

4 / 2024

ISSN 1339-5297



www.ldvo.sk

12. ročník

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov z oblasti lekárskych 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 / 2024
Ročník 12
ISSN 1339-5297
www.ldvo.sk

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 Péč, 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.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Erika Mažgútová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Péč, PhD.

MUDr. Klaudia Péčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

MUDr. Táňa Rajcigelová, PhD.

MUDr. Róbert Rosival

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@ldvo.sk, www.ldvo.sk

Návrh obálky, grafická úprava:

BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, www.beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gáľlová, PhDr. Jana Stachová

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

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

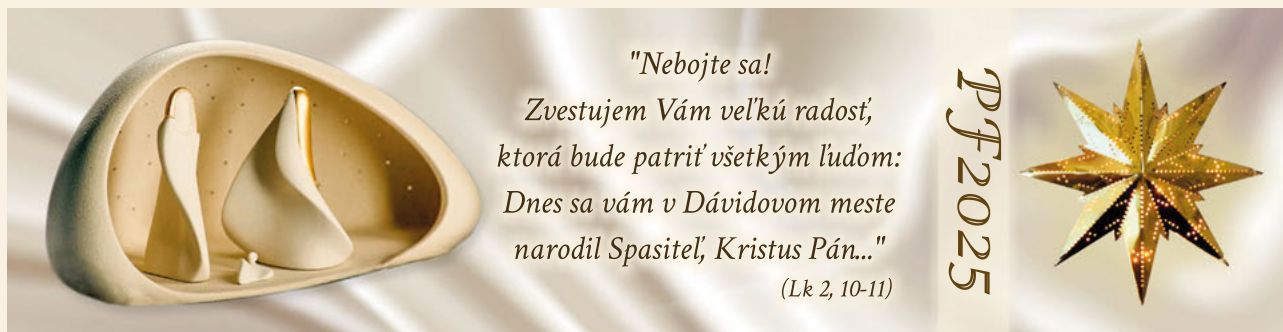
Nepredajné, ISSN: 1339-5297, Registrácia MK SR: EV 4783/13

Dátum vydania: December 2024

©2024, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL



*"Nebojte sa!
Zvestujem Vám veľkú radosť,
ktorá bude patriť všetkým ľuďom:
Dnes sa vám v Dávidovom meste
narodil Spasiteľ, Kristus Pán..."
(Lk 2, 10-11)*

PF2025



Milostiplné Vianočné sviatky a požehnaný Nový rok 2025

želá

Katarína Adamicová

OBSAH

	<p>Klinicky účinný „switch“ JAK inhibítorov v terapii ťažkej atopickej dermatitídy Clinically effective JAK inhibitors switch in the treatment of severe atopic dermatitis</p>
3	Breznická, M.
	<p>Hidradenitis suppurativa – patogenéza, prehľad Hidradenitis suppurativa-pathogenesis, a review</p>
6	Péčová, K. jr., Vorčáková, K., Péč, J., Adamicová, K.
	<p>Nehojace sa granulomatózne ochorenie kože – význam anamnézy pri dermatovenerologickom vyšetrení Non-healing granulomatous skin disease – the importance of anamnesis during a dermatovenerological examination</p>
10	Adamicová, K., Péč, J.
	<p>Spinocelulárny karcinóm prsta s pozitívou HR HPV 16 u pacienta s diabetom Squamous cell carcinoma of the finger positive on HR HPV 16 in the patient with diabetes</p>
14	Péčová, K. jr., Rajcigelová, T., Adamicová, K.
	<p>Tinea faciei – Trichophytia profunda Tinea faciei – Trichophytia profunda</p>
18	Mažgútová, E.
	<p>Repetitóriium: HHV8 – spojený s Kaposiho sarkómom</p>
21	Adamicová, K.

Klinicky účinný „switch“ JAK inhibítorov v terapii ťažkej atopickej dermatitídy Clinically effective JAK inhibitors switch in the treatment of severe atopic dermatitis

Breznická, M.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: breznicka.maria1@gmail.com

Súhrn

Atopická dermatitída je neinfekčné chronické alebo chronicky recidivujúce zápalové ochorenie kože, sprevádzané svrbením a zhoršenou kvalitou života. Je asociovaná s atopickými komorbiditami, ako je bronchiálna astma, alergická rinitída alebo inými komorbiditami, ako je areátna alopecia, vitiligo a kardiovaskulárne komorbidity. Novou systémovou liečbou pre pacientov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou sú inhibítory Janusových kináz (JAK). Baricitinib je prvý schválený JAK inhibítor na liečbu atopickej dermatitídy. Kazuistika popisuje efektívnu liečbu ťažkej atopickej dermatitídy baricitinibom u pacientky po zlyhaní liečby upadacitinibom.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, inhibítory Janusových kináz, baricitinib

Abstract

Atopic dermatitis is a non-infectious chronic or chronically relapsing inflammatory skin disease, accompanied by itching and impaired quality of life. It is associated with atopic comorbidities such as bronchial asthma, allergic rhinitis or other comorbidities such as alopecia areata, vitiligo and cardiovascular comorbidities. Janus kinase (JAK) inhibitors are a new systemic treatment for patients with moderate to severe atopic dermatitis. Baricitinib is the first approved JAK inhibitor for the treatment of atopic dermatitis. The case report describes the effective treatment of severe atopic dermatitis with baricitinib in a patient after failure of upadacitinib treatment.

Key words: atopic dermatitis, Janus kinase inhibitors, baricitinib

Úvod

Atopická dermatitída (AD), tiež nazývaná atopický ekzém, postihuje približne 20 % detí a 1 – 5 % dospelých populácie v západných krajinách [1]. V 60 % prípadov sa nástup AD vyskytuje v prvom roku života, avšak môže sa prejaviť v akomkoľvek veku [2]. Priebeh AD sa pohybuje od chronickej po relaps-remitujúcu formu, pričom 44 % prípadov spontánne vymizne v neskorom detstve [3]. Etiológia AD je multifaktoriálna a zahŕňa genetické a environmentálne faktory, ktoré vedú k abnormalitám v epiderme a imunitnom systéme [4].

Diagnóza atopického ekzému sa stanovuje na základe klinického obrazu a anamnézy, bez potreby laboratórneho alebo histologického vyšetrenia [5]. Typické sú xerotické erytematózne ložiská, papuly, lichenifikácia a exkoriácie. Kožné lézie bývajú u detí lokalizované na tvári a v oblasti extenzorov, u dospelých v oblasti flexúr. Ložiská atopického ekzému podliehajú zvýšenému riziku sekundárnych bakteriálnych a vírusových infekcií [6].

Na hodnotenie rozsahu a závažnosti AD existujú viaceré skórovacie systémy. V praxi sa najčastejšie používa EASI (Eczema Area and Severity Index)

a SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis). AD sa z hľadiska závažnosti a rozsahu delí na miernu (ľahkú), stredne závažnú (stredne ťažkú) a závažnú (ťažkú) (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Delenie AD z hľadiska závažnosti a rozsahu s použitím EASI a SCORAD skórovacieho systému

Atopická dermatitída	EASIS	CORAD
Mierna	≤ 7	< 25
Stredne závažná	7,1 – 21	25 – 50
Závažná	> 21	> 50

Liečba AD koreluje s jej stupňom závažnosti. Podľa Európskych odporúčaní pre liečbu atopickej dermatitídy z roku 2022 pri miernych formách AD sa využíva topická liečba kortikosteroidmi alebo kalcineurínovými inhibítormi. Stredne závažná

forma si vyžaduje pridanie UVA alebo UVB fototerapie. Závažná AD sa odporúča liečiť krátkodobou systémovými kortikosteroidmi, cyklosporínom A, metotrexátom (na Slovensku „off label“), azatioprinom (na Slovensku „off label“), biologickou liečbou (dupilumab) a JAK inhibítormi [7].

Kazuistika

51-ročná pacientka (165 cm, 104 kg, BMI: 38,2) so závažnou formou atopickej dermatitídy. Pacientka je sledovaná na internej ambulancii s arteriálnou hypertenziou 2. stupňa ESC/ESH, hyperurikémiou, exogénnou obezitou a hyperlipoproteinémiou. Okrem toho v osobnej anamnéze má alergickú rinitídu a v 22 rokoch života podstúpila apendektómiu. Rodinná anamnéza bola pozitívna, jej mama sa lieči na AD a bronchiálnu astmu, brat má ťažkú AD na liečbe JAK inhibítormi. Prvé prejavy AD boli u pacientky prítomné od kojeneckého veku, odvtedy sa striedali obdobia kludu s obdobiami exacerbácie až generalizácie. Pacientka bola opakovane hospitalizovaná na Kožnom oddelení vo Zvolene pre generalizáciu prejavov AD, naposledy v roku 1993. Následne bola ambulantne liečená celkovo antihistaminikami, pri exacerbáciách parenterálnymi aj depotnými kortikosteroidmi, avšak vždy len s krátkodobým efektom. Lokálne sa aplikovali kortikosteroidné externá, topické kalcineurínové inhibítory a emolenciá. Fototerapiu netolerovala, absolvovala dvakrát kúpeľnú liečbu s prechodným efektom. Vzhľadom na rozsah prejavov (EASI 24,4) a neznesiteľný pruritus bola v roku 2018 začatá liečba cyklosporínom A v indukčnej dávke 200 mg denne, avšak pre eleváciu krvného tlaku bola liečba po 3 mesiacoch ukončená. Pacientka absolvovala pneumologické vyšetrenie, ktoré vylúčilo tuberkulóznú infekciu, laboratórny screening bol negatívny. Od roku 2020 do roku 2023 bola pacientka liečená upadacitinibom v dávke 30 mg denne. Počas prvých dvoch rokov s veľmi

dobрым efektom a redukcíou EASI o 85 %, v treťom roku liečby však došlo k opätovnej generalizácii prejavov AD. Pacientka absolvovala ORL, zubné, laboratórne aj gynekologické vyšetrenie bez nálezu fokálnej infekcie či inej patológie. Intenzifikovala sa lokálna liečba AD, napriek tomu došlo k postupnej generalizácii prejavov AD (EASI 23,1) a liečba upadacitinibom sa ukončila (Obr. 1). Od júla 2023 bola začatá liečba baricitinibom v dávke 4 mg denne s veľmi dobrým efektom (EASI 2,6) a toleranciou liečby, ktoré pretrvávajú dodnes (Obr. 2). V popredí prejavov AD je u pacientky xeróza kože na tele a ragády na rukách, s minimálnymi prejavmi inflamácie, pričom svrbenie kože úplne ustúpilo.



Obr. 1 • Nultý týždeň liečby AD baricitinibom



Obr. 2 • 17. mesiac liečby AD baricitinibom

Diskusia

JAK inhibítory sú monoklonálne protilátky (malé molekuly), podávané v perorálnej forme, ktoré inhibujú Janusové kinázy. Rodina Janusových kináz má štyroch zástupcov: JAK1, JAK2, JAK3 a TK2 (tirozín kináza 2). Ide o enzýmy, ktoré sprostredkujú intracelulárne signálne dráhy pre množstvo cytokínov, rastových faktorov, zápalových a imunitných reakcií [8]. Na Slovensku sú dostupné 3 JAK inhibítory: JAK1 selektívne inhibítory – abrocitinib, upadacitinib, a JAK1, 2 selektívny inhibítor – baricitinib. Baricitinib je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Pred liečbou je potrebné pľúcne vyšetrenie na vylúčenie tuberkulózneho infekcie a laboratórne vyšetrenie krvi (diferenciálny krvný obraz, urea, kreatinín, glykémia, cholesterol, triacylglyceroly, hepatálne enzýmy, serológia na vylúčenie hepatitídy B a C) [9].

Na Slovensku liečba baricitinibom podlieha schvaľovaciemu procesu v príslušnej zdravotnej poisťovni, pričom baricitinib je hrazený zdravotnou poisťovňou pre pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou po vyčerpaní liečby cyklosporínom A. Podmienkou pokračovania liečby je zníženie EASI skóre o 50 % (zlepšenie AD o 50 %) po 12. týždňoch liečby.

Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne. U pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu aktivity ochorenia, možno znížiť dávku na 2 mg raz denne. Dávka 2 mg raz denne sa odporúča pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov, pacientov s chronickými alebo recidivujúcimi infekciami v anamnéze, pacientom s vyšším rizikom venózneho tromboembolizmu, veľkej kardiovaskulárnej príhody a malignít. Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa ani po 8 týždňoch liečby nepreukázal žiaden

terapeutický prínos. Liečba baricitinibom by sa mala zvážiť u pacientov s anamnézou divertikulitídy a gastrointestinálnej perforácie. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí zvýšený LDL cholesterol, infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy, menej často sa vyskytoval herpes simplex a infekcie močových ciest [10].

Účinnosť a bezpečnosť baricitinibu sa posudzovali v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných 16-týždňových štúdiách fázy III (BREEZE-AD1, -AD2 a -AD7). Tieto štúdie zahrňali 1 568 pacientov nad 18 rokov veku so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou definovanou aj pomocou skóre indexu plochy a závažnosti ekzému (Eczema Area and Severity Index - EASI skóre) ≥ 16 . Priemerné vstupné skóre EASI bolo od 29,6 do 33,5; priemerná vstupná týždenná hodnota svrbenia (Itch Numerical Rating Scale, Itch NRS) bola v rozmedzí od 6,5 do 7,1. V 16. týždni liečby dosiahlo 47,7 % pacientov zlepšenie EASI o 75 % a redukciu pruritu na stupnici NRS o ≥ 4 bodov dosiahlo 44 % pacientov [11]. Tento účinok liečby pretrvával aj počas 68. týždňoch liečby atopického ekzému baricitinibom [12].

Záver

Atopická dermatitída je jedným z najčastejších chronických zápalových kožných ochorení, ktorá často výrazne ovplyvňuje fyzickú, ekonomickú aj psychickú kvalitu života [13]. U väčšiny pacientov je možné ekzém primerane kontrolovať lokálnou liečbou. U niektorých pacientov s rozsiahlou AD je na dosiahnutie adekvátnej kontroly ochorenia potrebná systémová liečba. Počas posledného desaťročia sa vďaka lepšiemu pochopeniu patofyziológie a klinickej záťaže AD rozšírili možnosti systémovej liečby o JAK inhibítory. Baricitinib je selektívny inhibítor JAK1 a JAK2 kinázy s priaznivým bezpečnostným profilom a pretrvávajúcou účinnosťou na klinické prejavy AD a pruritus.

Literatúra

1. Ring J, Zink A, Arents BWM, et al. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering – results from a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1331-1340.
2. Illi S, et al. Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(5): 925-931.
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Atopic Eczema in Children: Management of Atopic Eczema in Children from Birth up to the Age of 12 Years (2007) Clinical Guidelines no.57, London: RCOG Press.
4. Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
5. Wallach D, Taieb A. Atopic dermatitis/atopic eczema. *Chem Immunol Allergy*. 2014; 100: 81-96.
6. Hanifin JM. Progress in Understanding Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2018 Dec; 138(12).
7. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European Dermatology Forum. EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema. <https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-2022.html>
8. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: Input and output integration. *J Immunol*. 2007; 178(5): 2623-2629.
9. Haag C, et al. A practical guide to using oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis from the International Eczema Council, *Brit J Dermatol*, 2024, in press.
10. SPC Olumiant
11. Reich K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 1333-1343.
12. Silverberg JI, et al. Poster presented at: Revolutionizing Atopic Dermatitis Conference (RAD) 2022. Poster 216.
13. Gooderham M, et al. Review of systemic treatment options for adult atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2017; 21(1): 31-39.

Hidradenitis suppurativa – patogenéza, prehľad

Hidradenitis suppurativa-pathogenesis, a review

Péčová, K. jr.¹, Vorčáková, K.¹, Péč, J.¹, Adamicová, K.²

¹Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori uvádzajú tri typy hidradenitis suppurativa (HS): typ sporadický, typ familiárny (v niektorých rodinách až 30 % – 40 % familiárna dispozícia), a HS ako súčasť syndrémov. Zaoberajú sa patogenézou HS, environmentálnymi, genetickými vplyvmi na vznik HS a tiež imunitnou dysreguláciou. Okrem biologickej liečby HS stručne uvádzajú „syndrómy“ vo vzťahu k iným imunologicky mediovaným zápalovým ochoreniam. Komplex profilu komorbidít v klinickom obraze je významne heterogénny. Klinické prejavy HS sú polymorfné, klasifikované ako heterogénne rozdielne. Medzi uvedenú skupinu ochorení patrí PAPA syndróm (artritída, pyoderma gangrenosum, acne conglobata, autozomálne dominantné ochorenie na podklade mutácie PSTPIPI génu), PASH syndróm (Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa), ďalej PAPASH syndróm (Pyogénna artritída, Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa), PsAPASH syndróm (Psoriatická artritída, Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa) a PASS syndróm (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppuratívna forma hidradenitídy a Ankylozujúca spondylitída), SAPHO syndróm (Synovitis, Acne conglobata, Pustulóza, Osteitis).

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, patofyziológia, géneza, environmentálne faktory, genetická predispozícia, imunitná dysregulácia, biologická liečba

Abstract

The authors recognized three variants of hidradenitis suppurativa as sporadic, the familial (in 30%-40% members of the family) and syndromic one. In the pathogenesis plays important role environmental factors, genetic predisposition and immune dysregulation. In a minority patients HS presents as immune-mediated inflammatory diseases as PAPA syndromes (Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne conglobata and mutation PSTPIPI gen), PASH syndromes (Pyoderma gangrenosum, Acne, and Hidradenitis suppurativa), PAPASH syndromes (Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne and Hidradenitis suppurativa), PsAPASH syndromes (Psoriatic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne and Hidradenitis suppurativa), PASS syndromes (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis and Ankylosis spondylitis), and SAPHO syndromes (Synovitis, Acne conglobata, Pustulosis, Osteitis).

Key words: hidradenitis suppurativa, pathophysiology, environmental factors, genetic predisposition immune dysregulation, biologic treatment

Úvod

Etiopatogenéza hidradenitis suppurativa (ďalej HS) stále nie je dostatočne objasnená, snáď multifaktorová. Kľúčovým faktorom patogenézy HS je postihnutie epitelií vlasových folikulov a infundibula apokrinných žliaz, prezentujúcich sa hyperkeratózou a hyperpláziou v interakcii s environmentálnymi faktormi exogénnymi a endogénnymi (stres, metabolický syndróm, obezita, nikotinizmus, dysbióza, hormonálne faktory – testosterón, svojím vplyvom na rast a sekréciu apokrinných žliaz, tiež hladina vitamínu D), genetickou predispozíciou a imunitnou dysreguláciou [1], čo vedie ku vzniku folikulárnej oklúzie, s následnou dilatáciou

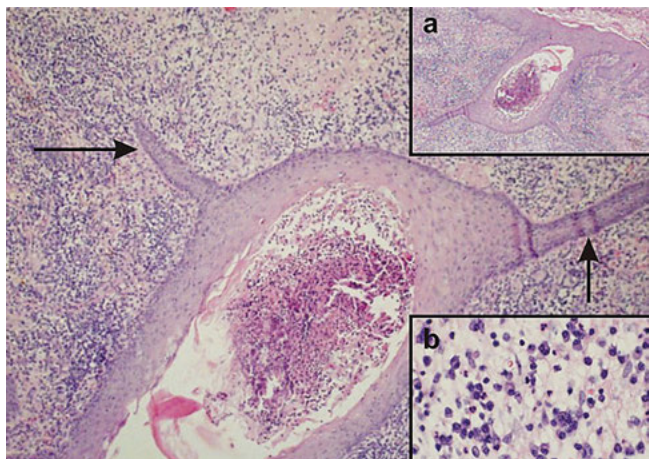
a ruptúrou folikulov a vznikom perifolikulárneho zápalového infiltrátu, vedúceho ku tvorbe pseudocýst a fistúl – tzv. sínusové trakty [1, 2]. Sínusové trakty vznikajú invagináciou epidermis a nepochádzajú z vlasových folikulov (Obr. 1, 2, 3). Sínusové trakty tiež obsahujú cudzí materiál a baktérie *Staphylococcus aureus* s poklesom antimikrobiálnych peptidov (AMP), ako je beta-defenzín-1. O úlohe baktérií v zápalovej odpovedi HS sa diskutuje, ale zvýšené hladiny S100A7-9, lipocalin-2 a beta-defenzínov u pacientov s HS je veľmi dobrá odpoveď v liečbe HS antibiotikami. S odstupom času tieto sínusové trakty splývajú a môžu penetrovať a aj deštruovať hlboké štruktúry ako sval, fascia, lymfatické uzliny, uretra až čreva.

Patofyziológia

Podľa Moltrasio a spol. [3] sa rozlišujú tri typy HS: typ sporadický, typ familiárny (v niektorých rodinách až 30 % – 40 % familiárna dispozícia) [4], a HS ako súčasť syndrémov. Každý z uvedených troch typov HS zvlášť je náchylný ku začiatku ochorenia a odpovede na liečbu ochorenia v súvislosti s rôznymi genetickými variantmi vrátane génov kódujúcich podjednotky gamma-sekretáz, za predpokladu aj iných génov autoinflamácie a keratinizácie [3].

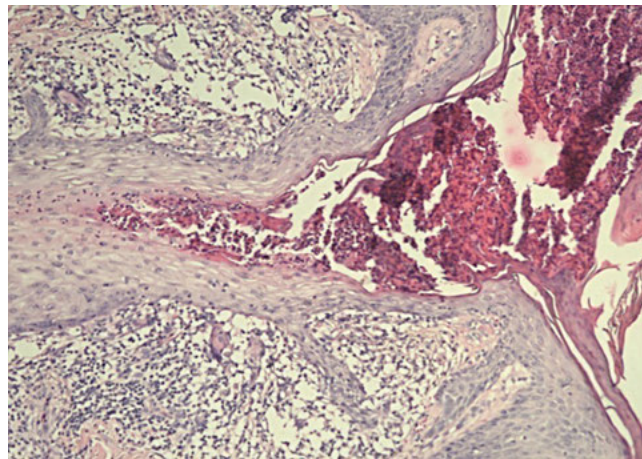
Predpokladá sa, že familiárny typ HS sa spája s lokusom chromozómu 1p21.1 – 1q25.3 [5]. U pacientov s pozitívnou familiárnou anamnézou HS bol pozorovaný autozomálne dominantný typ dedičnosti s mutáciou gamma sekretázového komplexu. Príkladom genetických faktorov je asociácia HS vrátane alterácie s génmi pre interleukíny (IL-1, IL-12, IL-23). Títo pacienti majú ťažkú formu HS [6].

Narastajúci počet folikulárnych zátek folikulárnych epitelií a zápalová reakcia v okolí folikulov je hlavným nálezom HS. Blokáda terminálnych vlasových folikulov vedie k dilatácii a tvorbe cýst. Zapálené folikuly môžu uvoľňovať vlasový materiál, keratínové fibrily a mikróby za tvorby prasklín [7, 8] (Obr. 4). Obsah folikulov uvoľňovaný cez epidermu môže ako spúšťač aktivovať iné zápalové cesty, ako nukleotid viažuci receptor proteín 3 (NLRP3) inflamazóm a „toll-like“ receptor (TLR) signalizujúci exacerbáciu zápalovej odpovede. Neutrofil, T bunky (CD3), B bunky (CD19, CD20), plazmatické bunky, prirodzené zabijáče (CD56), mastocyty, makrofágy a dendritické bunky sú zodpovedné za zápalovú odpoveď [8, 9] a tvoria prozápalové cytokíny, ako interleukíny (IL-1beta, IL-17), tumor nekrotizujúci faktor (TNF-alfa) a interferón (IFN-gama). Takáto zápalová odpoveď deštruuje štrukturálnu integritu kože vedúcu k tvorbe hlbokých sínusových traktov. Enzým matrix metalloproteinase-8 (MMP8) pomáha deštruovať extracelulárne komponenty tak, že zvýšené hladiny MMP8 môžu viesť ku tvorbe sínusových traktov [9].

