Ulcerace rtu jako nežádoucí účinek terapie methotrexátem

MUDr. Lucie Zgažarová

Kožní oddělení, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

Následující kazuistika popisuje případ pacientky s dvěma měsíci trvající progredující lézí spodního rtu, histologicky verifikovanou jako EBV pozitivní mukokutánní vřed, související s dlouhodobým užíváním methotrexátu. Mukokutánní vřed indukovaný EBV infekcí je vzácná klinicko-patologická jednotka spojená s imunosupresí rozličné etiologie, významnou roli zde hraje i věkem podmíněná imunosenescence. Vyznačuje se izolovanou ohraničenou kožní a slizniční lézí, má indolentní chování a omezený klinický průběh. Určení správné diagnózy je založeno na anamnestických datech, klinickém průběhu a specifickém histologickém obrazu. V diagnostice nespecifických vředů je vhodné vyšetření přítomnosti EBV, a to buď pomocí imunohistochemie nebo pomocí in situ hybridizace. Prognóza onemocnění byla dosud u většiny pacientů příznivá s regresí léze po vysazení imunosupresivní terapie.

Klíčová slova: vřed, EBV, mukokutánní, methotrexát, imunosuprese.

Mouth ulcer as a side effect of methotrexate therapy

Following case report describes the case of the patient with two month lasting progressive lesion of the lower lip, which was histologically verified as the EBV positive mucocutaneous ulcer corresponding with long-term use of methotrexate. Mucocutaneous ulcer induced by the EBV infection is a rare clinical-pathological unit connected with immunosuppression of various etiology, here an important role has also an age-related immunosenescence. It is characterized by locally isolated cutaneous and mucosal lesion, it has indolent behavior and limited clinical course. Determination of the correct diagnosis is based on anamnestic data, clinical course and specific histological picture. In the diagnosis of non-specific ulcers is appropriate to investigate the presence of EBV virus, either by immunohistochemistry or by in situ hybridization. The disease prognosis has been favorable so far in most patients, with lesion regression after discontinuation of immunosuppressive therapy.

Key words: ulcer, EBV, mucocutaneous, methotrexate, immunosuppression.

Popis případu

V květnu 2019 byla na Kožní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem přeložena 73letá pacientka ze spádového interního oddělení. Zde byla hospitalizována pro akutní renální selhání s dehydratací při nízkém příjmu tekutin na podkladě těžké léze rtu.

Pacientka byla v pravidelné dispenzární péči revmatologa pro séropozitivní revmatickou artritidu, celkově užívala methotrexát v dávce 10 mg/týden po dobu 3 let. Dále v osobní anamnéze uváděla diabetes mellitus 2. typu na PAD,

arteriální hypertenzi na terapii antihypertenzivy, čistou hypercholesterolemii na terapii statiny, paroxysmální fibrilaci síní na trvalé antikoagulaci a stav po tyreoidektomii na substituci. Alergie negovala. Z kožního hlediska byla rodinná anamnéza negativní, matka zemřela v 80 letech na cévní mozkovou příhodu, otec zemřel v 58 letech na zápal plic. Pacientka je soběstačná, bydlí s manželem, je ve starobním důchodu, dříve pracovala jako kuchařka, nekouří, alkohol užívá příležitostně, infekční onemocnění v minulosti neguje, na gynekologii je sledována pravidelně.

Kožní potíže vznikly začátkem března 2019, dle pacientky se zprvu jednalo o drobný puchýř na spodním rtu, který se plnil čirou tekutinou, zasychal do stadia krusty a opakovaně recidivoval. Nález byl bez tendence k hojení. U spádového dermatologa byl celkově předepsán Azitrox 500 mg p. o. po dobu 3 dní, dále lokálně Bactroban ung, lalugen plus crm, všechna terapie bez efektu. Z vezikuly na rtu se postupně stala hemoragická krusta rozšiřující se i na oblast brady, celá léze výrazně mokvala, subjektivně pacientka udávala svědění, bolestivost a s tím související nechutenství. Pro

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lucie Zgažarová, lucie.zgazarova@kzcr.eu
Kožní oddělení, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem
Sociální péče 3316, 400 11 Ústí nad Labem

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2020; 14(1): 36–38
Článek přijat redakcí: 5. 12. 2019
Článek přijat k publikaci: 30. 1. 2020

podezření na malignitu byla doporučena radikální excize spojená s plastickou operací spodního rtu, kterou pacientka odmítla. Ve spádové ORL ambulanci byl nasazen celkově Herpesin p. o. v dávce 400 mg 5x denně na 10 dní. Tato léčba byla však také bez efektu, proto byla cestou ORL ambulance provedena probatorní kožní excize z projevu na dolním rtu. Histologický nálezn popisoval malé dobře diferencované lymfocyty, s příměsí velkého množství eozinofilních granulocytů, zcela ojediněle byly prokázány velké buňky s nepravidelnými hyperchromními jádry. Infiltrát byl situovaný na výrazně vaskulárním pozadí. Imunohistochemické vyšetření prokázalo smíšený T a B-infiltrát, B-buňky tvoří distinktní noduly, velké buňky vykazovaly pozitivitu CD20 a PAX5B, částečně bcl6 a negativitu CD10. Malobuněčná komponenta exprimovala CD4. Pomocí PCR detekce byla prokázána pozitivita EBV.

