

4 / 2022

ISSN 1339-5297



10. ročník

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

Liečba

DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine



Liečba DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení

4 / 2022
Ročník 10
ISSN 1339-5297

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

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Zástupca vedúceho redaktora pre histopatológiu

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

Redakčná rada

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Ing. Peter Beňo

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

MUDr. Tatiana Hurtová, PhD.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Péčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

MUDr. Táňa Rajcigelová, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Lenka Turoňová, PhD.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, www.beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: December 2022

©2022, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Tak veľmi

TAK TICHUČKO VEĽMI NEŽNE
DETSKOU NŮŽKOU
VSTÚPIL DO SVETA BOH

TAK POKORNE VEĽMI CHUDOBNE
NÁRUČIE MATKY
MU BOLO KOLÍSKOU

TAK VERNE VEĽMI VYTŮŽENE
VYPLNIL SA BOŽÍ PRÍSĽUB Z RAJA

TAK ÚŽASNE VEĽMI BLÍZKO
„BOH MEDZI NAMI“
JE A OSTÁVA

TAK ZÁZRAČNE VEĽMI TAJOMNE
KOSŤOU Z NAŠICH KOSTÍ
SA BOŽÍ SYN STÁVA



Vtelenie • Jaroslav Halama

TAK ŽIARIVO VEĽMI PRAVDIVO
SVETLO SVETA
TMU PORÁŽA

TAK... VEĽMI...
LÁSKA MILUJE
A ROZDÁVA SA

s. Lucia Česáková

POKOJNÉ VIANOČNÉ SVIATKY
A PF 2023

ŽELÁ
KATARÍNA ÁDAMICOVÁ

OBSAH

**Granuloma annulare a scleroderma circumscripta
v rovnakej lokalizácii - kazuistický prípad
Granuloma Annulare and Scleroderma Circumscripta
in the Same Location – Casuistic Case**

3 Adamicová, K., Bartoš, V., Tobiášová, K.

**Liečba psoriázy u HIV pozitívnych pacientov
The Treatment of Psoriasis in HIV positive Patients**

9 Péč J., Vorčáková K., Péčová K.jr.

**Vezikulózna forma lichenoidnej stomatitídy, vyvolaná C vírusom hepatitídy (HCV)
Vesicular Form of Lichenoid Stomatitis, caused by Hepatitis C Virus**

13 Péč, J., Vorčáková, K., Mažgútová, E., Adamicová, K., Statelová, D., Sieber, T.

**Asociácia hidradenitis suppurativa a chronických zápalových ochorení čreva
The Association of the Hidradenitis suppurativa
and Chronic Inflammatory Bowel Diseases**

18 Vorčáková, K., Ballová, A., Madleňák, M., Vorčák, M., Péčová, K.jr., Péč, J.jr.

Granuloma annulare a scleroderma circumscripta v rovnakej lokalizácii - kazuistický prípad

Granuloma Annulare and Scleroderma Circumscripta in the Same Location – Casuistic Case

Adamicová, K.¹, Bartoš, V.², Tobiášová, K.¹

¹Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

²Martinské bioptické centrum v Martine

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Súhrn

Granuloma annulare je pomerne časté ochorenie, ktoré je charakterizované dermálnymi papulami a arciformnými ložiskami. V typickom histopatologickom obraze je charakterizované tvorbou neúplne palisádovaných nekrobiotických granulómov v koži. Lokalizovaná sklerodermia (morphea) je charakterizovaná fibrózou kože a podkožného tkaniva. V príspevku sa uvádza prípad 55-ročnej ženy, u ktorej sa vyvinuli obojstranne na stehnách belavé tuhšie ložiská s fialovkastými okrajmi. Klinik pri bioptickom odbere excízie kože suponoval granuloma annulare, resp. morfeu. V histopatologickom náleze sa diagnostikovali obidve tieto jednotky. V práci sa diskutuje aj o etiologických a patogenetických procesoch, ktoré môžu spôsobiť túto zriedkavú koexistenciu dvoch ochorení.

Kľúčové slová: granuloma annulare, scleroderma circumscripta (morfea), koexistencia

Abstract

Granuloma annulare is a fairly common disease that is characterized by dermal papules and arciform foci. In a typical histopathological picture, it is characterized by the formation of palisade necrobiotic granulomas in the skin. Localized scleroderma (morphea) is characterized by fibrosis of the skin and subcutaneous tissue. We present the case of a 55-year-old woman who developed whitish, firmer deposits with purplish edges on both sides of her thighs. During the biopsy of the skin excision, the clinic assumed granuloma annulare, or morphea. We diagnosed both of these units in the histopathological findings. In the work, we also discuss the etiological and pathogenetic processes that can cause this rare coexistence of two diseases.

Key words: granuloma annulare, scleroderma circumscripta (morphea), coexistence

Úvod

Granuloma annulare (GA) je bežná kožná indolentná porucha, ktorá sa klasicky prejavuje ako anulárne ložisko na koži. Najčastejšie ide o červenkasté prstovité ložiská bez epidermálnych zmien. Ich výskyt sa najčastejšie opisuje na dorzách rúk a nôh. Existuje viac variantov ochorenia, ktoré sa môžu vyskytnúť lokálne, vrátane generalizovaných (aj atypických), perforujúcich, podkožných, papulárnych a lineárnych foriem (Tabuľka 1) [1].

Generalizované granuloma annulare je definované súčasťou prítomnosťou najmenej desiatich kožných lézií alebo rozsiahlymi prstencovými ložiskami a môže sa vyskytnúť u približne 8 – 15 % pacientov s granuloma annulare. Je pravdepodobnejšie, že sa vyskytne u pacientov v strednom a staršom veku [2].

Lokalizovaná scleroderma (morfea) je charakterizovaná fibrózou kože a podkožného tkaniva. Zvýšenie produkcie kolagénu pre fibrózu kože môže vzniknúť z poškodenia endotelových buniek, na základe rozličných imunologických faktorov (napríklad súvisiace s T-lymfocytmi) a zápalovej aktivity či dysregulácie tvorby kolagénu [3].

Tabuľka 1 • Klinické formy GA

Klinické formy GA	
lokalizovaná	subkutánna
generalizovaná	papulózna
perforujúca	lineárna

V literatúre sa prípady koexistencie morfeje neopisujú často. Podľa dermatologickej literatúry ide o samostatné poruchy či choroby kože [3]. Jeden z takých prípadov sa uvádza v našom príspevku s cieľom dotknúť sa diskusie o prípadnom presahu etiologických a patogenetických procesov, ktoré môžu spôsobiť zriedkavý spoločný výskyt týchto dvoch patologických entít.

Kazuistika

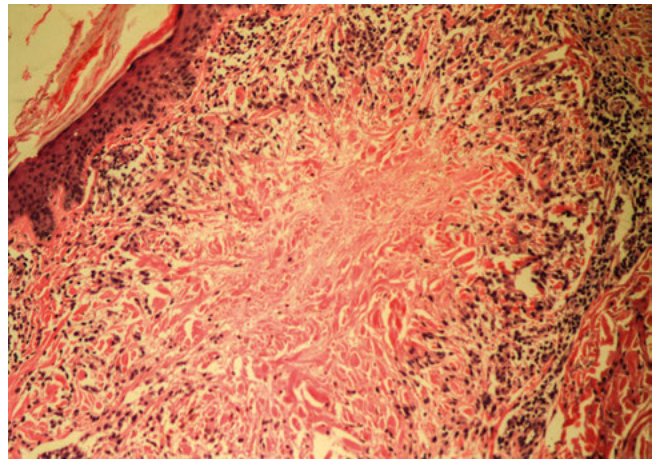
Pacientkou bola 55-ročná žena, u ktorej sa päť mesiacov postupne vyvíjali sklerotické ložiská s fialovým ohraničením a s centrálnou depresiou, na prednej strane obidvoch stehien. Niektoré z ložísk boli erytematózne a prstovité. Klinická správa bola veľmi chudobná. Neuvádzali sa hodnoty IgM/IgG protilátok, ktoré by mohli vypovedať o prípadnom prekonaní lymsej boreliózy, ani hodnoty glukózy pacientky, sedimentácia či koncentrácia hormónov a funkcia štítnej žľazy. Konzultáciou s klinikom sa zistilo, že systémové ochorenie pacientka nemá. Histopatologické vyšetrenie lezionálnej excízie z kože stehna ukázalo intersticiálny granulomatózny, prevažne histiocytový infiltrát najmä v hornej derme v okolí dystroficky zmenených kolagénových vlákien s prítomnosťou ojedinelých obrovských viacjadrových buniek (CD68+histiocyty, CD163+monocyty, CD1a LC neprítomné). V okolí histiocytového infiltrátu boli evidované T-Ly (CD3+). V hornej derme bol iba nepatrne zvýšený podiel kyslých mukopolysacharidov. Opísaná lézia bola lokalizovaná v zhrubnutej derme, ktorej hranica hornej a retikulárnej dermy nebola definovaná a retikulárna derma pozostávala z hrubých nepravidelných, niekde homogenizovaných kolagénových vlákien, s minimálnym lymfocytovým zápalom. Ojedinelé lymfocyty boli prítomné v okolí ciev a v okolí potných žliaz, ktoré boli zhrubnutím dermy vysunuté vyššie. V zmenenej derme chýbali pilosebaceózne adnexy. Histopatologický obraz spĺňal kritériá tak GA, ako aj morfeje.

Diskusia

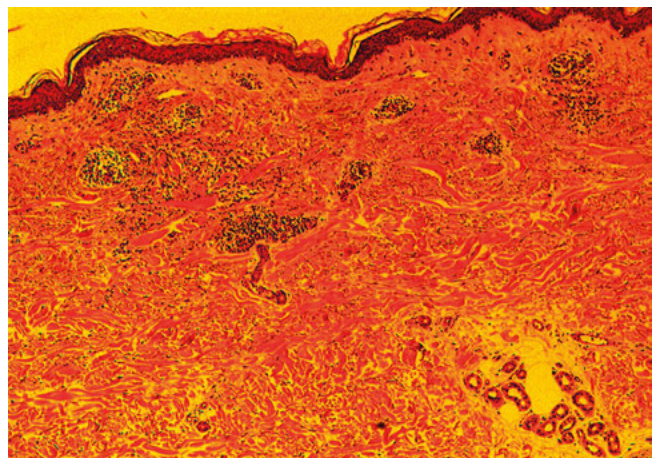
GA je benígne kožné ochorenie, ktoré sa vyznačuje granulomatóznym zápalom. Príčina ochorenia nie je známa. Spravidla sa manifestuje výsevom kruhovito usporiadaných papúl. Vyskytuje sa u detí aj dospelých. Často sú postihnuté končatiny. Dodnes nie je dostatok dôkazov o infekčnom alebo toxickom pôvode týchto kožných prejavov, aj keď v literatúre sa diskutuje o účinku slnečného žiarenia, bodnutia hmyzom, o vírusovej infekcii či o traume. Uvažuje sa tiež o spoločnosti diabetes mellitus. Ide o kožné prejavy, ktoré niekedy vymiznú samy, bez akejkoľvek terapie [4]. Histopatologický obraz je v typických prípadoch jednoznačný. Nachádzajú sa drobné či splývavé histiocytové granulómy prevažne v hornej derme. Histiocyty, miestami palisádovane usporiadané, obklopujú degenerovaný kolagén. Bývajú prítomné aj obrovské viacjadrové formy histiocytov. V obraze sa

nachádza aj lymfocytový zápal tak v okolí granulómov, ako aj perivaskulárne. Pri diskretnnejšej forme GA sa histiocyty nachádzajú disperzne medzi kolagénom dermy a prítomný je lymfocytárny zápalový infiltrát. Alterované kolagénové vlákna sa v tejto forme nemusia pozorovať. Základný histopatologický obraz je s menšími variáciami prítomný pri všetkých klinických formách tohto ochorenia (Tabuľka 1) [5].

Histologické črty morfeje sa pozorujú tak v derme, ako aj v podkoží. Preto je na diagnózu dôležité odobrať dostatočne hlbokú excíziu. Biopsie včasných lézií majú diskretný, nešpecifický obraz. Prítomnosť mucínu je nepatrná. Ani vo vyvinutých štádiách ochorenia sa v papilárnej derme nepozorujú výraznejšie zmeny.



Obr. 1 • Granuloma annulare. Histiocytovo-lymfocytový granulomatózny zápalový infiltrát okolo nekroticky zmenených kolagénových vlákien hornej dermy. Ojedinele obrovské viacjadrové bunky v granulómoch (HE, obj. 10x)

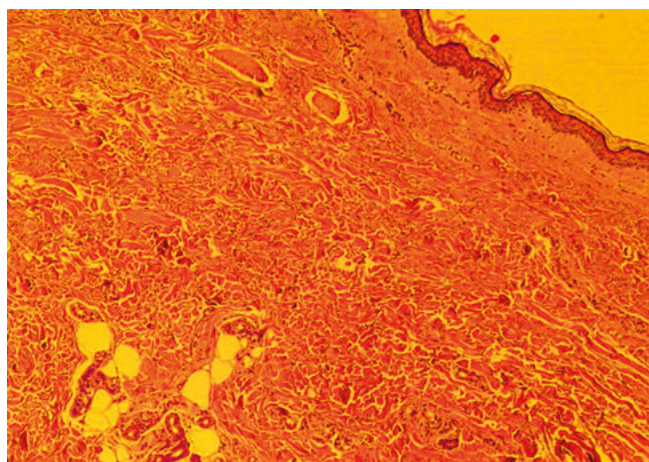


Obr. 2 • Granuloma annulare v hornej časti dermy kože. Hlbšia časť prezentuje morfeu s hrubými kolagénovými vláknami, prebiehajúcimi nepravidelne, najmä horizontálne. V zmenenej derme chýbali pilosebaceózne adnexy (HE, obj. 5x)

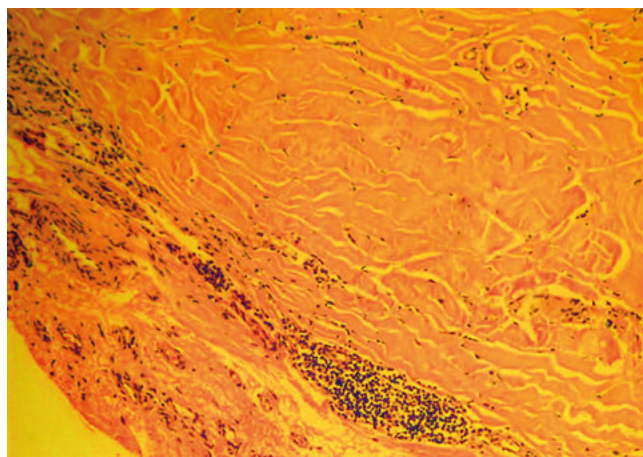
Možno nájsť zväčša iba miernu homogenizáciu. Najvýraznejšie zmeny sú v retikulárnej derme. Kolagénové vlákna sú hrubšie, s výraznejšou eozinofíliou a s nepravidelnou orientáciou priebehu kolagénu, najmä paralelne s povrchom. Kolagén zasahuje do podkožia. Pilosebaceózne adnexy sú atrofické, alebo úplne chýbajú. Potné žľazy a dukty sú vplyvom koncentrovaného kolagénu zatlačené do ostrovčekov, ktoré sú situované vyššie, z dôvodu fibrotického zhrubnutia dolnej časti dermy a podkožia. Dôležitou črtou, najmä včasných štádií morfeje, je prítomnosť prevažne lymfocytového, histiocytového, niekedy aj plazmocytového zápalového infiltrátu. Infiltrát je lokalizovaný okolo krvných ciev, prítomných adnexov v derme a podkoží. Opísaný základný obraz morfeje môže mať niektoré odchýlky, ako je zhrubnutie ciev, kalcinóza dermy či bulózne prejavy v rozličných klinických variantoch ochorenia (Tabuľka 2) [6, 7].

