

Nejčastější primární jizvící alopecie

Říčař J.

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň
přednosta prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc.

SOUHRN

Primární jizvící alopecie jsou vzácná onemocnění způsobující nevratné poškození vlasových folikulů vedoucí k jizvení a trvalé ztrátě vlasů. Je uvedena aktuální klasifikace založená na dominujícím zánětlivém infiltrátu, epidemiologie, etiopatogeneze a diagnostický postup u těchto chorob a popsány nejčastější klinické jednotky zahrnující klasický lichen planopilaris, Graham-Little syndrom, frontální jizvící alopecii, chronický kožní lupus erythematosus, pseudopelade Brocq a folliculitis decalvans.

Klíčová slova: alopecie – jizvící – primární – klasifikace – etiopatogeneze – diagnostika – klinický obraz – léčba

SUMMARY

The Most Common Primary Cicatricial Alopecias

Primary cicatricial alopecias are an uncommon group of disorders causing irreversible damage to hair follicles leading to scarring and permanent hair loss. The current classification based on the type of predominant inflammatory cellular infiltrate, epidemiology, pathogenesis and diagnostic approach is presented and the most common clinical entities including classic lichen planopilaris, Graham-Little syndrome, frontal fibrosing alopecia, chronic cutaneous lupus erythematosus, classic pseudopelade of Brocq and folliculitis decalvans are discussed.

Key words: alopecia – cicatricial – primary – classification – pathogenesis – diagnostics – clinical characteristics – therapy

Čes-slov Derm, 87, 2012, No. 3, p. 83–91

ÚVOD

Primární jizvící alopecie tvoří různorodou skupinu onemocnění, u kterých jsou vlasové folikuly cílem zánětlivé reakce vedoucí k trvalé ztrátě vlasů. Klinicky je tento děj charakterizován ztrátou vlasů i viditelných folikulárních ústí, histologicky většinou náhradou folikulárních struktur jizevnatou tkání. Ztráta vlasů je zhoršena často recidivujícím a progredujícím onemocněním s nevratným průběhem a má výrazný dopad na psychiku a kvalitu života pacienta. Vzhledem k nesourodé terminologii, dosud ne zcela objasněné patofyziologii, vzácnému výskytu a nedostatku klinických studií jsou primární jizvící alopecie diagnosticky i terapeuticky velmi složitým onemocněním. Cílem dermatologa je včasnou terapií zabránit další progresi onemocnění a zmírnit potíže pacienta.

KLASIFIKACE

V současné době je nejčastější a všeobecně akceptovaná klasifikace primárních jizvících alopecií založená na dominujícím zánětlivém infiltrátu patrném při histopatologickém vyšetření. V roce 2001 byla vytvořena skupinou odborníků na podnět North American Hair Research Society (NAHRS). Tato klasifikace používá dělení na skupinu onemocnění s převahou lymfocytů, neutrofilů, se smíšeným zánětlivým infiltrátem a nespecifická onemocnění (tab. 1) [4, 5, 7–9, 14, 15, 17, 22, 30]. S přibývajícími poznatky o patofyziologii těchto onemocnění se

Tabulka 1. Klasifikace primárních jizvících alopecií

Převažující zánětlivý infiltrát	Onemocnění
Lymfocyty	chronický kožní (diskoidní) lupus erythematosus lichen planopilaris: klasický lichen planopilaris frontální jizvící alopecie Graham-Little syndrom pseudopelade Brocq centrální centrifugální jizvící alopecie alopecia mucinosa keratosis follicularis spinulosa decalvans
Neutrofily	folliculitis decalvans disekující cellulitis/folliculitis (perifolliculitis abscedens et suffodiens)
Smíšený	folliculitis (acne) keloidalis folliculitis (acne) necrotica erozivní pustulózní dermatóza
Nespecifický	výsledný stav více onemocnění

Převzato podle North American Hair Research Society (NAHRS) [15].

předpokládá, že bude v budoucnu vytvořena nová klasifikace, která spíše než morfologii zohlední vlastní děje vedoucí ke vzniku těchto chorob [7, 14].

EPIDEMIOLOGIE

Incidence primárních jizvících alopecií není známa. Podle dostupných údajů je jizvící alopecie diagnostikována ve specializovaných trichologických centrech u přibližně 3–7 % pacientů. Poměr lymfocytárních alopecií k neutrofilním se odhaduje na 4 : 1 [4, 17, 22]. Lymfocytární alopecie jsou častější u žen, neutrofilní u mužů. Mezi nejčastější lymfocytární alopecie patří lichen planopilaris, chronický kožní lupus erythematoses a pseudopelade Brocq. Nejčastější neutrofilní alopecie je folliculitis decalvans. Některé jizvící alopecie jsou popisovány častěji u jednotlivých věkových skupin (např. frontální jizvící alopecie u postmenopauzálních žen). Jiné jizvící alopecie jsou častější u černochů (např. akne keloidalis, centrální centrifugální jizvící alopecie) [4, 9, 17, 22].

ETIOPATOGENEZE

Přesný mechanismus vzniku není v současné době znám u žádné z primárních jizvících alopecií. Dosud bylo určeno několik základních patofyziologických procesů, které mají vliv na vznik těchto onemocnění. Jejich podíl u jednotlivých chorob, podrobný průběh a vyvolávající příčiny jsou předmětem výzkumu. Byly popsány níže uvedené děje, které se mohou podílet na patogenezi těchto chorob.

Ztráta imunitně privilegované tkáně

Vlasový folikul je místem relativně snadného vstupu infekce přes kožní bariéru a je tomuto riziku fyziologicky přizpůsoben velmi účinným komplexním obranným mechanismem. Na druhé straně je metabolicky velmi aktivním místem dělení a růstu buněk při vlasovém cyklu i hojení ran. V rámci udržení rovnováhy imunitních dějů je vytvořen složitý autoregulační systém, který v některých částech vlasového folikulu získává až charakter imunoprivilegované tkáně. V těchto oblastech byla popsána snížená exprese HLA typu I a II, produkce molekul s imunosupresivním účinkem a nově i exprese specifických buněčných receptorů tkáňové tolerance (glykoprotein CD200 – tzv. „no danger signal“) [4, 7, 9, 14, 17]. Předpokládá se, že porucha této imunitní tolerance vůči autoantigenům se v oblasti vlasového bulbu podílí na vzniku alopecia areata, v oblasti kmenových buněk zárodečné zóny na vzniku primárních jizvících alopecií [7]. Současně ale některé nové poznatky podporují hypotézu, že i pokud dojde ke ztrátě imunitní tolerance, existují mechanismy k jejímu obnovení a tedy, že k vzniku autoimunitního onemocnění je třeba dalších, dosud málo specifikovaných faktorů. Není také zcela jasné, zda selhání mechanismů udržujících imunoprivilegovanou tkáň je příčinou vzniku onemocnění, nebo je následkem probíhajícího zánětu [7, 14].

