Kožní projevy autoinflamatorních onemocnění

MUDr. Šárka Fingerhutová, prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK v Praze

Autoinflamatorní onemocnění se stala důležitou diferenciálně diagnostickou jednotkou u stavů projevujících se zejména opakovanými nebo protrahovanými horečkami spolu s různorodým postižením kůže. Pojem „autoinflamatorní“ vystihuje etiologické pozadí těchto stavů, u nichž je epizodická aktivace prozánětlivých mechanismů způsobena poruchou regulace procesů vrozené obranyschopnosti. Tento přehledový článek popisuje jednotlivé zástupce autoinflamatorních onemocnění s důrazem na jejich kožní projevy, které mohou být významným klíčem k jejich včasné diagnóze.

Klíčová slova: autoinflamatorní onemocnění, periodické horečky, inflamazom.

Skin manifestations in autoinflammatory diseases

Autoinflammatory diseases have become an important differential diagnostic entity along with other diagnoses accompanied not only by fever, such as infections, immunodeficiencies, idiopathic inflammatory conditions, and hemato-oncologic diseases. The term autoinflammatory characterizes the etiologic background of these diseases in which episodic activation of proinflammatory mechanisms is caused by impaired regulation of innate immunity processes. This review article describes the individual conditions with an emphasis on their skin manifestations. The skin manifestations of several of the above-mentioned diseases can be a significant clue in diagnosing them correctly.

Key words: autoinflammatory disease, periodic fever, inflammasome.

Pojem „autoinflamatorní onemocnění“ (AIO) byl zaveden Kastnerem a O'Sheaem v roce 1999 (1). Označuje skupinu zánětlivých onemocnění, které spojuje odlišnost od jiných systémových chorob infekčních i imunitně zprostředkovaných (autoimunních, alergických a imunodeficitních) (2).

Jedná se o onemocnění charakterizovaná poruchou mechanismů vrozené imunity. Na rozdíl od autoimunních chorob zde nenajdeme zvýšené hladiny autoprotilátek nebo autoreaktivní T lymfocyty. Etiopatogeneticky se uplatňují mutace genů kódujících proteiny zánětlivé odpovědi (3). Míra pochopení tohoto procesu určuje dnešní terapeutické možnosti, jejichž cílem je nejen zmírnění zánětlivých projevů, ale také prevence rozvoje sekundární amyloidózy, která je nejobávanější chronickou komplikací (3).

Mezi charakteristické znaky patří:

1. opakované známky systémového zánětu,
2. genetický původ, 3. častá přítomnost kožních

projevů, 4. variabilní výskyt jiných orgánových příznaků (4).

Díky tomu, že povědomí o existenci těchto nedávno popsaných chorob je ještě relativně nízké, lze mezi další typické charakteristiky zařadit i opožděné stanovení správné diagnózy často v řádu let i desetiletí od začátku jejich projevů. Tato tendence má však zlepšující se charakter (5).

Přehled hlavních autoinflamatorních onemocnění a současný pohled na jejich dělení je uveden v Tabulce č. 1.

Monogenní periodické horečky

Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes; CAPS)

Etiopatogeneze: Syndromy CAPS neboli kryopyrinopatie jsou označeny pro skupinu autoinflamatorních onemocnění s širokým spektrem

závažnosti. Tyto stavy jsou zapříčiněny mutacemi genu NLRP3 – NLR family pyrin domain containing 3 (rovněž také nazývaného CIAS1) na chromozomu 1q44. Produktem transkripce genu NLRP3 je protein kryopyrin, který je jednou ze součástí komplexu inflamazomu. Nadměrná aktivace tohoto proteinu vede cestou kaspázy 1 k potencované produkci prozánětlivých cytokinů, především interleukinu 1 beta (IL-1β) a interleukinu 18 (IL-18). Onemocnění patří mezi autozomálně dominantní. Fenotypicky je dle tíže onemocnění děleno na tři klinické jednotky s řadou překryvných syndromů. Jedná se o familiární chladovou kopřivku (*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*), Muckle-Wellsův syndrom (*MWS*) a chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (*Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome* neboli *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID*) (4).