Tabuľka 2 • Klinické formy morfeje

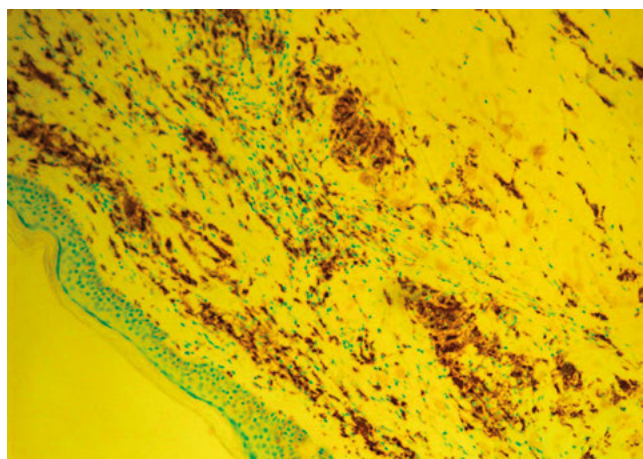
Klinické formy morfeje
Ložisková cirkumskriptná
Maloškvrnitá cirkumskriptná (guttata)
Diseminovaná cirkumskriptná (generalisata)
Scleroderma en coup de sabre
Lineárna cirkumskriptná sklerodermia
Erytematózna cirkumskriptná
Nodulárna cirkumskriptná
Subkutánná cirkumskriptná (profunda)
Cirkumskriptná skleroderma fascie
„Disabling pansclerotic morphea of children“ (extrémne zriedkavá)



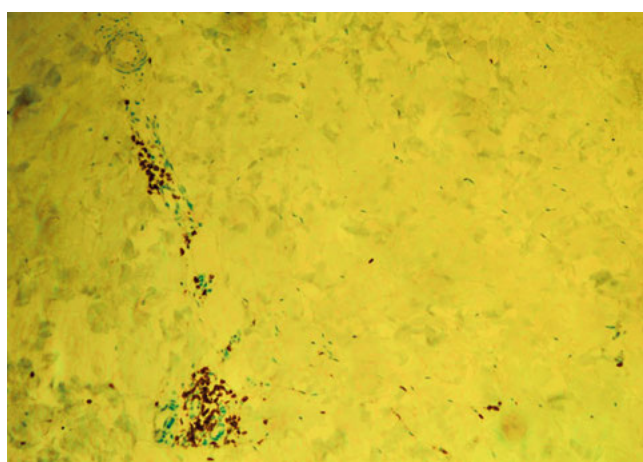
Obr. 3 • Excízia kože bez štruktúr s granuloma annulare, s morfeaformnými zmenami dermy. Strata adnexov a „posunutie“ potných štruktúr vyššie (HE, obj. 5x)



Obr. 4 • Morfeaformné zmeny dermy s pruhovitým lymfocytovým zápalom v oblasti zníženej hranice dolnej dermy a podkožia. Chýbajú adnexy (HE, obj. 10x)



Obr. 5 • Histiocyty formujúce granuloma annulare (CD68+, obj. 10x)



Obr. 6 • Lymfocyty v morfeaformne zmenenej derme, na prechode zhrubnutej dermy a podkožia. Typická je aj neprítomnosť kožných adnexov (CD3+T-Ly, obj. 10x)

Napriek faktu, že obidve patologické entity (GA a morfea) postihujú dermu a ich patogenéza nie je jasná, ich koexistencia nie je častá. V prípade opisovanom v tomto príspevku išlo nie iba o dve ochorenia - GA a morfea, prejavujúce sa na tele pacienta [3, 7], ale obidva prejavy sa vyskytli spoločne v jednej excízii kože. Bioptické vyšetrenie odhalilo ložiská degenerovaných fragmentov kolagénu iba s ostrovčekovo palisádujúcim granulomatóznym zápalom hornej dermy a s prítomnosťou histiocytov (CD68+, CD163+, CD1a negat.), ako aj s niekoľkými obrovskými viacjadrovými bunkovými formami (CD68+). V okolí granulomov bol menší počet lymfocytov (prevažne CD3+T-Ly) zväčša v hornej derme. Tieto granulómy boli lokalizované v koži so zhrubnutou a nepravidelnejšou retikulárnou dermou s absenciou adnexov, zvýšenou pozíciou potných žliaz a iba s nenápadnou lymfocelulárnou celulizáciou v oblasti potných žliaz, nervových vlákien a ciev dolného vaskulárneho plexu. Hrúbka dermy bola zreteľne väčšia a v hrubých fibróznych pruhoch zasahovala do podkožného tuku. Na základe typických obrazov GA a morfeje sa v diferenciálnej diagnóze spoľahlivo mohli vylúčiť ochorenia, ako je sarkoidóza, granulomatózne formy vaskulitídy, napr. Churgov–Straussovej syndróm a Wegenerova granulomatóza, teda najčastejšie granulomatózne ochorenia, ktoré sa vyskytujú najmä u imunokompromitovaných pacientov [3, 8]. Všetky uvedené chorobné entity môžu mať niektoré spoločné patogénne mechanizmy. Možno sa domnievať, že niektorý, ešte nepotvrdený, etiopatogenetický mechanizmus môže asociovať uvedené dermálne choroby aj v jednej lokalizácii.

Všeobecne sa pri GA etiopatogeneticky predpokladá oneskorený typ hypersenzitívnej reakcie na neznámy antigén, charakterizovaný najmä CD4+ Th1 lymfocytovou zápalovou reakciou so zvýšenými hodnotami interleukínu-2 (IL-2), interferónu γ (INF- γ) a tumor necrosis faktora α (TNF- α). Tieto cytokíny stimulujú migráciu makrofágov a T-lymfocytov. Makrofágy produkujú TNF- α , zosilňujú tak zápalovú odpoveď a tiež produkujú tkanivové metaloproteázy deštruujúce kolagén a ďalšie extracelulárne proteíny. IL-1 β a TNF- α sú primárne cytokíny a spolu s IL-18 vedú k Th1 dominantným cytokínovým reakciám. Všetky tieto uvedené cytokíny sú lokálne alebo systémovo zvýšené u pacientov s GA. Vyvolávajúci faktor oneskorenej hypersenzitívnej reakcie je nejasný. Pri lokalizovanom GA sa etiologicky zvažuje bodnutie hmyzom, mechanické podráždenie, aplikácia tuberkulínového testu, slnečná expozícia, nežiaduce účinky liekov, vírusové infekcie a iné [4].

Patogenetické mechanizmy pri morfeji, provokujúce zvýšenú tvorbu kolagénu a extracelulárneho matrixu, taktiež nie sú jasné. Predpokladá sa kombinácia

genetickej predispozície a vonkajších vplyvov, ktoré spôsobujú expresiu adhézných molekúl, napr. adhézne molekuly cievneho endotelu (VCAM-1), intracelulárnych adhézných molekúl-1 (ICAM-1), aktiváciu T-lymfocytov a tvorbu profibrotických cytokínov, ako je transformujúci rastový faktor beta (TGF-beta), doštičkový rastový faktor, rastový faktor spojivového tkaniva, interleukínov 4, 6 a 8. Aktivácie týchto prozápalových a profibrotických procesov vyvolávajú zvýšenú tvorbu kolagénu a zníženú tvorbu matrixových metaloproteináz zodpovedných za degradáciu kolagénu [6].

Histologicky GA aj morfea obsahujú perivaskulárny a intersticiálny lymfocytový infiltrát. V patogenéze sa uvažuje aj o alterácii génu pre tvorbu kolagénu pri imunitne sprostredkovanej vaskulitíde alebo neimunitného vaskulárneho poškodenia. Diskutuje sa aj o inhibítoroch TNF, ktoré môžu pôsobiť na „tumor growth factor beta“ (TGF β -1) - protifibroplastický cytokín, ktorý vplyva na zhrubnutie a akumuláciu extracelulárneho matrixu pôsobením fibroblastov a endotelových buniek. Zvýšenie proinflamačných cytokínov Th1, Th17 sa dokázalo v skorých štádiách morfeje. Th2 lymfocyty korelujú s rozsahom fibrózy [9]. Nie je však jasné, či kontrola nad nesprávnou reguláciou funkcie fibroblastov vzniká len poruchou cytokínovej produkcie T-bunkovou populáciou. Napriek tejto nejasnosti sa T-lymfocyty bežne vyskytujú v histopatologickom obraze GA aj morfeje, čo môže ponúkať úvahu o prelínaní sa ich patogenézy zatiaľ nie celkom objasneným mechanizmom. Pri vzniku GA aj morfeje sa často uvažuje aj o etiopatogenetickom vplyve lysmskej boreliózy [3, 10]. Väčšina štúdií založených na polymerázovej reťazovej reakcii (PCR) však nepotvrdila štatisticky významné rozdiely v prítomnosti infekcie *Borrelia burgdorferi* pri léziách GA či morfeje [3, 11, 12]. GA aj morfea spôsobujú zápal krvných ciev, čo môže vyvolať zmeny kolagénu. Autoimunitná a infekčná etiopatogenéza pri GA a morfeji nie sú síce zatiaľ potvrdené, ale ani striktne zamietnuté, preto nemožno jednoznačne vylúčiť tieto príčinné súvislosti [11, 12].

V roku 1983 Holmes a Meara [7] opísali prvý prípad biopsie koexistencie GA s morfeou, ale na rozličných lokalitách tela. Aj súčasní autori Ağırgöl a kol. [3] prezentovali podobné pozorovania GA a morfeje na rozličných častiach tela.

V našom príspevku uvádzame nevšedný prípad pacientky, u ktorej sa vyhodnotili obrazy GA a morfeje v jednej excízii kože. Príspevok upozorňuje na nevyhnutnosť pozornosti pri diagnostike kožných lézií z klinického aj bioptického hľadiska. V našom prípade suponovanie obidvoch diagnóz klinikom bolo správne a v jednej excízii potvrdené aj histopatologicky.

Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Prvé slovenské a české vydanie, Vydavateľstvo Osveta Martin 2001, 1475.

2. McKee PH, Calonje E, Grantner SR. Pathology of the skin. Vol.1. 3rd. ed. Elsevier Mosby, China, 2005, 992.
3. Ağırçölli S, Yöntemli Ö, Leblebici III C, Akbulut TÖ, Demir I FT, Türkoğlu Z. Coexistence of morphea and granuloma annulare: a rare case report. Sao Paulo Med J. 2019; 137(1):96-99.
4. Pavlas J. Granuloma anulare. Čes-slov Derm, 88, 2013, No. 6, 267-276.
5. Zámečník a kol. Patologie. 1. vydanie, Ed. J. Zámečník, LD, s.r.o. Prager Publishing 2019, 915.
6. Štork J. Lokalizovaná sklerodermie – morfea: současný stav a možnosti léčby. Čes-slov Derm, 91, 2016, No. 6, 258-271.
7. Holmes RC, Meara RH. Morphoea, sclerotic panatropy and disseminated granuloma annulare. Clin Exp Dermatol. 1983;8(2):201-203.
8. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2011;64(2):217-28; quiz 229-230.
9. Vorčáková K, Pěč J. Kožné imunologicky mediované nežiaduce udalosti pri biologickej liečbe chronických zápalových ochorení. Dermatol. prax, 2019;13(1):6-10.
10. Lo Schiavo A, Ruocco E, Gambardella A, O'Leary RE, Gee S. Granulomatous dysimmune reactions (sarcoidosis, granuloma annulare, and others) on differently injured skin areas. Clin Dermatol. 2014;32(5):646-653.
11. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, et al. Borrelia in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. J Cutan Pathol. 2010;37(5):571-577.
12. Tolk L, Hokynar K, Meri S, Panelius J, Poulakkainen M, Ranki A. Granuloma Annulare and Morphea: Correlation with Borrelia burgdorferi Infections and Chlamydia-related Bacteria. Acta Derm Venereol 2018; 98:355-360.

