

Nehojace sa granulomatózne ochorenie kože – význam anamnézy pri dermatovenerologickom vyšetrení

Non-healing granulomatous skin disease – the importance of anamnesis during a dermatovenerological examination

Adamicová, K.¹, Péč, J.²

¹Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin, Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky kožných ochorení v Martine

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

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Súhrn

60-ročný pacient mal cca 7 mesiacov trvajúce problémy, makroskopicky s tuhým nodulárnym útvarom kože nad metakarpofalangeálnym kĺbom piateho prsta ľavej ruky a klinicky diagnostikovaný syndróm canalis carpi. Na oddelení plastickej chirurgie mu bola vykonaná probatórna excízia lézie, odoslaná na bioptické vyšetrenie na Ústav patologickej anatómie JLF UK v MFN v Martine. Biopsia bola spracovaná metódou formalín-parafínových bločkov a farbená širokým panelom špeciálnych a imunohistochemických metód. Vyhodnotený bol nález granulomatózných ložísk, niektoré „sarcoid-like“, iné s centrálnou nekrózou. Nekróza bola prestúpená fibrinoidným materiálom. Okolité epitelioidné bunky boli aj charakteru obrovských viacjadrových elementov, obalené „plášťom“ prevažne T-lymfocytov, Ziehl-Neelsenovou metódou nedokázané acidorezistentné tyčinky. V niektorých makrofágoch intracytoplazmaticky sa našli iba ojedinelé acidorezistentné mikroštruktúry granulárneho tvaru. Následné úspešné liečenie po antibiotickej terapii bolo možné až po opakovanom dôkladnom anamnestickom vyšetrení pacienta, pričom si pacient spomenul na pohryznutie akvarijnou piraňou pri kŕmení asi pred 7 mesiacmi (Obr. 1).

Kľúčové slová: poranenie piraňou – granulomatózny zápal

Abstract

After 7 months of discomfort, a 60-year-old patient, macroscopically with a hard nodular formation of the skin above the metacarpophalangeal joint of the fifth finger of the left hand and clinically diagnosed with canalis carpi syndrome, visited the Department of Plastic Surgery of the MFN, where a trial excision of the lesion was performed and sent for a biopsy examination to the Institute of Pathological Anatomy JLF UK in MFN in Martin. The biopsy was processed by the formalin-paraffin block method and stained by a wide panel of special and immunohistochemical methods. Finding of granulomatous foci, some "sarcoid-like" others with central necrosis. Necrosis penetrated by fibrinoid material. The surrounding epithelioid cells are also of the nature of giant multinucleated elements, surrounded by a "mantle" of mainly T-lymphocytes. Acid-resistant sticks not proven by the Ziehl-Neelsen method. In some macrophages, only isolated acid-resistant granular microstructures were found intracytoplasmically. The origin of the lesions and the subsequent successful treatment after antibiotic therapy was only possible after a repeated thorough anamnestic examination of the patient, who recalled being bitten by an aquarium piranha while feeding, about 7 months ago (Fig. 1).

Key words: piranha injury – granulomatous inflammation

Kazuistika

Klinický priebeh

60-ročný muž, s pomaly sa zväčšujúcimi tumoróznymi léziami na koži nad metakarpofalangeálnym kĺbom piateho prsta ľavej ruky (Obr. 2), ktoré mali 7-mesačnú anamnézu stupňujúcej sa bolestivosti, navštívil Oddelenie plastickej chirurgie MFN v Martine. Predchádzajúca antibiotická terapia nebola účinná.

Naviac pristúpili prejavy syndrómu karpálneho kanála. Klinik navrhol chirurgickú probatóznu extirpáciu tumoru a bioptické doriešenie prípadu. V rámci širokej klinickej diferenciálnej diagnostiky bolo uvažované aj o možnej contractura Duputreni. Tumorózna lézia (2 x 3 x 3 cm) extirpovaná *in toto* z ukazováka bola zaslaná na bioptické vyšetrenie. V jednom sedení bola vykonaná aj liberalizácia canalis carpi a pokračovanie širokospektrálnej antibiotickej terapie.

