

Granulomatózní záněty mimo sarkoidózy

MUDr. Lucie Růžičková Jarešová, MUDr. Alena Machovcová, MBA

Dermatovenerologické oddělení, FN Motol, Praha

Granulomatózní záněty jsou chronické procesy, při kterých převažují v zánětlivém výpotku aktivované makrofágy epiteloidního vzhledu a lymfocyty, ojedinělé plazmatické buňky. Epiteloidní makrofágy se mohou často spojovat a vytvářet tak mnohojaderné buňky různé velikosti, shluky histiocyty, histologicky charakterizované tvorbou granulomů.

Klíčová slova: granulomy, Granuloma annulare, Necrobiosis lipoidica, Granuloma pyogenicum.

Granulomatous inflammations except sarcoidosis

Granulomatous inflammations are chronic processes in which activated macrophages with epithelioid appearance and lymphocytes, rare plasma cells, predominate in the inflammatory exudate. Epithelioid macrophages may often fuse to form multinucleated cells of varying sizes, i. e. histiocytic aggregates, histologically characterized by the formation of granulomas.

Key words: granulomas, Granuloma annulare, Necrobiosis lipoidica.

Dermatol. praxi 2010; 4(4): 224–227

Úvod

Granulomatózní záněty jsou chronické procesy, při kterých převažují v zánětlivém výpotku aktivované makrofágy epiteloidního vzhledu a lymfocyty, ojedinělé plazmatické buňky. Epiteloidní makrofágy se mohou často spojovat a vytvářet tak mnohojaderné buňky různé velikosti, shluky histiocyty, histologicky charakterizované tvorbou granulomů.

Granulomatózní zánět v okolí **nekrobiotického** (degenerovaného) vaziva je charakteristický pro tzv. nekrobiotická granulomatózní onemocnění.

Mohou se klasifikovat různým způsobem:

- **granulomy palisádující**, kde modifikované histiocyty tvoří lem okolo degenerujícího kolagenu dermis, např. granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, nodózní revmatismus
- **granulomy epiteloidní**, často s přítomností mnohojaderných buněk, u některých procesů je přítomna nekróza, např. tuberkulóza (TBC) v různých formách, granulomatózní rosacea, sarkoidóza, kožní forma Crohnovy nemoci, lepry, elastolytický granulom, beryliový a zirkoniový granulom, sílica granulom, granulomy kolem cizích těles a další procesy
- **granulomy zánětlivé**, kde histiocyty bývají ve směsi s dalšími zánětlivými elementy, především s neutrofily, např. různé formy hlubokých mykóz, atypické mykobakteriázy, nemoc z kočičího škrábnutí, terciární syfilis
- některé folikulitidy, vaskulitidy, zánět a nekróza tukové tkáně nebo i tumory mají rovněž granulomatózní charakter

Granuloma pyogenicum je reaktivní cévní

hyperplazie s variabilní účastí zánětlivého infiltrátu, který zpravidla nemá granulomatózní charakter (nejsou přítomny modifikované histiocyty). Tato jednotka je uvedena mezi cévními tumory (obrázek 1).

Granuloma annulare

Granuloma annulare (GA) je časté chronické, benigní onemocnění vyznačující se tvorbou kruhovitě (prstencovitě – anulárně) uspořádaných papul. Projevy se mohou vyskytovat v každém věku, ale nejčastěji u dětí. V histologickém obraze je charakteristická přítomnost nekrobiotických granulomů.

Etiologie je neznámá, dvakrát častěji postihuje ženy a častěji se projevy tvoří na končetinách. Uvažuje se o konstituční odpovědi na různé toxické, mechanické, fyzikální nebo infekční vlivy, dříve se dávalo do souvislosti hlavně s TBC nebo revmatismem. Až u 20 % projevů je prokázáno onemocnění diabetes mellitus (DM). Dle klinického obrazu se mohou vyskytovat různé formy onemocnění (tabulka 1).

