proLékaře.cz | 26.4.2024

Zpráva z 51. Výročního mítinku Americké dermatologické akademie (AAD)

2.–8. 3. 2017 Orland (Florida, USA)

Ettler K.

ÚVOD

Kongres se konal v rozsáhlém Convention centru (západní části) v Orlandu na Floridě. Odborná jednání začínala již v 7.30 hod. ráno a končila v 17.30 hod., aby pak v sousedních hotelech pokračovala pro zájemce na firemních sympoziích. Často paralelně probíhala ve 23 sekcích, což kladlo nároky na správný výběr podle odborného zaměření.

Novinky v dermatologii

Prof. D. S. Rigel shrnul doporučení k melanomu. Rychlá progrese melanomu hrozí u transplantovaných, ale také u těhotných a dokonce u vyšší tělesné výšky, naopak riziko (asi o 4 %) snižuje pití kávy a užívání viagry (blokátor fosfodiesterázy 5). Jako prevenci doporučuje používání sunscreeenů (SPF > 15). Excize primárního melanomu nemusí mít ochranný lem větší než 2 cm (při tloušťce nádoru nad 2 mm), i když v praxi se často dělá širší. Včasná diagnostika zlepšuje přežití – možná je jednou z příčin stále narůstající incidence melanomu, naštěstí ji nesleduje křivka mortality. Byl vytipován panel 23 genů, které představují zvýšené riziko melanomu. Prognostickým faktorem je tloušťka nádoru (i když 29 % melanomů pod 1 mm mělo invazi), invaze in situ a pozitivní nález v sentinelové uzlině (její vytětí však prognózu nezlepší). Od roku 2010 je k dispozici biologická léčba metastazujícího melanomu, která je však cílená. Na mutaci v signální cestě BRAF (nejčastější – v 60 %) působí Vemurafenib (který vyvolává fotosenzitivitu až se vznikem spinaliomu), PD1 inhibuje Nivolumab. Protože do několika měsíců vzniká rezistence na léčbu – aktivuje se „oklika“ v signální cestě – doporučuje se kombinace několika léků. Pro špatnou léčebnou odpověď svědčí zvýšení LDH, za známku příznivé léčebné odpovědi se považují 3 roky bez progrese onemocnění.

Doc. Coldiron se zabýval preventivními opatřeními. Například v USA je každý rok diagnostikováno a léčeno 5,2 mil. NMSC (nemelanomové rakoviny kůže) u 3,2 mil. osob. Negativní úlohu zde sehrává soláriový průmysl. Pozitivní roli mají osvětové kampaně a nabádání k samovyšetřování. Užívání nikotinamidu 2krát 500 mg za den může způsobit snížení výskytu aktinických keratóz o 10 %, bazaliomu o 20 % a spinaliomu o 30 %. Současné podávání Itraconazolu snižuje účinnost vismodegibu a sonodegibu. Melanom, který vzniká de novo, má zpravidla horší prognózu než zvrhlý névus. Pro stanovení prognózy melanomu poskytne stejnou informaci rozhodovací CASTLE test (je podstatně levnější než biopsie sentinelové uzliny, která nemá vliv na přežití). Zkušenost ukázala, že interferon (i ve vysokých dávkách) v léčbě melanomu příliš nepomůže. V karcinomech z orofaryngeální oblasti byl v 70 % identifikován HPV – jsou proto vhodná opatření s odsáváním při chirurgických a kauterizačních výkonech.

Prof. Friedlanderová se zabývala pediatrickou dermatologií. Při zahájení lokálního promazávání emoliencii již od 3. týdne života u novorozenců z rizikových atopických rodin alespoň 1krát denně kleslo riziko vzniku atopického ekzému o 50 %. Pokud se vazelína podávala v okluzi, byla ochrana kožní bariéry vyšší i proti infekci, snížila se infiltrace T-lymfocyty. U atopického ekzému je určitý nedostatek antimikrobiálních peptidů k osídlení kůže zlatým stafylokokem. Tuto dysbiózu lze korigovat krémem, který obsahuje koaguláza negativní *Staphylococcus aureus*. Vylepšení ekzému lze dosáhnout 2% crisaborol krémem. Studie s dupilumabem u dětí dosáhla 76% vylepšení EASI skóre. Alergii na arašídy lze předejít zařazením do jídelníčku ve 4.–6. měsíci, naopak aplikace na kůži vede ke vzniku alergie. Dále byla vytvořená nová redakce klasifikace ISSUA vaskulárních malformací. Na hemangiomy se dá použít 5% timolol v gelu.

