

71. výroční mítink Americké akademie dermatologie v Miami ve dnech 1.–5. 3. 2013

ÚVOD

Kongres se konal v Convention Center v Miami Beach a očekávalo se na něm rekordních 20 000 návštěvníků. Odborná jednání probíhala paralelně téměř ve 20 sekcích, často bohužel i s příbuzným tématem, které bylo v centru zájmu odborně profilovaného účastníka.

ODBORNÉ POZNATKY

Fototerapie psoriázy

Prof. Leone (Itálie) podal přehled historie fototerapie, kterou počítá od r. 1940 zavedením rtuťové výbojky. PUVA léčbu považuje za velmi účinnou, ale zatíženou nežádoucími účinky. Protokol léčby podle minimální fototoxické dávky je individuálně lepší, ale pracnější než podle fototypů. Ozáření 2–4krát týdně. Koupelová PUVA nemá kontraindikaci těhotenství, na palmoplantární psoriázu používá vyšší koncentraci (3–5 mg/l MOP) než na tělo (0,5–1 mg/l MOP). Obtížně se léčí kolena a lokty, nevhodné je pro erythrodermickou, inverzní a pustulózní psoriázu. UVB 311 nm je téměř stejně účinné jako PUVA. Začíná se 70% MED (doporučuje ale 50%), stoupat o 10–20 % (u tmavých o 30–40 %), 3krát týdně do 25 ozáření. Indikována je při postižení těla nad 20 %, při kapkovité, ložiskové i palmoplantární psoriáze; na pustulózní, erythrodermickou a inverzní ne. Cílelou léčbu představuje 308 nm excimerový laser (XeCl) nebo LED. Léčebné schéma začíná na 3–4krát MED, vzestup o 30–40 % každou léčbu, nebo supraerytemogenní protokol s 8–16 MED. Také PUVA léčba může být cílená. PDT se na lupénku nedoporučuje. Nove perspektivy může poskytnout léčba „Turbo“. Zdravou kůži chránit fotoprotekcí, na ložiska použít až 10krát vyšší dávku. PUVA léčba mívá ve 20 % nauzeu, fototoxický účinek i možnost katarakty. Celoživotně se nedoporučuje více jak 150–200 ozáření do kumulativní dávky 1 000–1 500 J/cm², ne více než 30 ozáření za rok. Před léčbou se vyžaduje vyloučení rakoviny kůže, oční vyšetření, ANA panel a jaterní enzymy. UVB 311 nm tak náročná není, lze léčit těhotné, a stejně jako u léčby PUVA chránit genitál a obličej. Při opakovaném ozařování roste riziko karcinogeneze. Z hlediska volby metody na palmoplantární lupénku doporučuje koupelovou léčbu PUVA a MEL, do křtice a inverzních oblastí 308 nm, na kapkovou lupénku UVB 311 nm a na rezistentní místa (např. bérce) cílenou fototerapii. Při kombinaci se steroidy dit-

hranolem; calcipotriolem či tazarotenem doporučuje aplikaci až po ozáření; tacrolimus a pimecrolimus je kontraindikován. Metotrexát lze kombinovat s fototerapií, ale jen krátce, acitretin je výhodný: zvyšuje účinnost léčby, zahajuje se 2 týdny před fototerapií, redukuje dávku záření až o 50 % a působí chemopreventivně proti rakovině (rePUVA). Kombinace fototerapie s biologiky nejsou vhodné, popsány jsou s efalizumabem a etanerceptem. PUVA je relativní kontraindikací v těhotenství, absolutní při kojení. Nutná je spolupráce pacienta, informovaný souhlas, u dětí dohled po celou dobu. Je potřeba zhodnotit celkový stav nemocného (kardiovaskulární, hypertenze – expozice ne déle než 10 minut), vyloučit fotosenzibilizující medikaci a kosmetika, xeroderma pigmentosum, lupus erythematosus. Dozimetrie se provádí ručně, nebo zabudovaným měřičem – po zapnutí zářiče je potřeba počkat alespoň 30 sekund do rozehrátí a plného výkonu trubice.

