Kapitola 8

Dermatologické problémy u pacientů s Fanconiho anémií

Úvod

Tato kapitola popisuje nejčastější kožní problémy, které postihují pacienty s Fanconiho anémií (FA) a které vyplývají přímo z tohoto onemocnění nebo z léčby s ním spojené. Kožní abnormality, jako je změněná pigmentace kůže, mohou být počátečními příznaky Fanconiho anémie (FA). Pacienti s FA, kteří podstoupí transplantaci krvetvorných buněk (HCT), mohou rovněž vyvinout kožní abnormality v důsledku reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), která postihuje kůži. Riziko vzniku rakoviny kůže může být u dospělých pacientů s FA zvýšené kvůli defektům opravy DNA spojeným s tímto onemocněním, což činí včasnou edukaci o ochraně před sluncem a prevenci rakoviny kůže nezbytnou. Jsou zde také diskutovány pokyny pro screening a léčbu bradavic, aktinické keratózy a kožních nádorů, včetně bazaliomu, spinocelulárního karcinomu a melanomu.

Vzhled kůže u pacientů s Fanconiho anémií

Změny pigmentace

Změny pigmentace jsou kožní abnormality nejčastěji spojené s diagnózou Fanconiho anémie (FA) (viz kapitola 2). Pacient s FA může vyvinout buď hyperpigmentaci, nebo hypopigmentaci, typicky v oblastech vystavených slunci [1, 2]. Hyperpigmentované a hypopigmentované skvrny na kůži se mohou objevit na krku, trupu a hřbetech rukou a nohou; mohou se také objevit v podpaží, v oblasti genitálií, na dlaních nebo ploskách nohou (obrázek 1). Různě zbarvené oblasti kůže se často překrývají a mohou vytvářet pihovatý vzhled: světlé skvrny na kůži připomínající kapky deště rozeseté po tmavších oblastech. Někteří pacienti mají také tmavší nebo stínovaný tón pleti, nejvýrazněji v oblastech kloubů, na dolních končetinách a na krku. Běžné jsou také světle hnědé skvrny s hladkými okraji (skvrny typu „café au lait“). Pacienti s FA mohou být také náchylní ke snadné tvorbě modřin v důsledku nízkého počtu krevních buněk, což se může na kůži projevit jako malé (petechie) nebo velké (purpura) oblasti podlitin a může způsobit lokálně zvýšenou pigmentaci při hojení těchto oblastí [3].

Testování na FA by mělo být zváženo u malých dětí s výrazným hyper- a/nebo hypopigmentovaným zbarvením nebo skvrnami typu „café au lait“ a doprovodnými poruchami naznačujícími FA (viz kapitola 2). Zatímco někteří pacienti s FA vyvinou kožní abnormality, jiní ne; a tyto abnormality nejsou jedinečné pouze pro jedince s FA. Hypopigmentované skvrny u pacientů s FA se vyskytují také u syndromů, jako je neurofibromatóza a tuberózní skleróza. Skvrny „café au lait“ jsou relativně běžným mateřským znaménkem u pacientů s neurofibromatózou. Z kosmetických důvodů mohou být některé hyperpigmentované léze, jako jsou skvrny „café au lait“, odstraněny laserovým ošetřením.



Obrázek 1. Pacient s Fanconiho anémií a pigmentovými změnami na kůži.

Sweetův syndrom

Pacienti s FA mohou vyvinout Sweetův syndrom (SS), nazývaný také akutní neutrofilní dermatóza, který se projevuje jako červené plaky nebo uzlíky na kůži (obrázek 2), které mohou být bolestivé. Podle jedné zprávy vyvine SS až 12 % všech pacientů s FA [4]. Syndrom se často rozvine mnoho let poté, co byla u pacienta diagnostikována FA. Červené kožní plaky nebo uzlíky obvykle doprovází horečka a podobné léze mohou být přítomny v kostech, plicích nebo gastrointestinálním traktu pacienta.

