

Pyoderma gangraenosum asociované s revmatoidní artritidou a adenokarcinomem prostaty

Zgařarová S., Jedličková H., Vašků V.

I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN U sv. Anny v Brně
přednosta doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

Souhrn

Pyoderma gangraenosum asociované s revmatoidní artritidou a adenokarcinomem prostaty

Je popsán případ pyoderma gangraenosum u 57letého muže. Pacient byl léčen s revmatoidní artritidou, která byla v době vzniku pyoderma gangraenosum v klidové fázi. V rámci celkového vyšetření byl dále zjištěn adenokarcinom prostaty. Onemocnění dobře reagovalo na nízké dávky kortikosteroidů. Příklad je zajímavý koincencí dvou onemocnění (revmatoidní artritidy a adenokarcinomu prostaty), které se mohly v etiologii pyoderma gangraenosum uplatnit.

Klíčová slova: pyoderma gangraenosum – revmatoidní artritida – adenokarcinom prostaty

Summary

Pyoderma Gangrenosum Associated with Rheumatoid Arthritis and Adenocarcinoma of the Prostate

The case reports a 57-year-old man with pyoderma gangrenosum. The patient was treated for rheumatoid arthritis, which was stable at the time of pyoderma gangrenosum presentation. In terms of complete examination the adenocarcinoma of the prostate was also detected. The disease responded well to low doses of corticosteroids. This case is interesting because of coincidence of two diseases (rheumatoid arthritis and adenocarcinoma of the prostate), which could play a role in the etiology of pyoderma gangrenosum.

Key words: pyoderma gangrenosum – rheumatoid arthritis – adenocarcinoma of the prostate

ÚVOD

Pyoderma gangraenosum (PG) je definováno jako neinfekční neutrofilní dermatóza, která je klinicky charakterizovaná bolestivými noduly nebo pustulami s rychlým vývojem do ulcerace (2, 6).

Bylo popsáno několik základních forem onemocnění (ulcerózní, pustulózní, bulózní a vegetující) (8, 11, 14, 17), je též možná kombinace jednotlivých klinických variant (8). Ulcerózní forma je nejčastější a také nejagresivnější, sdružuje se často s různými systémovými onemocněními, hlavně trávicího ústrojí. Bulózní forma je naopak vzácná a méně destruktivní, často asociovaná s leukémií či myelodysplastickým syndromem (1, 4). Vegetující forma je neagresivní a superficiální s predilek-

cí na trup, nebývá asociovaná se systémovým onemocněním (8).

Pyoderma gangraenosum se vyskytuje vzácně, incidence se odhaduje na 1:100 000 obyvatel ročně, nejčastěji postihuje dospělé osoby ve věku 25 až 54 let (5, 15), obě pohlaví jsou zastoupena přibližně stejným dílem (8), ovšem někteří autoři uvádějí, že ženy jsou postiženy nepatrně častěji (19, 20). Děti jsou zastoupeny v 3–4 % případů (5, 20).

Etiologie onemocnění není známá (7), předpokládá se autoimunitní původ. Jsou popisovány mnohé imunologické abnormality zahrnující obě složky imunity. Humorální defekty zahrnují kongenitální či získanou hypogamaglobulinémii nebo hyperglobulinémii IgA. V buněčné složce se lze setkat s kožní anergií na intradermálně aplikovaný antigen, poruchou funkce neutrofilů s následným omezením chemotaxe a s porušenou fagocytózou (8, 10, 15).

POPIS PŘÍPADU

Pacientem byl 57letý muž, kuřák.

Od 25 let se léčil pro revmatoidní artritidu. Celková medikace zahrnovala dlouhodobé užívání prednizonu, poslední dávka byla 5 mg pro die, dále nesteroidní anti-flogistika (ibuprofen a diklofenak), v minulosti užíval i antimalarika (chlorochin).

První kožní projevy se objevily na začátku července roku 2005 vznikem dvou papulopustul na pravém bérce a pravém stehně s následným nekrotickým rozpadem. Pacient byl léčen na chirurgii nekrektomií za celkového krytí antibiotiky (amoxicilin). Do tří týdnů se oba defekty zhojily. Po třech měsících kožní projevy recidivovaly na mediální straně levého bérce. Pacient byl hospitalizován na chirurgickém oddělení s klinickým obrazem flegmóny s nekrotickým rozpadem kůže. Byla provedena probatorní excize s histologickým nálezem nekrózy se zánětlivým infiltrátem. Přes chirurgickou terapii ulcerace progredovala, bylo vysloveno podezření na PG a pacient byl přeložen na I. dermatovenerologickou kliniku Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně.

