

# 19. výroční meeting Evropské společnosti dětské dermatologie (ESPD)

Dubrovník 2.–4. 5. 2019

Ettler K., Bartoňová J.

Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové

## ÚVOD

Každoroční kongresy ESPD podávají ucelený přehled novinek v dětské dermatologii, které se využijí v klinické praxi, ale také v pregraduální i postgraduální výuce. Letos se konal v chorvatském Dubrovniku v hotelu Valamar Lacroma, který svými prostorami poskytl důstojný rámec tomuto evropskému setkání dětských dermatologů.

## ODBOBNÉ POZNATKY

### *Mosaicismus*

*Prof. Vabres (Francie)* se zabýval klinicko-genetickými korelacemi mosaicismu. Základní idea spočívá v tom, že u některých vaskulárních malformací a hypertrofických (se zvětšeným objemem) fibrolipopatických syndromů jsou detekovány mutace v signálních nitrobuňkových cestách (RAS/MAPK, mTOR), které jsou dnes již ovlivňovány moderní protinádorovou léčbou (např. metastazujícího melanomu). Na rozdíl od nádorů jsou tyto mosaikové syndromy řídké, mutace bývá jednoduchá, onemocnění trvá celý život a s léčbou je potřeba začít již v dětství v nízkých dávkách. Jako příklad experimentální léčby uvedl použití PI3K inhibitoru Taselisibu (určeného na karcinomu prsu, který byl stažen jako neúčinný), který vyvolával krvácení (korigované transfuzemi) a poté pokračovali podobným inhibitorem Alselisibem, který musel být ukončen (pro aseptickou meningitidu a kolitidu). Sirolimem lze blokovat mTOR dráhu. Nakonec představil syndrom MUSTARD (Vabrézeho syndrom, zatím zachyceno 7 případů) s anomáliemi zubů, těžkou myopií, asymetrické anomálie prstů, lineární hypopigmentace, MRI detekované anomálie mozku s mutací RhoA (malé GTPázy z velké rodiny Ras). Takový mosaicismus neuroektodermálních letálních mutací umožňuje přežití.

### *Atopická dermatitida*

*Prof. Pallerová (USA)* souhrnně informovala o atopické dermatitidě (AD). Trpí jí 10–20 % amerických dětí, prevalence do 1 roku je 7%. Z hlediska tíže je 67 % lehčí AD, 26 % středně těžké a 7 % těžké, přičemž objevení ve vyšším věku a horší tíže znamená delší perzistenci. Mezi komorbiditami patří atopická (astma, rýma, potravinová alergie) a neatopická onemocnění [ADHD, deprese, anxieta, sebevražedné myšlenky, epilepsie, keratokonus, kata-

