

Acne tetrada a možnosti biologické terapie

MUDr. Eliška Langerová

I. DVK FN u sv. Anny v Brně, LF MU v Brně

Acne tetrada je syndrom zahrnující acne conglobata, hidradenitis suppurativa, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens a sinus pilonidalis. Konvenční celková terapie acne tetrady zahrnuje podávání širokospektrých antibiotik, retinoidů, imunosupresivní terapii, perorální antidiabetika, sulfony, chirurgicko-plastické zákroky a u žen hormonální léčbu. „Biologická éra“ přinesla s sebou nové možnosti terapie. Kromě psoriázy se nyní do popředí zájmu biologické léčby v dermatologii dostávají i těžké formy akné. Akné je také imunologicky mediované onemocnění se zvýšenými hladinami tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α). Pozitivní efekt biologické terapie preparáty antiTNF- α (adalimumab, etanercept, infliximab) lze očekávat. Jde však o indikaci „off-label“.

Klíčová slova: acne tetrada, biologická léčba, TNF- α inhibitory, off-label užití.

Acne tetrada and biological treatment options

Acne tetrada is a syndrom consisting of acne conglobata, hidradenitis suppurativa, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens and sinus pilonidalis. The conventional systemic therapy includes antibiotics, retinoids, immunosuppressive therapy, peroral antidiabetics, sulphons, surgical methods and in women hormonal therapy. “Biological era” reveals new methods of treatment. Besides psoriasis gets the harsh forms of acne to the point of interest of biological treatment nowadays. Acne is immunologically mediated disease with increased levels of tumor necrosis factor alfa (TNF- α). Positive effect of therapy using anti TNF- α drugs (adalimumab, etanercept, infliximab) can be assumed. But in this indication the therapy is still in the phase of clinical trials, so we call it as “off-label” treatment.

Key words: acne tetrada, biological treatment, TNF- α inhibitors, off-label.

Dermatol. praxi 2014; 8(1): 11–14

Úvod

Acne tetrada (acne trias, pyoderma fistulans significa) je syndrom zahrnující 4 nozologické jednotky: acne conglobata, hidradenitis suppurativa, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens a sinus pilonidalis. Tyto jednotky byly k sobě poprvé přiřazeny v roce 1956 Pillsburym, Shellyem a Klingmanem a nazvali je triádou folikulárního uzávěru (1).

Acne tetrada bývá často poddiagnostikována. Odhaduje se, že celosvětově trpí acne inversa 2 až 4 % populace. Častěji bývají postiženy ženy, nejčastěji v druhé až třetí dekádě života. Komorbiditami zde jsou: obezita – metabolický syndrom, hyperandrogenní stav a syndrom polycystických ovaríí (2). Mezi další onemocnění, na která je nutno u pacientů s acne tetradou

pamatovat, patří séronegativní artritida (HLA B-27 negativní) postihující periferii v 29 %, axiální skelet v 14 % a kombinovaná v 57 % případů. Jedná se o chronické relabující onemocnění, postihující nejčastěji ženy ve věku 35 let. Dále se s acne tetradou sdružuje SAPHO syndrom (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), interstiální keratitida, anémie a v neposlední řadě existuje asociace se zánětlivými střevními chorobami (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida). 38 % pacientů s hidradenitis suppurativa trpí zánětlivým postižením střev (3).

Etiopatogeneze acne tetrady není dosud zcela objasněna. Jedná se o multifaktoriální onemocnění zahrnující vlivy genetické, které způsobují změny epitelu terminálních folikulů, změny v mazových žlázách, které ovlivňují lokální

homeostázu kůže, imunologické faktory (zvýšené hladiny toll-like receptoru 2, dysfunkce neutrofilů), hormonální vlivy a sekundárně lokální infekci (1, 2).

Tento syndrom, jak již bylo zmíněno výše, se skládá z jednotlivých nozologických jednotek lišících se svým klinickým obrazem.