Nová možnosť liečby atopickej dermatitídy⁷

CIBINQO

(abrocitinib) tablety 100 mg
200 mg

CIBINQO je perorálny inhibítor JAK1, ktorý umožní¹⁻⁴:



KONTROLU

Významné zhojenie kože už v 12. týždni
a pretrvávajúca kontrola ochorenia v 48. týždni liečby.^{1,5}



RÝCHLOSŤ

Rýchle zmiernenie svrbenia, superiorita liečby CIBINQO 200 mg
+ TCS oproti dupilumabu + TCS v 2. týždni v zmiernení svrbenia,
významné výsledky už 4. deň liečby.^{1,6}



FLEXIBILITU

Jedna tableta jedenkrát denne k dispozícii v niekoľkých dávkach,
s možnosťou kombinácie s medikamentóznou lokálnou liečbou,
čo umožňuje nastaviť liečbu pacientovi na mieru podľa jeho
individuálnych potrieb.^{1-3,7,8}

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred predpísaním lieku si, prosím, preštudujte úplné znenie Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie je potrebné hlásiť na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: +421 2 507 01 206, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk, formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/> alebo miestnemu zástupcovi držiteľa rozhodnutia o registrácii humánneho lieku: spoločnosti Pfizer Luxembourg SARL, o. z., Pribinova 25, 811 09 Bratislava, e-mail: SVK.AEReporting@pfizer.com.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU CIBINQO 50 mg filmom obalené tablety, CIBINQO 100 mg filmom obalené tablety, CIBINQO 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg, 100 mg alebo 200 mg abrocitinibu. **Lieková forma:** Filmom obalená tableta (tableta). **Charakteristika:** Abrocitinib je inhibitor Janusovej kinázy (JAK1). **Farmakoterapeutická skupina:** iné dermatologiká; liečivá na dermatitídy, s výnimkou kortikosteroidov; ATC kód: D11AH08. **Indikácie:** liečba stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. **Dávkovanie:** Odporúčaná začiatková dávka je 200 mg jedenkrát denne. Začiatková dávka 100 mg jedenkrát denne sa odporúča pre pacientov vo veku > 65 rokov. Pre iných pacientov, ktorí môžu mať prospech zo začiatkovej dávky 100 mg. Počas liečby sa dávka môže znížiť alebo zvýšiť na základe znášanlivosti a účinnosti. Na udržiavaciu liečbu sa má zvoliť najnižšia účinná dávka. Maximálna denná dávka je 200 mg. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, aktívne závažné systémové infekcie vrátane tuberkulózy (TBC), ťažká porucha funkcie pečene, gravidita a dojčenie. **Špeciálne upozornenia:** U pacientov liečených abrocitinibom boli hlásené závažné infekcie. Liečba sa nesmie začať u pacientov s aktívnou závažnou systémovou infekciou. Pacientovi, u ktorého sa počas liečby vyvinie nová infekcia, sa musia promptne urobiť kompletné diagnostické testy a musí sa začať s príslušnou antimikrobiálnou liečbou. Abrocitinib sa nesmie podávať pacientom s aktívnou TBC, u pacientov s novodiagnostikovanou latentnou TBC alebo predchádzajúcou neliečenou latentnou TBC sa pred začiatkom liečby musí začať preventívna liečba latentnej TBC. U pacientov bola hlásená reaktivácia vírusov, ak sa u pacienta vyvinie herpes zoster, musí sa zvoliť dočasné prerušenie liečby, až kým epizóda neodznie, pred začiatkom liečby a počas liečby sa má realizovať skrining na vírusovú hepatitídu v súlade s klinickými usmerneniami. Počas liečby alebo krátko pred ňou sa má vylúčiť používanie živých oslabených očkovacích látok. Pred začiatkom liečby týmto liekom sa odporúča, aby pacienti mali aktuálne všetky imunizácie vrátane profylaktických očkování proti herpes zoster v súlade s aktuálnymi odporúčaniami pre očkovanie. U pacientov s vysokým rizikom hlboké žilovej trombózy/plúcnej embólie sa musí abrocitinib používať s opatnosťou. Rizikové faktory, ktoré sa musia brať do úvahy pri stanovovaní pacientovho rizika DVT/PE, zahŕňajú vyšší vek, obezitu, DVT/PE v anamnéze, protrombotickú poruchu, používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substituúnej terapie, prípady, keď pacienti podstupujú veľký chirurgický zákrok alebo sú dlhšie imobilizovaní. Pred začiatkom liečby abrocitinibom sa majú zvoliť riziká a prínosy liečby u pacientov so známou malignitou inou ako úspešne liečenou NMSC alebo rakovinou krčka maternice in situ alebo pri zvažovaní pokračovania liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita. U pacientov so zvýšeným rizikom rakoviny kože sa odporúča pravidelné kožné

vyšetrenie. Liečba abrocitinibom sa nesmie začať u pacientov, ktorí majú počet krvných doštičiek < 150 × 10⁹/mm³, ALC < 0,5 × 10⁹/mm³, ANC < 1,2 × 10³/mm³ alebo ktorí majú hodnotu hemoglobínu < 10 g/dl. U pacientov s vysokou záťažou kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi sa musia zvoliť riziká a prínosy abrocitinibu v porovnaní s inými dostupnými terapiami atopickej dermatitídy. Ak sa zvolí liečba abrocitinibom, musia sa implementovať intervencie na manažment lipidových koncentrácií v súlade s klinickými odporúčaniami. Bezpečnostný profil pozorovaný u starších pacientov bol podobný ako bezpečnostný profil u dospelých populácie s výnimkami: vyšší podiel pacientov vo veku 65 rokov a starších ukončil klinické skúšania a mali vyššiu pravdepodobnosť závažných nežiaducich reakcií, vývoja nízkeho počtu krvných doštičiek a nízkych hodnôt ALC. Miera incidencie herpes zoster bola vyššia. Neodporúča sa súčasné používanie abrocitinibu s biologickými modulátormi a silnými imunosupresivami, pretože nie je možné vylúčiť riziko aditívnej imunosupresie. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. **Interakcie:** Abrocitinib sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom enzýmov CYP2C19 a CYP2C9 a v menšom rozsahu prostredníctvom enzýmov CYP3A4 a CYP2B6 a jeho aktívne metabolity sa vylučujú obličkami a sú substrátmi transportéra organických aniónov 3 (OAT3). Preto môžu byť expozície abrocitinibu a/alebo jeho aktívnych metabolitov ovplyvnené liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú tieto enzýmy a transportér. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné účinky abrocitinibu v interakčných štúdiách s perorálnymi antikoncepčnými látkami. Pri súbežnom používaní abrocitinibu s dabigatranom sa musí postupovať s opatnosťou. In vitro je abrocitinib induktorom enzýmov CYP2B6 a CYP1A2 a induktorom a inhibítorom enzýmov CYP2C19. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaducimi reakciami sú nevoľnosť (15,1 %), bolesť hlavy (7,9 %), akné (4,8 %), herpes simplex (4,2 %), zvýšená kreatinínofosfokináza v krvi (3,8 %), vracanie (3,5 %), závraty (3,4 %) a bolesť v hornej časti brucha (2,2 %). Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami sú infekcie (0,3 %). **Gravidita a laktácia:** CIBINQO je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** CIBINQO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Táto skrátená informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred podaním lieku sa oboznámiť s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku:** 26.4.2022 **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o. z., tel.: +421 2 3355 5500 **Upravené podľa SPC schváleného Európskou agentúrou pre lieky (EMA) dňa 17.12.2021.**

TCS zahŕňajú lokálne kortikosteroidy s nízkou až strednou účinnosťou, lokálne inhibítory kalcineurínu alebo lokálne inhibítory fosfodiesterázy 4 podľa pokynov protokolu JADE COMPARE. Bola požadovaná tiež nemedikamentózna topická liečba.¹ **JAK** – Janusova kináza; **LTE** – dlhodobá predĺžená fáza

Literatúra: 1. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1101-1112. 2. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. *Lancet.* 2020;396(10246):255-266. 3. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863-873. 4. Boeri M, Sutphin J, Hauber B, et al. *J Dermatolog Treat.* 2020 Nov 2;1-10. doi:10.1080/09546634.1832185. 5. Reich K, Silverberg JI, Papp K, et al. Presented at the Revolutionizing Atopic Dermatitis Virtual Conference; 13 June, 2021. 6. Ständer S, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Presented at the American Academy of Dermatology Virtual Meeting Experience 2021; 23-25 April, 2021. 7. Súhrn charakteristických vlastností lieku CIBINQO, december 2021. 8. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. *J Am Acad Dermatol.* Published online 17 August, 2021. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075.



PFIZER Luxembourg SARL, o. z., Pribinova 25, 811 09 Bratislava, www.pfizer.sk

Liečba psoriázy u HIV pozitívnych pacientov

The Treatment of Psoriasis in HIV positive Patients

Péč J., Vorčáková K., Péčová K.jr.

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

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori uvádzajú patogenézu psoriázy u pacientov s HIV infekciou, kde psoriázu môžu navodiť tzv. superantigény, medzi ktoré zaraďujeme aj HIV infekciu, klinické formy psoriázy vzniknuté za uvedených podmienok, ako aj liečbu psoriázy v podmienkach HIV infekcie.

Kľúčové slová: psoriáza, HIV, patogenéza, klinika, liečba

Abstract

The authors report the pathogenesis of psoriasis in patients with HIV infection, where psoriasis might be induced by the so-called superantigens, among which we also include HIV infection, clinical forms of psoriasis arising under the mentioned conditions, as well as treatment of psoriasis in conditions of HIV infection.

Key words: psoriasis, HIV, clinical manifestations, treatment

Psoriáza je primárne zápalové kožné ochorenie s akútne-exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície s multifaktoriálnym alebo polygénym typom dedičnosti, kde veľmi dôležitú úlohu hrajú tzv. rizikové faktory spúšťajúce ochorenie.

V súčasnosti sa v patogenéze psoriázy stále viac ukazuje významná úloha nešpecifickej imunity – dendritových, antigén prezentujúcich buniek (DC), ktoré sa uplatňujú tak pri vzniku, ako aj pri udržiavaní prejavov psoriázy. Interleukín (IL- 23) je pri psoriáze vo zvýšenej miere tvorený práve dendritovými bunkami, ale aj priamo keratinocytmi. Cytokín IL-23 sa zdá byť kľúčovým regulátorom pre ostatné cytokíny, a tak aj pre rôzne bunkové populácie [1]. Ukazuje sa, že cytokín TNF (tumor nekrotizujúci faktor) už nie je v centre patogenézy psoriázy, má však výraznú úlohu v psoriatickom zápale a navyše prispieva k stimulácii tvorby IL-23, ktorý smeruje T-lymfocyty (spoločne s IL-6 a TGFβ) k vývoju v Th17, čo je relatívne nedávno objavená subpopulácia T-helperov tvoriaca IL-22 a IL-17. Tieto dva cytokíny sú vo zvýšenej miere prítomné v psoriatických prejavoch a sú priamo zodpovedné za proliferáciu, hyperpláziu epidermis a zápal pri psoriáze [1].

Biologická liečba psoriázy

Úvod

Z biologických liekov sú na terapiu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou v súčasnej dobe EMA schválené lieky zo skupiny anti-TNF-α (infiximab, etanercept, adalimumab a certolizumab), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (sekukinumab, ixekizumab, brodalumab a bimekizumab) a anti-IL-23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab). Tieto skupiny sa medzi sebou líšia predovšetkým mechanizmom účinku a spôsobom používania, ale aj rýchlosťou nástupu účinku a účinnosťou, a do istej miery aj profilom nežiaducich účinkov [2, 3].

Koncept biologickej liečby je rozdelený na prvolíniovú, druho- a tretolíniovú. Do prvolíniovej EMA a FDA zaradila 6 biologických liekov. EuroGuiDerm 2020 smernice zaradili do prvej línie biologickej liečby všetky biologiká, ktoré majú schválenú EMA ako prvú líniu a do druhej línie zaradili biologiká, ktoré majú EMA schválenie až po využití konvenčnej liečby (infiximab, etanercept, ustekinumab). Do tretolíniovej biologickej liečby psoriázy boli zaradené risankizumab, brodalumab a ixekizumab. Zároveň v prípade závažnej

psoriázy tieto smernice odporúčajú iniciovať hneď biologickú liečbu, čo platí aj pre HIV pozitívnych pacientov so psoriázou [4]. S prihliadnutím na celkovú záťaž ochorenia a medicínske argumenty tento koncept jednoznačne favorizujú: absencia orgánovej toxicity, vyššia účinnosť, priaznivý vplyv na komorbidity ako psoriatická artritída, kardiovaskulárne riziká, či psychické dôsledky dlhotrvajúcej nedostatočne kompenzovanej psoriázy [5]. Včasne indikovaná biologická liečba predstavuje teda prevenciu fyzického ireverzibilného poškodenia, či chronickej psychickej stigmatizácie.

HIV infekcia a psoriáza

HIV je lymfotropný humánný retrovírus, ktorý sa prenáša predovšetkým pohlavným stykom, infikovanou krvou a tiež prenosom z infikovanej matky na plod a kojením novorodenca. V našich podmienkach je najčastejší výskyt HIV-1.

HIV infekcia sa spája s vysokou chorobnosťou s narastaním vnímavosti na vznik rôznych patologických stavov vrátane zápalových dermatóz, medzi ktoré psoriáza patrí. U psoriázy v takýchto podmienkach dochádza ku klinickej diverzifikácii manifestácie psoriázy a limitácie liečebných postupov predovšetkým u ťažkých foriem ochorenia. V literatúre je uvádzaných viacero rozličných názorov na patogenézu vzniku psoriázy u pacientov infikovaných vírusom HIV. Niektoré štúdie demonštrovali vzťah medzi klinickou závažnosťou psoriázy a poklesom počtu CD4+ T-lymfocytov u HIV infekcie [6]. HIV infekcia preferuje pokles CD4+ T-lymfocytov a vzostup CD8+ T-lymfocytov, čo u pacientov s HIV infekciou vyvoláva dysbalanciu pomeru CD4/CD8 favorizujúcu psoriatickú symptomatológiu [7], čo až 80 % cirkulujúcich CD8+ T-lymfocytov exprimuje pamäťové fenotypy podporujúce imunologický štatút psoriatického ochorenia [7]. Aby sa vyskytli charakteristické lézie psoriázy, musí existovať sekvencia udalostí, ktoré sú imunologicky sprostredkované bunkami prezentujúcimi antigén, ako sú dendritické bunky, makrofágy, T-lymfocyty a tiež produkcia viacerých prozápalových cytokínov, ako sú INF, TNF-alfa, IL-12, IL-23, IL-17. Dokonca inhibícia IL-12 môže viesť k negatívnym účinkom pri liečbe psoriázy, čo je riziko, ktoré by sa u HIV pozitívnych pacientov zvýšilo v dôsledku imunosupresie spôsobenej vírusom [8].