Histologický nálezn byl uzavřen odečítajícím dermatohistopatologem jako „suspektní EBV pozitivní mukokutánní ulcerace, určitý problém tvoří relativně blandní infiltrát s přítomností pouze ojedinělých atypických buněk.“

Pro akutní renální selhání s dehydratací při nízkém příjmu tekutin na podkladě léze rtu byla pacientka nejdříve hospitalizována ve spádovém interním oddělení. Vstupně zde byla laboratorně zjištěna pancytopenie, velmi suspektně při úzu methotrexátu. Za hospitalizace byla podána erymasa a methotrexát byl z chronické medicíny vysazen. Po stabilizaci stavu byla pacientka přeložena na naše dermatologické pracoviště. Při příjmu na oddělení byla popsána na červeni spodního rtu pevně lpící černá krusta o velikosti 3–4 cm, na spodině patrna mokvajících eroze nepravidelného tvaru, další mnohočetné povrchové ulcerace na vnitřní straně spodního rtu, na bukalních sliznicích bělavé povlázky (viz obr. 1).

Na našem oddělení bylo vysloveno podezření na souvislost histologicky verifikované EBV pozitivní mukokutánní ulcerace s imunosupresí, v tomto případě s dlouhodobým užíváním methotrexátu, což potvrdil i odečítající dermatohistopatolog. Vzhledem k nálezu pancytopenie za hospitalizace na spádovém interním oddělení jsme doplnili hematologické konzilium se závěrem: po vysazení methotrexátu došlo k úpravě počtu leukocytů i neutrofilů, výraznému zlepšení anémie, i k úpravě počtu trombocytů, nyní spíše reaktivní trombocytóza (leukocyty 4,1, erytrocyty 3,15, trombocyty 477, neutrofilů rel. 0,256,

Obr. 1. Pacientka při příjmu

Obr. 3. Dva týdny po vysazení methotrexátu

Obr. 2. Týden po vysazení methotrexátu

Obr. 4. Dva měsíce po vysazení methotrexátu

eozinofily rel. 0,151, bazofily rel. 0,020, monocyty rel. 0,269, lymfocyty rel. 0,304), doporučujeme methotrexát do medicíny již nevracet. Dále jsme dle hematologického doporučení zahájili suplementaci kyseliny listové a železa (železo 10,5, ferritin 292,2, vitamin B12 964, folát 3,6). V dalších laboratorních odběrech došlo k postupnému zlepšování hodnot (leukocyty 8,6, erytrocyty 3,33, trombocyty 528, glykemie 5,62, kreatinin 97, urea 4,4). K vyloučení deficitu protilátkové imunity a autoimunitních bulózních dermatóz byly provedeny imunologické odběry (imunoglobuliny IgG, IgA, IgM, dále anti-EBM, anti-ICS, gliadin, cIgE) – všechny tyto odběry byly v normě. Ve stěru z bukalní sliznice i ze rtu vykultivována *Candida albicans* a *Streptococcus viridans*, což bylo ošetřováno lokálně nystatinovou suspenzí. K vyloučení ni-

trobřišní a mediastinální lymfadenopatie jsme doplnili RTG s+p a UZ vyšetření břicha, které bylo bez výraznějších patologií či neoplázie, popsána bilaterálně mírná atrofie ledvin s cystami. Po vysazení methotrexátu a na lokální léčbě topickými antimykotiky a roztoky organických barviv došlo zcela ke zhojení ulcerace na zevní straně dolního rtu, zmenšení ulcerací v dutině ústní a na vnitřní straně rtu o cca 50 % (viz obr. 2, 3). Pacientka byla dimittována v celkově dobrém stavu domů po 14 dnech hospitalizace.

Na kontrolu po 2 měsících se pacientka dostavila spokojená, zcela zhojená, bez subjektivních potíží a s chutí k jídlu (viz obr. 4). Během celé doby negovala recidivu projevů. Nadále je ve sledování revmatologa, dle dokumentace methotrexát do terapie nevrácen, ponechána

stabilní dávka Metypredy 4 mg 1 tbl obden, pacientka je stabilizovaná, bez kloubních obtíží.

