

Pyoderma gangrenosum, stručný prehľad

Pyoderma gangrenosum, a short review

¹Péčová, K.jr., ²Rajcigelová, T., ²Vorčáková, K., ²Péč, J., ³Blahová, J., ⁴Adamicová, K., ⁵Péč, J. jr.

¹Dermatovenerologická ambulancia, Univerzitná nemocnica Bratislava – Nemocnica sv. Cyrila a Metoda
²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
³Klinika oftalmológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
⁴Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
⁵Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb v Bratislave

korešpondencia: pecklaudia@gmail.sk

Súhrn

Autori sa zaoberajú problematikou pyoderma gangrenosum (ďalej PG), pomerne zriedkavého ochorenia nie s celkom jasnou patogenézou, v ktorej dôležitú úlohu zohráva patergia. Z uvedeného vyplýva, že aj liečba PG je empirická. Molekula, ktorá je efektívna v liečbe PG u jedného pacienta, môže byť neefektívna u druhého. Z liekov za najúčinnnejšie sa ukazujú byť kortikosteroidy, cyklosporín, mykofenolát mofetil, ale aj adalimumab, ustekinumab, predovšetkým infliximab a intravenózne vysoko dávkové imunoglobulíny a ďalšie molekuly. V liečbe je nutné zohľadniť aj asociované ochorenia s PG, predovšetkým IBD a hematologické ochorenia, ale aj iné. Monoterapia je menej účinná ako liečba kombinovaná s viacerými imunosupresívami.

Kľúčové slová: pyoderma gangrenosum, klasifikácia, patogenéza, liečba

Abstract

The authors address the issue of pyoderma gangrenosum (PG), a relatively rare disease with a not entirely clear pathogenesis, in which pathergy plays an important role. It follows from the above that PG treatment is also empirical. A molecule that is effective in the treatment of PG in one patient may be ineffective in another. Of the drugs as corticosteroids, cyclosporine, mycophenolate mofetil, but also adalimumab, ustekinumab and other, especially infliximab and intravenous high doses of immunoglobulins have proven to be the most effective. In the treatment, it is necessary to take into account diseases associated with PG, especially IBD and hematological diseases, but also others. Monotherapy is less effective than combined treatment with multiple immunosuppressants.

Key words: pyoderma gangrenosum, classification, pathogenesis, treatment

Úvod

Pyoderma gangrenosum (ďalej PG) prvý raz opísal v roku 1916 Louis-Anne Brocq ako „phagédénisme géométrique“. Menom pyoderma gangrenosum ochorenie nazvali Brunsting a spol. [1]. Svojou prevalenciou 0,3 – 1,0/100 000 obyvateľov patrí medzi zriedkavé neutrofilné dermatózy. Vrchol incidencie PG je vo veku 20 – 50 rokov, s miernou prevahou u žien, asi 4 % tvoria deti. Údaje o frekvencii výskytu PG na Slovensku v súčasnosti absentujú. Patogenéza PG doteraz stále nie je jasná. PG sa dáva do súvislosti s rôznymi viscerálnymi ochoreniami, čo okrem patogenézy postupne približuje aj liečbu tohto ochorenia. Predkladáme bližší pohľad na problematiku PG.

Definícia

PG je chronicky prebiehajúca ložisková gangréna kože, často začínajúca ako „folikulitída“ neznámej príčiny pravdepodobne vznikajúca na podklade patergickej reakcie, často súvisiacej s vnútornými ochoreniami, ktoré by mohli byť aj spúšťačom, tzv. „triggerom“ PG. V súčasnosti sa PG radí k tzv. autoinflamačným ochoreniam. Histologicky sa zaraďuje k primárne sterilným zápalovým neinfekčným neutrofilným dermatózam. PG charakterizujú recidivujúce kutánne extrémne bolestivé ulcerácie s mukopurulentným alebo hemoragickým exudátom, s celkovou alteráciou organizmu. Lézie majú fialovo modré podminované okraje a okružujúci erytém. Nozologicky PG nie je pyodermiou ako by sa podľa používaného názvu dalo predpokladať. Priradenie k vaskulitídám je tiež sporné. Priebeh neliečenej,

v niektorých prípadoch aj liečenej na liečbu refraktérnej formy ochorenia je vysoko chronický a progredujúci, nakoľko liečba je stále empirická [2]. Kvôli viacerým nejasnostiam diagnóza PG sa v niektorých prípadoch roky omeškáva [2].

Klinické formy pyoderma gangrenosum

Klasická forma PG sa prezentuje hlbokými ulceráciami s dobre definovaným okrajom obyčajne fialovej alebo modrej farby. Okraje defektu sú často podmínované a okolitá koža je erytematózna a indurovaná. Ulcerácie väčšinou začínajú ako malé papuly alebo kolekcia papúl prechádzajúcich v centrálnej oblasti spočiatku do malých, neskôr do rozsiahlych ulcerácií. Lézie PG môžu byť solitárne alebo diseminované. Klasická PG sa môže vyskytovať kdekoľvek na povrchu kože, najčastejšie však na dolných končatinách.

Pacienti sú indisponovaní s teplotami, slabosťou, celkovo schvátaní majú bolesti kĺbov a svalov. Lézie sú obyčajne bolestivé, pričom bolesť je veľmi intenzívna. Ak sa lézie hoja, hoja sa jazvami obvykle kribriiformnými. Včasná diagnóza a liečba redukuje riziko vzniku jaziev, často však presná diagnóza PG chýba. Patergia sa pozoruje v 25 – 50 % prípadov, preto sa lézie často tvoria po minimálnej traume čo je kontraindikáciou aj minimálneho chirurgického zákroku, tiež biopsii, debridementu [3, 4], alebo raritne PG vzniká aj po pohryzení hmyzom (v niektorých krajinách pavúkom). Najmenej 50 % prípadov je asociovaných s iným ochorením, predovšetkým IBD – „inflammatory bowel disease“ (morbus Crohn, colitis ulcerosa) v 6 – 36 % prípadov, ďalej hematologickými (leukémia, najčastejšie myeloidná leukémia, monoklonálna gamapatia, myelodysplastický syndróm a iné), endokrinnými ochoreniami, chronickou bronchitídou, ale aj hidradenitis suppurativa, či malignitami. Samotná PG tvorí približne 1 – 3 % všetkých extraintestinálnych prejavov IBD. Genetické variácie asociované s IBD, reumatoidnou artritídou (séropozitívna reumatoidná, aj séronegatívna artritída, ankylozujúca spondyloartritída), ktoré sa vyskytujú asi v 25 % všetkých prípadov PG, boli zmapované na chromozóme 15 [5]. Klinicky sa PG klasifikuje do štyroch základných typov ochorenia.

