

Dermatologie v transplantační medicíně

Cetkovská P.

Dermatovenerologická klinika LFUK a FN v Plzni,
přednosta prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc.

Souhrn

Dermatologie v transplantační medicíně

V posledních letech přibývá mnoho pacientů s porušenou obranyschopností po provedené transplantaci solidního orgánu nebo kmenových buněk krvetvorby. Tito nemocní mají četné dermatologické komplikace vyplývající z dlouhodobé imunosuprese nebo z vedlejších účinků léčby. Jde především o kožní nádory, kožní infekce, kožní projevy nemoci z reakce štěpu proti hostiteli a nežádoucí účinky léčby imunosupresiv. Vzhledem k neustále přibývajícím možnostem provádět transplantace i od nepříbuzných dárců a lidí ve vyšším věku se budou dermatologové stále častěji s těmito komplikacemi setkávat. Dobře stanovenou diagnózou a včas zahájenou účinnou léčbou kožních potíží pomohou snížit morbiditu i mortalitu transplantovaných pacientů.

Klíčová slova: transplantace solidních orgánů – transplantace kmenových buněk krvetvorby – graft-versus-host disease – kožní nádory – kožní infekce – nežádoucí účinky imunosupresivní léčby

Summary

Dermatology in Transplantation Medicine

Recently, the number of immunocompromised patients after solid organ or haematopoietic stem cell transplantation rises. They have numerous dermatologic complications due to long-standing immunosuppression and its side effects. Main complications represent skin tumors, skin infections, skin symptoms of graft-versus-host disease and side effects of immunosuppressive drugs. Considering the increasing transplantation possibilities from non-related and elderly donors the dermatologists will face these complications more often. Correct diagnosis and early treatment of skin symptoms might decrease morbidity and mortality of transplanted patients.

Key words: solid organ transplantation – haematopoietic stem cell transplantation – graft-versus-host disease – skin tumors – skin infections – side effects of immunosuppressive therapy

ÚVOD

V posledních 30 letech výrazně stoupá počet imunosuprimovaných pacientů důsledkem zvyšujících se počtů prováděných transplantací solidních orgánů a kmenových buněk krvetvorby (blood stem cell transplantation, BSCT).

Kožní komplikace po transplantacích zahrnují:

1. kožní nádory
2. kožní infekce
3. nemoc z reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease, GvHD)
4. nežádoucí účinky léčby
5. další kožní komplikace

KOŽNÍ NÁDORY

Imunosupresivní terapie podporuje vznik nádorů jednak přímým kancerogenním účinkem, jednak narušením imunitní kontroly. Vliv vysokých dávek chemoterapie a celotělového ozáření před BSCT na vznik nádorů není plně prozkoumán, ale určitý podíl lze také předpokládat. Mezi nejběžnější maligní nádory pacientů po transplantacích patří *spinocelulární karcinom*, jehož výskyt je 50 až 100krát vyšší oproti normální populaci (obr.1). Výskyt *bazocelulárního karcinomu* je zvýšen až 10krát, poměr jeho výskytu ke spinocelulárnímu karcinomu je na rozdíl od zdravých lidí obrácený 1:4 (4).

Podpořeno výzkumným záměrem MSM0021620819 Karlovy Univerzity, Lékařské fakulty v Plzni.



Obr. 1. Vícečetné spinaliomy u pacienta po transplantaci ledvin.

Rizikovými faktory jsou delší a intenzivnější imunosupresivní terapie, fototyp I a II, expozice slunečnímu záření, výskyt nádorů a aktinických keratóz již v předtransplantačním období, expozice karcinogenům, jako je kouření či arzen. Nejdůležitějším faktorem je infekce lidskými papilloma viry (HPV) (21, 22). Z hlediska vyššího výskytu nemelanomových nádorů je nejvíce riziková léčba azathioprinem, následně léčba cyklosporinem a nejméně kortikosteroidy. Naopak ochranný antitumorní efekt se přisuzuje podávání sirolimu (24).

Nemelanomové kožní nádory se objevují především v místech solární expozice již během 2–3 let po transplantaci. Bývají vícečetné a agresivní, častěji metastazují, recidivují a mohou být příčinou úmrtí pacientů. Nejhorší průběh je u transplantovaných dětí.

Kromě nádorů se u pacientů po transplantacích také objevují jiné epidermální proliferativní nemoci jako mnohočetné *aktinické keratózy* (obr. 2), *morbus Bowen* a *keratoakantom*.

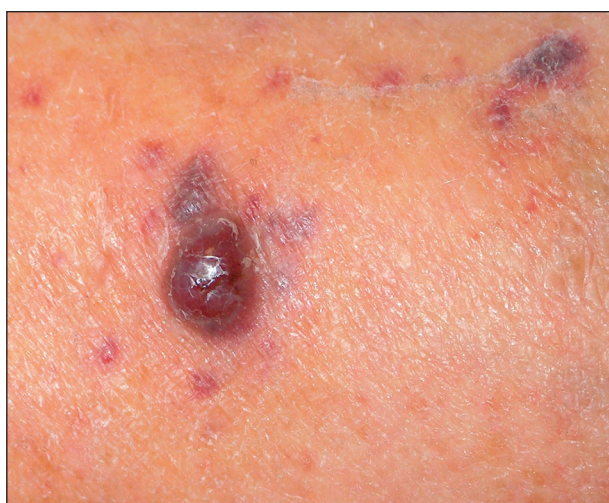
Preventivní opatření zahrnují výchovu, primární prevenci, včasný terapeutický výkon a sledování nemocných



Obr. 2. Mnohočetné aktinické keratózy v solární lokalizaci u pacienta po transplantaci ledvin.

po transplantacích. Zejména příjemci ledvin by měli být v pravidelných intervalech (1krát za 3 měsíce až rok) vyšetřeni dermatologem, protože kožní nádory jsou u nich velmi zhoubné. Pacienty je třeba včas poučit o zvýšeném riziku výskytu kožních nádorů a o významu fotoprotekce. Po transplantaci je nutné se zcela vyvarovat opalování a místa vystavená slunečnímu záření chránit celoročně krémy s ochranným faktorem 50+.