Subjektivní potíže nebývají přítomny, projevy nesvědčí. Nejčastější je výskyt na dorzech rukou a nohou, v oblasti nad klouby (hl. prsty), nad extenzorovými plochami končetin, ale mohou být i jinde na těle, včetně kštic. Sekundární změny, např. eroze, ulcerace nebo rozpad, jsou vzácné. Zpravidla se hojí spontánně do 2 let, po drobném poranění léze často dojde k involuci.

Histologie

V histologickém obraze jsou ohraničená ložiska degenerovaného vaziva v korii, obklo-

Obrázek 1. Granuloma pyogenicum



pená palisádovitě uspořádanými histiocyty; někdy nejsou nekrobiotické oblasti zřetelné (intersticiální granuloma annulare). Pro diagnózu je důležitá přítomnost mucinu (alcianová modř).

Hluboká forma – granulomy jsou v hluboké retikulární dermis, mohou zasahovat i do tukové tkáně.

Podkožní forma – granulomy jsou v tukové tkáni.

Diferenciální diagnostika

Lokalizované formy – verrucae planae, **generalizované formy** – lichen planus, sarkoidóza, papulonodulární syfilis, tuberkulitida, **nodulární formy** – acrodermatitis chronica atrophicans, treponematózy, revmatoidní hrboly.

Tabulka 1. Klinický obraz a formy granuloma annulare**Forma lokalizovaná:**

- tuhý, hladký, načervenalý uzlík nebo barvy kůže vzácněji růžový nebo lividní
- postupně narůstá, v centru vklesává a vzniká anulární útvar s periferním valem
- u plně vyvinutých projevů je okrajový val tvořen seskupením tuhých, hladkých papulek, zvýrazní se při natažení kůže
- okrouhlá, serpiginózní ložiska, centrálně vkleslá, velikost 1–5 cm

Forma erytematózní – rozvoj plochých papul z diseminovaných erytémů

Forma ložisková – plošně infiltrovaná zarudlá nebo červenohnědá ložiska, dif. dg. *Necrobiosis lipoidica*

Forma diseminovaná – ženy středního věku, trvající léta, s exacerbacemi, sdružení s DM, projevy symetricky na nekrytých částech těla mnohočetné, drobné, lesklé papulky solitární nebo splývající

Forma nodulární – u dětí, tuhé, nebolestivé hrboly nad dlouhými kostmi končetin a v okolí velkých kloubů, méně často jinde na těle, pomalá regrese, současně mohou být přítomny i jiné formy GA

Terapie

Ložiska mohou po různě dlouhé době mizet spontánně nebo je jejich schopnost resorpce navozena traumatickými vlivy (např. probatorní excize, kryoterapie, injekce sterilní vody, intralezionální aplikace kortikosteroidů nebo lokální kortikosteroidy v okluzi, PUVA). Celkově lze podávat antimalarika, Disulone – dapson, retinoidy, calium jodatum, kortikosteroidy krátkodobě.

Granuloma multiforme

Forma onemocnění je považována za variantu granuloma annulare, vyskytuje se vzácně, častěji v Africe.

Klinický obraz

Klinicky jsou projevy charakterizovány výskytem chronických anulárních erupcí s centrálním vyhojováním s depigmentací. Často bývá přítomno lehké svědění. Predilekční lokalizací je horní část těla (paže, hrudník, záda, krk, hlava).

Histologie

Histologický popis je podobný jako u granuloma annulare, ale často bývají přítomny drobné tuberkuloidní granulomy.

Anulární elastolytický granulom

(syn. Anulární *necrobiosis lipoidica* obličeje nebo hlavy, Miescherův granulom obličeje, aktinický granulom)

Je považováno za variantu granuloma annulare, vyskytuje se zejména na osluněných místech těla.

Klinický obraz

Vznikají anulární ložiska, částečně drobnopapulózní s vyvýšeným okrajem a centrální atrofií.

Histologie

Přítomny jsou epiteloidní granulomy, vícejaderné buňky, rozpad a fagocytóza elastických vláken; v rozsáhlých úsecích elastika chybí.

