Erythrodermie

doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Erythrodermie, někdy nazývaná exfoliativní dermatitida, je závažným a potenciálně život ohrožujícím stavem, který se projevuje difúzním erytémem s deskvamací, který postihuje většinu povrchu kůže (dle nejčastější definice ≥ 90 %). Jedná se o vzácné onemocnění s roční incidencí 1 na 100 000 případů dospělé populace. Nejčastější příčinou erythrodermie je exacerbace již existující zánětlivé dermatózy, nejčastěji psoriázy nebo atopické dermatitidy. Druhou citovanou příčinou je poléková alergická reakce, následovaná méně častými příčinami (T-lymfomy a jiné hematologické a systémové malignity, imunobulózní dermatitidy, nemoci pojivové tkáně a infekce). V přibližně 25 % případů je příčina nezjištěna a erythrodermie je označena jako idiopatická.

Klíčová slova: erythrodermie, patogeneze, klasifikace, léčba.

Erythroderma

Erythroderma also sometimes called exfoliative dermatitis, is a severe and potentially life-threatening condition that presents with diffuse erythema and scaling involving most of the skin surface area (≥ 90 percent, in the most common definition). Erythroderma is a rare condition. The annual incidence has been estimated to be approximately 1 per 100,000 in the adult population. The most common cause of erythroderma is the exacerbation of a preexisting inflammatory dermatosis, most often psoriasis or atopic dermatitis. A hypersensitivity drug reaction is the second most frequent cause of erythroderma (approximately 20 percent of cases) followed by uncommon causes (T-cell lymphoma and other hematologic and systemic malignancies, immunobullous diseases, connective tissue diseases, and infections). In approximately 25 percent of cases of erythroderma, no underlying cause is identified and erythroderma is classified as idiopathic.

Key words: erythroderma, pathogenesis, classification, treatment.

Úvod

Nejčastější příčinou erythrodermie je exacerbace již existující zánětlivé dermatózy, nejčastěji psoriázy nebo atopické dermatitidy (1–6). K dalším dermatidám, které mohou vést k erythrodermii, patří dermatitida kontaktní, seborrhoická a chronická aktinická. U pacientů s psoriázou patří mezi spouštěče erythrodermie náhlé přerušování léčby systémově podávaných kortikosteroidů, dále systémové nemoci, popáleniny při fototerapii, ev. léky (např. lithium, antimalarika) (7). Druhou nejčastější příčinou jsou polékové alergické reakce, např. na peniciliny, sulfonamidy, karbamazepin, fenytoin, alopurinol aj., tyto reakce tvoří přibližně 20 procent případů (4, 8). Při erythrodermii se mohou

vyskytovat různé typy exantémů, od makulopapulózních a morbiliformních přes reakce doprovázené eozinofilií a systémovými symptomy až po toxickou epidermální nekrolýzu. Méně časté příčiny erythrodermie zahrnují kožní T-buněčné lymfomy a jiné hematologické a systémové malignity, imunobulózní onemocnění, nemoci pojivové tkáně a infekce (Tab. 1). U přibližně 25–30 % případů není zjištěna žádná základní příčina a erythrodermie je klasifikována jako idiopatická (někdy nazývaná „red men syndrom“, tento termín se také používá k popisu infúzní reakce na vankomycin) (9). U pediatrických pacientů jsou erythrodermie méně časté a mohou být klinickým projevem široké škály získaných a dědičných onemocnění, včetně infekcí, zánět-

livých onemocnění kůže, ichtyózy a vrozených imunodeficiencí.

