

Systémové retinoidy v liečbe vybraných dermatóz detského veku

MUDr. Klára Martinásková, PhD.¹, MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.²

¹Dermatovenerologické oddelenie FNŠP J. A. Reimana, Prešov

²Dermatovenerologická klinika JLF UK a UNM, Martin

V posledných desaťročiach sú systémové retinoidy perspektívnou liečbou kožných ochorení nielen u dospelých, ale aj u detí. Zvláštnosti detského organizmu narážajú na problémy, ktoré nás vedú k opatrnosti pri ich užívaní. Cieľom tejto práce je oboznámiť sa s retinoidmi od základných poznatkov o ich metabolizme až po ich možné systémové využitie v liečbe vybraných dermatóz u detí (ichtyózy, pustulózná psoriáza, niektoré keratodermie aj závažné formy akné). Monitorovanie vedľajších účinkov je veľmi dôležité rovnako ako aj interdisciplinárna spolupráca s pediatrom. Pred začatím systémovej liečby retinoidmi u detí je zásadné prehodnotiť predchádzajúcu liečbu, rozsah ochorenia a zásah do kvality života dieťaťa.

Kľúčové slová: retinoidy, acitretín, izotretinoín, vrodené ichtyózy, acne conglobata, pustulózná psoriáza

Systemic retinoids in the treatment of selected childhood dermatoses

Systemic retinoids are new perspective treatment of skin disease in adults and children in last decade. There are differences in pediatric population which lead us to use systemic retinoids carefully. The aim of this paper is to describe from mode of action of retinoids to all spectrum of using systemic retinoids in pediatric dermatology (ichthyosis, pustular psoriasis, severe acne and keratodermas). Monitoring of side effects is very important as well as interdisciplinary cooperation dermatologists and pediatricians. Previous treatment, severity of disease and life quality index are fundamental for specialist before using systemic retinoids.

Key words: retinoids, acitretine, isotretinoine, congenital ichthyosis, acne conglobata, psoriasis pustulosa

Úvod

Používanie systémových retinoidov v posledných desaťročiach otvára nové perspektívy v liečbe dermatologických ochorení. Systémové retinoidy boli prvýkrát v dermatológii u detí použité pri liečbe závažných foriem ichtyóz a erytrodermickej forme psoriázy. Vynikajúci liečebný efekt a rýchly nástup účinku boli zaznamenané aj pri iných dermatózach. Zvláštnosti detského organizmu narážajú na problémy s liečbou niektorých celkove aplikovaných liečiv a vedú nás k opatrnosti pri ich aplikácii. Závažné formy psoriázy s generalizáciou aj pustulózne a erytrodermické pri prolongovanom priebehu a dlhodobej liečbe môžu mať za následok dlhodobé poškodenie vnútorných orgánov. Preto systémovej liečba po dôkladnom zvážení vedľajších účinkov môže byť z vitálneho hľadiska menej riziková ako sa na prvý pohľad zdá. Pre pacienta znamená nielen zlepšenie kvality života, ale v konečnom dôsledku pri správnom postupe aj menšie systémové riziko (1).

Metabolizmus retinoidov

Vo všeobecnosti sa uznáva, že terapeuticky účinné syntetické retinoidy pôsobia podobným mechanizmom ako

fyziológické deriváty vitamínu A. Pre liečebné využitie retinoidov v klinickej praxi je dôležité poznať mechanizmus účinku retinoidov v tkanivách ľudského organizmu a porozumieť tomuto mechanizmu, pretože vitamín A je dôležitý pre normálny vývoj tkanív vrátane kože. Pod názvom vitamín A (retinol) rozumieme všetky látky živočíšneho pôvodu, ktoré majú biologickú aktivitu komplexu vitamínu A. Medzi najdôležitejšie biologické formy vitamínu A patria retinol, retinal a kyselina retinová. Retinol je vitamín rozpustný v tukoch, nachádza sa iba v potrave živočíšneho pôvodu – v mlieku, masle a vo vajciach. V zelenine a rastlinnej strave je vitamín A prítomný vo forme provitamínov (alfa- a betakaroténu). Retinol je v periférnej krvi transportovaný vo väzbe na sérový retinol viažuci proteín. Retinoidy pendulujúce v bunkách sa viažu na nízkomolekulové proteíny pochádzajúce z bunkových bielkovín viažucich retinol alebo kyselinu retinovou. Bielkovinové receptory zohrávajú svoju úlohu pri terapeutickom účinku retinoidov. Takto naviazaný retinol a kyselina retinová sú ďalej transportované bunkou a následne viazané na bielkoviny jadra, kde sa na

nukleárnej úrovni, pravdepodobne ako steroidné hormóny, zapájajú do expresie niektorých génov. Obe formy vitamínu A – retinol aj kyselina retinová – špecifickým spôsobom regulujú veľa biologických funkcií (1).