Peristomická pyoderma gangrenosum

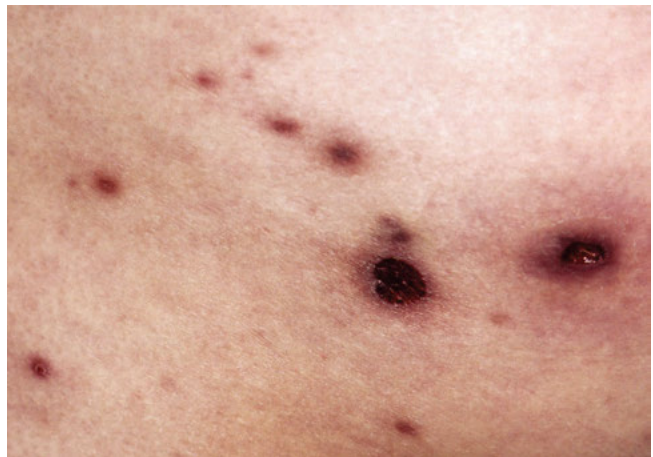
Peristomická PG sa vyskytuje v lézii kože v mieste stómie abdominálneho brucha asi v 15 % všetkých prípadov PG [6]. Väčšina týchto pacientov má IBD. Peristomická PG sa však môže vyskytovať aj u pacientov po ileostómii alebo kolostómii pre malígnom gastrointestinálnom traktu, alebo divertikulózu. Lézie peristomickej PG sú bolestivé, epitel môže premostovať ulcerácie PG. V mieste adhérencie stomického vaku s kožou abdomenu môže tento výrazným spôsobom iritovať kožu (Obr. 1).

Bulózna forma pyoderma gangrenosum

Bulózna PG je superficiálnym variantom postihujúcim horné končatiny a tvár častejšie ako dolné končatiny. Väčšinou sa spája s hematologickými



Obr. 1 • PG v mieste stómie a operačnej jazvy u pacientky s m. Crohn



Obr. 2 • Pustulózná forma PG

ochoreniami. Táto forma ochorenia sa prezentuje koncentrickými bulóznymi areami rýchlo sa šíriacimi do koncentrických ložísk. Rýchlo exulcerujú, okraje lézií majú modrý podmínovaný okraj (Obr. 3). Prognóza je často zlá, nakoľko sa vyskytujú predovšetkým v asociácii s hematologickými malignitami.

Pustulózná forma pyoderma gangrenosum

Pustulózná PG je zriedkavý superficiálny variant ochorenia. Pyoderma často začína ako pustula alebo skupina pustúl neskôr často splývajúcich a exulcerujúcich (Obr. 2). Proces sa zastavuje v pustulóznom štádiu ako pustulózná pyoderma. Bolestivé pustulózne lézie pretrvávajú mesiace. Pustulózná pyoderma sa často pozoruje u pacientov s IBD a vyskytuje sa na hrudníku a extenzorovej strane končatín [7].

Vegetatívna forma pyoderma gangrenosum

Vegetatívna PG je povrchová forma ochorenia, menej agresívna ako ostatné formy PG (Obr. 4). Obyčajne sa vyskytuje iba jedno ložisko. Túto formu PG charakterizuje tiež dobrá odpoveď na lokálnu liečbu, podstatne lepšiu než je to u ostatných foriem PG [8]. Často vzniká ako následok traumy alebo po chirurgickom výkone. Ulkus má čistejšiu bázu ako pri klasickej PG. Najčastejšie sa vyskytuje na hrudníku a horných končatinách, hojí sa kribriformnou jazvou, niekedy vytvára drénujúce sínusy. Systémové ochorenia spravidla nesprevádzajú túto formu PG [9].

Lokalizácia pyoderma gangrenosum

Niektorí autori používajú termín „malígna pyoderma“ pre variant PG postihujúci hlavu a krk, čo môže predstavovať kožný variant Wegenerovej granulomatózy. Choroba môže mať fatálny koniec na sekundárne pľúcne komplikácie [9]. Okrem štyroch základných typov PG lokalizovaných predovšetkým na končatinách (najčastejšie pretibiálna area), PG sa môže manifestovať aj na iných miestach tela ako sú prsia, ruky (Obr. 5), hrudník, hlava – krk [10], očné viečka. Extrakutánne manifestácie PG postihujú sliznice horných častí respiračného traktu, genitálnu mukózu (PG skróta, PG penisu s inváziou do distálnej uretry) [11]. Pozorovať môžeme sterilné neutrofilné infiltráty pľúc, tiež sleziny, ďalej neutrofilnú myozitídu, tiež sterilnú kortikálnu osteolýzu [12], ako aj iné extrakutánne manifestácie.

Zvláštna lokalizácia je v dutine ústnej (dolná pera, jazyk) [13, 14], tiež mihalnic, skléry, rohovky, orbity oka [15].