Tab. 1. Příčiny erythrodermie (zpracováno dle Rook's textbook of Dermatology, 8th edition)

Příčina	Prevalence
Ekzém, různé formy	40,0
Psoriasis	25,0
Lymfomy, leukemie	15,0
Léky	10,0
Neznámá etiologie	8,0
Hereditární onemocnění Ichtyosiformní erythrodermie Pityriasis rubra pilaris	1,0
Pemphigus foliaceus	0,5
Ostatní kožní onemocnění (lichen planus, dermatofytózy, scabies, dermatomyositis)	0,5

K relativně jednotné klinické prezentaci mohou vést různé patofyziologické mechanismy. Jedná se o ne zcela jasné komplikované interakce cytokinů (např. interleukinu-1, -2 a -8 a TNF), chemokinů a intercelulárních adhezních molekul, které hrají roli v masivním průniku zánětlivých buněk do kůže a zvýšené epidermální obnově. Zvýšená mitotická aktivita vede k exfoliaci, při které dochází k výrazné ztrátě proteinů, aminokyselin a nukleových kyselin. U pacientů se sekundární erytrodermií u psoriázy nebo ekzému a u pacientů se Sézaryho syndromem byly prokázány zvýšené cirkulující hladiny adhezních molekul (intercelulární adhezní molekula-1, adhezivní molekula vaskulárních buněk-1 a E-selektin) (9, 10). U pacientů s erytrodermií spojenou se zánětlivými dermatózami prokazují imunohistochemické studie převážně Th1 cytokinový profil, zatímco u pacientů se Sézaryho syndromem bývá popisován v kožních infiltrátech Th2 profil.

Klinické projevy

Rozsah postižení kožního povrchu je vyšší než 90 %. Pokožka je červená a teplá na dotek (Obr. 1). U pacientů se světlým fototypem se barva kůže mění od jasně růžové (charakteristické pro lékové reakce) ke světle červené (charakteristické pro chronickou erytrodermii z mnoha příčin). U pacientů s tmavšími tóny pokožky jsou tyto rozdíly jemnější. Většina pacientů si stěžuje na silnou bolestivost kůže nebo svědění. U chronické erytrodermie se objevuje lichenifikace a eroze v důsledku tření a škrábání. Společným

Obr. 1 Erytrodermie u Sézaryho syndromu

rysem je deskvamace, zejména u erytrodermie, která trvá déle než týden. Palmoplantární keratodermie (hyperkeratóza dlaní a chodidel) je nejčastěji spojována s pityriasis rubra pilaris, ale také se může objevit u pacientů se Sézaryho syndromem. Pro psoriázu je charakteristické dolíčkování nehtů. Vlhké léze pokryté krustami na obličeji a horní části těla často předcházejí vývoji erytrodermie u pacientů s pemfigus foliaceus. Může dojít k telogennímu efluviu a ke změnám nehtů (paronychie, dystrofie a onychomadesis). Postižení očních víček se projevuje blefaritidou, nadměrným slzením a ektropiem. Tyto rysy mohou být zvláště významné u pacientů s chronickou erytrodermií u Sézaryho syndromu. Erytrodermie se může vyvíjet akutně v průběhu několika hodin nebo se rozvíjí postupně v průběhu týdnů až měsíců. U reakcí z přecitlivělosti na léky je nástup je obvykle náhlý. Léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS syndrom; Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) je život ohrožující léková reakce charakterizovaná výsevem kožních projevů, horečkou, lymfadenopatií a postižením vnitřních orgánů vznikající zpravidla za 3 týdny po nasazení vyvolávajícího léku. V krvi bývá hypereozinofilie a často atypická lymfocytóza. Patogeneticky se uplatňuje abnormální metabolismus dané látky a selhání detoxikačních pochodů. Nejčastější příčinou jsou aromatická antikonvulziva a sulfonamidy, dále dapson, lamotrigin, alopurinol, oxikamová nesteroidní antirevmatika aj. Erytrodermie ze základních kožních nebo systémových onemocnění se obvykle rozvíjí postupněji. Erytematózní ložiska se mohou objevit kdekoli na kůži, zpočátku mohou mít charakter základního onemocnění, ale specifické rysy základního onemocnění se postupně ztrácejí a vymizí po úplném rozvoji erytrodermie. Trvání erytrodermie je velmi variabilní. Erytrodermie způsobená reakcí na léky obvykle vymizí do dvou až šesti týdnů po vysazení terapie, u pacientů s DRESS syndromem trvá několik týdnů až měsíců. Erytrodermie způsobená kožními nebo systémovými onemocněními může trvat několik týdnů, měsíců nebo let.

