na povrchu kože, ale taktiež na spojovkách a na slizniciach [7].

Hyperplasia mucosae melanocytaria essentielle, sliznicové melanocytové hyperplázie, predstavujú relatívne veľké makulózne melanocytové lézie, ktoré sa môžu vyvinúť na orálnej a genitálnej sliznici [8, 9]. Dosahujú veľkosť až niekoľkých centimetrov a majú výrazne nepravidelný okraj, ale rovnomernú pigmentáciu. Pri diferenciálnodiagnostickom odlišení od sliznicových malígnych melanómov je potrebné histopatologické vyšetrenie.

Keďže v ústnej dutine sa pigmentové lézie nachádzajú v oveľa menšom počte ako na koži, môžu spôsobiť značné diferenciálnodiagnostické problémy. Vylúčiť rôzne hamartomatózne lézie, benígne či malígne nádory, ktorých diagnóza býva na základe histopatologického obrazu jednoznačná, prichádzajú do úvahy najmä nenádorové pigmentové lézie typu orálnej melanotickej makuly, pigmentácie pri Addisonovej chorobe a fajčiarske melanózy.

Orálna melanotická makula (alebo fokálna melanóza) je orálna sliznicová lézia neznámej patogenézy, charakterizovaná fokálnym nahromadením melanínu. Jej výskyt sa neviaže na slnečnú expozíciu. Vyskytuje sa v každom veku s vrcholom vo štvrtej dekáde. Ženy sú postihnuté častejšie ako muži. Lézia môže byť v ústach lokalizovaná kdekoľvek. Čo sa týka častosti, výskyt na tvrdom podnebí sa uvádza na treťom mieste. Iba v 17 % sa vyskytuje mnohopočetne. Zvyčajnejší je solitárny výskyt. Klinicky sa javí ako dobre ohraničená asymptomatická okrúhla alebo oválna makula s veľkosťou niekoľkých milimetrov alebo menšia. Jej farba varíruje od hnedej po čiernu.

Histologicky lézia nemá prejavy predĺženia „rete ridges“ epitelu, ako je typické pre aktinické lentigo. Melanocyty sa môžu vyskytovať v rozličnom počte v bazálnej časti epitelu. Pigment melanín je uložený buď voľne v sliznicovom väzive, alebo v melanofógoch. Orálna melanotická makula nereprezentuje melanotickú proliferáciu, a teda nemá žiadnu potenciú vývoja do malígneho melanómu.

Podobný histologický vzťah môže mať aj **pigmentácia sprevádzajúca morbus Addison** spôsobená hyperprodukciami ACTH spolu so MSH, ktorý stimuláciou melanocytov spôsobuje tmavé škvrny na ústnej sliznici. Laboratórnym testovaním možno toto ochorenie vylúčiť.

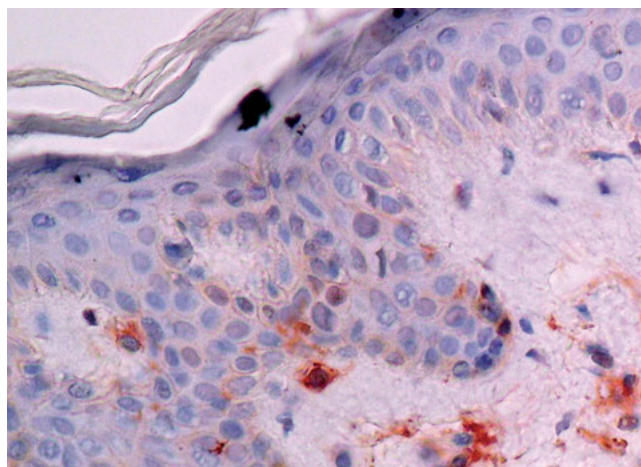
Fajčiarska melanóza je ďalším z podobných prejavov. Vysvetľuje sa zvýšenou produkciou melanínu, ktorý slúži ako protektívna odpoveď proti poškodeniu sliznice tabakovými zložkami. Makroskopicky sa však pozoruje častejšie na alveolárnej mukóze (u fajčiarov fajky na komisúre a bukálnej sliznici). Častejšia je u žien, u ktorých sa uvažuje o spolupôsobení ženských hormónov.

