Získané perforující dermatózy

MUDr. Miriam Kantová

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU

Získané perforující dermatózy sú vzácnou skupinou ochorení, ktoré sú charakteristické transepidermálnou elimináciou degenerovaných dermálnych zložiek, a to kolagénových a elastických vlákien. Postihujú najčastejšie osoby v dospelom veku bez ohľadu na pohlavie. Najohrozenejšou skupinou pacientov sú diabetici a hemodialyzovaní pacienti. Jedenásť percent hemodialyzovaných pacientov je postihnutých perforujúcou dermatózou oproti ostatnej populácii. Hlavnou komplikáciou perforujúcich dermatóz je pruritus, ktorý môže viesť až k vzniku sekundárnych eflorescencií, impetiginizácie a je hlavou príčinou nespavosti u vysokého percenta pacientov. V článku je uvedená základná charakteristika, etiopatogenéza, diagnostika a liečba tohto raritného ochorenia.

Kľúčové slová: získané perforujúce kolagenózy, Koebnerov fenomén, transepidermálna eliminácia.

Acquired perforating disorders

Acquired perforating disorders represent a group of a rare dermatosis characterized by transepithelial extrusion of collagen and elastic fibers. The disease begins mainly in the adulthood and it does not depend on the gender. It is most associated with diabetes mellitus and renal failure. Eleven percent of patients on hemodialysis have some perforating disorder in comparison with the rest of the population. The main complication being pruritus can lead to formation of secondary efflorescence or impetiginisation. In a big group it can cause insomnia because of the itching lesion. In this article we describe the main characteristic, etiopathogenesis, diagnostic and therapy of this rare disease.

Key words: acquired perforating disorders, Kobner phenomenon, transepidermal elimination.

Úvod

Získané perforujúce dermatózy opisujeme ako skupinu perforujúcich kožných chorôb, ku ktorým patria štyri podjednotky: reaktívne perforujúce kolagenózy, hyperkeratosis follicularis et parafoveolaris in cutem penetrans (seu Morbus Kyrle), elastosis perforans follicularis serpiginosa a folliculitis perforans (1).

Základnou charakteristikou perforujúcich chorôb je transepidermálna eliminácia pozmenených dermálnych zložiek (kolagén, elastín a/alebo fibrín), ktoré sa môžu k okoliu správať ako cudzorodý materiál (2). Táto skupina ochorení je síce veľmi zriedkavá, ale je dôležitá na ňu pri diferenciálnej diagnostike myslieť. Často sú asociované s inými systémovými ochoreniami, a to najčastejšie s diabetes mellitus a u dialyzovaných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou. Môžu

byť prítomné aj pri iných ochorení, ako napríklad malignity, fibróza pľúc, vírusové infekcie, IgA nefropatia, AIDS, dysfunkcia štítnej žľazy a iné (tab. 1).

Typickou kožnou eflorescenciou, ktorú by sme mali hľadať, je papula, ktorá sa vyskytuje predovšetkým na anteriórnej strane predkolení a na trupe. Papula je zväčša hyperkeratotická, s centrálnou vkleslinou a spôsobuje výrazný pruritus. Na povrchu papuly nachádzame krustu, ktorú nie je jednoduché odstrániť. Často je prítomný pozitívny Koebnerov fenomén.

Epidemiológia

Získané perforujúce dermatózy sa vyskytujú celosvetovo. Z toho ženy sú postihnuté rovnako často ako muži. Je to veľmi zriedkavé ochorenie, ktorým trpí približne 72 % pacientov s chronickou renálnou insuficienciou.

Incidencia u hemodialyzovaných pacientov dosahuje 11 % (3).

Etiológia a patogenéza

Presná etiopatogéza získaných perforujúcich kolagenóz nie je doposiaľ dostatočne objasnená. V patológii zahŕňa komplex interakcií medzi epitelom, spojivovým tkanivom a zápalovými mediátormi. Iniciálnym faktorom u vnímavých jedincov môže byť superficiálna trauma do epidermis (4).

K predisponujúcim faktorom vzniku ochorenia zaraďujeme angiopatiu (diabetes mellitus), prítomnosť exogénneho materiálu v dermis (napríklad prítomnosť kalciových solí a silikónu vedie k zvýšenej frekvencii získaných perforujúcich kolagenóz u dialyzovaných pacientov) a epidermálnu alebo dermálnu zmenu, ktorá vedie k metabolickým poruchám, ako napr. insuficiencia vitamínu A (4).