Poškození folikulárních kmenových buněk

Postižení folikulárních kmenových buněk v oblasti zárodečné zóny vlasového folikulu (v místě úponu m. arrector pili do zevní vlasové pochvy – tzv. „bulge“ zóna) zánětem se zdá být klíčovým dějem při vzniku primárních jizvících alopecií. Tento předpoklad podporuje mimo jiné přítomnost zánětlivého infil-

trátu v okolí zárodečné zóny a distálněji v oblasti isthmus a infundibula vlasového folikulu. Obdobný infiltrát je popisován také u dalších alopecií, provázených ireverzibilní ztrátou vlasů (dlouhotrvající androgenetická alopecie a akutní GvHD). Tento stav je v kontrastu s typicky peribulbárním infiltrátem (bez postižení zárodečné zóny) u reverzibilní alopecia areata. Některé nové poznatky ukazují, že epiteliální kmenové buňky v zárodečné zóně pravděpodobně nemusejí být probíhajícím zánětem přímo zničeny, ale dochází nejdříve k dočasné a následně k trvalé ztrátě jejich regenerační funkce. Vzhledem k jizvení kůže v okolí vlasového folikulu je postižení folikulárních kmenových buněk sice pravděpodobně klíčovým, ale ne jediným patologickým procesem [5, 7–9, 14, 17, 30].

Poškození struktur vlasového folikulu

U některých jizvících alopecií bylo prokázáno cytotoxické působení buněk perifolikulárního infiltrátu. Zánětlivý infiltrát se podílí na produkci řady prozánětlivých cytokinů, chemotaktických adhezivních molekul a na zvýšené indukci apoptózy ve strukturách vlasového folikulu [7, 14].

Další mechanismy

S ohledem na výsledky studií na zvířecích modelech je zvažována primární porucha funkce mazové žlázy s následným retrográdním růstem vlasu a poškozením vlasového folikulu. Tento děj zatím nebyl u lidí prokázán. Pro hypotézu ale svědčí mimo jiné snížená exprese genů potřebných pro regulaci metabolismu lipidů u lichen planopilaris (viz níže) [7, 12, 14, 17].

In vitro a na zvířecích modelech byla prokázána zvýšená sekrece stresových neurogenních peptidů s komplexním prozánětlivým účinkem na vlasový folikul. Jejich význam v průběhu onemocnění se předpokládá, ale dosud nebyl u lidí prokázán. Podíl epiteliálně-mezenchymální transformace (EMT) epitelových buněk vlasového folikulu na vzniku těchto onemocnění dosud nebyl objasněn [7, 12–14].

Je pravděpodobné, že na vzniku některých primárních jizvících alopecií se uplatňují vnější vlivy. Z infekčních agens je nejčastěji uváděn *Staphylococcus aureus* u folliculitis decalvans. Chronická traumatizace pak u centrální centrifugální jizvící alopecie žen afrického původu a acne keloidalis. Některé primární jizvící alopecie (lupus erythematoses, alopecia mucinosa a další) mohou být vyvolány léky. Genetická dispozice byla zatím prokázána u X-vázané keratosis follicularis spinulosa decalvans, u dalších onemocnění byly zatím popsány jen sporadické případy rodinného výskytu [4, 7, 14, 17].

DIAGNOSTICKÝ POSTUP

1. Anamnéza

V anamnéze se zaměřujeme na začátek a vývoj onemocnění, subjektivní potíže (svědění, pálení, bolest), věk pacienta, celkové potíže, přítomnost kožního nálezu jinde než ve křtici, celkovou i lokální léčbu a způsob úpravy účesu [4, 9, 17].

2. Klinické vyšetření

Při klinickém vyšetření zvažujeme diagnózu jizvící alopecie, především pokud je patrná ztráta folikulárních ústí. Diagnózu podporují známky zánětu (erytém, šupení), přítomnost jizvení, atrofie, hyperpigmentace, pustuly, růst vlasů v trsech, perifolikulární hyperkeratóza a pozitivní trakční test s anagenními vlasy. Hodnotíme také charakter jizvení – ložiskové, retikulární nebo postihující centrální či frontální oblast křtice [4, 9, 13, 17].

3. Dermatoskopické vyšetření

Výhodné je při sledování výše uvedených změn využít ruční případně digitální dermatoskop. Hodnotíme například červené tečky u diskoidního erythematu, perifolikulární erytém a hyperkeratózu u lichen planopilaris nebo trsy vlasů u folliculitis decalvans. Dermatoskopie bez imerze „suchá trichoskopie“ lépe zobrazí hyperkeratózy a šupení [10, 18, 27]. Diagnostiku usnadní nálezy specifických kožních změn jinde než ve kštici (např. lupus erythematoses, lichen planus) [4, 9, 13, 14, 17].

4. Fotodokumentace

Výhodné je dokumentovat rozsah onemocnění fotograficky a odhadem rozsahu postižení kštice v procentech. Při podezření na bakteriální či mykotickou infekci se uplatní příslušná vyšetření [4, 9, 17].

5. Trichogram a trakční test

Při vyšetření trichogramu a trakčním testem může být v okrajích aktivních ložisek zjištěn výpád anagenních vlasů [4, 9, 13, 17].

6. Histopatologické a imunofluorescenční vyšetření

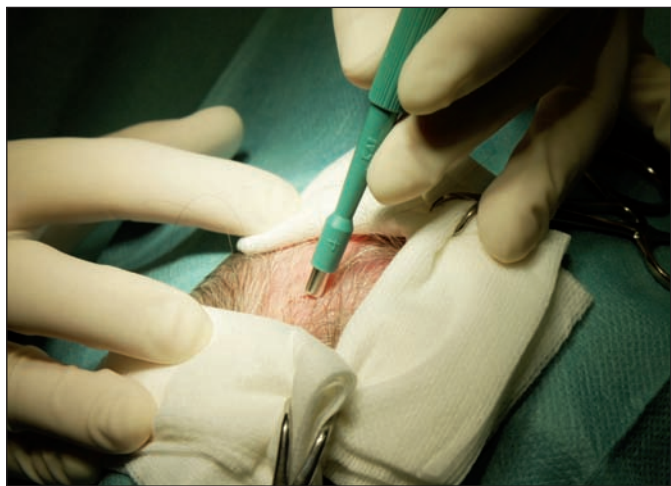
Histopatologický nálezy určují charakter převažujícího infiltrátu, onemocnění je pak klasifikováno podle dalších histologických, hlavních klinických a dermatoskopických znaků. Především k odlišení chronického kožního lupus erythematoses a lichen planopilaris lze diagnózu zpřesnit přímou imunofluorescencí [2, 4, 5, 7–10, 13, 14, 16, 17, 20, 21–23, 30].

7. Nové metody

Podle dosud publikovaných prací se zdá, že v budoucnu bude diagnostika jizvicích alopecií výrazně usnadněna a zpřesněna zavedením analýz genové exprese v biotických vzorcích. Genetická vyšetření také pravděpodobně objasní mechanismy vedoucí ke vzniku těchto onemocnění [7, 13, 14].

HISTOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Pokud má histologické vyšetření napomoci diagnóze, měla by být biopsie odebrána z okraje aktivního alopetického ložiska a zavzít několik dosud přítomných vlasových folikulů. Odběr z centra léze, respektive z ložiska bez vlasových folikulů, většinou ukáže jen přítomnost jizvení bez možnosti bližšího určení diagnózy onemocnění [9, 17, 20–22]. Biopsie by měla být orientována šikmo k povrchu kůže a paralelně s vla-



Obr. 1. Probaturní excize paralelně s růstem vlasů

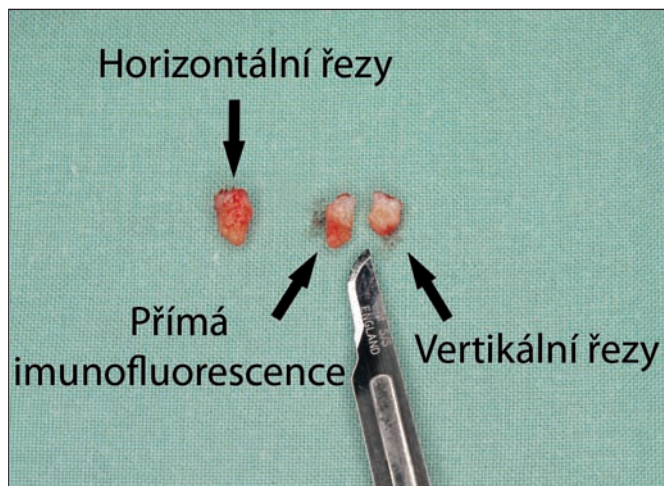
sovými folikuly, aby nedošlo k jejich protěti řezem (obr. 1). Excize by měla dosahovat do podkožní tukové tkáně. Jsou popsány dva postupy:

1. Odběr běžné 4mm biopsie k vertikálním řezům.
2. Odběr dvou vzorků o velikosti 4 mm.

Bylo popsáno několik technik zpracování těchto dvou vzorků. Většinou je při barvení hematoxylinem a eozinem jeden ze vzorků zpracován v horizontálních (transverzálních) řezech, druhý v běžných vertikálních řezech. V případě podezření na onemocnění s očekávaným imunofluorescenčním nálezem (nejčastěji chronický kožní lupus erythematoses) je vzorek určený k vertikálním řezům rozdělen na dvě poloviny. Jedna část je zpracována pro vyšetření přímou imunofluorescencí, druhá vertikálními řezy s hematoxylinem a eozinem (obr. 2) [4, 5, 8, 9, 13, 14, 17, 21, 22, 28].

V některých případech je přínosné barvení na mucin nebo PAS. Barvení na elastiku (Verhoeff-van Gieson) může charakterem elastických vláken v jizvě napomoci diagnóze i při biopsiích starších alopetických ložisek s minimem jiných diagnostických histopatologických znaků [9, 20–22]. Charakteristickým histologickým znakem je přítomnost vazivové tkáně, která postupně nahrazuje vlasový folikul. Je hodnocen především zánětlivý infiltrát v oblasti zárodečné („bulge“) zóny vlasového folikulu a distálně od ní. Zárodečná zóna může být snáze histologicky identifikována při výběžku zevní vlasové pochvy (tzv. „folikulární trochanter“) [9, 24]. Při popisu horizontálních řezů poskytuje nejvíce informací řez v úrovni isthmus vlasových folikulů [9, 20, 21].

Histologická diagnóza je velmi obtížná, v pozdních stádiích onemocnění někdy není možné diagnózu stanovit. V případě správně indikované a provedené biopsie histopatologické vyšetření ve většině případů určí alespoň povahu zánětlivého infiltrátu a umožní zařazení jizvicí alopecie do jedné z výše uvedených skupin [4, 8, 9, 13, 17, 20, 21]. V rámci jednotlivých skupin jsou však histologické obrazy některých onemocnění velmi podobné, nebo konkrétní vzorek neukazuje znaky, které by umožnily diagnózu blíže specifikovat. V takových případech je snaha poskytnout k diagnostické rozvaze alespoň charakter histopatologického nálezu s popisem typu, místa a rozsahu zánětlivého infiltrátu, změn mazových žláz a vlasového folikulu. V nejasných případech může být histologické vyšetření opakováno [9, 13, 17, 20].



Obr. 2. Vzorky na horizontální a vertikální řezy a přímou imunofluorescencí

PRIMÁRNÍ JIZVÍCÍ ALOPECIE S PŘEVAHOU LYMFOCYTŮ

Chronický kožní (diskoidní) lupus erythematoses

Diskoidní lupus erythematoses (DLE) je někdy uváděn jako synonymum, někdy jako forma chronického kožního erythematu způsobující jizvící alopecii. Jde o chronické zánětlivé onemocnění na autoimunitním podkladě. Ze všech primárních jizvících alopecií je etiologie a patogenese nejlépe objasněna a zabývá se jí řada publikací [4, 5, 8–10, 17, 20, 30]. Postiženy jsou především ženy mezi 20.–40. rokem života. Jde o nejčastější primární jizvící alopecii u černochů [6]. U dětí je onemocnění vzácné. U 5 % nemocných (častěji u dětí) může dojít k rozvoji systémového lupus erythematoses (SLE), většinou do tří let od vzniku onemocnění [4, 5, 17, 23]. Nález diskoidního erythematu ve kštici je popisován přibližně u 10 % pacientů se SLE [10, 17]. Pacienti udávají kromě výpadu vlasů pálení, svědění a bolest ložisek. Nejdříve dochází ke vzniku drobného erytematózního ložiska, které se šíří do stran a vytváří charakteristický diskoidní tvar lézí (obr. 3). Typická je přítomnost folikulární hyperkeratózy „folikulárních zátek“ a někdy i šupin, na kterých jsou po odtržení patrné špičaté folikulární čepy podobné kartáčku [4, 8, 10, 17, 23]. Je pozitivní trakční test s anagenními vlasy. S progresí nálezu ustupuje erytém, projevy se hojí jizvením, teleangiektaziemi a posuny pigmentu, někdy dochází k atrofii [4, 5, 6, 8, 10, 17, 23, 30]. Maximum projevů u aktivního onemocnění je patrné v centrech chorobných ložisek, což napomůže k odlišení od lichen planopilaris, u kterého se projevy nachází převážně na okrajích alopetických ložisek (obr. 4a) [17]. Při klinickém vyšetření je třeba pátrat po ložiscích erythematu jinde po těle a vyloučit systémové onemocnění. V ložiscích chronického erythematu může docházet ke vzniku spinaliomu, proto je doporučováno biopsovat všechna ulcerovaná nebo suspektní hyperkeratotická ložiska (obr. 4b) [4, 17, 23]. Diskoidní lupus erythematoses je chronické onemocnění