Diskuze

EBV-pozitivní mukokutánní vřed (EBV-MKV) je relativně nedávno popsaná klinicko-patologická jednotka. První publikace z roku 2010 se věnovala souboru 26 pacientů, medián věku 77 let, s ohraničenou solitární ulcerózní lézí, nejčastěji na sliznici orofaryngu, dále pak na kůži a na sliznici gastrointestinálního traktu. Devět těchto pacientů užívalo imunosupresivní terapii azathioprinem, methotrexátem nebo cyklosporinem A. U zbývajících nemocných se jednalo o tzv. věkem podmíněnou imunosenesescenci. U žádného pacienta nebyla přítomna systémová lymfoproliferativní choroba. Histologický obraz byl u všech lézí podobný a v zásadě odpovídal dobře ohraničenému nespecifickému vředu. Léze byly charakterizovány polymorfním zánětlivým infiltrátem v korii složeným převážně z lymfocytů (T-řady) a z velkých atypických buněk – imunoblastů (typu Reed-Sternbergových buněk), dále z eozinofilů či granulocytů. Imunoblasty vykazovaly fenotyp B-buněk s expresí CD30, CD10, MUM1, LMP a variabilně PAX5 a OCT-2. Imunohistochemicky byla ve velkých buňkách prokázána pozitivita EBV a EBER (Epstein-Barr encoding region) pomocí in situ hybridizace. Průběh onemocnění byl příznivý. U všech lézí způsobených iatrogenním poškozením imunosupresivou došlo po upravení imunosupresivní léčby postupně k regresi léze.

LITERATURA

1. Dojcinov SD, et al. EBV positive mucocutaneous ulcer – a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3): 405–417.
2. Attard AA, et al. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer of the oral cavity: the importance of having a detailed clinical history to reach a correct diagnosis. *Oral*

Incidence tohoto onemocnění se nedá zcela jistě určit, protože některé léze mohou spontánně ustupovat, aniž by byly histologicky vyšetřeny. Po primární infekci v raném věku virus Epstein Barrové perzistuje v latentní formě v B-buňkách většiny dospělých. Imunosuprese poté umožňuje reaktivaci infekce EBV. Konkrétně methotrexát přímo indukuje replikaci EBV pomocí aktivace virových časných promotorů. Ve většině případů EBV-MKV s iatrogenní imunosupresí měli pacienti také v pokročilém věku, což naznačuje, že imunosenescence spojená s věkem je predispozičním faktorem pro rozvoj nemoci. Klinicky se onemocnění projevuje ostře ohraničeným vředem sliznic a/nebo kůže, většinou se jedná o solitární lézi, vícečetné lokalizace se projevují u 17 % pacientů. Nově byly hlášeny i případy s heterogenním klinickým průběhem, často vyžadující agresivní terapii. Primární lokalizací je sliznice orofaryngu, méně často kůže a dále gastrointestinální trakt. Tyto lokality odráží prvotní místo inokulace EBV.

Histologický obraz odpovídá dobře ohraničenému nespecifickému vředu, polymorfní zánětlivý infiltrát sestává převážně z T-lymfocytů a imunoblastů, variabilní je nález angioin vazie a nekrózy tkáně. Imunohistochemicky tyto buňky konstantně exprimují CD30, CD10, MUM-1, PAX5, OCT-2. Pomocí in situ hybridizace zjišťujeme pozitivitu EBV a EBER. Diferenciální diagnostika zahrnuje zejména Hodgkinovu chorobu a event. lymfomatoidní granulomatózu. Průběh onemocnění bývá příznivý, bez nutnosti speci-

fické terapie. U pacientů s iatrogenně navozenou imunosupresí dochází po vysazení či snížení dávek imunosupresiv, což je prvním krokem terapie, k regresi a zhojení vředů. Výskyt EBV pozitivního mukokutánního vředu je poddiagnostikován, jednak z důvodu možných spontánních regresí, jednak i proto, že na histologické žádance od klinika často chybí údaj o imunosupresi a léze je poté uzavřena jako nespecifický vřed. Při diagnostice „nespecifických“ vředů u starších nebo imunosuprimovaných nemocných je doporučeno zjišťování přítomnosti EBV buď pomocí imunohistochemie, nebo pomocí in situ hybridizace. Věk je důležitým etiologickým faktorem, vzhledem ke všeobecnému stárnutí populace a také z důvodu zvyšujícího se počtu imunosuprimovaných pacientů musíme v klinické praxi pomýšlet i na narůstající počet lézí způsobených infekcí EBV.

Závěr

V případě naší pacientky s lézí na spodním rtu bylo histologicky potvrzeno, že se jedná o EBV pozitivní mukokutánní vřed. Jako etiologický faktor byl z medikace vysazen methotrexát, který pacientka užívala celkem 3 roky z revmatologické indikace. Po vysazení vyvolávajícího faktoru došlo ke kompletnímu zhojení léze. Při výskytu atypických mukokutánních vředů u starších pacientů bychom měli vyšetřit možnou EBV infekci a zvážit souvislost s imunosupresivní terapií.

že... Čes.-slov. Patol. 2013; 49(2): 59–66. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-patologie/2013-2-2/monitor-aneb-nemelo-by-vam-uniknout-ze-40432/download?hl=cs>

3. Roberts TK, Chen X, Liao JJ. Diagnostic and therapeutic challenges of EBV-positive mucocutaneous ulcer: a case report and systematic review of the literature. *Exp Hematol Oncol*. 2016; 5: 13.
4. Dušková J. Monitor, aneb nemělo by Vám uniknout,

Dlouhodobě usilujeme o společensky odpovědný přístup k našemu podnikání. Důkazem je titul:

Odpovědná firma roku 2019 Olomouckého kraje

SOLEN MEDICAL EDUCATION