Fokálna ekchymóza môže napodobniť melanínovú pigmentáciu, jej rozlíšenie pomocou histopatologických špeciálnych metód je však jednoznačné.

Do úvahy prichádzajú aj ďalšie patogenetické jednotky, ako je trauma, neurofibróm, Peutzov–Jeghersov syndróm, pigmentácie spôsobené niektorými liekmi, ďalšie endokrinné poruchy, hemochromatóza, chronické pulmonálne choroby a rasa. Sú to však jednotky, ktoré by v histologickom obraze nemali robiť väčšie diagnostické problémy.

Labiálne melanocytové makuly sú ploché oblasti benígnych melanínových pigmentácií na perách, zriedkavo dosahujúce veľkosť viac ako 1 cm [8, 10]. V histopatologickom obraze je pri nich prítomné zrnité zhrubnutie melanínového pigmentu v bazálnych bunkách. Ich hlavnou príčinou je nadmerná expozícia UV žiarenia [10]. Ubezpečenie pacienta o benígnosti ošetrojúcim lekárom je to najpotrebnejšie, čo treba terapeuticky robiť s týmito léziami. Ak sa pacient dožaduje kozmetického odstránenia, môže sa odporučiť aj kryoterapia a terapia laserovým lúčom [10].

Z klinického hľadiska je zaujímavá diferenciálna diagnostika **pigmentovej tetováže sliznice**, ktorá vzniká v blízkosti amalgámovej výplne. Do sliznice sa dostávajú čiastočky amalgámu najskôr traumatickou implantáciou. Vyskytujú sa v dvoch podobách, a to buď ako veľké denzné tmavohnedé až čierne fragmenty alebo ako jemný čierny poprašok. Lokalizácia lézie a rtg vyšetrenie môžu tento pôvod potvrdiť. V nejasných prípadoch sa odporúča histopatologické vyšetrenie. Tmavé depozity s autpigmentáciou sa nachádzajú tak v epiderme (Obr. 11), ako aj v sliznicovom väzive, kde môžu vyvolávať granulomatóznú reakciu. Prítomnosť amalgámu v tkanive nevyklučuje zvýšenú prítomnosť melanocytov v okolí, prípadne niektorú z melanocytových lézií na sliznici [9].



Obr. 11 • Amalgámová pigmentácia epitelu sliznice ústnej dutiny. V sliznicovom väzive nález zrnitých melanofórov (zväčšenie 240x, Melan A)

Predovšetkým u detí nemožno zabúdať na pigmentové lézie spôsobené inkontinenciou melanínu na sliznici, ktorá sa môže vyskytovať pri erythema toxicum neonatorum, pre-bulóznom pemfigoide, bulóznom pemfigoide, ako aj pri Blochovom–Sulzbergovom syndróme [11].

Zmenu farby sliznice je teda nevyhnutné vždy biopticky vyšetriť.

Záver

Pri diagnostike, liečbe a dispenzarizácii pacientov s pigmentovými melanínovými léziami ústnej dutiny a pier sa dodržiava určený algoritmus, ktorý im zabezpečí komplexnú

liečebno-preventívnu starostlivosť na najvyššej úrovni. V prípadoch potvrdenia malígneho melanómu sa pacientom zaoberá melanómová komisia, ktorá prekonzultuje lokálny nález, celkový stav, určí ďalšiu liečbu a dispenzarizáciu. Interdisciplinárna spolupráca medzi zubným lekárom, parodontológom, maxilofaciálnym chirurgom, dermatovenerológom a patológom je už v súčasnosti samozrejماً a umožňuje okrem komplexnej liečebno-preventívnej starostlivosti, podchytenia a registrovania pacienta aj porovnanie výskytu a liečebných výsledkov s inými pracoviskami vo svete.