Získané perforující dermatózy jsou často asociované s chronickou renální insuficiencí, pro kterou je charakteristický chronický pruritus. Škrabání pro chronický pruritus nezriedka vedie k mikrotraumám, následkom ktorých dochádza k transepidermálnej eliminácii dermálnych zložiek. Pre lokality najčastejšie vystavené škrabaniu je typický Koebnerov fenomén, ktorý výrazne podporuje tento mechanizmus. Predisponujúcim faktorom u pacientov s diabetes mellitus je diabetická vaskulopatia, ktorá je pri chronickom škrabaní schopná spôsobovať hypoxické prostredie, ktoré vedie k dermálnej nekróze. Angiopatia a hypoxické podmienky ako insuficiencia malých ciev sú preto zhoršujúcimi faktormi (5).

V niektorých štúdiách sa histopatologicky dokázalo PAS pozitívne stenčovanie ciev vrchnej časti dermis u diabetických pacientov (6).

Pri podrobnom skúmaní bola zistená nerovnováha medzi fibronektínom, rastovým faktorom beta 3 (TGF-β3) a matrix metaloproteinázami v léziách získaných perforujúcich dermatóz. Tieto molekuly sú nevyhnutné pri normálnej diferenciácii tkanív a pri hojení rán, a už malá odchýlka v ich zastúpení môže viesť k vzniku lézií (4, 7).

Pri elastosis perforans follicularis serpiginosa sa vo väčšine prípadov opisuje ako hlavný spúšťač penicilamín. Penicilamín pozmeňuje elastické vlákna kože. Majú rôznu hrúbku a počet vlákien v dermis a pre svoj vzhľad sa nazývajú aj „černicový ker“ (4).

Klinický obraz

Získané perforujúce dermatózy sa najčastejšie vyskytujú u dospelých pacientov v strednom veku. Lézie v najväčšom zastúpení nachádzame na extenzoroch horných aj dolných končatín, avšak môžu sa vyskytovať na ktorejkoľvek časti tela vrátane trupu, kalvy, sliznice ústnej dutiny

a taktiež aj na spojivke. Charakteristická pre toto ochorenie je okrúhla papula, prípadne nodulus s centrálnou krustou alebo hyperkeratózou. Môže byť vo farbe kože, červená alebo hyperpigmentovaná. V niektorých prípadoch boli opisované fialové anulárne plaky, zriedka sa môžu vyskytnúť pustuly. Lézie môžu byť folikulárne viazané, veľmi častá je serpiginózna konfigurácia s centrálnou atrofiou. Škrabanie vedie k vzniku exkoriácií a následne tak k vzniku Koebnerovho fenoménu. Vďaka tomu nachádzame papuly, ktoré sa lineárne tiahnu v miestach exkoriácií (8).

Diagnostika

Kľúčové pri stanovení správnej diagnózy je klinické a histopatologické vyšetrenie. Pri vyšetrení začíname rovnako ako aj pri ostatných kožných ochoreniach anamnézou, v ktorej sa zameriavame na dĺžku ochorenia, provokujúce faktory, svrbenie, bolestivosť lézií a prítomnosť iných systémových ochorení pacienta, ktoré by mohli byť asociované s perforujúcim ochorením. Pokračujeme fyzikálnym vyšetrením, pri ktorom si všimame výskyt ložísk, prítomnosť primárnych a sekundárnych eflorescencií a ich jednotlivé usporiadanie. Typický je pozitívny Koebnerov fenomén.

Z laboratórnych metód je dostupné meranie koncentrácie glukózy v krvi, klírens kreatinínu, glomerulárna filtrácia, hormóny štítnej žľazy, hodnoty hepatálnych testov či kyseliny močovej, tieto majú viesť k odhaleniu komorbidít. Špecifickým farbením sa sleduje transepidermálna eliminácia materiálu koria.

Histopatologický obraz

Charakteristickým nálezom, ktorý nachádzame pri histopatologickom vyšetrení, je transepi-

dermálna eliminácia materiálu koria (kolagén, elastín, amorfný materiál koria) epidermálnou folikulárnou alebo perifolikulárnou invagináciou. V léziách typicky vidíme centrálnu keratotickú zátku s hyperkeratózou alebo krustou na povrchu. Parakeratóza môže, ale nemusí byť prítomná. Často nachádzame fokálny zápalový infiltrát obsahujúci neutrofile predovšetkým v léziách, ktoré sa vyskytujú na začiatku ochorenia, neskôr sú typickými lymfocyty, makrofágy a viacjadrové bunky (4).

