

Neobvyklý zápal mihalnice ako prejav pyoderma gangrenosum úspešne liečený adalimumabom

Atypical blepharitis as a manifestation of pyoderma gangrenosum successfully treated by adalimumab

Blahová, J.¹, Lichnovský, R.¹, Vencel, P.¹, Žiak, P.¹, Vorčáková, K.², Péč, J.², Bobrovská, M.³, Adamicová, K.³

¹Očná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: ocnesekr@unm.sk

Súhrn

V práci uvádzame kazuistiku zápalového procesu dolnej mihalnice u 27-ročnej pacientky vo forme na liečbu nereagujúceho chalazea, spôsobeného zriedkavým nekrotizujúcim neinfekčným ulceróznym ochorením kože – pyoderma gangrenosum. U pacientky po exkochleácii zápalového ložiska dolnej mihalnice napriek lokálnej a následne aj celkovej antibiotickej liečbe nedošlo k zhojeniu, naopak defekt sa postupne zväčšoval. Pre podozrenie na tumorózny proces bolo odobraté tkanivo na histologické vyšetrenie s výsledkom drobného pyogénneho granulómu. Lokálny nález sa napriek ďalšej antibiotickej liečbe zhoršoval, pričom v oblasti ľavého líca pacientky vznikol podobný do hĺbky zasahujúci podmínovaný defekt. Pri diagnostickej nejasnosti bola preto realizovaná ďalšia opakovaná excízia patologického tkaniva z oblasti ľavej dolnej mihalnice a z oblasti defektu ľavého líca pacientky. Po opätovnom histologickom vyšetrení v kontexte dodatočných klinických informácií zodpovedal histomorfologický obraz najskôr ochoreniu zo skupiny neutrofilných a eozinofilných dermatóz typu pyoderma gangrenosum. V prípade tejto diagnózy bola ďalšia chirurgická intervencia kontraindikovaná.

Následná liečba s dobrým terapeutickým výsledkom bola realizovaná v spolupráci s dermatovenerológom. Pacientka bola celkovo liečená kortikosteroidmi v úvodnej bolusovej dávke (Solu-Medrol 250 mg i.v. Pfizer BEL) s postupnou detrakciou a následným prechodom na perorálnu formu v dávke (MEDROL 4 mg tbl. p.o. Pfizer Limited GBR) s výsledkom mierneho zlepšenia objektívneho nálezu. V ďalšom kroku bola pridaná do liečby celková biologická off label terapia – adalimumab. Po troch týždňoch biologickej liečby bolo zaznamenané výrazne zlepšenie objektívneho nálezu pacientky. Pacientka toho času pokračuje v celkovej biologickej liečbe adalimumabom (Humira 40 mg sol inj. AbbVie DEU) indikovanej dermatovenerológom a s oftalmologickou dispensarizáciou na našej klinike.

Kľúčové slová: pyoderma gangrenosum, oko, chalazion, zápal mihalnice, histológia, biologická terapia

Abstract

Our case study presents a 27-year-old female patient presenting with inflammation of the lower eyelid in the form of a chalazion unresponsive to treatment caused by a rare necrotising non-infectious ulcerating skin disease – pyoderma gangrenosum. Following excochleation of the inflammatory lesion in addition to local and systemic antibiotic treatment, the lesion did not heal, but the defect further increased in size. Due to the suspicion of tumor growth, a tissue biopsy was performed, and the results showed the tissue to be pyogenous granuloma. Even after further antibiotic treatment, the local findings continued to get worse. During this time, a similar deep undermining lesion appeared in the area of the patient's left cheek. Due to diagnostic uncertainty, another excision of pathological tissue was performed from the defect on the patient's lower eyelid. After repeated histological examination in the context of sufficient clinical information, the histomorphological appearance corresponded to a disease from the group of neutrophilic and eosinophilic dermatoses of the pyoderma gangrenosum type. In terms of this diagnosis, further surgical intervention was contraindicated.