Dermatologická péče po transplantacích solidních orgánů

Dr. Colegio (USA) podal přehled kožních změn a chorob u osob po transplantacích orgánů, které souvisejí s imunosupresivní léčbou. Patří sem steroidní akné po Prednisonu, akneiformní erupce po tacrolimu, sirolimu (muži výrazně převažují), retinoidech, ale také po EGFR. Reakce GvH může nastat po transplantaci jater a střeva s morbiliformní erupcí, horečkou, průjmem, pancytopenií a až 75–90% úmrtností. Aftózní orální erupce po sirolimu (bukální sliznice, méně na jazyku) dobře ustupují po 0,05% clobetazol krému. Cushingův syndrom po vysazení Prednisonu ustupuje, zato unilaterální lymfedém po sirolimu většinou ne. Hypertrofické dásně (interdentální papily) nastupují po cyklosporinu A, také hirsutismus a hypertrichóza. Alopecie vzniká po tacrolimu. Trichodysplasia spinulosa souvisí s infektem polyoma viru, herpes simplex může generalizovat. Kaposi sarkom (HHV-8) odpovídá na doxorubicin, eventuálně na lokální léčbu. Mnohočetné virové bradavice bývají na hřbetech rukou. Tinea versicolor ustupuje po 2% ketokonazolu lokálně. Hyperplazie mazových žlázek se objevuje po cyklosporinu A.

Prof. Billingsleyová (USA) pohovořila o rakovině kůže u osob po transplantacích (více na www.unos.org). V USA bylo od r. 1987 provedeno více jak 0,5 mil. orgánových transplantací (79 za 1 den), přičemž je registrováno 117 tisíc čekatelů, z nichž každý den umírá 18 osob). Až 90 % transplantovaných má kožní potíže, sdružují se do patientské organizace SCOPE. Riziko rakoviny je

u transplantovaných zvýšeno: pro spinaliom až 65krát, pro bazaliom 10krát, pro melanom 3,4krát. Nejvyšší riziko rakoviny je po transplantaci srdce a plic (198krát), méně po ledvinách (121krát) a u jater (32krát). Podle australských údajů se kožní rakovina do 5 let objeví u 31 % transplantovaných, do 10 let u 43 %. Nejčastějším nádorem je spinaliom, střední čas rekurence po prvním nádoru je 6 měsíců, zvyšuje se i počet interních karcinomů. Riziko melanomu je 5krát vyšší, pro karcinom z Merkelových buněk je 5–10krát vyšší (8 % Merkelových karcinomů je u transplantovaných – mívají pak horší prognózu, časnější metastázy). U 25–45 % spinaliomů se do 13 měsíců objeví 2. malignita. Riziko spinaliomu zvyšuje (2,6krát) Voriconazol, který se používá v profylaxi Aspergilózy 1 rok po transplantaci plic. Riziko rakoviny se také odvíjí od použité imunosuprese – azathioprin, cyklosporin A, tacrolimus. Naopak šetrněji působí inhibitory mTOR – sirolimus, everolimus, které se doporučují u rizikových nemocných. Je však potřeba vyloučit další rizika: slunění, virové infekty, kouření, dodržovat fotoprotekci a včasnou klinickou detekci a léčbu kožních nádorů (více na www.ITSCC.org).

Doc. Arronová (USA) uvedla přehled lokálních léčebných postupů při kožní rakovině. Diclofenac 3% gel + 2,5% kyselina hyaluronová v gelu (Solaraze) je kombinace nesteroidního antirevmatika a inhibitoru Cox2 a zaznamenal 41 % úspěchů v léčbě AK. Imiquimod 5%, 3,75% krém je agonistou TLR7, podává se po 6–16 týdnů. Tento lék je imunostimulační, nedoporučuje se po transplantacích kostní dřeně. 5-fluorouracil (5-FU) je pyrimidinový analog. Efudex (5%) se používá na povrchový bazaliom, Carac (0,5%) a Fluoroplex (1%) jen na AK v okluzi na 4–6 týdnů, vyvolá i eroze. Ingenol Mebutate (Picato) je extrakt z rostliny *Euphorbia peplus*, zvyšuje protein-kinázu C delta. Na obličej a kštici se používá 0,015% po 3 dny, na trup a končetiny 0,05%. PDT se může používat nejen léčebně s velmi dobrým kosmetickým efektem, ale také profylakticky (v intervalech 4–8 týdnů po 2 roky). Účinnost se může zvýšit mikroabrazí kyretáží, eventuálně místním retinoidem. K chemoprevenci p. o. lze použít i acitretin v dávce 10 mg obden až 25 mg denně či 0,4 mg/kg/den. Laboratorní kontroly každé 3 měsíce, nesmí se kombinovat s tetracyklinem (riziko pseudotumoru cerebri), metotrexátem a vitamínem A. Pro nejtěžší případy lze použít Capecitabin p. o. v dávce 0,5–1,5 g/m² po 14 dní – je to prekurzor 5-FU. Pokud je však deficit odbourávajícího enzymu, hrozí kumulace 5-FU.