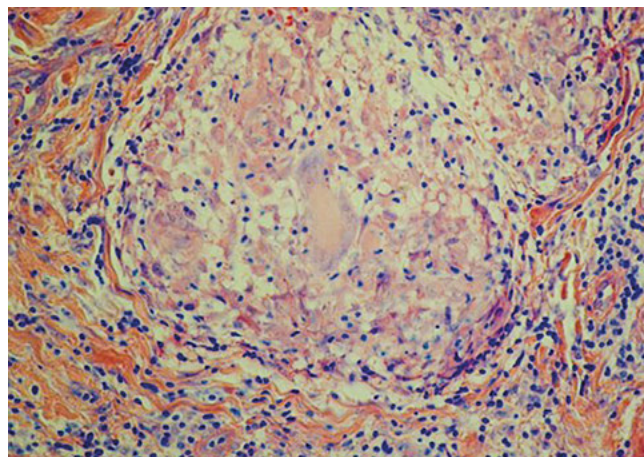
Histologický obraz

Po formalínovo-parafínovom spracovaní zaslaného materiálu nachádzame v preparátoch farbených hematoxylínom-eozínom granulómy, lokalizované v celej hrúbke dermis aj v hypodermis. Epidermis v oblasti najväčšej konvexity lézie ložiskovo exulcerovaná. V centrách väčšiny granulómov eozinofilná, nie kazeózna nekróza. Časť granulómov mala morfológiu „sarcoid-like“ (Obr. 3). V hlbšie uložených granulómoch osteoidná prozoplázia. Periféria granulómov komponovaná epiteloidnými makrofágmi, medzi ktorými boli iba ojedinele prítomné obrovské bunky typu okolo cudzích telies a/alebo bunky Langerhansového typu. Vonkajší „plášť“ zápalových buniek takmer výlučne pozostával z malých lymfocytov. Cievy sme v centrách granulómov nedokázali. V oblasti nervových štruktúr dermy bola pozorovaná intímna prítomnosť granulómového tkaniva čiastočne zasahujúca perineurium (Obr. 4).

Granulómy s centrálnou nekrózou v okrajoch boli prestúpené fibrinoidným materiálom (PTAH metóda), v tkanivách v okolí granulomatózných štruktúr zvýraznená produkcia kolagénu (Massonov trichróm). Patogénne acidorezistentné tyčinky nedokázané (Ziehl-Neelsenova metóda negat). Bioptik zaznamenal iba výskyt minimálneho množstva intracelulárnych nepravidelne granulárnych globoidných acidorezistentných štruktúr (Obr. 5). Použitie auramínu, farbenie podľa Grama, PAS a PAS s digestiou diastázy boli negatívne, zápalová celulizácia T-lymfocytového pôvodu s exprimáciou LCA/CD45, UCHL1/CD45RA (DAKO). Iba úplne ojedinelá bola prítomnosť lymfocytov B-pôvodu MB1/CD45RA (DAKO). Podobne pozitívita kappa a lambda reťazcov IgG bola minimálna, detegovaná iba v ojedinelých bunkách na periférii granulomatózných lézií. Makrofagické bunkové elementy exprimovali pozitívitu pri použití Ki-M1P/CD68 (Biogenex).



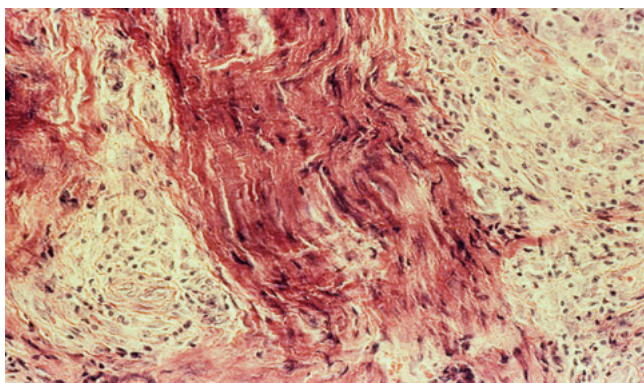
Obr. 1 • *Serrasalmus rhombeus* – piraňa striebriстая, ústna dutina s ostrými zubami, ktoré môžu zraniť človeka tak vo voľnej prírode, ako aj v akváriu (foto: Chris Howell, UK).