Status localis při přijetí: na levém bérce na dorzomediální straně rozsáhlá povrchová ulcerace vel. 20 x 15 cm nepravidelného tvaru, s navalitymi a podminovanými okraji se zánětlivým lemem (obr. 1). Na pravém stehně a pravém bérce byla patrná zhojená atrofická okrouhlá ložiska o velikosti 1,5 a 5 cm v průměru.



Obr. 1. Pyoderma gangraenosum po 13 dnech hospitalizace (mediální strana levého bérce).

V laboratorních vyšetřeních byla zvýšená sedimentace erytrocytů 18/48 mm, mírná leukocytóza $13,7 \times 10^9/l$. Z biochemických parametrů byl vyšší C-reaktivní protein 17,3 mg/l (0–10 mg/l) a onkomarker CA 19-9 63,0 kU/l (1,2–30,9 kU/l). Transaminázy, urea, kreatinin, elfo bílkovin, hormony štítné žlázy, prostatický specifický antigen byly v normě. V moči byla zjištěna bílkovina 2 j. (arbitrární jednotky), v sedimentu erytrocyty 1 j. a epitelie 1 j., kulturační vyšetření moči bylo negativní.

Imunologické vyšetření prokázalo alteraci buněčné imunity: nižší hladiny B-lymfocytů CD 19+ 3 % (7–23 %), vyšší subpopulace T-lymfocytů CD 8+ 53 % (15–35 %), pozitivní revmatoidní faktor ve všech třídách IgG 31,0, IgA 474, IgM 80,0 U/ml (0–15 U/ml), vysoce pozitivní protilátky P-ANCA MPO+ (myeloperoxidáza+) i C-ANCA PR3+ (proteináza 3+) v titru 1:640. Dále byla vyšší koncentrace celkového IgE 256 IU/ml (0–100 IU/ml), vyšší CIK 167 AU (0–60 AU). Ze stěru z ulcerace byl vykultivován *Staphylococcus koaguláza negativní*.

Cévní vyšetření (dopplerovské, duplexní ultrazvukové a laser dopplerovské vyšetření periferní cirkulace) neprokázalo vaskulitické změny, byly nalezeny známky periferní mikroangiopatie. Na rentgenovém snímku plic byly popsány drobné fibroindurativní postspecifické změny. Vyšetření na okultní krvácení bylo negativní, ultrazvuk břicha bez patologického nálezu, gastrofibroskopie ukázala akutní gastritidu a bulbitidu, kolonoskopie ojedinělé divertikly sigmatu. Při urologickém vyšetření byla zjištěna zvětšená prostata, punkční biopsie detekovala adenokarcinom prostaty, scintigrafie skeletu byla negativní.

V terapii pacient dostával ciprofloxacin 1 g denně 20



Obr. 2. Pyoderma gangraenosum po 13 dnech hospitalizace (dorzální strana bérce).



Obr. 3. Obraz PG před propuštěním (mediální strana bérce).

dnů, prednison byl ponechán 5 mg pro die. Po zaléčení akutní gastritidy omeprazolem, antacidy a snížení dávky nesteroidních antiflogistik byl prednison navýšen na 15 mg. Lokální terapie zahrnovala betamethason v kombinaci s gentamicinem v krému, borargentovou mast, Jarischův roztok.

Během hospitalizace došlo k rychlé epitelizaci ulcerace z okrajů a ústupu zánětlivých změn v okolí (obr. 3). Pacient byl po 32 dnech hospitalizace předán do péče urologů, podstoupil radikální prostatektomii, léčba byla doplněna flutamidem (antiandrogen). Po dobu 1 roku od prostatektomie nedošlo k recidivě nádorového onemocnění ani PG. Pacient je nadále sledován na urologii a revmatologii. Doposud užívá prednison v dávce 10 mg denně. Na další kontroly kožní se již nedostavil.

DISKUSE

Asi 50–80 % případů PG je sdruženo s jiným základním onemocněním (5, 13). Pouze kožní příznaky se popisují u 10 až 50 % případů (7, 16). Asi třetina případů se sdružuje se zánětlivým onemocněním střev (morbus Crohn, častější ulcerózní kolitida, která je PG komplikována v 1–5 % případů (16), nejčastěji jako pustulózní nebo ulcerózní forma (8, 13), dále divertikulitida, autoimunitní gastritida). Stejný výskyt se udává u artritid [revmatoidní artritida, psoriatická artritida (2), osteoartritida, séronegativní monoartikulární artritida velkých kloubů, spondylitida] (8, 13). Monoklonální gamapatie jsou zastoupeny asi v 10 % případů (8, 15), asi v 7 % jsou to maligní nádory (8, 15, 17). Asociace malignity a PG byla poprvé popsána v roce 1961 u 74letého muže s mnohočetným myelomem. Nejvíce časté jsou hematologické malignity, především akutní myeloidní leukémie (AML). Výskyt PG u pacientů s AML značí špatnou prognózu. Výskyt PG u relativně benigních onemocnění (polycythaemia vera, myelodysplastický syndrom) může ohlašovat více agresivní fázi onemocnění či blastický zvrát. Asociace PG se solidními tumory byly popisovány pouze u jednotlivých případů (karcinomy trávicího ústrojí, močového měchýře, prostaty, bronchů, ovaria, prsu, nadledvin) (4, 11). Z ostatních onemocnění, vyskytujících se méně často, to jsou choroby jater, plic, štítné žlázy, diabetes mellitus, sarkoidóza, acne conglobata (3, 8, 15, 17), systémové infekce a indukce medikací [izotretinoin, G-CSF (kolonie stimulující faktor pro granulocyty), hydroxyurea] (3, 6, 8).

