

Vybrané kožní změny typu necrosis lipoidica a kožní a slizniční mykotické afekce u diabetes mellitus

Miloslav Salavec, Marie Šimková

Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Předneseno na mezioborovém sympoziu s postgraduálním zaměřením „Diabetik – společný pacient diabetologa a ortopeda“ 10. října 2014 v Hradci Králové.

Souhrn

Článek se zabývá kožními změnami asociovanými s diabetes mellitus, podává přehled o mykotických onemocněních kůže a sliznic u diabetiků a jednotce necrobiosis lipoidica

Klíčová slova: diabetes mellitus – kožní změny – mykotické infekce kůže a sliznic u diabetu – necrobiosis lipoidica

Selected skin involvement of necrobiosis lipoidica type and skin and mucous membrane fungal infections in diabetes mellitus

Summary

Article reviews some skin and mucosal lesions associated with diabetes mellitus with focus on skin fungal infections and necrobiosis lipoidica.

Key words: diabetes mellitus – necrobiosis lipoidica – skin and mucous membrane fungal infections in diabetes mellitus – skin involvement

Úvod – diabetes mellitus a kůže

Diabetes mellitus (DM) provází řada možných kožních změn, které jsou zjišťovány nejméně u 25 % nemocných. Povědomí o těchto kožních symptomech účinně pomáhá v detekci i časných forem diabetu.

Mezi typické kožní příznaky diabetu se řadí pruritus, lokalizovaný zejména v perigenitální krajině. Neuropatické změny znamenají riziko tvorby traumat kůže, angiopatie s poruchami prokrvení akrálních partií, všechny tyto změny přispívají ke zvýšenému riziku kožních infekčních chorob. Poruchy buněčné imunitní reaktivity mohou též přispět k protrahovanému průběhu a recidivám kožních infekcí. U diabetu pozorujeme vyšší výskyt erysipelů, folikulitid, ale i závažnější průběh některých virových onemocnění, jako např. herpes zoster, časté jsou infekce kůže působené *Candida albicans*. Postižení kůže dermatofytickou infekcí u diabetiků je dáno nejen alterací imunitní odpovědi u diabetiků, ale i narušenou keratinizací při trofických změnách akrálních oblastí. Dochází tedy ke vzniku tzv. locus minoris resistentiae se zvýšeným rizikem vývoje kožních infekcí. Změny v oblasti taktilního cití, vnímání bolesti

i tepelných podnětů jsou příčinou traumatických změn kožního povrchu. Objevují se kožní léze typu erozí, exkoriací, ragád, ulcerací. Kůže typicky vykazuje trofické změny charakteru hypotrichózy, atrofie kůže, onychodystrofie, ale i změn hyperkeratotických. Polyneuropatie se podílí na vzniku nebolestivých vředů typu malum perforans pedis (skupina acropathia ulceromutilans nonfamiliaris, syndrom Bureauův-Barrièreův). Bolestivé ulcerace jsou spíše podmíněny angiopatiemi. U imobilních nemocných se často objevují dekubitální změny. Cévní změny přispívají i ke vzniku gangrény. Každé narušení integrity kožního povrchu znamená zvýšené riziko kožních infekcí s možností vývoje erysipelu, flegmóny až osteomyelitických změn. Pojem diabetická dermatopatie popisuje výsev drobných atrofických ložisek, ale i makulo-papulózních změn, lokalizovaných často na přední ploše bérců. I tyto změny jsou dány mikroangiopatiemi. Angiopatie, imunologicky podmíněné alterace i další změny se podílejí na vzniku změny typu granuloma anulare i necrobiosis lipoidica [1].

Při diagnostice a sledování klinického průběhu diabetu je tedy velmi důležité i posouzení stavu kožního povrchu.

Necrobiosis lipoidica

Definice, historické aspekty a etiologie onemocnění

Necrobiosis lipoidica (NL) je definována jako zánětlivé kožní onemocnění, provázené degenerací kolagenu, granulomatózní odezvou, ztlustěním cévních stěn a ukládáním tuku. Komplikacemi bývají ulcerace, zejména po traumatech, dále infekce (méně frekventní) a zřídka i spinaliomy se vznikem v chronických lézích [13].

