

Zpráva z 66. výročního mítinku Americké dermatologické akademie

(San Antonio, 31. 1. – 5. 2. 2008)

Kongres se konal v obrovském San Antoniu Gonzales Convention Center, které bylo zbudováno teprve nedávno v samém centru města (downtown). Odborný program probíhal každý den od 7:15 do 17 hodin, rozčleněný do paralelních sympozií, fór, workshopů, diskusních kroužků i vzdělávacích kurzů. Na většinu z nich se musel účastník předem zaregistrovat (takže „atraktivní“ témata se brzy zaplnila), na některých i platit zvláštní poplatek.

Z nepřeberného množství přednášek si dovolím uvést průřez problematikou atopického ekzému, fotodynamické léčby, psoriázy a několik dalších zajímavostí.

Atopická dermatitida: V sympoziu věnovaném atopické dermatitidě se *prof. Simpson* věnoval její etiopatogenezi. Z faktorů zevního prostředí je významná migrace, expozice prachu, pylům, také infekce. Alergickou dispozici může ovlivnit koncentrace domácího prachu, kočičí srst, i když podle hygienické teorie trvalá expozice snižuje riziko. Význam může mít dieta matky (vyšší obsah ω -3 mastných kyselin) během těhotenství, roční doba i bolestné životní situace (stres). Správná prevence ekzému je trochu problematická, protože výsledky řady studií jsou kontroverzní: dieta během těhotenství, co nejdříve kojení a vyloučení expozice alergenním potravinám, probiotika. Dále je zřejmě důležitá mutace filagrinu (bílkoviny rohové vrstvy), která se vyskytuje i u ichtyózy.

Prof. Krol uvedl diferenciální diagnostiku atopického ekzému. Seboroická dermatitida se jinak šupí, má tmavší plaky, žlutavé, postihuje i zapářkovou lokalitu. Na psoriázu je nutné myslet při pozitivní rodinné anamnéze, ichtyóza, numulární dermatitida, syndromy s imunodeficitem (Omen syndrom, Wiskottův-Aldrichův syndrom), kontaktní dermatitida (nikl), Nethertonův syndrom, svrab (včetně norského), tinea, acrodermatitis euteropatica.

Prof. Baker prezentoval alergologický pohled na atopický ekzém. V centru pozornosti se ocitá potravinová alergie, která může mít mimo jiné kožní klinické projevy kopřivky, angioedém, přechodný morbiliformní rush. Vhodné je vyšetření IgE, popř. panel imunotestů, vést si potravinový deník, soustředit se na místní léčbu a spolupracovat s alergologem. Atopické epikutánní testy nepoužívají, raději prick testy.

Dr. Sidbury analyzoval vztah ekzému a potravinové alergie. Asi 33–56 % dětí s těžkým atopickým ekzémem má pozitivní reakci na potraviny. V poslední době v USA

a UK došlo k dramatickému nárůstu alergie na arašídů z 1% na 2%, zatímco v Izraeli je incidence 0,04%.

Fotodynamická léčba: V sekci PDT *dr. Bissonett* podal základní informace o metodě. Kožní permeabilitu pro lokálně aplikovaný fotosenzibilizátor doporučuje zvýšit opakovanou aplikací a okluzí. Protoporfyrin IX se totiž tvoří ve spodních buňkách epidermis a nikoli v rohové vrstvě. Okluze po 4 h znamená asi 40 % celonoční inkubace ALA. Ze zdrojů se používá modré světlo BLU-U (412–422 nm, obvyklá dávka 10 J/cm², což odpovídá účinnosti 200 J/cm² červeného světla 635 nm), V-BEAM (595 nm) a IPL (500–1200 nm). Hlavním nežádoucím účinkem je bolest, většinou závislá na dávce. Při PDT se konzumuje kyslík v epidermis, takže při vysokých dávkách již nedochází k většímu účinku. Zatímco vysoké dávky buňky zabíjejí, nižší, subletální dávky mají např. imunologický účinek, uvolňují cytokiny z keratinocytů, což stimuluje fibroblasty.