Mimokožní nálezy

Pacienti s erytrodermií mají často třesavku a stěžují si na pocit chladu. Mohou být přítomny celkové příznaky (nevolnost, únava, horečka nebo hypotermie) a příznaky měštnavého sr-

dečního selhání (např. periferní edém, tachykardie). Při chronické erytrodermii může být pozorována lymfadenopatie a hepatomegalie nebo splenomegalie. Biopsie lymfatických uzlin často vykazuje pouze znaky dermatopatické lymfadenopatie (benigní reaktivní zvětšení lymfatických uzlin), ale může vést k diagnostice lymfomu u pacientů s kožním T-buněčným lymfomem (CTCL). U pacientů s erytrodermií se mohou vyskytnout nespecifické laboratorní abnormality způsobené různými příčinami, včetně leukocytózy, anémie a zvýšené sedimentace erytrocytů. Eozinofilii lze nalézt u pacientů s DRESS syndromem. Atypické lymfocyty s cerebriformním jádrem (Sézaryho buňky) jsou často pozorovány u erytrodermie bez ohledu na příčinu. U Sézaryho syndromu (leukemické varianty kožního T-buněčného lymfomu) reprezentuje počet těchto buněk více než 20 % cirkulujících lymfocytů periferní krve. Exfoliace kůže vede k významné ztrátě bílkovin, která může překročit 9 g/m² tělesného povrchu denně, zejména u pacientů s erytrodermickou psoriázou (Obr. 2) (11). Ztráta bílkovin způsobuje negativní dusíkovou bilanci, hypoalbuminemii, edém a svalové ztráty. Zánět, deskvamace a exkoriace zvyšují náchylnost erytrodermické kůže k bakteriální kolonizaci. Byla popsána sepse vyvolaná *Staphylococcus aureus*, včetně methicillin-rezistentního *S. aureus*, sepse je obzvláště závažná u HIV pozitivních osob. Další široce rozšířená superinfekce je infekce virem herpes simplex (Kaposiho varicelliformní erupce).

Diagnostika

Diagnostika zahrnuje podrobnou anamnézu, fyzikální vyšetření, kožní biopsii a laboratorní vyšetření. Volba konkrétních testů vychází z předpokládané příčiny. Pro zjištění příčiny erytrodermie má klíčový význam podrobná anamnéza.

Důležitými prvky anamnézy jsou:

- anamnéza zánětlivých onemocnění kůže (např. psoriáza, atopická dermatitida)
- rodinná anamnéza zánětlivých kožních onemocnění
- léková anamnéza, včetně léků a doplňků bez lékařského předpisu
- předcházející systémová onemocnění nebo neoplasie
- nástup příznaků a průběh erytrodermie