Further treatment was initiated in collaboration with a dermatovenerologist. The patient received systemic corticosteroid treatment with an initial bolus dose (Solu-Medrol 250 mg i.v. Pfizer BEL), with the treatment being continued in oral form (MEDROL 4 mg tbl. p.o. Pfizer Limited GBR), resulting in a slight improvement of the local findings. In the next step, off-label biological treatment was added in the form of Adalimumab. After 3 weeks of this therapy, significant improvement was seen in the patient's objective findings. At present, the patients biological Adalimumab (Humira 40mg sol inj. AbbVie DEU) treatment continues as indicated by the dermatovenerologist and continues to be in the dispensary of our ophthalmology clinic.

Key words: pyoderma gangrenosum, eye, chalazion, blepharitis, biopsy, biological therapy

Úvod

Pyoderma gangrenosum (ďalej len PG) je zriedkavé nekrotizujúce neinfekčné a ulcerózne kožné ochorenie, ktorého príčina nie je známa. Toto ochorenie je zaradené medzi takzvané neutrofilné dermatózy. Stav je klinicky charakterizovaný nekrotickými hlbokými vredmi, ktorým predtým predchádzali zápalové pustuly [1, 2]. Oftalmologické postihnutie pri PG je neobvyklé. V literatúre nachádzame len niekoľko prípadov postihnutia mihalníc, skléry, rohovky, orbity [3, 4].

Včasná diagnostika očnej manifestácie PG je obzvlášť náročná, pretože odďaľuje začatie vhodnej liečby, čo môže viesť k neuspokojivému až devastujúcemu výsledku u pacienta. Náročnosť rozpoznania postihnutia oka PG je spôsobená vzácnosťou a variabilitou v jeho prezentácii. Existuje niekoľko znakov PG pri postihnutí oka, ktoré môžu pomôcť pri rýchlej diagnostike tohto ochorenia. PG s očnou manifestáciou pri postihnutí periorbitálnych tkanív a kože sa zvyčajne prejavuje opuchom mihalníc a zdurenými uzlinami na začiatku ochorenia. Infiltrované periorbitálne tkanivá môžu ďalej progredovať do purulentného výtoku a nekrózy [5, 6]. Častým prejavom je nekrotická ulcerácia a fistula na mihalniciach vedúca k defektom mihalnice postihujúcich najmä mediálnu tretinu hornej mihalnice a laterálne dve tretiny dolných mihalníc [6]. Na PG môže upozorniť aj úplná absencia terapeutického efektu lokálne alebo celkovo aplikovaných antibiotík. Hojenie často trvá mesiace a recidíva je extrémne častá, pričom postihnutie orbity je spojené s vyššou mierou relapsov [5].

Diagnostika očnej formy PG je náročná, napriek tomu, že 40 % PG je spojených s patergiou môže byť biopsia z oblasti defektu veľkým prínosom. Boli pozorované postihnutia oka PG po menšej traume alebo oftalmochirurgickom zákroku [7]. Histológia očnej formy PG zahŕňa sterilný, zápalový proces s akútnym alebo chronickým infiltrátom, ktorý môže byť spojený s nekrózou alebo dermálnym abscesom [5, 8].

PG s postihnutím oka môže viesť k trvalému poškodeniu očnice až strate zraku, lagoftalmu, perforácii rohovky spôsobenej ulceráciou a nekrózou mihalníc v plnej hrúbke [5, 6]. Orbitálno-kutánne fistuly môžu tiež vzniknúť ako komplikácia neliečeného očného postihnutia spôsobeného PG [8], možné sú aj poruchy motility oka [5].

PG zostáva ojedinelým ochorením, ktoré nemá žiadnu oficiálne schválenú liečbu ani nemá aktívne klinické štúdie hodnotiace potenciálnu liečbu. Manažment PG si vyžaduje multidisciplinárny prístup zahrňujúci spoluprácu dermatovenerológa, starostlivosť o rany a manažment prípadných ďalších komplikácií. Ako najúčinnější liečba PG sa javí systémová liečba kortikosteroidmi, cyklosporínom a anti-TNF-alfa protilátkami (adalimumab). Výber konkrétneho lieku by mal byť založený na už existujúcich komorbiditách pacienta a veľkosti PG lézií [9].