Dr. Morton shrnul účinek PDT u nemelanomové kožní rakoviny. U AK se PDT použije s výhodou na mnohotné a rozsáhlé projevy a subklinické léze („field cancerisation“), zejména v obličejí, oblasti kštiny, akrální AK a extenzivní výsevy AK u transplantovaných. Normální inkubace ALA je 14–18 h, ale dnes se provádí i „short-contact ALA-PDT“ (0,5–1 h). Bolest při PDT kštiny je u ALA v 54 %, zatímco po MAL jen 14 %. U transplantovaných jsou PDT výsledky po 4 týdnech stejné jako u běžné populace, ale po 12–48 týdnech výrazně horší. PDT u m. Bowen se dává přednost v místech se špatnou hojivostí. Povrchový bazaliom léčený MAL-PDT má lepší trvanlivost vyléčení (po 3 letech již nebyly rekurence) a výborný kosmetický efekt, což lze vylepšit frakcionovanou ALA-PDT: 2 ozáření dávkou 45 J/cm² v čase 4 a 6 h. Nodulární bazaliomy mají výsledky o něco horší. Bolest je nejčastějším nežádoucím účinkem PDT (trvá minuty, častěji v obličejí a kštině, při mnohotných a velkých lézích), pak i pigmentace, velmi zřídka jizvení. Sunscreen se doporučuje aplikovat 3–4 týdny.

Dr. MacCormacková také zhodnotila fotodynamickou léčbu v léčbě kožních nádorů. U aktinických keratóz jedno ozáření s ALA mělo úspěch 50–94 %, 2 ozáření 83 až 94 %, avšak při hodnocení po 12 měsících jen 74 %. MAL-PDT vycházelo o něco lépe. V léčbě spinaliomů ALA uspěla v 61–100 % (6–31 % relapsů), MAL v 93 % (15 %

relapsů). PDT lze s výhodou používat i u osob s imunosupresí. Úspěšnost u povrchového bazaliomu (pro ALA 50–100 %) a nodulárního (10–100 %) se liší, recurence nastává v 9–52 %. PDT lze využít i u akné, kde až v 63 % snižuje zánětlivou aktivitu, cystické projevy však může zhoršit.

Dr. Baronová používala PDT na folikulární onemocnění a lymfomy. U akné působí nejvíce protizánětlivě, zvýšením PpIX v pilosebaceózní jednotce toxicky na *P. acnes*. Ze zdrojů se preferuje pulzní dye laser 595 nm před IPL a modrým světlem. Často bývá bolestivost. Nejčastější protokol využívá PDT 1x za 2 týdny. Úspěšnost kolísá mezi 54–68 %. Hidradenitis suppurativa po 3 sezeních vykazuje až 75 % zlepšení, ale většinou recidivuje. Úspěch PDT u folikulitidy se vysvětluje redukcí G-bakterií a *Staph. aureus*. O ovlivnění hyperplazie mazových žláz jsou jen sporadické zprávy, rozaceu PDT ovlivnilo příznivě u více než 50 % nemocných v 1–4 sezeních. U lymfomů PDT ovlivnila plakózní ložiska (ale ne tumory), a to i po neúspěchu PUVA léčby. Úspěch slavilo použití nového fotosenzibilizátoru silikon-ftalocyaninu Pc4.

Doc. Szeimies shrnul neonkologické indikace PDT. Cílem není zabít buňky, ale navodit většinou jinou reakci za použití nižších dávek světla na lymfocyty, makrofágy, endotelie, fibroblasty, keratinocyty. PDT u leishmaniozy (porovnáváno s paromomycinem) vedla v 81 % ke zhojení. U bradavic bylo dosaženo zhruba 56 % zhojení (6 sezení), doporučuje se vždy keratolýza. PDT vyhojila i ložisko lymphadenosis cutis benigna. Ke změknutí morfeý vedlo 2618 ozáření po 6 hodinách inkubace 3 % ALA gelu s DMSO (jako první metodu však doporučuje PUVA). PDT keloidy neodstraní, jen sníží pruritus. Nízké dávky ALA-PDT vedou k reepitelizaci (snad antibakteriálním účinkem) kožních vředů u SLE. I když první studie s PDT u psoriázy vypadaly slibně, práce vídeňského kolektivu (Br. J. Derm., 2005) navodila skepsi: u 29 pacientů s 12 ozářeními vždy 2x/týden s 1% ALA sice došlo v 59 % ke zlepšení, ale s četnými nežádoucími účinky (UVB 311 nm bylo mnohem úspěšnější a výhodnější). PDT lze použít k fotorejuvenaci, nejlépe se zdrojem IPL: ovlivní se nejen AK, ale i pigmentace a vrásky (doporučuje se také předléčení 40% ureou). Zlepší se i solární elastóza, na ektatické cévky nemá vliv, jen je může maskovat neokolagenózou.