Onemocnění poprvé popsal Moritz Oppenheim v roce 1929 a nazval jej dermatitis atrophicans lipoides diabetica. Erich Urbach přejmenoval v roce 1932 jednotku na necrobiosis lipoidica diabetorum (NLD). V roce 1935 popsal Goldsmith první případ u pacienta bez diabetu (dále Meischer a Leder, 1948; Rollins a Winkelman, 1960; v názvu onemocnění doporučeno vyjmutí adjektiva diabetická). Dnes se termín NL užívá u všech nemocných s typickými klinickými lézemi NL bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.

Etiologie onemocnění není jasná. Důraz je kladen na mikroangiopatii jako rozhodující etiologický faktor (změny cévní renálního a očního systému u diabetu obdobné změnám cévním u NL), objevují se depozita glykoproteinu ve stěnách cév. Další teorií možného vzniku je teorie založená na ukládání depozit Ig, C3 a fibrinogenu ve stěnách cév u NL – protilátkami zprostředkovaná vaskulitida může iniciovat cévní změny a následně vznik ložisek nekrobiózy. U NL je též detekován abnormální kolagen – defektní kolagenová vlákna mohou být zodpovědná za orgánová poškození a akceleraci stárnutí, zvýšené hladiny lisyloxidázy u některých nemocných s DM mohou pak být zodpovědné za zvýšený tzv. „cross-linking“ kolagenu (vede ke ztlustění bazální membrány u NL). Traumata a zánětlivé změny jsou též zvažovány jako příčinné faktory – narušená migrace neutrofilů a zvýšené počty makrofágů by mohly vysvětlit vznik granulomatózních změn u NL. Konečně TNF α vykazuje potencionálně kritickou roli u jednotek, jako jsou diseminované granuloma anulare a NL. V séru i v kůži jsou u obou jednotek zjišťovány vysoké koncentrace TNF α [2].

Obr. 1. Klinický obraz, léze NL lokalizované pretibiálně



Zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, FN Hradec Králové

Epidemiologická data prokazují NL u více než 55 % pacientů s diabetes mellitus, průměrný věk vzniku NL je uváděn okolo 30 let (široká škála od dětského věku až do 8. dekáda). U pacientů s DM je zaznamenána tendence k časnému vývoji NL. Dle pohlaví jsou 3krát častěji postiženy ženy, DM většinou předchází vzniku změn typu NL a přítomnost či progresse NL nekoreluje s úrovní kontroly DM [2].

Z prognostického hlediska je terapie neuspokojivá – omezí expanzi individuálních lézí, průběh je ale chronický s variabilní progresí a s jizvením, signifikantní morbidita je zjišťována u lézí s ulceracemi (delší péče v hojení defektu), ulcerace jsou bolestivé, zvyšují riziko infekcí, hojení je provázeno jizvením.

Klinické aspekty necrobiosis lipoidica

Anamnesticky zjišťujeme asymptomatická, lesklá ložiska s růstem během měsíců až roků, zpočátku červeno-hnědá, později se změny mění ve vtažené, žlutavě zbarvené atrofické plakety. Ulcerace vznikají často po traumatu. Nemocní si stěžují především na kosmetický efekt lézí.

Při hodnocení lokálního kožního nálezu zaznamáme iniciálně 1–3 mm velké, dobře ohraničené papulky s vývojem v červenohnědé plakety s více indurovaným okrajem a voskovitým, atrofickým centrem. Později

Obr. 2. Klinický obraz, detail léze NL, patrné teleangiektázie a atrofie epidermis, naznačena drobná ulcerace s krustou



Zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, FN Hradec Králové

Obr. 3. Klinický obraz, detail léze NL s počínající atrofií a vznikem teleangiektází



Zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, FN Hradec Králové

se objevují žlutavé, lesklé a atrofické změny s přítomností teleangiektazií na povrchu. Lokalizace kožního postižení je nejčastěji pretibiálně, bilaterálně a je vícečetné, ale vznik lézí je popisován i (asi v 15 %) ve vlasaté části hlavy, na horních končetinách (hřbety rukou a předloktí) a na trupu. Popsány byly i případy vývoje NL v jizvách a v místech vpichu inzulínu. Na povrchu atrofické epidermis se objevují vícečetné teleangiektatické změny. Koebnerův izomorfní fenomén bývá častý, zejména u nemocných s projevy vaskulitidy v místě vpichu (obr. 1, 2 a 3) [17].

