

# Angiokeratom a stavy doprovázené jeho mnohočetným výskytem

**MUDr. Lukáš Lacina, Ph.D., MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Štork, CSc.**

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Solitární angiokeratom sice nepatří mezi nejčastější kožní choroby, ale dokonalé porozumění jeho mikroskopické struktury výrazně napomáhá nejen při jeho klinické diagnostice, ale je i klíčem ke správné terapii. Mnohočetný výskyt angiokeratomů je sice vysloveně raritní záležitostí, ale znalost asociace těchto viditelných kožních projevů s některými patologiemi vycházejícími z jiných orgánových systémů může být nesmírně cenná pro včasnou diagnostiku dosud okultní choroby. V některých případech tak právě dermatolog může napomoci i určení diagnózy potenciálně závažné choroby.

**Klíčová slova:** angiokeratom, mnohočetný, endotel, malformace, střádavé onemocnění, genitál.

## Angiokeratoma and disorders associated with multiple lesions

Solitary angiokeratoma does not belong to the most frequently seen cutaneous conditions in daily praxis, however, detailed knowledge and understanding of the histological structure can be helpful in diagnostics and it can help in selections of an effective treatment. Multiple angiokeratomas are exceedingly rare. The knowledge of their association with other systemic disorders can be invaluable for clinicians. By correct recognition of angiokeratomas, any dermatologist can help to shed light on yet unrecognized conditions in patients.

**Key words:** angiokeratoma, multiple, endothelium, malformation, storage disorder, genital.

## Úvod

Cévní nádory a malformace představují pro dermatologa problematiku, se kterou se setkává téměř denně. Tato skupina chorob je však vnitřně velmi komplikovaná, často nesourodá a v některých aspektech doposud panují určité spory ohledně klasifikace a interpretace jednotlivých nozologických jednotek.

Termín „angiokeratom“ ve svém názvu nese hned několik nemocí. V současné době je tento termín určen pro pojmenování získaných cévních lézí vznikajících na podkladě ektatického rozšíření cév již existujících v papilární dermis, které je doprovázeno změnami v nad ní ležící epidermis. Z tohoto je patrné, že nejde o pravé nádorové útvary vznikající na podkladě neoangiogeneze (1, 2). Historicky, byť patrně definičně již ne zcela správně, název angiokeratom nesou ve svém ná-

zvu ale i některé nozologické jednotky, které jsou například kapilárně-lymfatickými malformacemi, tedy změnami spíše kongenitálními.

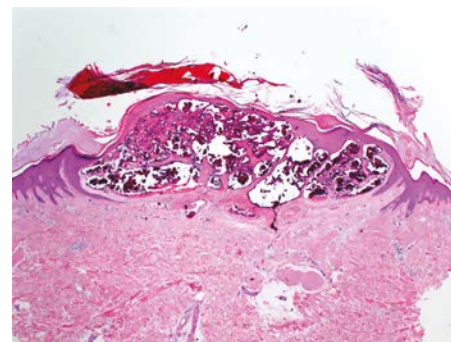
## Histopatologie

Histologické vyšetření je zlatým standardem k ověření diagnózy angiokeratomu (2), cenná může být ale i dermatoskopie (3), která zviditelňuje červené, nafialovělé, či černé cévní lakuny, kombinované s bělavými keratotickými plochami a světlým závojem (Obr. 3). Všechny klinické varianty ale, bohužel, sdílejí základní histologické vlastnosti, a tak je pro definitivní diagnostický závěr, zejména u mnohočetných angiokeratomů, vždy zcela nezbytná dokonalá klinickopatologická korelace.

Angiokeratom je tvořen tenkostěnnými dilatovanými cévními prostory lemovanými

endotelem v papilární vrstvě dermis (Obr. 1). Epidermis vykazuje v tomto okrsku variabilní rozsah akantózy a hyperkeratózy (takto je podmíněn bělavý závoj patrný v dermatoskopu). Například u projevů na genitálu či na sliznicích hyperkeratóza nemusí být markantní. V někte-