Dr. Weinkleová podala přehled o kosmetických metodách. Výplně použilo 28 %, botulotoxin 48 % a kombinaci obou 23 % pacientů. Z antiseptických prostředků v obličeji je favoritem kyselina hypochlorová se širokým spektrem, chlorhexidin může vyvolávat keratitidu. Silikonový gel zlepšuje formaci jizev. Aplikaci výplní do oblasti tváře, podoční oblasti i boční části brady lze aplikovat z jednoho bodu kousek od ústního koutku. K injekční lipolýze se používá deoxycholová kyselina. Pro aplikaci botulotoxinu byla vyvinuta injekční stříkačka s dávkovačem. Nové použití botulotoxinu je mimo jiné ke snížení svědění jizev. K vylepšení vzhledu goniálního úhlu čelisti lze použít výplň Juvéderm VOLBELLA a Restylane. Byla předvedena také technika liftingu tváře rovnoběžnými 3 nitěmi z jednoho vpichu pro každou uprostřed. Destičkami obohacenou autologní plazmu doporučuje k lokálním injekční aplikaci do míst alopecie.

Dr. Goldová zmínila novinky v lokální léčbě. Jedna z koncepcí vychází z „KISS“ (Keep It Simple): léčba musí být pro pacienta co nejjednodušší, jen tak zachová léčebná doporučení. Cestou k tomu je optimalizace léčebného vehikula (např. vytvoření pěny s dimethyléterem, kte-

proLékaře.cz | 26.4.2024

rý zlepší penetraci) a vytvoření správné fixní kombinace léků (na lupénku např. calcipotriol + halobetazol, nebo tazaroten 0,045% + halobetazon 0,01% – kombinace se steroidem totiž zlepšuje toleranci léku). Pro léčbu psoriázy a atopického ekzému je vhodná nová malá molekula GSK 2894512, dále pak inhibitor PDE4 OPA 15406, který snižuje svědění účinněji než calcineurinové nové inhibitory.

Prof. Lebwohl velmi rychle podal přehled současné moderní systémové léčby. Na psoriázu existuje množství léků, které lze posuzovat podle různých hledisek – nový p. o. apremilast, blokátory TNF-α snižují kardiovaskulární rizika, Infliximab a Ustekinumab zase tělesnou hmotnost, další léky lze použít i na psoriatickou artritidu, důležitá je i rychlost nástupu účinku. Vynikající výsledky na léčbu atopického ekzému prokázal Dupilumab ve studii SOLO 1, SOLO 2, Chronos, slibně se projevuje lebrikizumab (anti IL-13) a nevolizumab (anti IL-31). Omalizumab (300 mg s. c. po 4 týdnech) prokázal účinnost při léčbě chronické spontánní kopřivky, ale zpravidla do 5 týdnů po skončení léčby se kopřivka vrací. Progredující a metastazující bazaliomy lze léčit pomocí Vismodegibu a Sonidegibu. Čtyřvalentní vakcína Gardasil 4 byla použita na genitální bradavice a neoplazie, i na orofaryngeální karcinomy jako léčebný prostředek s dobrou účinností. Ještě výhodnější se jeví Gardasil 9, ale 28,3 % mužů po aplikaci vytvořilo protilátky proti této vakcíně.

Atopický ekzém

Prof. Guttmanová se snažila objasnit patofyziologii atopického ekzému. Trpí jím 3–7 % dospělých a 15–25 % dětí, přičemž třetina z nich spadá do kategorie středně těžký ekzém. Hlavní roli při vzniku a vývoji ekzému hraje kožní bariéra a imunitní odpověď. Na kožní bariéře se podílí terminální diferenciace rohové vrstvy, kde důležitou roli hraje filaggrin (v 10–50 % mutován) a claudin, jsou zvýšeny protézy a sníženy inhibitory proteáz. Z imunologických parametrů jsou také zvýšeny interleukiny skupiny Th_2 (IL-4, 13, 31), Th_{22} (IL-22), Th_{11} a sekrece IgE. Dětský atopický ekzém se liší od dospělých – 85 % případů vzniká před 5. rokem věku, vykazuje imunologickou odpověď Th_2, interleukiny nejsou zpočátku zvýšeny, bývá epidermální hyperplazie (více keratinu 16) a kontinuální zvýšení filaggrinu. Typický „atopický pochod" začíná ve 3. měsíci věku ekzémem, v 1. roce potravinovou alergií, ve 3. roce rýmou, v 7. roce astmatem. Slibným terčem pro biologickou léčbu je IL-4Rα (Dupilumab), IL-13 (lebrikizumab) – oba interleukiny mají stejnou podjednotku p50, IL-31 (nemolizumab), IL-22, hledají se cíle v signálních nitrobuněčných cestách. Vychytávání IgE (Omalizumab) a blokace IL-23 (Ustekinumab) nepřineslo očekávaný efekt.