Klinické projevy:**Familiární chladová kopřivka (FCAS)**

Jedná se o nejmírnější formu onemocnění, které je charakterizované výskytem klinických symptomů v návaznosti na expozici chladu, resp. poklesu teploty prostředí. Toto onemocnění se typicky manifestuje v průběhu prvního roku věku. Symptomy se objevují 2–7 hodin po vystavení chladu. Jedná se o **vyrážku** doprovázenou teplotou, zimnicí, konjunktivitidou a artralgiemi. Dalšími příznaky může být únava, bolesti hlavy nebo svalů. Ataka onemocnění trvá 12–24 hodin. Amyloidóza je velmi vzácnou komplikací.

Pro kožní příznaky je typický výsev makulo-papulózní vyrážky, která se objevuje po chladovém stimulu. Po kontaktu se studenými předměty se vyrážka neobjevuje. Eflorescence mohou být svědivé, ale častěji jsou pálivé nebo bodavé. Histologicky se jedná predominantně o perivaskulární neutrofilní infiltráty bez vaskulitidy a edému dermis (4).

Muckle-Wellsův syndrom (MWS)

Muckle-Wellsův syndrom stojí z hlediska závažnosti příznaků mezi FCAS a CINCA. Epizody onemocnění se manifestují v časném dětství a bývají vyvolány různými příčinami včetně chladu a stresu. V klinickém obraze dominují **intermitentní febrilie společně s bolestmi hlavy, konjunktivitidou, vyrážkou, artritidou či artralgiemi**. Projevy jsou tedy obdobné FCAS, nicméně jejich trvání je delší (12–36 hodin). U pacientů s tímto fenotypem je častý rozvoj **progresivní senzorineurální poruchy sluchu**, která může v dospělosti vyústit až v úplnou hluchotu. Sekundární amyloidóza postihuje asi 25 % pacientů.

Kožní projevy se manifestují **vyrážkou podobnou kopřivce** stejně jako u FCAS (4).

Chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (NOMID/CINCA)

CINCA je nejzávažnějším fenotypem kryopyrinopatií. Klinické příznaky se objevují záhy po narození, obvykle do 6 měsíců věku. Spektrum symptomů je široké, jedná se typicky o epizody teplot doprovázené vyrážkou, lymfadenopatií a hepatosplenomegalii. Neurologické manifestace tohoto onemocnění zahrnují **chronickou aseptickou me-**

Tab. 1. Autoinflatorní onemocnění – přehled

Monogenní periodické horečky
Familiární středomořská horečka (FMF)
Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Familiární chladová kopřivka (FCAS) ■ Muckle-Wellsův syndrom (MWS) ■ Chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (NOMID/CINCA)
Periodický syndrom asociovaný s mevalonát-kinázou, deficit mevalonát-kinázy, syndrom hyper IgD (MAPS/MKD/HIDS)
Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS)
Ostatní periodické horečky
PFAPA syndrom
Autoinflatorní pyogenní onemocnění
Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné (PAPA)
Deficit antagonisty receptoru pro IL-1 (DIRA)
Autoinflatorní onemocnění s kožní a kostní manifestací
Deficit antagonisty receptoru pro interleukin-36 (DITRA)
Syndrom synovitidy, akne, pustulózy, hyperostózy a osteitidy (SAPHO)
Autoinflatorní granulomatózní onemocnění
Sarkoidóza (Blauův syndrom, early onset sarcoidosis, NOD2 asociovaná dětská granulomatózní artritida)
Autoinflatorní onemocnění asociovaná s vaskulopatií
STING asociovaná vaskulopatie s časným začátkem (SAVI)
Vaskulopatie typu nodózní polyarteritidy, deficit adenosindeaminázy 2 (DADA2)
Autoinflatorní onemocnění asociovaná s poruchou metabolismu proteazomu
Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou (CANDLE)

Obr. 1. Dívka s kryopyrinopatií – CINCA/NOMID **Obr. 2.** Exantém u dívky se syndromem CINCA

ningitidu, cerebrální atrofii, ztrátu sluchu, bolesti hlavy z důvodu zvýšeného intrakraniálního tlaku a **psychomotorické opoždění**. Postižení očí je způsobeno zejména chronickým edémem papil při nitrolební hypertenzi, který může vést k oslepnutí, případně uveitidou. Těžká hypertrofičká artropatie se vyskytne do roku věku až u 50 % pacientů (4).