Dr. Schmultsová (USA) se zabývala organizací léčby rakoviny kůže. Rozdělila je na nízkorizikové (bazaliom, většina spinaliomů) a vysokorizikové některé spinaliomy, melanomy, Merkelovy karcinomy). U nízkorizikových doporučuje nejživčí léčbu (ne kyretáž, ani elektrokauter), aby nedošlo k zajizvení a pod ním k nekontrolovanému růstu nádorových buněk. Pokud má nemocný více jak 5 spinaliomů, svědčí to pro větší míru imunosuprese (doporučuje přesadit na mTOR inhibitory), hrozí metastázy, eventuálně další (vnitřní) nádory. Nádory se pak doporučuje léčit důsledně již v časném stadiu s dostatečným okrajem. Melanom má horší prognózu: při tloušťce

1,5–3 mm do 3 let zemře 27 % nemocných oproti 9 % v běžné populaci. Nádory Merkelových buněk mají 4krát kratší přežití – 60 % umírá do 3 let, u transplantovaných je 95% riziko smrti do 1 roku. V USA každoročně umírají 4 000–9 000 transplantovaných na kožní rakovinu. Je také navržena změna klasifikace, která by umožnila T1 přeradit do T2, když je nádor větší než 2 cm nebo je špatně ohraničen, šíří se do tukové tkáně nebo perineurálně.

Nežádoucí účinky nové protinádorové léčby

Prof. Lacouture (USA) upozornil, že v USA má rakovinu 1,6 mil. osob, z toho 0,9 mil. dostává chemoterapii. Jen 8 % z nich vidí dermatologové, což je málo. V r. 1901 bylo zavedeno radium k ozařování a již v r. 1902 byl popsán první spinaliom. V r. 1949 byla zahájena léčba mechloretaminem. V r. 1967 byl zaznamenán erythema multiforme. V r. 1971 vyhlásil prezident Nixon válku rakovině. Od té doby stále více lidí přežívá, dermatologické obtíže pak mohou výrazně snižovat kvalitu jejich života.

Doc. Anadkat (USA) přiblížil kožní nežádoucí léky cytotoxické chemoterapie. Nežádoucí účinky se dělí do 5 skupin: mírné, střední, těžké, život ohrožující a smrtelné. Vznikají po nich nespecifické kožní reakce: alopecie, onychodystrofie, zánět sliznic, krvácivé projevy i přecitlivělost IV. typu. Alkylující látky (nitrogen mustard, carmustin, platina, thiotepa, Bendamustin) vyvolávají pigmentace, purpuru, TEN. Antimetabolity (MTX, 6-merkaptopurin, cytarabin, 5-FU – Capecitabin) provokují spíše nespecifické změny. Antracyklinová antibiotika (bleomycin) jsou odpovědná za hand-foot syndrom, pegylovaný doxorubicin navíc za onycholýzu, intertrigo i sclerodermia-like syndrom. Z mitotických inhibitorů (vinca alkaloidy) Doxetaxel se vyznačuje fototoxicitou, může vést k fotoonycholýze.

Prof. Lacouture (USA) pak ještě uvedl nežádoucí účinky cílených (targeted) léků. Inhibitory EGFR (epidermálního růstového faktoru) v léčbě solidních nádorů (Cetuximab, Panitumumab, Erlotinib) vyvolávají akneiformní projevy (až v 62 %), paronychia, pruritus. Inhibitory BRAF (používané v léčbě melanomu, karcinomů štítné žlázy, kolorektální rakoviny) – vemurafenib, dabrafenib, sorafenib – provokují makulopapulózní exantém, fotosenzitivitu až tvorbu AK a spinaliomů. Inhibitory mTOR (everolimus, temsirolimus) jsou zodpovědné za aftózní stomatitidu. Nilotinib a dasatinib spouštějí keratosis pilaris (ve 20–34 %), vismodegib alopecii a dysgeuzii.

Fotobiologie

Dr. Matsuiová (USA) se zabývala fotoprotekcí jinou než sunscreeny. Komplexní fotoprotekce by měla mít další parametry ochrany, jako zabránění deplece Langerhansových buněk, poškození DNA či ovlivnění kontaktní přecitlivělosti. Mezi tyto preventivní prostředky patří zejména látky s antioxidačním účinkem, které lze podávat lokálně (i jako přídatek sunscreenů), celkově nebo i jako dietní součást. Využívá se rostlinných polyfenolů a flavonoidů, např. resveratrol, lykopeny, extrakty zeleného čaje.