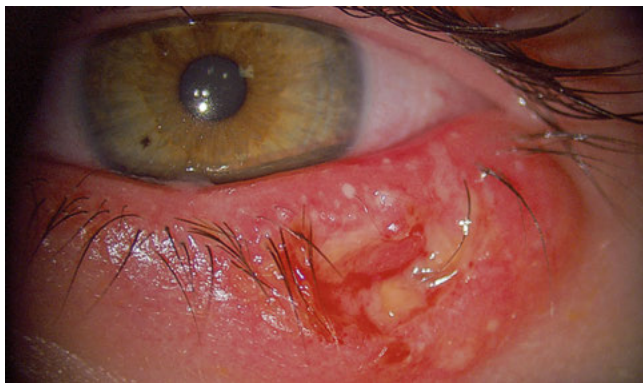
Kazuistika

27-ročná pacientka bola k nám odoslaná pre nehojaci sa defekt vonkajšej polovice dolnej mihalnice ľavého oka po predchádzajúcej exkochleácii. Pacientka bola liečená celkovou (KLERIMED 500 mg tbl. flm. p.o. MEDOCHEMIE LTD.CYP) a lokálnou (TOBREX ung oph 1x3,5 g Alcon Cusí SA ESP 3x/d) antibiotickou terapiou. Vzhľadom k lokálnemu nálezu pri predpoklade bakteriálnej infekcie bol vykonaný chirurgický debridement hnisavého defektu s odberom materiálu na kultiváciu a citlivosť. Pacientka je inak zdravá, na nič sa nelieči, vidí dobre.

Na 13. deň po exkochleácii objektívne, okraje rany dolnej mihalnice boli nepriložené, rana hyperemická, pokrytá sangvinopurulentným sekrétom. Ostatný predný segment oka bol bez patológie. Histologizácia odobratého patologického exkochleovaného tkaniva preukázala drobný pyogénny granulóm. Na ďalšej kontrole objektívne rana po exkochleácii chala-zea nepriložená, široko otvorená, okolitá koža edematózna a hyperemická, spodina rany pokrytá purulentnou krustou, po zatlačení evakuácia purulentného sekrétu, temporálne od otvorenej rany hyperemická prominencia. Následne realizujeme lokálnu dezinfekciu, odstránenie purulentnej krusty a evakuáciu purulentného obsahu. Pacientka bola následne na lokálnej (OPHTHALMO-FRAMYKOIN comp. ung oph 1x5 g Zentiva, k.s. CZE 5x/d) a celkovej atb (amoksiklav 2x1000 mg tbl. flm 14x1000 mg Sandoz Pharmaceuticals d.d. SVN p.o.) terapii. Bol realizovaný výter z ľavého oka a ster z nehojacej rany na dolnej mihalnici s výsledkom kultivácie pôdy ostali sterilné, kvasinky negatívne. Objektívny nález sa zhoršuje, zápalový infiltrát pretrváva. V oblasti ľavého lica pacientky vznikol podobný podmínovaný defekt.

Pre diagnostickú nejasnosť sme vykonali opakovanú excíziu a odber tkaniva z oblasti defektu hornej mihalnice a z defektu v oblasti ľavého lica. Patológovi bola odoslaná makrofotodokumentácia neobvyklého lokálneho nález. Histológia preukázala dlaždicový epitel so známami pseudoepteliomatózne hyperplázie (IHC: Ber-EP4) prestúpený granulocytmi, miestami formácie intraepitelových mikroabscesov a subkorneálnych pustúl. Baktérie vrátane mykobaktérií ani mykotické organizmy neboli dokázané. Histologický nález z oblasti ľavého lica bol obdobný ako v predchádzajúcich materiáloch. Obraz granulačného tkaniva s ložiskovým edémom, sekundárnou vaskulitídou a denzným chronickým aktívnym zápalom s prímiesou eozinofilov, na periférii s obrovskobunkovou reakciou. V mieste menej intenzívneho zápalu zachytené tkanivo charakteru jazvy. Jednoznačné mykotické organizmy nedokázané. Histomorfologický obraz v kontexte dodatočných klinických informácií zodpovedá najskôr ochoreniu zo skupiny neutrofilných a eozinofilných dermatóz typu PG. V prípade tejto diagnózy je ďalšia chirurgická intervencia kontraindikovaná, bez známk klinicky supponovaného lymfoproliferatívneho ochorenia, bez známk epitelovej či inej malignity.