Kůže je u pacientů s CINCA syndromem postižena prakticky vždy. Jedná se o migrující, nesvědčivou vyrážku podobnou kopřivce. Dvě třetiny pacientů mají kožní příznaky již v době narození a přetrvávají u nich po celý život. Histologicky prokážeme perivaskulární infiltráty se zastoupením lymfocytů, neutrofilů a eosinofilů. Žírné buňky v těchto infiltrátech chybí (4).

Terapie: V léčbě kryopyrinopatií se uplatňuje biologická léčba, konkrétně blokáda IL-1 (4).

Familiární středomořská horečka (Familial Mediterranean Fever; FMF)

Etiopatogeneze: FMF patří mezi autozomálně recesivní onemocnění. Celosvětově se jedná o nejčastější periodický horečnatý syndrom (2). Důvodem pro jeho nízký výskyt u nás je vazba na etnický původ. FMF je prevalentní v populacích obývajících oblasti kolem Středozemního moře, jako jsou neaškenázští Židé, Turci, Arabové a Arménci (prevalence 1 : 500–2 000). (2) Mutace MEFV (Familial mediterranean fever gene) genu zodpovědná za manifestaci tohoto onemocnění byla objevena jako jedna z prvních vůbec (1997) (6), k prvnímu popisu manifestací tohoto syndromu došlo však mnohem dříve (1908) (7).

Konkrétně se jedná o mutace genu kódujícího protein pyrin (marennostin) na krátkém raménku chromozomu 16 (16p13.3). Tato mutace vede k nedostatečné transkripci inhibičních fak-

Obr. 3. Exantém u pacienta s Muckle-Wellsovým syndromem

Obr. 4. Kožní projev u Blauova syndromu

Obr. 5. Osteitida klíčku typická pro syndrom SAPHO

torů v regulaci NLRP3 inflamazomu, a zapříčiní tak uvolnění IL-1 při opakovaných aktivacích imunitního systému (7).

Klinické projevy: Onemocnění FMF se manifestuje u dvou třetin pacientů před 5. rokem věku, téměř u všech ostatních potom do 20 let (8). Jednotlivé epizody trvají od pouhých několika hodin do tří až čtyř dní. Typicky se jedná o **teploty** doprovázené příznaky **serozitidy**. Kruté **bolesti břicha** z důvodu sterilní peritoniti-

dy se objevují až u 90 % pacientů, **bolesti hrudi** z důvodu jednostranné pleuritidy se pak manifestují u 40 % pacientů. Výskyt perikarditidy nebývá častý. **Artritida** postihuje především velké klouby (kolena, kyčle, kotníky) a projeví se u více než 50 % pacientů. Nejzávažnější dlouhodobou komplikací je **sekundární amyloidóza** zejména ledvin, která byla v době před zavedením léčby kolchicinem hlavní příčinou smrti (8).

Kožní příznaky: Kožní manifestace jsou různorodé. Nejčastěji jde o nespecifický **purpuriformní exantém nebo erysipel podobný erytém na dorzech nohou a mediálních stranách kotníků** (7). Histologicky nacházíme neutrofilní infiltráty s ojedinělými lymfocyty a histiocyty (4). Dále se může vyskytovat ale i Henoch-Schönleinova purpura, angioedém, difúzní palmoplantární erytém či Raynaudův fenomen (7).

Terapie: První volbou v léčbě FMF je kolchicin (8).

Periodický syndrom asociovaný s mevalonát-kinázou, deficit mevalonát-kinázy, syndrom hyper IgD (Mevalonate kinase Associated Periodic Syndrome / Mevalonate kinase deficiency / Hyperimmunoglobulinemia D syndrome; MAPS / MKD / HIDS)

Etiopatogeneze: MAPS je onemocnění způsobené mutací genu pro mevalonát-kinázu. Tento gen je umístěn na dvanáctém chromozomu (12q24). Mevalonát-kináza je enzym účastnící se biochemické cesty při syntéze cholesterolu. Zbytková aktivita enzymu ovlivněná touto mutací určuje fenotyp onemocnění. Minimální aktivita mevalonát-kinázy (0,1%) se projeví závažným klinickým obrazem vrozené metabolické choroby označované jako mevalonová acidurie. Jedná se zde o těžkou mentální retardaci, ataxii, neprosívání, hypotonii, myopatii, případně kataraktu. U MAPS bývá aktivita enzymu zbytková (1–8 % normy). Onemocnění má autozomálně recesivní charakter dědičnosti (8).