HLA-DR-II trieda komplexu hlavného histokompatibilného génu zohráva dôležitú úlohu pri antigénovej prezentácii a je exprimovaná zdravými humánnymi keratinocytmi. Humánne keratinocyty môžu navodiť expresiu HLA-DR cez uvoľňovanie gamma interferónu. Expresia HLA-DR keratinocytmi indukuje migráciu leukocytov do kutánneho tkaniva a potencuje odpoveď na streptokokové a stafylokokové superantigény, čo sa môže podieľať na vzniku psoriatického fenotypu. Bolo pozorované, že niektoré vírusové proteíny, menovite nef proteín

a gp120 proteín, môžu zohrávať úlohu superantigénov u HIV infekcie a podieľať sa na aktivite a progresii psoriázy u HIV infikovaných pacientov [9]. Z uvedeného vyplýva, že na vzniku a progresii psoriázy cestou antigén prezentujúcich dendritických buniek (Langerhansových) sa môžu okrem superantigénov streptokokov a stafylokokov podieľať aj proteíny HIV vírusu. Sumarizáciou uvedeného pri progresii HIV infekcie možno pozorovať vzostup CD8+ lymfocytov pamäťového fenotypu; Typ 1 cytokínov (periférne pamäťové lymfocyty); Typ 2 cytokínov; expresia HLA-DR; odpoveď na superantigény. Pri regresii HIV infekcie možno pozorovať pokles CD4+ lymfocytov; pokles pomeru CD4/C8 lymfocytov; pokles naivných CD8+ lymfocytov [10].

Klinické prejavy a formy psoriázy u HIV pozitívnych pacientov

Psoriáza u pacientov infikovaných HIV charakterizuje široká škála klinických prejavov ochorenia, často refraktérnych na liečbu s častými relapsami ochorenia [11]. Je známa koexistencia rozličných foriem psoriázy u toho istého jedinca. V západných krajinách (napríklad západná Európa) je najčastejšia chronická ložisková psoriáza, s postihnutím kapilícia, oblastí flexorov, a ďalších regiónov tela známa aj ako inverzná forma psoriázy [12]. V subsaharskej Afrike ako najčastejší variant je psoriatická erythrodermia [12]. Túto diskrepanciu môže spôsobiť neskorá diagnostika HIV infekcie so závažnou imunosupresiou navodenou vírusom HIV a neprítomnosťou anti-retrovírusovej liečby (HAART – vysoko aktívna anti-retrovírusová liečba). Ďalšou častou formou psoriázy u HIV infikovaných pacientov je sebopsoriáza s klinickým nálezom chronickej ložiskovej psoriázy s prejavmi seborrhoickej dermatitídy lokalizovanej v oblasti flexorov, v kapiliciu a tiež retroaurikulárne prezentujúcou sa hrubými mastnými šupinami reagujúcimi na antimykotickú liečbu [13]. Ďalšou klinickou formou psoriázy veľmi zriedkavou u pacientov so psoriázou neinfikovaných HIV je tzv. rupoidná psoriáza, častá u pacientov HIV infikovaných. Túto formu psoriázy charakterizujú ložiská krúst v podobe kužeľovitých geometrických výrastkov tvaru mince, lokalizovaných predovšetkým na dolných končatinách. U pacientov infikovaných HIV je častá erózná psoriatická artritída, Reiterova reaktívna artritída a séronegatívna spondyloarthropatia charakterizovaná triádou symptómov ako sú uretritída, artritída a konjunktivitída a tiež manifestácie keratoderma blennorrhagicum.

Liečba psoriázy u pacientov infikovaných HIV

Psoriáza u HIV infikovaných pacientov sa vyznačuje refraktérnosťou na liečbu s častými relapsami ochorenia oproti pacientom HIV neinfikovaným [14]. V súčasnosti existuje viacero bezpečných terapeutických alternatív pre pacientov so psoriázou

a HIV, ako sú lokálne kortikosteroidy, lokálne analógy vitamínu D (Enstilar – calcipotriol plus betametazón), a fototerapia (UVB a PUVA) spojená s vysoko aktívnou antiretrovírusovou liečbou. Ale u HIV pozitívnych pacientov sa vo väčšine prípadov vyvinie závažnejšia forma psoriázy, ktorá je, ako sme už uviedli, refraktérna na štandardnú liečbu a vyžaduje si inú systémovú liečbu na kontrolu ochorenia. Preto je dôležité definovať nové liečebné možnosti. Dôkazy týkajúce sa liečby ťažkej a na liečbu refraktérnej formy psoriázy u HIV pozitívnych pacientov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, pochádzajú z analýzy izolovaných prípadov (kazuistik), pretože v dôsledku HIV infekcie sú títo pacienti vylúčení z klinických skúšok [8].

Vysoko aktívna antiretrovírusová liečba (HAART)

Liečba HAART je indikovaná ako prvolíniová liečba u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy, s počtom CD4+ buniek menším ako 350 buniek/mm³ [15]. HAART je nielen efektívny na progresiu HIV infekcie, ale tiež efektívne kontroluje rozvoj psoriázy.

Liečba psoriázy u HIV infikovaných pacientov retinoidmi

V prípade, že lokálna liečba psoriázy u HIV pacientov je neefektívna, môžu byť aplikované retinoidy - predovšetkým acitretín v dávke 0,5 - 1,0 mg/kg hmotnosti denne. Nutné je však myslieť na možnú interakciu s HAART liekmi ako nežiaduci účinok liečby, a tiež na hyperglyceridémiu a pankreatitídu [10].

Liečba psoriázy perorálnymi konvenčnými imunosupresívami u HIV pozitívnych pacientov

Liečba perorálnymi imunosupresívami je limitovaná iba pre vybratých pacientov na liečbu rezistentnou psoriázou so zreteľom na akútne riziká ťažkej imunosupresie HIV infikovaných pacientov. Najčastejšie odporúčané sú cyklosporín a kalcineurínové inhibítory [16]. Liečba cyklosporínom v prípade veľmi ťažkej formy psoriázy, ako je napríklad psoriatická erythrodermia, nesmie trvať dlhšie ako 2 roky a musí byť aplikovaná iba starostlivo vybratým prípadom. Liečba musí byť vždy kombinovaná s HAART a musí byť striktno klinicky monitorovaná so zameraním sa na závažnú arteriálnu hypertenziu a nefrotoxicitu. Štandardná dávka cyklosporínu je 2,0 - 2,5 mg/kg hmotnosti denne v trvaní 12 - 24 týždňov.

Podávanie methotrexatu u pacientov s HIV infekciou je formálne kontraindikované, nakoľko je veľmi často komplikované oportúnnou infekciou, a preto v kombinácii s HAART v ojedinelých prípadoch sa odporúča podávať nízke dávky methotrexatu v kombinácii s podávaním liekov zabezpečujúcich prevenciu vzniku oportúnnych infekcií. V prípadoch psoriázy s HIV infekciou a infekciou B vírusom hepatitídy sa methotrexat nesmie podávať [15].

Liečba psoriázy u HIV infikovaných pacientov biologikami anti-TNF-alfa

Biologická liečba anti-TNF-alfa (infiximab, adalimumab, etanercept) psoriázy u pacientov infikovaných HIV je riziková pre vysokú pravdepodobnosť vzniku infekčných a tiež neinfekčných komplikácií, v niektorých prípadoch s letálnym koncom. Veľmi potrebné je robiť skriningy na tuberkulóznú infekciu, ktorej nárast vzniku je signifikantný [17], pričom je veľmi dôležité sledovať hodnoty CD4+. Alarmujúci je ich pokles. Preto biologická anti-TNF-alfa liečba psoriázy u HIV pozitívnych pacientov je riziková. Molekuly anti-TNF-alfa pre uvedené riziká sú zaradované až do tretej línie liečby psoriázy HIV pozitívnych pacientov.

Liečba psoriázy u HIV infikovaných pacientov anti-IL-23

Blokovaním p19 podjednotky IL-23, risankizumab a tiež guselkumab inhibuje diferenciaciu a prežitie T pomocných (Th17) buniek, ktoré produkujú skupinu IL-17, ako je IL-17A, ktoré hrajú zásadnú úlohu v patogenéze psoriázy [18]. Zdá sa, že na rozdiel od účinku inhibítorov IL-17 nezvyšuje riziko vzniku kandidózy, pretože ostatné bunky produkujúce IL-17 (žirné bunky vrodene lymfoidné bunky, neutrofile nie sú risankizumabom ovplyvnené. Metaanalýza krátkodobej bezpečnosti a účinnosti inhibítorov IL-17, IL-12/23 a IL-23 dospela k záveru, že risankizumab a tiež guselkumab sú biologické lieky a najvyššou účinnosťou a najnižším rizikom vzniku nežiaducich účinkov liečby psoriázy HIV pozitívnych pacientov. Inhibítory 23-p19 sľubujú vynikajúce klinické výsledky a účinnosť s vyšším bezpečnostným profilom a nízkym rizikom vzniku oportúnnych infekcií. Na úplné definovanie jeho bezpečnosti a účinnosti u HIV pozitívnych pacientov sú však potrebné kontrolované štúdie [8, 19].

Liečba psoriázy u HIV infikovaných pacientov anti-IL-17

V súčasnosti chýbajú údaje o účinku liečby anti-IL-17 (sekukinumab, ixekizumab, brodalumab) psoriázy u HIV pozitívnych pacientov. Napriek tomu riziká vzniku systémovej aj mukokutánnej formy kvasinkovej infekcie, najčastejšie Candida species, sú vysoké. V teoretickej rovine tieto molekuly biologickej liečby v liečbe psoriázy u pacientov HIV pozitívnych sú relatívne kontraindikované [10].

Liečba psoriázy u HIV infikovaných pacientov apremilastom

Apremilast je relatívne novo objavený inhibítory fosfodiesterázy 4 (PDE4) s protizápalovým účinkom, nie však imunosupresívnym, a javí sa ako účinný liek v liečbe psoriázy aj psoriatickej artritídy. Tieto poznatky a tiež malá koincidencia komorbidity favorizuje apremilast v liečbe psoriázy u pacientov HIV pozitívnych. Doteraz je známa jedna kazuistika s úspešnou a nekomplikovanou liečbou psoriázy u pacienta infikovaného vírusmi HIV a HCV [20].

Záver

Aj keď v súčasnosti absentujú klinické štúdie liečby psoriázy u HIV pozitívnych pacientov, máme k dispozícii iba poznatky získané z liečby jednotlivých pacientov ako kazuistiky. Akákoľvek liečba psoriázy u HIV pozitívnych pacientov musí byť súčasne kombinovaná s aplikáciou HAART. Ako najbezpečnejšia sa javí lokálna liečba; tu treba mať na zreteli, že samotná liečba HAART má liečebný efekt

na psoriázu. V prípade refraktérnosti prípadne neefektívnosti takejto liečby je potrebná systémová liečba. Najefektívnejšia a najbezpečnejšia sa ukazuje aplikácia tretolíniových biologík, ako sú risankizumab a guselkumab. Perspektívnou sa ukazuje tiež liečba apremilastom, aj keď v prípade všetkých molekúl v liečbe psoriázy u HIV pozitívnych pacientov sú potrebné dôkladné analýzy a zozbieranie poznatkov takejto liečby vo viacerých prípadoch.

Literatúra

1. Gooderham MJ, et al. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders, *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jul;32(7):1111-1119.
2. Cetkovská P, et al. Současný stav moderní léčby psoriázy – aktualizovaná doporučení ČDS JEP k cílené léčbě závažné chronické psoriázy, *Čes-slov Derm*, 94, 2019, No. 4, 133-188.
3. Zoznam kategorizovaných liekov, MZ SR, <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202202>
4. Nast A, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34 (11):2461-2498.
5. Strober B, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council, *J Am Acad Dermatol*, January 2020.
6. Mallon E, Kanitakiz J, Bazex J. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patent Care STDS* 2000; 14:239-246.
7. Roederer M., Dubs JG, Anderson MT. CD8 naive T cell count decrease progressively in HIV-infected adults. *J Clin Invest* 1995; 95: 2061-2066.
8. Sanguinetti J, Suar L, Eimer L, Busso C. Successful treatment risankizumab in a patient with psoriasis and HIV. *Medicina (B Aires)* 2022; 84(4):605-608.
9. Townsley-Fuchs J, Neshat MS, Margolin DH. HIV-1 gp120: a novel viral B cell superantigen. *Int Rev Immunol* 1997;14: 325-328.
10. Alpalhao M, Borges-Costa L, Filipe P. Psoriasis in HIV infection: an update *Int J STD AIDS* 2019;30(6):596-604.
11. Fernandes S, Pinto GM, Cardoso J. Particular clinical presentations of psoriasis in HIV patients. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 653-654.
12. Obuch ML, Maurer TA, Becker R. Psoriasis nad human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:667-673.
12. Morar N, Dlova N, Gupta AK. Erythroderma: a comparison between HIV positive and negative patients. *Int J Dermatol* 1999; 38:895-900.
13. Doring HF. Treatment of sebopsoriasis. A clinical trial – an etiological approach. *Dermatologica* 1984; 169:125-133.
14. Barlett BL, Khambaty M, Mendoza N. Dermatological management of human immunodeficiency virus (HIV) *Skin Therapy Lett* 2007; 12:1-3.
15. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF. Psoriasis in patients with HIV infection: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:291-299.
16. Nast A, Gisondi P, Ormerod A. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC, https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fjdv.13354&file=jdv_13354-sup-0001-DataSI.pdf (accessed 6 January 2019).
17. Gallitano SM, McDermott L, Brar K. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74:974-980.
18. Rob F, Rozsypal H. Successful treatment of psoriasis with risankizumab in an HIV positive patient with sexually transmitted infection commorbidities. *Dermatologic Therapy* 2022; 35e:15277.
19. Bartos G, Cline A, Beroukhim K, Burrell BA, Feldman SR. Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of guselkumab used and review. *Dermatology Online Journal* 2018; 24(11):1-6.
20. Reddy SP, Shah VV, Wu JJ. Apremilast for a psoriasis patient with HIV and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e481-e482.