Následne bola pacientka hospitalizovaná na dermatovenerologickej klinike za účelom zahájenia celkovej KS terapie. V úvodnej dávke bol bolusovo intravenózne podaný Solu-Medrol 250 mg Pfizer BEL s postupnou detrakciou a prechodom na perorálnu formu. Po siedmich mesiacoch KS terapie (MEDROL 4 mg tbl. p.o. Pfizer Limited GBR) bol objektívny nález mierne zlepšený. V ďalšom kroku bola zahájená celková biologická off label terapia adalimumabom (IDACIO Fresenius Kabi inj. DEU) v dávke 40 mg 1x týždenne. Po troch týždňoch tejto biologickej off label terapie v kombinácii s KS terapiou bol objektívny nález pacientky výrazne zlepšený. Dolná mihalnica – koža, tarzálna platnička aj takmer celé margo s cíliami spotrebované nekrotizujúcim zápalovým procesom, toho času bez aktivity, mihalnica skrútená, prolubuje fornixová a tarzálna spojovka – výrazne hyperemické, keratotické zmeny na povrchu. Bulbárna spojovka kľudná, rohovka hladká, lesklá, transparentná, endotel v norme, predná komora hlboká, číra, intrabulbárne kľudné. Defekt na tvári bol zhojený, bola prítomná



Obr. 1 • Dolná mihalnica ľavého oka po exkochleácii, aplikácii atb a odbere vzorky na histológiu

jazva. Pacientka ďalej pokračuje v celkovej biologickej off label liečbe adalimumabom (Humira 40 mg sol inj. AbbVie DEU).

Priebeh ochorenia a liečby pyoderma gangrenosum zobrazujú Obr. 1 – 8.

Predmet vyšetrenia a lokalizácia :

Dolná mihalnica ľavého oka

Klinická diagnóza

Zápal mihalnice, bližšie neurčený

Výsledok biopsického vyšetrenia

Záver patológa :

Ide o drobný pyogénny granulóm.

Komentár k biopsii:

Vzhľadom na rozporuplnosť diagnóz v aktuálnom materiáli a následnom (B21/03721), od tej istej pacientky Vám posielam "corpus delicti", mikrofoto nálezu zo zaslaného 1,5mm veľkého materiálu, kompletne spracovaného, ktorý nebol podporený žiadnymi klinickými údajmi okrem dg. zápal mihalnice bližšie neurčený. Ako vidieť, ide o jednoznačný pyogénny granulóm, ako bolo diagnostikované.

Druhý materiál, po tom, čo som telefonicky vyžadovala spresniť klinicky a poslať reprezentatívny materiál, bol pridelený na vybavenie MUDr. Bobrovskej, ktorá v spolupráci s kolegami, vrátane mňa, na základe histopatologického obrazu určila pyoderma gangrenosum. Upozorňujem, že ide o úplne iný obraz v úplne inom materiáli. Ďakujem za porozumenie. prof. MUDr. Katarína Adamcová, PhD.
04. 03. 2021

MKCH: H01.8

TNM:

Grade:

SNOMED M:

Dátum prijmu: 13. 11. 2020

SNOMED T:

Dátum odoslania: 18. 11. 2020



Biopsia 20/44613 Pyogénny granulóm

Obr. 2 • Prvotná histológia preukazujúca pyogénny granulóm



Obr. 3 • Sledovanie na lokálnej a celkovej atb terapii

Diskusia

Pyoderma gangrenosum je zriedkavé dermatologické ochorenie, ktoré vzácne postihuje oko a očné adnexe. Toto zriedkavé ochorenie má prevalenciu 5,8 prípadov na 100 000 dospelých [14]. Vek pacientov pri očnej manifestácii sa pohybuje od 27 do 90 rokov s priemerným vekom 58 rokov. Je známe, že PG sa častejšie vyskytuje u žien. Hoci je periokulárna PG extrémne zriedkavý stav, má typický klinický vzhľad. Skoré rozpoznanie a adekvátna imunosupresívna liečba výrazne ovplyvňujú klinický výsledok, preto je potrebné u nehojacich sa defektov mihalníc myslieť okrem bazocelulárneho karcinómu aj na PG.