Acne conglobata je vysoce zánětlivá, těžká forma akné s komedony, cystami, abscesy a píštělemi s následným jizvením. Typická je chronicita a progresivita tohoto onemocnění. Léze se začínají objevovat v pubertě a postupně se zhoršují, mohou přetrvávat několik desetiletí i celý život. Nejvíce jsou postižena záda a hrud, projevy v obličeji bývají mírnější (1).

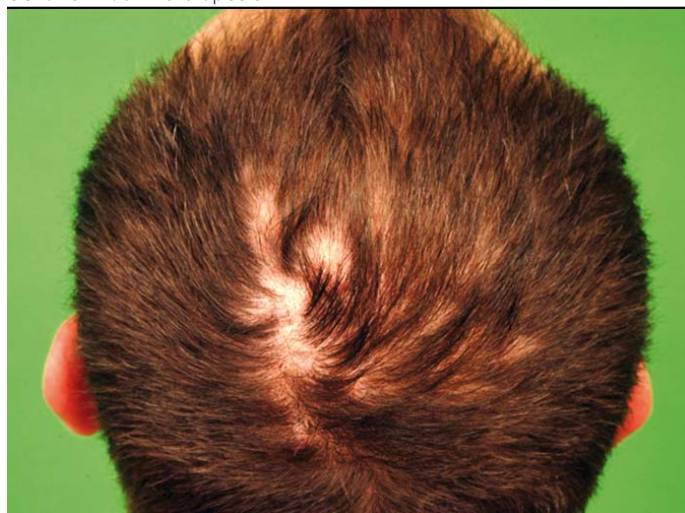
Hidradenitis suppurativa (acne inversa) je závažné onemocnění postihující apokrinní potní žlázy v oblasti axil a perianogenitálně. Typická je

Obrázek 1. Acne conglobata



Obrázek 2. Acne inversa



Obrázek 3. Acne inversa**Obrázek 4.** Jizvící alopecie**Obrázek 5.** Perifolliculitis capitis**Obrázek 6.** Sinus pilonidalis

přítomnost cyst s píštělemi s následnou tvorbou retrahujících se jizev, které omezují hybnost zejména v oblasti ramenních kloubů. S odstupem času může dojít i k destrukci hlubokých struktur, jako jsou svaly, fascie, lymfatické uzliny a mohou vznikat píštěle do uretry nebo střev (1, 4). Mezi další komplikace patří zvýšené riziko vzniku spinocelulárního karcinomu kůže, který byl zjištěn u 2–4 % pacientů (2).

Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (jizvící alopecie, folliculitis decalvans, cellulitis dissecans) je charakterizována vznikem abscesů v oblasti šíje a křtice s následnou jizvící alopecií (1).

Sinus pilonidalis (pilonidální cysta) je chronická zánětlivá píštěl vyskytující se kdekoliv na těle, nejčastěji však v oblasti kostrče. Jedná se o vchlípeninu kůže obsahující chomáče chlupů; vlivem tření se zvětšuje. Pilonidální cysta se často vyskytuje izolovaně od ostatních projevů acne tetrady, pouze 23 % pacientů s pilonidální cystou má další projevy acne tetrady (5).

Dle některých autorů by bylo vhodné klasickou tetradu rozšířit i o další jednotky, mezi něž patří fistulující mamární cysta (v periareolární

oblasti, komplikující se periduktální mastitidou), Dowling Degosova choroba (pigmentace v záhybech kůže), pyoderma gangrenosum a steatocystoma multiplex (névoidní mazová cysta a mazový tumor, pocházející z mazového folikulu) (3).

Komplikacemi acne tetrady jsou anální, uretrální a rektální striktury a fistuly, lymfedémy, kontraktury s následným omezením hybnosti, vznik spinocelulárního karcinomu v místech chronického zánětu, deprese a psychosociální deprivace pacienta, postižení ledvin, uretritidy, lumbosakrální epidurální abscesy, bolest a další.