Klinické projevy: Syndrom MAPS se obvykle manifestuje během prvního roku života. Epizody teplot trvají několik dní (4–7 dní). Manifestace tohoto syndromu bývá popisována v souvislosti se stresem, traumatem, očkováním nebo infektem. **Teploty** jsou doprovázeny **bolestmi břicha, někdy zvracením a průjmem**. U pacienta v atace dále nacházíme bolestivou **lym-**

fadenopatii, splenomegalii, někdy artralgie či symetrickou artritidu, a to především velkých kloubů. Amyloidóza je vzácnou komplikací. Ataky onemocnění se opakují v intervalech 4–8 týdnů, jejich četnost může s věkem ubývat. Kromě zvýšených parametrů zánětlivé odpovědi v atace často nalézáme zvýšené sérové koncentrace IgD, u 80 % pacientů se objevuje zprvu pouze elevace IgA (8). V moči je při atace detekováno zvýšené množství mevalonátu.

Kožní projevy: Kožní projevy se objevují až u 80 % pacientů. Obvykle se jedná o jednotlivé **makuly**, které se mohou shlukovat. Mezi další kožní eflorescence patří papuly, erytematozní noduly, urtikariální léze a petechie lokalizované především na trupu a končetinách. Histologicky se jedná o edém endotelu a perivaskulární zánětlivé infiltráty, které obsahují i IgD a C3 komplex (4).

Terapie: Léčba tohoto syndromu záleží na závažnosti fenotypu onemocnění. Stejně jako u ostatních autoinflamatorních syndromů je jejím cílem zabránit protahovanému prozánětlivému stavu disponujícímu k rozvoji amyloidózy. Terapeuticky využíváme nesteroidní antirevmatika nebo kortikosteroidy v epizodách horečky, v těžších případech lze využít efektu dalších protizánětlivých léků, zejména biologik blokujících prozánětlivé cytokiny (blokátory IL-1 či TNF). V ojedinělých případech lze zvážit alogenní transplantaci kostní dřeně (4, 9).

Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TNF-receptor associated autoinflammatory syndrome; TRAPS)

Etiopatogeneze: Syndrom TRAPS patří po FMF k druhému nejčastějšímu hereditárnímu periodickému syndromu. Tumor nekrotizující faktor (TNF) hraje klíčovou roli při zánětu. Podílí se na rozvoji horečky, kachexii, přispívá k aktivaci leukocytů, indukcii dalších cytokinů, expresi adhezivních molekul a změně odolnosti organismu vůči intracelulárním patogenům. Vazba solubilního TNF působí změnu konformace receptoru pro TNF (TNFR), která vyústí v aktivaci intracelulární kaskády a vzniku zánětlivé odpovědi. V případě TRAPS syndromu dochází k mutaci TNF receptoru 1A, čímž patofyziologicky nedochází k ukončení signalizace TNF jeho rozštěpením, a vzniká trvale prozánětlivý stav. Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění (10).

Klinické projevy: K manifestaci TRAPS dochází před dvacátým rokem věku. Epizody onemocnění trvají **1–6 týdnů**. **Febrilie** jsou doprovázeny **myalgiami, artralgiemi, krutými bolestmi břicha a očními projevy**. Významné myalgie bývají způsobeny monocytickou fasciitidou. Typicky se objevuje konjunktivitida doprovázená **periorbitálním edémem**. Sekundární amyloidóza se objevuje u 14–25 % pacientů (7).

Kožní projevy: Nejčastější kožní manifestací je centrifugální **migrující erytém**, který je často lokalizován v oblasti myalgie. V průběhu času tyto léze často proximo-distálně migrují. Méně obvyklé jsou kopřivce podobná ložiska. Histologicky se opět jedná o perivaskulární a intersticiální infiltráty složené z mononukleárních (2).

Terapie: Léčba zahrnuje podávání kortikosteroidů v epizodě, v rezistentních případech je pak jednoznačně indikována biologická léčba v podobě blokady IL-1 nebo TNF (9).

Pustulární dermatózy

Mezi autoinflatorní onemocnění se společným znakem pustulárních dermatóz patří syndromy PAPA, DIRA, DITRA nebo SAPHO.

Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne; PAPA)

Etiopatogeneze: PAPA syndrom patří k velmi vzácným nosologickým jednotkám. Dědičnost tohoto onemocnění je autozomálně dominantní. Příčinou je mutace v genu pro protein prolin/serin/threonin fosfatázu (CD2 antigen vazebný protein). Tento cytoskeletální protein je exprimován hematopoetickými buňkami, které modulují aktivaci T buněk, cytoskelet a uvolňování IL-1. Mutace způsobí zvýšení afinity tohoto proteinu k pyrinu, následkem čehož dochází k nadprodukcii IL-1 stejnou cestou jako v případě FMF (11).

Klinické projevy: Mezi projevy tohoto onemocnění patří opakované epizody **sterilní hnisavé artritidy** – spontánně vzniklé nebo navazující na minimální trauma. Tyto stavy vedou ke kloubní **destrukci**, která se objevuje již v průběhu dětství. Frekvence epizod se snižuje s věkem. Mezi méně časté projevy patří opakované otitidy, faryngitidy, lymfadenopatie či splenomegalie (4).

Kožní projevy: Kožní manifestace zahrnují těžké projevy **akné**. Typickým příznakem je pak nále

pyoderma gangrenosum, sterilních ulcerujících lézí s podminovanými okraji s lividním lemem a tmavě červenou spodinou (12). Kožní projevy mají tendenci k horšímu průběhu v dospělosti (4).

Terapie: Jako neefektivnější se jeví biologická léčba, zejména blokáda TNF. V případě artritidy se uplatňují kortikosteroidy (4).

Deficit antagonisty receptoru pro IL-1 (Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist; DIRA)

Etiopatogeneze: Syndrom DIRA patří mezi autozomálně recesivní onemocnění. Etiopatogeneticky se jedná o mutaci genu kódující protein antagonisty receptoru pro IL-1. Následkem této mutace dochází u proteinu ke ztrátě antagonistické aktivity, a IL-1 tak kontinuálně aktivuje buněčnou zánětlivou odpověď (13).

Klinické projevy: DIRA syndrom se časně manifestuje **neutrofilní pustulární dermatózou, periostitidou a aseptickou multifokální osteomyelitidou**. K projevům dochází již v novorozeneckém období. Tyto příznaky jsou doprovázeny neprosíváním a horečkou. Mezi další projevy tohoto onemocnění řadíme fúzi cervikálních obratlů či rozšíření klavikuly nebo předního konce žeber. Mezi další manifestace patří plicní infiltráty, trombotické příhody nebo jiné projevy vaskulitidy. Laboratorně je patrné zvýšení reaktantů akutní fáze, mírná anémie a neutrofilní leukocytóza (4).

Kožní manifestace: Na kůži popisujeme pustulární dermatózu, která se objevuje do dvou měsíců věku, nejčastěji však ihned po narození. Kožní postižení může vyústit v difúzní deskvamaci. Syndrom DIRA je doprovázený anonychií, častěji doličkováním nehtů. Sliznice bývají postiženy vezikulární stomatitidou nebo vřidky. Kožní biopsie odhalí epidermální parakeratózu se subkorneálními akantolitickými nebo spongioformními neutrofilními pustulami, dermálními neutrofilními infiltráty s konkomitantní superficiální folikulitidou a/nebo neutrofilní ekrinní hidradenitidou (4).

Terapie: Ke kompletní remisi onemocnění dochází při aplikacích blokátorů IL-1 (4).

Deficit antagonisty receptoru pro interleukin-36 (Deficiency of the IL-36 receptor antagonist; DITRA)

Etiopatogeneze: Syndrom DITRA se řadí mezi onemocnění s autozomálně recesivní

Obr. 6. Vaskulopatie SAVI syndromu

Obr. 7. Vaskulitida charakteru polyarteritis nodosa

dědičností. Příčina tohoto onemocnění tkví ve ztrátové mutaci genu kódujícího antagonistu receptoru pro IL-36. IL-36 patří do rodiny IL-1 a je bohatě vyjádřen především v kůži. Jeho funkcí je blokáda IL-36. Důsledkem těchto změn dochází k nekontrolované zánětlivé stimulaci (13).

Klinické projevy: Syndrom DITRA je charakterizován náhlými opakovanými epizodami kožních projevů charakteru generalizované **pustulární psoriázy doprovázenými horečkou, únavou a tělesnou slabostí**. Někdy se vyskytuje tzv. geografický jazyk a dystrofie nehtů. Ostatní orgány nejsou postiženy. Za spouštěče tohoto onemocnění jsou považovány infekce, menstruace, těhotenství nebo léky. Kožní biopsie potvrzuje přítomnost klasických znaků pustulární psoriázy: spongiformní pustuly, psoriasiformní akantóza a parakeratóza ve stratum korneum (4).