Farmakologická charakteristika retinoidov

Pre všetky retinoidy, ktoré sa terapeuticky používajú v dermatológii – izotretinoín, etretinát a acitretín, platia spoločné farmakologické aj chemické charakteristiky. Sú viac-menej hydrofóbnymi zlúčeninami, ktoré sa viažu na plazmatické bielkoviny (2). Z chemickej stránky sú v prítomnosti ultrafialového žiarenia a oxidačných látok nestabilné a majú spoločný porovnateľne dlhý polčas eliminácie z organizmu (3).

Rozdelenie retinoidov

Prírodné retinoidy

Retinol – prirodzený vitamín A a jeho metabolity (retin-aldehyd a kyselina transretinová) sa vyskytujú prirodzene v organizme. Ich zdroje sú živočíšne (retinol a jeho estery – tuky, rybia pečeň) a rastlinné (karotenoidy – mrkva a pod.).

Systémové syntetické retinoidy

- a) Retinoidy prvej generácie:
- kyselina transretinová – tretinoín s využitím v lokálnej liečbe akné a onkológii,
 - kyselina 13-cis retinová – izotretinoín, má využitie v liečbe akné,
 - kyselina 9-cis retinová – alitretinoín, má využitie predovšetkým v onkológii.

- b) Retinoidy druhej generácie a monoaromatické retinoidy

Patrí sem etretinát ester, ktorý bol nahradený jeho aktívnym kyslým metabolitom acitretinom.

- c) Polyaromatické retinoidy – zástupcom tejto skupiny je bexarotén, ktorý sa používa v liečbe malígnych lymfómov.

V dermatologických indikáciách u detí a adolescentov sa systémové retinoidy najviac používajú v liečbe závažných foriem akné, psoriázy a pri kožných ochoreniach spojených s poruchou keratinizácie – ichthyózy, pityriasis rubra pilaris, morbus Darier (1, 4, 12).

Retinoidy v liečbe akné u detí aj adolescentov

Perorálny izotretinoín je najúčinnější liek v liečbe ťažkých a rezistentných foriem akné. Izotretinoín patrí do skupiny syntetických retinoidov prvej generácie. Jedinečný efekt izotretinoínu je daný schopnosťou viazať sa na väzobný proteín pre kyselinu retinovú. Táto väzba zabezpečuje rezistenciu proti rýchlemu rozpadu. Izotretinoín ako jediný pôsobí na všetky štyri hlavné etiopatogenetické faktory akné (5):

- redukuje sekréciu mazu,
- normalizuje proliferáciu vlasových folikulov,
- redukuje kolonizáciu *Propionibacterium acnes*,
- potláča zápalové prejavy (6).

V mechanizme účinku dominuje priamy inhibičný vplyv na mazovú žľazu a dozrievanie sebocytov so špecifickým pôsobením na proliferujúci sebaceálny epitel. Predpokladá sa, že izotretinoín spôsobuje sebestázu zástavou bunkového cyklu sebocytov, znižuje keratinizáciu vo folikuloch. Ultraštruktúrnymi zmenami korneo-cytov vo vývode mazových žliaz a uvoľ-

Tabuľka. Laboratórny monitoring pri liečbe retinoidmi u detí (podľa 11)

Základné vyšetrenie pred liečbou	Monitoring
Test na graviditu (2-krát po týždni)	1-krát mesačne
Krvný obraz	1-krát mesačne
Hepat. testy AST, ALT, ALF	1-krát mesačne
Lipid status: cholesterol, triglyceridy, HDL, LDH cholesterol, lipid. index	1-krát mesačne
Urea, keratínin, kys. močová	1-krát mesačne
Rtg: zápästí, th chrčnice, dlhých kostí	1-krát za 14 – 28 týždňov, supp kĺby
Denzitometria	1 – 2 roky

Obrázok 1. Acne conglobata, 12-ročný pacient, pred liečbou



FNsP Prešov, K. Martinásková

Obrázok 2. Acne conglobata, 12-ročný pacient, 6 mesiacov po liečbe izotretinoínom



FNsP Prešov, K. Martinásková

Obrázok 3. Acne conglobata, dva roky po ukončení liečby izotretinoínom



FNsP Prešov, K. Martinásková

nením bunkovej adhézie dochádza ku komedolytickému účinku. Redukcia mikrobiálnej flóry je nepriamym dôsledkom pri potlačení tvorby mazu a eliminácii rohovinového materiálu v sebaceálnych vývodoch. Protizápalový účinok je daný schopnosťou inhibovať chemotaxiu neutrofilov a monocytov.