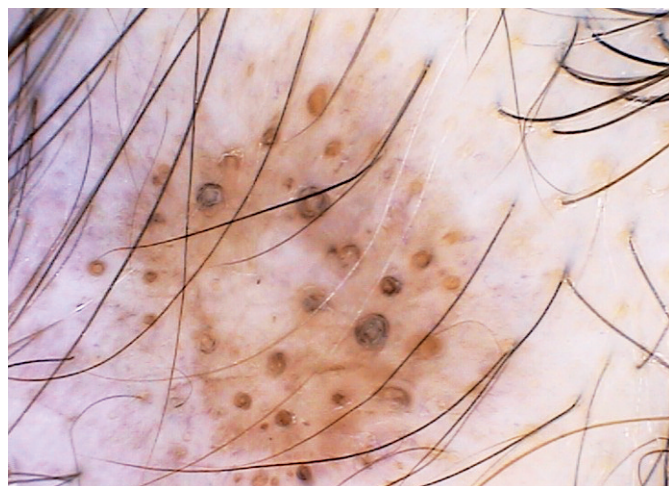
Obr. 3. Diskoidní lupus erythematoses



Obr. 4a. Diskoidní lupus erythematoses, klinický obraz



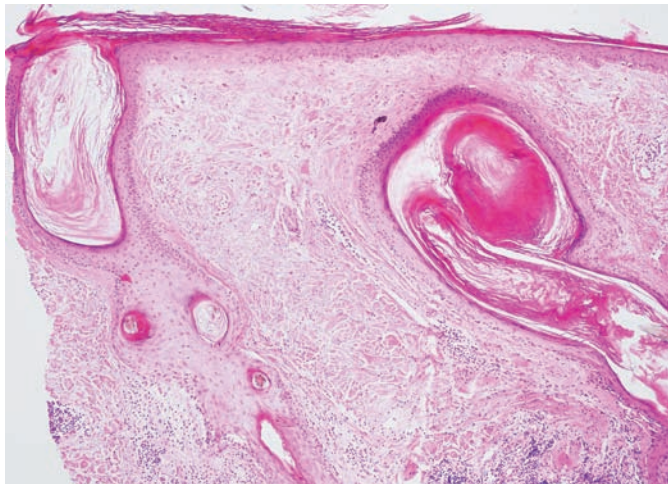
Obr. 4b. Diskoidní lupus erythematoses, hyperkeratózy v jizevnatém ložisku



Obr. 4c. Diskoidní lupus erythematoses, dermatoskopický obraz (zvětšeno 20krát)

s obdobími exacerbace a remise, až u poloviny nemocných dochází do čtyř let ke spontánní remisi [17, 23]. U 60 % pacientů je fotosenzitivita, bývá pozitivita ANA protilátek [4, 6, 17, 23]. V dermatoskopickém obraze nacházíme u aktivního onemocnění charakteristické červené tečky odpovídající rozšířenému folikulárnímu ústí s keratinovou zátkou, dilatovanými kapilárami a extravazáty erytrocytů v okolí. U pokročilého onemocnění je patrná především ztráta folikulárních ústí folikulární keratinové zátky a olupování (obr. 4c) [8, 10].

Histologický nález je charakteristický a je podrobněji popsán v četných publikacích. Nacházíme lymfocytární infiltrát a vakuolární degeneraci bazální vrstvy folikulárního epitelu především v oblasti infundibula a isthmu. Cytoidní (Civateho) tělíska jsou méně častá než u lichen planopilaris. Bývá zastižen povrchový i hluboký periadnexální a perivaskulární infiltrát, někdy infiltrát v okolí musculus arrector pili. Častá je folikulární hyperkeratóza, zesílení bazální membrány a zvýšené množství mucinu v dermis a extravazáty erytrocytů (obr. 5) [4, 6, 8, 10, 17, 20, 21, 23, 28, 29]. V barvení na elastiku je u starších ložisek patrná difuzní ztráta elastických vláken v dermis (na rozdíl od povrchové, klínovité jizvy a zachovalých vláken elastinu mezi vlasovými folikuly v dermis u rozvinutého lichen planopilaris) [4, 9, 17, 22].

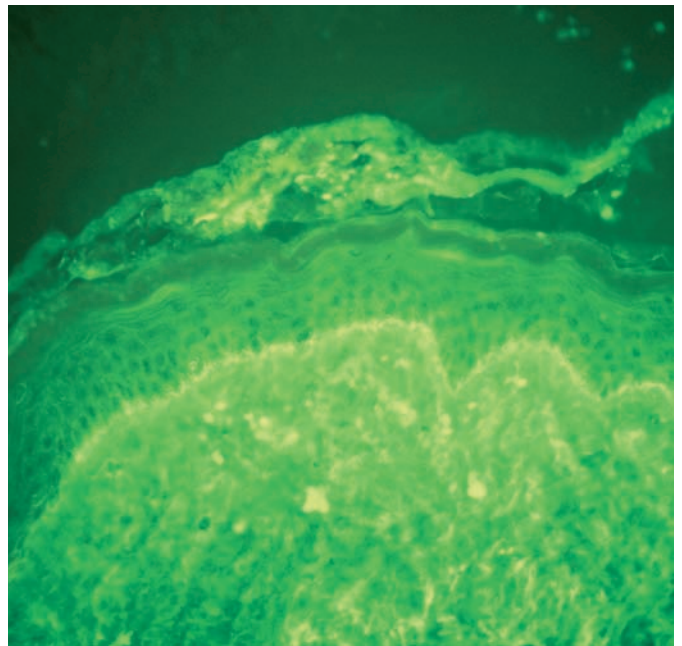


Obr. 5. Diskoidní lupus erythematosus (HE, původní zvětšení 100krát)

V přímé imunofluorescenci se tvoří především lineární uspořádaná granulární depozita IgG, IgM a C3 složky komplexu v dermo-epidermálním rozhraní tzv. „lupus band“ (obr. 6) [4, 10, 17, 23, 28]. Globulární depozita IgM, reprezentující cytoidní tělíska (tj. apoptotické keratinocyty), jsou méně častá než u lichen planopilaris [20].

V lokální léčbě jsou první linií silné topické nebo intralezionální kortikosteroidy, jako druhou linií lze zkusit lokální 0,1% takrolimus nebo pimekrolimus dvakrát denně. Při neúspěchu lokální terapie se doporučuje přidat celkově antimalarika. Je uváděn především hydroxychlorochin u dospělých v dávce 200 až 400 mg za den, u dětí v dávce 4–6 mg na kilogram a den. Do nástupu účinku antimalarik jsou někdy současně po dobu 8 týdnů podávány perorální kortikosteroidy. Efekt antimalarik posuzujeme po šesti měsících terapie. Za druhou linií systémové léčby jsou vzhledem k častějším nežádoucím účinkům považovány perorální retinoidy, především izotretinoin v dávce 1 mg na kilogram a den (acitretin je méně vhodný) [4, 8, 17]. V dalších liniích byla popsána řada částečně úspěšných léčebných režimů (thalidomid, dapson, metotrexát, mykofenolát mofetil, azathio-

prin a jiné). Důležité je důsledně dodržovat fotoprotekci (s ochranou proti UVB i UVA). Ke vzniku nových nebo zhoršení stávajících ložisek může přispívat Koebnerův fenomén, je proto vhodné vyvarovat se traumatizace kůže při úcesu [4, 10, 17]. Kouření snižuje účinnost antimalarik, proto je při léčbě antimalariky doporučováno omezit nebo lépe zcela přestat kouřit [4, 8, 17]. Na rozdíl od ostatních primárních jizvících alopecií je ztráta vlasů částečně reverzibilní, léčba by tedy měla být zahájena bez prodlení [4].



Obr. 6. Diskoidní lupus erythematosus, přímá imunofluorescence, jemně zrnitá depozita IgG v dermo-epidermálním rozhraní – „lupus band“

Lichen planopilaris

Lichen planopilaris (LPP) je považován za variantu lichen planus [4, 11, 17, 23]. Jde pravděpodobně o nejčastější primární jizvící alopecii. V současné době se lichen planopilaris rozděluje na tři klinické formy: klasický lichen planopilaris, frontální jizvící alopecii a syndrom Graham-Little [4, 5, 8, 9, 11, 17, 22, 30]. Nově popsanou klinickou jednotkou je jizvící alopecie s predilekčním rozložením („fibrosing alopecia in a pattern distribution“). U tohoto onemocnění je autoimunitní zánětlivá reakce namířena výhradně proti miniaturizovaným sekundárním velusovým vlasům u pacientů s androgenetickou alopecií [4, 17].