Terapie: Syndrom DITRA je léčen rovněž blokátory IL-1 (4).

Syndrom synovitidy, akné, pustulózy, hyperostózy a osteitidy (Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis; SAPHO)

Etiopatogeneze: Etiopatogeneze tohoto onemocnění není dosud zcela objasněna. Poslední závěry zvažují podíl genetiky, humorální imunity a zevních faktorů charakteru in-

fekcí (především bakteriemi *Propionibacterium acne*) (14).

Klinické příznaky: SAPHO syndrom je charakterizovaný současným postižením kloubním a kožním. **Osteoartikulární manifestace** zahrnují osteitidu, hyperostózu, synovitidu, artropatii a entezopatii. Hyperostóza odráží excesivní kostní růst a může vyústit v entezopatickou novou kostní formaci a fúzi kloubu. Synovitida se nejčastěji manifestuje jako neerozivní oligoartritida velkých kloubů. Ve více než 90 % je postižena páteř, periferní klouby ve 36 % případů. Nejčastěji se jedná o postižení sternokostálních a sternoklavikulárních kloubů (14).

Kožní postižení: Typické kožní léze zahrnují **palmoplantární pustulózu a těžké akné**. Méně často se objevuje pyoderma gangrenosum. Byly popsány i případy výskytu psoriázy. Interval mezi kožním a osteoartikulárním postižením bývá menší než dva roky (14).

Terapie: Dle tíže postižení se v terapii využívají nesteroidní antirevmatika, kortikosteroidy, bisfosfonáty, blokátory cytokinů (IL-1 nebo TNF) (14).

Granulomatózní autoinflamatorní onemocnění

Sarkoidóza (Blauův syndrom, early onset sarcoidosis, NOD2 asociovaná dětská granulomatózní artritida)

Etopatogeneze: Fenotyp pacientů s časným začátkem sarkoidózy/Blauovým syndromem je způsoben mutací v NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain 2) genu. Tento gen je lokalizován na 16. chromozomu (16q12) a patří do rodiny intracelulárních receptorů pro mikrobiální struktury typu PAMP (Pathogen-associated molecular pattern). NOD2 je vyjádřen především v cytosolu antigen prezentujících buněk. Důsledkem mutace tohoto genu je nadměrná aktivace NF-κB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) i bez bakteriální stimulace, což vede k aktivaci proinflamatorních signálů (15).

Klinické manifestace: Příznaky tohoto onemocnění charakterizuje triáda časného začátku polyartikulární synovitidy, granulomatózní akutní přední uveitidy a vyrážky. Onemocnění se obvykle manifestuje do pěti let věku dítěte. Nejčastějším projevem téměř u všech pacientů bývá **granulomatózní artritida**.

Jedná se o symetrickou polyartritidu především drobných kloubů rukou a nohou, kotníků, kolen a zápěstí. Kloubní postižení může být komplikováno rozvojem deformit a kontraktur.

Uveitida se vyskytuje u 70–80 % pacientů, často je oboustranná a charakterizuje ji chronický průběh. Na rozdíl od chronické uveitidy při juvenilní idiopatické artritidě je často postižen i zadní segment oka (15). Dalšími manifestacemi může být granulomatózní lymfadenopatie, asymptomatické jaterní granulomy, hepatosplenomegalie, granulomatózní infiltrace slinných žláz, pneumonie, granulomatózní glomerulonefritida, intersticiální nefritida nebo kraniální neuropatie (4).

Kožní příznaky: **Dermatitida u sarkoidózy** se objevuje obvykle již v kojeneckém věku. Je charakterizována chronickým nebo intermitentním drobným tmavě červeným až lividním makulopapulózním exantémem často s lichenoidními prvky. Bývá symetrická a postihuje především trup a končetiny. Hojí se beze zbytku, i když může přechodně zanechávat hyperpigmentace. Přidruženými kožními projevy může být erythema nodosum, leukocytoklastická vaskulitida, oboustranné ulcerace dolních končetin, ichthyosis vulgaris a pityriasis lichenoides (15). Histologicky prokážeme nekaseózní granulomy lokalizované v dermis s četnými epiteloidními a multijadernými velkobuněčnými buňkami (15).