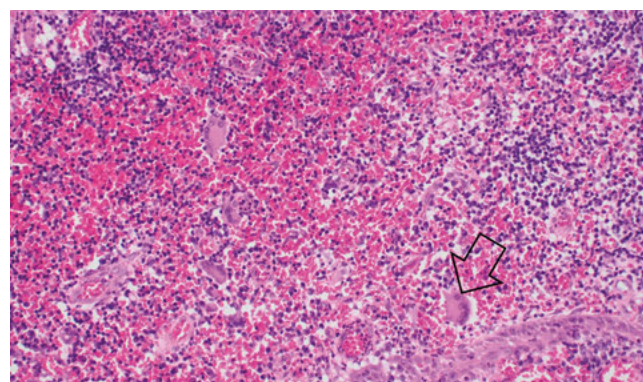
Obr. 4 • Zhoršenie objektívneho nálezu



Obr. 5 • Opakovaný odber patologického tkaniva z dolnej mihalnice a z defektu ľavého líca na histológiu



Obr. 6 • Po dvoch týždňoch celkovej kortikosteroidnej terapie



Obr. 7 • Obrovské viacjadrové bunky v teréne dermálneho zmiešaného zápalu

Klinické znaky očnej manifestácie PG sú najčastejšie jednostranné. Podľa dostupnej literatúry je pravá strana postihnutá v 38 % a ľavá strana v 47 %, čo nepredstavuje signifikantný rozdiel. Asi polovica pacientov má ďalšie lézie na sekundárnych miestach, čo platilo aj v našej kazuistike, kde bol defekt lokalizovaný na ľavom líci. Práve prítomnosť sekundárneho defektu nás môže upozorniť na možnú etiológiu PG. Ulcerácia je v skutočnosti najčastejšie prejavujúcim sa kožným znakom očnej manifestácie. Z ďalších kožných prejavov možno vyzdvihnúť fialové okraje ulcerácie,

povlak, absces, nodulus [10]. Na očnom bulbe sa u PG môže manifestovať konjunktivitídou, periférnou ulceratívnou keratitídou (PUK) spôsobujúcou až zníženie zrakovkej ostrosti. Menej časté súлагоftalmus, uveitída, zhoršená očná motilita, ektropium, fotofóbia, nodulárna skleritída. Uvedené okulárne manifestácie sme u našej pacientky nezaznamenali. PG sa často vyskytuje na miestach traumy, čo je koncept známy ako patergia [15]. Tento jav sa podieľa aj na nepriaznivých výsledkoch prípadných pokusov o čisto chirurgickú liečbu. PG môže byť menej často asociovaná s inými systémovými ochoreniami, ako zápalové ochorenie čriev, reumatoidná artritída a myeloproliferatívne poruchy. U väčšiny pacientov táto asociácia chýba, ako to bolo aj v prípade našej pacientky [13].

Histologické nálezy sú v prípadoch klasickej PG a očnej manifestácie pomerne konzistentné. Najčastejším nálezom je infiltrácia neutrofilov/akútny zápalový infiltrát. Boli tiež opísané nekrózy, dermálne abscesy a chronický zápalový infiltrát [10].

Diagnostika PG je notoricky ťažká, predovšetkým kvôli nešpecifickým klinickým a histopatologickým znakom. Podľa literatúry priemerný čas od nástupu príznakov do stanovenia diagnózy bol približne 6 mesiacov [10]. Tento čas však môže kolísť v závislosti od správne zvoleného diagnostického postupu, klinickej manifestácie ochorenia, skúsenosti oftalmológa. V prípade našej pacientky bol čas od nástupu príznakov do stanovenia diagnózy 3 mesiace a 12 dní.