Terapie

Terapie acne tetrady lze rozdělit na lokální a systémovou. Lokálně používáme antiseptika, antibiotika, retinoidy, benzoylperoxid, kyselinu azelaovou, intralezionálně aplikované kortikoidy a kombinované externí preparáty. Konvenční celková terapie acne tetrady zahrnuje podávání širokospektrých antibiotik, retinoidů, imunosupresiv, sulfonů, perorálních antidiabetik, provádějí se chirurgicko-plastické zákroky a u žen nasazujeme hormonální léčbu (1, 2).

Většina pacientů se neobejde bez přechodné nebo dlouhodobé antibiotické terapie. Spektrum bakterií kolonizujících léze je pestré, zahrnuje streptokoky, gram-pozitivní a gram-negativní koky. Většinou se ovšem nejedná o bakterie s vysokou virulencí (1). Monoterapie celkovými antibiotiky je vzhledem ke vzrůstající antibiotické rezistenci nevhodná.

Další možností v terapii je užití retinoidů. Studie s léčbou isotretinoinem měly velmi malý úspěch, na rozdíl od aromatického retinoidu acitretinu/etretinátu, kde byl efekt terapie výrazný, ale pouze dočasný. Největším rizikem retinoidů je jejich teratogenita (6). Souběžně s terapií acitretinem se musíme vyvarovat užití metotrexátu vzhledem k riziku vzniku hepatitidy. Pacient nesmí užívat tetracyklinová antibiotika pro možné zvýšení nitrolebního tlaku a souběžně dostávat jiný retinoid (7).

Mezi nejčastěji užívaná imunosupresiva patří cyklosporin a kortikosteroidy. Systémově podávané kortikoidy nejsou vhodné k dlouhodobé aplikaci. Při užívání déle než 1 měsíc dochází ke zhoršení lokálního nálezu. Terapie kortikoidy

je vhodná jako krátkodobá iniciační terapie v úvodních dávkách 0,5–1 mg/kg prednisolonu s postupným vysazováním. Po této nárazové terapii dochází k rychlému zlepšení lokálního nálezu. Samostatné podávání kortikoidů není vhodné, používají se proto i v kombinaci s retinoidy (7).

Další možností terapie jsou sulfony (Dapson). Dapson je užíván pro svůj antimikrobiální efekt v léčbě těžkých infekčních onemocnění včetně acné tetrady. Počáteční dávka je 100 mg denně s postupnou titrací až na 200 mg denně a kúra trvá 2 až 3 měsíce. Dapson se obvykle neužívá v monoterapii, ale kombinuje se například s antibiotiky. Nejčastější komplikací je methemoglobinémie, na kterou je nutno myslet již před zahájením terapie (7).

U chronických mutilujících lézí nereagujících na konvenční terapii je metodou volby chirurgická terapie. V studiích je nejlepšími výsledky dosaženo radikálními chirurgickými výkony, po kterých je riziko recidivy onemocnění minimální oproti lokální excizi. Podle místa excize, klinického obrazu a rozsahu se volí následná korekce defektu lalokovou plastikou, transplantací kůže, nebo se rána ponechá otevřená s následným sekundárním hojením (8). Používá se fotodynamická terapie, chemické peelingy a lasery.

Hormonální antiandrogenní terapie je s výhodou užívána u žen ve fertilním věku, které si nepřejí otěhotnět. Tato terapie by měla být vedena ve spolupráci s ošetřujícím gynekologem pacientky.

Mezi perorální antidiabetika užívaná v dermatologii patří metformin. Užívá se k léčbě kožních chorob spojených s hyperinzulinémií – metabolickým syndromem a hyperandrogenním stavem. Mezi tyto choroby patří i hidradenitis suppurativa, při které se předpokládají zvýšené hladiny celkového testosteronu a vysokého indexu volných androgenů (9). Metformin je užíván zejména s výhodou u obézních pacientů a u pacientů s poruchou glukózové tolerance nebo s diabetem. Nedávno byl pozitivní efekt metforminu potvrzen studií, která zjistila zlepšení Sartoriova skóre z 33,8 na 18,1 u 76 % pacientů a souběžně došlo ke zlepšení DLQI (Dermatology Life Quality Index) z 14 na 4,1 u 64 % pacientů (2).