Celkové podávanie izotretinoínu bolo schválené FDA (Food and Drug Administration) pre liečbu nodulocystických akné v roku 1982. V roku 2012 došlo k prehodnoteniu indikácií na liečbu akné s cieľom predísť trvalým následkom ochorenia s jazviacimi prejavmi. Preto podľa S3 smerníc 2012 bola liečba perorálnym izotretinoínom odporučená ako

metóda prvej voľby pre uvedené formy akné:

- ťažké papulopustulózne akné; dávka izotretinoínu 0,3 – 0,5 mg/kg
- stredne ťažké nodulocystické akné; dávka izotretinoínu 0,3 – 0,5 mg/kg
- závažné nodulocystické akné; dávka izotretinoínu 0,3 – 0,5 mg/kg
- konglobátne akné; dávka izotretinoínu viac ako 0,5 mg/kg

Absolútnou kontraindikáciou nie je vek pod 12 rokov. Izotretinoín sa môže použiť aj v liečbe nodulocystických prejavov akné u dojčiat a batoliat pri monitorovaní možných vedľajších účinkov (4, 5). Liečba izotretinoínom by mala trvať minimálne 4 až 6 mesiacov, (v prie-

Obrázok 4. Keratoderma palmoplantaris, dvojročné dieťa, pred liečbou**Obrázok 5.** Keratoderma palmoplantaris, dvojročné dieťa, pri liečbe acitretínom

mere 20 týždňov). V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu je možné liečbu predĺžiť. Optimálne dávkovanie izotretinoínu je 0,5 až 1,0 mg/kg. Pri použití nižších dávok môže dôjsť k relapsom ochorenia. Dôležitá je celková kumulatívna dávka, ktorá by mala byť 120 až 150 mg/kg, čo závisí od rozsahu

ochorenia. Pri rozsiahlom postihnutí na hrudníku môže dosiahnuť až 180 mg/kg. Izotretinoín sa používa zvyčajne v monoterapii, ale pri závažných formách ochorenia je v úvode možné súčasne použiť prednizolón v dávke 0,5 až 1,0 mg/kg denne pre prevenciu vzplanutia zápalových prejavov. Izotretinoín sa

užíva perorálne, biologická dostupnosť je zvýšená, ak sa podáva s mliekom alebo tukovým jedlom. Maximálna koncentrácia v krvi je dosiahnutá asi o tri hodiny a polčas rozpadu je 10 až 12 hodín (5). Nie je vhodná kombinácia tetracyklínových antibiotík pri liečbe izotretinoínom, pre potenciovanie zvýšenia intrakraniálneho tlaku a možného vzniku pseudotumor cerebri (7). Rovnako užívanie anabolík proteínového charakteru a nadmerná fyzická záťaž u adolescentov, ako aj záťažové cvičenia v posilňovniach v priebehu liečby retinoidmi nie sú vhodné. Pacienti s komorbiditami, ktoré sú spojené s iným systémovým zápalom alebo hyperandrogénnym stavom, vyžadujú špecifický prístup k liečbe. V takýchto prípadoch by monoterapia retinoidmi nebola úspešná. Pacienti pred nastavením na liečbu podľa veku a pohlavia sú vyšetrení a monitorovaní pre prevenciu vedľajších účinkov (tabuľka) (11). Hlavným cieľom liečby retinoidmi v prípade akné je predísť trvalým následkom s jazviacimi prejavmi, ktoré výrazne ovplyvňujú psychiku pacientov aj ich kvalitu života (obrázky 1, 2, 3).

Retinoidy u detí v liečbe dermatóz z porúch keratinizácie

Jednou zo základných funkcií retinoidov je účinok proti keratinizácii – keratolytický účinok.