Mechanismus vzniku onemocnění není dosud zcela objasněn. Byl popsán vznik lichen planopilaris po některých léčích, vakcinaci proti hepatitidě B, infekci hepatitidou C i dalších stimulech [4, 11, 17, 23]. V ložiscích lichen planopilaris byla zjištěna snížená exprese genů pro peroxizómovými proliferátory aktivovanou receptorovou (PPAR-g) signální dráhu, která by mohla souviset s abnormální produkcí lipidů mazovou žlázou a tím vést k poškození pilosebaceózní jednotky. Následně by došlo k produkci zánětlivých mediátorů a rozvoji zánětu s převahou autoreaktivních T-lymfocytů a vzniku lichenoidního infiltrátu a dalších histopatologických a klinických charakteristických znaků [7, 12, 14, 17]. Zdá se, že četné dosud popisované zevní vlivy mohou aktivovat tento patologický děj na geneticky vnímavém terénu a vést ke vzniku získané a lokalizované dysfunkce PPAR-g [12, 14, 17]. Pro platnost této nové teorie

svědčí publikovaný terapeutický úspěch použití perorálních agonistů PPAR-g v léčbě lichen planopilaris [12].

Klasický lichen planopilaris (folikulární lichen planus)

Onemocnění postihuje více ženy a je častější ve středním věku. U dětí je klasický LPP vzácný [4, 5, 11, 17]. Pacienti udávají kromě zvýšeného výpadu vlasů především svědění, zvýšenou citlivost kůže, pálení a bolest [4, 5, 11, 17]. Nejčastěji bývá postižena fronto-parietální oblast. Vzniká jedno nebo více ložisek jizvící alopecie s perifolikulární hyperkeratózou a erytémem v okrajích a atrofickou, jizevnatou, bělavou kůží v centru. V ložiscích jsou typicky zachovalé jednotlivé nepostížené vlasy (obr. 7). K ulceracím dochází vzácně, při vzniku se doporučuje vyšetření na hepatitidu C. Na aktivitu onemocnění ukazuje také pozitivní trakční test s anagenními vlasy z okrajů ložisek. Klinický obraz je obtížné odlišit od pseudopelade Brocq, především pokud jde o výsledný stav a nejsou klinicky aktivní okraje ložisek [4, 11, 17]. Při dermatoskopickém vyšetření může být patrný perifolikulární erytém, hyperkeratóza v okolí folikulárních ústí, kapilární kličky, nebo pigmentace vzhledu včelí plástve [10, 18]. Současné projevy lichen planus jinde po těle jsou popisovány přibližně u 20 % pacientů a časem vznikají až u poloviny nemocných [4, 6, 11, 17, 22]. Onemocnění většinou střídá období progresu s obdobími klidu [4, 8, 11, 17].



Obr. 7. Klasický lichen planopilaris

V histologickém obrazu v klinicky aktivních projevech nacházíme lichenoidní lymfocytární infiltrát postihující především oblast infundibula a isthmus, vakuolární degeneraci, dyskeratózu a apoptózu bazálních keratinocytů a cytooidní (Civateho) tělíska v přilehlé dermis [4, 5, 20, 21, 23, 29]. Vzniká folikulární hyperkeratóza s hypergranulózą [17, 20, 21, 23, 29]. Mazové žlázy chybí nebo jsou atrofické. S progresí onemocně-

ní dochází k destrukci vlasových folikulů zánětem a přítomností obrovských mnohojaderných buněk typu cizích těles. Výsledným stavem je fibróza a atrofie epidermis. Při barvení na elastiku je patrná povrchová, klínovitá jizva, vlákna elastinu jsou zachovalá v dermis mezi vlasovými folikuly (na rozdíl od difúzní ztráty elastických vláken v dermis u rozvinutého diskoidního erythematodu). V přímé imunofluorescenci můžeme v okolí bazální membrány najít krajkovitě uloženiny fibrinogenu a globulární uloženiny IgM, méně IgA a C3 složku komplementu [4, 11, 17, 20–23, 28].

Terapie lichen planopilaris je obtížná. K hodnocení účinnosti je k dispozici jen málo kontrolovaných studií a navzájem se liší i doporučení v literatuře. V lokální léčbě se většinou v první linii doporučují středně silné a silné topické nebo intralezionální kortikosteroidy aplikované do okrajů alopetických ložisek. Jako druhá linie bývá uváděn 0,1% takrolimus. Systémová léčba je přidávána při neúčinnosti lokální terapie nebo u rychle progredujícího onemocnění. Jako první linie jsou uváděny nízké dávky acitretinu nebo antimalarika. Nástup účinku antimalarik lze očekávat do 2–3 měsíců, plný klinický účinek za 6–12 měsíců [11]. Dobu do nástupu účinku této systémové léčby lze u rychle progredujících případů překlenout perorálními kortikosteroidy (prednizon v dávce 0,5–1 mg na kilogram a den). Účinný se zdá perorální cyklosporin A v běžných dávkách. Publikována byla částečně úspěšná léčba griseofulvinem, mykofenolát mofetilem, tetracyklíny, alefaceptem a excimerovým laserem. Nízkomolekulární heparin a thalidomid jsou považovány za málo účinné. Nově byl v léčbě úspěšně použit pioglitazon hydrochlorid (agonista PPAR-g). Při svědění kůže jsou doporučována současně podávaná antihistaminika [2, 4, 5, 8, 11, 12, 17].

Frontální jizvící alopecie (postmenopauzální frontální jizvící alopecie)

Postihuje převážně ženy po menopauze. Mladší ženy a muži jsou postiženi vzácně [4, 11, 17, 19, 25, 26, 30]. Jizvením dochází k ústupu fronto-temporální a fronto-parietální vlasové hranice, často současně s výpadem laterálních partií obočí (obr. 8). Jizvením postižená oblast je vyhlazená, bělavé barvy a většinou je dobře patrný kontrast s více pigmentovanou kůží čela s vráskami. V okolí vlasů při hranici ložisek je při aktivním onemocnění perifolikulární erytém a hyperkeratóza s deskvamací. Do obrazu onemocnění patří u některých nemocných nejizvící ztráta ochlupení v axilách a na končetinách. Mohou být přítomna ložiska lichen planus jinde po těle [4, 6, 11, 17, 19, 25, 26, 30]. Nově popsaným specifickým diagnostickým znakem je jeden nebo několik zachovalých vlasů v jizevnatých ložiscích frontálně (tzv. „lonely hair“) [25, 26]. Dermatroskopické vyšetření je necharakteristické [26]. Histopatologický nále z a přímá imunofluorescence jsou stejné jako u lichen planopilaris, častěji je však popisováno postižení velusových než terminálních vlasů [4, 13, 17, 20, 21, 26].