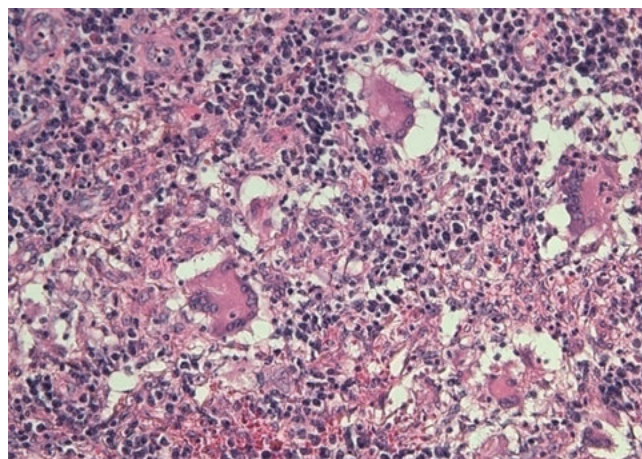


Obr. 1 • Histologický obraz folikulárnej oklúzie (HE; obj. 40x)

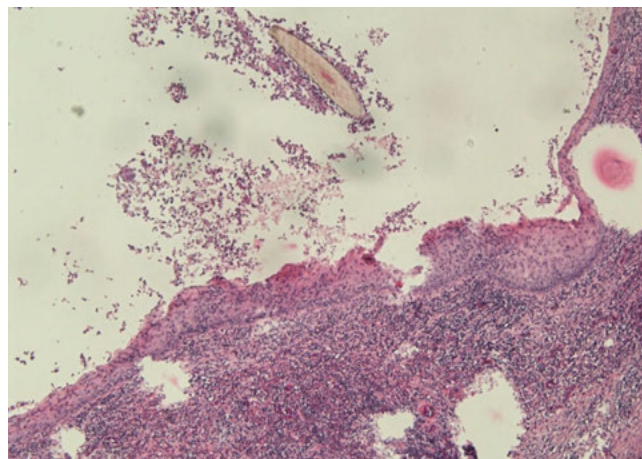
So zreteľom na imunitnú dysreguláciu sa ukazuje vplyv niektorých cytokínov exprimovaných v procese imunopatogenézy HS. Špecifický gén pre HS doteraz nebol identifikovaný, HLA pre HS je nesignifikantné, ochorenie je heterogénne s časťami mutáciami.



Obr. 2 • Histologický obraz HS: zátkovanie folikulového infundibula, sínusový trakt (HE; obj. 40x)



Obr. 3 • Obrovskobunkový histiocytový zápal s plazmo-lymfocytovým zápalom (HE; obj. 40x)



Obr. 4 • Zvyšky keratínu vlasu v abscese disekujúcej celulitídy kapilícia (HE; obj. 40x)

Klinické manifestácie

Minoritný počet pacientov s HS je prezentovaných ako „syndróm“ vo vzťahu ku iným imunologicky mediovanej zápalovým ochoreniam [10]. Komplex profilu komorbidít v klinickom obraze je signifikantne heterogénny. Klinické prejavy HS sú polymorfné, klasifikované ako heterogénne rozdielne. Medzi uvedenú skupinu ochorení patrí PAPA syndróm (artritída, pyoderma gangrenosum, acne conglobata, autozomálne dominantné ochorenie na podklade mutácie PSTPIPI génu), PASH syndróm (Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa), ďalej PAPASH syndróm (Pyogénna artritída, Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa) (Obr. 5), PsAPASH syndróm (Psoriatická artritída, Pyoderma gangrenosum, Acne a Hidradenitis suppurativa) a PASS syndróm (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppuratívna forma hidradenitídy a Ankylozujúca spondylitída), SAPHO syndróm (Synovitis, Acne conglobata, Pustulóza, Osteitis) [10].



Obr. 5 • PAPA syndróm (vysoké hodnoty sérového albumínu (367 mg/l; norma 0-6,4 mg/l)

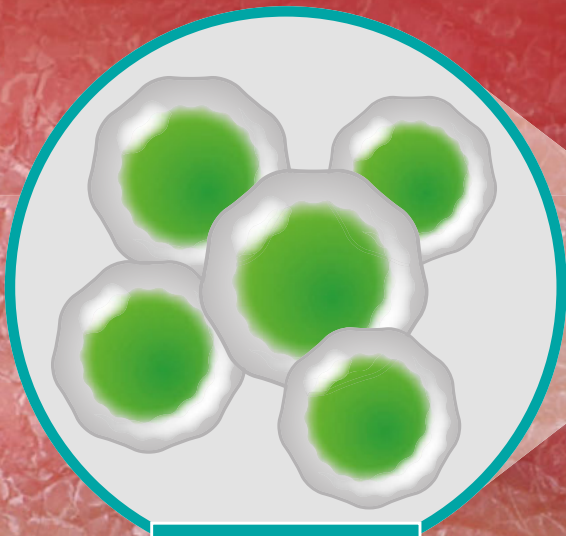
Záver - biologická liečba hidradenitis suppurativa

V súčasných podmienkach Slovenska sú pre liečbu stredne ťažkých a ťažkých foriem HS registrované molekuly inhibítorov anti-TNF-alfa adalimumab [11,

12], secukinumab, ktorý sa selektívne viaže na IL-17A a úplne neutralizuje bioaktivitu IL-17A, pričom nemá vplyv na IL-17F [13], a bimekizumab – monoklonálna IgG1 protilátka selektívne inhibujúca IL-17F a IL-17A [14].

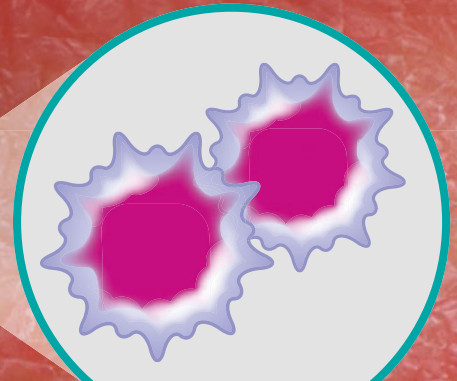
Literatúra

- Mohammadi S, Gholami A, Hejrati L, et al. Hidradenitis suppurativa: classification, remedies, etiology and comorbidities: a narrative review. *J Family Med Prim Care* (2021) 10:4009-16, doi.: 10.4103/jfmpc.jfmpc_795_21.
- Napolitano M, Megna M, Timoshchuk E, et al. Hidradenitis suppurativa (2017) 10:105-15. Doi: 10.2147/CCID.S1111019.
- Moltrasio C, Tricarico PM, Romanuolo M, et al. Hidradenitis suppurativa: a perspective on genetic factors involved in the disease. *Biomedicine* (2022) 10.2039.doi: 10.3390/biomedicines 10082039.
- Von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J EADV* 2000; 14:389-392.
- Gao M, Wang PG, Cui Y. Inversa acne (hidradenitis suppurativa) a case report and identification of the locus at chromosome 1.p21.1 – 1q25.3. *Invest Dermatol* 2006; 126:1302-1306.
- Hoffman LK, Ghias MH, Lower MA. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2017; 36:47-54.
- Lim SY, Oon HH. Systemic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. *Biologis* 2019; 13:53-78.
- Del Duca E, Morelli P, Bennardo I, et al. Cytokine pathways and investigational target therapies in hidradenitis suppurativa. *Int J Med Sci.* 2020; 21:8436.
- Tsaousi A, Witte K, et al. MMP8 is increased in lesions and blood of acne inversa: a potential link to skin destruction and metabolic alterations. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:4097574.
- Garcovich S, Genovese G, Moltrasio D, et al. PASH, PAPASH, PsAPASH and PSS: the autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol* 2021; 39:240-247.
- Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375:422-434.
- Grant A, Gonzales T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:205-217.
- Stergianou D, Kanni T, Damoulari Ch, Giamarellos-Bourboulis EJ. An evaluation of secukinumab for the treatment of moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Expert Opin on Biological Therapy* 2024; 24(4):225-232.
- Kimball AB, Jemec GBE, Sayed Ch, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. *Lancet* 2024; 403(June 8):2504-2519.



bunka Treg
protizápalová

**Preukázateľné zachovanie
počtu Treg buniek²**



bunka Trm
prozápalová

**Významná redukcia
počtu Trm buniek
už od 4. týždňa liečby¹**

Treg: regulačné T-bunky (regulatory T cells); Trm: pamätová bunka (Tissue-resident memory T cells)

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 ≥ 65 rokov. O pacientoch vo veku ≥ 65 rokov, resp. ≥ 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). Antituberkulóza 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 vyskytnú reakcie 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 pečenečných 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 pečenečných enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa spozoruje 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 súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nezhodnotili. **Fertilita, gravidita a laktácia*:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu Tremfye počas gravidity. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčenie dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfyou so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. **Ovplyvnenie schopnosti 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 multibaleníach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky, alebo v balení obsahujúcom jedno naplnené injekčné pero a v multibalení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné perá. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C), chrániť 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*:** 06/2024

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

Liek je viazaný na lekársky predpis. Liek je hrađený z verejného zdravotného poistenia v indikáciastredne 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 vyzhľadanie na adrese: Johnson & Johnson, s. r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, <https://www.janssen.com/slovakia/>

Literatúra: 1. Angsana J, et al. Higher IL-10+ T cell and Treg cell counts in psoriatic skin are associated with super response to guselkumab: data from the Phase 3 b GUIDE trial. Poster presented at ISID 2023; Tokyo, Japan; 10–13 May 2023. 2. Mehta H, et al. Differential changes in infl ammatory mononuclear phagocyte and T-cell profile s within psoriatic skin during treatment with guselkumab vs. Secukinumab. J Invest Dermatol. 2021;141:1707–1718. 3. SPC: Súhrn charakteristických vlastností lieku TREMFYA[®] 6/2024. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-pro>

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, Pěč, 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 – granulomatózne 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.

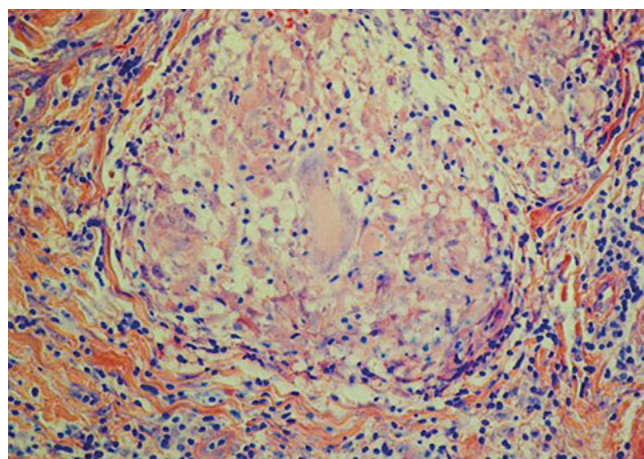
Histologický obraz

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).



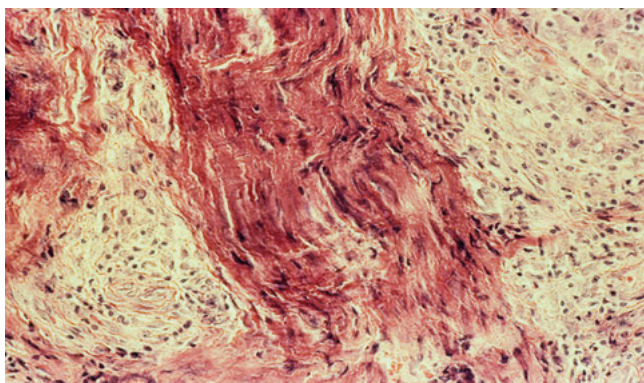
Obr. 1 • *Serrasalmus rhombeus* – piraňa striebriстая, ústna dutina s ostrými zubami, ktoré môžu zraniť človeka tak vo voľnej prírode, ako aj v akváriu (foto: Chris Howell, UK).