U nejvíce rizikových pacientů s mnohočetnými kožními nádory se doporučuje upravit či snížit dávky imunosupresivní terapie. Zkouší se profylaktické používání systémových retinoidů (acitretin 10 až 20 mg/den), což vede ke snížení počtu aktinických keratóz. Kůže poškozená UV zářením se ošetřuje lokálními retinoidy. K léčbě aktinických keratóz se používá fotodynamická terapie, lokální aplikace 5-fluorouracilu, 5% imiquimodu nebo lokální 3% diklofenak.



Obr. 3. Kaposiho sarkom u pacienta po BSCT.

Nutná je včasná diagnóza a terapie nádorů: chirurgická excize a zvážení adjuvantní radioterapie, popřípadě excize sentinelové lymfatické uzliny či lymfadenektomie.

Čtyřikrát je vyšší výskyt *melanomu* a častěji se pozoruje také *karcinom z Merkelových buněk*. *Kaposiho sarkom* je až 500krát častější a může se objevit u 0,5 až 5 % příjemců orgánů (obr. 3). Jeho vznik souvisí s reaktivací latentní infekce nebo přenosem lidského herpes viru-8 (HHV-8) od dárce. Nejvíce jsou postiženi nemocní z oblastí okolo Středoziemního moře, Afriky a Arábie. Až ve 40 % případů u imunosuprimovaných nemocných dochází k rozšíření do lymfatických uzlin, plic a trávicího ústrojí.

V léčbě je nejdůležitější snížení dávek imunosupresivní terapie. Nově se doporučuje převedení na léčbu sirolimem, kdy může dojít k úplnému vymizení tumoru (24). Jiné možnosti jsou excize nebo ozáření jednotlivých projevů.

Potransplantační lymfoproliferativní nemoc postihuje 1–2 % pacientů po transplantaci solidního orgánu a je vzácnou komplikací i po BSCT především u nemocných

s GvHD. Vzniká nejčastěji za 8 až 9 měsíců po transplantaci a souvisí s imunosupresivní terapií a infekcí virem Epstein-Barr (EBV). Nemoc se může zjistit nejdříve v kůži, kde vznikají pevné začervenalé hrboly. V histologickém obraze připomíná většinou ne Hodgkin- ské lymfomy vycházející z polyklonální či monotónní proliferace B-buněk. Nemocní mívají současně symptomy připomínající infekční mononukleózu.

Prvním léčebným opatřením je snížení dávek imunosupresiv. V posledních letech se zdá nejvhodnější pro léčení rituximab (monoklonální protilátka anti CD20). Nejmodernějším postupem je ale sledování nálože EBV v krvi a při vzestupu zahájit preventivní terapii rituximabem, tak aby nedošlo ke vzniku nemoci (3, 28).

KOŽNÍ INFEKCE

Přestože se stále zlepšují profylaktická protiinfekční opatření u transplantovaných nemocných, infekce zůstávají jedním z hlavních důvodů vyšší nemocnosti a úmrtní. Pacienti mohou mít vícečetné infekce způsobené současně několika různými, běžnými i velmi vzácnými patogeny. Infekce mají obvykle atypický průběh, lokalizaci a často nenápadný klinický obraz, přitom prognóza diseminovaných infekcí je velmi vážná. Běžné kožní infekce nemusí reagovat na standardní terapii jako u imunokompetentních pacientů a vyžadují dlouhodobé podávání vyšších dávek léků (11).

Hlavní rizikové faktory jsou dlouhé trvání významné neutropenie, imunosupresivní terapie, zejména vysoké dávky kortikosteroidů, GvHD a poruchy kožní a slizniční integrity.

Kožní infekce u imunosuprimovaných pacientů lze rozdělit podle patofyziologie na atypicky diseminované běžné kožní infekce, typické a oportunní primární kožní infekce a diseminované metastatické infekce (12).

Atypicky diseminované běžné infekce mívají neobvyklý průběh a vyskytují se v nezvyklé lokalizaci, počtu a rozsahu.

Herpes simplex je při profylaktickém užívání antiviro- tik po transplantacích již méně častý. Vzniká hlavně reaktivací, a to již v prvních měsících po transplantaci. Kromě obvyklých míst postihuje i sliznici orofaryngu a genitálu, kde mohou vznikat nehojící se rozsáhlé ulcerace. Varicella-zoster virus může vyvolat jak *varicellu*, tak *herpes zoster*, který může být diseminovaný s chronickým průběhem a může se zkomplikovat vznikem postherpetické neuralgie, meningoencefalitidy, hepatitidy či pneumonitidy. K léčbě se podávají intravenózní aciklovir, valciklovir a famciklovir až do doby klinického zhojení (26).

Verrucae vulgares, *condylomata accuminata* jsou problémem především u nemocných po transplantacích solidních orgánů, výskyt bradavic stoupá s délkou trvání imunosuprese a při léčbě cyklosporinem (obr. 4, 5). Po 5



Obr. 4. Mnohočetné vulgární veruky u pacienta po transplantaci ledvin.



Obr. 5. Condylomata accuminata u pacienta po transplantaci ledvin.

letech po transplantaci mívá 50 až 80 % pacientů bradavice, které jsou velmi úporné a velké, terapeuticky špatně ovlivnitelné a objevují se nejvíce v místech sluneční expozice (27). Některé HPV typy mohou vést ke vzniku spinaliomu kůže, sliznice cervixu, vulvy a anu.

Mollusca contagiosa mohou být četná, velká, rezistentní na léčení a mohou být nezvykle lokalizována na obličejí a ve kštici.

Dermatomykózy velmi běžně postihují kůži nohou, rukou a trupu, na nehtech bývá bílá superficiální nebo proximální subungvální onychomykóza. Projevy jsou podobné jako u imunokompetentních osob. Infekce vyvolané dermatofyty se léčí lokálními i celkovými antimykotiky, nejlépe allylaminy (3).

Kandidóza je při imunosupresivní či antibiotické terapii nejčastější mykotická infekce. Projevuje se lokalizovanými infekcemi kůže a sliznic (*soor*, *anguli infectiosi*, chronická paronychia s proximální onychomykózou nehtů ruky, intertriginózní kandidóza, balanitida a vulvovaginitida). Pro možné riziko vzniku kandidémie se podává profylakticky neutropenickým pacientům flu-

konazol (20). Rozsáhlá a úporná může být *pityriasis versicolor* a *Pityrosporum folliculitis*.