Vezikulózna forma lichenoidnej stomatitídy, vyvolaná C vírusom hepatitídy (HCV) Vesicular Form of Lichenoid Stomatitis, caused by Hepatitis C Virus

Péč, J.¹, Vorčáková, K.¹, Mažgútová, E.¹, Adamicová, K.², Statelová, D.³, Sieber, T.³

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

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

³Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori popisujú pacienta s ulceráciami dutiny ústnej a s histologickým obrazom v jednej časti s akantolýzou typickou pre pemphigus vulgaris v iných častiach s nálezom lichenoidnej stomatitídy, pravdepodobne vyvolanej C vírusom hepatitídy s vysokým titrom HCV (PCR HCV RNA 1 696 092, 20 IU/ml). Nález bol klasifikovaný ako chronická hepatitída C genotyp. 1b štádium fibrózy F2S. Možnú diagnózu pemphigus vulgaris vylúčila negativita protilátok anti bazálna membrána epidermy anti-BP 180, anti-BP 230 a tiež negativita protilátok anti-desmozomy, anti-desmoglein 1, anti-desmoglein 3.

Kľúčové slová: lichenoidná stomatitída, vírus C hepatitídy

Abstract

The authors describe a patient with ulcerations of the oral cavity and a histological picture in one part with acantholysis typical of pemphigus vulgaris in other parts with the finding of lichenoid stomatitis, probably caused by a high-titer hepatitis C virus (PCR HCV RNA 1 696 092, 20 IU/ml). The finding was classified as chronic hepatitis C genotype fibrosis stage F2S. A possible diagnosis of pemphigus vulgaris was ruled out by the negativity of antibodies anti-basement membrane of the epidermis anti-BP 180, anti-BP 230 and also the negativity of antibodies, anti-desmosomes, anti-desmoglein 1, anti-desmoglein 3.

Key words: lichenoid stomatitis, hepatitis C virus

Úvod

Klinická manifestácia akútnej HCV infekcie môže byť aj asymptomatická, prejavy ochorenia môžu byť len nešpecifické a pacient nemusí vedieť, že je HCV pozitívny. Ochorenie sa môže prejaviť až po rokoch. Okrem samotnej pečene má až 74 % pacientov extrahepatálne prejavy. Koža patrí medzi najčastejšie postihnuté orgány a takmer 17 % pacientov má priamy alebo nepriamy kožný extrahepatálny prejav [1, 2, 3]. Prezentujeme prípad pacienta s lichenoidnou stomatitídou vyvolanou HCV.

Kazuistika

56-ročný pacient, hmotnosť 103 kg, výška 178 cm (BMI 32,51), so suspektnou diagnózou pemphigus vulgaris, uvažovalo sa s biologickou liečbou rituximabom. Pacient alergiu na lieky ani potraviny neudáva. Už 18

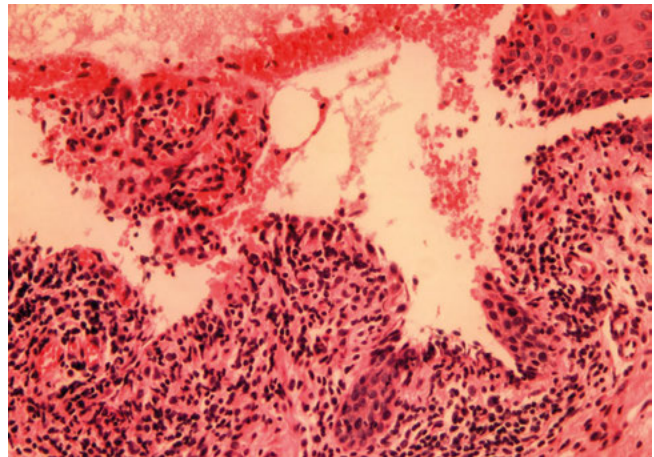
rokov nefajčí. Prekonal ochorenie COVID-19 (v r. 2020, 2021), bol 2-krát očkovaný vakcínou Pfizer. Pracuje ako spracovateľ farebných kovov. Problémy s trávením nemá, ťažkosti so stolicou a močením neguje, chronické bolesti kĺbov v súčasnosti nemá, je afibrilný, bez triašky a zimnice.

Prvé prejavy sa objavili v marci r. 2022 vo forme mierneho popraskania sliznice ústnej dutiny spojené so štipaním. Pacient udáva zhoršenie od leta 2022. Bolo realizované stomatologické vyšetrenie, po ktorom nastalo postupné zhoršovanie s výskytom drobných áft. V júni 2022 bola realizovaná biopsia so záverom ulcerácie sliznice dutiny ústnej, najskôr na podklade pemphigu, nakoľko v histologickom obraze bol prítomný suprabazálny akantolytický pluzgier a obraz lichenoidnej stomatitídy s exulcerovanou sliznicou so zvyškami zachovaného epitelu (v pravej časti obrazu). Pod bazálnou membránou je hustý, prevažne

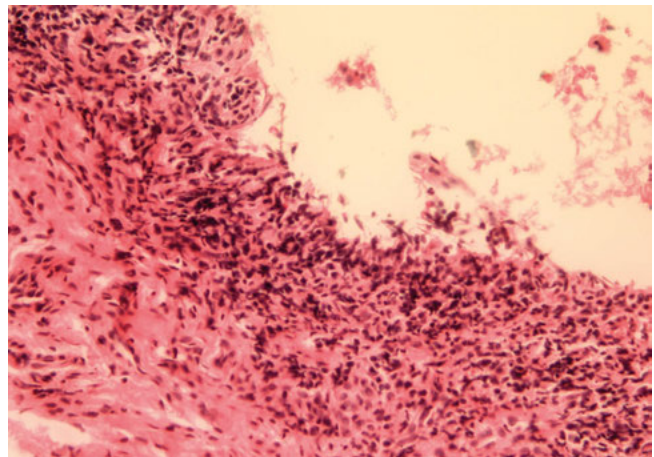
lymfocytový zápalový infiltrát, histologický obraz favorizujúci diagnózu lymfomatoidná stomatitída (Obr. 1, 2, 3, 4). Následne používal mukoadhezívnu pastu s pocitom úľavy a zlepšenia. V úvode hospitalizácie bola zahájená liečba solumedrolom 125 mg. AG test COVID-19 bol pri prijíme negatívny. Dutina ústna: po stranách boli prítomné výrazne začervenané lézie s eróziami a ulceráciami, drobné ranky na sliznici po popraskaní pľuzgierikov. Udával neznesiteľné bolesti úst a mal problémy s požívaním stravy, predovšetkým pri kontakte sliznice dutiny ústnej s korenistou, štiplavou stravou, preto v poslednom období jedol predovšetkým kašovitú jedlá. Mineralogram (Na, K, Cl, Mg) bol v rámci referenčných hodnôt vrátane sérového železa. V rámci referenčných hodnôt bola aj sérologická hodnota CRP, glukózy urey, kreatinínu, celkového aj konjugovaného bilirubínu, pankreatických amyláz, kreatinín kinázy, laktikodehydrogenázy, alkalickéj fosfatázy, AST, zvýšené hodnoty boli u GMT (2,26; norma 0,07-0,63 mkat/l) a ALT (0,96; norma 0,10-0,60 mkat/l). Quantiferon bol negatívny, Mantoux negatívny, RTG hrudníka bez patológie. Všetky triedy protilátok proti bazálnej membráne epidermy boli negatívne (anti-BP 180, anti-BP 230). Protilátky proti dezmozómom boli tiež negatívne, anti-desmoglein 1, anti-desmoglein 3. Hepatitída PCR HC RNA (HCV RNA) 1 696 092,20 IU/ml. Chronická hepatitída C genotyp. 1b št. fibrózy F2S_HBsAg negatívne, S_HBsAb - 185,30 pozitívne, norma 0-10 m/U, S_HBcAb_*: 121,88 pozitívne, norma 0-1 S/CO, S_HBcM negatívne, S_HAVAb negatívne, S_HAV M negatívne, S_HCVAb 27,19 pozitívne, norma 0-1 S/CO. Opakovane boli zvýšené transaminázy GMT a ALT. Pacientovi bola indikovaná liečba v pangenotypovom bezinterferónovom režime - Epcclusa (sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg) podľa štandardného protokolu 12 týždňov.

Diskusia

Základom diagnostiky je dôkaz anti-HCV protilátok metódou ELISA. V prípade prítomnosti anti-HCV protilátok je nutné doplniť vyšetrenie HCV RNA v sére polymerázovou reakciou (PCR). V prípade veľmi včasnej akútnej infekcie nemusí byť pozitívita anti-HCV protilátok a dôkaz HCV infekcie sa potvrdí metodikou PCR. V prípade negativity PCR a pozitivity anti-HCV predpokladáme, že jedinec prekonal akútnu infekciu bez prechodu do chronickej hepatitídy. V prípade pozitivity obidvoch vyšetrovacích metód vieme, že sa jedná o HCV infekciu, nevieme však, či o akútnu alebo chronickú formu. Na odlíšenie akútnej a chronickej formy je nutné prehodnotiť priebeh ochorenia a dynamiku biochemických parametrov. V prípade plánovaného zahájenia liečby je dôležité určiť aj genotyp vírusovej infekcie. Biopsia pečene je indikovaná len v individuálnych prípadoch. U prezentovaného pacienta bola diagnostika HCV náhodná, v rámci povinného protokolu v prípade eventuálnej liečby rituximabom.



Obr. 1 • Lichenoidná stomatitída. Exulcerovaná sliznica so zvyškami zachovaného epitelu (v pravej časti obrazu). Pod bazálnou membránou je hustý, prevažne lymfocytový zápalový infiltrát (HE; obj. 20x)

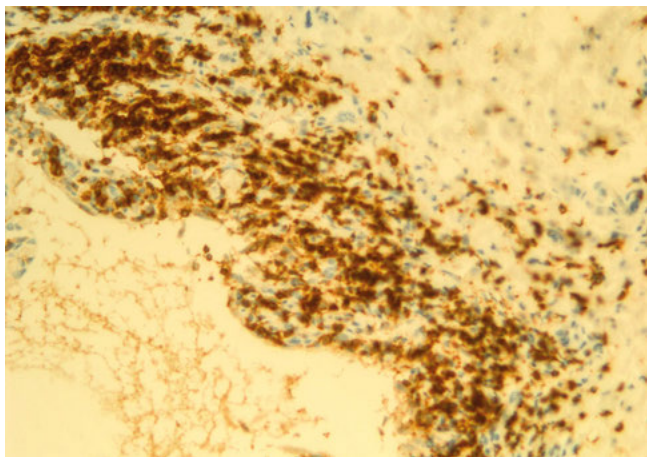


Obr. 2 • Lichenoidná stomatitída. Exulcerovaná sliznica s hustým nešpecifickým, prevažne lymfocytovým zápalovým infiltrátom lichenoidného charakteru (HE; obj. 40x)

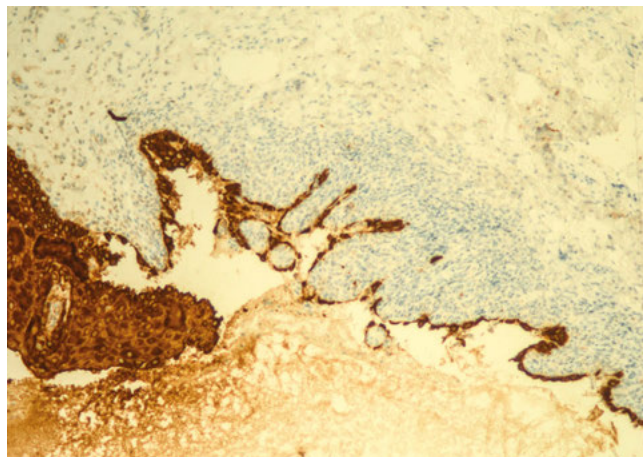
Na liečbu na Slovensku najčastejšie sa vyskytujúceho genotypu 1b vírusu HCV, ktorý je zodpovedný za približne 3/4 prípadov CHC, máme k dispozícii 4 bezinterferónové režimy: ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir [4, 5], sofosbuvir + ledipasvir [6, 7], grazoprevir + elbasvir [8, 9] a sofosbuvir + velpatasvir [8]. Výhodou týchto režimov, okrem účinnosti dosahujúcej viac ako 97 – 98 % SVR, je aj použitie bez potreby užívania RBV a u doteraz neliečených pacientov bez cirhózy aj možnosť skrátenia liečby zo štandardných 12 týždňov na 8 týždňov.

Lichen planus v asociácii s HCV

Dve veľké metaanalýzy dokumentujú 5-násobne zvýšené riziko infekcie HCV v skupine pacientov s LP a 2,5- a 4,5-násobne zvýšené riziko výskytu LP v skupine HCV pozitívnych pacientov [10]. Variabilita



Obr. 3 • Prevažne T-lymfocytový zápalový infiltrát pod bazálnou membránou sliznice (CD3+; obj. 20x)



Obr. 4 • Minifragment zachovaného slizničného epitelu na okraji ulcerácie a zvyškové aj regenerované úseky epitelu nad bazálnou membránou sliznice (CKAE1/AE3; obj. 20x)

dát závisí od geografických rozdielov, subtypov HCV, genetickej predispozície, dizajnu štúdií, veku pacientov a predošlej liečbe interferónmi.

Tak ako patofyziológia LP ostáva aj asociácia HCV a LP stále neobjasnená. Predpokladá sa, že HCV infekcia predchádza vzniku LP. V literatúre sú práce, ktoré potvrdzujú prítomnosť RNA vírusu priamo v ložiskách LP [11].