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)

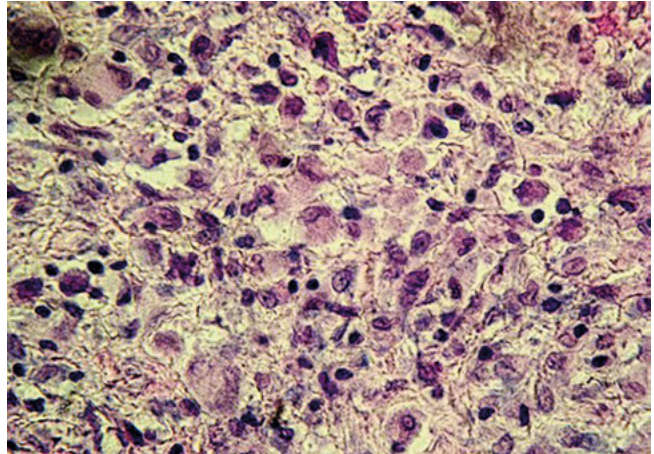
Ďalšie nálezy

Patológ stanovil diagnózu granulomatózneho tuberkuloidného zápalu bez jednoznačného dôkazu kauzálneho agens s odporúčaním 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.

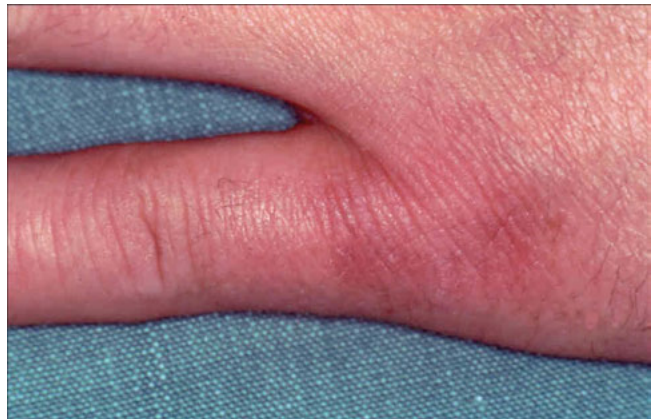
Diskusia

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.

Spinocelulárny karcinóm prsta s pozitívou HR HPV 16 u pacienta s diabetom

Squamous cell carcinoma of the finger positive on HR HPV 16 in the patient with diabetes

Péčová, K. jr.¹, Rajcigelová, T.¹, Adamicová, K.²

¹Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

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

korešpondencia: juraj.pec@uniba.sk

Súhrn

Autori upozorňujú na lokalizáciu HPV, aj vysokorizikových tzv. HR HPV 16 na koži extragenitoanálne a tiež mimo lokalizácie na slizniciach s prechodom do spinocelulárneho karcinómu. Diagnostikovať takéto prípady je možné metodikami molekulárnej biológie, napríklad PCR z tkaniva odobratého biopticky z lézie suspektnej na možnú infekciu HPV. Jeden takýto prípad autori uvádzajú u pacienta s diabetes mellitus. Uvedené lézie sa najčastejšie vyskytujú u pacientov imunosuprimovaných predovšetkým po transplantácii obličiek.

Kľúčové slová: prst, HR HPV 16, spinocelulárny karcinóm, diabetes mellitus

Abstract

The authors draw attention to the localization of HPV, including high-risk so-called HR HPV 16 on extragenitoanal skin and also outside localization on mucous membranes with the transition to squamous cell carcinoma. It is possible to diagnose such cases using molecular biology methods, for example PCR from tissue taken by biopsy from a lesion suspected of possible HPV infection. The authors report one such case in a patient with diabetes mellitus. The mentioned lesions most often occur in immunosuppressed patients, especially after kidney transplantation.

Key words: finger, HR HPV 16, squamous cell carcinoma, diabetes mellitus

Úvod

Infekcie HPV nepostihujú v podobe verúk iba kožný povrch tela, ale aj sliznice (genitoanálna, orálna sliznica, močový trakt, gastrointestinálny a respiračný systém), zriedkavo očné rohovku a ušný bubienok. V klinickej praxi v podstate rozlišujeme tri typy verúk a síce verrucae planae, verrucae vulgares a verrucae plantares [1]. Spinocelulárny karcinóm (ďalej SCC) vzniká z normálnych keratinocytov epidermis na základe mutácie bunkovej DNA a gémovej nestability, čo spôsobuje stratu kontroly rastu postihnutých keratinocytov, ich penetráciu bazálnou membránou a inváziou do okolitého tkaniva. Keratinocyty SCC sa stávajú odolnými na apoptózu (programovaná smrť buniek) navodenú poškodením bunkovej DNA, ako aj na imunologickú kontrolu. SCC sa spája s viacerými genetickými alteráciami (strata heterozygoty) postihujúce chromozómy 3, 9, 11, 17, regiónov 9p21, 17p13, kde sú lokalizované INK4A a predovšetkým p53 tumor supresor a ich odolnosť voči apoptóze [2, 3, 4, 5]. Prezentujeme prípad spinocelulárneho karcinómu prsta najpravdepodobnejšie vzniknutého na podklade infekcie HR HPV 16.

Kazuistika

52-ročný pacient (hmotnosť 85 kg, výška 178 cm, BMI 26,83), nefajčiar, posledných 20 rokov bol liečený na diabetes mellitus II. typ. V priebehu posledných troch rokov sa postupne na ukazovák ľavej ruky vytvorili periunguálne (subunguálne) bradavice (Obr. 1, 2), ktoré napriek liečbe kryoterapiou, podofylínov aj elektrokauterizáciou recidivovali. Asi po roku prišiel pacient s nálezom onychomykózy v mieste lokalizovaných podnechtových bradavíc s kultivačne na Sabouraud glukózovom agare verifikovaným *Trichophyton rubrum* (Obr. 3) s následným postupným rastom verukózneho útvaru podnechtovej lokalizácie, neskôr postihujúci celý necht ľavého prsta ruky (Obr. 4).

Za účelom histologického vyšetrenia a genotypizácie HPV bola pacientovi odobratá biopsia kožnej lézie. Pre nález HPV infikovaných buniek je nález koilocytov (Obr. 5, 6). Morfológicky sú koilocyty charakteristické veľkými bunkami s hyperchrómnym jadrom a perinukleárnym vyjasnením, tzv. „haló“ [6]. V excíziách odobratých zo zaslaného materiálu bol nájdený verukózne rastúci dobre diferencovaný rohovatejúci

spinoelulárny karcinóm s fokálnou mikroinváziou. Lymfovaskulárna propagácia nebola zachytená. Resekčná línia vrátane kosti bola bez nádorovej infiltrácie (Obr. 5 – 11).

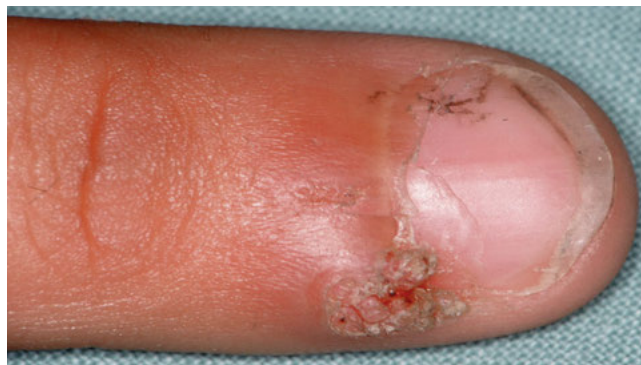
Na genotypizáciu HPV bolo odobraté tkanivo uložené do skúmavky s transportným médiom, ktoré predstavoval fosfátový pufovací roztok. Do okamihu transportu do laboratória bola takto uschovaná vzorka tkaniva uložená v chladničke. Najviac používanou amplifikačnou metódou na dôkaz DNA vírusu je metóda PCR. Pomocou PCR hybridizácie s využitím špeciálnych prôb bol stanovený presný genotyp HPV. Na detekciu DNA vírusu sa v našom prípade používali odobraté vzorky tkaniva s veľkosťou 0,5 cm³. PCR umožňuje amplifikáciu špecifického úseku DNA v in vitro podmienkach za pomoci polymerázy. Denaturácia, hybridizácia a polymerizácia sú tri základné kroky PCR, ktoré sa cyklicky opakujú. Výsledkom je produkt, ktorý zodpovedá špecifickej nukleovej kyseline HPV [7, 8]. V prípade prezentovaného pacienta vo vzorke bunkovej suspenzie zo spinoelulárneho karcinómu nechtového lôžka bol dokázaný HPV DNA identický s HR HPV 16.

Biochemicky boli v rámci referenčných hodnôt hodnoty koagulácie (protrombínový čas, APTT, APTT – ratio, trombínový čas), hodnoty krvného obrazu diferenciál až na hranične zvýšené leukocyty 10,59 (norma do 10,0 – 10 9/l), mierne elevované boli hodnoty glukózy 10,0 mmol/l (norma do 6,1 mmol/l), močoviny 8,4 mmol/l (norma 7,2 mmol/l), cholesterolu 6,33 mmol/l (norma menej ako 6,20 mmol/l), triacylglycerolu 2,24 mmol/l (norma do 1,82 mmol/l), všetky hodnoty hepatálnych enzýmov, CRP, amylázy, kreatinínu, ASLO aj mineralogramu boli v rámci referenčných hodnôt, sedimentácia erytrocytov bola 20 za prvú hodinu. V rámci referenčných hodnôt bol aj onkomarker cifra - CEA 2,83 ng/ml negatívny (norma do 3,4 ng/ml).

Liečebne nasledovala radikálna amputácia prsta ľavej ruky a po nej nedošlo ani po 10 rokoch k recidíve nádoru ani vzniku metastáz.

Diskusia

HPV infekcia je striktne limitovaná na bunky epitelu dermis a povrchových slizníc. Vírus infikuje bazálne keratinocyty najčastejšie v mieste mikrotraumatizácie kože, kde následne dochádza k amplifikácii genómu, syntéze proteínov a tvorbe vírusových partikul, ktoré sú viazané na proces diferenciácie keratinocytov. HPV vírusy majú schopnosť inhibovať odpoveď typu 1 interferónu (IFN), protivírusový ochranný mechanizmus prítomný v každej bunke, a vyhnúť sa tak imunitnej odpovedi organizmu. Replikácia genómu HPV sa realizuje v S fáze reprodukčného bunkového cyklu na základe syntézy DNA. Aktivácia bunkového cyklu v diferencovaných keratinocytoch je spustená vírusovými proteínmi E6 a E7 (onkoproteínmi), ktoré inhibujú proteín p53, ktorý je produktom tumorsupresorického génu a členov rodiny retinoblastom vnímajúcich bielkovín pRb (retinoblastoma-susceptibility proteins).