Acitretín – aromatický retinoid druhej generácie navodzuje diferenciáciu, redukuje hyperpláziu keratinocytov a normalizuje akcelerovanú epidermopoézu. Vo všeobecnosti možno povedať, že retinoidy v zdravej koži redukovujú obsah keratínov s vysokou molekulovou hmotnosťou a indukujú syntézu fetálnych keratínov. Inhibujú transglutaminázy, redukovujú glykoziláciu membránových proteínov. Konečným dôsledkom týchto zmien sú zmeny v štruktúre epidermy v podobe hlienových substancií, numerická redukcia tonofilament v stratum corneum, čo sa prejaví zvýšenou fragilitou kože, xerózou a deskvamáciou. Pri ťažkých formách vrodených ichtyóz systémové retinoidy uľahčujú ošupovanie z povrchu, zabraňujú nadmernej hyperkeratóze, čo vedie k normálnej hrúbke a lepšej funkcii rohovej vrstvy. V systé-

Obrázok 6. Novorodenec s Harlequin ichtyózou, pred liečbou**Obrázok 7.** Novorodenec s Harlequin ichtyózou, liečba acitretínom, dávka 1 mg/kg

movej liečbe je možné použitie oboch typov retinoidov izotretinoínu aj acitretínu. Aromatické retinoidy sú účinnejšie pri palmoplantárnych hyperkeratózach (obrázky 4, 5). Acitretín má dlhší polčas rozpadu než izotretinoín a v organizme môže pretrvávajúť aj mesiace po vynechaní liečiva. Pri ťažkých formách ichtyóz sa preto odporúča izotretinoín. Retinoidy sa výnimočne ordinujú u novorodencov aj dojčiat.

Harlequin ichtyosis patrí k závažným formám vystupňovanej lamelárnej ichtyózy. Vzniká na základe recesívne získanej mutácie génu pre enzým ABCA12. Tento enzým je dôležitý pre transport lipidov a je kódovaný na chromozóme 2q34. V dôsledku mutácie dochádza k poruche transportu novosyntetizovaného glukosylceramidu, čo vedie k výraznému zníženiu bariérovej funkcie kože. Deti sa narodia väčšinou predčasne s kožou, ktorá pripomína oblek šaška – harlekýna. Šupiny sú veľké, silné a s početnými hlbokými ragádami. Silne je vyznačené ektrópium, eklábium, ušnice pevne lipnú k hlave, pery pripomínajú ústa ryby. Prítomné sú bolestivé ohybové kontraktúry, tvoria sa hlboké bolestivé ragády. Tuhý pancier s nánosmi šupín obmedzuje hybnosť. Okrem intenzívnej neonatologickej starostlivosti pri interdisciplinárnej spolupráci súčasná liečba zahŕňa použitie systémových retinoidov v prvých dňoch života pre zabezpečenie vitálnych funkcií (obrázky 6, 7, 8, 9, 10).

Prvýkrát bol acitretín použitý u novorodenca s Harlequin ichtyózou v roku 2001. Liečba sa začala 7. deň po narodení použitím acitretínu v perorálnej aplikácii v dávke 1 mg/kg s postupným znížením na 0,5 mg/kg. Včasná liečba systémovými retinoidmi znižuje mortalitu oproti neliečeným deťom, najmä v prvých dňoch života (8). Vzhľadom na možné vedľajšie účinky retinoidov pre muskuloskeletálnu, neurologickú aj gastroenterologickú toxicitu je odporúčaný kompletný monitoring elektrolytovej rovnováhy, hepatálnych funkcií aj lipidového metabolizmu jeden mesiac aj tri mesiace po liečbe. Dermatózy detského veku sprevádzané poruchou keratinizácie majú závažný priebeh a okrem

Obrázok 8. Harlequin ichtyóza, 3. týždeň liečby acitretínom



FNsP Prešov, K. Martinásková

Obrázok 9. Harlequin ichtyóza, 5. týždeň liečby acitretínom



FNsP Prešov, K. Martinásková

Obrázok 10. Harlequin ichtyóza, 6. týždeň liečby acitretínom



FNsP Prešov, K. Martinásková

klinického obrazu sú aj psychickým dyskomfortom. Viacerí autori po retrospektívnom sledovaní zistili, že deti liečené pri poruchách keratinizácie acitretínom v dávke od 0,45 mg/kg do 1,0 mg/kg dobre tolerovali liečbu, najčastejšie sa objavovali mukokutánne vedľajšie príznaky. Veľmi dobré výsledky dosiahli aj liečbou nízkymi dávkami retinoidov pod 0,4 mg/kg/deň (4). Ireverzibilné zmeny neporozovali (9).