Léze Sweetova syndromu jsou často zaměňovány za místa aktivní infekce a jako takové léčeny; při biopsii těchto plaků se však neprokáže žádná známka infekce a hojí se velmi špatně. Poskytovatelé zdravotní péče by měli zvážit možnost SS u pacientů s FA, kteří mají červené kožní léze nereagující na antibiotika. Protože pacienti s FA mohou vyvinout léze SS pod kůží, může být k diagnostice tohoto stavu nezbytné radiologické zobrazení. Je třeba poznamenat, že pacienti s FA, u nichž se vyvine SS, mají také tendenci k vysokému výskytu myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML), které buď předcházejí diagnóze SS, nebo následují krátce po ní. Pokud je SS diagnostikován spolu s charakteristickými hematologickými nebo skeletálními abnormalitami, měli by poskytovatelé zvážit diagnózu FA. Pacienti s FA, u nichž se vyvine SS, by měli podstoupit aspiraci a biopsii kostní dřeně k vyhodnocení možnosti progrese do MDS nebo AML.



Obrázek 2. Pacient s Fanconiho anémií s červenými plaky a uzlíky charakteristickými pro Sweetův syndrom.

Kožní výrůstky spojené s Fanconiho anémií

Šupinaté vyvýšené kožní výrůstky u pacientů s FA mohou být bradavice (verruca vulgaris), bazaliom (BCC), spinocelulární karcinom (SCC), aktinická keratóza (AK) nebo jiné typy

lézí. Poskytovatelé klinické péče by měli během každoročních celotělových vyšetření kůže pečlivě sledovat všechny kožní výrůstky, zda se v průběhu času nemění.

Nenádorové kožní výrůstky

Pacienti s FA mají často neobvykle vysoký výskyt bradavic, což může signalizovat snížení nebo abnormalitu v buněčné imunitě, protože bradavice mohou být iniciovány infekcí lidským papilomavirem (HPV) [1]. Bradavice lze léčit kryoterapií nebo různými jinými lokálními přípravky. Aktinická keratóza, nenádorový výrůstek, se projevuje jako ploché růžové nebo červené šupinaté skvrny a může progredovat do SCC.

Rakovina kůže

Ultrafialové (UV) záření vyzařované sluncem může mít na kůži mnoho škodlivých účinků, z nichž některé mohou být u pacientů s FA zesíleny. Ultrafialové záření vyvolává poškození DNA, což v průběhu času zvyšuje potenciál pro vznik rakoviny kůže, jako je bazaliom (BCC), spinocelulární karcinom (SCC) a melanom [5]. Toto riziko podtrhuje skutečnost, že UV záření může mít v kůži imunosupresivní účinky a imunitní dohled je pro prevenci rakoviny kůže kritický. Ultrafialové záření ze slunce má různé podtypy: Ultrafialové A (UVA) způsobuje předčasné stárnutí a vrásnění kůže; Ultrafialové B (UVB) vyvolává poškození DNA, jako jsou zlomy dvouřetězcové DNA, a je hlavní příčinou rakoviny kůže. Jedinci s FA mají sníženou schopnost opravovat typy poškození DNA vyvolané UVB zářením (kapitola 1), a proto mají zvýšenou potenciální zranitelnost vůči škodlivým účinkům UVB a potenciál k rozvoji BCC a SCC [6].

Bazaliom a spinocelulární karcinom

Bazaliom se typicky projevuje jako lesklé, voskové, perleťově červené nebo růžové hrbolky, které rostou pomalu s nízkým metastatickým potenciálem. Kožní SCC se objevuje jako červené, tlusté, šupinaté, citlivé skvrny na kůži, které jsou vysoce metastatické, zejména pokud jsou lokalizovány na hlavě nebo krku. Jedinci, kteří jsou imunokompromitovaní, mají zvýšené riziko vzniku SCC. U mladého pacienta s FA jsou četné šupinaté léze pravděpodobně bradavice. U staršího dospívajícího nebo dospělého by měli poskytovatelé provést biopsii, aby určili, zda se jedná o AK, BCC nebo SCC.

Dermatologové běžně používají chirurgický zákrok k odstranění rakoviny kůže, ačkoliv k léčbě BCC, SCC a AK lze použít fotodynamickou terapii (PDT). Další terapie rakoviny kůže používané v běžné populaci zahrnují lokální chemoterapeutika, jako je 5-fluorouracil, a/nebo léky, které stimulují imunitní systém k zacílení na prekancerózní léze nebo rakovinu. Snášenlivost a účinnost těchto léčebných postupů u pacientů s FA nebyla dobře prostudována.

Melanom

Melanom je vysoce metastatický a musí být okamžitě odstraněn. Většina melanomů je černá nebo hnědá, případně vícebarevná s asymetrickými a nepravidelnými okraji.