Obr. 1 • Periunguálne (subunguálne) veruky ukazováka ľavej ruky



Obr. 2 • Lokalizované viacpočetné veruky prstov periunguálne (subunguálne)

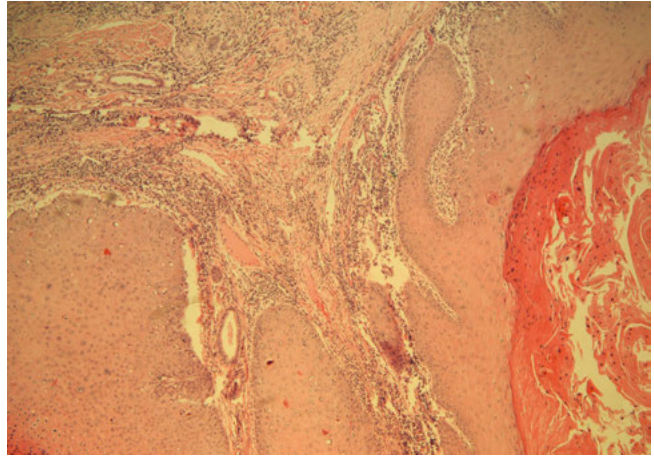


Obr. 3 • S odstupom roka na ukazováku ľavej ruky onychomykóza vyvolaná *Trichophyton rubrum*

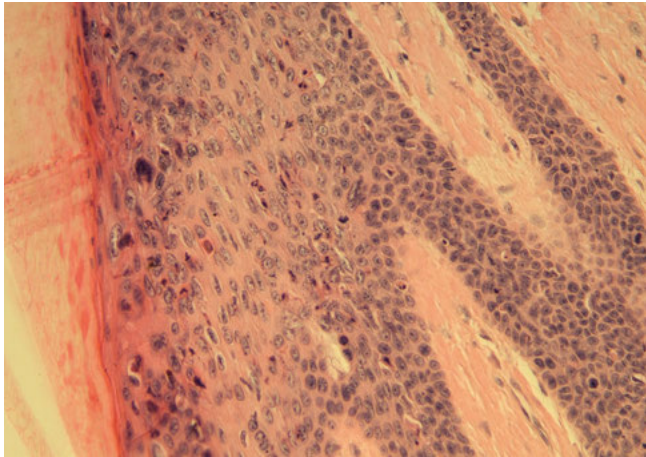


Obr. 4 • Ten istý prst (ukazovák ľavej ruky) – po ďalšom roku už spinoelulárny karcinóm

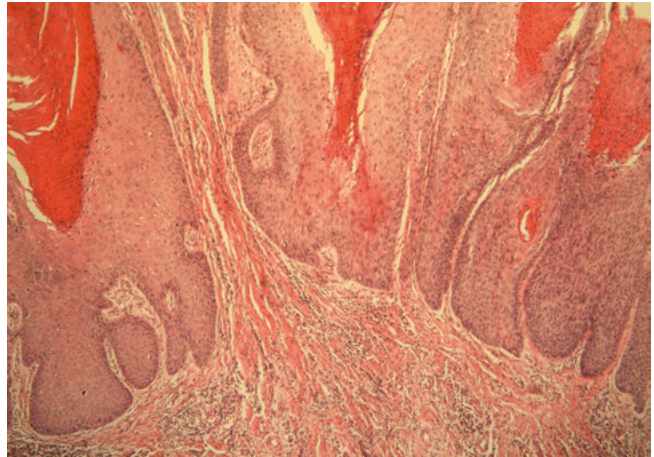
Inhibícia pRb prostredníctvom E7 proteínu aktivuje transkripciu faktoru E2F, indukujúceho expresiu génov pre replikáciu DNA. Pri neregulovanej syntéze DNA v diferencovaných bunkách je zvyčajne aktivovaný gén p53, ktorý indukuje zastavenie bunkového cyklu alebo apoptózu. Inhibícia génu p53 prostredníctvom proteínu E6 tak zabraňuje apoptóze a podporuje kontinuálnu replikáciu DNA a delenie buniek. Tieto mechanizmy sú potenciálne onkogénne, avšak len u HR HPV sa E6 a E7 proteíny viažu a indukujú degradáciu p53 a pRb, na rozdiel od LR HPV, kde dochádza len k väzbe, nie k degradácii p53 a pRb. Nízkorizikové HPV tak účinkujú pravdepodobne iba na úrovni dysregulácie bunkového cyklu a prežitia infikovaných buniek. Navyše, LR HPV môžu inhibovať apoptózu aj nezávisle od p53 prostredníctvom E6 mediovanej degradácie proapoptického proteínu Bak. Všetky spomenuté mechanizmy sa spolupodieľajú na perzistencii HPV v bunkách epitelu, ako aj na možnom vzniku neoplastického procesu [5, 9].



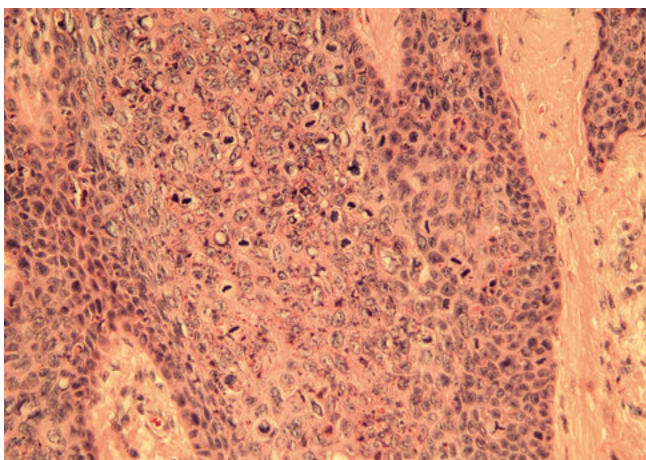
Obr. 7 • Oblá proliferácia epidermy do podoby incipientného verukózneho karcinómu. Výraznejšia stromálna reakcia v derme (HE; obj 5x)



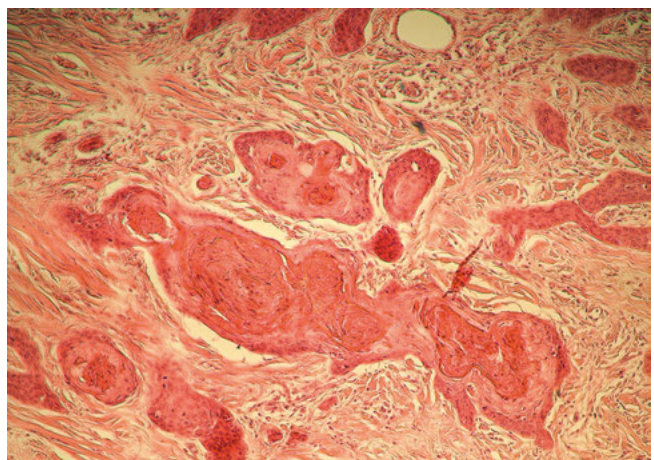
Obr. 5 • Zmeny epidermy v zmysle carcinoma in situ (HE; obj. 20x)



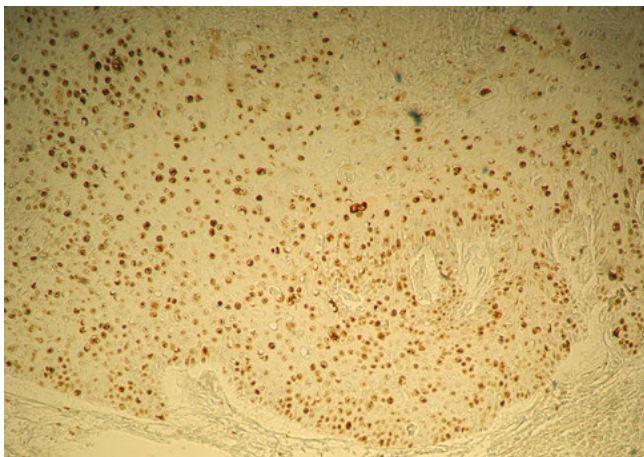
Obr. 8 • Verukózneho karcinóm (HE; obj. 5x)



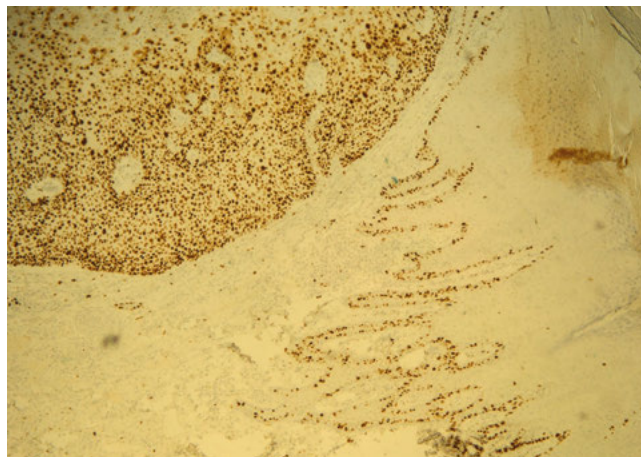
Obr. 6 • Výrazné atypie buniek a zvýšený počet mitóz v celej hrúbke epidermy – carcinoma in situ (HE; obj. 20x)



Obr. 9 • V inom mieste, dobre diferencovaný rohovatejúci skvamocelulárny karcinóm (HE; obj.10x)



Obr. 10 • Zvýšený nukleárny proliferatívny faktor MIB-1 v okrskoch carcinoma in situ (Ki-67p; obj. 10x)



Obr. 11 • Zvýšený nukleárny proliferatívny faktor MIB-1 v ložisku karcinómu. Hranica medzi nádorom a nenádorovou časťou epidermy (Ki-67m; obj. 5x)

Epitelová hyperplázia zapríčinená HPV infekciou býva predilakčne lokalizovaná na akrálnych častiach tela (prsty horných a dolných končatín, plosky, päty), kde je nižšia cirkulácia krvi. Makroskopicky sú verrucae vulgares viditeľné ako tvrdšie hyperkeratotické šedožlté papuly. Ich tvar závisí od ich lokalizácie. Periunguálne bradavice najčastejšie vznikajú u imunokomprimovaných pacientov, najčastejšie po transplantácii obličiek [10]. U prezentovaného pacienta pravdepodobne vznikli v prostredí infekcie a diabetu. Liečba periunguálnych

verúk býva náročná v dôsledku veľkého počtu nervových zakončení v tejto oblasti a subjektívne vyššej bolestivosti.

Záver

Periunguálna (subunguálna) lokalizácia HPV s prechodom do spinocelulárneho karcinómu je zriedkavá, avšak možná. Potrebné je na túto komplikáciu HPV myslieť predovšetkým u imunokomprimovaných pacientov, napríklad po transplantácii obličiek [11]. Lézie takejto lokalizácie HPV sú veľmi bolestivé a ťažko liečiteľné.

Literatúra

1. Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. Cutaneous human papillomavirus infection: manifestations and diagnosis. 92-97p. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus, bench to bedside. Vol. 45. 2014; Karger, Basel; 271p.
2. Carucci JA, Leffell DJ, Pettersen JS. Basal cell carcinoma. 1294-1303p. In Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Eighth ed. Mc Graw Hill Medical, New York, 2012; 3061p.
3. Lang PG, Maize Sr JC. Basal cell carcinoma. 101-132p. In Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystrin JC, Marks R. Cancer of the skin. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; 685p.
4. Minariková E. Vybrané benígne a maligné kožné nádory. 2017; Univerzita Komenského Bratislava, 84s. Vysokoškolské skriptá.
5. Grossman D, Leffell DJ. Squamous cell carcinoma. 1283-1294p. In Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8-th Ed; 2012; McGraw Hill: New York, 3076p.
6. Kocjan G, Gray W. Diagnostic cytopathology. 3rd. Ed. Elsevier, 2010; ISBN 978-0-7020-3154-0, 954p.
7. Abreu ALP, Souza RP. A review of methods for detect human papillomavirus infection. Virol J 2012; 9:262.
8. Ikenberg H. Laboratory diagnosis of human papillomavirus infection. 166-174p. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus, bench to bedside. Vol. 45. 2014; Karger, Basel; 271p.
9. Brendle SA, Bywaters SM, Christensen ND. Pathogenesis of infection by human papillomavirus. 47-58p. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus, bench to bedside. Vol. 45. 2014; Karger, Basel; 271p.
10. Wieland U, Kreuter A, Pfister H. Human papillomavirus and immunosuppression. 154-166p. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus, bench to bedside. Vol. 45. 2014; Karger, Basel; 271p.
11. Varada S, Posnick M, Alessa D, Ramírez-Fort MK. Management of cutaneous human papillomavirus infection in immunocompromised patients. 197-216p. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus, bench to bedside. Vol. 45. 2014; Karger, Basel; 271p.