Epidermolytická ichtyóza – kongenitálna bulózna ichtyosiformná erythrodermia je zriedkavé autozomálne dominantné ochorenie, ktoré patrí do skupiny keratinopatických ichtyóz. Ochorenie je spôsobené mutáciou génu pre keratín1 a pre keratín10. Pacienti s mutáciou génu pre keratín1 majú súčasne aj palmoplantárne hyperkeratózy (obrázok 11). Tieto spôsobujú problémy pre sekun-

Obrázok 11. Epidermolytická ichtyóza, mutácia geneticky potvrdená, KRT1



FNsP Prešov, K. Martinásková

Obrázok 12. Psoriasis pustulosa, 16-ročný pacient, pred liečbou

FNsP Prešov, K. Martinásková

Obrázok 13. Psoriasis pustulosa, 16-ročný pacient, pred liečbou

FNsP Prešov, K. Martinásková

Obrázok 14. Psoriasis pustulosa, 16-ročný pacient pri liečbe acitretínom

FNsP Prešov, K. Martinásková

dárne infekcie, nepríjemný zápach hyperkeratóz a komplikácie spôsobené infektom až sepsou. Ihneď po narodení sa objavuje erythrodermia a plošné erózie, ktoré môžu pripomínať stafylokokový syndróm kože alebo epidermolysis bullosa. Tieto neskôr ustupujú a postupne sa objavujú hnedasté hyperkeratózy po

tele aj palmoplantárne hyperkeratózy. Systémová liečba acitretínom môže byť použitá v prípade hyperkeratóz rezistentných na ostatnú liečbu, ale až po odznení erozívnej fázy, a to v dávke 0,3 mg/kg. Liečbu retinoidmi je potrebné zvážiť, v opačnom prípade môže aj zhoršiť bulózne prejavy (10).

Systémové retinoidy v liečbe psoriázy u detí a adolescentov

Systémové retinoidy boli v dermatológii v detskom veku prvýkrát použité okrem závažných foriem ichthyóz v liečbe psoriatickej erythrodermie a pustulózne psoriázy. Ich farmakologický účinok je pestrý, so širokým spektrom pôsobenia aj zasahovania do jednotlivých etiopatogenetických procesov psoriázy (13). Okrem antiproliferatívneho a keratolytického účinku acitretín spôsobuje aj inhibíciu neutrofilných leukocytov, čím sa vysvetľuje jeho efekt pri pustulózne psoriáze (obrázok 12, 13, 14). Rovnako je známy aj účinok na apoptózu, čo významne ovplyvňuje imunologické pochody v ľudskom organizme aj etiopatogénu psoriázy. Retinoidy blokujú angiogénu dermálnych ciev v psoriatických ložiskách v dôsledku inhibície produkcie vasculárneho rastového faktora. Acitretín v liečbe psoriázy u detí sa dávkovaním výrazne líši oproti dospelým. Zatiaľ čo u dospelých je iníciačná dávka 10 až 20 mg/deň s postupným zvyšovaním na 20 až 50 mg/deň, optimálna dávka acitretínu v liečbe psoriázy u detí je 0,5 – 1,0 mg/kg/deň. Okrem monoterapie retinoidmi v liečbe psoriázy je možné použiť aj kombináciu s fototerapiou. Erythrodermické formy psoriázy dobre reagujú aj na nižšie dávky retinoidov pod 0,5 mg/kg. Niektorí autori poukazujú na možnosť podávania liečby v pulzoch 1 až 3 mesiace alebo v 3- až 12-mesačných intervaloch (1). V prípade nutnosti prolongovanej liečby by nemala dávka prekročiť udržiavaciu dávku 0,1 až 0,3 mg/kg. Aj keď pri výbere liečby psoriázy pri dávkovaní pod 0,5 mg/kg/deň retinoidmi dominujú erythrodermické formy a pustulózna psoriáza, na účinnosť a bezpečnosť liečby acitretínom pri krátkodobom použití poukazujú talianski autori aj pri chronickej ložiskovej psoriáze. V rokoch 2010 až 2014 u 18 detí vo veku od 2 do 17 rokov použili liečbu retinoidmi. Acitretín podávali v dávke 0,2 až 0,5 mg/kg, priemerná dávka bola 0,41 mg (+ -) 0,14 mg/kg spolu počas 22,7 mesiaca, neprekročili dávku 0,6 mg/kg. Úplné zlepšenie dosiahlo 44,4 % detí pri dosiahnutí PASI 75 v 16. týždni liečby. Z vedľajších účinkov okrem mukokutánných ťažkostí u viacerých pacientov sa prejavili bolesti kĺbov u jedného pacienta. Irreverzibilné zmeny nezaznamenali (14).

