

Subkorneální pustulózní dermatóza (Sneddonova–Wilkinsonova nemoc)

MUDr. Tomáš Fibichr

Kožní oddělení Nemocnice Kyjov

Subkorneální pustulózní dermatóza (SPD) je vzácná, chronická, recidivující pustulózní erupce histopatologicky charakterizovaná subkorneálními pustulami, které obsahují hojné množství neutrofilů. Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1956 Sneddonem a Wilkinsonem, kteří oddělili SPD od jiných dříve nezařazených pustulózních erupcí. Článek se věnuje etiopatogenezi, klinickému obrazu, diferenciální diagnóze a terapii.

Klíčová slova: etiopatogeneze, subkorneální pustuly, diferenciální diagnóza, dapson.

Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon–Wilkinson disease)

Subcorneal pustular dermatosis is a rare, chronic, recurrent pustular eruption characterized histopathologically by subcorneal pustules that contain abundant neutrophils. The condition was originally described in 1956 by Sneddon and Wilkinson, who separated SPD from other previously unclassified pustular eruptions. This article reviews etiopathogenesis, clinical findings, differential diagnosis and treatment.

Key words: etiopathogenesis, subcorneal pustules, differential diagnosis, dapson.

Epidemiologie

Neexistuje rasová predispozice. Většina popsaných případů byla u bělochů, ale onemocnění bylo pozorováno i u Afričanů, Japonců a Číňanů. Onemocnění je běžnější u žen a osob starších 40 let, ale může se projevit v jakémkoli věku. Klinicky a histopatologicky stejná pustulózní erupce jako u lidského onemocnění byla pozorována i u psů, u kterých onemocnění též reaguje na léčbu dapsonem (1).

Etiopatogeneze

Etiologie není známa. Zvýšená aktivace leukocytů vede k neutrofilové infiltraci, následované vznikem onemocnění. Akumulace neutrofilů v subkorneální vrstvě předpokládá přítomnost chemoatraktantů ve svrchní vrstvě epidermis. K těmto neutrofilním chemoatraktantům patří interleukiny IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, leukotrieny B4 a fragmenty komponentu C5a. Byla zjištěna i přítomnost tumor-

-nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa), to vysvětluje pozitivní odezvu na anti-TNF-alfa preparáty (infliximab, etanercept). Imunofluorescence je u SPD negativní. Nicméně byly hlášeny případy uvádějící klinické vlastnosti SPD a pozitivní imunofluorescence IgA omezené na horní epidermis. Cílem těchto IgA protilátek je desmoglein 1, desmoglein 2 a 3. Onemocnění bylo klasifikováno jako SPD IgA pemfigového subtypu. Dosavadní výzkum neprokázal žádnou souvislost s infekčním agens nebo jiným imunogenním spouštěčem (2–4).

Klinický obraz

Primární léze jsou malé, několik milimetrů velké superficiální pustuly na klinicky normální nebo lehce erytematózní kůži, vznikající během několika hodin. Mohou se objevit i větší plihé puchýře obsahující sterilní hnis ve spodní části. Tyto puchýřky jsou nazývány half and half (půl na půl) a popisuje je hypopyon sign. Pustuly mají obvykle tendenci se

shlukovat a splývat a vytvářet tak anulární, cirkinní nebo serpiginózní konfigurace. Po několika dnech pustuly prasknou a zaschnou, za vzniku superficiálních krust, připomínajících impetigo. Periferní rozšiřování a centrální hojení zanechává polycyklické erytematózní oblasti, ve kterých vznikají nové pustuly a jiné mizí (obr. 1). Nehojí se atrofií nebo tvorbou jizev, ale dochází k lehce hnědé hyperpigmentaci. Pustulózní erupce se objevují převážně na trupu, na proximálních partiích končetin, s predilekcí ve flexurálních a intertriginózních oblastech. Ve vzácných případech mohou být postiženy tváře, dlaně nebo chodidla. Sliznice jsou vždy bez lézí. Občasné svědění a pálení představuje subjektivní příznaky u malého počtu pacientů, systémové příznaky nejsou přítomny (1, 2).