Vztah mezi výskytem PG a aktivitou základního asociovaného onemocnění je velmi volný. V době, kdy PG vzniklo, byla ve většině případů asociovaná onemocněním stabilizovaná nebo v klinické remisi. Během 15leté studie Vidala et al. bylo pouze 11 příhod z 65 (16 %) asociovaných s akutním simultánním onemocněním (19).

Náš pacient měl klinicky stabilizovanou revmatoidní artritidu a nově zjištěný karcinom prostaty. Obě tato one-

mocnění se mohla v etiologii pyoderma gangraenosum uplatnit. V diferenciální diagnostice bylo kromě PG dále uvažováno o infekční příčině a vaskulitidě. Pozitivita ANCA protilátek ukazuje na blízkou příbuznost PG a vaskulitických procesů, jejich přítomnost ale není pro PG typická a není ani specifická pro vaskulitidy. ANCA protilátky je možné detekovat i u dalších zánětlivých revmatických syndromů, chronických zánětlivých střečních onemocnění, jiných chronických a infekčních onemocnění (9). Většina těchto onemocnění byla popsána jako asociovaná s PG.

U pacientů s revmatoidní artritidou se detekuje řada cirkulujících autoprotilátek, zahrnující RF, ANCA i ANA (antinukleární protilátky). Publikovaná prevalence ANCA u revmatoidní artritidy je proměnlivá, pohybuje se od 16 do 74 %. Dále byly ANCA protilátky asociovány s extraartikulární manifestací revmatoidní artritidy (18).

Histologické vyšetření není pro pyoderma gangraenosum patognomické (11). Popisuje se zánětlivý infiltrát s predominancí neutrofilů. Výskyt vaskulitidy v lézi PG je kontroverzní, někteří autoři popisují známky vaskulitidy, hlavně nekrotizující, méně často granulomatózní nebo lymfocytární, jiní znaky vaskulitidy nedetekují vůbec. Plný obraz vaskulitidy obvykle chybí (15).

V terapii pyoderma gangraenosum se uplatňují nejčastěji imunopresiva (kortikosteroidy, cyklosporin A, azathioprin, takrolimus), antibiotika (3), popsán je i efekt moderních imunomodulačních léků [interferon α (12, 13, 14, 15), infliximab, etanercept] (2, 6, 19). Chirurgické postupy (abraze spodiny, plastické řešení) jsou nevhodné, protože navozují fenomén patergie (12). Fenomén patergie se projevil i v našem případě po opakovaných nekrotomiích, kdy došlo ke zvětšení rozsahu nekrot.

ZÁVĚR

Stanovení diagnózy pyoderma gangraenosum není jednoduché. Neexistují žádné vyšetřovací metody specifické pro PG. Diagnóza se opírá o anamnézu, klinický obraz, celkové přešetření pacienta, popř. histologické vyšetření.

V našem případě bylo podezření na pyoderma gangraenosum vysloveno až po 4 měsících na základě anamnézy a klinického obrazu. Zajímavá byla koincidence revmatoidní artritidy a karcinomu prostaty, které se mohly podílet na rozvoji onemocnění.

LITERATURA

1. BEELE, H., VERHAEGHE, E., STOCKMAN, A., JANSSENS, A., NOENS, L., GEERTS, M., HUYS, I., NAEYAERT, J.M. Pyoderma gangrenosum as an early revealer of acute leukemia. *Dermatology*, 2000, 200, p. 176–178.
2. BERTHELOT, C., CATHER, J.C. Violaceous-rimmed ulcers. *BUMC Proceedings*, 2005, 18, p. 175–178.