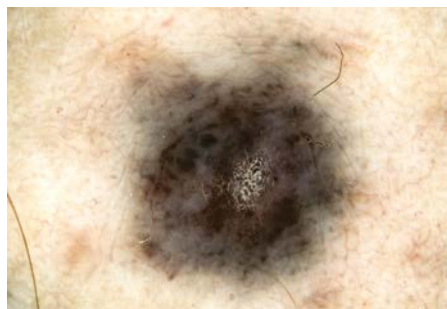
**Obr. 1.** Drobný angiokeratom, barvení hematoxylin-eosin, 40x



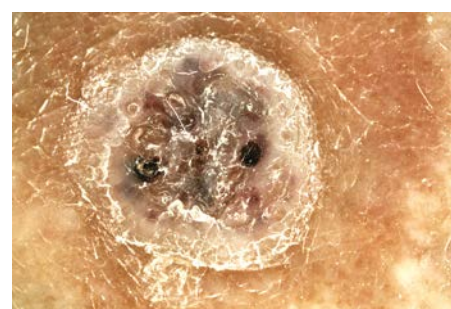
**Obr. 2.** Solitární angiokeratom (histologicky verifikovaný). Nápadně tmavá barva může klinicky připomínat nodulární maligní melanom



**Obr. 3.** Dermatoskopický obraz předchozího případu. Nápadnější centrální drsná hyperkeratóza. Obrazu dominují tmavé vaskulární lakuny, v jejich okolí bělavý závoj – který odráží míru akantózy a hyperkeratózy



**Obr. 4.** Výrazně hyperkeratotický angiokeratom (verifikováno biopticky) při dermatoskopickém vyšetření před aplikací imerzní tekutiny. Klinicky může připomínat například i keratoakantom



rých případech se na první pohled může zdát, jako by cévní struktury ležely přímo intraepidermálně, nicméně při pečlivějším pozorování je vždy přítomna tenká obkružující límečkovitá lamela dermálního vaziva. Intraluminální trombotizace bývá často rovněž přítomna.

Hlubší partie dermis již nevykazují běžně žádnou další vaskulární patologii, ačkoli byla popsána i kombinace povrchních změn typu angiokeratomu s hluboko uloženým např. hemangiomem, či vaskulární malformací. V těchto případech se ale zpravidla jednalo o cirkumskriptní formu angiokeratomu, vůči které jsou, jak zmíněno výše, v současnosti vznášeny jisté klasifikační výhrady.

Imunohistochemie (1, 2) není u angiokeratomů většinou potřebná, slouží spíše při teoretických úvahách o původu angiokeratomů. Endotel krevních cév značí například CD34, endotel lymfatických cév podoplanin, ale užívány byly i mnohé jiné markery, jako například *Ulex europaeus* lektin, WT-1, D2-40 a další (13).

U angiokeratomů doprovázejících stádění onemocnění (zejména Morbus Fabry, 4) je možno depozita vizualizovat například barvením, jako je Sudanová čerň B, nebo metodou PAS (Periodic Acid – Schiffovo reagens). Existují i specifické protilátky proti například globotriaosylceramidu (Gb3), které specificky detekují stádění materiál. V současnosti se však diagnostika této choroby jednoznačně opírá o molekulárně biologické metody určující mutaci v příslušném genu pro  $\alpha$ -galaktozidázu, proto jsou tyto histologické, či imunohistochemické metody, stejně jako průkaz dvojlovnosti depozit na zmražených řezech či elektronmikroskopická detekce lamelárních tělísek v postižených buňkách spíše již jen na okraji zájmu diagnostiky.

## Klinické varianty

### Solitární a vícečetný angiokeratom

**Solitární angiokeratom** (Obr. 2) je klinicky zpravidla červenofialová, po traumatizaci ale často až černá papula, či dokonce nodule. Povrch bývá palpačně nápadně drsný, což odráží přítomnou hyperkeratózu (Obr. 4). Objevuje se kdekoli na kožním povrchu, nejčastěji na dolních končetinách a postihuje i mladší jedince. Zda a jak se uplatňuje v etiopatogenezi předchozí trauma, není dosud jasné, ale hlášeny jsou případy vzniku například v místě podávaného léčiva (např. etanercept, 5). Léze jsou zpravidla asymptomatické, nejsou doprovázeny bolestí.