Obr. 5 • PG lokalizácia na predlaktí pravej ruky unilaterálne, vznik v mieste traumy, iné s PG asociované ochorenie diagnostikované doteraz nebolo. Pulznou liečbou metylprednisolonom 250 mg denne i.v. s následnou detrakciou na súčasných 12 mg metylprednisolonu denne p.o. a 8-týždňovej liečbe mykofenolát mofetilom v dennej dávke 2,0 g p.o. došlo ku výraznej regresii prejavov PG.



Obr. 3 • Zriedkavá, pôvodne bulózna forma PG u pacientky s maligénom ureteru pred operáciou



Obr. 4 • Vegetatívna forma PG vzniknutá v mieste traumy, pacientka mala absces koreňa zuba, kompletná sanácia po operačnom odstránení fokusu a antibiotickej liečbe (spiramycin 3,0 g denne p.o.) v kombinácii s pulznou kortikosteroidnou liečbou (denne i.v. 250 mg metylprednisolonu) s následnou detrakciou kortikosteroidov až ukončením tejto liečby.

Patogenéza

V súčasnosti sa PG radí medzi autoinflamačné ochorenia, čo podporuje aj jej výskyt v súvislosti s autoinflamačnými syndrómami [16, 17]. Väčšina z nich má dedičný podklad. Spoločným znakom je aktivácia neutrofilov alebo makrofágov, signalizujúca cestu absencie autoprotilátok alebo antigén prezentujúcich T lymfocytov [18]. Do skupiny autoinflamačných ochorení sa začleňujú syndrómy (Obr. 6) ako: PAPA (artritída, PG, acne conglobata); PASH (PG, acne conglobata, hidradenitis suppurativa); PAPASH (PG, acne conglobata, hidradenitis suppurativa, artritída); SAPHO (synovitis, acne, pustulóza, osteitis); PASS (ekvivalent PAPA bez potvrdenia mutácie PSTPIP1). Väčšina má dedičný podklad. Spoločným znakom je aktivácia neutrofilov alebo makrofágov [19]. Mutácia PSTPIP1 génu identifikuje pacientov s PAPA a PAPASH syndrómami, hoci genetická heterogenita

bola pozorovaná u PAPA syndrómu. Strata funkcie mutovať na gama-secretase génoch, nicastrin (NCSTN), presenilin enhancer-2 (PSENEN) a presenilin-1 (PSEN1) môže mať malá skupina pacientov s HS. Strata funkcie mutácií na NCSTN géne môže mať súvislosť s PASH syndrómom [20]. PASH syndróm je považovaný za extrémne zriedkavé hereditárne autoinflamačné ochorenie. Okrem PG, akné, HS je raritne popisovaná klinická tetráda spolu s vaskulitídou [21, 22].

Aj napriek tomu, že etiológia PG nie je dostatočne objasnená, boli zdokumentované niektoré signálne dráhy, v ktorých zohráva hlavnú úlohu aktivácia inflamazómu. Dôležitými mediátormi aktivácie inflamazómu sú IL-1alfa, IL-1beta, TNF-alfa, IL-8, IL-17 a IL-23. Tieto poznatky otvárajú nové možnosti liečby PG. Ako už bolo uvedené, patergia sa vyskytuje v 25 – 50 % všetkých prípadov PG. Patergia po prvý raz popísaná Blobnerom [22] sa definuje ako tvorba sterilných pustúl za 24 – 48 hodín v mieste po aplikácii prick testu ihlou. Patergia sa definuje ako vznik kožných lézií PG po minimálnej akejkoľvek traume alebo chirurgickom zákroku, ale aj po užívaní niektorých liekov, a preto je potrebné byť maximálne opatrný pri aplikácii liekov, ktoré sa podávajú intramuskulárne, intrakutánne, subkutánne a pod. [31].

Genetické a imunologické faktory (dysregulácia nezrelého – „innate“ imunitného systému, neutrofilná dysfunkcia) indikujú tvorbu perifolikulárneho zápalu a intradermálnych abscesov a neskôr epidermálnu a superficiálnu dermálnu nekrozu so zmiešaným zápalovým infiltrátom s alebo bez vaskulitídy.

Liečba

Lokálna liečba

V lokálnej liečbe PG sa používajú vysoko potentné lokálne kortikosteroidy (zosilnený efekt oklúziou). Triamcinolon 40 mg/ml môže byť injekčne vpravený do okraja ulkusu sám, ale aj v kombinácii so systémovou liečbou. Efektívnu sa ukazuje aj lokálna liečba takrolimom v 0,1 % alebo 0,03 % masti, alebo pimekrolimom. Takrolimus sa môže podávať tiež systémovo v dennej dávke 0,1 – 0,3 mg/kg hmotnosti. Táto liečba sa javí ako efektívna v liečbe peristomickej PG [23]. Lokálne sa môže používať aj metronidazol za účelom eliminácie zápachu. Pri lokálnej liečbe PG je tiež veľmi dôležitý management hojenia rán, tiež management liečby bolesti. U ľahkých foriem PG (jedna lézia dermis veľkosti 4 cm² a menej) môže byť využitá iba lokálna liečba.

Systémová liečba pyoderma gangrenosum

Systémová liečba PG sa aplikuje u stredne ťažkých až ťažkých foriem PG, za ktoré sa považujú stavy s nálezom viacerých lézií PG, v niektorých prípadoch okrem dermis postihujúcich hlboké podkožie, sval, fascie, šlachy, zasahujúce až do kostí. Systémová liečba PG je empirická, individuálne zložitá, dlhodobá, často málo efektívna až neefektívna, vždy by mala byť

PAPA	• Artritída, pyoderma gangrenosum, acne conglobata • Autoz. domin. och. na podklade mutácie PSTPIP1
PASH	• Pyoderma gangrenosum, acne congl., hidradenitis suppurativa
PAPASH	• Pyoderma gangrenosum, acne congl., hidradenitis suppurativa, artritída
SAPHO	• Synovitis, acne congl., pustulóza, osteitis
PASS	• Ekvivalent PAPA bez potvrdenia mutácie PSTPIP1

Obr. 6 • Autoinflamačné syndrómy [16]

kombinovaná s lokálnou liečbou PG. Liekom voľby systémovej liečby PG sú vysoko dávkové kortikosteroidy, tradičné anti-neutrofilné molekuly, ako sú dapson, kolchicín, tiež tetracyklíny a thalidomid (na Slovensku nedostupný), úspech sa tiež môže dostaviť po aplikácii minocyklínu (na Slovensku v súčasnosti nedostupný), vysoko dávkových imunoglobulínov podávaných intravenózne, plazmaferézou, cyklofosfamidom, chlorambucilom, interferénom alfa a ďalšími molekulami (Graf č. 1).