Nové možnosti terapie i v dermatologii přináší biologická léčba. Biologická léčba je definovaná jako podávání látek různého složení a mechanismu účinku, které zasahují do imunitních dějů provázejících vznik a vývoj léčebných chorob. Biologické látky jsou cizorodé

bílkoviny, které v léčeném organismu působí také jako antigeny a mohou stimulovat tvorbu protilátek. Tento mechanismus účinku je souběžně i problémem biologické terapie s tím, že může docházet ke vzniku alergických reakcí nebo dochází časem k poklesu účinnosti biologické léčby. Preparáty užívané v biologické terapii můžeme rozdělit do několika skupin např. dle chemické povahy na monoklonální protilátky proti cytokinům, rekombinantní peptidy, syntetické oligonukleotidy, nativní biologické přípravky a izoláty a v neposlední řadě genová terapie (10). Principem biologické terapie je léčba zaměřená na cíl („treat to target“) (4).

Akné je imunologicky mediované onemocnění se zvýšenými hladinami některých cytokinů zahrnujících interleukin 1 β , granulocyty-makrofágy stimulující faktor a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α), proto se předpokládá pozitivní efekt biologické terapie preparáty antiTNF- α (adalimumab, etanercept, infliximab). TNF- α je prozánětlivý cytokin, jehož inhibicí přerušíme zánětlivou kaskádu, inaktivujeme proliferační cyklus keratinocytů a souběžně inhibujeme i interleukin 1 α , který je spoluzodpovědný za hyperkeratinizaci folikulárního infundibula (4, 11). Podle nových studií je předpokládán také pozitivní efekt anti TNF- α preparátů na hojení ran (6).

Adalimumab (Humira®) je první plně humánní monoklonální protilátka IgG1 proti TNF- α , která váže solubilní a na membránu vázaný TNF. Dávka je nezávislá na hmotnosti pacienta, iniciálně se podává 40 nebo 80 mg v jedné aplikaci, následně s frekvencí jedenkrát za týden nebo dva týdny. Je aplikován subkutánně. Poločas eliminace je 12 až 14 dní a maximální sérové koncentrace je dosaženo po 5 dnech, proto se aplikace v týdenním intervalu jeví jako výhodnější schéma a v tomto režimu je dosahováno lepších výsledků. V dosavadních klinických studiích byl prokázán ústup klinických projevů až o 70–80 % za 6 týdnů terapie adalimumabem, přičemž recidiva onemocnění nastává průměrně za 9 a půl měsíců od ukončení terapie (4).

Etanercept (Enbrel®) je rekombinantní plně rozpustný fúzní protein skládající se ze dvou spojených dimerů, každý z nich obsahuje identické řetězce TNF- α spojené s Fc fragmenty lidského IgG1. Etanercept zabraňuje působení TNF- α kompetitivní vazbou na receptor TNF- α . Etanercept je aplikován subkutánně. Dávkování je od 25 do 50 mg jednou nebo dvakrát za týden. Efekt terapie u pacientů léčených etanerceptem byl pozorován zejména za aplikace preparátu, pouze u třetiny přetrvávala remise v rozmezí 4

až 12 týdnů od ukončení terapie (6). Etanercept je účinný v terapii acné conglobata, ale je méně účinný pro léčbu hidradenitis suppurativa (3).

Infliximab (Remicade®) je chimérická IgG protilátka. Aplikace je intravenózní v pomalé kapénkové infuzi, iniciální režim aplikace je totožný s režimem u psoriázy, udržovací terapie je podávána v intervalu 4–8 týdnů, užívá se standardní dávka 5 mg/kg. Nejdelší remise byla zaznamenána až 2 roky od ukončení udržovací terapie (6).

Indikace TNF- α preparátů jsou revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, polyartikulární juvenilní idiopatická artritida, Crohnova choroba, psoriáza.