Tinea faciei – Trichophytia profunda

Tinea faciei – Trichophytia profunda

Mažgútová, E.

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

korešpondencia: erika.mazgutova@gmail.com

Súhrn

Trichophytia profunda predstavuje ochorenie, u ktorého sú typickým vyvolávateľom zoofilné druhy dermatóz. Základom správnej diagnostiky je nesmierne dôležité zamerať sa najmä na epidemiologickú anamnézu u pacienta s následnou kombináciou systémovej antimykotickej terapie s lokálnou liečbou. V kazuistike je popisovaný prípad 55-ročnej pacientky s impetiginizovanými prejavmi na podklade erytému v oblasti tváre unilaterálne, kde boli postupne v rámci diferenciálnej diagnostiky zvažované viaceré ochorenia, vrátane herpetickej infekcie, aktinomykózy, kontaktnej dermatitídy.

Kľúčové slová: tinea faciei, zoofilné dermatózy, antimykotická liečba

Abstract

Trichophytia profunda is a disease in which zoophilic species of dermatoses are the typical causative agents. It is very important to focus mainly on the epidemiological history of patient for the right diagnosis, with combination of systemic antimycotic therapy with local treatment. The case report describes a 55-year-old patient with impetiginized symptoms in the area of erythema in the unilateral facial area, where several diseases were initially considered as part of the differential diagnosis, including herpetic infection, actinomycosis, contact dermatitis.

Key words: tinea faciei, zoophilic dermatosis, antimycotic treatment

Úvod

Trichophytia profunda patrí medzi ochorenia, ktorých hlavným vyvolávateľom sú zoofilné druhy dermatóz. Hlavného hostiteľa predstavuje Trichophyton verrucosum (hovädzí dobytok), Trichophyton mentagrophytes (drobné hlodavce), ale je možný prenos taktiež nepriamo cez kontaminované predmety alebo samotné prostredie [1].

Klinický obraz

Pri ochorení dochádza k šíreniu infekcie cez folikuly do hlbších vrstiev, a teda spočiatku sa ochorenie prejavuje ako povrchová forma infekcie, rýchlo prechádzajúca z erytematovezikulóznej do erytematoinfiltratívnej a erytematosupuratívnej formy. Medzi typické prejavy patrí výskyt ložiska okrúhleho tvaru, ostrého ohraničenia, o veľkosti do 10 cm, s prítomným erytémom a početných krúst v danom teréne [1].

Diagnostika

Pri diagnostike ochorenia je nutné zamerať sa predovšetkým na epidemiologickú anamnézu s dôrazom taktiež na sociálno-pracovnú situáciu

pacienta. Nutnosťou pre potvrdenie diagnózy je realizovanie mikroskopického a kultivačného vyšetrenia. Medzi pomocné vyšetrenia patrí aj vyšetrenie Woodovou lampou s viditeľnými ložiskami fluoreskujúcimi na zlatožlto [2, 3].

Liečba

Základom liečby mykotických ochorení, konkrétne tinea faciei je kombinácia systémovej a lokálnej antimykotickej terapie. Liekom prvej voľby je terbinafin, z lokálnych antimykotík sú to najčastejšie prípravky s účinnou látkou flutrimazol alebo klotrimazol [2, 3].

Kazuistika

V kazuistike popisujeme prípad 55-ročnej pacientky s impetiginizovanými prejavmi v oblasti tváre na podklade erytému, v úvode v rámci diferenciálnej diagnostiky zvažované diagnózy tinea faciei, herpetická infekcia, actinomycosis, ale aj dermatitis contacta.

Anamnéza

U pacientky pretrvávali ťažkosti v trvaní po dobu približne jedného mesiaca, spočiatku ako drobné začervenanie v oblasti pod ľavým okom s postupnou

progresiou prejavov, subjektívne popisované intenzívne svrbenie, pálenie až bolestivosť kožných prejavov, štipanie a pálenie v oblasti ľavého oka. Z hľadiska osobnej anamnézy je pacientka bez výrazných komorbidít, lieči sa na arteriálnu hypertenziu, je sledovaná pre rhinosinusitis, v minulosti absolvovala operáciu karpálneho tunela l. sin, rodinná anamnéza cielene bez pozoruhodností. Pacientka užíva antihypertenzívum perindopril v dávke 2 mg denne. Zaujímavosťou je práve sociálno-pracovná anamnéza, nakoľko pacientka pracuje dlhodobo na družstve ako dojička pri hovädzom dobytku.

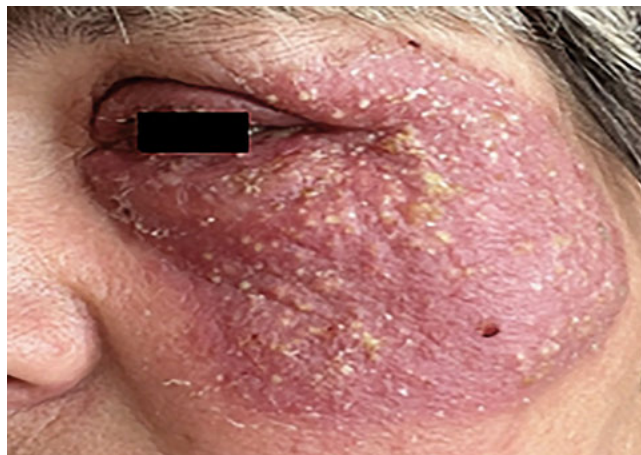
Pacientka bola sprvoti liečená opakovane indikovanou antibiotickou liečbou metronidazolom, následne azitromycínom, avšak bez výrazného efektu a zhoršovaním spolu s novotvorbou prejavov. Pacientka bola liečená aj antivirotickou terapiou, taktiež bez efektu. Lokálne boli použité kortikoidné externá.

Klinický obraz

Pacientka v úvode prišla s prejavmi v podobe ostro ohraničeného erytému periorbitálne vľavo v oblasti tváre, prejavy s výraznou impetiginizáciou, v danom teréne s početnými pustulami a krustami žltého koloritu. Pridružený bol aj edém mihalníc ľavého oka, periorbitálnej oblasti, tiahnuci sa až do oblasti ľavého líca. Pri vyšetrení koža bola palpačne bez výraznejšej hyperémie oproti okoliu, dutina ústna bez patologických nálezov (Obr. 1).

Diagnostika

Z laboratórnych výsledkov bola dokázaná ľahká elevácia zápalového parametra CRP 10,7 mg/l, výrazná elevácia ASLO parametra (antistreptolyzín-O) s hodnotou 689,6, z ostatných vyšetrení laktátdehydrogenáza v norme, ľahká hypercholesterolémia a hyperbilirubinémia, ostatné parametre vrátane krvného obrazu bez patologických odchýlok. U pacientky boli realizované stery z kože tváre v oblasti prejavov s nálezom *Staphylococcus hominis*, kultivačne na kvasinky s negatívnym výsledkom. Za účelom vylúčenia fokusov boli realizované komplexné vyšetrenia, vrátane očného vyšetrenia, pričom bolo vylúčené ochorenie spojené s oftalmologickou diagnózou, pľúcne vyšetrenie spolu so zobrazovacími vyšetreniami, zahrňujúcimi RTG hrudníka a CT pľúc s negatívnym výsledkom, taktiež bolo realizované funkčné vyšetrenie pľúc s výsledkom v norme, Mantoux test negatívny, s vylúčením novej spojitosti so sarkoidózou. U pacientky bolo tiež realizované otorinolaryngologické vyšetrenie s pozitívnym nálezom výteru z tonzíl, kde bola potvrdená prítomnosť *Staphylococcus aureus* a pacientka bola následne liečená podľa citlivosti antibiotickou terapiou s účinnou látkou amoxicilin. Pre jednoznačnejšie potvrdenie diagnózy bola počas



Obr. 1 • Pacientka s diagnózou tinea faciei pred zahájením terapie



Obr. 2 • Pacientka po biopsii z prejavu v oblasti tváre vľavo

hospitalizácie pacientky realizovaná biopsia z ložiska s nálezom granulomatózneho hnisavého zápalu, ktorý najskôr môže pripomínať „cat scratch diseases“. Baktérie ani plesne dokázané neboli, tuberkulóza vylúčená, tubera mulgenita, ktorá je vírusového pôvodu, nemožno jednoznačne vylúčiť. Avšak histologický obraz a lokalizácia granulómu nie sú typické pre toto ochorenie (Obr. 2). Pri mikroskopickom vyšetrení šupín z ložiska tváre bol potvrdený výskyt pozitívnych septovaných dlhých vlákien a početných spór. Pri vyšetrení Woodovou lampou boli viditeľné ložiská fluoreskujúce na zlatožlto.

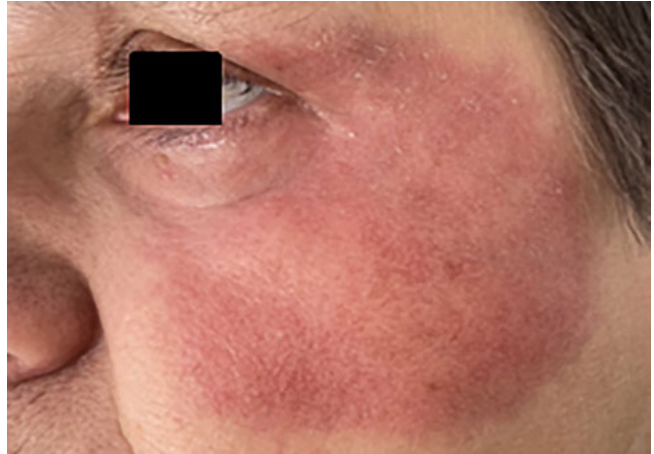
Terapia

Na základe vyššie uvedených vyšetrení v rámci komplexnej diagnostiky bola u pacientky zahájená systémová antimykotická liečba terbinafinom 250 mg

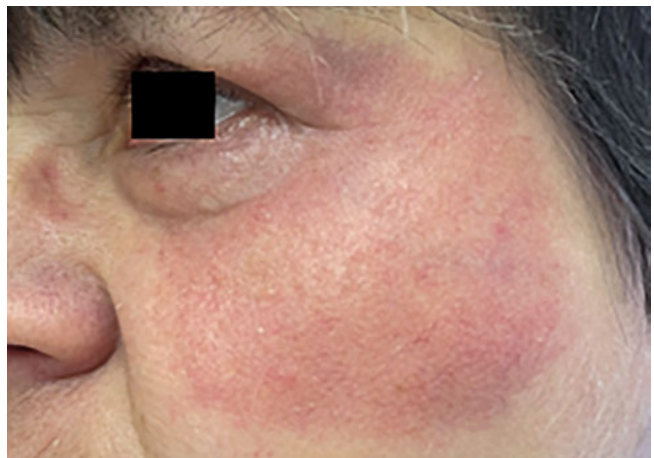
tbl denne v kombinácii s lokálnou liečbou účinnou látkou flutrimazol, s dobrým efektom a výraznou regresiou prejavov (Obr. 3, 4).

Záver

Po zahájení antimykotickej terapie došlo u pacientky k výraznej regresii prejavov, zlepšeniu celkového stavu a úplnému ústupu subjektívnych ťažkostí. Pacientka zmenila zamestnanie, teda aj samotné prostredie, čím došlo k obmedzeniu kontaktu s hovädzím dobytkom.



Obr. 3 • Pacientka po jednom mesiaci užívania lieku terbinafin tbl



Obr. 4 • Pacientka po jeden a pol mesiaci užívania lieku terbinafin tbl

Literatúra

1. Šimaljaková M, Buchvald. Dermatovenerológia. Bratislava 2019; 142-148.
2. Azib S, et al. Nodules on the legs in a renal transplant recipient. Deep dermal dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. JAMA Dermatol 2013; 149(4):475-480.
3. Yin B, et al. *Microsporum canis* infection in three familial cases with tinea capitis and tinea corporis. Mycopathologia, 2013; 176(3-4):259-265.

REPETITÓRIUM

HHV8 – spojený s Kaposiho sarkómom

Adamicová, K.