Scabies norvegica postihuje vzácně nemocné i po transplantacích. Jde o vysoce nakažlivé onemocnění, které se projevuje žlutošedými nánosy krust na dlaních, ploskách, hýždích a ve kštici s ohromným množstvím zákožek na kůži. Na rozdíl od běžného svrabu projevy nemusí svědit. Přenáší se snadno kontaktem při ošetřování. V léčení se používá opakované ošetření anti-skabiézními přípravky celého kožního povrchu včetně obličejů a celé kštice, vhodné je přípravné ošetření keratolytickými mastmi před zahájením vlastní léčby (5).

Primární infekce kůže vznikají při porušení integrity kožního povrchu, nejvíce okolo katétru nebo drénu (14). Původci jsou G+ a G- bakterie (nejčastěji stafylokoky, streptokoky, pseudomonády), plísňové houby, kvasinky a vzácně atypická mykobakteria. *Pyogenní bakterie* způsobují většinu kožních bakteriálních infekcí záhy po transplantacích (folikulitidy, abscesy, furunkly, infekce rány, erysipel, flegmóna rychle progredující v nekrotizující fasciitidu a ecthyma gangraenosum). U neutropenických pacientů je nejspolehlivějším příznakem infekce erytém, protože k otoku ani ke tvorbě hnisu nemusí dojít. U příjemců transplantovaných solidních orgánů se pozoruje opakovaná stafylokoková flegmóna lokte (*transplant elbow*).

Primární kožní *aspergilóza* postihuje velmi vzácně pacienty po transplantacích při traumatickém zavlčení původce do kůže katétre nebo při dlouhodobé maceraci kontaminovanou fixací či obvazem. *Fusarium* nebo *Aspergillus* sp. mohou také vyvolat paronychia při onychomykóze nebo vřídky kryté escharou na prstech nohou. Také *atypická mykobakteria* (*M. marinum*) mohou způsobit primární infekci v místě inokulace (3).

Diseminovaná metastatická infekce vzniká při systémové infekci septickou embolizací do kůže (3, 5, 12). Jde o vážnou komplikaci, která nebývá snadno rozpoznána. Projevu se jako:

- papuly a hrboly doprovázené myalgií (při infekci G-bakteriemi, plísněmi),
- puchýře s hemoragickým obsahem, vřídky a krusty (herpetické infekce, vzácněji stafylokoky a streptokoky),
- kožní nekrózy (mykotické i bakteriální infekce).

Cytomegalovirová infekce (CMV) je běžná oportunní infekce, vzniká primárně v transplantovaném orgánu, reaktivací latentní infekce nebo reinfekcí jiným subtypem viru. Kožní postižení bývá relativně vzácné, projeví se jen u 10 až 20 % pacientů se systémovou infekcí a značí špatnou prognózu (24). Jde buď o nespecifický makulózní exantém s krvácením do kůže nebo o slizniční vředy zejména na straně jazyka a perianálně. Generalizované infekce ohrožují nemocné multiorgánovým selháním. Po transplantacích se proto dnes provádí preventivní terapie ganciklovirem či foskarnetem již při nálezů několika kopií viru v krvi při PCR vyšetření.

Lidský *herpes virus 6* (HHV-6), způsobující benigní dětské onemocnění exanthema subitum, se může reaktivovat až u 40–50 % pacientů za 2 týdny až 3 měsíce po BSCT, proto se nyní provádí PCR monitoring a popřípadě preventivní terapie foskarnetem. Projevy jsou nespecifické (horečka, únava, exantém připomínající akutní GvHD), ale hrozí i vážné komplikace (hepatitida, pneumonitida, encefalopatie až reekce štěpu).

V endemických oblastech je *tuberkulóza* mnohem častější především u nemocných po transplantaci ledvin. Probíhá jako skrofuloderma či lupus vulgaris při reaktivaci latentní infekce nebo jako periorificiální slizniční vřídky a diseminované papulovezikuly při miliární tuberkulóze.

Život ohrožující invazivní mykotickou infekcí u vážně imunosuprimovaných pacientů je diseminovaná *kandidóza*. Šíří se většinou z GIT. Vnímaví jsou zejména neutropeniční pacienti a nemocní s intravaskulárními katétry. Projevu se typickou triádou: horečkou, bolestmi svalů a kožními projevy, které postihují jen asi 13 % pacientů. Kožní změny jsou nespecifické červené makuly, mnohočetné růžové pevné papulky s centrálním výbledem, popřípadě i pustuly, purpura a podkožní uzlíky. Dnes při profylaxi flukonazolem je výskyt méně častý. V léčení se používá flukonazol či echinokandiny (kaspofungin, micafungin) (20).

Druhé nejčastější mykotické infekce jsou způsobené *Aspergilem*. Nejvíce ohrožení jsou neutropeniční pacienti, nemocní s hematologickými malignitami či nemocní dostávající vysoké dávky kortikosteroidů. Vyšší výskyt infekcí bývá během rekonstrukce nemocničního prostředí, kdy se uvolní velké množství spor do vzduchu. Infekce se šíří z primárního plicního postižení. Kožní příznaky diseminované aspergilózy jsou vzácné (9). Jen asi u 10 % pacientů vznikají ojedinělé či mnohočetné, bolestivé papuly až nafialovělé podkožní infiltráty, v jejichž centru se hemoragické buly rychle rozpadají ve vředy s černými escharami. Projevy mohou připomínat ecthyma gangraenosum, herpes simplex či kryptokokózu.

Aspergilóza má vážnou prognózu s velmi vysokou mortalitou. K terapii se podle posledních studií používá jako lék první volby vorikonazol. Důležitá je prevence spočívající v používání sterilních obvazů, zabránění možné kontaminace prostředí účinnou filtrací vzduchu s použitím HEPA (high-efficiency particulate air) filtrů, profylaktické podávání antimykotik, monitorace vyšetřením galaktomananu v séru a popř. preventivní terapie.