Kortikosteroidy

V začínajúcich prípadoch PG sa ako prvá liečba indikuje liečba perorálne podávanými kortikosteroidmi v štartujúcej dennej dávke 60 – 120 mg (1 – 2 mg/kg hmotnosti/deň), pri ulcerujúcich formách PG ako prevencia vzniku nových lézií sa môže podať vysoká iniciálna dávka prednisonu 100 – 200 mg denne, postupne redukovaná. Rýchle zlepšenie ťažkých foriem PG možno dosiahnuť intravenóznou pulznou liečbou podávaním methylprednisolonu v dennej dávke 1,0 g tri až päť po sebe idúcich dňoch [24] efektne zastaví progresiu ochorenia; na viacerých pracoviskách je prvou líniou liečby PG [25]. Nasleduje pokračovanie liečby perorálnym prednisolonom, alebo tzv. sulfa liekmi. Vhodné je, ak monoterapia kortikosteroidmi je súčasne kombinovaná s ďalšou imunosupresívnou liečbou, napríklad cyklosporínom, azathioprínom (100 – 150 mg/denno), dapsomom a tiež metotrexátom, ale aj mykofenolát mofetilom [24]. Pri liečbe sa nesmie zabudnúť monitorovať sérovú hladinu kalcia a substituovať podávaním kalcia, vitamínu D, a ak je to potrebné tiež bifosfonáty.

Sulfa lieky

V niektorých prípadoch, nie však u všetkých pacientov, majú liečebný benefit PG dapson, sulfapyridín, sulfasalazín. Iniciálna je denná dávka sulfasalazínu 6 – 8 g postupne redukovaná na 0,5 – 1,0 g, u ťažkých foriem PG je vhodná ako kombinácia s glukokortikoidmi. Dapson je efektívny u viacerých ochorení charakterizovaných abnormálnou akumuláciou polymorfonukleárných leukocytov. V prípade PG, aj keď

nie je presne známy mechanizmus účinku, môže sa podávať iniciálna denná dávka dapsonu viac ako 200 mg, obvyčajne znížená na 100 – 150 mg denne [25].

Cyklosporín

Cyklosporín je silný imunosupresívny liek transplantlačnej medicíny, s významným liečebným efektom v dermatológii u psoriázy a tiež atopickej dermatitídy. Cyklosporín je makrocyclické imunosupresívum, polypeptid mykotického pôvodu, ktorý produkuje *Tolypocladium inflatum* Gams a *Tolypocladium terricola*. Cyklosporín viaže imunofilín a inhibuje kalcineurín fosfatázu iniciujúcu aktiváciu T-buniek a inhibuje účinky IL-2. Priamo pôsobí aj na keratinocyty epidermis, pri ktorých inhibuje ich proliferáciu [26]. Cyklosporín je vysoko lipofilný, účinný po orálnom podaní a metabolizuje sa v pečeni prostredníctvom cytochrómového P-450 systému. V liečbe PG je indikovaný v prípade rezistencie na kortikosteroidnú liečbu alebo v prípade vážnych nežiaducich účinkov kortikosteroidnej liečby. Signifikantný liečebný efekt sa dosiahne po 1 – 3 mesiacoch liečby cyklosporínom v denne dávke až 3 – 5 mg/kg hmotnosti, s postupnou detrakciou dennej dávky za prísneho monitorovania (stanovenie sérových hladín cyklosporínu) vedľajších účinkov kortikosteroidnej liečby PG (nefrotoxicita, hypertenzia, riziko vzniku onkologického ochorenia [2, 27]). Väčšina pacientov vykazuje klinické zlepšenie po troch týždňoch liečby cyklosporínom v optimálnej dennej dávke 3 – 5 mg/kg hmotnosti. Pri nižších dávkach sa však liečebný efekt PG nedostavuje.

Mykofenolát mofetil

Mykofenolát mofetil schválila v roku 1997 EMA ako liek na transplantáciu obličiek. Mykofenolát mofetil je produktom mykofenolátovej kyseliny. Mykofenolát mofetil je obličkami konvertovaný na aktívny komponent mykofenolovej kyseliny. Mykofenolát mofetilová kyselina inhibuje inozín monofosfát dehydrogenázu, čím preventívne pôsobí na syntézu xanthin-5-fosfátu a guanosin-5-fosfátu inhibovaním produkcie DNA a RNA, čím sú postihnuté čiastočne T a B bunky, nakoľko zlyháva záchrana cesty syntézy purínov a využitia tvorby inozín monofosfát dehydrogenázy, čo môže mať čiastočnú afinitu k mykofenolátovej kyseline. Mykofenolát mofetil je teda inhibítorom syntézy purínov čo selektívne redukuje produkciu T- a B- lymfocytov. Liečba mykofenolát mofetilom by mala kontinuálne trvať minimálne 2 neprerušované mesiace. Denná dávka mykofenolát mofetilu sa začína od 0,5 g 2-krát denne (1,0 g/deň) až po dennú dávku 2,0 – 2,5 g. Tieto dávky ako vedľajší účinok liečby minimalizujú vplyv na renálne a hepatálne funkcie. Nežiaduce účinky liečby sú bolesti hlavy, palpitácie, poruchy gastrointestinálneho traktu (nauzea, vomitus, abdominálne kŕče, zápcha resp. krvácanie z GIT-u), tiež dysúria, časté močenie, leukopénia, popísaná bola aj stafylokoková a pseudomonádová sepsa [28]. Pri podávaní mykofenolát mofetilu sa dávky ostatných imunosupresív môžu retrahovať

[28]. Mykofenolát mofetil, ktorý je teratogénny, môže sa liečebne kombinovať s prednisonom, cyklosporínom a tiež vysoko dávkovými imunoglobulínmi (Graf č. 1).