Literatúra

1. Buchner, A.: Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 550 – 557.
2. Greer, R.O.: Pathology of Malignant and Premalignant Oral Epithelial Lesions. *Otolaryngol Clin N Am* 2006; 39: 249 – 275.
3. Patrick, R.J., Fenske N.A., Messina J.L.: Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 828 – 834.
4. Moore, R.T., Mireille Chae, K.A., Rhodes, A.R.: Laugier and Hunziker pigmentation: A lentiginous proliferation of melanocytes. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 70 – 74.
5. Erdas, E.: Peutz-Jeghers syndrome: an account of 3 cases in the same family and review of the literature. *Chir Ital* 2005; 57: 425 – 436.
6. Standring, S.: Gray's anatomy: The anatomical Basis of Clinical Practice. 39th Ed., Churchill Livingstone, Edingurgh, 2005, s. 1600.
7. Rahman, B.S., Bhawan, J.: Lentigo. *Int J Dermatol* 1996; 35: 229 – 238.
8. Mackie, M.R.: Melanocytic Naevi and Malignant melanoma. In: Rook, A., Wilkinson, D.S., EBLING FJG. *Textbook of dermatology*. Blackwell, London, 1998, 1717 – 1736.
9. McKee, P.H., Calonje, E., Grantner, S.R.: *Pathology of the Skin*. 1., 3rd ed., Elsevier Mosby, China 2005, 456 – 466.
10. Ishikawa, Y., Sawada, S.: Labial melanosis: a proposal. *Jpn J Dermatol* 1997; 107: 1085 – 1094.
11. Adamicová, K., Fetisovová, Ž., Máliš, V., Málišová, S.: Blochov-Sulzbergov syndróm v patológii. *Česko-Slov. patologie a soudní lékařství* 2007; 43/52: 109 – 113.

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

Hradená liečba
od 1.1.2015³

Xolair® 300 mg: MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

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

Xolair® 300 mg:

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

Xolair®
omalizumab
Nový spôsob liečby CSU

Xolair 75 mg injekčný roztok Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie:** **Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospelievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinným inhalačným beta2-agonistom. **Deti (vo veku 6 až <12 rokov):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinným inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospelievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie:** **Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a východiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnej 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 skúšaní 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 vyskytnúť systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatóza vaskulitída (Churgov-Strausovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antistmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytnúť alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivosť. 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:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinnými beta-agonistami, modifikátormi leukotriénu, 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 vyskytnúť systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatóza vaskulitída (Churgov-Strausovej syndróm). V kontrolovaných klinických skúšaní a v pokračujúcej observačnej štúdiu sa pozorovala nerovnováha v počtoch arteriálnych tromboembolických príhod (ATE), ktoré zahŕňali cievnú mozgovú prírodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomer výskytu ATE oproti placebo 1,13). **Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia, a bolesť hlavy. V klinických skúšaní 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.
3. Kategorizácia MZSR, <http://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-uuc>

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

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

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

Liečba chronickej spontánnej urtikárie omalizumabom, prvé vlastné výsledky

Omalizumab therapy of chronic spontaneous urticaria, the first own results

Nemilová, Š., Pěč, J.

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

korešpondencia: nemilovas@post.sk

Súhrn

Autori prezentujú prvé skúsenosti s liečbou chronickej spontánnej urtikárie (ďalej CSU) omalizumabom u dvoch pacientok so skóre UAZ 7 – 39, resp. 38. Po troch mesiacoch liečby sa v obidvoch prípadoch skóre UAZ 7 znegativizovalo na 0, s radikálnym ústupom pocitu svrbenia, čo bolo hodnotené ako vynikajúci liečebný efekt. Obidve pacientky pred liečbou omalizumabom mali v priebehu posledných 5 rokov prakticky nepretržité prejavy CSU s intenzívnym, až neznesiteľným pocitom pruritu. Za toto obdobie absolvovali kompletné vyšetrenia so zameraním na bazálnu biochémiu, autoimunitu, endokrinológiu, parazitológiu a infektológiu.