Saprofytické plísně *Mucor* a *Fusarium* mohou vyvolat stejné kožní změny jako při aspergilóze a jsou třetí nejčastější oportunní mykotickou infekcí u imunosuprimovaných neutropenických pacientů. Až 75 % nemocných s fusariózou má kožní projevy. Důležitá je včasná diagnóza, protože mortalita u těchto neutropenických nemocných je velmi vysoká (20).

Kvasinka *Cryptococcus neoformans* také může způsobit druhotné kožní infekce u oslabených pacientů léčených zejména vysokými dávkami kortikosteroidů.

Projevy jsou rozličné, diseminované papuly vypadající jako mollusca contagiosa, podkožní hrboly, vředy a flegmóna nejčastěji na hlavě a krku.

Pro stanovení diagnózy systémové infekce imunosuprimovaného pacienta je nezbytné pečlivé vyšetření a biopsie kožních změn pro kultivaci a rutinní histologii. Důležité je znát anamnézu a rozumět příčině imunosuprese. Specifické imunitní defekty a časový interval od transplantace predisponují totiž k určitým typům infekcí (5, 14). Diagnóza kožní infekce se pak stanoví na základě bakteriologického, mykologického a virologického vyšetření, podle stanovení antigenu infekčního agens v krvi a popřípadě dalším vyšetřením, jako je histologické vyšetření se speciálním barvením či Tzanckův test.

NEMOC Z REAKCE ŠTĚPU PROTI HOSTITELI (GvHD)

BSCT se používá k léčení mnohých hematologických nemocí (akutní a chronické myeloidní a lymfocytární leukémie, těžká aplastická anémie, některé případy mnohočetného myelomu, ne Hodgkinových lymfomů, Hodgkinovy nemoci), těžkého imunodeficitu a vrozených poruch metabolismu (2).

Úspěšnost BSCT je limitována relapsem základní choroby, rozvojem GvHD a infekčními komplikacemi. Akutní GvHD vzniká až u 29–42 % pacientů dostávajících kmenové buňky od HLA-identického dárce a téměř u všech nemocných transplantovaných od nepříbuzných, HLA-identických i neidentických dárců. Akutní GvHD je hlavní příčinou morbidit a časné mortality po alogenní BSCT.

Chronická GvHD postihuje přibližně 50 % příjemců. Vzácně se podobné příznaky mohou najít také po syngenních transplantacích, ojedinělé případy GvHD se popisují po transplantaci jater a srdce, po krevních transfúzích u imunosuprimovaných pacientů (nebyla-li provedena profylaktická iradiace) a po materno-fetálním přenosu u imunodeficitních novorozenců.

GvHD vzniká následkem rozpoznání antigenů příjemce dárcovskými lymfocyty. Pro vznik jsou nezbytné 3 základní podmínky:

- štěp obsahuje imunokompetentní T-lymfocyty,
- existuje histoinkompatibilita mezi dárce a příjemcem,
- imunosuprimovaný příjemce není schopen štěp vyloučit.

Přesná patofyziologie nemoci není známá. Vznik akutní GvHD se vysvětluje většinou jako třístupňový proces:

- uvolnění velkého množství cytokinů předtransplantační přípravou, aktivace antigen-prezentujících buněk příjemce,

- po rozpoznání aloantigenů aktivace a proliferace T-lymfocytů dárce a NK buněk,

- poškození cílových tkání aktivovanými buňkami T a NK a uvolnění dalších cytokinů.

GvHD by šlo zabránit odstraněním T-lymfocytů ve štěpu. To se ale příliš neprovádí, neboť hrozí obrovské riziko recidivy nemoci následkem nedostatečného „graft-versus-tumor“ efektu. Cílem snažení v transplantační medicíně je proto navození tolerance, kdy nedojde ani k vyloučení štěpu ani k zničující GvHD u imunosuprimovaného pacienta.

Akutní GvHD

Objevuje se obvykle po přijetí štěpu (tab. 1). Postihuje především kůži, GIT a játra. Kožní změny bývají velmi běžné a často jsou prvním projevem nemoci.

Tab. 1. Rizikové faktory pro vznik GvHD

Nepříbuzný dárce
Příbuzný dárce s neshodou v HLA systému
Starší dárce či příjemce
Dárce žena a příjemce muž
Zdrojem štěpu periferní kmenové buňky
Intenzivní příprava

Většinou nejdříve vzniká bolestivé začervenání a otok na ušních boltcích, dlaních a ploskách (*akrální erytém*) a světleřížový *makulopapulózní exantém* na obličeji, krku, trupu a končetinách (obr. 6). Na trupu mohou být makuly uspořádány perifolikulárně, postupně však splývají, až v nejtěžších případech vzniká erythrodermie s nekrózou epidermis jako při toxické epidermální nekrolýze. Projevy se hojí za vzniku pozánětlivých hnědošedých hyperpigmentací a rozsáhlého olupování.

K hodnocení kožních změn a k posouzení prognózy se používá klinický grading (tab. 2).

Při stadiích I a II je morbidita malá, ale významně se zvyšuje riziko rozvoje chronické kožní GvHD. Stadia III a IV jsou prognosticky nepříznivá s vysokou mortalitou (1, 15).



Obr. 6. Exantém při akutní GvHD.

Tab. 2. Akutní GvHD, stupně postižení kůže (staging)

0	Žádné kožní změny
1	Makulopapulózní exantém na méně než 25 % kožního povrchu
2	Makulopapulózní exantém nebo erytém s pruritem na 25 až 50 % kožního povrchu
3	Erytrodermie nebo exantém na více než 50 % kožního povrchu
4	Erytrodermie s tvorbou puchýřů až toxická epidermální nekrolýza
GvHD	
0 – žádná	0
I – mírná	1–2, bez postižení jater a GIT
II – střední	1–3, mírné laboratorní postižení jater, GIT
III – těžká	2–3, postižení jater i GIT
IV – život ohrožující	2–4, závažné postižení jaterních funkcí a GIT

Kožní změny mohou být při postižení GIT či jater doprovázené vodnatými průjmy, bolestmi břicha, nechutenstvím, zvýšenou teplotou, žloutenkou a laboratorním zvýšením hodnot jaterních testů.

