

Léčba pyoderma gangrenosum lokálním tacrolimem

MUDr. Veronika Biolková, MUDr. Andrea Marešová

Kožní oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

Tacrolimus (Protopic ung) patří do skupiny lokálních imunomodulátorů. Jeho immunosupresivní vlastnosti jsou v dermatologii využívány v léčbě řady onemocnění. V článku se věnujeme jeho využití u pacientů s pyoderma gangrenosum.

Klíčová slova: lokální tacrolimus, Protopic ung, pyoderma gangrenosum.

Treatment pyoderma gangrenosum by topical tacrolimus

Tacrolimus (Protopic ung) belongs to the group of topical immunomodulators. Its immunosuppressive effect is used to treatment many diseases. Aim of this article is to specify its using in term of pyoderma gangrenosum.

Key words: topical tacrolimus, Protopic ung, pyoderma gangrenosum.

Úvod

Tacrolimus patří do skupiny topických imunomodulátorů. V klinické praxi se využívá zejména v léčbě atopické dermatitidy, ale empiricky je účinný v léčbě celé řady diagnóz, včetně pyoderma gangrenosum. Pyoderma gangrenosum je vzácná chronická ulcerózní dermatóza charakteristického klinického vzhledu s nespecifickým histologickým obrazem. V 50 až 70 % jsou projevy spojeny se systémovým onemocněním. Ložiska se vyskytují nejčastěji na dolních končetinách.

Kazuistika 1

Pacient, 31letý muž s Crohnovou chorobou, byl přijat na kožní oddělení pro ložiska pyoderma gangrenosum na dolních končetinách. K relapsu došlo při exacerbaci Crohnovy kolitidy. Dosud byl v péči gastroenterologů. První projevy pyoderma gangrenosum, v daleko menším rozsahu, se objevily již v roce 2014. Tehdy byly defekty zhojeny ambulantně antiseptickými externy.

Pacient neudával žádnou alergii, pracoval jako řidič. Léčil se pouze pro Crohnovu kolitidu,

pravidelně užíval azathioprin (Imuran tbl) v denní dávce 50 mg.

Na pravé dolní končetině byly vředy lokalizovány v oblasti vnitřního kotníku a na mediální straně stehna. Ulcerace na vnitřním kotníku (obr. 1) byla nepravidelného tvaru, velikosti 2,5 × 1,5 cm s podminovanými okraji a žlutočervenou spodinou. V blízkém okolí rány byl lividní erytém a zmacerovaná kůže. Na mediální straně stehna (obr. 2) dominovalo neostře ohraničené erytémové ložisko, velikosti 7 × 3 cm, centrálně s hrboly a pustulami, na periferii se zbarvením pozánětlivého charakteru.

Na levé dolní končetině, ve střední třetině bérce, byly popsány 2 ulcerace. Laterálně (obr. 3) byl defekt velikosti 2,5 cm v průměru tvořený drobnými erozemi po prasklých pustulách se žlutočervenou spodinou a serózními krustami. Mediálně (obr. 4) byla ulcerace velikosti 2 × 1 cm, nepravidelného tvaru se žlutočervenou spodinou a reziduem černé nekrózy na periferii rány.

Probatorní kožní excize nebyla provedena pro jednoznačný klinický nálezn v korelaci s interním onemocněním.

Obr. 1. Vnitřní kotník PDK před léčbou



Obr. 2. Pravé stehno mediálně před léčbou



Obr. 3. Levý bérce laterálně před léčbou



Obr. 4. Levý bérce mediálně před léčbou**Obr. 5.** Vnitřní kotník PDK 4 týdny po léčbě**Obr. 6.** Pravé stehno mediálně 4 týdny po léčbě

Systémově byla zahájena kombinovaná terapie. Zvolili jsme kortikosteroid (Prednison tbl.) v dávce 60 mg na den a po konzultaci s gastroenterologem byla zvýšena dávka azathioprinu na 100 mg na den.

Lokálně byla do defektů aplikována externa pro vlhké hojení ran (Debricasan gel, Aquacel Ag, Mepilex Ag). Pro pomalou a nevýraznou regresi lokálního nálezu jsme zvolili terapii tacrolimem (Protopic 0,1% ung). Mast byla aplikována 2x denně, s dobrou tolerancí a tendencí k hojení, bez tvorby nových ložisek.