Kľúčové slová: omalizumab, CSU

Abstract

The authors present first experience with the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU) with omalizumab in 2 female patients with UAS 7 score 39 possibly 38 and with unbearable itching. After three months of omalizumab therapy the UAS 7 score in both patients became 0, without pruritus, which was classified as an excellent therapeutical effect. During the last 5 years before the omalizumab treatment both patients used to have CSU non-stop, with intensive, even unbearable feeling of pruritus. In this period the patients were undergoing complete examinations (aimed at classic basal biochemistry, autoimmune parameters, endocrinology, parasitology, microbiology).

Key words: omalizumab, CSU

Úvod

Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1) cielená na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE). Predchádza interakcii IgE s vysoko afinitným IgE receptorom (Fc.RI, Fc.RII), v dôsledku čoho sa prerušuje kaskáda alergických pochodov [1]. Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc.RI a Fc.RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov.

Prezentujeme prvé vlastné skúsenosti s liečbou CSU u dvoch komplikovaných prípadov, kde napriek úspešnej defokizačnej liečbe zlyhali všetky formy liečby chronickej urtikárie tak, že urtikariálne pomfy sa nepretržite tvorili viac ako 5 rokov.

Materiál a metódika

Prezentujeme prvé dve pacientky s chronickou spontánnou urtikáriou (CSU) liečené omalizumabom v našich podmienkach. Nakoľko v obidvoch prípadoch CSU trvala viac ako 5 rokov, za toto obdobie boli postupne obidve pacientky kompletne vyšetrené za účelom pátrania po príčine urtikárie. Z biochemických vyšetrení v obidvoch prípadoch sme zrealizovali krvný obraz diferenciál, sedimentáciu

erytrocytov, sérové hodnoty albumínu, bielkovín, glykémie, kreatinínu, urey, kyseliny močovej, triacylglycerolu, celkového cholesterolu, C-reaktívneho proteínu, reumatoidného faktora, streptolyzínu O, beta-2 mikroglobulínu, imunoglobulínov IgG, A, M, E, mineralogramu, pečenej enzýmov, vrátane laktikodehydrogenázy, celkového aj konjugovaného bilirubínu, pankreatických amyláz, panelu autoimunity ako celkové antinukleárne protilátky – ANA, protilátky proti dvojláčkovej DNA anti-ds DNA, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, protilátky proti hormónom štítnej žľazy (anti-thyreoglobulín, anti-thyreoperoxidáza, cirkulujúce imunokomplexy, inhibitor C-1 esterázy, ako aj p-ANCA, c-ANCA, ako aj parametre coeliakie, collitis ulcerosa a m. Crohn). Okrem toho sme metodikou ELISA vyšetřili protilátky proti *Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis*, *Echinococcus sp*, *Yersinia enterocolitica*, ako aj *Chlamydia* a *Mycoplasma pneumoniae*, ale aj sérologické testy na syfilis (VDRL, TPHA), HIV, metodikou PCR tiež Epstein-Barrovej vírus, cytomegalovírus, ako aj c-vírus hepatitídy. Zrealizovalo sa aj parazitologické vyšetřenie stolice opakované 3-krát po sebe vrátane perianálnych zlepor. Pacientkam boli v rámci vylúčenia fokálnej infekcie kultivačne vyšetřené a vykonané stery z tonzíl a orofaryngu, rovnako ako výtery z pošvy a stredný prúd moču. Nález posúdil špecialista otorinolaryngológ, stomatológ, ako aj urológ

a gynekológ. Všetci pacienti absolvovali ultrasonografické vyšetrenie orgánov abdomenu, ako aj RTG vyšetrenie pľúc, gastrofibroskopické vyšetrenie (duodenálna šťava bola vyšetrená aj na lamblie). Zrealizovaná bola aj kolonoskopia. Vyšetreniami sa pátralo aj po možnom nádorovom ochorení.