Necrobiosis lipoidica

(syn. *necrobiosis lipoidica diabetorum*, *granulomatosis tuberculoides pseudosclerodermaformis* – Gottron)

Chronické onemocnění se vznikem ložiskových změn, které jsou podmíněny tvorbou nekrobiotických granulomů. Vyskytuje se asi u 1 % diabetiků a až 50 % pacientů s *necrobiosis lipoidica* (NL) má diabetes mellitus. Predilekční lokalizací je přední plocha bérců, ale ložiska se mohou vyskytovat i na jiných částech těla (obrázek 2). Ve křtici jsou doprovázeny tvorbou alopetických ložisek.

Etiologie, patogenese

Etiologie je neznámá. Častěji jsou postiženy ženy středního věku. U pacientů s NL jsou zjišťovány podobné znaky v HLA systému jako u pacientů s DM, až 40 % s NL má současně DM. Jsou popisovány změny poškození malých cév, hypertrofie bazálních membrán kapilár, někdy s perivaskulárním uložením C3 složky komplementu a imunoglobulinů.

Klinický obraz

Klinicky jsou ložiska nepravidelná, okrouhlá, ostře ohraničená, indurovaná s centrální atrofií nebo sklerotizací. Bez subjektivních obtíží. Onemocnění začíná vznikem okrouhlých erytematózních makul, tuhých papul nebo hrbolků centrifugálně se šířících. Plně vyvinuté ložisko je dobře ohraničené s lehce vyvýšeným okrajem, sytě červené, hnědočervené až lividní, s atroficným žlutohnědým středem, voskového vzhledu s prosvítající cévní kresbou. Při větší fibrotizaci vaziva vznikají ložiska sklerodermiformního charakteru. U 30 % pacientů mohou projevy ulcerovat.

Histologie

Oblasti nekrobiózy v dermis, obklopené palisádovitě uspořádanými histiocyty, zpravidla větší a hlubší než u granuloma annula-

Obrázek 2. *Necrobiosis lipoidica*

re, často ve více vrstvách, postihuje většinou celou dermis; lze prokázat přítomnost tuku v degenerovaných oblastech. Bývá též atrofie epidermis, rozpad elastiky a dilatace cév v horním koriu.

2 formy – granulomatózní varianta s palisádovitým uspořádáním a tuberkulózní varianta s ostře ohraničenými granulomy.

Diferenciální diagnostika

granuloma annulare, cirkumskriptivní sklerodermie, sarkoidóza, lichen sclerosus et atrophicus, ulcerující procesy na bércích.

Terapie

Léčba bývá s malým efektem, aplikují se kortikosteroidy do okluzie nebo intralezionálně. Je nutná kontrola mikrocirkulace podáváním venotonik, rheologik (kys. acetylsalicylová, pentoxyfilin), určitý efekt je popisován s fototerapií (PUVA). Po zhojení ložiska mohou perzistovat hyperpigmentace nebo/i jizvení.

Rheumatismus nodosus

Chronické zánětlivé nebo nezápětivé podkožní hrboly vyskytující se asi u 20 % pacientů s periferní revmatoidní artritidou s charakteristickou lokalizací v paraartikulární podkožní tkáni. Mohou se tvořit i ve vnitřních orgánech.

Etiologie a patogenese

Na vzniku se podílejí cévní změny provázející základní onemocnění.

Klinický obraz

Objektivním nálezem mohou být mnohočetné, podkožní **revmatické hrbolky** vyskytující se nad kostními prominencemi a klouby při akutní polyartritidě (asi u 30 % lidí s revmatoidní horečkou) nebo **revmatoidní hrboly**, velké podkožní hrboly v ulnární oblasti horních končetin, v blízkosti loketních a kolenních kloubů a na prstech rukou u dospělých pacientů s chronickou polyartritidou. Tuhé, pohyblivé uzly mohou dosahovat velikosti od několika

milimetrů po několik centimetrů, mohou erodovat kost. Kůže nad hrboly je beze změny barvy. Při traumatizaci mohou exulcerovat, spontánně někdy tvoří píštěle. Při sekundární infekci je riziko vzniku septické artritida nebo septikemie. Pacienti mají vysoké hladiny revmatoidního faktoru.