Vedľajšie účinky retinoidov pri liečbe u detí

Slizničné a kožné komplikácie

Sú najčastejšie v detskom veku. V popredí je suchosť pier, nosovej sliznice, fragilita ciev a krvácanie z nosa. Krvácanie z nosa sa vyskytuje asi u 40 % pacientov, rovnako ako suchosť pier. Uvedené zmeny nie sú dôvodom na prerušenie liečby a riešia sa symptomaticky (1). Ak sa v priebehu liečby izotretinoínom neobjaví suchosť pier, zrejme ide o nedostatočnú odpoveď na liečbu (4). V rámci ďalších slizničných a kožných vedľajších účinkov možno pozorovať fragilitu nechtov, pyogénne granulómy aj zvýšenú kolonizáciu *Staphylococcus aureus*. Niektorí autori poukazujú na potrebu agresívnejšej antibakteriálnej liečby proti stafylokokovej infekcii u pacientov s chlopňovými chybami počas užívania retinoidov (1).

Fotosenzitivita v priebehu liečby retinoidmi, zvýšená slnkom navodená senzitivná reakcia, je navodená skôr stenčením stratum corneum ako terapeutickým pôsobením retinoidov (1).

Vypadávanie vlasov až vznik alopecie je pri liečbe retinoidmi reverzibilný a vzniká skrátením anagénnej a následne aj katagénnej rastovej fázy (1).

Hepatotoxicita

Elevácia hepatálnych testov sa môže u detí vyskytovať v 13 – 16 % pri liečbe retinoidmi. Ide o reverzibilné zmeny, ktoré sa objavujú po dlhodobejšej kontinuálnej liečbe. Ak hepatálne testy stúpnu na viac ako trojnásobok, treba liečbu prerušiť (1, 4).

Vplyv lipidov na metabolizmus

Asi 20 až 40 % pacientov liečených retinoidmi má zvýšenú hladinu cholesterolu. Pozoruje sa aj vzostup hladiny triglyceridov, preto je monitoring lipidového stavu potrebný aj u detí a adolescentov.

Neurologická symptomatológia

Pri liečbe retinoidmi zahŕňa bolesti hlavy, nauzeu, poruchy videnia spôsobené možnými zmenami vnútrolebečného tlaku v zmysle pseudotumor cerebri. Preto je dôležité nepodávať pri

liečbe retinoidmi súčasne lieky typu tetracyklín, doxycyklín, minocyklín, ktoré pôsobia synergicky.

Očné komplikácie

V priebehu liečby retinoidmi u detí môžu byť očné komplikácie potenciálne ireverzibilné a týkajú sa zmien sekrécie maibomských žliaz. Môže sa vyskytnúť blefarokonjunktivitída, korneálne opacity, zhoršená adaptácia v tme, fotofóbia, zhoršenie videnia v šere. Uvedené ťažkosti vyžadujú oftalmologickú konzultáciu, keď sa ako prvý príznak objaví zhoršená adaptácia v šere (1). Očná toxicita so závažným postihnutím – toxická optická neuritída v priebehu systémovej liečby izotretinoínom u 5-ročného dieťaťa pri vysokom dávkovaní 5 – 6 mg/kg pri kumulatívnej dávke 700 mg/kg je možnou, ale zriedkavou komplikáciou. Izotretinoín v onkologickej indikácii je v 6-násobne vyššom dávkovaní oproti dermatologickej indikácii pri liečbe akné (16).

Skeletálne deformity

Skeletálna toxicita retinoidov sa môže objaviť tak pri krátkodobej, ako aj pri prolongovanej liečbe. Skeletálne zmeny sú podložené u detí štúdiami pri užívaní etretinátu, ktorý sa metabolizuje na acitretín a jeho toxicita je identická. Kostné zmeny zahŕňajú hyperostózy, kalcifikácie šliach a ligament, hyperostózy tiel stavcov, ale aj difúzne skeletálne hyperostózy, tvorbu osteofytov, predčasnú kalcifikáciu a uzatvorenie rastových štrbín. Uvedeným problémom podliehajú viac detí s artritickými ťažkosťami ešte pred nastavením na liečbu. Na základe skúseností s liečbou etretinátom sa od roku 1983 objavujú údaje o problematike skeletálnych zmien takto liečených pacientov. Pri dlhodobej liečbe etretinátom (Di Giovanna, 2001) sa zaznamenáva u 84 % pacientov z 38 liečených etretinátom priemerne 5 rokov v dávke 0,8 mg/kg/deň – hyperostózy šliach aj kalcifikáty ligament, čo korelovalo s klinickým obrazom. Pri liečbe etretinátom viac ako 10 rokov zaznamenali zmenu kostnej denzity v zmysle demineralizácie aj osteoporózy (1, 4). Aj keď kostné zmeny počas liečby retinoidmi patria k najobávanejším, referencie o skúsenostiach