Polypodium leukotomos je extrakt, který má široké použití: zkouší se i při léčbě psoriázy. Dalšími látkami jsou DNA opravné enzymy: T4 endonukleáza V, hOGG1, fotolyáza. I celkové dietní zásahy mohou mít preventivní charakter: omezení tuku a masa, zvýšení podílu zeleniny – snižují stárnutí kůže.

Vitamin D

Prof. Lim (USA) přednesl doporučení týkající se vitamínu D. Ozařování UVB 311 nm 3krát týdně (celkem 12 ozáření) vedlo k 2krát vyšší hladině vitamínu D než každodenní podávání 800 IU vitamínu D. Osteologická doporučení (nezohledňující jiné aspekty) ohledně denního příjmu vitamínu D jsou: 400 IU do 1 roku života, pak do 70 let 600 IU (včetně těhotných a kojících), nad 70 let pak 800 IU. Optimální sérová hladina 25 (OH)D₃ je nad 50 nmol/l, pod 20 ng/ml je deficientní. Hladina vitamínu D nad 125 nmol/l může být škodlivá – tyto efekty však nejsou přesně definované. Doporučený denní příjem je 1 000–2 000 IU/den, maximální pro děti do 8 let je 3 000 IU/den, pro dospělé 4 000 IU/den. Stanovení hladiny vitamínu D v séru není levné (100 \$), proto je vhodné takto vyšetřovat jen osoby rizikové: nad 70 let věku, s tmavou kůží, zahalené (muslimky), s malabsorpcí tuku, kojence a obézní lidé.

Doc. Kimová (USA) řešila vliv vitamínu D na imunitní systém. Mimo kostního a minerálního metabolismu se vitamin D účastní zřejmě funkce kardiovaskulárního systému (deficit vitamínu D vede k zeslabení srdečních svalových vláken), rizika karcinomu vnitřních orgánů (zejména kolorektálního) a některých nemocí (diabetes, sclerosis multiplex). Keratinocyty, pokud jsou poraněny, aktivují signální cesty přes receptor pro vitamin D (VDR), které spouští tvorbu antimikrobiálních peptidů (kathelicidinu, β -defensinu, granulysin). Vitamin D tak zřejmě hraje důležitou roli při odolnosti vůči TBC, může být i námětem k léčbě atopického ekzému (posílit obranu proti *St. aureus*). Vitamin D pomáhá i u psoriázy (lokálně podané deriváty) působením na T-lymfocyty. Normální hladina v séru je do 75 nmol/l, 25–50 nmol/l insuficience a pod 25 nmol/l deficiencie.

Dr. Wang (USA) řešil vliv fotoprotekce na vitamin D. Možná kůže bělochů je adaptací na nízké intenzity slunečního záření po migraci z tropů. V létě dochází k dostatečnému zvýšení hladiny vitamínu D, v zimě pak malé suberytémové dávky UVB každý 2. týden stačí k udržení letní hladiny. Svou roli hraje i strava – v Asii je chudší na vitamin D. Sunscreeny mohou díky filtraci UVB snížit tvorbu vitamínu D – některé studie pro to svědčí, jiné to popírají. Možná to souvisí s nedostatečným namazáním nebo velmi dlouhou expozicí apod.

Dr. Asgariová (USA) hodnotila souvislost výskytu kožní rakoviny a hladiny vitamínu D. Vitamin D inhibuje signální cestu hedgehog (důležitá pro rozvoj bazaliomu), zvyšuje excizní reparační enzymy. Hladina vitamínu D kolísá během roku, hlavně staří lidé se neopalují a mají chudou stravu. I některé léky snižují vitamin D: anti-epileptika fenobarbital, fenytoin snižují jaterní enzymy, antilipidemika (cholestyramin, colstipol) snižující choleste-

rol, vitamin D nutno doplňovat i při léčbě Rifampicinem. Keratinocyty bez VDR více proliferují a nemají sklon k apoptóze. Analoga vitamínu D inhibují růst spinaliomu, u ostatních nádorů to není tak jasné.