Obr.2 Psoriatická erythrodermie

Fyzikální vyšetření

by mělo zahrnovat vyšetření kůže, vlasů, nehtů a sliznic ve snaze nalézt případné známky základního kožního onemocnění. Mělo by se posoudit postižení lymfatických uzlin a vnitřních orgánů. Nespecifické klinické příznaky, které mohou být užitečné při zjišťování příčiny, zahrnují posouzení barvy erytému, typ deskvamace, přítomnost bul, keratodermie, postižení vlasů, nehtů, sliznic dutiny ústní, genitálu a očí. **Lososově růžová/oranžová barva s ostrůvky nepostižené kůže** je typická pro pityriasis rubra pilaris. **Tmavě červená barva** spojená s exfoliací může svědčit pro psoriázu nebo kožní T-buněčný lymfom. U pemphigus foliaceus se vyskytují **krusty**, zatímco při reakcích na léky dochází **k exfoliaci rozsáhlých kožních plátů**. **Přítomnost bul a postižení sliznic** může svědčit pro imunobulózní onemocnění (např. pemfigus, bulózní pemfigoid). **Voskovitá keratodermie dlaní a chodidel** s oranžovým odstínem je charakteristická pro pityriasis rubra pilaris, ale může být také pozorována u Sézaryho syndromu. **Difúzní alopecie** jsou časté u erythrodermií z různých příčin, ale mohou být zvláště výrazné u Sézaryho syndromu. **Zánět sliznice dutiny ústní** je pozorován ve většině případů erythrodermie spojené s imunobulózními onemocněními, Stevens-Johnsonovým syndromem / toxickou epidermální nekrolýzou a reakcí štetu proti hostiteli. **Konjunktivitida** je často pozorována u imunobulózních onemocnění, jako je sliznič-

ní pemfigoid a Stevens-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza. Chronická konjunktivitida může být komplikována rozvojem trichiázy a symblepharon a může být spojena s vývojem sicca syndromu a perforací rohovky. Genitourinární trakt může být postižen u erythrodermie spojené se slizničním pemfigoidem nebo s toxickou epidermální nekrolýzou.

Při vyšetření vzorků kůže je nutné vybrat správné místo odběru (čerstvá léze, hranice postižené a nepostižené kůže, pokud je přítomna). Obvykle jsou prováděny punkční biopsie opakovaně z několika různých míst. Histopatologie může určit základní etiologii, ale častěji je neurčitá nebo nespecifická. K častým nálezům patří hyperkeratóza, akantóza, spongióza a perivaskulární zánětlivý infiltrát. Relativní význam těchto nálezů se může lišit v závislosti na stupni onemocnění a závažnosti zánětu (12, 13). Specifické histopatologické změny se mohou objevit později v průběhu onemocnění. Proto může být pro stanovení diagnózy potřeba opakované kožní biopsie. Například v počáteční fázi Sézaryho syndromu může histologie vykazovat nespecifický perivaskulární lymfocytární infiltrát bez atypických lymfocytů překrývající hyperplastickou a parakeratotickou epidermis (12). V pozdější fázi se infiltrát stává stále více pleomorfní a získává specifické diagnostické vlastnosti, jako jsou atypické mononukleární cerebriformní buňky a Pautrierovy mikroabscesy. Pokud jsou při rutinním histologickém vyšetření identifiková-

ny v zánětlivém infiltrátu atypické lymfocyty, mělo by být provedeno imunohistochemické vyšetření včetně vyšetření receptorů T buněk (TCR). Při průkazu bul nebo při urtikariálním vzhledu erythrodermie je indikována přímá imunofluorescence. V přibližně 25–30 % případů zůstává histologická charakteristika erythrodermie neurčitá po celou dobu jejího průběhu a neumožňuje přesnou diagnostiku základního onemocnění.