Liečba

Liečba je veľmi ťažká. Pri malom rozsahu môžeme siahnuť po topickej terapii, v ktorej sa na prvom mieste používajú lokálne retinoidy a lokálne kortikoidy (tieto je možné aplikovať aj intraleziózne). Z celkovej liečby sú dostupné systémové retinoidy a alopurinol. Ďalšou liečebnou možnosťou, ktorú môžeme využiť, je fototerapia UVB či PUVA a kryoterapia. Fototerapia môže byť veľmi efektívna najmä pri výraznom prurite. Týmto spôsobom je možné benefitovať predovšetkým u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zároveň je takto možné redukovať lineárne exkoriácie, ktoré vznikli pri rozvoji Koebnerovho fenoménu. Zmiernenie kožných prejavov je možné u malého percenta pacientov po transplantácii obličky či

Obr. 1. Elastosis perforans serpiginosa (20)

Tab. 1. Rozdelenie získaných perforujúcich kolagenóz (12)

	Kyrleho choroba	Reaktívna perforujúca kolagenóza	Perforujúca folikulitída	Elastosis perforans serpiginosa
Vek	3.–7. dekáda	dospelý	2.–4. dekáda	skoré detstvo až neskorý dospelý vek
Pohlavie	M = Ž	M = Ž	M < Ž	M > Ž
Etiopatogenéza	neznáma, možnosť abnormálnej či rapidnej keratinizácie, asociovaná s CHRI, kongestívnym zlyhaním srdca, diabetes mellitus, hepatálnou insuficienciou	neznáma, posttraumatická abnormálna proliferácia epidermis, asociovaná s CHRI, DM, IgA nefropatiou, AIDS, lymfómom	neznáma, superficiálna traumatizácia môže hrať veľkú úlohu, asociovaná s renálnym zlyhaním, HIV infekciou, primárnou sklerotizujúcou cholangitídou	neznáma, 3 formy: idiopatická, reaktívna, liekmi indukovaná, nie je úplne objasnená, genetika môže zohrávať úlohu
Klinický obraz	bilat. hyperkeratotické papuly až noduly s centrálnou zátkou na trupe, končatinách, tvári a krku	erytematózne papulky od veľkosti 1 až do 10 mm, s postupným vznikom centrálnej vklesliny, môžu spontánne regresovať	erytematózne folikulárne viazané papuly až noduly na končatinách a ramenách	keratotické papuly anulárneho, serpiginózneho, cirkulárneho tvaru s atrofickým centrom najčastejšie na krku
Koebnerov fenomén	+	+	typicky absentuje	+

zmene dialýzy. Emolienciá a perorálne antihistaminiká sú užitočné v liečbe tým, že pomáhajú pri úľave od pruritu.

Topické a intralezionálne kortikosteroidy

Lokálna terapia, ktorá pozostáva iba z aplikácie lokálnych kortikosteroidov, býva menej účinná ako kombinovaná liečba. Topická liečba kortikosteroidmi je veľmi dobre kombinovateľná s fototerapiou, antibiotikami a s antihistaminikami.

Bol opísaný prípad, pri ktorom došlo k erupcii lézií po predošlej aplikácii lokálneho kortikosteroidu.

Topické retinoidy

Benefit topických retinoidov bol opísaný v mnohých štúdiách. Sú dobre kombinovateľné s inými topickými preparátmi, ako napr. kortikosteroidy. Z celkových liečiv ich možno doplniť o antihistaminiká. Sú opisované prípady, v ktorých boli účinné ako doplnková liečba pri celkovej terapii s klindamycínom a v kombinácii so systémovými retinoidmi.

Antihistaminiká

Antihistaminiká sú výbornou voľbou na redukcii pruritu, nikdy sa však nepoužívajú v monoterapii. Je vhodné ich kombinovať s inými typmi lokálnej či celkovej terapie, ako je napríklad fototerapia, topické či systémové kortikosteroidy, topické retinoidy, keratolytiká či alopurinol.

Alopurinol

Presný mechanizmus jeho pôsobenia nie je známy. Alopurinol je možné využiť v terapii pre jeho antioxidačný účinok, nakoľko blokuje enzým xantinoxidáza a redukuje tak produkciu voľných kyslíkových radikálov, ktoré spôsobujú deštrukciu kolagénu (9). V štúdií Munch et al. zistili, že u pacientov na dávke 100 mg za deň dosiahli kompletnú remisiu (10).

Systémové antibiotiká

Úspešnosť liečby systémovými antibiotikami dosahovala rôzne výsledky. Úspech sa zaznamenal pri celkovej terapii klindamycínom, doxycyklinom, roxitromycínom, levofloxacinom. Opäť je dobré ich kombinovať s topickou liečbou.