Výsledky

Väčšina vyšetrení bola u obidvoch pacientok v rámci referenčných hodnôt. Za celé 5-ročné obdobie sledovania pacientok uvádzame chronologicky všetky patologické nálezy aj s ich eradikáciou, nakoľko v niektorých prípadoch sme patologické nálezy dávali do priamej súvislosti so vznikom chronickej urtikárie.

Kazuistika č. 1

64-ročná pacientka s CSU. V roku 1978 bola vykonaná cholecystectomy pre cholelitiázu s následnou purulentnou apendicitídou, po ktorej vznikli zrasty orgánov abdomenu s následnou adheziólýzou peritonea a opakovanými laparoskopiami vyúsťujúce do subileózneho stavu v roku 2000. V roku 2000 pacientka prekonala pyelonefritídu ľavej obličky s ureterolitiázou a laparoskopickým odstránením konkrementu. V roku 2002 na základe dráždivého kašľa bola diagnostikovaná asthma bronchiale liečená kortikosteroidnými sprejmi a antihistaminikami, v roku 2008 s diagnostikovanou refluxnou gastroezofageálnou chorobou s ezofagitídou. Prvé prejavy urtikárie sa objavili v roku 2009 s následnou generalizáciou prejavov po celom tele, sprevádzanou aj urticaria factitia, ako aj Quinckeho edémami, s neznesiteľným pruritom a s následnou izoláciou *Enterobius vermicularis* z perianálnych zlepov s následnou liečbou *Enterobius vermicularis* a jeho negativizáciou. V tomto období bol diagnostikovaný stomatologický fokus (zubný granulom), ako aj amygdalitis palatina atrophica a hyperplázia lympoepitelového tkaniva v klenbe nosohltanu s negatívnou kultiváciou steru z orofaryngu. Pre prítomnosť fokusov v orofaryngeálnej lokalizácii a zvýšených hodnôt ASLO – 419,9 U/ml (norma do 200,0 U/ml) bola pacientka liečená penicilínom v dennej dávke 2,2 g po dobu dvoch mesiacov s následnou negativizáciou ASLO na súčasnú hodnotu 121,5 U/ml. V tomto období mala aj zvýšené hodnoty celkového imunoglobulínu IgE – 268,3 IU/ml (norma do 100,0 IU/ml), ako aj pozitivitu C-reaktívneho proteínu 45,7 mg/l (norma do 5,0 mg/l) a sedimentáciu erytrocytov 18/38. Napriek negatívnym inhalačným a potravinovým alergénom (prick testy – Stallergenes), ako aj negatívnym epikutánnym testom – rutinná sada (Trolab), pacientka udávala alergiu na jód a morské ryby, ako aj polyvalentnú alergiu na lieky. Napriek uvedenej defokizačnej liečbe pretrvával každodenný výsev urtikariálnych pomfov, preto nasledovala trojmesačná liečba desloratadínom v dávke 10 neskôr 15 mg denne v kombinácii s ketotifénom. V dôsledku tejto liečby došlo k ústupu prejavov urtiky, ich ojedinelá každodenná tvorba však pretrvávala. Z uvedených dôvodov bola liečba