Jako první linie lokální léčby jsou většinou udávány středně silné a silné lokální kortikosteroidy v monoterapii dvakrát denně, případně kombinace s lokálním minoxidilem. U rozsáhlejších a rychle progredujících nálezů jsou doporučovány nejčastěji perorální kortikosteroidy. Byla popsána úspěšná léčba hydroxychlorochinem [19]. V literatuře jsou zmínky například o léčbě izotretinoinem, acitretinem, griseofulvinem, doxycyklinem, antiandrogeny, mykofenolát mofetilem a lokálními retinoidy. O účinnosti těchto terapeutických režimů je však zatím jen velmi málo důkazů [4, 17, 19, 25, 26]. Frontální jizvící alo-



Obr. 8. Frontální jizvící alopecie

pecie může být chybně diagnostikována jako ženská androgenní alopecie mužského typu. Obě alopecie se mohou kombinovat a některé poznatky ukazují na jejich možnou souvislost, která však zatím nebyla uspokojivě vysvětlena [4].

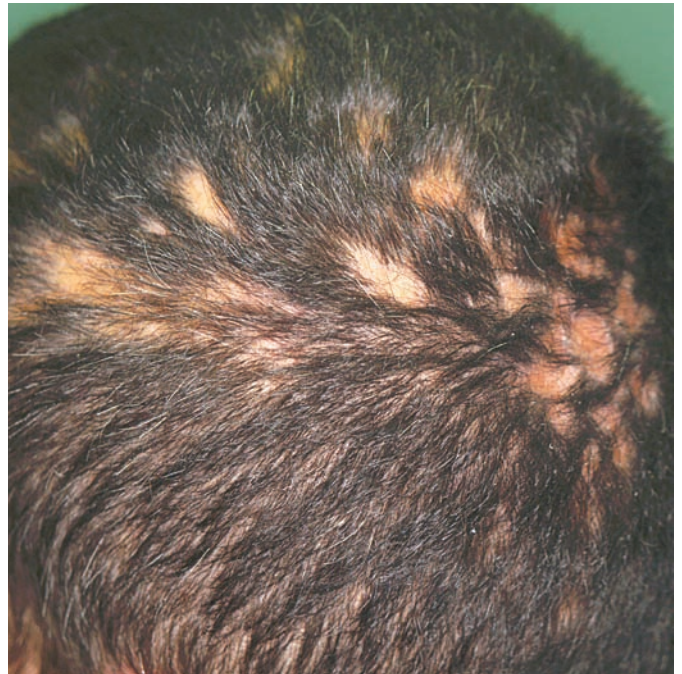
Graham-Little syndrom (Piccardi–Lassueur–Graham Little Syndrom)

Jde o vzácné onemocnění vyskytující se převážně u dospělých. Ložisková jizvící alopecie křtice spolu s nejizvící alopecii v axilách a pubické oblasti tvoří s folikulární keratózou na trupu a končetinách charakteristickou triádu kožních změn [2, 4, 8, 9, 17]. Vzácně je postižen obličej a obočí. Kožní projevy mohou svědčit. Jizvící alopecie může předcházet vzniku folikulární keratózy až o několik let. Histopatologický nálezn připomíná klasický lichen planopilaris nebo keratosis pilaris atrophicans [4, 17]. Léčebná doporučení vycházejí pouze z jednotlivých publikovaných případů. Byl popsán terapeutický úspěch silných lokálních a intralezionálních kortikosteroidů, celkových kortikosteroidů a cyklosporinu. Folikulární keratóza reaguje na léčbu topickými retinoidy [4, 8, 17]. Je doporučováno obdobné léčebné schéma jako u klasického lichen planopilaris [4, 8, 17].

Pseudopelade Brocq (*pseudopelade*)

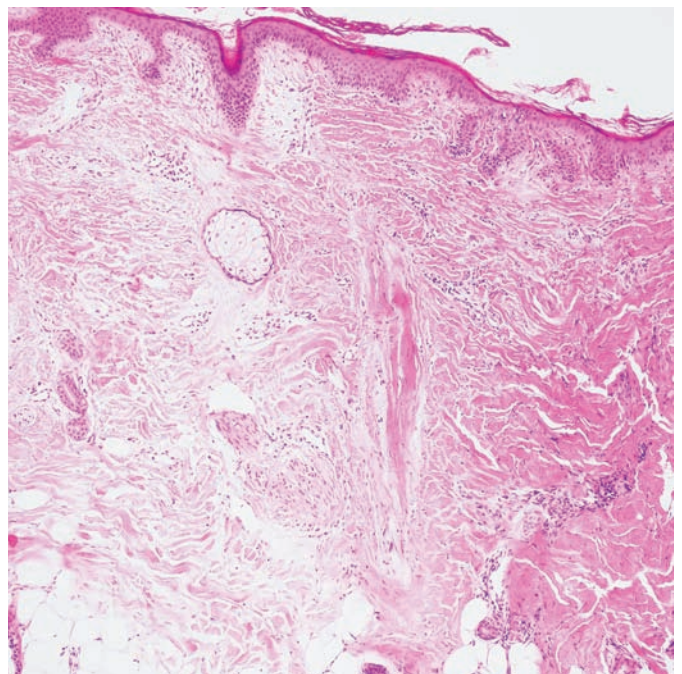
Jde o onemocnění postihující převážně dospělé. Častější výskyt byl popsán u bělochů a u žen [1, 2, 4, 6, 8, 17, 23]. U dětí je onemocnění vzácné [1, 2]. Od popsání onemocnění (1869) Neumannem a pojmenování „pseudopelade“ Brocquem (1888) byla pseudopelade považována za výsledný klinický obraz jiných jizvících alopecií, také za formu lichen planopilaris i chronického erythematodu. Řadě publikovaných vysvětlení pseudopelade odpovídá i značně nesourodá terminologie [1, 2, 4, 5, 8, 17, 30]. V současnosti však analýzy exprese genů ukazují, že pseudopelade Brocq nesouvisí s lichen planopilaris, a zdá se, že jde o samostatné onemocnění [14].

V klinickém obraze jsou charakteristická, bělavá jizevnatá atrofická ložiska s neostrým ohraničením a většinou minimálními známkami zánětu, někdy se satelitními ložisky v okolí. Jsou lokalizována především v oblasti vertexu a bývají drobná, více-



Obr. 9. Pseudopelade Brocq, „stopy ve sněhu“

četná, připomínající „stopy ve sněhu“, někdy splývají v rozsáhlejší alopetické plochy (obr. 9) [1, 2, 4, 6, 8, 17, 22, 23, 30]. Méně často je přítomno jedno nebo více větších ložisek, případně kombinace malých a větších ložisek současně. V ložiscích pseudopelade bývají zachovány trsy nebo jen jednotlivé vlasy [1, 17, 23]. Obrazem aktivity onemocnění je obdobně jako u dalších alopecií pozitivní trakční test s anagenními vlasy z okrajů ložisek. Pacienti jsou většinou bez potíží, někdy mohou alopetická ložiska svědit nebo být méně citlivá na dotek. Onemocnění je ve většině případů pomalu progredující, s obdobími remise a exacerbace [1, 2, 4, 6, 8, 17, 22, 23]. Histopatologický nálezn je necharakteristický. U časného onemocnění nacházíme lymfocytární infiltrát v oblasti infundibula a isthmu, následovaný destrukcí vlasového folikulu jizvením se ztrátou mazových žláz



Obr. 10. Pseudopelade Brocq (HE, původní zvětšení 100krát)

(obr. 10). Musculus arrector pili zůstává intaktní. Přímá imunofluorescence je většinou negativní, někdy se v zóně bazální membrány zjišťují depozita IgM [1, 4, 8, 17, 20, 22, 28]. U rozvinutého onemocnění může barvení na elastiku ukázat zesílená vlákna elastinu v dermis a neporušenou elastinovou pochvu v okolí fibrotických pruhů (zbytků původního folikulu) [1, 2, 9, 17, 20, 22, 30].