Histopatologie

Typickým znakem onemocnění je subkorneální pustula naplněná polymorfonukleárními

Tab. 1. Celková terapie SPD

První linie	Dapson (50–100 mg/den)
Druhá linie	Prednison (0,5–1 mg/kg/den), Acitretin, Cyklosporin, Kolchicin, Anti-TNF-alfa preparáty (infiximab, etanercept), UVB 311 nm, PUVA

Tab. 2. Diferenciální diagnóza SPD

Impetigo
Dermatitis herpetiformis
Generalizovaná pustulózní psoriáza
Akutní generalizovaná exantematická pustulóza
Dermatofytóza
Nekrotický migratorní erytém
Pemfigus foliaceus
IgA pemfigus

leukocyty (neutrofily), pouze s občasným vyskytem eozinofilů. Při tvorbě pustul nedochází k akantolýze, ale ve starších lézích je možné najít několik akantolytických buněk (sekundární akantolýza). Ve srovnání s pustulózní psoriázou vykazuje epidermis obvykle minimální znaky spongiózy. Dermis obsahuje perivaskulární infiltrát z neutrofilů a vzácně i z mononukleárních buněk a eozinofilů. Vyšetření přímou i nepřímou imunofluorescencí bývají typicky negativní (1).

Diferenciální diagnóza

Zahrnuje onemocnění projevující se rozsáhlým výsevem pustul nebo anulárních, cirkárních nebo serpiginózních plak. SPD může být klinicky nerozeznatelná od **impetiga**, na správnou diagnózu napovídá absence bakterií v pustulách, neúčinnost léčby lokálními a systémovými antibiotiky. **Dermatitis herpetiformis** se vyznačuje výrazným pruritem s predilekční lokalizací převážně v extenzorové oblasti, v histologickém obraze se nacházejí subepidermální puchýře s infiltrátem neutrofilů a s depozity IgA. **Generalizovaná pustulózní psoriáza** (typu von Zumbusch) se projevuje systémovými příznaky (horečka, malátnost, nevolnost), laboratorně leukocytózou a histologicky spongioformními pustulami v epidermis. **Akutní generalizovaná exantematická pustulóza** (AGEP) je doprovázena edémem v obličeji, horečkou a periferní leukocytózou. Laboratorně u AGEP nacházíme atypické lymfocyty, eozinofili, zvýšené jaterní testy. K rozlišení AGEP a SPD je nutné pečlivě provést lékovou anamnézu. **Dermatofytóza** se projevuje jako šupící erytematózní ložiska nebo plaky s anulárním či serpiginózním ohraničením, potvrzená pozitivním mykologickým vyšetřením. **Nekrotický migratorní**

erytém není charakterizován tvorbou pustul, ale je prezentován nespecifickou dermatitidou s přítomností erytematózních ložisek, puchýřů a erozí s krustami. Predilekční lokalizací je oblast periorificiální a intertriginózní. V histologickém obraze se nacházejí nekrobióza a edém převážně svrchní vrstvy epidermis. **Pemfigus foliaceus** je charakterizován povrchovými puchýři s rychlou změnou do šupících se, krustami povleklých erozí, postižena je kůže v oblasti křtice, obličeje a trupu. V histologickém obraze dominuje akantolytický proces, který nebývá u SPD často prominentně vyjádřen. K definitivnímu průkazu slouží imunofluorescenční vyšetření. **IgA pemfigus** má podobný klinický obraz. Zůstává do jisté míry kontroverzní, zda mají být nemocní, u nichž jsou klinické a histologické charakteristiky SPD spojeny s detekcí protilátek proti desmogleinům, označeni jako specifický subtyp SPD anebo SPD-like subtyp IgA pemfigu (1, 2).