Po diagnostikovaní môže byť liečba PG ťažká, pretože neexistuje zlatý štandard liečby [11]. Napriek tomu sa systémové kortikosteroidy zvyčajne používajú ako lieky prvej voľby [11, 12]. Obvykle sa kortikosteroidy nepoužívajú ako monoterapia, ale pre dosiahnutie optimálneho efektu sa kombinujú s inými imunosupresívami ako sú cyklosporín, azatioprín a dapson [10]. Ako najúčinnější liečba PG sa v súčasnosti javí kombinácia systémových kortikosteroidov a anti-TNF-alfa preparátov, v našom prípade biologická off label terapia – adalimumab, ktorá spolu v kombinácii s kortikosteroidmi bola použitá v liečbe pacientky.



Obr. 8 • Sedem mesiacov na kortikosteroidnej terapii (Medrol 4-0-0) a tri týždne na biologickej off label terapii adalimumabom (IDACIO Fresenius DE 1x/t 40 mg)

Záver

Publikovaná kazuistika dokazuje, že aj pri na prvý pohľad jasnej diagnóze sa môže jednať o zriedkavé ochorenie. Prípád našej pacientky poukazuje na potrebu vykonať opakovanú histologizáciu patologicky postihnutého tkaniva v prípade diagnostickej nejasnosti, makrofotodokumentáciu a následne konzultovať lokálny nález s patológom. Manažment tejto zriedkavej neutrofilnej dermatózy si vyžaduje multidisciplinárny prístup a liečbu indikovanú v spolupráci s dermatovenerológom.

Literatúra

1. Cozzani E, Gasparini G, Parodi A. Pyoderma gangrenosum: a systematic review. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2014; 149(5):587-600.
2. Alavi A, Sajic D, Cerci FB, Ghazarian D, Rosenbach M, Jorizzo J. Neutrophilic dermatoses: an update. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2014; 15(5):413-423. doi: 10.1007/s40257-014-0092-6.
3. Bromeo AJ, Suller A. Pyoderma gangrenosum of the upper eyelid. *BMJ Case Rep*. 2019 Jul 8; 12(7):e230645. doi: 10.1136/bcr-2019-230645. PMID: 31289150; PMCID: PMC6615818.
4. Imbernón-Moya A, Vargas-Laguna E, Aguilar A, Gallego MA, Vergara C, Nistal MF. Peripheral Ulcerative Keratitis with Pyoderma Gangrenosum. 2015; 949840. Published online 2015 Oct 7. doi: 10.1155/2015/949840.
5. Gupta AS, Ortega-Loayza AG (2017). Ocular pyoderma gangrenosum: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 76(3):512-518.

6. Rose GE, Barnes EA, Uddin JM (2003) Pyoderma gangrenosum of the ocular adnexa: a rare condition with characteristic clinical appearances. *Ophthalmology* 110(4):801–805.
7. Fournie P, Malecaze F, Couillet J, Arne JL. (2007). Pyoderma gangrenosum with necrotizing sclerokeratitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 33(11):1987-1990.
8. Miserocchi E, Modorati G, Foster CS, Brancato R. (2002). Ocular and extracutaneous involvement in pyoderma gangrenosum. *Ophthalmology* 109(10):1941-1943.
9. Tan MG, Tolkachjov SN. (2024). Treatment of Pyoderma Gangrenosum. *Dermatol Clin*. 2024 Apr; 42(2):183-192. doi: 10.1016/j.det.2023.12.002. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38423680.
10. Gupta AS, Ortega-Loayza AG. Ocular pyoderma gangrenosum: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 76, Issue 3, 2017; 512-518, ISSN 0190-9622.
11. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol*, 62 (2010); 646-654.
12. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol*, 3; 2002; 149-158.
13. Wollina U, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr., White WL, Callen JP. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol*, 3; 2002; 149-158.
14. Xu A, Balgobind A, Strunk A, Garg A, Alloo A. (2019) Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: An age- and sex-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2020 Aug; 83(2):425-429. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.001. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31400451.
15. Callen JP, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Pyoderma gangrenosum. *Lancet*, 351, 1998; 581-585.