Fototerapia UVB a PUVA

Fototerapia sa pri tejto skupine ochorení považuje za liečbu druhej voľby. Jej hlavnou úlohou je redukcia pruritu a mala by sa použiť pri neúspechu lokálnej terapie kortikosteroidmi v kombinácii s antihistaminikami.

Elastosis perforans serpiginosa

Elastosis perforans serpiginosa uverejnil ako prvý vo svojich prácach v roku 1953 Lutz. Je to zriedkavé ochorenie, ktoré sa vyskytuje predovšetkým v dospelom veku (20–30 rokov), ale môže sa vyskytnúť aj v neskoršom či v detskom veku. Častejšia je u mužov ako u žien, a to v pomere 4 : 1. V klinickom obraze dominujú zhľuky červených 2–5 mm nodulov

v lineárnej, cirkulárnej či serpiginózne konfigurácii, najčastejšie na krku (70 %), menej často na ramenách (20 %), tvári (11 %), nohách (6 %) a na trupe (3 %) (obr. 1). Doposiaľ boli identifikované 3 formy elastosis perforans serpiginosa, a to:

- idiopatická forma – pôvod je neznámy, s možnou genetickou predispozíciou;
- reaktívna forma – táto forma je asociovaná s ďalšími dedičnými ochoreniami, ako napríklad Downov syndróm, Ehler-Danlosov syndróm, Marfanov syndróm, pseudoxantoma elasticum, Rothmund-Thomsonov syndróm či osteogenesis imperfecta;
- liekmi indukovaná forma – táto postihuje približne 1 % ľudí liečených D-penicilamínom (11, 12).

Obr. 2. Folliculitis perforans (19)

Obr. 3. Morbus Kyrle (18)

Obr. 4. Reaktívna perforujúca kolagenóza (17)

Prognóza ochorenia je závislá od asociovaných komorbidít konkrétneho pacienta.

Folliculitis perforans

Perforujúca folikulitída sa manifestuje diskretnými hyperkeratotickými folikulárne viazanými papulkami na extenzorových stranách končatín a v gluteálnej oblasti (obr. 2). Môže perzistovať mesiace či roky so spontánnym vyhojením, ale recidívy sú veľmi časté. Je asociovaná s HIV infekciami, s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou, s chronickou renálnou insuficienciou. Perforujúca folikulitída sa zaznamenala ako nežiaduci účinok u pacientov na celkovej liečbe TNF-alfa inhibítormi, a to infliximab a etanercept, a tiež u pacientov na terapii inhibítormi tyrozínových kináz PDGFR and C-Kit – indinavir, sorafenib a na terapii penicilamínom (13, 14).

Kyrleova choroba

Pri tomto zriedkavom ochorení pozorujeme formovanie hyperkeratotických papuliek v priemere do veľkosti 0,7 cm, ktoré môžu splývať do väčších plakov (obr. 3). Každá lézia obsahuje kónickú zátku, v ktorej pri histopatologickom vyšetrení vidíme degenerovaný parakeratotický materiál. Lézie sa môžu vyskytovať na celom tele, ale predovšetkým

na dolných končatinách bilaterálne. Vyskytuje sa rovnako často u mužov a u žien, z toho najviac postihuje jedincov v 3.–7. dekáde života. Asociovaná je s chronickou renálnou insuficienciou, diabetes mellitus, kongestívnym srdcovým zlyhaním a s hepatálnou insuficienciou. V terapii dobre reaguje na celkové retinoidy (12, 15).

Reaktívna perforujúca kolagenóza

Reaktívna perforujúca kolagenóza je charakteristická papulami farby kože s veľkosťou špendlíkovej hlavičky cca 4–6 mm v priemere s centrálnou vkleslinou. Papuly môžu byť početné najmä v lokalitách, kde najčastejšie dochádza k mikrotraumám pre pruritus, a to napríklad chrbát, horné končatiny, ramená a predkolenia (obr. 4). Papuly dosahujú svoju maximálnu veľkosť počas približne 6 týždňov a následne môže dôjsť k spontánnej regresii. Typický pre tento druh kolagenóz je pozitívny Koebnerov fenomén. Muži sú rovnako postihnutí ako ženy (16).