Subjektivní obtíže typu bolestivosti nejsou pacienti udávány až v 75 % případů vzhledem k poškození nervových struktur, ve 25 % případů jsou vnímány jako extrémně bolestivé.

Klinický vzhled NL je poměrně charakteristický, i když byly popsány i atypické případy. Časně formy je obtížné správně diagnostikovat, klinický obraz bývá podobný nekrobiotickému xantogranulomu, asociovanému s paraproteinemií a hematologickými malignitami (vedle dalších diagnóz v diferenciální diagnostice – viz dále). Histologicky mohou léze NL vykazovat podobu revmatoidních uzlíků. Ulcerativní léze NL byly popsány i u revmatoidní artritidy.

V diferenciální diagnostice je třeba se zaměřit nejčastěji na jednotky typu granuloma anulare (NL s povrchovými změnami s anulární morfologií), xantomata (žlutavě zbarvené anulární léze NL) a sarkoidózu kůže.

Diagnostika necrobiosis lipidica

Definitivní průkaz diagnózy je vedle zhodnocení typických klinických změn možný mikroskopickými vyšetřeními.

V histologickém obrazu jsou pozorovány intersticiální a palisádovité granulomy, typicky ve vrstevnatém uspořádání v dermis a zasahující až do subkutánní tukové tkáně, které se střídají s okrsky degenerace kolagenu. Přítomen je i edém endoteliálních buněk, ztlustění stěny cévní a redukce počtu intradermálních nervových zakončení. U pacientů s NL bez prokázaného diabetu nejsou cévní změny tak výrazné.

V přímé imunofluorescenci nacházíme depozita IgM, IgA, C3 a fibrinogenu ve stěnách cévních (zejména u případů asociovaných s DM) se ztlustěním cévní stěny [22].

Ostatní laboratorní nálezy nevykazují velkou výpočtovou schopnost. Vhodné je provedení vyšetření k vyloučení či potvrzení diabetu.

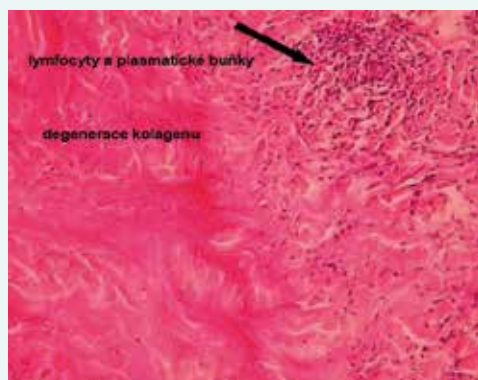
Terapie necrobiosis lipidica

Léčba kožních změn typu NL není příliš účinná. Lékem volby jsou **steroidy** aplikované lokálně v okluzi či intralezně, které mohou redukovat zánětlivý proces v časných lézích, u atrofických lézí však mohou prohloubit atrofii.

Clayton a Harrison referovali v roce 2005 o užití TIM (topical immunomodulators) – **lokální imunomodulační látky** užívané u atopického ekzému; např. takrolimus aplikovaný 2krát denně po dobu 1 měsíce [5].

Spenceri a Nahass [21] publikovali výsledky terapie **lokálně aplikovaným bovinním kolagenem** (podpora aktivity fibroblastů, podpora hojení ran zvýšením počtu makrofágů a neutrofilů).

Obr. 4. Histologie necrobiosis lipidica, infiltrát z histiocytů a plazmatických buněk, degenerace kolagenu (barvení hematoxylinem a eozinem)



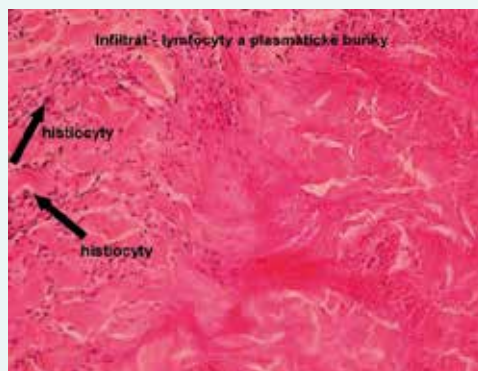
Autor: MUDr. M. Šimková

Obr. 5. Histologie necrobiosis lipidica, přehledný snímek (barvení hematoxylinem a eozinem)



Autor: MUDr. M. Šimková

Obr. 6. Histologie necrobiosis lipidica, infiltrát z lymfocytů, přítomnost histiocytů (barvení hematoxylinem a eozinem)



Autor: MUDr. M. Šimková

De Rie et al [6] prokázali úspěch terapie aplikací **psoralenů** lokálně v kombinaci s fototerapií UVA 2krát týdně.