Lasery: *Prof. Anderson* inventarizoval indikace laserů. Dobrých výsledků lze docílit u vaskulárních lézí (teleangiectazie, hemangiomy, dětské naevi flammei, červené jizvy) při napnutí kůže, u světlých lézí kratší puls. Pigmentové poruchy (lentigo, névus Ota, polovinu kávových skvrn) lze léčit dobře, některé špatně (druhá polovina kávových skvrn), jiné zcela ne (kongenitální névy, Beckerův névus). Tmavé vlasy se epilují lépe, také tmavá tetováž se odstraňuje snáze než barevná (zejména žlutá).

Různé: *Prof. Weinstock* položil otázku, zda všechny aktinické keratózy (AK) je nutné léčit. Léčba v USA přijde

ročně asi na 1 bilión dolarů a představuje až 10 % návštěv u dermatologa. Někteří dermatologové nazývají AK jako spinalioma *in situ* nebo KIN (keratocytární intraepiteliální neoplazie). Studie udávají různé výsledky – některé méně než 0,1 %/rok, jiné 20–25 %/rok zvrhlých AK ve spinaliom. AK také regredují v 15–74 %/rok. Riziko zvrnutí představují AK na hlavě, krku, rukou a předloktích, věk nad 40 let a samozřejmě imunosuprese (po transplantaci). Světlo do této problematiky má vnést probíhající studie VATTC.

Prof. Wheeland se věnoval úhradě Mohsovy mikrochirurgie ze zdravotního pojištění, protože na r. 2008 došlo k restrikci úhrady. Tento způsob léčby provádějí dermatologové z 97,9 % a velmi významně narostlo její používání.

Dr. Mockenhauptová vyjmenovala stavy s epidermální nekrolýzou: erythema exsudativum, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza. Apoptóza keratinocytů, pozitivní Nikolského fenomén rychle přechází k odlučování epidermis a nemocný potřebuje intenzivní interdisciplinární péči na JIP. V léčbě se uplatní i. v. imunoglobuliny, thalidomide (blokuje TNF), dále pak plazmaferéza, hyperbarický kyslík, cyklosporin A, cyklofosamid, infliximab, kortikosteroidy. Přesto je mortalita kolem 22 %. Prognózu lze odhadnout systémem SCORTEN (J. Invest. Derm., 2000, s. 145). I při přežití má po 1 roce potíže až 88 % nemocných, což významně ovlivňuje kvalitu jejich života.

Psoriáza: V sympoziu „psoriáza“ přednesl *prof. Leonard* výsledky studie PHOENIX 1,2 s novým biologikem Ustekinumab, které blokuje IL-12, 23. Podává se s. c. v čase 0., 4., 12. týden a pak se pokračuje po 12 týdnech. Srovnávali dávku 45 a 90 mg (účinnost velmi podobná), kdy se maximálního účinku dosáhlo 20. týden (PASI 75 v 71–79 %), pak již stagnovalo (hodnoceno 40 týdnů). Nežádoucí účinky se vyskytly v 54 %: nejvíce nazofaryngitida, URT, bolest hlavy, kloubů a zad. K vážným nežádoucím účinkům patřilo 1 úmrtí na kongestivní kardiomyopatii, 2 celulitidy, 1 diseminovaný zoster, angina pectoris a mrtvice (ze 766 léčených). K výhodám patří i možné použití u psoriatické artritidy a dlouhé intervaly (téměř tříměsíční) mezi injekcemi. Ustekinumab byl schválen FDA v prosinci 2007. Druhým novým biologikem je ABT-874 (anti IL-12 p40), které ve II. fázi klinického zkoušení dosahuje ve 12. týdně PASI 75 u 63 % léčených. Nežádoucí účinky má podobné (v 18–22 %), k vážným patřila synkopa, bolest na hrudi, absces divertiklu, spinaliom).

Dr. Pariser se zamýšlel nad hodnocením tíže lupénky. Rozhodně se přiklání k dělení podle indikace léčby lokální a systémové. K samotné lokální léčbě sahá při malém rozsahu (< 3 % BSA), bez psoriatické artritidy a při snížení kvality života. Biologika doporučuje jen u těch, kteří jsou indikováni k systémové léčbě.