Obr. 3 • Granulóm „sarcoid-like“ s obrovskými bunkami, bez kazeózne nekrózy, v okolí s lymfocytovým zápalovým infiltrátom (Giemsovo farbenie; obj. 20x)



Obr. 2 • Granulomatózna lézia pacienta, niekoľko mesiacov po zabudnutej traume pohryzením piraňou pri kŕmení v akváriu



Obr. 4 • Perineurálna propagácia granulomatózneho zápalu, je možnou príčinou bolestivosti v mieste lézie (HE; obj. 20x)

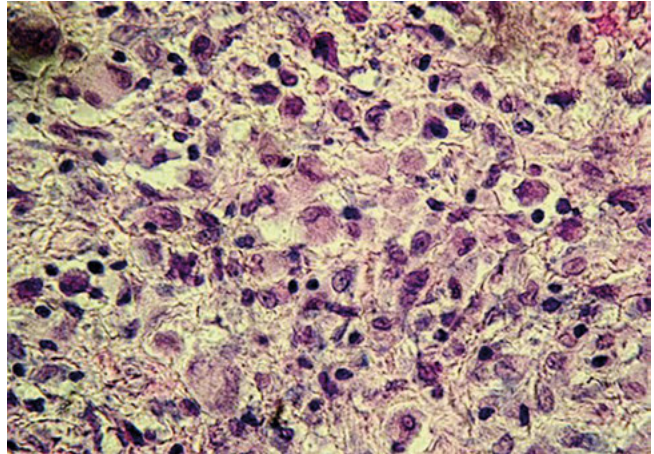
Ďalšie nálezy

Patológ stanovil diagnózu granulomatózneho tuberkuloidného zápalu bez jednoznačného dôkazu kauzálneho agens s odporúčením pátrať po možnom zdroji ochorenia (pobyt v exotickom zahraničí, trauma v prírode, práca so zvieratami a pod). Pacient si spomenul na drobný úraz, ktorý utrpel pred niekoľkými mesiacmi, keď pri podávaní mäsitej stravy v akváriu chovaných piraní ho tieto pohryzli v mieste neskoršie vzniknutej lézie. V snahe jednoznačne sa dopátrať etiologického agens sme sa snažili získať odber materiálu od piraní, avšak v dobe biptickej diagnostiky boli už ryby utratené a voda z akvária v tom istom čase bez mikrobiologického dôkazu patogénov po 3. 6. aj 9. týždňoch kultivácie (Oddelenie klinickej mikrobiológie NsP v Žiline). V opakovanom farbení podľa Ziehl-Neelsena spolu (aj s pozitívnou kontrolou) sme opakovane vyšetrili excidovaný materiál. Podobne ako pri prvom náleze bolo zachytené iba minimálne množstvo sférických acidorezistentných mikroorganizmov, bez dôkazu jednoznačného etiologického pôvodcu svedčiaceho pre mykobakteriózu. Klinik nasadil pacientovi liečbu klaritromycínom (2x 500 mg) po dobu 14 dní (Obr. 6). Nasledoval ústup problémov, bez recidívy granulomatózneho ochorenia a zaniknutie syndrómu canalis carpi. Po 3 mesiacoch po operácii a liečbe ostal pacient bez bolestivosti a bez akýchkoľvek ďalších klinických ťažkostí v danej lokalite.