Laboratorní vyšetření

je založeno na anamnéze, klinickém vyšetření a podezření na příčinu erythrodermie. Vstupní laboratorní hodnocení zahrnuje krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, přičemž leukocytóza bývá častá u všech typů erythrodermie, u DRESS syndromu bývá eozinofilie > 700/microL. Rutinní biochemické testy zahrnují vyšetření elektrolytů, glukózy, sérového albuminu, LDH a vyšetření ledvinových funkcí a jaterních testů. Dále se provádí vyšetření periferní krve na přítomnost Sézaryho buněk (počet < 10 procent se vyskytuje u erythrodermií různé etiologie a považuje se za nespecifický). Je-li podezření na superinfekci kožních lézí, je třeba provést bakteriální a mykologické kulturační vyšetření, PCR testy na virus herpes simplex a virus varicella zoster. Specifické testy, které mohou být užitečné při určování základní příčiny erythrodermie, zahrnují průtokovou cytometrii a určení klonality T-buněk k vyloučení Sézaryho syndromu (14). Detekce cirkulujících autoprotilátek anti-desmogleinu 1 a 3 nebo antigenů BP180 nebo BP230 potvrzuje diagnózu pemfigu nebo bulózního pemfigoidu. Přítomnost antinukleárních protilátek (ANA) a protilátek proti extrahovatelným jaderným antigenům (ENA) může svědčit pro diagnózu lupus erythematosus nebo jiné autoimunitní onemocnění. Pozitivní ANA a zvýšení sérových hladin svalových enzymů mohou potvrdit klinické podezření na dermatomyozitidu. Pro myozitidu jsou specifické protilátky, např. Jo-1 a jiné anti-syntetázy, anti-Mi2, SRP, PM / Scl. K vyloučení scabies je důležitý louhový preparát a mikroskopické vyšetření podezřelých lézí. U pacientů s podezřením na orgánovou malignitu by měla být provedena zobrazovací vyšetření zahrnující rentgenový snímek hrudníku, počítačová tomografie (CT) nebo magnetická rezonance (MRI) (nebo alternativně pozitronová emisní tomografie / PET / CT) břicha a pánve, kolonoskopie, mammografie u žen nebo ultrasonografie prostaty u mužů.

Léčba

Pacienti s akutní nebo symptomatickou erytrodermií a pacienti, kteří jsou jakýmkoli způsobem nestabilní (zvláště pacienti, kteří jsou hemodynamicky nestabilní), vyžadují hospitalizaci. Pacienti by měli být umístěni do teplého (30 až 32° C) a vlhkého prostředí, aby se zabránilo podchlazení. Symptomatická úleva od bolesti kůže a svědění zahrnuje intenzivní péči o pokožku pomocí emoliencií a vlhkých obkladů. K symptomatické léčbě zánětu kůže a pruritu jsou doporučovány lokální kortikosteroidy s nízkou až střední účinností. Obecně užíváme lokální kortikoidy dvakrát až třikrát denně až do zlepšení. Pro zmírnění svědění mohou být užitečná perorální antihistaminika. Preferujeme antihistaminika první generace pro jejich sedativní účinek (např. Difenhidramin 25 až 50 mg perorálně každých čtyři až šest hodin u dospělých a dětí ≥ 12 let nebo hydroxyzin 25 mg perorálně třikrát až čtyřikrát denně pro dospělé a děti ≥ 6 let). Kožní infekce vyžadují rychlé zavedení systémové antibiotické nebo antivirové terapie. Při postižení očí je nutné oční vyšetření. V některých případech je potřebné zavedení nazogastrické sondy a močového katétru, případně intravenózní podávání tekutin. Při podezření na lékovou etiologii by měly být vysazeny všechny léky, které nejsou nezbytné. U těchto pacientů může být prospěšné krátko-

dobé podávání systémových kortikosteroidů ve středně vysokém dávkování (např. Prednison 1 až 2 mg/kg denně). Pacienti by měli být monitorováni kvůli možným nežádoucím účinkům systémových kortikosteroidů (zejména retence tekutin, hypertenze, hyperglykemie, zvýšené riziko infekce). Cyklosporin (4 až 5 mg/kg denně) nebo methotrexát (10 až 20 mg týdně) mohou být alternativní terapií u pacientů, u nichž jsou systémové kortikosteroidy kontraindikovány. Nicméně tyto látky mají pomalejší nástup účinku a méně předvídatelný protizánětlivý účinek než systémové kortikosteroidy. Cyklosporin nebo methotrexát je podáván tak dlouho, dokud není erytrodermie pod kontrolou, a poté se postupně přechází na nejnižší dávku, která uspokojivě kontroluje zánět kůže. Obecně se doporučuje, aby byl cyklosporin užíván méně než jeden rok, kvůli riziku poškození ledvin. U idiopatické erytrodermie, která nereaguje na místní léčbu, doporučujeme spíše systémové kortikosteroidy než metotrexát nebo cyklosporin. Obvykle používáme prednison v dávce 0,5 až 1 mg/kg denně po dobu 7 až 10 dní. K zábraně relapsu se dávka prednisonu pomalu snižuje po dobu několika týdnů. U psoriatické erytrodermie se nedoporučuje podávat systémové kortikosteroidy kvůli riziku vzplanutí pustulózní psoriázy po jejich vysazení. Lze použít methotrexát, cyklosporin, acitretin nebo biologika.