Anti-tumor necrosis biologiká, liečba pyoderma gangrenosum

Do tejto skupiny patria molekuly, ktoré boli skúšané v liečbe PG, ako sú adalimumab, etanercept a infliximab [10].

Adalimumab je plne humánna monoklonálna protilátka triedy IgG1. Bráni priamej interakcii TNF-alfa s TNF receptormi, odporúča sa ho aplikovať u exulcerujúcich foriem PG [29]. U pacientov s PG sa podáva subkutánne v dávke 40 mg týždenne, následne 40 mg 1-krát za 14 dní, alebo 80 mg 1-krát za mesiac. Signifikantný liečebný efekt by sa mal dostaviť od 2 týždňov do 2 mesiacov (Obr. 7, 8, 9, 10). Adalimumab sa odporúča podávať v prípadoch, kde súčasne s PG sa pacient lieči aj na m. Crohn resp. reumatoidnú artritídu.

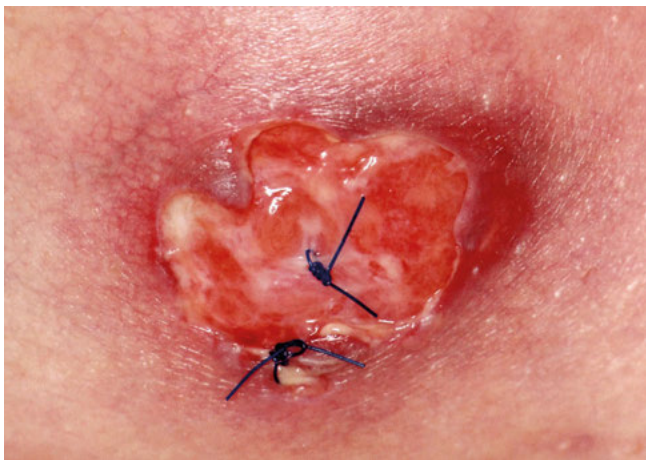


Obr. 7 • PG – nález pred biologickou liečbou, liečený antibiotikami celkovo a lokálne [15]



Obr. 8 • Regresia PG po pulznej intravenózne liečbe kortikosteroidmi (250 mg metylprednisolonu), postupne detrahované na perorálne podávanie v kombinácii so subkutánne aplikovaným 40 mg adalimumabom jedenkrát týždenne [15]

Infliximab je chimerická IgG1 monoklonálna protilátka proti cytokínu TNF-alfa. Podáva sa intravenózne v dávke 5 mg/kg hmotnosti v 0., 2. a 6. týždni a potom v intervale každých 8 týždňov [30, 31]. Infliximab je jediné biologikum, ktoré je indikované v liečbe všetkých klasických foriem PG. Benefit liečby infliximabom je možné pozorovať už za veľmi krátku dobu. V niektorých prípadoch problémom môže byť anafylaktoidná reakcia, nakoľko infliximab je chimerická monoklonálna protilátka, napriek tomu je infliximab v liečbe PG považovaný za najúčinnější biologikum.



Obr. 9 • Ulcerácia centrálnej časti lézie PG u pacienta s m. Crohn, patergia, progresia po biopsii



Obr. 10 • Regresia prejavov PG u pacienta s m. Crohn po pulznej intravenózne aplikácii 250 mg metylprednisolonu s následnou retrakciou kortikosteroidnej liečby na perorálnu, v kombinácii so subkutánne aplikovaným adalimumabom v dávke 40 mg jedenkrát týždenne

Etanercept je dimerický, plne humánný fúzny proteín produkovaný ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka, ktorý pozostáva z dvoch ligand viažucich doménu p75 TNF fúzneho s Fc fragmentom ľudského IgG1, aplikuje sa subkutánne 2-krát 50 mg týždenne.

Ustekinumab je plne humánná monoklonálna IgG1 protilátka s vysokou afinitou a špecificitou voči spoločnej p40 podjednotke pre IL-12 a IL-23, čím bráni interakcii s IL-12Rbeta1 a inhibuje aktivitu oboch cytokínov [14]. Vzniká v myších myelómových bunkových líniiach použitím rekombinantnej DNA technológie. IL-12 sa podieľa na diferenciácii Th1 lymfocytov, produkujúcich prozápalový interferón gama a TNF-alfa, zatiaľ čo IL-23 je riadiacim cytokínom diferenciácie na Th17 lymfocyty, ktoré sú hlavným producentom IL-17 [33]. Nakoľko IL-23 zohráva významnú úlohu v patogenéze imunologických (resp. imunologicky mediovaných) ochorení ako sú napríklad psoriáza, IBD, očakáva sa významný liečebný efekt ustekinumabu v liečbe PG [34]. U pacientov s hmotnosťou pod 100 kg sa aplikuje subkutánne v nultom týždni v iniciačnej dávke 45 mg, následne 45 mg v 4. týždni a potom 45 mg každých 12 týždňov (Obr. 11).



Obr. 11 • Pacientka (hmotnosť 59 kg) s m. Crohn a s PG retroaurikulárne. Liečba bola zahájená mykofenolát mofetilom 1,0 g p.o. s metylprednisolonom 250 mg i.v. ako pulz; nasledovala detrakcia metylprednisolonu na 62,5 mg i.v. v kombinácii s mykofenolát mofetilom 1,0 g p.o., ďalej prednisolon 32 mg p.o. denne s mykofenolát mofetilom 1,0 g denne p.o., nasledovala postupná detrakcia prednisolonu až na 6 mg p.o. plus zahájenie liečby ustekinumabom s.c., postupne ukončená liečba prednisolonom a tiež mykofenolát mofetilom a pokračovala monoterapia ustekinumabom, ktorá trvá dodnes, za úplnej sanácie ložiska PG [14].