z praxe sú niekedy kontroverzné. Ruiz-Maldonado 1998 (15) referuje o 30 pacientoch vo veku 7 mesiacov až 11 rokov, 7 detí liečili pre dermatózy s poruchami keratinizácie etretinátom v dávke 2 mg/kg/deň v dĺžke trvania od 16 do 42 mesiacov bez prejavov kostnej toxicity, len u dvoch detí zaznamenali fraktúru ramena a klavikuly, zmeny sa konsolidovali a pokračovali v liečbe. Z ďalších Lacour a kol. 1996 liečili 46 detí vo veku nad štyri roky etretinátom v dávke od 0,5 do 1,0 mg/kg/deň, okrem miernych mukokutánnych zmien a elevácie hepatálnych testov reverzibilné zmeny nepozorovali (4). Z ostatných, niektoré štúdie sa zaoberali krátkodobou liečbou retinoidmi aj ich vedľajšími účinkami. V jednej štúdii u 217 adolescentov pri liečbe izotretinoínom v dávke 1 mg/kg/deň počas 20 týždňov nezistili zmenu kostnej denzity, postihnutie šliach, hyperostózy ani predčasné uzatvorenie epifyzárných štrbín. V malom percente pozorovali u 8 detí o 4 % zníženie kostnej denzity tiel lumbálnych stavcov a u 16 detí o 5 % zníženie celkovej kostnej denzity. Iní autori pri liečbe izotretinoínom v priemernej dávke 0,89 mg/kg počas 20 týždňov nepozorovali zmeny kostnej denzity (4).

Teratogenita retinoidov

Teratogénny účinok retinoidov nie je možné podceňovať ani u mladých adolescentiek v prípade predčasnej gravidity. U menštruujúcich dievčat je možné začať s liečbou retinoidmi rovnako ako u dospelých po vylúčení gravidity. Test na graviditu treba realizovať dvakrát v týždňových intervaloch pred liečbou retinoidmi. Pacientka podľa typu preparátu je poučená o nutnosti zábrany počatia počas liečby acitretínom a tri roky od ukončenia liečby izotretinoínom a jeden mesiac od ukončenia liečby. Nutné je písomné poučenie o možných komplikáciách aj súhlas na liečbu.

Depresie a anxióza

V priebehu liečby retinoidmi sa môžu vyskytnúť u adolescentov aj depresie i anxióza, týka sa to najmä závažných foriem akné. Izotretinoín, ktorý výrazne zasahuje do kvality života pri liečbe akné, zlepšuje kvalitu života a redukuje úzkostné stavy. Niektorí autori (4) pozorovali

Závery pre prax

Systémové retinoidy u detí a adolescentov sú evidentne prínosom v liečbe akné, závažných dermatóz s poruchou keratinizácie aj ťažkých foriem psoriázy.

Pri systémovej liečbe retinoidmi v detskom veku je nutné zvážiť riziko a benefit liečby.

Vedľajšie účinky retinoidov sa môžu objaviť pri krátkodobej aj dlhodobej liečbe.

Väčšina vedľajších nežiaducich účinkov je reverzibilná a ustúpi po prerušení liečby.

Dôležité je dodržiavať dávkovanie, monitoring pri liečbe v korelácii s toleranciou pacienta a klinickým obrazom.

Interdisciplinárna spolupráca dermatológa s pediatrom a pediatickými špecialistami je predpokladom úspešnej liečby.

ojedinele pri liečbe izotretinoínom v 1 % až 5,5 % depresie. Zvýšenú pozornosť však treba venovať pacientom, ktorí sú v psychiatrickej liečbe pre možnosť suicídálnych pokusov. Deväť pacientov z 10 liečených malo bipolárnu poruchu a traja mali suicídálne ataky v priebehu liečby izotretinoínom indikovaných pre závažnú formu akné (17).