Další terapeutické pokusy se zabývaly následujícími typy léčby (některé uvedené způsoby vykazují dnes již spíše historický charakter):

- užití UVA1 fototerapie [3], fotodynamické terapie – PDT [10] s dobrým efektem
- v nekontrolovaných klinických studiích byl popsán určitý efekt tiklopidinu (antiagregans) [19], nikotin-amidu (aktivní forma niacinu B3, inhibice chemotaxe leukocytů a uvolnění lyzozomálních enzymů) [9], klofaziminu (Lamprene, imunomodulační efekt) [16]
- Durupt et al [7] úspěšně léčili NL chlorokvinem a hydroxychlorokvinem – (hydroxy)chloroquine – během 3–6měsíční terapie
- historicky byl prokázán i určitý efekt antiagregační terapie kyselinou salicylovou a dipyridamolem na podkladě teorie vzniku NL při vaskulární okluzi zprostředkované trombocyty nebo díky imunitním mechanismům alterujícími erytému a teleangiektazií po 3 sezeních [18]
- Boyd [4] užil pioglitazon (lék ze skupiny tiazolidindionů) – účinkuje jako potentní agonista speciálních receptorů v tukové tkáni, jde o tzv. PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), receptory působí jako mediátory při stádání tuků a v diferenciaci adipocytů, aktivace těchto receptorů vede ke snížení produkce TNF α , a inhibuje tak účinek prozánětlivých cytokinů
- konečně i nasazení biologické terapie [11,23] přineslo určité terapeutické úspěchy; indikovány jsou inhibitory TNF α : etanercept, adalimumab a infliximab, které příznivě působí u chronických granulomatózních onemocnění kůže
- renaissance se u refrakterních forem NL dočkal i talidomid [12]

Diabetes mellitus a mykotické infekce kůže

Diabetes mellitus je charakterizován predispozicí a zvýšeným sklonem ke kožním infekcím nejrůznější etiologie. Velmi častý bývá výskyt mykotických afekcí kůže. Epidemiologicky není ve skutečnosti celkový výskyt kožních mykotických infekcí u diabetiků vyšší než v normální populaci. Některá mykotická onemocnění se ale objevují častěji. Jde především o tinea pedum, mykotické postižení nehtových plotének – onychomykózu, a konečně kvasinkové infekce, zejména pak s postižením sliznic – kandidová balanitida. Epidemiologické studie přímo prokazují závislost závažnosti diabetu s hustotou kvasinkového osídlení sliznic trávicího a genitálního traktu. My-

kotické infekce vykazují u diabetiků závažnější průběh, mohou přejít v hluboké formy infekce [20].

Otlaky i drobná traumata zvyšují u mykotických afekcí nohy riziko tvorby ulcerací a gangrény. V řadě případů pacientů s diabetem i bez diabetu je podceňována mykotická afekce meziprstních prostor i plosek. Jakékoliv porušení kožní integrity přitom představuje riziko vývoje infekčních onemocnění a vznik tzv. diabetické nohy.

I postižení nehtových plotének může být potenciálně nebezpečné. Mykotické změny nehtů (hypertrofické nehty s hyperkeratotickými změnami), změny typu onychogryfosis mohou vést k narušení intaktního kožního povrchu, ke vzniku otlakových erozí a vředů v sousedících kontaktních plochách prstů. Následná bakteriální infekce pak může vyústit až v gangrénu [20].

Oportunní mykotické změny jsou u diabetiků běžné. Klinicky se projevují jako nedermatofytická onychomykóza, vzácně jako primární kožní (podkožní) traumatická mykóza.

Dle klinického obrazu můžeme rozlišit několik forem mykotického postižení nohou:

- interdigitální forma s postižením meziprstí
- skvamózní s šupíci se projevy
- hyperkeratotická tinea
- dyshidrotická (vezikulobulózní) s výsevy drobných puchýřků a s mokváním
- tzv. „mokasinový typ tinea pedum“ s postižením plosek a hran nohou, tato forma bývá obtížně léčitelná

Infekce nehtových plotének vzniká často v návaznosti na mykotické postižení kůže nohou (ať již šíření per continuitatem z bříšek prstů nebo z interdigitálních prostor či plosek a podobně na nehtová lůžka). Zánětlivý proces postihuje i nehtové valy opět s rizikem narušení integrity kožního povrchu a sekundárních bakteriálních infekcí včetně gangrenózních změn [20].