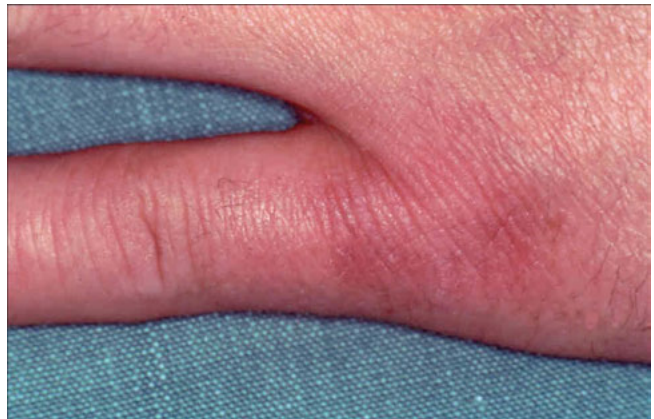
Diskusia

Medzi vzácne poranenie sa v našich geografických podmienkach môže ešte stále považovať aj pohryznutie piraňou. Piraňe sú obávané sladkovodné ryby, ktoré sa prirodzene vyskytujú v riekach Latinskej Ameriky od juhu Venezuely až po sever Argentíny (Amazonka, Orinoko, Essequibo, La Plata, Sao Francisco), ktoré sú bohaté na tieto vodné dravce. Piraňe sa môžu nachádzať aj v sladkovodných lagúnach, jazerách, riekach a vodných rezervoároch [1]. Chov piraňí v zajatí je stále populárnejší aj v našom stredoeurópskom priestore. O poraneniach spôsobených piraňami (okrem strato-vých) sa píše pomerne málo. Vzhľadom na zriedkavý výskyt podobných prípadov v našej literatúre uvádzame jeden zo štyroch prípadov granulomatózneho ochorenia spôsobeného poranením piraňou u akvaristu, ktorý sme diagnostikovali v našej rutinnej biptickej praxi. Vo všetkých prípadoch rozhodujúci prínos pre správnu diagnózu mala dôkladná anamnéza. V našom prípade neboli špeciálnymi farbeniami dokázané, pre granulomatózne ochorenia zväčša typické, diagnostické acidorezistentné tyčinky typu *Mycobacterium tuberculosis*. Avšak nález acidorezistentných partikul sférického tvaru, ako aj celá histomorfológia lézie favorizoval možnú diagnózu netuberkulózne mykobaktériovej infekcie.

Najčastejším mikroorganizmom, dokazovaným po poranení rybami je *Mycobacterium marinum* (MyM). MyM je relatívne rýchlo rastúci rybí



Obr. 5 • Epiteloidné bunky granulómu s obsahom neidentifikovaných partikul v cytoplazme (Ziehl-Neelsenovo farbenie; obj. 100x s imerziou)



Obr. 6 • Ústup prejavov lézie po terapii klaritromycínom (2x 500 mg) po dobu 14 dní

a ľudský patogén. Dobre rastie pri teplote približne 30 °C. Zaraduje sa do 1. skupiny atypických mykobaktérií – fotochromogénnych, spôsobujúcich kožné lézie. Histologicky sa dôkaz MyM skôr podarí vo včasných štádiách ochorenia, najviac do dvoch mesiacov, kým v neskoršom období sú v granulóme detegovateľné iba výnimočne [2]. Podobný názor na exaktný dôkaz mikroorganizmu v lézii má napr. aj Kiesch [3]. Ak sú MyM v preparáte prítomné, ide zväčša o acidorezistentné tyčinky, ktoré sú pre svoju hrubú kapsulu bohatú na lipidy veľmi robustné [3, 4].

Nami prezentovaný dôkaz intracelulárnych acidorezistentných miništruktúr morfológicky nesvedčí o MyM. Iba na základe špekulácie by sme mohli uvažovať, že ide o rozpadnuté fragmenty MyM, i keď ani táto možnosť nemusí byť vylúčená, ako uvádza Chan [5]. Diagnóza etiologického agens sa zväčša určuje na základe anamnézy, klinického a histologického obrazu ochorenia, exaktne kultiváciou alebo v súčasnosti metódou PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) [6] a/alebo inokuláciou pokusného zvierata [5].

Predpoklad, že v prezentovanom prípade ide o infekciu MyM podporuje anamnéza, klinický obraz s výskytom zápalových uzlov na koži bez therapeutickej odpovede na štandardne využívanú antibiotickú terapiu. Taktiež predilekčná lokalizácia na rukách či prstoch po určitom čase smeruje k tendencii k povrchovej exulcerácii. Predilekčným miestom sú ruky, najmä prsty [7].