Pacienti, kteří podstoupili HCT, mohou mít zvýšený počet melanocytárních névů (mateřských znamének) na končetinách, prstech, uších nebo jiných místech [7] a tito pacienti musí být pečlivě sledováni. V současné době není jasné, zda mají pacienti s FA zvýšené riziko melanomu. Nicméně imunitní kompromitace vyvolaná UV zářením a poškození DNA jsou rizikové faktory pro melanom a mají relevanci u FA; proto se doporučuje, aby poskytovatelé klinické péče prováděli každoroční celotělová vyšetření kůže na přítomnost melanomu (a nemelanomových nádorů) od 18 let věku. Podobně jako u BCC a SCC je chirurgické odstranění melanomu nejlepší kurativní možností pro pacienty s FA.

Prevence rakoviny kůže

Je kriticky důležité, aby pacienti s FA od raného věku praktikovali ostražitou ochranu kůže nebo se vyhýbali slunci [8]. Ochrana kůže by měla kromě opalovacích krémů zahrnovat ochranné klobouky a oblečení. Opalovací krémy, které obsahují fyzikální blokátory, jako je oxid zinečnatý a oxid titaničitý, jsou účinné a bývají nejšetrnější k citlivé pokožce. Chemické absorbéry, jako jsou benzofenony a salicyláty, také poskytují širokospektrální ochranu, i když míra kožních alergií a podráždění je vyšší. Opalovací krémy s SPF nejméně 30 by se měly znovu aplikovat každé 1-2 hodiny. Interakce UV záření s kůží je nedílnou součástí syntézy vitaminu D; proto může používání opalovacích krémů snížit hladinu vitaminu D. Strava a doplňky stravy s vitaminem D mohou poskytnout adekvátní množství vitaminu D (viz kapitola 9).

Léčba Fanconiho anémie, která ovlivňuje kůži

Androgenní terapie a laserová epilace

Androgenní terapie (viz kapitola 3) může zvýšit růst vlasů a ochlupení u mužů i žen. Laserové ošetření může odstranit nežádoucí ochlupení, ale je nepravděpodobné, že bude mít trvalý účinek, pokud androgenní terapie pokračuje. Riziky laserové epilace jsou nepohodlí, dočasné změny pigmentace a jizvení. Laserová epilace nebyla spojena se zvýšeným rizikem kožní malignity. Laserové ošetření by měl provádět licencovaný lékař se zkušenostmi s laserovou terapií.

Transplantace krvetvorných buněk

Kožní reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) u pacientů s FA vyplývá primárně z reakce dárcovských T-buněk na kůži pacienta po transplantaci krvetvorných buněk (HCT). Klinické projevy a histologické rysy GvHD se velmi podobají jiným stavům pozorovaným po transplantaci u pacientů s FA. Chronická GvHD se navíc může projevit jako pigmentová změna kůže, což je také rys FA. Poskytovatelé klinické péče proto musí upřednostnit rozpoznání a léčbu kožní GvHD [9, 10]. Prevence a léčba GvHD je podrobně popsána v kapitole 3.

Zatímco všichni příjemci transplantátu kmenových buněk jsou obecně ohroženi nemelanomovou rakovinou kůže a melanomem, pacienti s FA mohou být ve zvýšeném riziku kvůli své snížené schopnosti opravovat poškozenou DNA [6]. Rakovina kůže se také může v této populaci chovat agresivněji [11]. Rizikové faktory v běžné populaci pro nemelanomovou rakovinu kůže zahrnují anamnézu chronické GvHD a/nebo vystavení dlouhodobé imunosupresi, antimykotiku vorikonazol (viz níže) a radiační terapii. Rizikové faktory pro melanom zahrnují předchozí léčbu určitými alkylačními a antimitotickými chemoterapeutiky a radiací.

Příjemci transplantátu kmenových buněk mohou vyvinout lokalizovanou nebo generalizovanou ztrátu barvy kůže nebo vlasů, nazývanou vitiligo [12]. Příčina tohoto stavu není jasná, i když může být častější u pacientů s anamnézou akutní nebo chronické GvHD. Tito pacienti by měli být obzvláště opatrní při ochraně své pokožky před sluncem nebo se slunečnímu záření zcela vyhýbat.

Vorikonazol je antimykotikum, které zvyšuje citlivost kůže na sluneční záření. Používání vorikonazolu bylo u pacientů bez FA spojeno s rozvojem SCC při užívání po dobu 12 měsíců [13]; proto by se o použití vorikonazolu a dalších antimykotik mělo diskutovat s hematologem a transplantačním týmem pacienta s FA.