Liečba pyoderma gangrenosum intravenózne aplikovanými imunoglobulínmi

Intravenózne imunoglobulíny (IVIG) sa využívajú stále častejšie v liečbe zápalových a autoimunitných ochorení. O mechanizme účinku intravenózne podávaného IVIG sa diskutuje. Predpokladá sa, že spôsob účinku IVIG je komplex postihujúci moduláciu expresie a funkcie imunoglobulínov, konštantných fragmentov receptorov, interferencia s aktiváciou komplementu a cytokínovej siete (defekty neutrofilnej chemotaxie) a nadprodukcie cytokínov, ako napríklad interleukínu 8, generovaním anti-idiotypickými protilátkami a modifikáciou aktivácie a diferenciacie efektorových funkcií T- a B- buniek [35, 36].

IVIG sa dávkuje mesačne podľa hmotnosti pacienta intravenózne v infúziách v dávke 2,0 g/kg hmotnosti v troch po sebe nasledujúcich dňoch, po mesiaci sa liečba opakuje. Liečba sa ukončuje v prípadoch, keď nie je badateľný liečebný efekt po 2 resp. 3 cykloch IVIG. Liečba IVIG môže byť v ťažkých prípadoch PG kombinovaná s inou imunosupresiou a tiež infliximabom. Minimálne po 2 mesiacoch sa dostavuje liečebný efekt IVIG, ako je kompletná reepitelizácia ulkusov, absencia zápalu a ústup bolesti. Vedľajšie účinky liečby, ako je bolesť hlavy a nauzea, sú pacientmi dobre tolerované. IVIG sa odporúča pacientom v na liečbu refraktérnych prípadoch PG, alebo táto liečba bola pacientmi netolerovaná [35, 36], alebo sa dostavili nežiaduce účinky liečby.

Všetci pacienti liečení na PG musia byť pred zahájením liečby vyšetrení na tuberkulózu. U všetkých pacientov s PG systémovo liečených je nutné myslieť aj na riziko vzniku trombózy a následne tromboembolickej príhody.

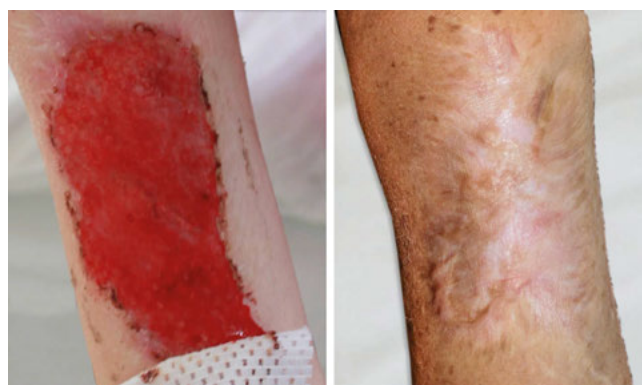
Liečba pyoderma gangrenosum molekulou apremilast

Apremilast je malá molekula, ktorá špecificky inhibuje fosfodiesterázu. Inhibíciou fosfodiesterázy 4 stúpajú intracelulárne koncentrácie cAMP a preferenčne sa blokuje tvorba proinflamačných cytokínov ako tumor nekrotizujúci faktor (TNF- α), interferóny (INF- γ), interleukín (IL-2) produkovaných monocytmi a T bunkami periférnej krvi a stúpajú protizápalové mediátory ako IL-10. Apremilast je v USA a EÚ registrovaný na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy chronickej ložiskovej psoriázy a psoriatickej artritídy, efektívny bol však aj v liečbe atopickej dermatitídy, m. Behcet, sarkoidózy a zápalových ochorení čriev, v poslednom období sú aj literárne údaje úspešnej liečby PG aj hidradenitis suppurativa [37] (Obr. 12, 13).

Prehľad systémovej liečby PG zobrazuje graf č. 1 [38, 39, 40, 41], treba však zdôrazniť, že v prípade viacerých molekúl použitých v liečbe PG ide predovšetkým o kazuistiky, prípadne o poznatky získané z liečby PG u malých súborov pacientov, v poslednom období sa však objavujú prvé poznatky získané aj z klinických štúdií liečby PG (adalimumab, infliximab).



Obr. 12 • Pyoderma gangrenosum liečená apremilastom perorálne v iniciačnej dávke 10 mg 2-krát denne prvých 7 dní, nasleduje 2-krát 20 mg denne ďalších 7 dní a potom 2-krát 30 mg denne kontinuálne. Výrazné zlepšenie bolo po 12 mesiacoch liečby, avšak po tejto dobe nastala opakovane progresia PG.



Obr. 13 • Patergická reakcia PG v mieste odberu transplantátu na léziu tváre, úspešne vyliečená p.o. podávaním apremilastu

Účinnosť liečby „klinický benefit“ PG sa u jednotlivých prípravkov pohybuje od 15,6 % do 75 % [37, 40], pričom jednotliví autori sa v hodnotení efektivity liečby PG výrazne rozchádzajú. Najefektívnejšiu liečbu PG až 85 % po retrospektívnej analýze 26 prípadov uvádzajú Li a Kelly [41] podávaním mykofenolát mofetilu. Efektivitu liečby PG až v 88 % prípadov je možné dosiahnuť kombináciou dvoch molekúl, napríklad IVIG a kortikosteroidov ako to pozorovali Song a spol. [42], pričom pri monoterapii iba kortikosteroidmi to bolo iba v 51 % prípadov [43]. Liečebný benefit v 68 % prípadov pozorovali Westerdaal a spol. [44] v podávaní ustekinumabu, ďalej 55 % benefit liečby PG adalimumabom na základe klinickej štúdie udávali Yamasaki a spol. [45], a tiež na základe klinickej štúdie 69 % benefit liečby PG infliximabom udávali Brooklyn a spol. [46].