Dr. Kornan představil systém LIFEDERM NET. Znamená to vybudovat Centra pro léčbu psoriázy, kde se za-

pojí do péče řada odborníků: revmatolog, psychiatr, sestra od praktického lékaře i dietní sestra, kde se budou konat přednášky a konzultace.

Dr. Duffinová informovala o genetice psoriázy. Studie s homozygotními dvojčaty vykazují 65–70% výskyt, s dvojvaječnými 15–20%. Autorka provádí v Utahu studii s 901 psoriatiky, kdy sleduje i jejich rodiny a mapuje genetický profil ve 1645 znacích na 130 mapách. Hodnotí polymorfismus jednotlivých nukleotidů i z hlediska četnosti. Nejen pro psoriázu, ale také pro m. Crohn a ankylozující spondylitidu je riziková mutace receptoru pro IL-23. Polymorfismus IL-13 se vyskytuje také u astmatu a atopické dermatitidy. Hlavním „psoriatickým“ genem se jeví PSORS1 na 6p21, dalším je HLA Cw 0602 (zvyšuje 10–20x riziko vzniku psoriázy, má jej 50–60 % psoriatiků). Odvažuje se nakonec deklarovat „rizikový psoriatický set genů“ (relativní riziko 3,83) jako IL-13, IL-12/23, HLA Cw 0602.

Prof. Krueger pokračoval v charakteristice genetických hledisek: v psoriatických ložiskách se zvýšeně vyskytuje Ki67 protein a keratin 16, které se nalézají také u atopické dermatitidy (atopický ekzém a psoriáza vykazují zajímavé podobnosti v některých genech). Mostem od genetického výzkumu může být zásah do cytokinů skupiny p40 a p19, které jsou u psoriázy zvýšené aktivovány.

Doc. Gordon uvedl novější poznatky z patofyziologie psoriázy z pohledu léčby. V letech 1980–90 se velmi propagovala imunologická teorie psoriázy (éra cyklosporinu A) – tomu velmi odpovídal model kontaktní přecitlivělosti. V 90. letech minulého století se objevil léčebný úspěch inhibitorů TNF u m. Crohn, revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy. Avšak TNF nehraje klíčovou roli v Th₁ odpovědi, jak bylo podporováno předchozím modelem. Další výzkumy ukázaly význam STAT3 signálního systému a aktivaci IL-6, 17, 20, 22, 23. Právě uvolnění IL-23 stimuluje IL-22, který vede k akantóze keratinocytů.

Zablokování pomocí nového biologika Ustelimumab vede k podstatnému vylepšení psoriázy, a tak konečně bylo nalezeno pojitko mezi imunitou a kůží u psoriázy.

Doc. Kimballová zdůraznila význam velkých databází ze sběru údajů o psoriáze. Pracují s daty klinickými, registračními, administrativními a mají velký význam pro organizaci péče o pacienty s psoriázou.

Neoangiogeneze: *Dr. Arbiser* koordinoval velmi zajímavou sekci o neoangiogenezi v kůži. Na základě stimulu dochází k proliferaci a migraci endotelových buněk z cév, popř. z kostní dřevě. V r. 1984 byl popsán první angiogenetický stimulační faktor bFGF (bazický růstový faktor fibroblastů). Největší význam má neoangiogeneze zřejmě při růstu tumorů, ale uplatnění má u řady kožních onemocnění: psoriázy, veruk, vředů, keloidů. Z léčebného pohledu mají také velký význam inhibitory angiogeneze. Zdrojem přirozených inhibitorů angiogeneze může být chorioalantoická membrána, korneální sliznice. Léčebně lze inhibice angiogeneze dosáhnout necíleně pomocí retinoidů, steroidů, taxanů, statinů. Cíleně lze léčbu zaměřit proti VEGF (pomocí Avastatinu – Bevacizumabu (např. u karcinomu tlustého střeva a ledvin). Velmi slibný se zdá Curcumin (inhibuje bFAF) z koření Turkumenu, Honokiol (extrakt z magnólie), na myších se provádějí pokusy s genciánovou violetí a brilantovou zelení.

Závěr: Účast na 66. kongresu AAD byla velmi přínosná. Škoda jen, že díky organizaci tohoto setkání nemohl jedinec zvládnout všechny sekce.

Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

E-mail: ettler@fnhk.cz