Ojedinelé může angiokeratom postihnout i sliznice. Literárně (6) jsou známy případy angiokeratomů postihujících jazyk (Obr. 8) či sliznice genitálu. Určité nebezpečí spočívá ale v jejich křehkosti a snadné zranitelnosti. Vzniklé krvácení může být někdy i obtížně zastavitelné. Trauma se ale zcela jistě může spolupodílet na trombotizaci, která vede k makroskopicky patrné změně barvy. Odlišení angiokeratomu (francouzsky přiléhavě označovaný jako *l'angiome noir*) od maligního melanomu je pak někdy více než obtížné.

Vzácně může být takovýchto projevů přítomno současně u jednoho pacienta i více (tzv. **angiokeratom vícečetný**). Angiokeratomy zpravidla pomalu rostou či mohou zůstat mnoho let stacionární, jen ojedinelé po traumatu regredují. Jako raritní je udáván **eruptivní vznik (vícečetných) angiokeratomů**, ať již jako následek medikace (například nízkomolekulární hepariny, 7), či projev jiné přidružené choroby (např. u familiární cerebrovaskulární kavernomatózních malformací s autozomálně dominantně děděnou mutací KRIT1, ankyrin repeat containing

**Obr. 5.** Angiokeratoma Fordyce, mnohočetné angiokeratomy scrota



gene – CCM1; 8,9), nebo dokonce jako paraneoplázie (u Hodgkinského lymfomu; 10).

### Angiokeratoma Fordyce

Angiokeratomy tohoto typu jsou klinicky mnohočetné, převážně drobnější, papulózní, ale raritně jsou popisovány i několika centimetrové léze. Nejběžněji je postiženo scrotum (Obr. 5), u žen vulva. Méně často je postižen penis. Je znám i současný výskyt postižení scrota a očních víček (11). Postižení může být přítomno již v mladším věku (20–30 let), s postupem věku ale nález progreduje, proto je u starších pacientů častěji diagnostikován. Sexuálně aktivním pacientům může vadit jak estetický efekt, tak i snadná zranitelnost plynoucí z křehkosti cévních stěn projevů. U žen je pak jejich výskyt často na závalu nejen sexuálnímu životu, ale zejména v graviditě a v průběhu porodu. V případech větších či gigantických lézí tyto angiokeratomy až mimikují klinicky například epitelové nádory charakteru keratoakantomu (Obr. 4) a podobně (12).

Ačkoli byl první popis této nozologické jednotky (Fordyce 1896) proveden na starším muži s bilaterální varikokélou, existují o asociaci těchto dvou patologií a jejich etiologickém vztahu určité pochybnosti. Známo je literárně



**Obr. 6.** *Angiokeratoma Fordyce, detail předchozího. Mnohočetné angiokeratomy, zvýraznění hlubších skrotálních žil při Valsalvově manévru u pacienta s prokázanou varikokélou*



**Obr. 7.** *Pacient s Morbus Fabry – postižení genitálu a podbřišku*



**Obr. 8.** *Pacient s Morbus Fabry – postižení jazyka*



i jednostranné postižení. Pro velký význam přítomné varikokély a její dopad na fertilitu je proto jistě vhodné zejména u mladších mužů na tuto možnost druhé, byť subklinické, patologie pomyslet a pokud možno ji klinicky či sonograficky vyloučit (Obr. 6).

Postižení scrota je rovněž velmi typickým rysem angiokeratoma corporis diffusum, kde však jsou současně postiženy i další okrsky kůže (Obr. 7).

## Angiokeratoma Mibelli

Angiokeratoma Mibelli postihuje zejména mladší jedince, častěji dívky, a to již v dětském věku či v časně dospělosti. Klinicky jde zpravidla o verukózní léze nad kostními prominencemi rukou (dorza), nohou, nad kolena, či lokty. Jejich velikost nejběžněji dosahuje 2–5 mm. Etiologické faktory jsou neznámé, ale literárně bývá popisováno poškození například tkáně chladem, jako je tomu v případě perniones. I tyto projevy jsou s ohledem na lokalizaci často traumatizovány s výše popsanými důsledky. Průběh je chronicko-progresivní, léze se s postupem věku zvětšují do velikosti i do počtu.