Liečba LP u pacientov s HCV je náročná a menej efektívna ako v bežnej populácii. Lokálne alebo systémové kortikosteroidy sú liečbou prvej línie. Negatívny vplyv na priebeh ochorenia môže mať aplikácia interferónov. V literatúre sú uvádzané aj iné liečebné možnosti ako fototerapia, systémové retinoidy, kalcineurínové inhibítory, systémové retinoidy, metotrexát, cyklosporín A [10, 11]. V našich podmienkach však nie sú všetky dostupné na liečbu LP.

Lichen planus (LP) patrí medzi kožné extrahepatálne prejavy s presne definovanou epidemiologickou a patogenetickou asociáciou s HCV infekciou, ale na druhej strane môže byť indukovaný aj interferónovou liečbou,

rovnako ako psoriáza [12]. Prejavy charakteristické pre tzv. 1. – 2. štádium kožných prejavov sú definované ako exantematózne svrbivé prejavy, ktorý nevedie k prerušeniu liečby. Tretí stupeň je definovaný ako vyrážka s rozsahom viac ako 50 % povrchu tela alebo exantém spojený so významnými systémovými symptómami a je indikáciou na ukončenie liečby. Na presné stanovenie diagnózy je vhodné doplniť histologické vyšetrenie kože [12]. Kožné prejavy môžu prejsť až do závažnej liekovej reakcie, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm [3]. Uvedené liečebné postupy už nie sú kategorizované pre liečbu HCV infekcie.

Záver

Koža je jedným z dominantných orgánov, kde sa manifestujú extrahepatálne prejavy HCV infekcie. Preto v bežnej praxi nesmieme zabúdať na skrining HCV, ktorý je nevyhnutný pri celom spektre kožných ochorení.

Literatúra

1. Wiznia LE, Laird ME, Franks AG Jr. Hepatitis C virus and its cutaneous manifestations: treatment in the direct-acting antiviral era. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 2. doi: 10.1111/jdv.14186. [Epub ahead of print]
2. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. ArthritisRheum*1999;42:2204-2212.
3. Garcovich S, Garcovich M, Capizzi R, et al. Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents *World. J Hepatol.* 2015;7(27):2740-2748.
4. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370:1594-1603.
5. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1973-1982.
6. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1889-1898.
7. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879-1888.

8. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599-2600.
9. Kwo P, Gane E, Peng CY, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.04>.
10. Zignego AL, Giannini C, Monti M, Gragnani L. Hepatitis C virus lymphotropism: lessons from a decade of studies. *Dig Liver Dis* 2007;39(Suppl):38-45.
11. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia vasculitis. *Am J Med* 2015;128:950-955.
12. Pittelkow MR, Daoud MS. Lichen planus In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York, USA: McGraw-Hill; 2008:244-255.

Väčšina pacientov, ktorí začali liečbu Tremfyou, pokračovala v liečbe dlhodobo^{1,2}

Tremfya[®]
(guselkumab)

77%

PsO pacientov užívajúcich Tremfyu ostávalo aj po 5 rokoch stále na liečbe.*¹

88%

PsA pacientov užívajúcich Tremfyu ostávalo na liečbe aj po 2 rokoch.*²

* Vráťane pacientov, ktorí boli na začiatku sledovania randomizovaní na Tremfyu, a pacientov, ktorí na ňu prešli z placeba v 16. týždni (PsO) a 24. týždni (PsA).^{1,2} 76,9 % pokračovalo v liečbe Tremfyou počas 252 týždňov¹ a 88 % pacientov dokončilo liečbu Tremfyou počas 100 týždňov sledovania.²
PsA – psoriatická artritída, PsO – psoriáza

Skrátená informácia o lieku TREMFYA[®]

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

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

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

Literatúra: 1. Griffiths TH, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results From the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Prezentované na 16th Annual Coastal Dermatology Symposium, October 15-16, 2020. 2. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Prezentované na Innovations in Dermatology Conference, March 16-20, 2021. Online.

Kód projektu: CP-353064
Dátum vypracovania: Október 2022

Janssen, Johnson & Johnson, s. r. o.
Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, www.janssen.sk

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**

Asociácia hidradenitis suppurativa a chronických zápalových ochorení čreva

The Association of the Hidradenitis suppurativa and Chronic Inflammatory Bowel Diseases

Vorčáková, K.¹, Ballová, A.¹, Madleňák, M.¹, Vorčák, M.², Péčová, K.jr.¹, Péč, J.jr.³

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

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

³Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych ochorení v Bratislave

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Abstrakt

Hidradenitis suppurativa (HS) a chronické zápalové ochorenie čreva (IBD) sú navzájom asociované. Prevalencia IBD a HS pacientov nie je úplne objasnená. Súčasný výskyt HS a Crohnovej choroby sme diagnostikovali v rokoch 2012 - 2015 u 6 (8,3 %) a ulceróznou kolitídu u 3 (4,7 %) pacientov, a v rokoch 2019 - 2021 sme potvrdili u 5 % pacientov výskyt IBD. Práca nepotvrdila jednoznačný odlišný fenotyp pacienta, u ktorého je pri ochorení HS asociované IBD. Upozorňujeme na výskyt možných spoločných komorbidít. Najčastejšie sú kardiometabolické komorbidity, ďalej rizikové faktory ako abúzus fajčenia a obezita.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, komorbidity, rizikové faktory

Abstract

Hidradenitis suppurativa (HS) and chronic inflammatory bowel diseases (IBD) are associated with each other. The prevalence of IBD and HS patients is not fully understood. We diagnosed the simultaneous occurrence of HS and Crohn's disease in the years 2012 - 2015 in 6 patients and ulcerative colitis in 3 patients, and in the years 2019 - 2021 we confirmed the occurrence of IBD in 5% of patients. The work did not confirm a distinctly different phenotype of a patient with HS associated with IBD. We draw your attention to the occurrence of possible common comorbidities. The most common are cardiometabolic comorbidities, as well as risk factors such as smoking abuse and obesity.

Key words: Hidradenitis suppurativa, Crohn's disease, ulcerative colitis, comorbidities, risk factors

Úvod

Hidradenitis suppurativa (HS) je chronické, zápalové, rekurentné ochorenie kože primárne postihujúce vlasový folikul. Zvyčajne sa prejavuje po puberte bolestivými, hlboko uloženými léziami v oblastiach bohatých na apokrinné žľazy, najčastejšie v axilárnej a anogenitálnej oblasti.

Etiológia HS doteraz nie je úplne objasnená. Predpokladá sa, že ide o ochorenie, pri ktorom hrá úlohu viacero vnútorných a vonkajších faktorov, ako je genetická predispozícia jedinca, dysregulácia imunitného systému, hormonálna dysregulácia, fajčenie, obezita, mechanické trenie, stres a zmeny bakteriálnej flóry kože. Tieto faktory podmieňujú vznik folikulárnej oklúzie, od ktorej sa odvíja ďalší priebeh ochorenia, vzniká dilatácia, ruptúra folikulu a akútna zápalová odpoveď kože [1]. V posledných rokoch sa ukazuje, že HS má rôzne fenotypy, ktoré majú inú závažnosť, priebeh ochorenia aj prognózu [2]. Asociácia

HS a chronických zápalových ochorení čreva (IBD) bola prvý krát popísaná už v roku 1993 [3]. Ich asociácia sa ukazuje ako štatisticky významná, aj keď viaceré práce podporujú výraznejšiu incidenciu Crohnovej choroby (CD) ako ulcerózneho kolitídy u pacientov s HS.

Cieľom tejto práce je u pacientov s HS diagnostikovaných v rokoch 2012 - 2015 a 2019 - 2021 identifikovať pacientov so súčasným výskytom IBD v podmienkach Slovenska so zameraním aj na možné fenotypové odlišnosti. V práci samostatne analyzujeme pacientov, ktorí boli na dermatologickú ambulanciu odoslaní gastroenterológom pre možnú zvýšenú incidenciu HS u pacientov s IBD, ako u pacientov s HS v bežnej populácii.

Metodika

Na súbore 72 pacientov s HS diagnostikovaných v rokoch 2012 - 2015, 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 boli sledované parametre, ktoré na základe literárnych údajov majú najčastejší, 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, Iahké 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, feritínu a transferínu, hepatálne enzýmy, funkčné vyšetrenie obličiek, glykémie, lipidogramu, kyseliny močovej, 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 trepanobiopsií 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 komorbidít HS definitívne potvrdili konziliárne 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.

Retrospektívnou analýzou dát ambulancie biologickej liečby Dermatovenerologickej kliniky Univerzitnej nemocnice Martin sme analyzovali spolu 241 pacientov, ktorí navštívili ambulanciu za obdobie 2019 – 2021 kvôli konzultácii ochorenia hidradenitis suppurativa. Následne u pacientov s IBD a HS boli hodnotené základné epidemiologické údaje, ako vek nástupu ochorenia (HS a IBD), rodinná anamnéza so zameraním na HS a IBD, anamnéza akné, výskyt pilonidálneho sinus, výskyt disekujúcej celulitídy kapilícia, lokalizácia prejavov, závažnosť ochorenia vyjadrená v Hurley skóre, abúzus fajčenia, obezita a iné možné asociované komorbidity. V skupine pacientov s IBD a HS sme sledovali, kto pacienta odoslal - či dermatológ alebo gastroenterológ. V skupine pacientov s HS a IBD sme hodnotili anamnézu používania biologickej liečby.

Výsledky

Komorbidity u pacientov s HS vyšetrených za roky 2012 – 2015 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 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 tyreoiditída	0	2	2	4 (5,6%)
Asthma bronchiale, pollinosis	4	4	0	8 (11,1%)
Dermatitís 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 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 trombofílny stav resp. koagulopatia s mutáciami génov.

Tabuľka 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%)
Celiakia	3	3	1	7 (9,7%)
Collitis ulcerosa	1	1	1	3 (4,7%)
Spolu	5	8	9	22 (30,6%)

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

Tabuľka 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 komorbidity 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 sklerodémom kože a podkožia šije a ramien chrbta muža.

Tabuľka 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 liečené INH.

Tabuľka 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 a16 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.

Z celkového počtu 241 pacientov vyšetrených v rokoch 2019-2021 malo v čase dermatologického vyšetrenia gastroenterológom potvrdené chronické zápalové ochorenie čreva (IBD) 14 pacientov (5,8 %), z toho 13 pacientov (92,9 %) malo CD a 1 pacient (7,1 %) mal UC. Z celkového počtu pacientov s HS a IBD bolo 8 mužov (57,14 %) a 6 žien (42,86 %). Rodinná anamnéza bola pozitívna u jedného pacienta, ktorého brat mal CD. Fajčiarov a bývalých fajčiarov bolo v sledovanej skupine 8 pacientov (57,14 %). Ani jeden pacient nemal anamnézu ťažkej formy akné a disekujúcej celulitídy kapilícia. Folikulitída sa vyskytovala u 5 pacientov (35,71 %). Osem pacientov (57,14 %) malo potvrdený stupeň závažnosti ochorenia Hurley I, Hurley II mali štyria pacienti (28,57 %) a dvaja pacienti (14,29 %) mali potvrdený stupeň Hurley III. Čo sa týka počtu lokalizácií: 1 – 2 postihnuté lokalizácie mali 8 pacienti (57,14 %), 3 – 4 postihnuté oblasti mali 4 pacienti (28,57 %), štyri a viac lokalít mali postihnuté 2 pacienti (14,29 %). Nadváhou alebo obezitou s body mass index (BMI) nad 25 kg/m² trpelo v sledovanej skupine 6 pacientov (42,86 %). Ako prvé sa manifestovalo črevné ochorenie u 2 pacientov (14,29 %), u 10 pacientov (71,43 %) sa ako prvá manifestovala HS a 2 pacienti (14,29 %) udávali vznik ložísk v rovnakom časovom období ako vznik IBD. Gastroenterológom bolo odoslaných 8 pacientov (57,14 %), z toho traja pacienti (21,43 %) z iného centra biologickej liečby ako z Univerzitetnej nemocnice Martin. Všetci pacienti odoslaní od gastroenterológa mali anamnézu používania biologickej liečby, 8 z nich (57,14 %) používalo biologickú liečbu v čase konzultácie HS. Z komorbidít pacientov sme zaznamenali u 1 pacienta autizmus a epilepsiu, u 1 pacienta Downov syndróm, psychiatrické komorbidity (1x schizofrénia, 1x atypická depresia, 1x depresia), z asociovaných ochorení 1x pyoderma gangrenosum, 1x psoriáza, 1x urtikária, 2 pacienti mali ťažký priebeh zápalového ochorenia (u jedného IBD a u jedného ťažká forma HS) s rozvojom monoklonálnej gamapatie s neurčitým významom (MGUS) (Tabuľka 7).

Diskusia

V našej práci sme potvrdili súčasný výskyt HS a IBD v rokoch 2012 - 2015 u 9 pacientov (13,0 %), z toho Crohnovu chorobu malo 6 (8,3 %), collitis ulcerosa 3 (4,7 %), v rokoch 2019 - 2021 u 14 pacientov (5,8 %), s výsledným zastúpením 5,39 % pre CD a 0,41 % pre UC. V porovnaní prevalencia IBD v bežnej populácii severnej Európy sa pohybuje medzi 0,41 % a 0,74 %, jednotlivito pre CD v rozmedzí 0,14 % a 0,32 % a pre UC v rozmedzí 0,24 % a 0,41 % [4 – 7]. Literárne práce podporujú výrazne vyššiu asociáciu CD a HS v porovnaní s HS a UC [8, 9]. Niektoré z prác

asociácie HS a UC ich asociáciu nepotvrdili, rovnako ako v našej sledovanej skupine sa incidencia pohybovala v rovnakom zastúpení [9]. Americká populačná štúdia dokázala, že 2 % pacientov s HS majú súčasne CD, je však nutné upozorniť aj na možné etnické rozdiely [10]. Dánska štúdia potvrdila len 0,8 % pacientov s CD v skupine 7732 pacientov s HS [11]. Multicentrická štúdia z troch univerzitných centier na 1074 pacientov potvrdila asociáciu CD u 2,5 % pacientov s HS a prevalenciu UC u 0,8 %, celková asociácia IBD dosiahla 3,3 % [8]. Viaceré štúdie poukazujú na možné rozdiely zastúpenia CD v skupine pacientov s HS a na zastúpenie HS v skupine pacientov s CD. Holandská skupina publikovala dve práce v pilotnej štúdii na vzorke 156 pacientov, kde preukázali výskyt HS u 16 % pacientov s IBD, v následnej štúdii na základe anamnestického dotazníka na vzorke 1093 pacientov s IBD potvrdili HS až u 23 % pacientov.