Za typický pre infekciu MyM sa tiež považuje histologický nález tuberkuloidného granulómu s centrálnou nekrózou prevažne fibrinoidného typu [4]. Retrospektívny pohľad na vývoj ochorenia favorizuje infekciu MyM aj z dôvodu prebehutej tenosynovialitídy, ktorú dokázali Wu a spol. v 13 prípadoch zo 14 sledovaných pacientov s dokázanou infekciou MyM [2]. Syndróm karpálneho tunela postihnutej končatiny sekundárne patrí do tohto klinického obrazu [8]. Údaj o bolestivosti lézie nestojí v popredí klinických nálezov. V prezentovanom prípade morfológický dôkaz intímnej súvislosti nervovej štruktúry s bunkami granulómu môže podporovať tento anamnestický údaj [9]. Z pohľadu diferenciálnej

diagnostiky je pri atypickej mykobakteriôze dôležité vylúčiť okrem tuberkulózy aj prípadnú sporotrichózu, najmä ak pacient má zároveň lymfangitídu alebo lymfadenitídu [7]. V niektorých prípadoch môže byť diferenciálno-diagnostickým problémom vylúčenie lymfoproliferatívneho ochorenia [10].

O priebehu ochorenia zapríčineného MyM rozhoduje vo veľkej miere imunitný status pacienta. Kým v niektorých prípadoch sa infekcia spontánne vylieči za 1 – 3 roky [4], úspech má aj kompletná excízia lézie a chemoterapia [4, 11], u imunodeficientných pacientov má ochorenie tendenciu generalizovať [3] niekedy s letálnym koncom [11].

Infekcie MyM pri poranení akvariijnou piraňou nie sú často publikované (Medline). Je však známe, že piraniám sa v zajatí nedarí (malé nádrže, husté osadenie rybami, nevhodná diéta), preto sa u nich často objavujú posttraumatické infekty [12], predovšetkým v oblasti hlavy (najmä gingivy). O pôvodcoch týchto infekcií nie je veľa informácií. Známejšie a „bezproblémové“ sú iba stratové poranenia pri napadnutí človeka.

Literatúra

1. Burkard K. Akvariijní ryby. Svojtka and Co, Praha 1999, 288.
2. Wu TS, Chiu CH, Su LH, Chia JH, Lee MH, Chiang PC, Kuo AJ, Wu TL, Leu HS. Mycobacterium marinum infection in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2002 Mar; 35(1): 42-6. PMID: 11950119.
3. Kiesch N. Aquariums and mycobacterioses. *RevMedBrux*, 2000; 21, 255-266.
4. Plewig G, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. Braun-Falco's *Dermatology*. 4th ed. Springer Berlin, Heidelberg 2022; 2267.
5. Chan K, Satkamp L, Humbert O, Falkow S, Ramakrishnan L. Complex pattern of Mycobacterium marinum gene expression during long-term granulomatous infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 19; 3920-3925.
6. Patterson JW. Bacterial and rickettsial infections. In: Patterson JW, ed. *Weedon's Skin Pathology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Limited; 2021: chap 24.
7. Mazumder SA, Bronze MS. Mycobacterium marinum Infection, MEDSCAPE Updated: Jan 25, 2023; <https://emedicine.medscape.com/article/223363-overview?form=fpf#a6>
8. Adamicová K, Fetisovová Ž, Strmeňová V, Maarouf Z, Ondrejovič P, Maďar R, Mellová Y. Granulomatózne ochorenie kože po exotickom poranení. *Čes. Slov. Patol*. 39, 2003; 2; 80-84.
9. Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Infections caused by non-tuberculous mycobacteria other than mycobacterium avium complex. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020; chap 252.
10. Kullavanijaya P. Atypical mycobacterial cutaneous infection. *Clin Dermatol* 1999; 19; 153-158.
11. Lahey T. Invasive Mycobacterium marinum Infections. *Emerging Infectious Diseases*. 2003; 9(11): 1496-1498. doi:10.3201/eid0911.030192
12. Vanhootenghem O, Theate I, De Schaetzen V. Periungual Mycobacterium marinum infection following a fish manicure. *Dermatology* 2021; 7; (5), 393-396.