Terapie je velmi obtížná a bylo publikováno jen málo kontrolovaných studií. Vzhledem k časté nepřítomnosti zánětu a subjektivních potíží hodnotíme léčbu s ohledem na progresi alopetických ložisek. Většina autorů doporučuje léčbu stejným schématem jako u lichen planopilaris [4, 8, 17]. Kontroly jsou doporučovány zpočátku a při progredujícím onemocnění každý měsíc, v období remise s delším intervalem [4].

PRIMÁRNÍ JIZVÍCÍ ALOPECIE S PŘEVAHOU NEUTROFILŮ

Folliculitis decalvans

Jde o nejčastější neutrofilní primární jizvící alopecii. Incidence se odhaduje na přibližně 11 % všech primárních jizvících alopecií. Onemocnění se vyskytuje více u mladých dospělých a ve středním věku. Je častější u mužů a u černochů. Familiární výskyt byl popsán v jednotlivých případech [2, 4, 6, 16, 17, 31]. V etiopatogenezi se pravděpodobně uplatňuje invaze *Staphylococcus aureus* do vlasového folikulu spolu s patologickou imunitní odpovědí. Je zvažován vliv produkce stafylokokových superantigenů, vlastnosti některých kmenů *Staphylococcus aureus* a genetické dispozice [2, 3, 4, 8, 16, 17, 22, 30, 31].

Klinický nález začíná vznikem drobných erytematózních, folikulárně vázaných papulí a následně pustul a krust ve kštici. Dochází ke vzniku erytému, olupování a jizvení s destrukcí vlasových folikulů, patrnou jako ztráta folikulárních ústí (obr. 11). Výsledné jizvy jsou často hypertrofické a vznikají nejdříve v centrech ložisek. Pustuly zůstávají zachovány v okrajích jako tzv. zóna folikulitidy. Někdy jsou patrné exkoriace až hemoragické krusty. Ložiska mohou být vícečetná, někdy splývají. Postižena



Obr. 11. Folliculitis decalvans, erytém, krusty

je kštice především na vertexu a occipitálně, méně často frontálně a temporálně. Ojedinele byl popsán nález ve vousech, na obličejí a v zátylku [2, 4, 8, 16, 17, 31]. Výskyt jinde po těle představuje pravděpodobně koincidence s jiným onemocněním [17]. Poškozením infundibulárních částí vlasových folikulů zánětem a následným jizvením dochází ke vzniku společného dilatovaného infundibula. Z folikulárního ústí pak vyrůstají trsy o počtu 5–20 vlasů (centrálně anagenní vlasy, obklopené telogenními vlasy) nazývané „tufted folliculitis“. Při palpaci z tohoto ústí často vytlačíme hnis. Abscesy vznikají vzácně [4, 16, 17, 30]. Dříve byla „tufted folliculitis“ považována za patognomický znak folliculitis decalvans, v současné době však převažuje názor, že jde jen o výsledný klinický stav různých primárních i sekundárních jizvících alopecií [4, 17, 20, 31]. Onemocnění je ve většině případů chronické a dlouhodobě progredující. U některých nemocných je kultivací zjištěno nosičství *Staphylococcus aureus* nazofaryngeální oblasti (17). Při vyšetření se doporučuje sěr z pustul na bakteriologickou kultivaci a citlivost. V diferenciální diagnóze je vždy třeba pomýšlet na hluboké mykotické infekce zoofilními dermatofyty [16, 17]. Pacienti si stěžují na svědění, pálení a bolest v postižených ložiscích, někdy na spontánní krvácení a krev na polštáři.

V histopatologickém obraze nacházíme u časných ložisek dilataci infundibula s četnými intraluminálními neutrofilny, destrukci mazových žláz a někdy intrafolikulární a perifolikulární neutrofilní infiltrát častěji v horní a střední části folikulu. U pokročilého onemocnění bývá infiltrát smíšený s přítomností neutrofilů, lymfocytů a četných plazmatických buněk. Typickým nálezem je granulomatózní zánět s obrovskými mnohojadernými buňkami typu cizích těles v okolí ektopických částí vlasového stvolu. Někdy bývají patrné trsy vlasů se společným folikulárním ústím. Výsledným stavem je destrukce pilosebaceózní jednotky a často hypertrofická jizva [4, 16, 17, 29, 30, 31]. Je vhodné doplnit barvení na PAS k vyloučení hluboké mykózy [16, 17, 22]. Pokud je diagnóza folliculitis decalvans pravděpodobná, je možné provést jen jednu probatorní excizi na vertikální řezy [17].

Terapie je nesmírně obtížná. Uplatňuje se především léčba proti stafylokokům a neutrofilům. Většinou je nutné použít kombinované lokální a celkové terapeutické režimy. V lokální léčbě mohou být jako první linie zvolena lokální antibiotika [8]. Dobré zkušenosti jsou také s kombinovanými kortikosteroidními a antibiotickými preparáty [16, 17]. Byl popsán velmi dobrý terapeutický efekt 0,1% takrolimu [3]. Vhodné je doplnit anti-septické nebo protizánětlivé šampóny. V systémové léčbě se uplatňují celkově podávaná antibiotika podle citlivosti (doxycyklin, erythromycin, trimethoprim-sulfamethoxazol, klindamycin, kyselina fusidová, rifampicin a jiné) [16, 17, 30, 31]. Jako nejúčinnější léčebný režim se zatím ukazuje perorální rifampicin v dávce 300 mg dvakrát denně, kombinovaný s perorálním klindamycinem v dávce 300 mg dvakrát denně, celkem po dobu 10 týdnů. Byla popsána také kombinace rifampicinu s perorální kyselinou fusidovou nebo zinkem. Rifampicin by neměl být podáván v monoterapii vzhledem k rychlému rozvoji antibiotické rezistence. Při intoleranci klindamycinu lze podávat perorální ciprofloxacín nebo azitromycin [8, 16, 17]. Byl opakovaně popsán terapeutický úspěch perorálního zinku v počáteční dávce 400 mg za den a udržovací dávce 200 mg za den. Při dlouhodobé terapii zinkem je však riziko malabsorpce mědi a následně vzniku závažné sideroplastické anémie a neutropenie. Použití sulfonů (dapsonu) v léčbě folliculitis decalvans se zdá bezpečné a racionální, bylo však dosud publikováno málo studií. Dapson v dávce 50–100 mg za den lze v úvodu terapie

kombinovat s perorálními antibiotiky a po stabilizaci onemocnění pokračovat v udržovací dávce 25 mg za den [8, 16, 17]. Perorální kortikosteroidy a izotretinoin jsou v monoterapii málo účinné [16]. Někteří autoři doporučují pokusit se eradikovat *Staphylococcus aureus* při nosičství v nazofaryngeální oblasti. Kožní nález může zlepšit oholení vlasů [4, 8, 16, 17]. I pokud je dosaženo terapeutického úspěchu a stabilizace nálezu, onemocnění po vysazení léčby velmi často recidivuje a je většinou zapotřebí dlouhodobá, v lepším případě lokální udržovací léčba [4, 16, 17].