Závěr a doporučení pro praxi

Erytrodermie je závažné onemocnění spojené s různou mírou morbidit a mortality. Míra mortality se pohybuje od 4 do 64 procent, přičemž prognózu zhoršuje pokročilý věk, komorbidit a hospitalizace (15). Příčiny erytrodermie jsou mnohočetné, k nejčastějším příčinám patří psoriáza, atopická dermatitida, kožní T-buněčné lymfomy a polékové alergické reakce. Relapsům erytrodermie lze zabránit vyloučením spouštěcích mechanismů, pokud jsou známy. Pacienti s idiopatickou erytdermií by měli být periody vyšetřováni nejméně jednou za šest měsíců včetně opakované biopsie a dalších laboratorních nebo zobrazovacích vyšetření. K systémovým projevům patří periferní edémy, tachykardie, ztráta tekutin a bílkovin a poruchy termoregulace.

K prevenci komplikací je nutné:

- Vyšetření rozsahu kožního postižení
- Symptomatická léčba zánětu kůže a pruritu
- Vyšetření ústní sliznice, očí, genitourinárního traktu
- Monitorování hemodynamického stavu
- Zajištění rovnováhy tekutin a elektrolytů
- Sledování tělesné teploty
- Nutriční podpora
- Léčba kožních superinfekcí

LITERATURA

1. Sigurdsson V, Steegmans PH, van Vloten WA. The incidence of erythroderma: a survey among all dermatologists in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 675.
2. Li J, Zheng HY. Erythroderma: a clinical and prognostic study. *Dermatology* 2012; 225: 154.
3. Pal S, Haroon TS. Erythroderma: a clinico-etiological study of 90 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 104.
4. Akhyani M, Ghodsi ZS, Toosi S, Dabbaghian H. Erythroderma: a clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol* 2005; 5: 5.
5. Rym BM, Mourad M, Bechir Z, et al. Erythroderma in adults: a report of 80 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44: 731.
6. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 53.
7. Rothe MJ, Bernstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the „red man“. *Clin Dermatol* 2005; 23: 206.
8. Sheen YS, Chu CY, Wang SH, Tsai TF. Dapsone hypersensitivity syndrome in non-leprosy patients: a retrospective study of its incidence in a tertiary referral center in Taiwan. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 340.
9. Groves RW, Kapahi P, Barker JN, et al. Detection of circulating adhesion molecules in erythrodermic skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 32.
10. Sigurdsson V, de Vries IJ, Toonstra J, et al. Expression of VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, and P-selectin on endothelium in situ in patients with erythroderma, mycosis fungoides and atopic dermatitis. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 436.
11. Kanthraj GR, Srinivas CR, Devi PU, et al. Quantitative estimation and recommendations for supplementation of protein lost through scaling in exfoliative dermatitis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 91.
12. Ram-Wolff C, Martin-Garcia N, Bensussan A, et al. Histopathologic diagnosis of lymphomatous versus inflammatory erythroderma: a morphologic and phenotypic study on 47 skin biopsies. *Am J Dermatopathol* 2010; 32: 755.
13. Zip C, Murray S, Walsh NM. The specificity of histopathology in erythroderma. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 393.
14. Nagler AR, Samimi S, Schaffer A, et al. Peripheral blood findings in erythrodermic patients: importance for the differential diagnosis of Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 503.
15. Egeberg A, Thyssen JP, Gislason GH, Skov L. Prognosis after Hospitalization for Erythroderma. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 959.