Pri sledovaní fenotypových odlišností sme v našej sledovanej skupine u žiadneho z pacientov nepozorovali výskyt viacerých ochorení folikulárnej tetrády, rovnako ani rodinná anamnéza IBD a HS nebola významná. Z celkového počtu HS-IBD pacientov dominovali muži v pomere 8:6. Iné práce rozdiely v pohlaví nepozorovali, a ako v populácii HS pacientov aj tu dominovalo ženské pohlavie [8, 12]. Fajčenie a nadváha sa ukazujú ako spoločné spúšťacie faktory, na ktoré upozorňuje aj Lukach a kol. ako na významné rizikové faktory vzniku HS u pacientov s IBD. Okrem uvedených rizikových faktorov autori poukazujú na vyšší výskyt HS u pacientov s lokalizáciou IBD perianálne a v ileokolonickej lokalizácii [12].

Iné významné rozdiely v závažnosti ochorenia, lokalizácie kožných lézií oproti publikovaným dátam sme nenašli. Deckers a kol. vo svojej multicentrickej prierezovej štúdii sledoval odlišnosti fenotypu HS pri súčasnem IBD a samotnej HS. Autori zistili, že pacienti s obidvoma ochoreniami boli menej často obežní (14 % vs 31,4 %), čo môže byť vysvetlené malnutríciou, zníženým apetítom a stratou hmotnosti u pacientov s IBD. Rozdiely v pohlaví, závažnosťou HS, fajčením cigariet a rodinnou anamnézou zistené neboli.

V našej sledovanej skupine sa ako klinicky relevantné ukazujú údaje o vzájomných asociovaných ochoreniach. Prítomnosť obidvoch ochorení dominuje u detí s Downovým syndrómom, ukazuje sa aj možná asociácia s autizmom a epilepsiou [13 – 15]. Spoločnými komorbiditami ochorenia sú aj pyoderma gangrenosum, psoriáza a psychiatrické komorbidity [13, 16]. Závažný priebeh HS alebo CD môže viesť k monoklonálnej gamapatii, a tú sme potvrdili biochemicky a trepanobiopsiou kostnej drene v rokoch 2012 – 2015 až u 12 (16,7 %) a v rokoch 2019 – 2021 dvoch pacientov. Takmer vždy išlo o pacientov s HS v štádiu Hurley III.

Tabuľka 7 • Klinická charakteristika pacientov s hidradenitis suppurativa a chronickým zápalovým ochorením čreva

Pohlavie (%)	HS-IBD (n 14)	HS-CD (n 13)	HS-UC (n 1)
Ženy	6 (42,86)	6 (42,86)	0
Muži	8 (57,14)	7 (50,00)	1 (7,14)
Pozitívna RA HS (%)			
	0	0	0
Pozitívna RA IBD (%)			
	1 (7,14)	1 (7,14)	0
Nástup ochorenia (%)			
Prvý prejav HS	2 (14,29)	2 (14,29)	0
Prvý prejav IBD	10 (71,42)	9 (64,28)	1 (7,14)
Rovnaký čas nástupu HS a IBD	2 (14,29)	2 (14,29)	0
Akné tetráda (%)			
Prítomnosť akné, disekujúcej celulitídy kapilícia	0	0	0
Folikulitída	5 (35,71)	4 (28,57)	1 (7,14)
Závažnosť HS (%)			
Hurley I	8 (57,14)	8 (57,14)	0
Hurley II	5 (35,71)	4 (28,57)	1 (7,14)
Hurley III	2 (14,29)	2 (14,29)	0
Fajčenie (%)			
Exfajčiar / fajčiar	8 (57,14)	7 (50,00)	1 (7,14)
Nefajčiar	6 (42,86)	6 (42,86)	0
BMI (%)			
Normálna hmotnosť	8 (57,14)	7 (50,00)	1 (7,14)
Nadváha a obezita	6 (42,86)	6 (42,86)	0
Počet lokalít (%)			
1 – 2	8 (57,14)	8 (57,14)	0
3 – 4	4 (28,57)	3 (21,43)	1 (7,14)
5 – 6	2 (14,29)	2 (14,29)	0
Komorbidity (%)			
Autizmus	1 (7,14)	1 (7,14)	0
Downov syndróm	1 (7,14)	1 (7,14)	0
PG	1 (7,14)	1 (7,14)	0
Psoriáza	1 (7,14)	0	1 (7,14)
Psychiatrické komorbidity (schizofrénia, depresia, atypická depresia)	3 (21,43)	3 (21,43)	0
Urtikária	1 (7,14)	1 (7,14)	0
MGUS	12 (85,2)	11 (78,58)	1 (7,14)
Anamnéza užívania biologickej liečby (%)			
anti-TNF-alfa, IL 12/23	12 (85,2)	11 (78,58)	1 (7,14)

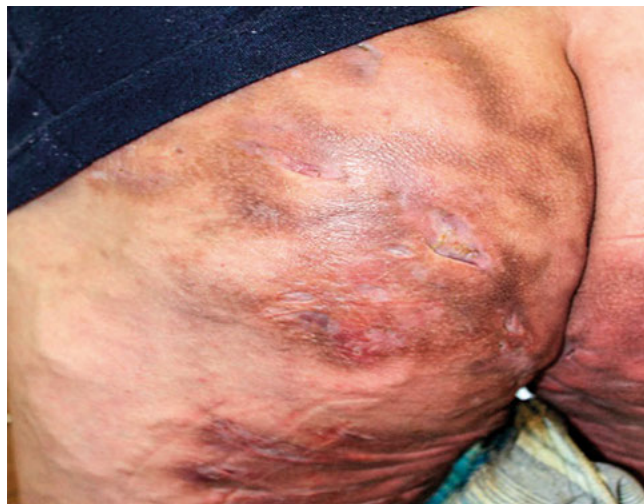
Skratky: **HS** – hidradenitis suppurativa; **CD** – Crohnova choroba; **UC** – ulcerózna kolitída; **TNF** – tumor necrosis factor; **IL** – interleukín; **MGUS** – monoklonálna gamapatia s neurčitým významom; obezita a nadváha bola hodnotená v jednej skupine s hodnotami BMI nad 25 kg/m²

HS aj IBD majú podobné klinické prejavy, ktoré sa vyznačujú sterilnými abscesmi v perianálnej oblasti, tvorbou sinusových traktov a jaziev [1] (Obr. 1, 2, 3, 4). Klinické rozdiely medzi HS a mimočrevnou IBD

niekedy môžu byť len minimálne, rovnako histologický obraz ochorenia sa nemusí výrazne odlišovať, kedy môžeme pozorovať granulomatózny zápal a lymfoidnú folikulitídu (Obr. 5).



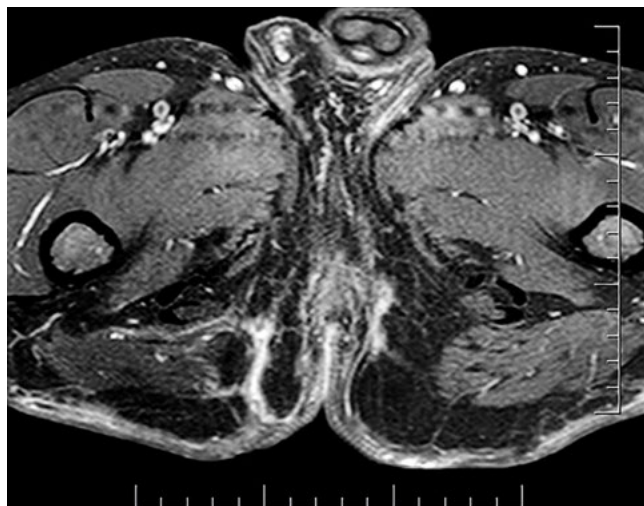
Obr. 1 • Hidradenitis suppurativa Hurley I, axila s prítomným zápalovým nodulom



Obr. 3 • Pacient s hidradenitis suppurativa, s potvrdenou Crohnovou chorobou



Obr. 2 • Pacient s hidradenitis suppurativa v gluteálnej oblasti Hurley III, s nepotvrdenou IBD



Obr. 4 • MR - difúzne zápalové presiaknutie podkožia s hlbokými abscesovými chobotmi siahajúcimi až po os ischiadicus



Obr. 5 • Mimočrevná forma Crohnovej choroby

Najčastejším diagnostickým problémom je peri-análna choroba, ktorá je častokrát považovaná za IBD, naopak izolované zápalové nodozity nie sú považované za HS, len za mimočrevné prejavy IBD [17]. Indikácie na MR vyšetrenie panvy pri HS nie sú jasne stanovené. Všeobecne sa MR realizuje pri ťažších prípadoch na určenie rozsahu ochorenia a ako kontrola efektu liečby. Správna diagnostika anoperineálneho postihnutia HS je podstatná v dvoch prípadoch. Prvý prípad tvoria pacienti s CD a neznámou HS, kedy rádiológ podľa

MR vyšetrenia môže supponovať HS ako ochorenie zapríčiňujúce zmeny v anoperineálnej oblasti. HS sa často primárne prejaví ako izolované anoperineálne postihnutie a u pacientov s oboma diagnózami sú zmeny pripisované primárne CD. V druhom prípade, s anoperineálnym postihnutím obidvoma ochoreniami, je pre liečbu dôležité, ktoré zmeny možno priradiť k HS a ktoré k CD. V MR obraze existuje široké spektrum prejavov anoperineálneho postihnutia pri HS, ktoré sa čiastočne prelínajú so zmenami pri postihnutí pri CD. Zdá sa, že na základe kombinácie nálezov je možné určiť príčinné ochorenie týchto zmien. Známkou zvyšujúcou pravdepodobnosť diagnózy HS predstavujú obojstranné postihnutie, podkožný edém a tvorbu granulómov. Zároveň sa abscesy a granulómy pri HS vyskytujú vo väčšom počte, zvyknú byť menšie a koalescenčné. Naopak, dôležitú rozlišovaciu známku v prospech diagnózy CD predstavuje zhrubnutie steny rekta. Prítomnosť fistúl je častejšia u pacientov s CD a častejšie komunikujú s análnymi sfinktermi. Dôležitá rozlišovacia známka je aj lokalita, pričom pri HS je významne častejšie postihnutá oblasť predného perinea, ingvín a/alebo sakrálnej a gluteálnej oblasti [18]. MR nález anoperineálnych zmien pri diagnóze HS demonštruje Obr. 4. Spoločnými znakmi IBD a HS je imunitná dysregulácia, pri ktorej sa vyskytujú cytokínové abnormality, ako je zvýšenie hladiny interleukínu 1 (IL-1), IL-6, IL-17, IL-23 a TNF-alfa [19 – 21]. Ďalšími spoločnými charakteristikami sú genetická predispozícia, podobné imunologické cesty a porucha črevnej mikrobioty. Boli identifikované gény ako SULT1B1 a SULT1E1, ktoré sú asociované s obidvoma ochoreniami. Porucha črevnej mikrobioty môže mať za následok systémovú poruchu imunity a nové dôkazy tiež naznačujú možný vplyv na kožný

mikrobióm [22]. Táto úzka súhra medzi poruchou črevnej mikrobioty, cytokínmi a kožnými ochoreniami bola označená ako teória osi črevo – koža [23]. Nie menej dôležitým faktom je efektívnosť anti-TNF-alfa liečby u obidvoch ochorení.

U pacientov na biologickej liečbe HS vznikla v čase vzniku IBD alebo v priebehu ochorenia. Z tohto pohľadu je nutné pri hodnotení etiológie HS myslieť aj na možnú (biologickou liečbou) indukovanú HS [24]. Klinické údaje o vzniku prvých nodozít na koži častokrát v dokumentácii absentujú, alebo sú považované za asociované prejavy pri IBD. Pred samotným nastavením na systémovú a biologickú liečbu u pacientov s IBD by sme sa mali zamerať na klinické vyšetrenie kože a anamnézu zápalových nodozít v oblasti axil, ingvín submamárne a v gluteálnej oblasti. Rovnako dermatologické vyšetrenie pacienta s HS by malo obsahovať odobratie anamnézy zamierenej na prítomnosť, resp. možný rozvoj IBD. V prípade fistúl v perianálnej oblasti by sme mali konzultovať gastroenterológa a v prípade nutnosti doplniť ďalšie potrebné vyšetrenia.

Záver

Naša práca potvrdila významne vyššiu incidenciu CD u pacientov s HS ako je jej výskyt v bežnej populácii. Fajčenie a obezita sa ukazujú ako spoločný spúšťač a sú rizikové pre rozvoj HS u pacientov s IBD. Skúmanie spoločných asociovaných ochorení, spoločných genetických prediktorov budú cieľom ďalšieho výskumu. Biologická liečba skupiny anti-TNF-alfa môže obidve ochorenia potláčať, ale musíme myslieť aj na fakt, že môže HS paradoxne indukovať.

Literatúra

- Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2019;155:1022-1027. doi:10.1001/jamadermatol.2019.0891.
- Martorell A, Jfri A, Koster SBL, Gomez-Palencia P, Solera M, Alfaro-Rubio A, et al. Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1309-1318. doi:10.1111/jdv.16183.
- Ostlere LS, Langtry JAA, Mortimer PS, Staughton RCD. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease. *Br J Dermatol*. 1991;125:384-386. doi:10.1111/j.1365-2133.1991.tb14178.x.
- Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:1325-1335. doi:10.3109/00365521.2014.962605.
- Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: Epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1553-1559. doi:10.1046/j.1365-2036.2000.00886.x.
- Büsch K, Ludvigsson JF, Ekström-Smedby K, Ekblom A, Askling J, Neovius M. Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: A population-based register study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:57-68. doi:10.1111/apt.12528.
- Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH, Nielsen KR, Drewes AM, Puho E, et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: A population-based study, 1978-2002. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;18:601-606. doi:10.1097/00042737-200606000-00005.
- Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, del Marmol V, Horvath B, Boer J, et al. Inflammatory bowel disease in associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:49-53.
- Shalom G, Freud T, Ben Yakov G, Khoury R, Dreiherr J, Vardy DA, et al. Hidradenitis suppurativa and Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study of 3,207 Patients. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1716-1718. doi:10.1016/j.jid.2016.04.003.