Prof. Weinstock (USA) se zajímal, co udělá přebytek vitamínu D. Bezpečná denní dávka stoupá s věkem: do 6 měsíců 1 000 IU/den, do 12 měsíců 1 500 IU/den, do 3 let 2 500 IU/den, do 8 let 3 000 IU/den, od 9 let 4 000 IU/l. Pro různé aspekty je nejlepší optimální hladina vitamínu D, tzn. kolem 50 nmol/l. Zvýšená hladina vitamínu D nesnižuje mortalitu, ani neovlivňuje kardiovaskulární příhody. Vyšší hladiny vitamínu D (nad 80 nmol) lehce zvyšují riziko pádu a zlomenin, také tvorbu ledvinových kamenů, ale také riziko některé rakoviny (např. Ca prostaty).

Viry a rakovina

Doc. Arronová (USA) promluvila o HPV (human papilloma virus) jako příčině rakoviny – může vyvolat rakovinu cervixu (ale také vulvy, penisu a anu), spinaliom hlavy a krku, bowenoidní papulózy, laryngeálních papilomů, ale také mnohočetných bradavic u imunosuprimovaných. Epidermodysplasia verruciformis vzniká zřejmě na pozadí vrozené citlivosti k infektu HPV5, 8. HPV(16) napadá pokožku, při drobných poraněních infikuje keratinocyty bazální vrstvy a zabudovává se do jejich DNA. Množí se pak spolu s buňkami a každá buňka karcinomu má v sobě kopii viru. Spinaliom (který se vyskytuje u imunosuprimovaných) je 3krát častěji nositelem HPV než buňky normální kůže. Nastupující očkování vakcínami Cervavix a Gardasil možná do budoucna vykáží profylaktický význam i proti vzniku spinaliomu.

Doc. Amersonová (USA) popsala KSHV (Kaposi sarcoma herpes virus – HHV8), jehož cílem jsou zejména B-lymfocyty. V některých afrických zemích je vysoká prevalence HHV8 (v Botswaně až 40%). Virus se replikuje v B-lymfocytech orofaryngu, šíří se slinami (líbání), parenterálně, uvažuje se i o vertikálním šíření (na plod). Protilátky detekovatelné imunofluorescencí jsou u osob s KS až v 80 % pozitivní, PCR má pozitivní 40–60 % osob s KS. Infekt probíhá ve 2 fázích – latentní a lytické. Rozlišují se 4 typy KS: klasický, endemický, spojený s HIV a u transplantovaných (zřejmě z dárcovských progenitorů). Další nemoc spojenou s HHV8 je multicentrická Castelmanova nemoc (horečky, lymfadenopatie, zvětšená ganglia, pancytopenie, v 70 % koexistuje s KS), s KSHV spojený zánětlivý cytokinový syndrom (KICS) a primární efuzní syndrom (KIS). KS je spojen s neoangiogenezí, dochází k infekci endotelálních buněk, které se množí (latentní fáze), pak dochází k jejich rozpadu, zánětu, uvolnění nových virionů (lytická fáze). Zda je KS skutečnou malignitou, je otázka: je multicentrický, chybí klonalita, buňky jsou diploidní (nikoli aneuploidní), rostou autonomně a jejich proliferace spíše záleží na extracelulárních růstových faktorech. Lékem volby je zatím Doxorubicin, vhodný je i sirolimus. HAART léčba HIV a také další antivirologika (ganciklovir, cidofovir, foscarnet) tlumí progresi onemocnění. Zkoušejí se další léky (valganciklovir, VEGF inhibitory, Nelfimivir).

Prof. Nghiem (USA) se zabýval polyomavirem Merkelova karcinomu (MCPyV). Merkelův karcinom má velmi vysokou mortalitu (40%) i ve srovnání s melanomem (15%). Jeho incidence narůstá (nyní je v USA 2 000 nových případů za rok), od r. 1986 se zvýšila čtyřnásobně. Nádor většinou rychle expanduje, bývá na bledé kůži, často po ozáření UV zářením. Histologicky mimo perinukleární nálezy se vyznačuje pozitivitou na cytokeratin 20. MCPyV je velmi obvyklý v populaci, ale jen u 1 z 3 000 vyvolá problémy. Ve více jak 60 % bývají pozitivní protilátky proti onkoproteinům.

ZÁVĚR

Kongres Americké akademie dermatologie patří k největším odborným akcím v oboru. Přednáší se zde poslední medicínské poznatky, je však také zaměřen na praktickou diagnostiku a léčbu kožních a pohlavních onemocnění. Tyto vědomosti lze dobře použít nejen ve výuce, ale také v klinické praxi.

*Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK,
Hradec Králové*