Obr. 14 • PAPASH syndróm; spočiatku úspešná liečba anakinrou, neskôr uvedená liečba zlyhala. Prejavy acne conglobata tváre a PG pustulózná forma kože chrbta (Péčová K.jr., Jeseňák M.; LDVO 2017;5(2); str.12-14).

Záver

PG navodzuje veľa otázok v patogenéze, ale predovšetkým v liečbe ochorenia, nakoľko liečba je stále empirická. Preto v budúcnosti v dôsledku metodík molekulárnej biológie a genetiky bude možné očakávať veľa nových poznatkov, využiteľných predovšetkým v liečbe PG. Počas liečby PG je tiež potrebné myslieť na možný vznik rezistencie na jednotlivé podávané molekuly, čo nie je zriedkavé v prípade liečby PG a v takýchto prípadoch je potrebná zmena molekuly, prípadne voliť súčasnú kombináciu viacerých liekov [38]. Popisované sú aj tzv. paradoxné reakcie pri liečbe PG biologikami, dokonca PG vzniknutá ako paradoxná reakcia pri liečbe chronickej ložiskovej psoriázy navodená sekukinumabom [47]. Možno aj toto pozorovanie je príčinou odporučení voliť kombinovanú liečbu radšej ako monoterapiu PG.

Ako už bolo uvedené, pre liečbu PG je mimoriadne dôležitá jej včasná diagnostika. Su a spol. [39] zhrnuli preto kritériá diagnostiky PG nasledovne:

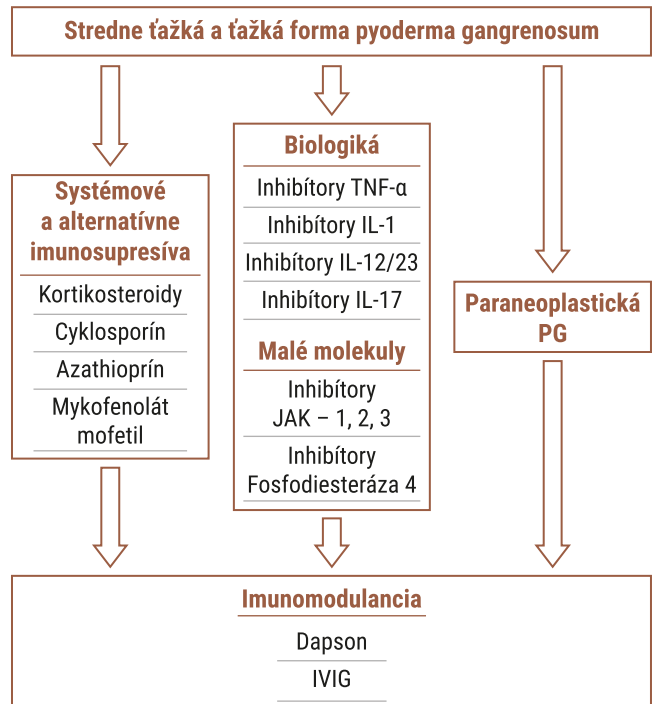
Hlavné kritériá

1. Lézie rýchlo progredujúce (1 – 2 cm denne) majú charakteristické podminované okraje nepravidelného tvaru s fialovým koloritom, asi v 50 % prípadov v priebehu mesiaca exulcerujú do bolestivých nekrolytických defektov, vzniku ktorých predchádzajú lézie papulózne, pustulózne a bulózne.
2. Iné príčiny vzniku defektov sú vylúčené.

Literatúra

1. Brunsting LA, Goeckerman WH, Leary PA. Pyoderma gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. Arch Dermatol Syphilol 1930; 22:655-680.
2. Brooklyn T, Dunnill G, Probert Ch. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. BMJ 2006; 333:181-184.

Graf. č. 1 • Prehľad systémovej liečby u stredne ťažkej až ťažkej formy PG. (Inhibítory IL-1 – kanakinumab (anakinra, Obr. 14); inhibítory IL-12/23 – ustekinumab; inhibítory IL-17 – sekukinumab, brodalumab, ixekizumab, bimekizumab; inhibítory IL-23 – ustekinumab, ixekizumab, brodalumab; inhibítory TNF-alfa – adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol, golizumab; inhibítory JAK-1 a JAK-3 – tofacitinib; inhibítory JAK-1 a JAK-2 – baricitinib; inhibítory fosfodiesterázy 4 (PDE 4) – apremilast).



Minoritné kritériá

1. Anamnestické údaje patergie, pre ktorú svedčí vznik ulcerácií v mieste minimálneho poranenia kože a hojenie kribiformnými jazvami.
2. Systémové ochorenia asociované s PG (IBD, polyarthritis, myelocytová leukémia alebo preleukémia a iné).
3. Histopatologický nález sterilnej dermálnej neutrofilie, zmiešaný zápalový infiltrát, a možná prítomnosť lymfocytárnej vaskulitídy.
4. Rýchly liečebný efekt (až v 50 % prípadov regresia lézií PG v priebehu mesiaca) po glukokortikoidnej liečbe v dennej dávke 1 – 2 mg/kg hmotnosti.