Chronická kožní GvHD

Bývá častější u nemocných, kteří již prodělali akutní GvHD. Vzniká 3 způsoby:

- postupnou progresí kožních změn při akutní GvHD (progresivní),
- po určité latenci (quiescent),
- vzácně se objeví *de novo*.

Incidence chronické GvHD je vyšší u BSCT používající periferní kmenové buňky ve srovnání s dříve častěji prováděnou transplantací kostní dřeně.

Donedávna se GvHD považovala za chronickou po 100 dnech po BSCT. V letech 2005 byla navržena standardizovaná *kritéria NIH* (National Institute of Health) ke stanovení diagnózy chronické GvHD (1, 23) (tab. 3).

Chronická GvHD je charakterizována výrazným imunodeficitem a četnými příznaky, které blíže připomínají autoimunitní onemocnění (16).

Kožní změny jsou obvykle prvními projevy chronické GvHD. Napodobují zpočátku lichen planus (*lichenoidní forma*). Kůže je suchá, šedohnědě skvrnitě pigmentovaná, atrofická nebo naopak zhrubělá, někdy s projevem krvácení (obr. 7). Nafialovělé ploché, olupující se papuly jsou patrné nejdříve na flexorech, na sliznicích jsou bělavé síťovité a erodované změny (obr. 8). Vlasy jsou řídké, suché, může vzniknout jizvící se alopecie. Vzácněji se onemocnění projevuje perzistentním erytémem po předcházející akutní GvHD.

V pozdním období chronické GvHD dochází při neúspěšné terapii k progresivní sklerotizaci kůže (*sklerodermická forma*). Kůže je suchá, lysá, lesklá, jakoby atrofická se skvrnitými hyperpigmentacemi, pohmatem tuhá, kontrahovaná nad klouby, s nehojícími se ulceracemi (obr. 9). Na sliznicích nález připomíná Sjögrenův syndrom s poškozením slinných a hlenových žlázek.

Asi ve 20 % případů je chronická GvHD lokalizovaná, kožní změny pak připomínají morfeu, lichen sclerosus et atrophicus nebo postihují pouze oblast předchozího

Tab. 3. Chronická GvHD a kožní projevy (NIH konsensus)

Lokalizace	Diagnostické nálezy	Význačné nálezy	Společné nálezy pro akutní a chronickou GvHD	Ostatní vzácné či nespecifické nálezy
Kůže	<ul style="list-style-type: none"> • poikilodermie • projevy připomínající lichen planus • projevy připomínající lichen sclerosus • morphea ložisková • morphea profunda 	<ul style="list-style-type: none"> • depigmentace 	<ul style="list-style-type: none"> • erytém • makulopapulózní exantém • pruritus 	<ul style="list-style-type: none"> • ichthyosis • keratosis pilaris • poruchy pigmentace
Nehty		<ul style="list-style-type: none"> • onycholýza • podélné rýhy • zvýšená lámavost nehtů 		
Vlasy		<ul style="list-style-type: none"> • alopecie • olupující se papuloskvamózní ložiska 		<ul style="list-style-type: none"> • předčasné šedivění vlasů • třepení a zeslabení vlasů
Dutina ústní	<ul style="list-style-type: none"> • bělavá síťovitá kresba • leukoplakie • mikrostomie 	<ul style="list-style-type: none"> • xerostomie • mukokéla • atrofie sliznic • ulcerace 	<ul style="list-style-type: none"> • gingivitis • mucositis • bolest • erytém 	
Genitál	<ul style="list-style-type: none"> • lichen planus • stenózy a jizvení sliznic 	<ul style="list-style-type: none"> • eroze • ulcerace • figury 		



Obr. 7. Chronická lichenoidní GvHD.



Obr. 8. Slizniční změny při chronické GvHD.

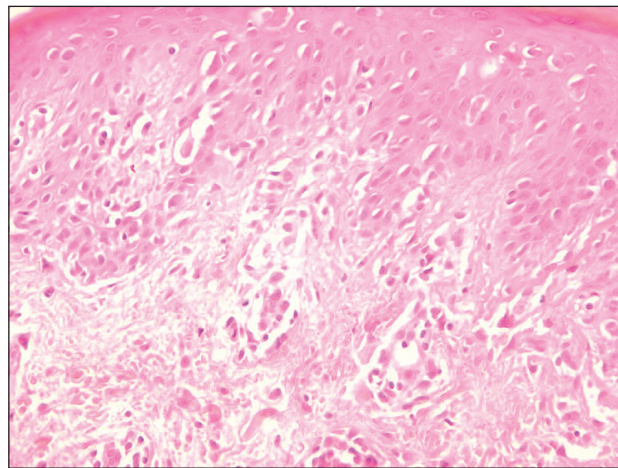


Obr. 9. Sklerodermatická GvHD.

výskytu herpes zoster či radioterapie. Může dojít k hluboké induraci až charakteru eozinofilní fasciitidy (25). Známky lichenoidní a sklerodermatické GvHD se mohou také překrývat.

Histologické vyšetření

Kritéria pro histologickou diagnózu akutní GvHD zahrnují lymfocytový infiltrát v dermis, vakuolární degeneraci bazálních buněk a ložiskovitou nekrózu keratinocytů (alespoň 4/mm² epidermis). Okolo nekrotických keratinocytů se mohou seskupit lymfocyty (*satellite cell necrosis*). V těžších případech se objevují štěrbinny až vezikuly v dermoepidermální junkci (obr. 10).



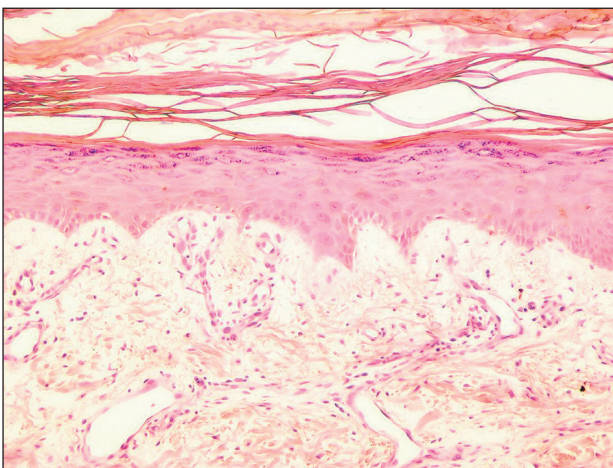
Obr. 10. Histologie akutní GvHD.