Sdružená onemocnění

SPD je často sdružena s různými systémovými onemocněními včetně imunoglobulinopatie a lymfoproliferativních onemocnění, jako je IgA mnohočetný myelom. Další sdružená onemocnění zahrnují IgG paraproteinemii, pyoderma gangrenosum, revmatickou artritidu, zánětlivé onemocnění střev, CD30+ anaplastický velkobuněčný lymfom, nemalobuněčný karcinom plic, apudomy, hypertyreózu, mykoplazmatickou pneumonii, byl popsán i případ spojený s lymfomem marginální zóny. Vztah mezi SPD a imunitní dysfunkcí nebude pravděpodobně náhodný, ačkoliv zůstává záhadou, zda jsou související gamapatie primární či sekundární k patogenezi onemocnění (3, 4).

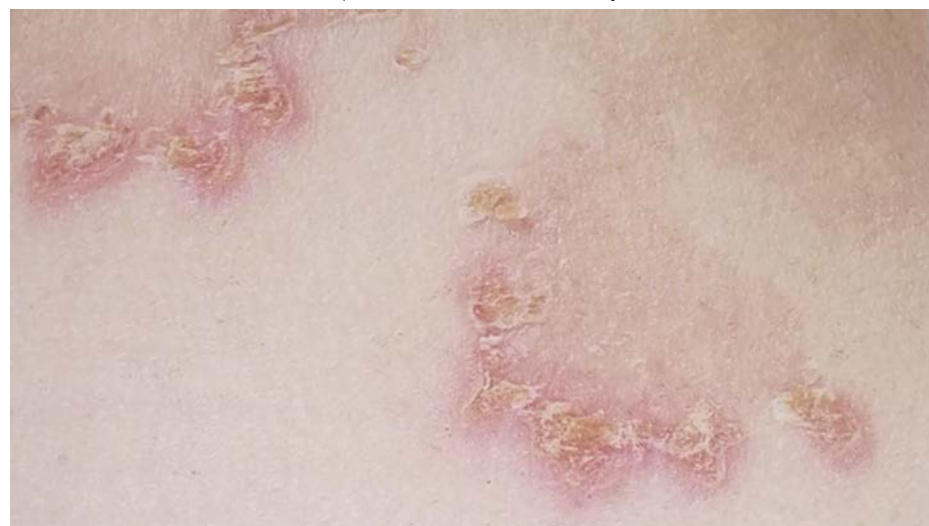
Doporučená vyšetření

Neexistují sérologické testy, které by potvrdily diagnózu SPD. Je nutné provést laboratorní vyšetření k průkazu asociovaných onemocnění. Standardní laboratorní vyšetření zahrnuje základní biochemii, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem k průkazu možné polycytemie, neutropenie nebo lymfopenie u revmatologických onemocnění asociovaných s SPD. Dále se vyšetřuje elektroforéza bílkovin séra k diagnostice monoklonálních gamapatií (většinou průkaz IgA paraproteinu, oba řetězce kappa a lambda), vhodné je i vyšetření autoprotilátek na systémový lupus, odběr revmatoidního faktoru (RF) a thyreotropního hormonu (TSH) (2).

Terapie

Neexistuje účinná terapie, která by onemocnění definitivně vyléčila. Lékem volby je **Dapson** (diaminodiphenyl sulfon), jenž interferuje s metabolismem cyklooxygenázy a lipoxxygenázy, narušuje fagocytózu, chemotaxi a lymfocytární funkci, zejména blokuje zánětlivou reakci záviselící na IL-6. Doporučená denní dávka je 50 až 100 mg denně a ačkoliv je odpověď znatelně pomalejší než u dermatitis herpetiformis, dojde u většiny pacientů přinejmenším k částečnému, ne-li úplnému odhojení. Na rozdíl od dermatitis herpetiformis může být léčba vysazena bez relapsů. Mezi časté nežádoucí účinky patří methemoglobinémie, hemolytická anémie, hepatotoxicita a velmi vzácně i agranulocytóza. Nejčastějším vedlejším účinkem je methemoglobinémie, klinicky se manifestující přítomností cyanózy. Hladinu methemoglobinu je