3. Bennett MI, Jackson JM, Jorizzo JI, et al. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:37-46.
4. Harris AJ, Regan P, Burge S. Early diagnosis of pyoderma gangrenosum is important to prevent disfigurement. *BMJ* 1998; 316:52-53.
5. Wollina U, Haroske G. Pyoderma gangrenosum. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(1):50-56.
6. Lyon CC, Smith AJ, Beck MH, Wong GA, Griffiths CE. Peristomal pyoderma gangrenosum: clinical features and management. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:992-1002.
7. Powell FC, Collins S. Pyoderma gangrenosum. *Clin Dermatol* 2000; 18:283-293.
8. Wilson-Jones F, Winkelmann RK. Superficial granulomatous pyoderma: a localised vegetative form of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:511-521.
9. Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH. *McKee's pathology of the skin*, 4th Edition 2011. ISBN 978-1-4160-5649-2, 1906.
10. Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 8:1-8.
11. Langeland T, Rokkones E. Pyoderma gangrenosum as a cause of spontaneous vulvovaginal ulceration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:1220-1221.
12. Hayes RC., Curtis A. Pyoderma gangrenosum with a continuous erosion of the distal ulna. *J Cutan Med Surg* 2004;8:162-165.
13. Paramkusen G, Meduri V, Gangeshetty N. Pyoderma gangrenosum with oral involvement – case report and review of the literature. *Int J Oral Sci* 2010; 2(2):111-116.
14. Rajcigelová T, Vorčáková K, Kozárová A, a spol. Pyoderma gangrenosum u pacientka s morbus Crohn, úspešne liečenej ustekinumabom. *LDVO* 2018; 6(4):9-14.
15. Blahová J, Lichnovský R, Vencel P, a spol. Neobvyklý zápal mihalnice ako prejav pyoderma gangrenosum úspešne liečený adalimumabom. 2025; 13(1): 1-25.
16. Péčová K.jr., Vorčáková K, Ballová A, a spol. Pohľad na problematiku súčasného výskytu hidradenitis suppurativa a pyoderma gangrenosum. *LDVO* 2020; 8(1):20-24.
17. Galeazi M, Gasbarini G, Chirardelo A. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(1, Suppl 40):79-85.
18. Savic S, Dickie LJ, Wittmann M, McDer-Mott MF. Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: pathophysiology, diagnosis and new treatment perspectives. *Clin Rheumatol* 2012; 26(4):505-533.
19. Sonbol H, Duchatelet S, Miskinyte S, et al. PASH syndrome (pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa) a disease with genetic heterogeneity. *Brit J Dermatol* 2018; 178:17-18.
20. Niv D, Ramirez JA, Fivenson DP. Pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome with recurrent vasculitis. *JAAD Case Reports* 2017; 3:70-73.
21. Adamicová K, Fetisovová Ž, Statelová D, a spol. Pyoderma gangrenosum. *LDVO* 2016; 4(4):22-26.
22. Blobner F. Zur rezidivierenden hypopyon-iris. *Z Augenheilk* 1937; 91:129-139.
23. Lyon CC, Stapleton M, Smith AJ, et al. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat* 2001; 12:13-17.
24. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:273-285.
25. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *JEADV* 2009; 23:1008-1017.
26. Santini MP, Talora G, Toshihiko S, et al. Cross talk among calcineurin, SP1/SP3, and NFAT in control of p21^{Waf1/Cip1} expression in keratinocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:9575-9581.
27. Wolff K, Stingl G. Pyoderma gangrenosum. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th edn, New York, NY: Mc Graw-Hill, 1999; 2:2207-2213.
28. Eaton FA, Jeffrey P, Callen. Mycophenolate mofetil as therapy for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2009; 145(7): 781-785.
29. Alkhouri N, Hupertz V, Mahajan L. Letter. Adalimumab treatment for peristomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(6):803-806.
30. Hubbard VG, Friedmann AC, Goldsmith P. Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol* 2005; 152:1059-1061.
31. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:787-802.
32. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo J, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:646-654.
33. Urbanček S. Pozícia ustekinumabu v rámci portfólia antipsoriatických biologík. *LDVO* 2025; 13(3):12-14.
34. Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B, Hoerber S, Adamczyk A, Schaller M, Hoetzenecker WT. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol* 2011; 147(10):1203-1205.

35. Cummins DL, Anhalt GJ, Monahan T, Meyerle JH. Treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2007; 157:1235-1239.
36. Meyer N, Ferraro V, Mignard MH, Adamski H, Chevrant-Breton J. Pyoderma gangrenosum treated with high dose intravenous immunoglobulins. *Clin Drug Invest* 2006; 26(9):541-546.
37. Yamanaka K. New treatment of pyoderma gangrenosum and hidradenitis suppurativa: A review. *J Dermatol* 2024; 51:172-179.
38. Nast A, Smith CS, Puls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34:2461-2498.
39. Su WPD, Davis MD, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004; 43:790-800.
40. Dissemmond J, Marzano AV, Hampton PJ, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: Treatment options. *Drugs* 2023; 83:1255-1267.
41. Li J, Kelly R. Treatment of pyoderma gangrenosum with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(4):565-569.
42. Song H, Lahoot N, Mustaghini A. Intravenous immunoglobulins as adjuvant therapy for refractory pyoderma gangrenosum: systematic review of cases and cases series. *Br J Dermatol* 2018; 178(2):363-368.
43. Haag CK, Ortega-Loayza AG, Latour E, et al. Clinical factors influencing the response to intravenous immunoglobulin treatment in cases of treatment-resistant pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat* 2020; 31(7):723-726.
44. Westerdahl JS, Nusbaum KB, Chung CG, et al. Ustekinumab as adjuvant treatment for all pyoderma gangrenosum subtypes. *J Dermatol Treat* 2022; 33(4):2386-2390.
45. Yamasaki K, Yamanaka K, Zhao Y, et al. Adalimumab in Japanese patients with active ulcers of pyoderma gangrenosum: final analysis of a 52-week phase 3 open-label study. *J Dermatol* 2022; 49(5):479-487.
46. Brooklyn TN, Dunnhill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo control trial. *Gut* 2006; 55(4):505-509.
47. Petty AJ, Whitley MJ, Balaban A, et al. Pyoderma gangrenosum induced by secukinumab in a patient with psoriasis successfully treated with ustekinumab. *JAAD Case Rep.* 2020; 6(8):731-733.