Poprvé byl popsán efekt terapie antiTNF- α preparátem pro léčbu acné inversa u pacienta léčeného tímto biologikem pro Crohnovu chorobu (6). Proto následně i vzhledem k výše zmiňovaným imunologickým dějům byly zahájeny klinické studie s těmito preparáty pro refraktivní těžké formy acné včetně acné tetrady. Ovšem u většiny dosavadních studií se nejednalo o monoterapii pouze biologiky a režimy dávkování a aplikace nebyly standardizovány. Proto hovoříme o léčbě biologickými preparáty u acné jako o tzv. „off-label“ biologické terapii a další klinické studie ke standardizaci terapie jsou nutné. Ovšem před zahájením jakékoliv terapie je důležité zvážit možné přínosy a rizika námi zvažované terapie.

Závěr

Acné tetrada je imunologicky mediované onemocnění se zvýšenými hladinami TNF- α , proto lze předpokládat pozitivní efekt biologické terapie s užitím preparátů anti TNF- α . Dle dosavadních studií pouze minorita pacientů (cca 5 %) nezaznamenala žádný efekt terapie a frekvence nežádoucích účinků byla stejná jako v jiných indikacích při podávání TNF- α preparátů. Relativně dlouhodobá remise po ukončení udržovací terapie (až 2 roky) byla dosažena za terapie infliximabem, adalimumabem, zatímco relaps onemocnění za terapie etanerceptem nastal nejpозději za 12 týdnů od ukončení léčby (6). TNF- α inhibitory mají terapeutický potenciál v léčbě refrakterních forem acné včetně acné tetrady. Dosud je však terapie „biologiky“ v této indikaci ve fázi klinických studií, proto hovoříme o jejich off-label užití. Lze ovšem předpokládat, že v budoucnu se stane terapie těžkých forem akné další indikací vedle psoriázy k užití biologických preparátů.

Literatura

1. Plewig G, Klingman AM. Acne and Rosacea 3rd Completely Revised and Enlarged Edition. Wurzberg: Springer 2000: 295–342.
2. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannelo B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. JEADV 2013; 27(9): 1101–1108.
3. Scheinfeld N. Diseases associated with hidradenitis suppurativa: part 2 of a series of hidradenitis. Dermatology Online Journal 2013; 19(6). Dostupný z: <http://escholarship.org/uc/item/5pc6t287>.
4. Martinásková Jr. K, Péčková Jr. K, Péč J. Adalimumab v léčbě hidradenitis suppurativa s pyoderma gangrenosum a m. Crohn a u druhé pacientky s hidradenitis suppurativa a těžkou formou psoriázy. Přehled možností léčby hidradenitis suppurativa. Biologická léčba 2012; 5(1): 23–30.
5. Breuninger H. Treatment of pilonidal sinus and acne inversa. Hautarzt 2004; 55(3): 254–258. Dostupný z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15029431.
6. Hauslund P, Lee RA, Jemec GBE. Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Tumour Necrosis Factor- α Inhibitors. Acta Derm Venerology 2009; 89: 595–600.
7. Rulcová J, Vaněčková J. Léčba acne vulgaris. Kasuistiky pacientů léčených Roaccutanem. Praha: Maxdorf Jessenius 2001: 20–29.
8. Kauter C, Axnick E. Surgical therapy of the acne tetrad. Hautkr 1988; 63(7): 597–598, 601–604, 609. Dostupný z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2973185.
9. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. JEADV 2013; 27(11): 1329–1335.
10. Biologická léčba. Dostupný z: <http://www.lf2.cuni.cz/info2lf/ustavy/fu/biolog.pdf>
11. Sand FL, Thomsen SF. Adalimumab for the treatment of refractory acne conglobata. JAMA Dermatol. 2013; 149(11): 1306–1307. Dostupný z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24048280.

Článek přijat redakcí: 5. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 27. 2. 2014

MUDr. Eliška Langerová

I. DVK FN u sv. Anny a LF MU v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
eliska.langerova@gmail.com