Obr. 1. Detail, anulární ložiska se superficiálními krustami na okrajích



nutné pravidelně monitorovat. Dvakrát více náchylní k vývoji hemolýzy jsou nemocní s deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy (G6PD). Proto je doporučeno vyšetření deficitu G6PD před zahájením terapie. V prvních třech měsících terapie je žádoucí vyšetřovat kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu bílých krvinek a počtu retikulocytů každé 2 týdny, poté ve 3měsíčních intervalech. Dále by měly být pravidelně monitorovány i jaterní funkce. Doporučuje se zahájit léčbu relativně nízkými dávkami od 25–50 mg/den a postupně terapeutickou dávku zvyšovat, např. o 25 mg za týden při pečlivém laboratorním monitoringu. Dále se budeme snažit o dosažení co nejnižší dávky, schopné kontrolovat rozsah výsevů. K odhojení kožních změn dochází během týdnů. K udržení remise je zapotřebí dlouhodobé léčby (2, 5, 6).

LITERATURA

1. Wolf K, Goldsmith Lowell A, Katz IS, et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine seventh edition. 2008: 305–307.
2. Salavec M. Subkorneální pustulózní dermatóza (Sneddonova–Wilkinsonova nemoc). Čes. Dermatovenerol. 2017; č. 1, 22–26.
3. Ratnarathorn M, Newman J. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon–Wilkinson disease) occurring in association

Terapie druhé linie je nasazována pacientům, u nichž se neprokázala dobrá odpověď nebo je kontraindikace dapsonu. Systémové kortikoidy mohou do určité míry zajistit kontrolu SPD u nemocných s refrakterním onemocněním. Prednison podávaný v dávce 0,5–1 mg/kg/den do uspokojivého léčebného efektu s následným snížením dávky na nejnižší schopnou udržet léčebnou odpověď. Lokální aplikace kortikosteroidů může vést k redukci kožních symptomů, dále by mohla být optimální u nemocných s limitovaným postižením kůže nebo jako doplněk systémové terapie. Navození remise bylo zaznamenáno při terapii acitretinem, úzkospektrým UVB a při PUVA terapii. Rovněž byla zaznamenána terapeutická odezva na kolchicin, cyklosporin, lokálně aplikovaný takalcitol. U několika rezistentních případů byla pozorována rychlá odezva na anti-TNF-alfa preparáty (infliximab, etanercept) (1, 2).

- with nodal marginal zone lymphoma: a case report. Dermatol Online J. 2008; 14(8): 6.
4. Du Vivier Anthony, Atlas of clinical dermatology fourth edition. 2013: 454–455.
5. Röcken M, Schaller M, et al. Kapesní atlas dermatologie. Grada Publishing, a. s. 2018: 88–89.

Průběh a prognóza

Typický je průběh ve vlnách s opakovanými výsevy pustul, které se hojí olupováním. Období klidu může trvat několik dní až týdnů. Bez léčby dochází k atakám během mnoha let a remise se různí. Bez ohledu na zdoluhavý průběh není zdraví pacienta obvykle narušeno, jinak prognóza závisí i na sdruženém onemocnění (1, 7).

Závěr

SPD je chronická, recidivující dermatóza s výsevy sterilních pustul, které mají tendenci se shlukovat a splývat do anulárních, circinárních nebo serpiginózních ložisek. Výsevy postihují převážně intertriginózní oblasti a trup. Důležité je vyloučit asociaci s jinými onemocněními, hlavně s IgA myelomem, proto se doporučuje vždy pátrat po paraproteinemii. Lékem první volby je dapson, na který bývá většinou dobrá terapeutická odezva.

6. Salavec M, Boštíková N. Sulfony v dermatologii. Čes-slov Derm., 92, 2017, No. 4, 155–175.
7. Cetkovská P, Pizinger K, Štork J. Kožní změny u interních onemocnění. Grada Publishing, a. s. 2010: 174 s.