Terapie: V léčbě se uplatňuje imunosuprese (kortikosteroidy, methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil). V některých případech je indikována biologická léčba, konkrétně především blokáda TNF (15).

Autoinflamatorní onemocnění asociovaná s poruchou metabolismu proteazomu

Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou (Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome; CANDLE)

Etopatogeneze: Syndrom CANDLE patří mezi vzácná autoinflamatorní onemocnění způsobená mutací genu podjednotky beta 8 proteazomu (kódována genem PSMB8). Proteazom je součástí buňky vyhrazená pro účely degradace

intracelulárních proteinů a jejich prezentaci buňkám imunitního systému. Díky zmíněné mutaci dochází k hromadění intermediálních substancí v buňce, akumulaci proteinů v tkáních pacienta. Tento stav vede ke stresu buňky a aktivaci JAK (Janus kinázy), výsledkem které je produkce interferonu (IFNγ) a kruhově opět aktivace genové exprese PSMB8 (4, 16).

Klinické příznaky: Syndrom CANDLE je charakterizován epizodami **teplot** společně s postižením kůže, **lipodystrofií** a manifestacemi **viscerálního zánětu**. Epizody se začínají objevovat během prvního roku věku, nejčastěji v prvním týdnu života. Pacienti bývají malého vzrůstu a nízké hmotnosti. Společně s teplotami lze objektivizovat hepatosplenomegalii, pacienti si stěžují na artralgie bez přítomnosti artritidy. Manifestace zánětu byly popsány jako nosní a ušní chondritida, konjunktivitida, nodulární episkleritida, epididymitida, nefritida, otitida, parotitida, aseptická meningitida nebo lymfadenopatie (4).

Kožní příznaky: Kožní příznaky zahrnují opakovaně **anulární edematózní ložiska** se zvýšenými okraji, která se objevují především na trupu, ale také na obličeji a končetinách, zvláště nad interfalangeálními klouby. Nové léze se objevují kontinuálně a ústí v chronický zánět kůže. Eflorescence se hojí spontánně a zanechávají po sobě hyperpigmentace. Histologicky se jedná o denzní dermální perivaskulární a intersticiální infiltráty složené z mononukleárních buněk s atypickými znaky připomínajícími kůži při leukemii (se zvýšeným počtem mitóz). Na obličeji, horních končetinách a trupu bývá přítomna progresivní lipodystrofie. Velmi častá je i manifestace nafialovělého otoku očních víček a periorálního otoku (4).

Terapie: V léčbě se symptomaticky užívají nesteroidní antirevmatika nebo kortikosteroidy (4).

Autoinflamatorní onemocnění asociovaná s vaskulopatií

STING asociovaná vaskulopatie s časným začátkem (STING associated vasculopathy with onset in infancy; SAVI)

Etopatogeneze: Syndrom SAVI je způsoben ztrátovou mutací v genu TMEM173, který kóduje protein STING (stimulátor interferonových genů). Díky této mutaci dochází k vazbě ligandu

cGAMP na STING, čímž je aktivována fosforylace kináz (TBK1) a faktor regulující interferon (IRF-3) a dochází k významné transkripci genů odpovědných za interferonovou odpověď (interferon-inducibilní protein 10 a ostatní interferonem aktivované cytokiny) (17).

Klinické příznaky: Onemocnění se manifestuje v průběhu několika týdnů po narození, je charakterizováno **sytémovými příznaky**.

Vaskulopatie malých cév se projevuje tortuozitami kapilár nehtových lůžek, ztrátou kapilárních klíček nehtových lůžek, teleangiektaziemi končetin a tvrdého patra. Cévní okluze **zapřičiňují jizvení chrupavky ucha, perforaci nosního septa, dystrofické změny nehtů, rezorpci distálních článků až gangrény prstů**. U většiny těchto pacientů byla popsána intersticiální plicní nemoc. Všichni popsaní pacienti měli hloovou nebo paratracheální lymfadenopatii. Ve věku sedmi let pak jeden z pacientů rozvinul seropozitivní polyartritidu. Několik pacientů mělo histologicky potvrzenou myozitidu (17).