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

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Úvod

Kaposiho sarkóm (KS) je spôsobený infekciou vírusom nazývaným herpesvírus spojený s Kaposiho sarkómom (KSHV), známy aj ako ľudský herpesvírus 8 (HHV8). KSHV je v rovnakej rodine ako vírus Epstein-Barrovej (EBV), vírus, ktorý spôsobuje infekčnú mononukleózu a je spojený s niekoľkými typmi humánnych malignít. V KS sú bunky, ktoré vystielajú krvné a lymfatické cievy (endotelové bunky). Tieto bunky sa môžu infikovať KSHV. Vírus vnáša do buniek gény, ktoré môžu spôsobiť, že bunky neriadene proliferujú a prežívajú dlhšie, ako je naprogramovaná norma v nenádorovom tkanive. Tie isté gény môžu spôsobiť, že endotelové bunky dediferencujú k nádorovej neoangiogenéze a môžu tiež zvýšiť produkciu enzýmov v okolitom mikroenvironmente, ktoré spôsobujú zápalu podobnú reakciu tkaniva. Tieto typy zmien ich nakoniec môžu premeniť na maligne bunky. Infekcia KSHV je oveľa bežnejšia ako KS. Väčšina ľudí infikovaných týmto vírusom nedostane KS a mnohí nikdy nevykazujú žiadne príznaky tejto infekcie. Na vyvolanie KS je potrebná infekcia KSHV, ale vo väčšine prípadov samotná infekcia KSHV nevedie ku KS. Väčšina ľudí, u ktorých sa vyvinie KS, má KSHV a tiež má oslabený imunitný systém v dôsledku infekcie HIV, transplantácie orgánov, veku alebo na základe iných faktorov. Počet ľudí infikovaných KSHV sa na rôznych miestach na svete líši. V Spojených štátoch štúdie zistili, že menej ako 10 % ľudí je infikovaných KSHV. Infekcia je bežnejšia u ľudí infikovaných HIV ako u bežnej populácie v Spojených štátoch. Infekcia KSHV je tiež bežnejšia u mužov, ktorí majú sex s mužmi ako u mužov, ktorí majú sex iba so ženami. V niektorých oblastiach Afriky až 80 % populácie vykazuje príznaky infekcie KSHV. Zdá sa, že v týchto oblastiach sa vírus šíri z matky na dieťa. KSHV sa nachádza aj v slinách, sperme a vo vaginálnej tekutine. HHV8 typ vírusu je obalená dvojvláknová DNA. Vírus HHV8 patrí teda do rodiny DNA vírusov, *Herpesviridae*. Ochorenia spojené s infekciami vírusom HHV8 zahŕňajú najmä KS, ďalej aj primárny efüzny lymfóm (PEL) a multicentrickú Castlemanovu chorobu (MCD).

Definícia

KS je vaskulárny novotvar spôsobený ľudským herpesvírusom 8 (HHV8). Má tendenciu byť indolentný, ale môže byť lokálne agresívny.

Nevyhnutné diagnostické črty

- Ide o malígnu vaskulárny tumor intermediárneho správania.
- Vo všetkých formách a prípadoch je etiologickým agens ľudský herpesvírus 8 (HHV8).
- Histologické znaky sú podobné pre všetky známe klinické varianty KS.
- Štrbinové vaskulárne priestory tvorené vretenovitými endotelovými bunkami s minimálnou až strednou atypiou sú histopatologicky najtypickejšou črtou.
- Časté je krvácanie, ukladanie hemosiderínu a plazmatické bunky, dopĺňajú histopatologický obraz.

MKCH kód

ICD-O: 9140/3

ICD-10: C46

Epidemiológia závisí od klinického variantu KS, ktorý má známe 4 podtypy:

- **Klasický/sporadický (stredomorský)** – stredný až starší vek; M > Ž. Etnické skupiny z regiónov s vysokou prevalenciou HHV8 (Stredný východ, východná Európa a Stredozemné more) sú vystavené zvýšenému riziku.
- **Endemický (africký)** – dospelí muži a deti oboch pohlaví. Nesúvisí s HIV. Najbežnejšie sa vyskytuje v subsaharskej Afrike.
- **Iatrogénny (posttransplantačný)** – M > Ž; pacienti > 50 rokov; pacienti po transplantácii solídneho orgánu. Riziko koreluje s úrovňou imunopresie, preto je riziko vyššie pri multiorgánových transplantáciách a pri väčšom nesúlade HLA.
- **Epidemický (súvisiaci s HIV/AIDS)** – pacienti infikovaní HIV. Riziko sa zvyšuje s klesajúcim počtom buniek CD4 a znižuje sa pri včasnom použití kombinovanej antiretrovirusovej terapie (cART). KS u mužov, ktorí majú sex s mužmi (MSM) bez HIV infekcie je veľmi zriedkavý. MSM bez HIV infekcie, ktorí nie sú imunokompromitovaní, majú priaznivú prognózu.

Lokalizácia

Koža je najčastejšou lokalizáciou. **Viscerálne** postihnutie sa vyskytuje v lymfatických uzlinách, pľúcach, v gastrointestinálnom systéme a iných orgánoch; respiračné postihnutie môže byť fatálne.

Podľa podtypu:

Klasické/sporadické (stredomorské) – zvyčajne niekoľko lézií obmedzených na dolné končatiny. Postihnutie vnútorných orgánov a slizníc je menej časté.

Endemické (africké) – vyvinie sa viscerálne postihnutie vrátane lymfatických uzlín. Postihnutie kože u detí nie je typické. U dospelých sa objavia kožné lézie podobné klasickému KS, môže byť niekedy lokálne agresívny. U dospelých sa môžu prejavíť lymfedémom dolných končatín. U niektorých dospelých pacientov sa môže vyskytnúť aj viscerálne postihnutie.

Iatrogénne (súvisiace s transplantáciou) – typicky postihuje dolné končatiny. Relatívne časté je slizničné a viscerálne postihnutie. Etiopatogenéza súvisí s HIV/AIDS. Kožné lézie sa vyskytujú na končatinách, trupe a tvári; lézie môžu byť lokalizované alebo diseminované. Slizničné a viscerálne lézie sú bežnejšie u pacientov s nízkym počtom CD4 a s vysokou vírusovou záťažou.

Epidemické – KS u mužov, ktorí majú sex s mužmi (MSM) bez HIV infekcie. Málo kožných lézií na akomkoľvek mieste; viscerálne a slizničné postihnutie je zriedkavé.

Patofyziologická poznámka: endotelové bunky infikované HHV8 podliehajú zmenenej lymfatickej diferenciácii a produkujú cytokíny, čím vytvárajú priaznivé prostredie pre neoangiogézu.

Klinické znaky

Progresívne sa zväčšujúce červené až fialové kožné lézie.

Štádium flakov – červené alebo fialové makuly alebo škvrny.

Štádium ložísk – zhrubnuté červené, fialové alebo hnedé ložiská.

Štádium nádoru – tvorba tumorov, kožné lézie môžu byť bolestivé s pridruženým lymfedémom a so sekundárnou infekciou. Opísané štádia môžu vykazovať všetky klinické podtypy Kaposiho sarkómu, ale aj viacero rôznych štádií môže byť prítomných súčasne u jedného pacienta.

Klinický priebeh podtypov Kaposiho sarkómu

Klasický/sporadický (stredomorský) je zvyčajne indolentný, zriedkavo agresívny a diseminovaný.

Endemický (africký) je zvyčajne indolentný až lokálne invazívny u dospelých. Občasná je aj rýchla progresia s viscerálnym ochorením u dospelých. Táto forma je agresívna u detí.

Iatrogénny (súvisiaci s transplantáciou) môže ustúpiť úpravou imuno-supresie. Môže mať agresívne správanie.

Epidemický (súvisiaci s HIV/AIDS) býva indolentný alebo agresívny, ale môže ustúpiť pri účinnej liečbe HIV.

Kaposiho sarkóm u mužov, ktorí majú sex s mužmi (MSM) bez infekcie HIV, je zvyčajne indolentný, hoci bolo popísané aj diseminované ochorenie.

Diagnostika je relevantná vyšetrením bioptickej vzorky s laboratórne, imunohistochemicky dokázanou pozitivitou HHV8, LANA1 (*latency associated nuclear antigen*). Lezionálne bunky tiež exprimujú ERG, CD34, CD31, factor VIII, D2-40.

Histologický obraz KS

Štádium flakov – typické sú dilatované cievne kanály infiltrujúce dermálny kolagén. Cievne štrbiny nádoru obklopujú a zachytávajú natívne cievy (klasický, ale nezvyčajný znak). V skorých léziách môže byť táto črta minimálna.

Štádium ložiska – rozsiahlejšie, stlačené, štrbinovité cievne kanály infiltrujúce hlbšiu dermu. Infiltratívna proliferácia vretenovitých endotelových buniek (môžu pripomínať fibroblasty). Veľmi charakteristické sú vretenovité bunky infiltrujúce a deštrujúce ekrinné štruktúry.

Nádorové (nodulárne) štádium – diskkrétne ložiská zložené z pretínajúcich sa zväzkov rovnomerných vretenovitých buniek. Vretenovité bunky zasahujú krvou vyplnené priestory a to vzhľadom štrbinovitých priestorov (pozdĺžny rez), alebo retiformných priestorov (prierez). Ďalej je možné vidieť intracytoplazmatické hyalínové globuly.

Všetky štádia obsahujú mitózy, ale pleomorfizmus buniek lézie je zvyčajne minimálny. Zriedkavo zle diferencované prípady môžu mať ložiská výrazného pleomorfizmu. V takých prípadoch je dôležité potvrdiť diagnózu pomocou HHV8 imunohistochemicky, aby sa vylúčil angiosarkóm, ktorý je HHV8 negatívny. Extravazované erytrocyty a depozity hemosiderínu sú bežné. Vo väčšine prípadov sú prítomné plazmocyty. Rozlíšenie štádia KS sa v bioptickom náleze nevyžaduje.

Pozitívna IHCH exprimácia buniek KS

HHV8 (LANA1) nukleárna pozitivita cca 100 % prípadov. Môže ísť iba o fokálnu pozitivitu, najmä vo včasných štádiách. Typicky ide o špecifickú granulárnu nukleárnu pozitivitu.

Ďalšie pozitívne markery: CD34, CD31, D2-40, FLI-1. V časti prípadov môže chýbať expresia CD31. (Hyalínne globuly sú PAS+, na použitie diastázy rezistentné).

Negatívna IHCH exprimácia

SMA, dezmin, cytokeratíny, S100, MelanA/MART-1, HMB45.

Diferenciálna diagnostika

Angiosarkóm – typické sú infiltratívne vaskulárne kanáliky, zvyčajne s výraznou nukleárnou atypiou. HHV8 je negatívny. Najčastejšie je lokalizovaný na hlave/krku. Vyskytuje sa u starších pacientov

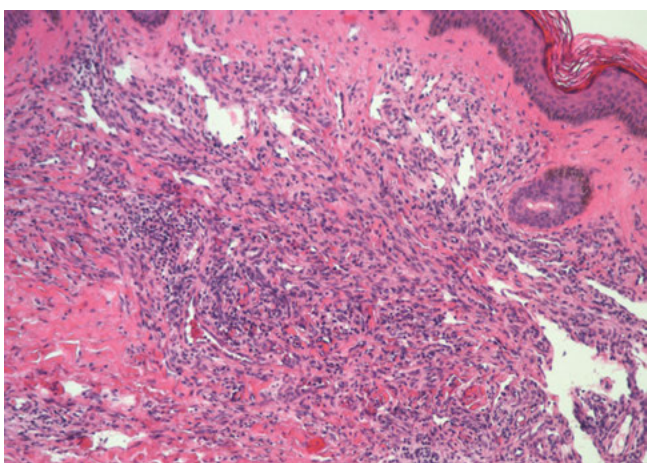
a v predtým ožiarených miestach (najčastejšie prsia). Viscerálne lézie majú nepriaznivejšiu prognózu.