Záver

Retinoidy v dermatologickej praxi zvyčajne narážajú na otázku bezpečnosti a minimalizácie vedľajších účinkov pri

liečbe. Jednoznačne sú prínosom v indikovaných dermatózach pri správnom použití. Na základe prezentovaných poznatkov je možné skonštatovať, že izotretinoín v liečbe nodulocystických prejavov akné v optimálnom dávkovaní počas 20 týždňov je dobre tolerovaný a bezpečný. Akútne prejavy mukokutánnej toxicity a mierne laboratórne odchýlky sú reverzibilné a ustupujú po prerušení liečby. Kostné zmeny v priebehu krátkodobej liečby sú zriedkavé a poruchy kostnej denzity je možné monitorovať a mať pod kontrolou. Vedľajšie účinky retinoidov v zmysle kostnej toxicity sú častejšie pri dlhodobom podávaní acitretínu v dávke nad 1,0 mg/kg. Pre minimalizáciu vedľajších účinkov retinoidov u detí je nutné zohľadniť aj predchádzajúcu liečbu a možnosti monitorovania dieťaťa v priebehu liečby v interdisciplinárnej spolupráci. Veríme, že priblíženie odbornej problematiky použitia retinoidov a prepojenie s praxou bude pre dermatológov v praxi podnetné na získavanie ďalších poznatkov v oblasti detskej dermatovenerológie.

Literatúra

1. Péč J, a kol. Liečba psoriázy acitretínom. Bratislava: MiRe, 2007. 159 s. ISBN 978-80-223-2390-1
2. Bollag W, Wood EJ. A brief history of the development of acitretin. Retinoids today and tomorrow. *Acitretin special issue*. London: Medscript, 1990. 4 – 7 s.
3. Vahlquist A, Rollman O, Shroot B. Pharmacokinetics of oral retinoids in clinical practice. In: Lowe N, Marks R. *Retinoids. A clinical guidelines*. Second Ed. Martin Dunitz. London: 1998, 174 s.
4. Brecher AR, Orlov SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic condition in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):171–182.
5. Nevoralová Z, a kol. *Obličejové dermatózy*. Mladá fronta s.r.o, 2016. 255 s. ISBN 978-80-204-4107-2.

6. Buchvald D. Súčasný pohľad na etiopatogénu a liečbu akné. *Via prac*. 2005;2(3):122–125.
7. Machovcová A. Celkove podávaný isotretinoin v liečbe akné. *Dermatol.prax*. 2012;6(1):34–36.
8. Ahmed H, O-Toule AD, et al. Recent advances in genetics and management of harlequin ichthyosis. *Pediatric Dermatology*. 2014;31(5):539–546.
9. Hernandez-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A, et al. A systemic review of clinical trials of treatments for congenital ichthyoses excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):544–549.
10. Pinková B, Bučková H, Borská P, a kol. Hereditárny ichtyózy. *Čes-slov. Derm*. 2016;91(1):3–13.
11. Siegfried E, Noppe JA, Draelos Z. Principles of treatment in pediatric dermatology. In: Schachner LA, et al. *Pediatric dermatology*. 3rd. Edinburgh: Mosby comp., 2003. 87–148 s.
12. Nareh V, Marukian BA, Levinsohn BA, et al. Palmoplantar keratoderma in Costello syndrome responsive to acitretin. *Pediatric dermatol*. 2017;34(2):160–162.
13. De Waard, Van der Spek FB, Oranje A. Psoriasis. In: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Blackwell Science: 2000;1:638.
14. Di Lerina V, Bonamonte D, Lasagni C, et al. Effectiveness and Safety of Acitretin in children with plaque psoriasis: a multicenter retrospective analysis. *Pediatric dermatol*. 2017;33(5):530–535.
15. Maldonado R, Tamayo-Sanchez L, Orozco-Covarrubias ML. The use of retinoids in the pediatric patient. *Dermatol. Clin*. 1998;16(3):553–569.
16. Stuchele J, Kokoschka M, Toepfner N, et al. Toxic neuritis due to isotretinoin in child with neuroblastoma. A case report. *J. Clin Toxicol*. 2015;5:241.
17. Schaffer LC. Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2010;122:306.

Článok je prevzatý z:
Dermatol. prax, 2017, 11(2): 54–59

MUDr. Klára Martinásková, PhD.
Dermatovenerologické oddelenie
FNsP J. A. Reimana
Jána Hollého 14, 081 81 Prešov
martinaskova@fnspresov.sk