## Angiokeratoma corporis diffusum

Angiokeratomy u těchto pacientů (4) jsou zpravidla drobné, maximálně několikamilimetrové. Mívají punktátní až drobnopapulózní charakter, ale objevují se mnohočetně, někdy v počtech tisíců i větších. Léze mohou postihnout kteroukoli oblast kůže, ale nejtypičtěji se objevují v predilekci, kterou rozumíme oblast vytyčenou spojnici pupku, tříselné krajiny včetně partií genitálu a pak dále dosahuje i hýždí. V anglofonní literatuře je někdy tendence označovat toto jako „plavkovou“ (anglicky „bath trunk“) distribuci (Obr. 6). Angiokeratomy tohoto typu bývají na povrchu nejprve hladké, s postupem doby ale získávají někdy i nápadně hyperkeratotický charakter. V některých případech mohou splývat i ve větší hustě postižená ložiska až plochy. Angiokeratoma corporis diffusum se typicky objevuje u tzv. klasické varianty Morbus Fabry, vzácného dědičného onemocnění s defektem enzymu  $\alpha$ -galaktozidázy vázaného na X chromozom, které je kvůli výslednému střeďování globotriaosylceramidu (Gb3) řazeno mezi tzv. tezaurizmozy. Postižení mužů, kteří zdědili X chromozom s mutantní kopií genu, se objevuje již v dětství a celkově má choroba u takovýchto hemizygotních pacientů závažný průběh. Neléčená choroba vede často k smrti ve věku kolem 40 let života. U heterozygotních žen může být určité postižení patrné i díky například náhodné inaktivaci chromozomu s normální alelou, byť disponují druhou funkční alelou genu. První postižení angiokeratomy v predilekci se může objevit již i v dětství před 10. rokem života a jejich počet v průběhu života progresivně narůstá. U tzv. atypických variant Fabryho choroby (tzv. renální a kardiální varianta) může postižení kůže chybět.

Velmi významnými projevy, při kterých by mělo být u mužů i žen s projevy angiokeratoma corporis diffusum jednoznačně pomýšleno na

možnost Fabryho choroby, jsou zejména následující:

- poruchy kožních sudorimotorických funkcí (tj. poruchy pocení),
- periodická výrazná bolest v akrech (tzv. akroparestézie, vyskytující se zejména v dětství),
- typické změny rohovky (cornea verticillata) a čočky,
- iktus nejasného původu,
- renální insuficience nejasného původu (včetně nevysvětlitelné proteinurie a mikroalbuminurie),
- levostranná ventrikulární hypertrofie nejasného původu.

Kriticky je však nutno připustit, že obraz angiokeratoma corporis diffusum není zcela specifický pro Morbus Fabry a že bylo popsáno i několik dalších geneticky podmíněných metabolických chorob, které jsou shrnuty v následujícím seznamu (4):

- defekt  $\alpha$ -l-fucosidázy (fucosidosis – OMIM 230000),
- defekt  $\beta$ -galactosidázy (OMIM 256540),
- defekt  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidázy (Schindler/Kanzaki disease – OMIM 609242),
- defekt  $\beta$ -mannosidázy (OMIM 248510),
- defekt aspartylglukosaminidázy (OMIM 208400),
- defekt neuraminidázy (OMIM 256550).

Jejich incidence je však nižší než u Fabryho choroby, která je u nás odhadována na 1/40 000 novorozenců a rok.

V některých případech ovšem nebyl metabolický dosud defekt prokázán vůbec, či byla prokázána mutace KRIT1 – tuto variantu ale uvádíme u vícečetných angiokeratomů (8, 9).

## Onemocnění s podobnými projevy nezařazená do rámce angiokeratomu

### Angiokeratoma circumscriptum (naeviforme)

Na rozdíl od předchozích variant není angiokeratoma circumscriptum naeviforme (1, 2, 14) chápáno jako získaná kapilární malformace, ale jde nejčastěji o kongenitální projev. Pozdější nástup v dospělosti je vzácný, ale možný. Postihuje přibližně stejně často obě pohlaví. Predilekční výskyt je zejména na dolních končetinách, ale postiženy mohou být i jiné okrsky kůže i sliznic.

Jde převážně o větší noduly až ložiska, často ale s protáhlou, někdy až zosteriformní konformací. Nejběžněji jde o postižení unilaterální. Tato konfigurace by mohla naznačovat například i genetické pozadí, zejména mozaicismus (14). S postupem věku se jejich povrch stává až verukózním, hyperkeratóza barvu mění z původně purpurové či nachové na našedlou, někdy i následkem trombózy až černou.