Záver

Perforujúce dermatózy síce patria medzi zriedkavé ochorenia, je však dôležité na ne myslieť pri

diferenciálnej diagnostike najmä u pacientov s diabetes mellitus a u hemodialyzovaných pacientov. V klinickom obraze sa opierame o nález papuly na extenzorových stranách končatín a prítomnosť Koebnerovho fenoménu. V liečbe je dôležitá medziodborová spolupráca, nakoľko sú perforujúce kolagenózy často asociované s inými ochoreniami.

Príznaky, pri ktorých by sme mali pomýšľať na získané perforujúce kolagenózy, sú nasledovné:

- papuly alebo noduly na extenzoroch končatín nereagujúce na lokálnu terapiu,
- výrazný pruritus,
- komorbidity – predovšetkým DM a CHRI – dialyzovaní pacienti,
- pozitívny Koebnerov fenomén.

Diferenciálna diagnostika

- Prurigo nodularis
- Folikulitída
- Lichen planus
- Morbus Darier
- Porokeratóza
- Sarkoidóza
- Pseudoxanthoma elasticum
- Scabies
- Mnohopočetné keratoakantómy

LITERATÚRA

1. Harbaoui S, Litaïem N. Acquired Perforating Dermatitis [online]. 2020. [cit. 2020-7-8]. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539715/>.
2. McKee PH, Calonje E, Grantner SR. Pathology of the skin. Vol. 1. London: Elsevier 2005: 1683 s.
3. Fernandes K, Lima L, Guedes J, et al. Acquired perforating dermatitis in a patient with chronic renal failure. An Bras Dermatol. 2016; 58(5 Suppl 1): 10–13.
4. Goldsmidt LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eight Edition. United States of America: The McGraw-Hill Companies 2012: 727–731.
5. Tilz H, Becker JCH, Legat F, et al. Allopurinol in the treatment of acquired reactive perforating collagenosis. J An Bras Dermatol. 2013; 88(1): 94–97.
6. Hong SB, Park JH, Ihm CHG, et al. Acquired Perforating Dermatitis in Patients with Chronic Renal Failure and Diabetes Mellitus. J Koren Med Sci. 2004; 19(2): 283–288.
7. Caley MP, Martins VLC, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. Adv Wound Care (New Rochelle). 2015; 4(4): 225–234.

8. Mullins TB, Sickinger M, Zito PM. Reactive Perforating Collagenosis [online]. 2020. [cit. 2020-7-7]. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459214/>.
9. Lo YP, Snehal D, Deng LH, et al. Successful treatment of acquired reactive perforating collagenosis induced by pregnancy with allopurinol: A case report with review of literature. Dermatologica Sinica. 2019; 37(3): 162–165.
10. Kim RH, Kwa M, Adams S, Meehan SA, Stein JA. Giant acquired reactive perforating collagenosis in a patient with diabetes mellitus and metastatic breast carcinoma. JAAD Case Rep. 2016 Jan 14; 2(1): 22–24.
11. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, et al. Dermatology. Third Edition. Germany: Springer – Verlag 2013: 500–551.
12. Hall BJ, Chisholm C, Vandergriff, et al. Diagnostic Pathology: Nonneoplastic Dermatopathology E – Book. Edition 2. Canada: Elsevier Health Sciences 2016: 243–244.
13. Calonje JE, Brenn T, Lazar A, et al. McKee's Pathology of the Skin 4th Edition. The United Kingdom: Elsevier Saunders 2012: 318.
14. Patterson JW. Weedon's Skin Pathology E-Book Edition 5. United States of America: Elsevier Limited 2019: 507.

15. Marks RM, Knight AG, Laides P. Atlas of Skin Pathology. Netherland: Springer Science 2012: 79.
16. Dames WD, Elston JD, Berger T. Andrew's Diseases of the Skin E-Book: Clinical Dermatology, Edition 11. London: Elsevier Health Sciences 2011: 764.
17. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Behandlung der erworbenen reaktiven perforierenden Dermatoze – eine systematische Übersicht [online]. 2018. [cit. 2020-7-9]. Dostupné na: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.13561_g.
18. Forouzandeh M, Maderal A. The novel use of mu-opioid receptor antagonism for the treatment of refractory pruritus in Kyrle's disease [online]. 2019. [cit. 2020-7-9]. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6938818/>.
19. Shiraishi K, Masunaga T, Tohyama M, et al. A Case of Perforating Folliculitis Induced by Vemurafenib [online]. 2018. [cit. 2020-7-6]. Dostupné na: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-3059>.
20. Ngan V, Writer S. Elastosis perforans serpiginosa [online]. 2003. [cit. 2020-7-9]. Dostupné na: <https://dermnetnz.org/topics/elastosis-perforans-serpiginosa/>.