antihistaminikami ukončená a nasledovala imunosupresívna terapia methylprednisolonom v dávke 0,5 mg/kg hmotnosti denne s výborným liečebným efektom. Pri retrakcii dávky methylprednisolonu však okamžite došlo ku výraznému zhoršeniu kožného nálezu. Liečba methylprednisolom bola ukončená pre novodiagnostikovanú hypertenziu pacientky. V tomto období došlo ku následnému výraznému zhoršeniu urtikárie, ako aj pocitu svrbenia sprevádzajúcich hnačkovitými stolicami s izoláciou *Salmonella typhi* murium. Po hospitalizácii na Klinike infektológie a radikálnej eradikácii *Salmonella* ciprofloxacínom 1,0 g denne po dobu 21 dní, došlo postupne k zmierneniu prejavov urtik. Postupne sa normalizovali všetky zvýšené biochemické parametre vrátane celkových IgE, C-reaktívneho proteínu, sedimentácie erytrocytov, ako aj ASLO. Napriek tomu, ako aj po opakovanej liečbe desloratadínom až do dávky 20 mg denne dochádzalo ku tvorbe veľkého množstva urtikariálnych pomfov s UAZ 7 skóre 38. Po 3-mesačnej liečbe omalizumabom v mesačných dávkach 300 mg i.m. došlo k úplnému ústupu prejavov CSU, ako aj pruritu.

Kazuistika č. 2

37-ročná pacientka bola od 19 rokov veku liečená na kortikodependentnú stredne závažnú asthma bronchiale. Od roku 2009 má každodenný výsev urtikariálnych pomfov sprevádzaných intenzívnym pruritom. Na asociované ochorenia je liečená na autoimunitnú tyreoiditídu, hypertenziu, obezitu s latentným diabetes mellitus, refluxnú ezofagitídu s eradikáciou *Helicobacter pylori* a depresiu. V minulosti bola liečená na toxoplazmózu spiramycinom 3,0 g denne 28 dní, v súčasnosti s vysoko pozitívnym testom avidity *Toxoplasma gondii* až 95 %. V minulosti bola tiež liečená na *Enterobius vermicularis* a defokizovaná extrakciou zubných radixov, ako aj fokusu v orofaryngeálnej lokalizácii s kultivačnou izoláciou *Streptococcus agalactiae*, ako aj vysokej sérovej pozitivity protilátok v triedach IgA ako IgG proti *Yersinia enterocolitica* ciprofloxacínom 1,0 g denne po dobu až 28 dní s následnou negativizáciou nálezu v orofaryngeálnej lokalizácii, ako aj sérologie proti *Yersinia enterocolitica*. Pacientka je polyvalentná alergička s alergiou na inhalačné aj potravinové alergény diagnostikované prick testami (Stallergenes), ako aj polyvalentnú liekovú alergiu. Chronická urtikária bola postupne liečená desloratadínom v dennej dávke 20 mg, cetirizínom, cyklosporínom v dávke 3mg/kg denne. Po 2 mesiacoch liečby pre intoleranciu zo strany gastrointestinálneho traktu, ako aj vzostupu tlaku krvi bola liečba ukončená. Podobne neúspešná bola aj liečba methylprednisolonom v iniciálnej dávke 0,5 mg/kg hmotnosti denne. Pacientka má permanentne vysoké hodnoty celkových IgE pohybujúce sa v rozmedzí 1000 – 2000 IU/ml (norma do 100,0 IU/ml). Pred zahájením liečby omalizumabom v dávke 300 mg i.m. 1-krát mesačne mala UAZ 7 skóre 39. Po trojmesačnej liečbe je UAZ 7 skóre 0 s úplným ústupom pruritu.

Diskusia

Omalizumab svojim účinkom 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.RI a Fc.RII) [2]. Redukciou hladín voľných IgE omalizumab znižuje reguláciu expresie Fc.RI na bunkách zápalu, ako aj in vivo expresiu Fc.RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukciu tvorby alergén prezentujúcich T buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie [3]. 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 [4], pričom liečebná odpoveď je skorá a nastupuje už po 12 hodinách od aplikácie molekuly. Podáva sa v dávke 300 mg s.c. každé 4 týždne [5], s efektivitou liečby viac ako 83% [6] a až 86% [7].