ZÁVĚR

Vzhledem ke vzácnému výskytu, komplikované diagnostice a terapii jizvících alopecií je doporučováno pacienty včas odeslat na specializovaná pracoviště. Správná diagnóza a včasná léčba jsou pro prognózu těchto chorob rozhodující. Stanovení diagnózy je ale často i při kombinaci vyšetřovacích postupů velmi obtížné, někdy diagnózu stanovit nelze [4, 8, 9, 17]. V takovém případě je vhodné zahájit terapii alespoň s ohledem na známé údaje ve snaze ovlivnit průběh onemocnění ještě před vznikem nevratných jizevnatých změn. Pokud diagnóza směřuje k jizvícím alopeciím s převahou lymfocytů, zdá se vhodné zahájit léčbu silnými lokálními kortikosteroidy a při neúspěchu (nejčastěji po období 3 měsíců) nebo při rychle progredujícím onemocnění přidat do kombinace hydroxychlorochin. U skupiny neutrofilních jizvících alopecií lze doporučit lokální antibiotika případně v kombinaci s topickými kortikosteroidy nebo lokální takrolimus a při neúspěchu přidat perorální antibiotika nebo sulfony. Perorální kortikosteroidy a imunosupresiva (cyklosporin, metotrexát, mykofenolát mofetil aj.) budou při dostatečně vysokých dávkách v terapii jizvících alopecie pravděpodobně účinné, ale je zapotřebí zvážit poměr rizik a přínosu pro pacienta, především s ohledem na často chronicky recidivující a dlouhodobě progredující onemocnění. Primární jizvící alopecie zůstávají zatím i přes některé nové poznatky stále na okraji zájmu výzkumu i klinické praxe a často přinášejí zklamání jak lékařům, tak pacientům.

LITERATURA

- ALZOLIBANI, A. A., KANG, H., OTBERG, N., SHAPIRO, J. Pseudopelade of Brocq. *Dermatol. Ther.*, 2008, p. 257–263.
- ARENBERGER, P. et al. *Klinická trichologie*. Praha: Maxdorf, 2002, 192 s.
- BASTILA, J., VALERÓN-ALMAZÁN, P., SANTANA-MOLINA, N. et al. Treatment of folliculitis decalvans with tacrolimus ointment. *Int. J. Dermatol.*, 2012, p. 216–220.
- BLUME-PEYTAVI, U., TOSTI, A., WHITING, D. A., TRUEB, R. M. et al. *Hair Growth and Disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008, ?? p.
- BOLOGNIA, J. L., JORIZZO, J. L., RAPINI, R. P. *Dermatology*. 2nd edition, Spain: Mosby Elsevier, 2008, 2584 p.
- BURGDORF, W. H., PLEWIG, G., WOLF, H. H., LANDTHALER, M. Braun-Falco's *Dermatology*. 3rd edition. Springer, 2009, p.
- HARRIES, M. J., PAUS, R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. *Am. J. Pathol.*, 2010, p. 2152–2162.
- HARRIES, M. J., SINCLAIR, R. D., MACDONALD-HULL, S., WHITING, D. A. et al. Management of primary cicatricial alopecias: options for treatment. *Br. J. Dermatol.*, 2008, p. 1–22.
- HARRIES, M. J., TRUEB, R. M., TOSTI, A. et al. How not to get scar(r)ed: pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br. J. Dermatol.*, 2009, p. 482–501.
- HORDINSKY, M. Cicatricial alopecia: discoid lupus erythematosus. *Dermatol. Ther.*, 2008, p. 245–248.
- KANG, H., ALZOLIBANI, A. A., OTBERG, N., SHAPIRO, J. Lichen planopilaris. *Dermatol. Ther.*, 2008, p. 249–256.
- MIRMIRANI, P., KARNIK, P. Lichen planopilaris treated with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist. *Arch. Dermatol.*, 2009, p. 1363–1366.
- MIRMIRANI, P., WILLEY, A., HEADINGTON, J. T. et al. Primary cicatricial alopecia: histopathologic findings do not distinguish clinical variants. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, p. 637–643.
- OHYAMA, M. Primary cicatricial alopecia: Recent advances in understanding and management. *J. Dermatol.*, 2012, p. 18–26.
- OLSEN, E. A., BERGFELD, W. F., COTSARELIS, G. et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS) – sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, p. 103–110.
- OTBERG, N., KANG, H., ALZOLIBANI, A. A., SHAPIRO, J. Folliculitis decalvans. *Dermatol. Ther.*, 2008, p. 238–244.
- ROSS, E. K., TAN, E., SHAPIRO, J. Update on primary cicatricial alopecias. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 53, p. 1–37.
- ROSS, E. K., VINCENZI, C., TOSTI, A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, p. 799–806.
- SAMRAO, A., CHEW, A. L., PRICE, V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br. J. Dermatol.*, 2010, p. 1296–1300.
- SPERLING, L. C. *An Atlas of Hair Pathology with clinical correlations*. London: The Parthenon Publishing Group, 2003, 178 p.
- SPERLING, L. C., COWPER, S. E. The histopathology of primary cicatricial alopecia. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2006, p. 41–50.
- STEFANATO, C. M. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*, 2010, p. 24–38.
- ŠTORK, J. et al. *Dermatovenerologie*. Praha: Galén, Karolinum, 2008, 502 s.
- TEDE, S., KLOEPPER, J. E., WHITING, D. A., PAUS, R. The “follicular trochanter”: an epithelial compartment of the human hair follicle bulge region in need of further characterization. *Br. J. Dermatol.*, 2007, p. 1013–1016.
- TOSTI A., MITEVA M., TORRES F. Lonely Hair: A Clue to the Diagnosis of Frontal Fibrosing Alopecia. *Arch. Dermatol.*, 2011, p. 1240–1240.
- TOSTI, A., PIRACCINI, B. M., IORIZZO, M., MISCIALI, C. Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal women. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, p. 55–60.
- TOSTI, A., TORRES, F., MISCIALI, C. et al. Follicular red dots: a novel dermoscopic pattern observed in scalp discoid lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.*, 2009, p. 1406–1409.
- TRACHSLER, S., TRÜEB, R. M. Value of Direct Immunofluorescence for Differential Diagnosis of Cicatricial Alopecia. *Dermatology*, 2005, p. 98–102.
- WEEDON, D., STRUTTON, G., RUBIN, A. I., WEEDON, D. *Weedon's skin pathology*. 3rd edition, Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010, 1060 p.
- WOLFF, K., GOLDSMITH, L. A., KATZ, S. I. et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th edition, New York: McGraw-Hill Medical, 2008, 2402 p.
- ZIMOVA, J., POCK, L. Folliculitis decalvans capillitii. *Dermatologie pro praxi*, 2012, 1, s. 26–28.

Do redakce došlo dne 9. 5. 2012.

Kontaktní adresa:
MUDr. Jan Řičář
Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13
305 99 Plzeň
e-mail: ricarj@fnplzen.cz