Literárně napanuje dokonalá shoda o etiopatogenezi angiokeratoma circumscriptum, někdy je řazeno spíše k malformacím kapilárně lymfatickým. Poněkud rozporuplné jsou úvahy, zda není alespoň v některých případech možno vidět souvislost mezi angiokeratoma circumscriptum naeviforme s malformacemi postihující větší cévy (15) – například se syndromem Klippel-Trenaunay, nebo Cobbyým syndromem při lokalizaci zejména na trupu (zde jde o dermatomálně konfigurovaný cévní névus s meningospinálními angiomy a následným neurologickým deficitem). Vyloučen by měl být rovněž do hloubky zasahující verukózní hemangiom – proto je nutná opravdu dostatečně hluboká biopsie či její kombinace se zobrazovací metodou (např. ultrazvuk, NMR či CT). Diferenciálně diagnosticky i u prokázaných zcela superficiálních lézí je někdy nutné uvažovat o lymfangioma circumscriptum či angioma serpiginosum.

## APACHE – Akrální pseudolymfomatózní angiokeratom dětí

Tato nozologická jednotka byla popsána až v roce 1988, název APACHE je akronymem anglického Acral pseudolymphomatous angio-

keratoma of Children a bylo dosud popsáno několik desítek případů. Ačkoli iniciálně byla tato jednotka provizorně řazena k vaskulárním malformacím, je v současné době klasifikována spíše jako zvláštní typ pseudolymfomu (jak je patrné ze synonym „papular angiolymphoid hyperplasia“, „acral angiokeratoma-like pseudolymphoma“ či „pseudolymphomatous angiokeratoma“). Etiologie je dosud nejasná.

Klinicky jde o asymptomatické papulózní projevy připomínající angiokeratomy postihující zejména končetiny dětí a adolescentů, více popsaných případů představovaly dívky. Vzácněji ale může být zaznamenána její varianta i u dospělých (16).

Histologicky je v těchto případech nápadný hustý zánětlivý infiltrát s přítomností lymfocytů, histiocytů, plazmocytů, ale i mnohojaderných velkých buněk s variabilním podílem eozinofilů. Molekulárně biologickými metodami je nutné vyloučit klonalitu, a tedy je třeba vyloučit lymfoproliferativní onemocnění. Cévní komponenta vykazuje pozitivitu jak na klasický endotelový marker krevních cév (CD34), tak i na endotel lymfatic (podoplanin).

Do současnosti není etiopatogeneze této relativně vzácné choroby dobře objasněna, nejčastěji je považována za reaktivní změnu a prognóza je dobrá.

## Terapie

Angiokeratomy mají pro pacienty význam jednak kosmetický, ale v některých oblastech i funkční. Zejména jejich krvácení na sliznicích vystavených frikci (genitál, dutina ústní), může být zdrojem i výraznějšího krvácení. Spontánní

regrese je málo pravděpodobná, ačkoli někdy k ní může dojít po traumatu. Proto si angiokeratomy všech typů vyžadují někdy neprodlené chirurgické ošetření.

Obligátní excize poskytuje materiál pro histologické posouzení a je metodou volby u všech nejasných případů, či pokud je diferenciálně diagnosticky zvažován maligní melanom či jiný nádorový proces. U mnohočetných angiokeratomů či rozsáhlých lézí ale není chirurgie zcela ideální metodou, po histologickém ověření je ale možné použití jednoduchých destruktivních metod, jako jsou metody kryochirurgické, či elektrodesikace, elektrokoagulační efekt. Plošné působení lze očekávat od laserové léčby (např. pulzní alexandritový laser, pulzní barvivový, Nd:YAG, CO<sub>2</sub>; 17) či intenzivního pulzního světla (IPL;18).

Zejména u případů angiokeratoma corporis diffusum je třeba navíc pomýšlet na přítomnost některé metabolické vrozené vady (4). V případě jejího průkazu (zejména Morbus Fabry) jsou v současné době již dostupné zejména rekombinantně připravované enzymy, které nahradí chybějící enzymovou aktivitu pacienta. Tato substituční terapie může výrazně zlepšovat životní prognózu pacientů a zkvalitňovat jejich život. V podmínkách České republiky je diagnostická a terapeutická péče o pacienty se suspektní Fabryho chorobou a dalšími tezaurizmózy centralizována a hrazena z veřejného zdravotního pojištění.