U našich pacientok mohla byť urtikária navodená infekciou *Enterobius vermicularis*, toxoplazmózou, fokálnou infekciou orofaryngeálnej lokalizácie, v jednom prípade s izoláciou *Streptococcus agalactiae*, resp. stredne zvýšeným ASLO, refluxnou ezofagitídou s pozitivitou *Helicobacter pylori*, Yersiniovou resp. salomonelovou infekciou tráviaceho systému, teda infekciami, ktoré pacientky v priebehu

5 rokov trvania urtikácie prekonali. Vo všetkých prípadoch bol však infekť vyličený bez reaktívacie ochorenia. Obidve pacientky boli alergičky so zvýšenými hodnotami celkových IgE, v jednom prípade s asthma bronchiale, u obidvoch aj s polyvalentnou liekovou, v jednom prípade aj inhalačnou a alimentárnou alergiou. Pred zahájením liečby omalizumabom boli pacientky už bez známeho spúšťacieho mechanizmu urtiky, ako aj s normalizáciou všetkých biochemických parametrov až na zvýšené hodnoty celkových IgE. V obidvoch prípadoch bol liečebný záber omalizumabu vynikajúci s negativizáciou UAZ 7 skóre z 38 resp. 39 na nulu.

Ďalší vývoj ochorenia budeme sledovať.

Záver

Na dvoch kazuistikách komplikovaných prípadov chronickej urtikárie s viac ako 5-ročným trvaním a s dennými výsevmi urtík, kde klasická liečba zlyhala, prezentujeme vynikajúci liečebný záber omalizumabu. Omalizumab teda znamená veľkú nádej pre pacientov s CSU, významne im zlepšuje kvalitu života a vracia ich do plnohodnotnej existencie a spoločenského uplatnenia. Otázkou bude ešte dĺžka liečby CSU omalizumabom. V prípade dvoch prezentovaných kazuistických prípadov sa nám zdá, že liečba omalizumabom u týchto pacientok bude celoživotná.

Literatúra

1. Carillo, D.C., Borges, M.S., Garcia, E., Egea, E., Serrano, C.D.: Omalizumab vs. Placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systemic review. *World Allergy Organization Journal* 2014; 7: 72.
2. 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.
3. Zuberbier, T., Maurer, M.: Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(2): 171 – 180.
4. 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.
5. McCormack, P.L.: Omalizumab: a review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs* 2014; 74: 1693 – 1699.
6. Metz, M., Ohanian, 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.
7. 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.

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 rukopis

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

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

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

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

Obrázky je treba dodať v potrebnom tlačovom rozlíšení 300 dpi, obrázok v šírke jedného stĺpca v časopise musí mať minimálnu šírku 1200 pixelov (95 mm).

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

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

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

Literatúra

Literárne odkazy musia byť číslované v poradí, v akom boli po prvýkrát zmienené v texte. Odkazy uvádzajte v texte, tabuľkách a legende arabskými číslicami v hranatej zátvorke [1], viac zdrojov oddeľujte čiarkou, s medzerou [3, 26] alebo [25-27]. V texte je treba uviesť všetky odkazy na literatúru. Literárne odkazy uvádzané len v tabuľkách alebo legendách k obrázkom sa číslojú v závislosti na poradí, kedy sa odkaz na príslušnú tabuľku alebo obrázok objaví po prvýkrát v texte. Literárne odkazy píše 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.