Pro zlepšení diagnostiky byl vytvořen stupňovitý systém histologických změn (tab. 4). Tento histologický grading má dnes již určitá omezení, samotná vakuolární degenerace je nespecifická změna a nedostačuje k diagnóze GvHD, naopak pro diagnózu je důležitá přítomnost lymfocytového infiltrátu v dermis. Při mikroskopickém vyšetření záleží na zvolené době provedení excize, na technice biopsie bez traumatizace tkáně a na výběru místa kožní excize. Biopsii kůže je někdy nutné zopakovat a samotný preparát vyšetřit v sérii řezů. Optimální je zachytit excizí vlasový folikul, kde se mohou nejdříve najít první změny (6, 13, 29).

Při chronické GvHD se najdou změny stejné jako u lichen planus, tj. hustší lichenoidní infiltrát s akantózou epidermis, s vakuolární degenerací bazální vrstvy a přítomnými nekrotickými keratinocyty (obr. 11).

Tab. 4. Klasifikace histologických změn v kůži při akutní GvHD (podle Lerner)

- | |
|---|
| 1. stadium: vakuolizace bazální vrstvy |
| 2. stadium: jednotlivé nekrotické keratinocyty a vakuolizace bazální vrstvy |
| 3. stadium: četné nekrotické keratinocyty a subepidermální štěrbinny |
| 4. stadium: nekróza epidermis a kompletní separace od koria |



Obr. 11. Histologie lichenoidní GvHD.

Později nález připomíná sklerodermii s atrofickou epidermis, řídkým zánětlivým infiltrátem a fibrózou koría.

Histologická diagnóza akutních a chronických změn je důležitá pro posouzení prognózy. Nemocní s histologicky prokázanou lichenoidní formou GvHD mají signifikantně vyšší pravděpodobnost úmrtí na GvHD (15).

Diferenciální diagnóza

Klinicky je obtížné odlišit virové a polékové exantéma, toxické změny po chemoterapii a radioterapii, erythema multiforme a toxickou epidermální nekrolýzu. Histologická diagnostika v časně fázi nemoci je velmi obtížná, neboť nemocní mají současně doznívající toxické patologické změny vyvolané předchozí chemoterapií, které nelze dobře odlišit. K odlišení může přispět až imunohistochemické vyšetření, kdy se najde snížené množství T-lymfocytů a Langerhansových buněk a zvýšené množství proliferujících keratinocytů způsobené přípravným režimem, kdežto při GvHD se významně zvyšují počty CD8+ lymfocytů v epidermis a koriu (13).

Terapie a podpůrná léčba u nemocných s GvHD

Nejdůležitější je účinná profylaxe akutní GvHD, kterou představuje podávání imunosuprese, nejčastěji cyklosporinu či takrolimu v monoterapii nebo spolu s metotrexátem, prednizonem či mykofenolátem mofetilem.

Terapie GvHD spočívá v podávání středně vysokých dávek kortikosteroidů, při neúspěchu léčby se podává antithymocytární globulin či jiná imunosupresivní a imunomodulační léčba. Lokální terapie kortikosteroidy nebo inhibitory kalcineurinu (takrolimus, pimekrolimus) může zmírnit nepříjemné subjektivní příznaky jak akutní, tak chronické kožní GvHD. Důležitá je pečlivá ošetrovatelská péče, důsledná hygiena a hydratace pokožky, správná výživa, ochrana pacienta před infekcemi a před slunečním zářením (1, 7).

Alternativní léčbou kožní GvHD je opatrná fotochemoterapie (PUVA), nejlépe bathPUVA, případně s intraorální aplikací při slizničních změnách. Účinné je také úzkopásmové UVB 311 nm záření nebo UVA1. Léčení

způsobí depleci a alteraci dendritických buněk v epidermis, alteraci prezentace antigenů a depleci T-lymfocytů v epidermis i dermis. Výhodou úzkopásmového UVB záření je mnohem snadnější provedení a nižší výskyt nežádoucích reakcí. Nejvhodnější je nákladná a časově náročná extrakorporální fototerapie, která nezvyšuje výskyt kožní rakoviny ani oportunních infekcí, může se použít i k léčení očních komplikací a zdá se, že působí příznivě i na další postižené orgány.

Dále se uvádějí úspěšné jednotlivé případy vyléčení kožních změn chronické GvHD celkovými retinoidy, chlorochiny a thalidomidem (15).

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY

Transplantovaným pacientům jsou podávány současně různorodé léky již během předtransplantační přípravy k BSCT, později k zajištění imunosuprese a k zabránění infekce.

Atrofie kůže, strie, teleangiektázie, purpura, snadná zranitelnost kůže jsou charakteristické změny při dlouhodobém léčení *kortikosteroidy*. Steroidní akné je monomorfní výsev papulopustulek na hrudníku, obličeji a pažích, který se objeví při vyšších dávkách kortikosteroidů.

Cyklosporin způsobuje reverzibilní hypertrichózu na obličeji, hrudníku a pažích, hyperplazii dásní a mazových žláz, folikulární keratózu a zhrubnutí obličejových rysů. Čtyřikrát častější je riziko vzniku Kaposiho sarkomu (obr. 12). *Cyklofosfamid* může způsobit hyperpigmentaci kůže a nehtů, reverzibilní alopecii a vřídky na sliznicích dutiny



Obr. 12. Hypertrichóza a Kaposiho sarkom při léčbě cyklosporinem.

ústní. *Sirolimus* způsobuje velmi časté folikulitidy, akneiformní exantémy, edémy a slizniční vřidky (18). Konečně se mohou pozorovat ještě doznívající *toxické reakce na předchozí chemoterapii* v předtransplantační přípravě BSCT, jako je akirální nebo difúzní erytém či neutrofilní ekrinní hidradenitida (8). U transplantovaných dětí, zejména u dospívajících dívek, bývá hyperpigmentovaná, jakoby špinavá, suchá kůže podobná *ichtyóze*. Po BSCT je také běžná reverzibilní *alopecie* anagenního typu související s předtransplantační přípravou, zatímco po transplantacích solidních orgánů se pozoruje *telogenní effluviu* vyvolané pravděpodobně stresem a imunosupresí nebo *alopecia areata* při terapii takrolimem (19).