Shrnutí

Pacienti s FA zažívají vysokou míru abnormálních změn kůže, včetně hyper- nebo hypopigmentace, skvrn „café au lait“, růstu bradavic, aktinické keratózy a melanomu a nemelanomových kožních nádorů. Pacienti s FA mohou být ve zvýšeném riziku melanomu a bazaliomu a spinocelulárního karcinomu kvůli chybné opravě DNA spojené s tímto onemocněním; proto se doporučuje, aby od raného věku a nejpozději do 18 let podstupovali každoroční celotělová vyšetření kůže. Pacienti s FA ve všech věkových skupinách (včetně kojenců a těch, kteří podstupují HCT) by se také měli řídit přísnými pokyny k minimalizaci vystavení UV záření tím, že se budou vyhýbat přímému slunečnímu záření pomocí oblečení blokujícího UV záření nebo pravidelnou aplikací chemických opalovacích krémů s formulacemi blokujícími UV záření, jako je oxid zinečnatý. Transplantace krvetvorných buněk zvyšuje riziko komplikací spojených s kůží, jako je reakce štěpu proti hostiteli, která může kůži postihnout. Klinický tým pacienta by měl pacienta neustále sledovat z hlediska potenciálních kožních účinků způsobených léčbou běžně používanou u pacientů s FA.

Fanconi Anemia Research Fund uznává následující příspěvky autorů k 5. vydání:

Arturo Saavedra, MD, PhD, MBA*
Jennifer Huang, MD
Krystal M. Jones, MD
Vinod Nambudiri, MD, MBA

**Předseda výboru*

Reference

1. Johansson, E., et al., *Fanconiho anémie. Nádorům podobné bradavice, hyperpigmentace spojená s narušenými keratinocyty a snížená buněčná imunita.* Arch Dermatol, 1982. 118(4): s. 249-52.
2. Rao, G.A., *Fanconiho anémie.* Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008. 74(4): s. 398-9.
3. Shukla, P., et al., *Prevalence a asociace dermatologických projevů s Fanconiho anémií: Retrospektivní studie.* Indian Dermatol Online J, 2018. 9(5): s. 341-2.
4. Giulino, L., et al., *Sweetův syndrom u pacientů s Fanconiho anémií: asociace s mimokožními projevy a progresí hematologického onemocnění.* Br J Haematol, 2011. 154(2): s. 278-81.
5. Green, A., et al., *Melanocytární névy a melanom u přeživších dětské rakoviny.* Br J Cancer, 1993. 67(5): s. 1053-7.
6. Romick-Rosendale, L.E., et al., *Dráha Fanconiho anémie: oprava vazby mezi poškozením DNA a spinocelulárním karcinomem.* Mutat Res, 2013. 743-744: s. 78-88.
7. Katzenellenbogen, R.A., et al., *Séroprevalence lidského papilomaviru na kůži a sliznicích u osob s Fanconiho anémií.* Clin Vaccine Immunol, 2015. 22(4): s. 413-20.
8. Leisenring, W., et al., *Nemelanomové kožní a slizniční rakoviny po transplantaci krvetvorných buněk.* J Clin Oncol, 2006. 24(7): s. 1119-26.
9. Filipovich, A.H., et al., *Konsenzuální projekt National Institutes of Health o kritériích pro klinické studie chronické reakce štěpu proti hostiteli: I. Zpráva pracovní skupiny pro diagnostiku a staging.* Biol Blood Marrow Transplant, 2005. 11(12): s. 945-56.
10. Andrews, M.L., I. Robertson, a D. Weedon, *Kožní projevy chronické reakce štěpu proti hostiteli.* Australas J Dermatol, 1997. 38(2): s. 53-62; kvíz 63-4.
11. Curtis, R.E., et al., *Dopad léčby chronické GVHD na rozvoj spinocelulárních karcinomů po transplantaci krvetvorných kmenových buněk: mezinárodní případová kontrolní studie.* Blood, 2005. 105(10): s. 3802-11.
12. Sanli, H., et al., *Vitiligo po transplantaci krvetvorných buněk: šest případů a přehled literatury.* Dermatology, 2008. 216(4): s. 349-54.
13. Cowen, E.W., et al., *Chronická fototoxicita a agresivní spinocelulární karcinom kůže u dětí a dospělých během léčby vorikonazolem.* J Am Acad Dermatol, 2010. 62(1): s. 31-7.