Doc. Lio se zamýšlel nad některými opatřeními. Inhibitory calcineurinu dostaly černý rámeček pro možné zvýšené riziko kožní rakoviny a lymfomů – to se za 10 let sledování neprokázalo. Dietní opatření přinesla kontroverzní výsledky – snad proto, že nebyli správně vybráni pacienti, mohly se zapojit i nealergické mechanismy. Může se uplatnit i optimalizace střevní mikroflóry (suplementace lactobacila, úprava kožní mikroflóry je zatím v počátcích (intenzivní výzkum). Úlohu hrají parabeny (odvozené od kyseliny parahydroxybenzoové, která bývá současně i součástí potravy).

Prof. Eichenfield slíbil přednést seznam odchylek v nových USA Guidelines pro atopický ekzém, kde se zaměřil převážně na potravinovou alergii. Děti mladší 5 let se středně těžkým až těžkým atopickým ekzémem indikuje k vyšetření na potravinovou alergii (FA) na mléko, vejce, arašídy, pšeničnou mouku a sóju. Zatímco dříve se udávala prevalence FA u ekzematiků na 30–50 %, nyní je to 15–20 %. Výskyt alergie na arašídy narůstá, jejich konzumace ve 4.–6. měsíci vede naopak k poklesu. Vyšetření sIgE na arašídy je jediné vyšetření sIgE, které doporučuje. V guidelines však řada momentů chybí: crisaborol, dupilumab, SPT atd.

Prof. Pallerová objasnila lokální léčbu ekzému. Od časného věku aplikovat emoliencia ke zlepšení kožní bariéry, zbavovat se kontaktu s iridanty a alergeny, koupele neprodlužovat, několikrát denně kůži hydratovat (používat „moisturisers"), což výrazně přispívá k prevenci atopického ekzému (v 1. půlroce života o 50 %). Narušování kožní bariéry přispívá i ke vzniku astmatu. Časná suplementace filaggrinu nepřináší lepší výsledky. Bělící koupele v 0,005 % hypochloridu sodném snižuje spotřebu steroidů a má protizánětlivý účinek. Proaktivní léčba se týká nejen inhibitorů kalcineurinu, ale také steroidů. K novinkám lokální léčby patří crisaborol (inhibitor PDE4), tofacitinib 2% (2krát/den) a tapinarof (malá molekula získaná ze symbiotických bakterií), která také snižuje pruritus.

Prof. Simpson se věnoval systémové léčbě ekzému. Cyklosporin A v dávce 5 mg/kg podává 4–12 měsíců a pak sleduje laboratorní parametry. Fototerapii (UVB 311 nm, UVA_1) považuje relativně za bezpečnou. Metotrexát lze podávat v dávce 0,2–0,6 mg/kg/týden. Z dalších léků je to mykofenolát mofetil a azathioprin. Apremilast jako blokátor PDE4 doložil II. fázi klinické studie s dobrými výsledky.

Svědění

Prof. Lerner seznámil s patofyziologií svědění. Podnět vzniká v kůži, veden je nervovými vlákny A + C dorzálními ganglii míchou do mozku, kde je vnímáno. Rozděluje svědění na psychogenní, neurogenní, (s účastí opiodních receptorů), neuropatické (např. u sclerosis multiplex), pruritoceptivní (systémové a hematologické příčiny) – mohou se překrývat. V kůži jsou buňky (T-lymfocyty, mastocyty a další), které produkují mediátory svědění: PDE4, LTB4, IL-4/13, IL-31, histamin, substanci P, serotonin a další. Vedení podnětů svědění a bolesti má mnoho společného.