V diferenciální diagnostice je třeba myslet i na nežádoucí polékové reakce, které mohou probíhat pod obrazem exantému, kopřivky, angioedému, vaskulitidy či erythema multiforme až toxické epidermální nekrolýzy.

Exantémy jsou morbiliformní či makulopapulózní a vznikají většinou za 1 den až 2 týdny po zahájení léčby. Pacienti s chronickou lymfatickou leukémií mají podobně jako nemocní s infekční mononukleózou velmi často hypersenzitivní kožní reakci na ampicilin a amoxycilin. *Kopřivka* se může objevit po opiátech nebo antithymocytárním imunoglobulinu.

Leukocytoklastická vaskulitida bývá na bérkách při hematologicko-onkologických nemocech, ale může být i vyvolána antibiotiky, kyselinou acetylsalicylovou, interleukinem 2 či faktorem stimulujícím kolonie granulocytů G-CSF (obr. 13). V patogenezi *erythema multiforme* se zvažuje vliv infekcí, některých léků, ale i akutní GvHD. *Toxická epidermální nekrolýza* bývá nejčastěji vyvolána léky, a to sulfonamidy či nesteroidními antiflogistiky, a je třeba ji odlišit od vážné akutní GvH reakce (6).



Obr. 13. Vaskulitida u pacienta po BSCT.

DALŠÍ KOŽNÍ KOMPLIKACE PO TRANSPLANTACÍCH

Kontaktní ekzém se může objevit po pasivním přenosu kontaktní přecitlivělosti při alogenní BSCT. Popisují se také různé *autoimunitní reakce* objevující se až po BSCT (psoriáza, vitiligo). Na druhé straně transplantace orgánu od zdravého dárce může způsobit vymizení původní autoimunitní nemoci, jsou popsány případy zhojení revmatoidní artritidy, psoriázy, eozinofilní fasciitidy (10). Existují i případy vzniku permanentní alopecie, generalizovaného granuloma anulare, exantému připomínajícího pityriasis rosea Gibert, diseminované aktinické superficiální porokeratózy po předtransplantační přípravě a několik případů bulózního pemfigoidu (6, 17).

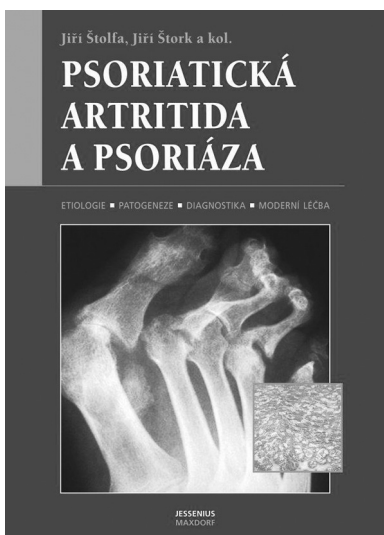
LITERATURA

1. ALOUSI, AM. et al. Graft-versus-host disease. Prevention and treatment. In: CHAMPLIN, R., IPPOLITI, C. (Eds) *Supportive Care Manual for Blood and Marrow Transplantation*. Summit Communications, LLC, 2007, p. 97-138.
2. ARACTINGI, S., CHOSIDOW O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol*, 134, 1998, s. 602-612.
3. BAIRD, DL. Manifestations in transplant recipients. In: CALLEN, JP., JORIZZO, JL. *Dermatological signs of internal disease*. Elsevier Science Ltd, 3rd Ed., 2003, p. 275-286.
4. BERG, D., OTLEY, CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47, p. 1-17.
5. BLAUVELT, A. Mucocutaneous manifestations of the non-HIV-infected immunosuppressed host. In: FREEDBERG, IM., et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, Inc., 2003, s. 1152-1163.
6. CANNINGA-van DIJK MR. et al.: Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology*, 42, 2003, s. 313-330.
7. CETKOVSKÁ, P. Péče o kůži u nemocných s akutní a chronickou GVHD. In Cetkovský P. a kol. *Intenzivní péče a naléhavé situace v hematologii*. Praha: Galén, 2004, p. 364-366.
8. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K. Kožní změny při chemoterapii hematologických nemocí. *Čes-slov Derm*, 2001, vol. 76, no. 4, p. 196-200.
9. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., KARAS, M. Kožní aspergilóza u pacienta po alogenní transplantaci kmenových buněk krevetvorby. *Čes-slov Derm*, 2002, vol. 77, no.5, p. 213-216.
10. CETKOVSKÝ, P., KOZA, V., CETKOVSKÁ, P. et al. Successful treatment of severe Shulman's syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998, vol. 21, no.6, p. 637-639.
11. GLAUSER, M.P., PIZZO, P.A.: Management of Infections in Immunocompromised patients. London, United Kingdom, WB Saunders, 2000, s. 187-217.
12. GROSSMAN, ME. *Cutaneous manifestations of infection in the immunocompromised host*. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1995, 196 p.