Sumamed®

azithromycin

Akné nie je iba kozmetický problém

ACNE VULGARIS

indikácia pre

Sumamed® 500 mg

SK/GEN/15/0035

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

NÁZOV LIEKU: Sumamed 500 mg. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE:** azithromycin, 500 mg. **Lieková forma:** Filmom obalené tablety. **Terapeutické indikácie:** Infekcie horných dýchacích ciest: faryngitída/tonzilitída, sinusitída a otitis media; infekcie dolných dýchacích ciest: bronchitída a v komunite získaná pneumónia, infekcie kože a mäkkých tkanív zahŕňajúce erythema migrans (prvé štádium Lymfkej boreliózy), eryzpel, impetigo a sekundárna pyoderma, gastrické a duodenálne infekcie spôsobené *Helicobacter pylori*. Pohlavne prenosné ochorenia ako nekomplikované genitálne infekcie vyvolané *Chlamydia trachomatis*, liečba stredne ťažkej formy acne vulgaris. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Tablety Sumamed 500 mg sú vhodné pre dospelých a deti s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg. Liečba infekcií horných a dolných dýchacích ciest a infekcií kože a mäkkých tkanív (okrem erythema migrans): celková dávka azitromycínu 1500 mg (počas 3 dní, 500 mg 1x denne). Liečba erythema migrans: celková dávka azitromycínu 3 g, podávaná nasledovne: 1 g (dve 500 mg tablety alebo 4 kapsuly v jednorazovej dávke) 1. deň a ďalej 500 mg jedenkrát denne od 2. do 5. dňa. Liečba nekomplikovaných genitálnych infekcií vyvolaných *Chlamydia trachomatis*: dávka 1000 mg, podávaná v jednej perorálnej dávke. Liečba gastrických a duodenálnych infekcií spôsobenej *Helicobacter pylori*: dávka 1g denne v kombinácii s antisekrečnými a inými liekmi, podľa rozhodnutia lekára. Liečba stredne ťažkých foriem acne vulgaris: dávka 6 g podávaná nasledovne: jedna 500 mg tableta 1x denne počas 3 dní, nasledujúcich 9 týždňov 500 mg tableta 1x týždenne. Dávka v 2. týždni by sa mala podať 7 dní od podania prvej tablety a nasledujúcich 8 dávok by sa malo podať v 7-dňových intervaloch. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na azitromycín, na iné makrolidové alebo ketolidové antibiotikum alebo na niektorú z pomocných látok, deti s hmotnosťou do 45 kg. **Osobitné upozornenia:** Alergické reakcie; možný výskyt superinfekcie; výskyt hnačky; pacienti s poruchou funkcie obličiek, pečene a trvalými proarytmogénnymi sklonmi. **Liekové a iné interakcie:** deriváty ergotaminu, antacidá, cyklosporín, kumarínové antikoagulantia, digoxín, ergotamín. **Gravidita a laktácia:** Odporúča sa užívať len vtedy, ak prínos liečby prevyšuje jej riziká. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: hnačka, Časté: bolesť hlavy, vracanie, bolesť brucha, nauzea, zvýšený počet lymfocytov, eozinofílov, znížená hladina bikarbonátu v krvi, zvýšená hladina monocytov, neutrofilov. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:** Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Bratislava, Slovenská republika. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** Január 2014. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku, alebo ju získate na adrese: TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, 821 02 Bratislava., tel.: +421 2 57 26 79 11, fax: +421 2 57 26 79 19, www.teva.sk.

TEVA

live
your
life

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, 821 02 Bratislava
tel.: +421 2 57 26 79 11, fax: +421 2 57 26 79 19, www.teva.sk

www.webakademia.sk

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

Hradená liečba
od 1.1.2015³

Xolair® 300 mg: MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

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

Xolair® 300 mg:

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

Xolair®
omalizumab
Nový spôsob liečby CSU

Xolair 75 mg injekčný roztok Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie:** **Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospelievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo 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. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnej 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-Strausov syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytovať alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivosť. 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 leukotriénu, 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-Strausov syndróm). V kontrolovaných klinických skúšaniach a v pokračujúcej observačnej štúdií sa pozorovala nerovnováha v počtoch arteriálnych tromboembolických príhod (ATE), ktoré zahŕňali cievnú mozgovú prírodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomer výskytu ATE oproti placebo 1,13). **Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia, a bolesť hlavy. V klinických skúšaniach u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml **Registračné čísla:** EU/1/05/319/005-010 **Dátum revízie informácie:** December 2014 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, SK-821 04 Bratislava, Slovakia

Literatúra:

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

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

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

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

SK1307358560