Závažná vaskulárna stáza (akroangiodermatitída) – komponent fibroblastických vretenovitých buniek prevláda nad endoteliálnym komponentom. Negatívna je reakcia pri použití vaskulárnych markerov. HHV8 je negatívny.

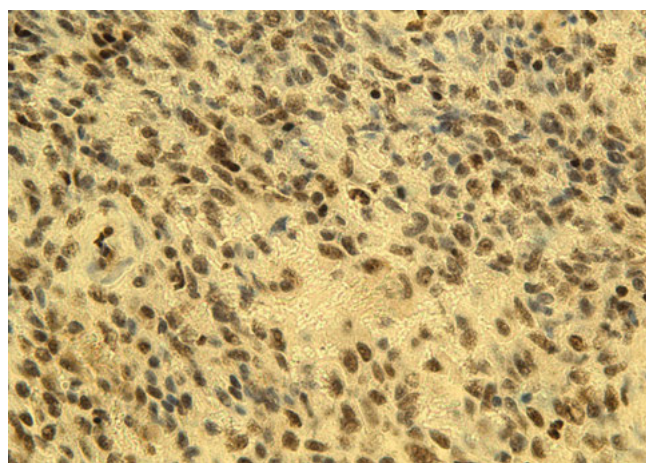
„Hobnail“ hemangióm (hemosiderotický hemangióm) – prítomné štrbinovité vaskulárne kanály, ale žiadna proliferácia vretenovitých buniek. HHV8 negatívny.

Hemangióm z vretenovitých buniek – vretenovité endotelové bunky so štrbinovitými kanálikmi, ale má aj epitelioidné bunky. V niektorých prípadoch má vzhľad bifázický: epitelioidná zóna a zóna dilatovaných kavernózných ciev. Zvyčajne chýbajú plazmatické bunky a krvácanie.

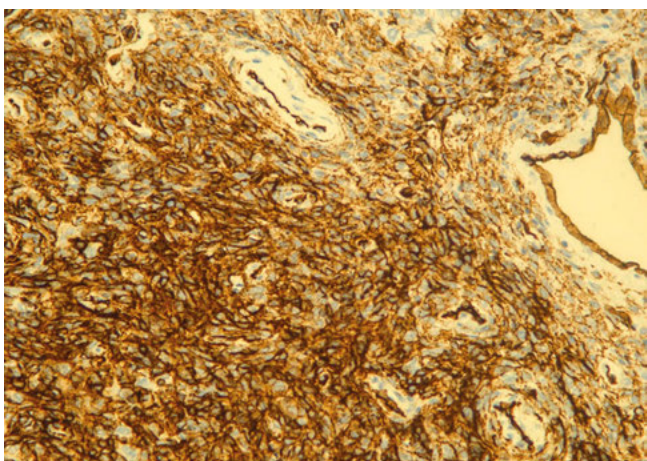
HHV8 negatívny Kaposiformný hemangioendotelióm – jedinečný špirálovitý a nodulárny obraz vretenovitých endotelových buniek. Krvácanie a plazmatické bunky vidíme menej často. Zvyčajne sa vyskytuje u malých detí alebo dojčiat. Je HHV8 negatívny a GLUT1 pozitívny.



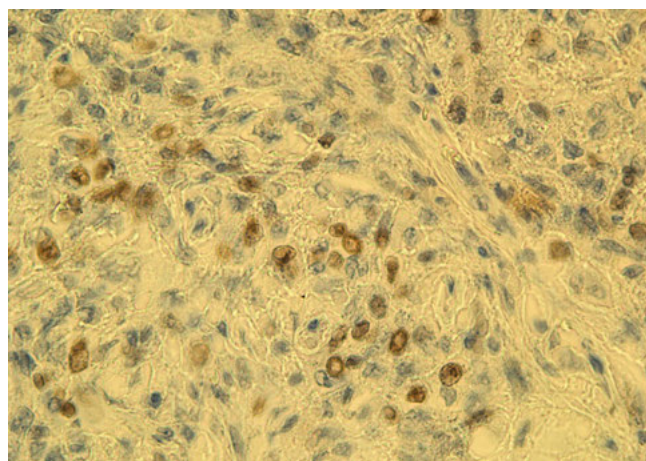
Obr. 1 • Kaposiho sarkóm kože s nepravidelnými cievnymi priestormi a s vretenobunkovou populáciou nádorových buniek (HE; obj. 10x)



Obr. 2 • Nukleárna pozitivita FLI-1 v KS (FLI-1 Ag; obj. 40x)



Obr. 3 • Difúzna pozitivita CD34 v KS (CD34 Ag; obj. 20x)



Obr. 4 • Dôkaz nukleárnej pozitivity HHV8 v KS (HHV8 Ag; obj. 40x)

(Všetky obrázky sú z vlastného diagnostikovaného materiálu autorky)

Poznámka

Moritz Kohn (Kaposi) sa narodil 23. októbra 1837 v meste Kaposvár v Uhorsku. Podľa rodného mesta si neskôr zmenil priezvisko na Kaposi. Ako lekár – dermatológ začal pracovať vo Viedenskej nemocnici ako asistent ďalšieho vynikajúceho dermatológa Ferdinanda, rytiera von Hebru. Neskôr si vzal Hebrovu dcéru Martu za manželku. Kaposiho meno je eponymom pre cievny nádor (Kaposiho sarkóm). Bol autorom a spoluautorom viacerých učebníc a monografií dermatovenerológie. Jeho výskumný záujem sa týkal rôznych chorobných jednotiek, napr. xeroderma pigmentosum, lupus erythematosus, a ďalších. Svojou prácou prispel k povesti Viedne ako významného dermatologického centra. Presadzoval ideu porozumenia kožných chorôb v súvislostiach s celým organizmom. Zomrel vo Viedni 6. marca 1902.

Literatúra

1. Lokuhetty D, White VA, Cree IA. WHO Classification of Tumours. Soft tissue and Bone Tumours. IARC, Lyon Cedex 08, France 2020; 607.
2. Abdulameer S, Mantilla JG. Kaposi sarcoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuekaposi.html>. Accessed October 23rd, 2024.

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 veľkosťou 12, šírka textu 15 cm. Každý oddiel začínajte na novej strane. V rámci celého rukopisu čísľujte strany, počiatočná strana je titulná. Číslo strany uvádzajte na konci stránky dole uprostred. Zachovajte poradie: titulná strana vrátane poďakovania, súhrn a kľúčové slová, vlastný text, prehľad literatúry.

Tabuľky môžu byť vytvorené pomocou Microsoft Word (prípadne iného tabuľkového editoru, napr. MS Excel) formou samostatného súboru, ktorý je možno editovať, nie však needitovateľný súbor (bmp, jpg a pod.). Obdobné grafy zasielajte v editovateľnej podobe, napr. vo formáte MS Excel. Každú tabuľku a graf uveďte na samostatnej strane, čísľujte ich podľa poradia, v akom sú po prvýkrát 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. Overtite si, či sú každá tabuľka a graf citované v texte. Súbor nazvite podobne ako text: („Horakova_Crohn_tabuľky.doc“).

Obrazové prílohy odosielajte v elektronickej podobe vo formáte „tiff“, „eps“ alebo „jpg“, čísľujte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivo ako samostatné súbory na pamäťové médium (optimálne CD) a označte obdobne ako text a tabuľky („Horakova_Crohn_obr./jpg.“). Overtite 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 oznamov, pokiaľ nie sú jediným zdrojom dôležitej informácie, ktorú nie je možné získať z iných verejných zdrojov - v tomto prípade uveďte v texte v zátvorke meno osoby a dátum odkazu. Na vedecké odkazy musia autori získať písomný súhlas a overenie správnosti od zdroja osobného odkazu.

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

1. Vega 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.

Poznámky

Poznámky

PRE VAŠICH PACIENTOV SO STREDNE ŤAŽKOU
AŽ ŤAŽKOU LOŽISKOVOU PSORIÁZOU

taltz®
(ixekizumab)

Čistá spokojnosť

Úplne čistá koža, ktorá vydrží
dlhodobu a výsledok je viditeľný rýchlo,
dokonca aj v ťažko liečiteľných oblastiach.¹⁻⁴



Skrátená informácia o lieku:

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD). Liečba dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu. Liečba dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). **Kontraindikácie:** závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky infekcie. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevyliči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvažte protituberkulóznú liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového črevného ochorenia pri používaní Taltzu. Používanie Taltzu sa neodporúča u pacientov so zápalovým črevným ochorením. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky zápalového črevného ochorenia, alebo sa zhorší už existujúce zápalové črevné ochorenie, liečba Taltzom sa má prerušiť a je potrebné nasadiť vhodnú liečbu. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, ezofageálna kandidóza*, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, zápalové črevné ochorenie, žihľavka, vyrážka, ekzém. **Interakcie:** Neuvádza sa. **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania:** **Ložisková psoriáza u dospelých:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. **Ložisková psoriáza u detí (vo veku od 6 rokov):** u detí s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg: 160 mg (dve 80 mg injekcie) v 0. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. U detí s telesnou hmotnosťou 25 až 50 kg: 80 mg v 0. týždni, potom udržiavacie dávky so 40 mg každé 4 týždne. PsA: 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasno stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou. **Axiálna spondyloartritída (s rádiologickým dôkazom a bez rádiologického dôkazu):** 160 mg (dve 80 mg injekcie) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. U pacientov vo veku \geq 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie použiť Taltz. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávanía:** uchovávať v chladničke (2°C-8°C). Neuchovávať v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Írsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1085/002. **Dátum poslednej revízie textu:** január 2023.

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

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a liek je v indikácii stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých 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

Referencie:

1. SPC Taltz. 2. Blauvelt A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab versus guselkumab in patients with moderate to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomised, double-blinded trial. Br J Dermatol. 184: 1047-1058. <https://doi.org/10.1111/bjd.19509>. 3. Blauvelt A, et al. Long-term efficacy and safety of ixekizumab: a 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2021 Aug;85(2):360-368. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.022. 4. Guenther L, et al. Ixekizumab results in persistent clinical improvement in moderate-to-severe genital psoriasis during a 52 week, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. Acta Derm Venereol. 2020 Jan 7;100(1):adv00006. doi: 10.2340/00015555-3353.

Dátum schválenia materiálu: 12/2023

Eli Lilly Slovakia s.r.o.,
Svätoplukova II. 18892/2 A, Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08

PP-IX-SK-0286

Lilly

Skyrizi[®]
(rizankizumab)

JEDINÝ INHIBÍTOR IL-23/P19 v EÚ so 4 INDIKÁCIAMI^{1,2,3}



**LOŽISKOVÁ
PSORIÁZA***



CROHNOVA CHOROBA*
NOVÁ INDIKÁCIA
ULCERÓZNA KOLITÍDA*



**PSORIATICKÁ
ARTRITÍDA***



***Plné znenie indikácií:**

Ložisková psoriáza: Liek Skyrizi je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Psoriatická artritída: Liek Skyrizi je samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viac chorobu modifikujúcich antireumatických liekov (DMARD).

Crohnova choroba: Liek Skyrizi je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali.

Ulcerózna kolitída: Liek Skyrizi je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali.



Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

Pred predpísaním lieku si prosím preštudujte Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyžiadanie 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/>. Súhrn charakteristických vlastností lieku je dostupný aj po zosnímaní uvedeného QR kódu.

Referencie: 1. SPC lieku SKYRIZI, dátum poslednej revízie textu: júl 2024. 2. SPC lieku ILUMETRI, dátum poslednej revízie textu: jún 2024. 3. SPC lieku TREMFYA, dátum poslednej revízie textu: júl 2022.

AbbVie s.r.o., City Business Center II, Karadžičova 10, 821 08 Bratislava 2, Slovenská republika
Tel.: +421 2 50 500 777, www.abbvie.sk

SK-SKZD-240014 | august 2024

abbvie