13. HELDAL, D., BRINCH, L., EVENSEN, SA. et al. Skin biopsies for early diagnosis and prognosis of graft-versus-host disease in recipients of allogeneic stem cells from blood or bone marrow. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 34, p. 345-350.
14. HOGEWONING, AA., GOETTSCH, W., VAN LOVEREN, H., et al. Skin infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant*, 2001, 15, p. 32-38.
15. HORN, TD. Graft-versus-host disease. In FREEDBERG, IM., et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, Inc., 2003, s. 1144-1152.
16. HYMES, SR., TURNER, ML., CHAMPLIN, RE. et al. Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation*, 2006, 12, p. 1101-1113.
17. KOSSARD, S. Dermatologic complications. In ATKINSON, K., et al. *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. Cambridge University Press 2004, 3rd.ed., p. 1533-42.
18. MAHÉ, E., MORELON, E., LECHATON, S., et al. Acne in recipients of renal transplantation treated with sirolimus: clinical, microbiologic, histologic, therapeutic and pathogenic aspects. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55, p. 139-142.
19. MANZONI, APDS., KRUSE, RL, TROIAN, C. et al. Skin changes in pediatric transplant patients. *Pediatr Transplantation*, 2005, p. 1-5.
20. MAYS, SR., BOGLE, MA., BODEY, GP. Cutaneous fungal infections in the oncology patient. *Am J Clin Dermatol*, 2006, 7, p. 31-43.
21. RAMSAY, HM., FRYER, AA., HAWLEY, CM., et al. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49, p. 397-406.
22. OTLEY, CC., CHERIKH, WS., SALASCHE, SJ., et al. Skin cancer in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53, p. 783-790.
23. SCHAFFER, JV. The changing face of graft-versus-host disease. *Semin Cutan Med Surg*, 2006, 25, p. 190-200.
24. STALLONE, G., SCHENA, A, INFANTE, B., et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *N Engl J Med*, 2005, 352, p. 1317-1323.
25. ŠTORK, J. Sklerodermie. Praha: Galén, 1996, 118 s.
26. TAN, HH., GOH, ChL. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategie. *Am J Clin Dermatol*, 2006, 7(1), p. 13-29.
27. TERMOSHUIZEN, F., HOGEWONING, AA., BOUWES BAVINCK, JN. et al. Skin infections in renal transplant recipients and the relation with solar ultraviolet radiation. *Clin Transplant*, 2003, 17, p. 522-527.
28. WAGNER, HJ., CHENG, YC., HULS, MH., et al: Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004,103(10), p. 3979-81.
29. ZHOU, Y., BARNETT, MJ., RIVERS, JK. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-vs-host disease in early postallogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol*, 136, 2000, s. 717-721.

Došlo do redakce: 4. 6. 2007

Doc. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika FN
Dr. E. Beneše 13
306 99 Plzeň
E-mail: cetkovska@fnplzen.cz



PSORIATICKÁ ARTRITIDA A PSORIÁZA

Jiří Štolfa, Jiří Štork a kol.

Psoriatická artritida je samostatnou nozologickou jednotkou v rámci tzv. spondylartritid. Hlavní částí knihy je systematický popis onemocnění z hlediska historického, etiopatogenetického, klinického a terapeutického. Publikace je doplněna několika kazuistikami, tabulkami a bohatou obrazovou dokumentací. Je určena širokému spektru čtenářů s lékařskou erudicí, zejména praktickým lékařům, internistům a začínajícím revmatologům.

S prvními příznaky onemocnění často přichází pacient k ortopedovi, proto i odborník tohoto oboru může z knihy čerpat cenné informace. Vzhledem k tomu, že dermatologickou část zpracoval vysoce erudovaný dermatolog s bohatými zkušenostmi s péčí o pacienty s psoriázou, poslouží tato monografie i jako postgraduální pomůcka pro dermatology.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 168 stran Edice Jessenius, formát A5, vázané cena 495 Kč., ISBN: 978-80-7345-002-1

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: cls@nts.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

DOŠKOLOVÁNÍ LÉKAŘŮ – KONTROLNÍ TEST**DERMATOLOGIE V TRANSPLANTAČNÍ MEDICÍNĚ**

1. **Nejčastější kožní nádor u pacientů po transplantaci solidních orgánů je:**
 - a) bazaliom
 - b) Kaposiho sarkom
 - c) spinaliom
 - d) maligní melanom
2. **Který virus se uplatňuje v patogenezi potransplantační lymfoproliferativní nemoci:**
 - a) herpes simplex virus
 - b) virus Epstein-Barr
 - c) cytomegalovirus
 - d) lidský herpes virus 8
3. **Které imunosupresivum má ochranný antitumórní účinek:**
 - a) azathioprin
 - b) cyklosporin A
 - c) kortikosteroidy
 - d) sirolimus
4. **Co nepatří mezi 3 nejčastější diseminované mykotické infekce u imunosuprimovaných nemocných:**
 - a) aspergilóza
 - b) histoplazmóza
 - c) kandidóza
 - d) mukormykóza
5. **Mezi 3 nejčastěji postižené orgány při akutní GvHD nepatří:**
 - a) plíce
 - b) kůže
 - c) játra
 - d) GIT
6. **Která dermatóza se nejvíce podobá nejtěžšímu stupni akutní GvHD:**
 - a) toxická epidermální nekrolýza
 - b) erythema multiforme
 - c) Stevensův-Johnsonův syndrom
 - d) akutní generalizovaná pustulóza
7. **Mezi histologické projevy akutní GvHD nepatří:**
 - a) vakuolizace bazální vrstvy
 - b) lymfocytový infiltrát v dermis
 - c) eozinofilní spongióza
 - d) nekrotické keratinocyty
8. **Která metoda fototerapie je nejúčinnější v léčbě chronické GvHD:**
 - a) UVA1
 - b) UVB 311 nm
 - c) PUVA
 - d) extrakorporální fototerapie
9. **Co nepatří mezi nejčastější nežádoucí účinky dlouhodobé léčby cyklosporinem:**
 - a) hyperplazie dásní
 - b) hypertrichóza
 - c) kopřivka
 - d) nefrotoxicita
10. **Co nepatří mezi 3 základní podmínky vzniku GvHD?**
 - a) rozpoznání antigenů dárce lymfocyty příjemce
 - b) histoinkompatibilita mezi dárce a příjemce
 - c) imunosuprimovaný příjemce
 - d) štěp obsahuje imunokompetentní T-lymfocyty

Pozn. Správným zodpovězením otázek kontrolního testu získáte 6 kreditů kontinuálního vzdělávání lékařů ČLK. Správné odpovědi na otázky kontrolního testu budou uveřejněny v příštím čísle časopisu. Ti z vás, kteří chtějí být zařazeni do slosování o ceny 82. ročníku časopisu roku 2007, necht' zašlou správné odpovědi na kontrolní test na adresu redakce (Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, U nemocnice 2, 128 00 Praha 2) vždy nejpozději do jednoho měsíce od vydání daného čísla.

Správné odpovědi na otázky kontrolního testu k článku publikovaném v č. 5/2007:

Pock L.: Kožní amyloidózy

Správné odpovědi: 1b, 2c, 3d, 4a, 5b, 6c, 7c, 8b, 9a, 10a