rakta, zubní poruchy, infekce kožní (impetigo, herpes, coxsakie), močové a horních cest dýchacích, pneumonie, ušní infekce, obezita a metabolické poruchy]. Silné a trvalé svědění způsobí poruchy spánku, ospalost a větší riziko nehod a poranění. Lokální léčba znamená hlavně tlumení zánětu a pruritu. Emoliencia, steroidy a inhibitory calcineurinu (TCI) jsou hlavními složkami této léčby, přičemž poslední dvě se mohou podávat také proaktivně (pravidelně intermitentně). „Black box“ u TCI měl být varováním před zvýšeným výskytem lymfomů, ale nepotvrdil se. Nicméně studie JOELLE u dětí (ne u dospělých), prokázala téměř hranici významnosti tohoto rizika pro tacrolimus (ne pro pimecrolimus). U AD bývá vyšší výskyt kontaktní alergie – 22 % AD reaguje na neniklové alergeny (z emoliencií, antiseptik – hlavně chlorhexidin, steroidy), Fragrance mix a návěvové (airborne) alergeny. Při infekcích se používají p. o. antibiotika. Význam mají bělicí (bleach) koupele v 0,005% hypochloritu sodném 2krát za týden (eventuálně denně). Zlepšuje kožní bariéru, nemění mikrobiom, teprve delší užívání (2–3 měsíce) přináší užitek. Existuje riziko infekce MRSA, např. z nádobek s lokální léčbou: 53 % je bakteriálně kontaminovaných bakteriemi, přičemž 25 % s obsahem *Staphylococcus aureus*. Prevencí kontaminace je zejména bezdotyková aplikace, lepší konstrukce uzávěrů a po otevření uložení do chladničky. V imunopatogenezi funguje převaha Th<sub>2</sub> profilu (jako u dospělých), která v dětství do dospělosti narůstá, Th<sub>2</sub> je suprimována (také díky defektu CARD11). Kvalita kožní bariéry je podmíněna mutací filaggrinu (která je důležitější než jeho deficit). Promazávání kůže hned po narození má velký význam v prevenci vzniku AD v rizikových rodinách: půlroční mazání snížilo riziko o 32 % (v jiné studii až o 50 %). Používání lipidů s delším řetězcem je výhodnější. U dětí nedoporučuje provádět kožní biopsie (špatně snášejí) – lépe adhezivní stripping. Jako biomarker AD preferuje TSLP (thymický stromální lymfopoietin): když v nepostižené kůži, zvyšují se rizika AD. Velmi důležité je i složení mikrobiomu: vyšší zastoupení komenzálních (koaguláza-negativních) stafylokoků vede k produkci antimikrobiálních peptidů, které pak snižují výskyt *St. aureus* (proto se zkouší „transplantace“ správné flóry).

*Prof. Irvine (Irsko)* shrnul patofyziologii AD, zmínil „atopický pochod“ a poté se zaměřil hlavně na imunologické cíle moderní léčby. Cytokin IL-17 je zodpovědný za regulaci proteinů kožní bariéry, cytokiny Th<sub>2</sub> profilu

IL-4, IL-13 za disrupci bariéry a IL-31 za svědění. Blokace JAK/STAT signálních cest tlumí účinnost zmíněných cytokinů. Proběhly nebo probíhají studie s Dupilumabem (anti IL-4Ra), Tralokimumabem (anti IL-13), Risankimumabem (anti IL-23), Upadacitinibem a Abrocitinibem (blokace JAK), lokálně podaným Tapinarofem (blokátor AHR – arylhydrokarbonového receptoru).

Dr. Baselyová (Španělsko) uvedla, že 70 % dětí s AD trpí vážnými poruchami spánku, což výrazně snižuje kvalitu života. Druhou významnou obtíží je svědění a škrábání. Atopici mají v průběhu roku průměrně 24 dní absencí. Dopad to má i na rodiče: jsou často buzeni, klesá jejich produktivita práce, 36 % (ve srovnání se 4 % v populaci) z nich trpí depresemi. Čím vyšší tíže, tím větší vliv a také finanční dopad. Léčba zahrnuje postupy místní i celkové, přičemž se v jednotlivých zemích liší. Všude však dominují lokální kortikoidy, také pro svůj protisvědčivý efekt.

Prof. Pallerová (USA) na závěr sdělila konkrétní výsledky 2 studií. S Tapinarof krémem 1% po 12 týdnech dosáhla až 60% zlepšení s nízkým výskytem nežádoucích účinků. Studie s Dupilumabem u dětí používala dávku 300 mg po 4 týdnech (resp. 200 mg po 2 týdnech). V 16. týdnu podávání dosáhlo EASI 75 u 38,1% (resp. 41,5%) a EASI 50 u 54,8 (resp. 61,0%), svědění v 50% u 40 % probandů, zlepšení kvality života, i poklesu komorbidit (rýma, astma, konjunktivitida, potravinové alergie). K nežádoucím účinkům se řadila nejvíce konjunktivitida a infekce v místě aplikace.