Onychomykózy mohou být též rozděleny podle typu vstupní brány infekce:

- distálně-laterální subungvální typ (nejčastější)
- proximální subungvální typ (výskyt u imunodeficientních pacientů, často vyvolán oportunními organismy *Fusarium*, *Aspergillus*)
- bílá superficiální onychomykóza, typ onychomykózy s postižením horní plochy nehtu s dobrou odezvou na lokální terapii

Popisována bývá i tzv. totální dystrofická onychomykóza, její sekundární varianta se objevuje jako terminální stadium výše uvedených forem s úplnou destrukcí nehtové ploténky (primární forma přitomna u chronických mukokutánních infekcí u nemocných s projevy imunitního deficitu) [20].

Zejména u starších diabetiků jsou tyto změny podceňovány, hodnoceny jako projevy suchosti kůže či tvorby mohlavatých lézí. Nejčastějším původcem ve skupině dermatofytických infekcí je *Trichophyton rubrum*, zastoupeny bývají ale i další původci, jako jsou *Trichophyton interdigitale*, *Epidemophyton floccosum*. Vedle toho jde i o kvasinkové původce, které mohou způsobit mykotické změny nohou [20].

Diagnóza mykotických afekcí nohou je stanovena na základě klinického obrazu a laboratorních vyšetření – mikroskopického vyšetření za užití tzv. KOH preparátu a kultivačním vyšetřením na specializovaných typech půd (např. Sabouradův agar). Skořepová uvádí spolehlivost v 80 % u mikroskopického vyšetření, u kultivačního vyšetření pak ve 45–50 % [20].

Léčba onychomýkózy u diabetiků je poměrně specifická, vzhledem k postižení keratinizovaného kožního útvaru je většinou nutná celková, systémová terapie. V dnešní době je terapie relativně velmi bezpečná a efektivní. Hepatotoxicita je nízká – u terbinafinu a itraconazolu odpovídá četnosti toxických hepatitid po paracetamolu a ibuprofenu [20]. Při indikaci této formy léčby je ale nutné dbát na pečlivou farmakologickou anamnézu pro možné lékové interakce (u diabetiků, zejména ve starší populaci indikována řada léčiv). Indikována jsou antimykotika typu terbinafinu (zejména u dermatofytických infekcí) i azolové deriváty (kvasinkové organizmy). Možné je i provedení tzv. atraumatické chemické ablace (naleptání nehtové ploténky pomocí 40% urey) s následnou aplikací lokálních forem antimykotik, např. amorolfinu – Loceryl® 5% lak, ciklopiroxolaminu – Batrafen® roztok [20]. Profylakticky se doporučuje lokální aplikace antimykotika v laku 2krát měsíčně.

I v terapii mykotických afekcí se objevují nová léčiva. Tak např. jen v červenci roku 2014 byla FDA schválena terapie tavaborolem 5% sol. (Kerydin®, Anacor Pharmaceuticals) indikovaného u infekcí působených infekce *Trichophyton rubrum* a *Trichophyton mentagrophytes* a léčba efinakonzolem 10% sol. (Jublia®, Valeant Pharmaceuticals).

Kandidová balanitis, balanoposthitis

Predisponujícími faktory vývoje kvasinkového postižení genitálu jsou diabetes mellitus, nedostatečná hygiena, udržování vlhkého a teplého prostředí v předkožkovém vaku (roli hraje i nedostatečné osušení po mytí).

Klinicky zjišťujeme poměrně ohraničená erytematózní ložiska s bělavým povlakem na povrchu, mokvající eroze a sekret v prepuciálním vaku. Subjektivně postižení udávají svědění až pálení.

V diferenciální diagnóze je nutné odlišit nespecifické bakteriálně podmíněné balanitidy, erozivní balanitida, plazmocelulární balanitis, psoriázu penisu a jednotku erythroplasia Queyrat.