3. BLITZ, NM., RUDIHOFF, D. Pyoderma gangrenosum. *The Mount Sinai J Med*, 2001, 68, p. 287–297.
4. DUGUID, CM., O'LOUGHLIN, S., OTRIDGE, B., POWELL, FC. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum. *Australas. J. Dermatol.*, 1993, 34, p. 17–22.
5. HUIH, SB., DE LA PAZ, EM., ELLIS, PR., STERN, PJ. Pyoderma gangrenosum of the hand: A case series and review of the literature. *J Hand Surg*, 2001, 26A, p. 679–685.
6. JARÓUŠKOVÁ, D., BENEŠOVÁ, K., FICOVÁ, M., JAUTOVÁ, J. Pyoderma gangraenosum – klinické aspekty, léčba. *Čes-slov Derm*, 2002, 77, s. 80–83.
7. KASHEFSKY, H., CALLAHAN, E., RUDER, UC., GRISAFI, PJ., DELLACORTE, MP. Pyoderma gangrenosum involving the foot. *J Amer Podiatric Med Assoc*, 1999, 89, p. 137–140.
8. KILIAN, J., PIZINGER, K. Pyoderma gangraenosum. *Čs Derm*, 1997, 72, s. 198–201.
9. KUŮERA, M. Nové aspekty antineutrofilních protilátek cytoplazmatických (ANCA) v diagnostice vaskulitid. In: Bardfeld, R. *Referátový výběr z revmatologie č. 4*. Praha: Národní lékařská knihovna, 2002, s. 2–3.
10. MASAROVIOVÁ, A. Súčasnú možnosť lokálnej a systémovej liečby pyoderma gangraenosum. *Čs Derm*, 1996, 71, s. 72–74.
11. MÜLLER, M., VAŠKŮ, V., SEMRÁDOVÁ, V. Pyoderma gangraenosum u pacienta s chronickou lymfatickou leukémií a karcinomem prostaty. *Čs Derm*, 1999, 74, s. 249–252.
12. NAVRÁTILOVÁ, Z., SEMRÁDOVÁ, V. Pyoderma gangraenosum – možnosti terapie. *Čes-slov Derm*, 2000, 75, s. 238–240.
13. NEŮAS, M., SEMRÁDOVÁ, V., VAŠKŮ, V. Pyoderma gangraenosum associated with autoimmune thyreopathy and hyperandrogenic syndrome. *Acta Derm. APA*, 2005, 14, p. 57–60.
14. PIZINGER, K., KILIAN, J. Zkušenosť s léčením pyoderma gangraenosum cyklosporínom A. *Čs Derm*, 1997, 72, s. 185–187.
15. POWELL, FC., SU, WPD., PERRY, HO. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Amer Acad Derm*, 1996, 34, p. 395–409.
16. PROVOST, TT. Pyoderma gangrenosum. *Advanced studies in medicine*, 2003, 3, p. 116–118.
17. SIMSEK, S., et al. Pyoderma gangrenosum associated with IgG-κ paraproteinaemia. *The Netherlands J Med*, 2004, 62, p. 168–171.
18. VASILIAUSKIENE, L., WIİK, A., HİIER-MADSEN, M. Prevalence and clinical significance of antikeratin antibodies and other serological markers in Lithuanian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60, p. 459–466.
19. VIDAL, D., PUIG, L., GILABERTE, M., ALOMAR, A. Review of 26 cases of classical pyoderma gangrenosum: clinical and therapeutic features. *J Derm Treatment*, 2004, 15, p. 146–152.
20. WOLLINA, U. Pyoderma gangrenosum. *Orphanet Encyclopedia*, September 2003, p. 1–5.

Došlo do redakce: 24. 4. 2007

MUDr. Simona Zgařarová
I. dermatovenerologická klinika LF MU
a FN U sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
E-mail: simonazg@seznam.cz

BEAUTY EXPO

POŘADATEL NEJVĚTŠÍCH KOSMETICKÝCH
A KADEŘNICKÝCH VELETRHŮ, VÁS ZVE NA

WORLD OF BEAUTY & SPA

JARO - SPRING - FRÜHLING
2008

**VÝSTAVIŠTĚ PRAHA 7
HOLEŠOVICE**
29. 2. - 1. 3. 2008
250 VYSTAVOVATELŮ
20.000 NÁVŠTĚVNÍKŮ

ODBORNÝ PROGRAM
PÁTEK 29. 2. 2008: DERMOPARTY
Lékaři kosmetičkám: péče o pleť, prevence a péče o problematiku pleť, programy proti stárnutí pleť, dietologie • Novinky v oboru wellness, modelace postavy, Novinky v podologii
SOBOTA 1. 3. 2008: AROMATERAPIE, RELAXACE, WELLNESS, PODOLOGIE

SPOLEČENSKÝ PROGRAM
módní show, trendy podzim/zima 2007/8
v podání předních vizážistů, kadeřnická show

SOUTĚŽE A MISTROVSTVÍ
Česká mistrovská soutěž v nail artu, Mistrovská soutěž v manikúře, Stamping nail art, Creative Image Team, Foto make-up, Make-up a účesy juniorů - pohárové mistrovství.

www.beautyexpo.cz