Prof. Sprecher (Izrael) se zabýval významem genetických vyšetření v dermatologii, zejména ve vztahu k atopické dermatitidě (AD). GWAS umožní zjišťovat rozdíly mezi zdravými a nemocnými, ale také mezi speciálními populacemi (evropskou, východoasijskou, afroamerickou a latinskoamerickou). Sekvenční analýza umožňuje přesnější vyšetření, např. filaggrinu a typ jeho mutace u ichthyózy a AD. Dovoluje např. rozlišení subtypů Nerthenova syndromu na Peeling syndrom typu B (s poruchou corneodesmosinu) a SAM syndromu (s poruchou desmogleinu 1, jehož deficiencie podporuje abnormální epidermální diferenciaci a zánětlivou odpověď). U Nerthenova syndromu je porucha LEKTI, který normálně inhibuje proteázy. Přebytek proteáz zvyšuje degradaci corneodesmosinu a desmogleinu 1, což vede k zeslabení adheze korneocytů a zvýšenému olupování. Převratná se zdá být koncepce poruchy CARD (caspase recruitment domain). Stejná mutace CARD14 byla zjištěna u familiární psoriázy a familiární pityriasis rubra pilaris a aktivace transkripčního faktoru NFκB, zatímco u AD se projevuje

opačně. To ukazuje na příbuzný základ 3 nemocí s odlišným fenotypem.

### Dětská psoriáza

Dr. Murat-Sušičová (Chorvatsko) udala prevalenci dětské psoriázy na 0,7 % (přičemž asi 30 % dospělých psoriatiků má manifestaci již v dětství). Dále od rovníku roste incidence, za 30 let (1970–2000) se zdvojnásobila. Diagnóza se stanoví z klinického vzhledu, stejně jako u dospělých převažují plakózní ložiska v predilekcích. Bývají však u dětí více v obličeji a intertriginózních místech, častěji svědí. Z komorbidit hrozí obezita (zvyšuje další rizika do budoucna), dále deprese, ankxieta, artritida, uveitida, zánětlivé choroby střeva (IBD). Při léčbě je nutné zapojit rodiče a správně je informovat. V místní léčbě dominují steroidy, popř. deriváty vitamínu D<sub>3</sub> (ne na velké plochy kvůli hyperkalcémii, občas iritují). TIM mohou pálit, vyvolávat erytém a svědění, keratolytika nepoužívat do 1 roku věku. Dehet zapáchá, provokuje folikulitidu a podobně jako anthralin zbarvuje oděv. Z lokálních retinoidů lze použít tazaroten. Fototerapie UVB 311 nm je vhodná, bath- a creme-PUVA možná, p. o. PUVA jen výjimečně. K systémové terapii je indikováno 10–20% dětí. MTX (0,2–0,7 mg/kg/týden) vyžaduje i suplementaci folátem, acitretin (0,5–1 mg/kg) vyžaduje kontroly skeletálních abnormit. CyA (3–5 mg/kg) má rychlý nástup účinku (do 2 týdnů), fumaráty (používané v SRN a Holandsku) nemají dávkování stanovené pro děti, apremilast se zatím sporadicky zkouší. V současné době jsou registrována 3 biologika pro děti: etanercept (> 6. r., od roku 2009) bez vážných nežádoucích účinků, adalimumab (> 4. r., od roku 2015 v dávce 0,8 mg/kg až do dávky 40 mg) a také ustekinumab. Infliximab není určen pro děti, ale účinkuje na pustulózu. V běhu jsou studie s ixekizumabem a secukinumabem (u dětí > 6 r.).

### ZÁVĚR

Kongresu ESPD se účastní pravidelně také čeští a slovenští dermatologové. Je velikou ctí a příslibem, že uspořádáním kongresu ESPD v r. 2021 v Košicích byla pověřena paní prim. Martinásková.

Kontaktní adresa:  
doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.  
e-mail: ettler@fnhk.cz