*Autoři děkují za podporu univerzitním programům: PROGRES-28 a UNCE 204013.*

## LITERATURA

1. Requena L, Sangua OP. Cutaneous vascular proliferation. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. J Am Acad Dermatol. 1997; 37(6): 887–919.
2. Goh SG, Calonje E. Cutaneous vascular tumours: an update. Histopathology. 2008; 52(6): 661–673.
3. Zalaudek I, Argenziano G, Giacomel J. Dermatoscopy of Non-Pigmented skin Tumours. CRC Press, 2015, London, Pages 85–87.
4. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. 2002 Aug 5 [updated 2017 Jan 5].
5. Bathelier E, Gunera-Saad N, Bérard F, Nicolas JF. Angiokeratoma induced by injection of etanercept for psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2008; 59(5 Suppl): S124–125.
6. Dutta M, Ghatak S, Biswas G, Sinha R. Large, solitary angiokeratoma in the posterior third and base of the tongue: case report. J Laryngol Otol. 2011; 125(10): 1083–1086.
7. Ali H, Bennett DD, Muchard L. An eruption of angiokeratomas in the setting of enoxaparin injections. Int J Dermatol. 2016; 55(10): e561–563.
8. Ostlere L, Hart Y, Misch KJ. Cutaneous and cerebral haemangiomas associated with eruptive angiokeratomas. Br J Dermatol. 1996; 135(1): 98–101.
9. Whitworth WWI, Hick RW, Nelson KC, Sidhu-Malik NK. Cerebral cavernous malformations associated with cutaneous angiokeratomas and hemangiomas. Cutis. 2015; 96(5): 329–332.
10. Han F, Wang P, Li Z, Zheng JH, Wang Q, Xu AE, Wang ZM. Angiokeratoma corporis diffusum in a patient with Hodgkin lymphoma: a new paraneoplastic skin manifestation? Br J Dermatol. 2013; 168(6): 1351–1353.
11. Buehler S, Itin P. Angiokeratomas Scroti Associated with Angiokeratomas of the Eyelids: Coincidence or One Entity? A Case Report and Review of the Literature. Dermatology. 2015; 231(3): 213–216.
12. del Puerto Troncoso C, Muñoz-Leiva D, Jaque-Silva A, González Bombardiere S. Breast Cancer Metastasis Misdiagnosed as an Angiokeratomatous Eruption. An Infrequent Presentation. Case Report. Am J Dermatopathol. 2016; 38(4): 302–304.
13. Wang L, Yuan W, Geng S, Xiong Y, Zhang D, Zhao X, Li S, Bi X, Gao T, Wang G. Expression of lymphatic markers in an-

- giokeratomas. J Cutan Pathol. 2014; 41(7): 576–581.
14. Bechara FG, Happle R, Altmeyer P, Grabbe S, Jansen T. Angiokeratoma circumscriptum arranged in a systematized band-like pattern suggesting mosaicism. J Dermatol. 2006; 33(7): 489–491.
15. Wankhede V, Singh R, Sadhwani V, Kodate P, Disawal A. Angiokeratoma circumscriptum naeviforme with soft tissue hypertrophy and deep venous malformation: A variant of Klippel-Trenaunay syndrome? Indian Dermatol Online J. 2014; 5(Suppl 2): S109–112.
16. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Papular pseudolymphoma of adults as a variant of acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children (APACHE). J Dtsch Dermatol Ges. 2014; 12(5): 423–424.
17. Su Q, Lin T, Wu Q, Wu Y, Guo L, Ge Y. Efficacy of 595nm pulsed dye laser therapy for Mibelli angiokeratoma. J Cosmet Laser Ther. 2015; 17(4): 209–212.
18. Morais P, Santos AL, Baudrier T, Mota AV, Oliveira JP, Azevedo F. Angiokeratomas of Fabry successfully treated with intense pulsed light. J Cosmet Laser Ther. 2008; 10(4): 218–222.