Dr. Lesliová podala přehled kopřivek. Také zde hrají důležitou roli mediátory: histamin, eikosanoidy, PAF,

proLékaře.cz | 26.4.2024

heparin, tryptáza i nervová vlákna. Stimulace může být imunologická (IgE, alergeny) a neimunologická (opiáty, neuropeptidy, aktivace C5a). Základní léčbu kopřivky představují antihistaminika (a to i ve zvýšené dávce 2–4krát), lze použít na 3–7 dní kortikoidy, eventuálně i antileukotrieny. Podle guidelines EAACI z r. 2014 je další léčbou volby biologikum omalizumab (anti-IgE).

Dr. Margessonová charakterizovala vulvární svědění. Kandidóza (v 85 % *Candida albicans*) vyvolá zarudnutí a otok vulvy, antimykotika se podávají celkově i místně. Kontaktní dermatitida, většinou iritační (někdy kombinace s HSV), se na svědění podílí téměř vždy (léky, stolice, moč). Z lichenů nejvíce svědí lichen simplex chronicus, zhoršuje se teplem a vlhkostí, dochází k ekzematizaci a infekci. Léčebně je tedy potřebné redukovat zánět a infekci, omezit škrábání. Lichen sclerosus se objevuje perimenopauzálně, vhodné ověřit biopsií. Pomoci mohou estrogeny, inhibitory kalcineurinu, intralezionálně steroidy (triamcinolon), UV záření, lasery. Lichen planus svědí jen v 60 %. Svědí i psoriáza vulvy. Potíže působí i intraepiteliální hyperplazie s přechodem ve spinaliom, extramammární morbus Paget, neuropatický pruritus. Obecně platí, že se má dodržovat hygiena (menstruace, stolice, moč), tlumit svědění (aby nedošlo k zacyklování škrábání, které zvyšuje svědění) – vždy se účastní více problémů dohromady.

Doc. Smith projednal autoimunitní choroby pojiva, které mají kožní příznaky – také i pruritus. Svědění závisí na léčbě a druhu nemoci, revmatologická léčba není zaměřena na svědění. LE a dermatomyozitida jsou spojeny s fotosenzitivitou, fotoprotekce je nutná. Nedoporučuje se kouření, které snižuje účinnost antimalarik. Navíc asi 30 % dermatomyozitid se sdružuje s malignitou. U sklerodermie je svědění častější a pozdější, bývá suchá kůže, kožní bariéra narušená, až 20 % refrakterních sklerodermií se sdružuje s malignitou. Antihistaminika zde často neúčinkují, lze použít sertralin, naltrexon, UVA je úspěšné až v 70–100 %. Při Sjörgrenově syndromu svědí oči s pocitem cizího tělesa, svědění kůže závisí na stupni xerózy, často se překrývá s dalšími autoimunitními poruchami (enteritis, vaskulitis, neuropatie). Na závěr varoval před malignitami či dalšími záněty v pozadí i nutnost zkontrolovat medikaci.

Prof. Yosipovitch uvedl, že u 25–47 % osob se svěděním svědí také kštice. Příčinou může být seborrhoická dermatitida, psoriáza (v 67 % provokace stresem), jizvící alopecie (v 70 % lichen planopilaris), u starších osob se může uplatnit diabetes. Skalp je zvýšeně inervován, receptory jsou ve foliklech. Je zde i větší koncentrace proteáz (cathepsin S je biomarkerem pruritu u seborrhoické dermatitidy). Místní léčba pruritu zahrnuje 1–2% pramoxin, 3% aspirin, 6% kyselinu salicylovou i se steroidem, 6–12% gabapentin, 4% stroncium gel, nebo kombinaci 5–10% ketamin + 5% amitriptylin + 5% lidocain. Per os lze podávat Gabapentin (300 mg/den), Pregabalin, Martazapin (15 mg/den). U jizvících alopecií (zejména u Afroameričanů) pomůže Pramoxin (2% pěna) + Clobetazol (0,05% pěna), Kenalog intralezionálně nebo i p. o. TTC 500 mg. V některých případech je úspěšná akupunktura, při podezření na trichotilomanii psychiatrické vyšetření. Léčebný účinek N-acetylcysteinu (600 mg 2 x 1) se projeví až za 2 měsíce.

ZÁVĚR

Kongres AAD byl opět přehlídkou nejnovějších poznatků v oblasti diagnostiky a léčby kožních nemocí. Tradice těchto setkání bude pokračovat i nadále – v roce 2018 se koná v San Diegu.

Zpracoval doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.