10. Garg A, Hundal J, Strunk A. Overall and subgroup prevalence of Crohn disease among patients with hidradenitis suppurativa: a population-based analysis in the United States. *JAMA Dermatology*. 2018;154:814-818. doi:10.1001/jamadermatol.2018.0878.
11. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, Bachelez H, Gislasen GH, Thyssen JP, et al. Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1060-1064.
12. Lukach AJ, Saul MI, Ferris LK, Swoger JM. Risk Factor for Hidradenitis Suppurativa in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63:755-760. doi:10.1007/s10620-018-4919-5.
13. Scheinfeld N. Diseases associated with hidradenitis suppurativa. Part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatology Online Journal*. 2013;19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011308/>. Accessed 23 Jun 2021.
14. Lee M, Krishnamurthy J, Susi A, Sullivan C, Gorman GH, Hisle-Gorman E, et al. Association of Autism Spectrum Disorders and Inflammatory Bowel Disease. *J Autism Dev Disord*. 2018;48:1523-1529. doi:10.1007/s10803-017-3409-5.
15. Souto-Rodríguez R, Barreiro-De-Acosta M, Domínguez-Munoz JE. Down's syndrome and inflammatory bowel disease: Is there a real link? *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2014;106:220-222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25007021/>. Accessed 23 Jun 2021.
16. Bernstein CN, Hitchon CA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, et al. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:360-368. doi:10.1093/ibd/izy235.
17. van der Zee HH, Horvath B, Jemec GBE, Prens EP. The Association between Hidradenitis Suppurativa and Crohn's Disease: in Search of the Missing Pathogenic Link. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136:1747-1748.
18. Monnier L, Dohan A, Amara N, Zagdanski AM, Drame M, Soyer P, et al. Anoperineal disease in Hidradenitis Suppurativa: MR imaging distinction from perianal Crohn's disease. *Eur Radiol*. 2017;27:4100-4109. doi:10.1007/s00330-017-4776-1.
19. Schlapbach C, Hänni Y, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:790-798. doi:10.1016/j.jaad.2010.07.010.
20. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genomewide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science (80)*. 2006;314:1461-1463. doi:10.1126/science.1135245.
21. Yang Y, Owyang C, Wu GD. East Meets West: The Increasing Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Asia as a Paradigm for Environmental Effects on the Pathogenesis of Immune-Mediated Disease. *Gastroenterology*. 2016;151:e1-5. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.034.
22. Schwarz A, Bruhs A, Schwarz T. The Short-Chain Fatty Acid Sodium Butyrate Functions as a Regulator of the Skin Immune System. *J Invest. Dermatol*. 2017;137:855-864. doi:10.1016/j.jid.2016.11.014.
23. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays*. 2016;38:1167-1176. doi:10.1002/bies.201600008.
24. Vorčáková K, Horáková M, Pěč J. Anti-TNF alpha-induced immune-mediated skin adverse reactions resolved by switching to ustekinumab. *Gastroenterol a Hepatol*. 2019;73:496-500.

*Autor a spoluautori vyhlasujú, že nemajú k danej práci žiadne konflikty záujmov.
Práca vznikla bez finančnej podpory tretích strán.*

POKYNY PRE AUTOROV

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

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

Požiadavky na rukopisy

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

Textová časť rukopisu musí byť spracovaná pomocou textového editoru Microsoft Word (verzia Microsoft Office 2000 až 2006) bez rozdeľovania slov a automatických odkazov. Pokiaľ sú v dokumente používané špeciálne fonty (typy písma), je nutné dodať tieto vo formáte OTP resp. TTF. Táto podmienka platí aj pre grafy a tabuľky. Textový súbor je pomenovaný tak, aby nemohlo dôjsť k zámene, napr. priezvisko autora, kľúčovým slovom z názvu a označením textu (bez diakritiky): „Horakova_Crohn_text.doc“. Používajte riadkovanie 2 na textovú časť vrátane legendy, je odporúčané písmo Times New Roman veľkosti 12, šírka textu 15 cm. Každý oddiel začínajte na novej strane. V rámci celého rukopisu číslujte 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, číslujte 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“, číslujte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivito ako samostatné súbory na pamäťové médium (optimálne CD) a označte obdobne ako text a tabuľky („Horakova_Crohn_obr./jpg.“). Overte si, či je každý obrázok citovaný v texte.

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

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

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

Literatúra

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

Články v časopisoch**Štandardný článok v časopise**

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie**Osoba/y ako autor/i**

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál**Časopisecký článok v elektronickom formáte**

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

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

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

Pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou
ATOPICKOU DERMATITÍDOU

olumiant.
(baricitinib) tablety

Vstúpte za hranice

MOŽNOSTÍ



Zlepšenie kožných príznakov



Úľava od kožnej bolesti



Úľava od svrbenia



Zlepšenie spánku

Skrátená informácia o lieku:

Olumiant 2 mg a 4 mg filmom obalené tablety. **Účinná látka:** baricitinib. **Indikácie:** stredne ťažká až ťažká aktívna reumatoidná artritída u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne reagovali na jedno alebo viac chorôb modifikujúcich antireumatiká, alebo ktorí ich netolerujú. Baricitinib sa môže použiť v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom. Stredne ťažká až ťažká atopická dermatitída u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Ťažká ložisková alopecia u dospelých pacientov*. **Kontraindikácie:** precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné upozornenia:** užívanie baricitinibu sa neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu < 30 ml/min a pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s aktívnymi, chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami sa majú pred začiatkom liečby dôkladne zvážiť riziká aj prínos liečby baricitinibom. Ak sa objavia infekcia, pacienta je potrebné dôkladne sledovať a ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť. U pacientov, u ktorých boli počas štandardnej liečby pozorované hodnoty ANC < 1 x 10⁹ buniek/l, ALC < 0,5 x 10⁹ buniek/l alebo hladina hemoglobínu < 8 g/dl, sa nemá začať s liečbou, alebo sa má liečba dočasne prerušiť. Ak sa u pacienta objaví herpes zoster, liečba baricitinibom sa má dočasne prerušiť až do vyličenia epizódy. Skríning na vírusovú hepatitídu sa má uskutočniť pred začiatkom liečby baricitinibom. Ak sa zistí HBV DNA, je potrebné poradiť sa s hepatológom, aby sa zistilo, či je prerušenie liečby odôvodnené. Neodporúča sa očkovanie živými, oslabenými vakcínami v priebehu alebo bezprostredne pred liečbou baricitinibom. Pred začatím liečby baricitinibom sa odporúča, aby všetkým pacientom boli poskytnuté aktuálne informácie o imunizácii v súlade so súčasnými očkovacími pravidlami. Lipidové parametre sa majú hodnotiť približne 12 týždňov po začatí liečby baricitinibom a následne sa pacienti majú liečiť v súlade s medzinárodnými klinickými smernicami pre hyperlipidémiu. U pacientov liečených baricitinibom bolo hlásené od dávky závislé zvýšenie aktivity ALT a AST. Ak sa počas štandardnej liečby pacienta pozoruje zvýšenie ALT alebo AST a existuje podozrenie na liekom spôsobené poškodenie pečene, liečba baricitinibom sa má okamžite ukončiť. Baricitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s divertikulovou chorobou. Pacientov, u ktorých sa nanovo vyskytli abdominálne prejavy a príznaky, je potrebné urýchlene vyšetriť. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených baricitinibom boli zvýšený LDL cholesterol, infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy, herpes simplex a infekcie močových ciest. Závažná forma pneumónie a herpesu zoster sa vyskytovala menej často u pacientov s reumatoidnou artritídou. Ďalšie nežiaduce reakcie (časté a menej časté): gastroenteritída, folikulitída*, trombocytóza, nevoľnosť, bolesť brucha, zvýšené ALT, vyrážka, akné, zvýšená kreatínfosfokináza, neutropénia, opuch tváre, urtikária, hypertriglyceridémia, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia, divertikulitída, zvýšené AST, zvýšenie hmotnosti. **Interakcie:** kombinácia s biologickými DMARD, biologickými imunomodulátormi ani s inými JAK inhibítormi sa neodporúča, pretože nemožno vylúčiť riziko ďalšej imunosupresie. Údaje o užívaní baricitinibu so silnými imunosupresivami pri reumatoidnej artritíde (napr. azatioprinom, takrolimom, cyklosporinom) sú obmedzené a pri užívaní týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť. Pri atopickú dermatitíde a ložiskovej alopecii sa kombinácia s cyklosporinom či s inými účinnými imunosupresivami ešte neskúmala a ani sa neodporúča. **Dostupné liekové formy:** filmom obalená tableta, 2 mg alebo 4 mg baricitinibu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** 4 mg perorálne raz denne s jedlom alebo bez jedla. Dávka 2 mg raz denne je vhodná pre pacientov vo veku > 75 rokov a môže byť vhodná aj pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze, je odporúčaná u pacientov s klírensom kreatinínu od 30 do 60 ml/min a u pacientov liečených inhibítormi OAT3 so silným inhibičným potenciálom. **Gravidita a laktácia:** Baricitinib je počas gravidity kontraindikovaný. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a najmenej 1 týždeň po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Baricitinib sa nemá užívať počas dojčenia. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Registračné číslo:** Olumiant 2 mg filmom obalené tablety EU/1/16/1170/001-008, Olumiant 4 mg filmom obalené tablety EU/1/16/1170/009-016. **Doba použiteľnosti:** 3 roky. **Podmienky uchovávania:** žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Dátum poslednej revízie textu:** jún 2022. *Všimnite si, prosím, zmeny v informácii o lieku. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Liek je v indikácii stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy hradený z verejného zdravotného poistenia. Od 1. 8. 2022 je liek v indikácii ťažkej atopickú dermatitídy hradený z verejného zdravotného poistenia.** Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>, alebo na adrese: Eli Lilly Slovakia s.r.o., **Svätoplukova II. 18892/2 A**, 821 08 Bratislava - mestská časť Ružinov, tel.: +421 2 2066 3111

Referencia: SPC Olumiant

Dátum schválenia materiálu: 09/2022

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

PP-BA-SK-0254

Lilly

Skyrizi® (rizankizumab)

Jediný IL-23 inhibítor
podávaný 4x ročne*
s účinnosťou v Ps0 a PsA¹



Psoriáza (Ps0)¹

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



Psoriatická artritída (PsA)¹

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

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere*, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke*, Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Zloženie:** Skyrizi 150 mg injekčný roztok: 150 mg rizankizumabu v 1 ml roztoku*, Skyrizi 75 mg injekčný roztok: 75 mg rizankizumabu v 0,83 ml roztoku. Rizankizumab je humanizovaná monoklonálna imunoglobulínová protilátka (IgG1) produkovaná v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka pomocou technológie rekombinantnej DNA. **Terapeutické indikácie:** Stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Aktívna psoriatická artritída: samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) u dospelých, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viac DMARD*. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka je 150 mg (dve 75 mg injekcie alebo jedna 150 mg injekcia*) podávaná subkutánnou injekciou v 0. týždni, 4. týždni a následne každých 12 týždňov. Starší pacienti (65 rokov a viac), pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene a pacienti s nadváhou: nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Infekcie: rizankizumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neodzní alebo nie je adekvátne liečená. Tuberkulóza: pacienti majú byť pred začatím liečby vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Pacienti, ktorí dostávajú rizankizumab, majú byť monitorovaní na prejavy a symptómy aktívnej TBC. Pred začatím liečby rizankizumabom má byť zvážená liečba TBC u pacientov s latentnou alebo aktívnou TBC v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátnu liečbu. Imunizácia: pred začatím liečby sa má zväziť ukončenie všetkých príslušných očkovaní podľa aktuálnych pokynov pre očkovanie. Ak pacient dostal živú vakcínu (vírusovú alebo bakteriálnu), odporúča sa počkať najmenej 4 týždne pred začatím liečby rizankizumabom. Pacientom liečeným rizankizumabom sa počas liečby a najmenej 21 týždňov po ukončení liečby nesmú podávať živé vakcíny. Precitlivosť: ak sa vyskytne ťažká hypersenzitívna reakcia, podávanie rizankizumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať príslušná liečba. **Liekové a iné interakcie:** nepredpokladá sa, že rizankizumab podlieha metabolizácii pečeňovými enzýmami alebo vylučovaniu obličkami. Nepredpokladajú sa liekové interakcie medzi rizankizumabom a inhibítormi, induktormi alebo substrátmi enzýmov metabolizujúcich lieky a nie je potrebná úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť rizankizumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických liekov, alebo s fototerapiou neboli hodnotené. **Použitie u gravidít a počas laktácie:** ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a po dobu najmenej 21 týždňov po liečbe. Z bezpečnostných dôvodov sa preferuje nepoužívať rizankizumab počas tehotenstva. Nie je známe, či sa rizankizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby rizankizumabom pre matku pri zvážení rozhodnutia o ukončení/nezatčení liečby rizankizumabom. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest; časté: infekcie tinea, bolesť hlavy, pruritus, únava, reakcie v mieste vpichu. **Balenie:** Skyrizi 150 mg: 1 naplnené pero alebo 1 naplnená injekčná striekačka, Skyrizi 75 mg: 2 naplnené injekčné striekačky. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Registračné číslo:** Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere: EU/1/19/1361/002, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/003, Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/001. **Dátum revízie textu:** 11/2021. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpisovaním lieku sa oboznámte, prosím, so Súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyzhľadanie u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel. č.: +421 2 50 500 777 alebo na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <https://www.sukl.sk/>.

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

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

Literatúra: 1. SPC lieku Skyrizi. Dátum poslednej revízie textu: november 2021.

* 4 udržiavacie dávky ročne