Obr. 7. Levý bérce laterálně 4 týdny po léčbě**Obr. 8.** Levý bérce mediálně 4 týdny po léčbě

Pacient docházel po propuštění na pravidelné ambulantní kontroly. Během jednoho měsíce od propuštění jsme postupně vysadili prednison a ponechali jsme dle doporučení gastroenterologů azathioprin v dávce 50 mg na den. Po osmi týdnech terapie se defekty pyoderma gangrenosum zcela zahojily (obr. 5–8).

Kazuistika 2

Osmnáctiletý pacient byl přijat na kožní oddělení k diagnostické hospitalizaci ulcerujícího ložiska na dorzální straně pravého stehna. Pacient byl sledován v gastroenterologické ambulanci s latentní formou celiakie, dále byl dispenzarizován na kožní ambulanci s atopickou dermatitidou. Ostatní anamnestické údaje byly bezvýznamné.

Obr. 9. Pravé stehno dorsálně – před léčbou**Obr. 10.** 1 týden po léčbě**Obr. 11.** 3 týdny po léčbě

První obtíže, v podobě podkožní indurace na pravém stehně, se objevily 2 měsíce před hospitalizací. Pacient byl praktickým lékařem odeslán do chirurgické ambulance, kde byla provedena incize ložiska, následně došlo k exulceraci jizvy a postupnému zvětšování vředu.

Při příjmu na oddělení byl na zadní straně stehna pravé dolní končetiny vřed (obr. 9), nepravidelně ohraničený, velikosti 5 × 4 cm, okraje podmínované, spodina vředu byla kryta z 1/3 pevně lpějící nektrózou, zbylá plocha spodiny byla tvořena živou granulací a fibrinovými povlaky, okolí bylo klidné. Pacient neměl žádné subjektivní obtíže.

Z okrajů vředu byla provedena probatorní kožní excize. Histologické vyšetření popsallo hlubokou perivaskulární dermatitis nevelké intenzity s malou purulentní složkou. Ve středu z ložiska byla při bakteriologickém vyšetření vy-

kultivována *Escherichia Coli*. Po vyloučení jiných etiologických příčin vředu (vaskulární, traumatické, mykotické, neoplastické) byla stanovena diagnóza pyoderma gangrenosum.

Lokálně byla zahájena terapie prostředky pro vlhké hojení ran (Debricasan gel, Aquacel Ag), za této terapie bylo hojení pomalé. Následně byl do vředu aplikován lokální tacrolimus (Protopic 0,1% ung), v dávkování 1x denně, s okluzí. Za této terapie došlo během šesti týdnů ke kompletnímu zhojení ložiska (obr. 10–11).

Diskuze

Pyoderma gangrenosum (PG) je vzácná dermatóza charakteristického klinického vzhledu s nespecifickým histologickým nálezem. Může se vyskytovat v klasické ulcerativní formě nebo v atypické bulózní, vegetativní či pustulózní variantě (1). Projevy mohou být solitární nebo mnohočetné. V 50 až 70 % případů je spojená se systémovým onemocněním (nespecifické střevní záněty, revmatoidní artritida, hematologická onemocnění – myeloidní leukemie, myelom, monoklonální gamapatie) (2). PG je tedy tzv. specifickým dermadromem, což je definováno jako postižení kůže, které je projevem primárně nekožního (obvykle interního) onemocnění a který má charakteristický obraz a je pro určité choroby typický (3). Diagnosticky je nutné odlišit ulcerace jiné etiologie (infekce, vaskulitida, malignita, kolagenózy, diabetes mellitus, trauma) (4). Etiopatogeneze PG není zcela objasněna, u pacientů s PG byla zjištěna porucha v buněčné i humorální imunitní odpovědi, dále porucha chemotaxe neutrofilů

a fagocytózy monocytů – makrofágů spolu se sníženou produkcí lymfokinů. Pozitivní klinické výsledky při užívání tacrolimu jsou pravděpodobně zčásti způsobeny snížením uvolňování TNF-alfa, který se zdá být velmi důležitým mediátorem ve vývoji pyoderma gangrenosum (4). PG se vyskytuje v jakémkoli věku, nejčastěji však postihuje dospělé osoby nad 40 let věku, převážně ženy. Ložiska PG mohou vznikat kdekoliv na kůži, nejčastěji ale na dolních končetinách. Nejprve vzniká pustula nebo hrbol s pustulami, který se nekroticky rozpadá za vzniku silně bolestivé ulcerace, která mává typický podmínaný okraj a červenou atonickou spodinu (5, 3). Typické je centrální hojení se vznikem kribriformní jizvy.