Histologie

Nepravidelná, rozsáhlá ložiska fibrinoidně degenerovaného vaziva v dermis, obklopená lemy palisádovitě uspořádaných histiocyty.

Diferenciální diagnostika

Heberdenovy uzly u chronické osteoartridy, juxtaartikulární hrboly, xantomy, hrboly při granuloma annulare a při acrodermatitis atrophicans chronica, mezenchymální tumory, dnové uzly, pseudorevmatoidní uzel.

Terapie

Léčba není většinou nutná. Někdy se aplikují kortikosteroidy intralezionálně, při bolestivých a omezujících projevech je doporučováno chirurgické odstranění.

Erythema induratum Bazin

Etiologie, patogeneze

Projevy vznikají pravděpodobně jako hypersenzitivní reakce při tuberkulóze.

Klinický obraz

Na lýtkách vznikají zánětlivé noduly s tendencí k rozpadu.

Histologie

Lobulární panniculitis, tvorba granulomů s přítomností obrovských buněk Langhansova typu a buněk epitelioidních, granulomatózní vasculitis (arterie a cévy středního kalibru). Uzávěr cév může vést až k ulceracím, nekrotickým a tvorbě lipofagických granulomů.

Terapie

Léčba zahrnuje celkovou terapii antituberkulotiky, při tvorbě vředů je možné aplikovat moderní krycí materiály.

Granulomatózní procesy kolem cizích těles

Častá zánětlivá reakce v okolí cizorodého materiálu proniklého do kůže.

Etiologie a patogeneze

Příčiny mohou být původu endogenního, např. průnik kyseliny močové, rohovina epider-

moidní cysty nebo exogenního, např. injekce, trn, implantáty, Schläfferův tumor (reakce na šicí materiál).

Klinický obraz

Vznikají tuhé papuly, papulopustuly nebo noduly často s purulentní sekrecí a erytematózním okolím. Projevy mohou být erytematózní, červenohnědé nebo barvy kůže. Tvorba vředů nebo píštěl jsou relativně časté.

Histologie

Cizí tělesa (stehy, keratinové hmoty po ruptuře stěny epidermoidální cysty, posttraumatické stavy) vyvolávají chronické záněty s účastí buněk typu kol cizích těles s variabilní hnisavou příměsí.

Diferenciální diagnostika

Pyodermie, nádory, jiná granulomatózní onemocnění.

Silica granulom je chronická reakce na křemičité krystalické látky, které se traumaticky dostaly do podkoží. V popředí obrazu bývá výrazná epitelioidní reakce, takže se obraz může velmi podobat sarkoidóze.

Histologie

Epitelioidní granulomy s obrovskými buňkami, cizorodý opticky aktivní materiál, artefakty způsobené poškozením nože při krájení tkáňových bloků.

Silikonový granulom

Silikonový granulom vzniká při nesprávné aplikaci silikonu (nejčastěji z implantátu), který se dostane do podkožní tkáně.

Histologie

Opticky prázdné dutinky různé velikosti a tvaru, obklopené variabilním zánětem s histiocytární účastí.

Terapie

Léčba spočívá v odstranění cizího tělesa nejčastěji chirurgickou cestou. Lokální antibiotika se používají při sekundární infekci, zánětlivou reakci je možno také ovlivnit protizánětlivými lokálními léčivými přípravky, např. Saloxyl®, Ichtosyl®.

Lichen nitidus

Vzácné onemocnění nejasné etiologie, charakterizované vznikem monomorfních, plochých, lesklých mikropapulek, histologicky podminěných granulomatózním zánětem. Postihuje

děti a mladé dospělé. Predilekční lokalizací jsou paže, penis, volární partie předloktí, hrudník, břicho a krk.

Klinický obraz

Ložiska jsou tvořena diseminovanými nebo ve shlucích uspořádanými monomorfními, plochými, lesklými papulkami velikosti 1 mm, barvy kůže nebo nahnědlé. Při vitropresi mohou šedavě prosvítat. Subjektivně mírné svědění.

Diferenciální diagnostika

Lichen planus, mollusca contagiosa, ploché bradavice, potničky.