Kožní projevy: Kožní ischemické projevy způsobené vaskulopatií jsou nejmarkantnějším projevem. Jedná se o teleangiektazie, pustulární nebo puchýřnaté vyrážky na tvářích, nose, prstech a chodidlech pacientů. Ulcerovaná místa jsou následně pokryta strupy nebo krustami. Díky vaskulopatii lze pozoro-

vat rezorpci distálních falang až gangrény prstů. Kožní biopsie prokáže leukocytoklastickou vaskulitidu. Kožní projevy se zhoršují působením chladu. (17)

Terapie: Kauzální terapie tohoto onemocnění neexistuje, v současné době běží klinická studie s inhibitory JAK (17).

Vaskulopatie typu nodózní polyarteritidy, deficit adenosindeaminázy 2 (DADA2)

Etiopatogeneze: Zánět zde vzniká na základě mutace v genu CECR1, který kóduje enzym adenosindeaminázy (ADA) 2. Tento enzym je na rozdíl od ADA 1 umístěn extracelulárně a jeho aktivita tkví v deaminaci adenosinu na inosin. Spolupodílí se na regulaci proliferace, aktivaci T buněk a makrofágů a diferenciaci monocytů. Oproti imunodeficitu vznikajícímu poruchou v ADA1 dochází k vzplanutí zánětlivé aktivity a vzniku zánětu. Je popisována autozomálně recesivní dědičnost (18).

Klinické příznaky: Projevy onemocnění souvisí s ischemií tkáně při zúžení či uzávěrech malých a středních tepen a jsou neodlišitelné od vaskulitidy charakteru polyarteritis nodosa. Mezi hlavní postižené tkáně patří kůže, mozek, zažívací ústrojí a ledviny. Vyšetření magnetickou rezonancí může odhalit hemora-

gie, tepenné stenózy a aneurysmata, tkáňové infarkty (18).

Kožní projevy: Typickými projevy jsou ischemie až nekrózy prstů horních i dolních končetin. Biopsie prokázala nekrotizující vaskulitidu, případně leukocytoklastickou vaskulitidu nebo panikulitidu (18).

Terapie: V terapii se uplatňují blokátory TNF (18).

Závěr

Kožní manifestace řady zmíněných onemocnění mohou být významným klíčem k jejich správné diagnóze. Vodítkem je časný nástup projevů, jejich chronicita a špatná odpověď na lokální léčbu a kombinace s dalšími orgánovými i celkovými projevy, zejména horečkami a nespecifickou laboratorní zánětlivou aktivitou. Diagnóza může být potvrzena nálezem mutace příslušného genu. Jako u všech stavů splňujících definici vzácných onemocnění by genetické vyšetření měl indikovat a interpretovat odborník v dané oblasti. Klinická diagnostika a dlouhodobá terapie patří do rukou specializovaného multioborového týmu s přístupem k nákladné (biologické) terapii. Správný náhled dermatologa může mít zásadní dopad na včasné stanovení diagnózy a zavedení adekvátní léčby, která může zabránit rozvoji závažných komplikací.

LITERATURA

- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133–144.
- Kanazawa N, et al. Autoinflammatory syndromes with a dermatological perspective. *J Dermatol* 2007; 34(9): 601–618.
- Vitale A, et al. Biological treatments: New weapons in the management of monogenic autoinflammatory disorders. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 939847.
- Seijo D, et al. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clin Dermatol*. 2014; 32(4): 488–501.
- Meiorin SM, et al. Autoinflammatory diseases in pediatrics. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(3): 237–243.
- The international FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997; 90: 797–807.

- Falco MB, et al. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(3): 232–246.
- Federici S, et al. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012 Jun 19; 142: w13602.
- ter Haar N, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1636–1644.
- Lachmann HJ. Clinical immunology review series: An approach to the patient with a periodic fever syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011; 165(3): 301–309.
- Smith EJ, et al. Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA syndrome: A Review. *Curr Genomics*. 2010; 11(7): 519–527.
- Nguyen T, et al. Autoinflammation: From monogenic syndromes to common skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 834–853.

- Touitou I, et al. The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 162.
- Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop*. 2015; 9(1): 19–27.
- Caso F, et al. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early onset sarcoidosis to NO-D2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open*. 2015; 1(1): e000097.
- <https://en.wikipedia.org/wiki/PSMB8>
- Liu Y, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(6): 507–518.
- Elkan P, et al. Mutant Adenosine Deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med* 2014; 370: 921–931.