V terapii jsou v případech mokvajících ploch indikovány obklady, např. i roztokem hypermanganu. Projevy bez mokvání jsou indikovány k aplikaci klotrimazolového nebo jiného imidazolového krému v tenké vrstvě (léková forma mastí není vhodná!) 2krát denně po dobu 1 týdne, alternativně lze podat 150 mg flukonazolu jednorázově per os.

Literatura

1. Arenberger P. Kožní projevy u interních chorob – diabetes mellitus. Ref. výb. dermatovenerologie 2008; 50(1): 72–75.

- Barnes CJ, Davis L. Necrobiosis lipidica. 2012. Updated 2014. Dostupné z HTTP: <http://emedicine.medscape.com/article/1103467-overview>.
- Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH et al. UVA1 phototherapy for treatment of necrobiosis lipidica. Clin Exp Dermatol 2006; 31(2): 235–238.
- Boyd AS. Treatment of necrobiosis lipidica with pioglitazone. J Am Acad Dermatol 2007; 57(5 Suppl): S120–S121.
- Clayton TH, Harrison PV. Successful treatment of chronic ulcerated necrobiosis lipidica with 0.1% topical tacrolimus ointment. Br J Dermatol 2005; 152(3): 581–582.
- De Rie MA, Sommer A, Hoekzema R et al. Treatment of necrobiosis lipidica with topical psoralen plus ultraviolet A. Br J Dermatol 2002; 147(4): 743–747.
- Durupt F, Dalle S, Debarbieux S et al. Successful treatment of necrobiosis lipidica with antimalarial agents. Arch Dermatol 2008; 144(1): 118–119.
- Eldor A, Diaz EG, Naparstek E. Treatment of diabetic necrobiosis with aspirin and dipyridamole. N Engl J Med 1978; 298(18): 1033.
- Handfield-Jones S, Jones S, Peachey R. High dose nicotinamide in the treatment of necrobiosis lipidica. Br J Dermatol 1988; 118(5): 693–696.
- Heidenheim M, Jemec GB. Successful treatment of necrobiosis lipidica diabetorum with photodynamic therapy. Arch Dermatol 2006; 142(12): 1548–1550.
- Kolde G, Muche JM, Schulze P et al. Infliximab: a promising new treatment option for ulcerated necrobiosis lipidica. Dermatology 2003; 206(2): 180–181.
- Kukreja T, Petersen J. Thalidomide for the treatment of refractory necrobiosis lipidica. Arch Dermatol 2006; 142(1): 20–22.
- Lim C, Tschuchnigg M, Lim J. Squamous cell carcinoma arising in an area of long-standing necrobiosis lipidica. J Cutan Pathol 2006; 33(8): 581–583.
- Littler CM, Tschen EH. Pentoxifylline for necrobiosis lipidica diabetorum. J Am Acad Dermatol 1987; 17(2 Pt 1): 314–316.
- Marr TJ, Traisman HS, Griffith BH et al. Necrobiosis lipidica diabetorum in a juvenile diabetic: treatment by excision and skin grafting. Cutis 1977; 19(3): 348–350.
- Mensing H. Clofazimine – therapeutic alternative in necrobiosis lipidica and granuloma annulare. Hautarzt 1989; 40(2): 99–103.
- Miller RA. The Koebner phenomenon. Int J Dermatol 1982; 21(4): 192–197.
- Moreno-Arias GA, Camps-Fresneda A. Necrobiosis lipidica diabetorum treated with the pulsed dye laser. J Cosmet Laser Ther 2001; 3(3): 143–146.
- Rhodes EL. Necrobiosis lipidica treated with ticlopidine. Acta Derm Venereol 1986; 66(5): 458.
- Skořepová M. Mykózy a diabetes. Vnitř Lék 2006; 52(5): 470–473.
- Spencer EA, Nahass GT. Topically applied bovine collagen in the treatment of ulcerative necrobiosis lipidica diabetorum. Arch Dermatol 1997; 133(7): 817–818.
- Ullman S, Dahl MV. Necrobiosis lipidica. An immunofluorescence study. Arch Dermatol 1977; 113(12): 1671–1673.
- Zhang KS, Quan LT, Hsu S. Treatment of necrobiosis lipidica with etanercept and adalimumab. Dermatol Online J 2009; 15(12): 12.

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

✉ salavec@lfhk.cuni.cz

Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové

www.lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce 19. 9. 2014

Přijato po recenzi 11. 12. 2014