V terapii je nejdůležitější léčba základního onemocnění. První volbou jsou vysoké dávky kortikosteroidů (0,8–1 g/kg) perorálně nebo intravenózně v pulzech. U rezistentních forem je možná kombinace s imunosupresivy (azathioprin, cyklosporin, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil), dapsone, sulfasalazinem. V posledních letech je v léčbě PG úspěšně využívána biologická terapie (zejména antagonisté TNF-alfa). U pacientů s lokalizovanou formou PG je preferována zevní terapie s cílem omezit nežádoucí účinky systémové terapie. Terapeuticky se doporučuje intralezionální aplikace kortikosteroidů, antiseptik a hydrokoloidního obvazu. Využijeme-li stávajících léčebných možností a nevidíme efekt, je zde off-label použití tacrolimu odůvodnitelné (1).

Tacrolimus je nesteroidní makrolidový lakton, který ovlivňuje imunitní pochody v kůži, tím se řadí do skupiny topických imunomo-

dulátorů. Tacrolimus se váže na specifický cytoplazmatický imunofilin, čímž inhibuje kalcium-dependentní dráhy transdukce signálu zejména v T-lymfocytech a tím brání transkripci a syntéze prozánětlivých interleukinů (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5) a jiných cytokinů (GM-CSF, TNF-alfa, IFN-gama). Zároveň inhibuje uvolňování mediátorů zánětu z bazofilů, žírných buněk a eosinofilů. Byla rovněž prokázána snížená exprese Fc receptorů na Langerhansových buňkách a redukce jejich hyperstimulační aktivity vůči T-lymfocytům. Klinická účinnost lokálně podaného tacrolimu a bezpečnost léčby jsou známy zejména při léčbě středně těžké a těžké formy atopické dermatitidy u dětí a dospělých (6, 7). Publikované práce, které hodnotí účinnost léčby pyoderma gangrenosum lokálním tacrolimem, nejsou četné, proto není jednoznačně specifikována jeho bezpečnost, snášenlivost, dávkování ani délka léčby (8). V těchto odborných sděleních je aplikován 1–2x denně v délce několika měsíců až jednoho roku.

Závěr

Tacrolimus není standardním lokálním přípravkem v léčbě pyoderma gangrenosum, nicméně z výše uvedených klinických případů a z dostupné literatury se jeho účinnost potvrzuje. Jedná se o léčbu off-label, která podléhá hlášení SUKL a je hrazena pacientem. Délka a frekvence aplikace tacrolimu není přesně stanovena, je třeba postupovat individuálně. Každopádně je nutné před zahájením léčby lokálním tacrolimem provést důkladnou diferenciální diagnostiku ulcerace.

LITERATURA

1. Marzano Valerio A, Trevisan V, Lazzari R, Crosti C. Topical tacrolimus for the treatment of localized, idiopathic, newly diagnosed pyoderma gangrenosum; Journal of Dermatological Treatment; 2010; 21: 140–143

2. Bellini V, Simonetti S, Lisi S. Successful treatment of severe pyoderma gangrenosum with pimecrolimus cream 1%; JEADV 2008; 22, 101–136 Journal compilation.

3. Petrášová D. Pyoderma gangrenosum; Dermatol.praxi 2013; 7(3): 134–135.

4. Rodriguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E, Molares-Vila A. Clinical Application of Development of Nonantibiotic Macrolides That Correct Inflammation-Driven Immune Dysfunction in Inflammatory Skin Disease, Mediators of Inflammation; 2012.

5. Štork J, et al. Dermatovenerologie, Praha: Galén, 2008. 502.

6. Šebková M, Rozehnalová Z, Vojáčková N. Tacrolimus v kožních indikacích. Remedia 2007; 17: 45–49.

7. Litvik R. Tacrolimus v koncentraci 0,03% a 0,1% ve formě masti, Farmakoterapie. ISSN 1801-1209. - Roč. 4, č. Suppl.3, (2008), s. 5–10.

8. Laurence Le Cleach MD, et al. Is Topical Monotherapy Effective for Localized Pyoderma Gangrenosum? Arch dermatol/vol 147(No.1) 2011.