Terapie

Nemoc se špatně ovlivňuje. Lokálně jsou aplikovány kortikosteroidy a/nebo fototerapie.

Kožní projevy při M. Crohn

Kožní projevy vznikají na podkladě rozšíření granulomatózního zánětu přímo z oblasti trávicího ústrojí (perianálně, okolo strií, píštěl) nebo na podkladě zánětu nespecifického. Pokud ve vzdálenějších místech – tzv. metastatická Crohnova choroba. Etiologie je neznámá. Předpokládá se granulomatózní reakce na antigeny, které jsou uloženy v kůži.

Klinický obraz

V místě stomii, konečníku nebo píštěle vznikají červené infiltráty, noduly, někdy s tvorbou vředů.

Diferenciální diagnostika

Erythema nodosum, afly, pyoderma gangrenosum, pyostomatitis vegetans, tumory, metastázy do kůže, hluboké mykózy atd.

Histologie

Histologické vyšetření popisuje granulomatózní zánět horní, střední a dolní dermis, tumory, hluboké mykózy atd.

Terapie

Léčba základního onemocnění vede ke zlepšení až zmizení kožních projevů.

Granuloma faciale

Chronické onemocnění s tvorbou perzistujících červených papul, nodulů a infiltrátů na obličeji a hlavě. Etiologie je neznámá, postižení bývají častěji muži ve 4. a 5. dekádě života. Subjektivní potíže mohou být přítomny, jedná se o zvýšenou citlivost a pálení. Vnitřní orgány nejsou postiženy.

Histologie

Epidermis není postižená, subepidermální zóna bez zánětu, na počátku perivaskulárně převážně eozinofilní a neutrofilní leukocyty a ojediněle histiocyty (leukocytární fáze). V iniciační fázi – klasická leukocystoklastická vaskulitida. Později přibývající lymfocyty, plazmatické buňky a mastocyty, ubývají eozinofily, může být přítomen hemosiderin. V pozdním stadiu nastává fibrotizace.

Přímou imunofluorescencí lze objevit depozita IgG, IgM, IgA, C3/C4 v dermoepidermální zóně.

Diferenciální diagnostika

Sarkoidóza, pseudolymfomy, fixní lékové exantémy.

Terapie

Lokální aplikace kortikosteroidů, možná v kombinaci s lokálním anestetikem intraleziálně, kryoterapie, chirurgická elize.

Granuloma gluteale infantum

Granulomatózní zánět vznikající nejčastěji u kojenců jako reakce na léčbu plenkové dermatitidy fluorovanými kortikoidy.

Klinický obraz

Na hýždích vznikají modročervené, okrouhlé nebo oválné hrboly s delší osou v čarách štěpitelnosti kůže.

Terapie

Ke zlepšení kožního nálezu je nutné vysazení kortikosteroidů, aplikace tekutého pudru nebo pudru se zinkem, častá výměna plenek. V době obtíží se nedoporučuje používání jednorázových plenek.

Nemoc kočičího škrábnutí

Onemocnění vznikající po kočičím škrábnutí a průniku gram-negativních bakterií, které lze prokázat ve většině případů (*Bartonella henselae*, *Afipia felis*).

Klinický obraz

Ložiska jsou lokalizována v místě škrábnutí. Hlavním projevem bývá papula nebo nodulus, někdy krytý krustou. Onemocnění může být doprovázeno lymfadenitidou s příznaky generalizace onemocnění. Infekce někdy probíhá pod obrazem erythema nodosum, erythema marginatum, purpury, Sweetova syndromu aj.

Histologie

Velké nekrotizující zánětlivé granulomy s přítomností neutrofilů a tkáňové debris a histiocytárním lemem.

Terapie

Celková antibiotická terapie s aplikací protizánětlivých přípravků.

Závěr

Granulomatózní záněty zahrnují velkou skupinu různých klinických projevů. Etiologie jejich vzniku je často neznámá. Vždy je důležité myslet na to, že kožní změny mohou být také prvním projevem vnitřního onemocnění.

MUDr. Lucie Růžičková Jarešová
Dermatovenerologické oddělení,
FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
lucie.jaresova@centrum.cz

