

## KAZUISTIKA

## Vzácná komplikace ještě vzácnějšího onemocnění

*A rare complication of an even rarer disease*Paulína Činčilová<sup>1</sup>, Susanna Bodnárová<sup>1</sup>, Petra Gkalpakioti<sup>2</sup>, Zdeněk Čada<sup>3</sup>, Zuzana Balogová<sup>3</sup>, Jana Lhotská<sup>1</sup>, Jan David<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinika dětí a dorostu, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha<sup>3</sup>Klinika ušní, nosní a krční, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Motol a Homolka Praha

## SOUHRN

**Činčilová P, Bodnárová S, Gkalpakioti P, Čada Z, Balogová Z, Lhotská J, David J. Vzácná komplikace ještě vzácnějšího onemocnění**

Syndrom keratitidy–ichtyózy–hluchoty (KID syndrom) je vzácné geneticky podmíněné onemocnění, které je charakterizováno zejména kožními a smyslovými abnormalitami. Pacienti mají však zároveň celoživotně zvýšené riziko infekčních a nádorových komplikací kůže a sliznic. V kazuistickém sdělení prezentujeme případ jedenáctiletého chlapce s KID syndromem hospitalizovaného pro suspektní akutní glositidu. Klinicky dominovala objemná, palpačně tuhá rezistence jazyka s četnými erozivními lézemi. Pacient byl léčen antibiotiky, nicméně progresivní nárůst otoku jazyka vedl k vyslovení podezření na maligní etiologii léze. Magnetická rezonance prokázala rozsáhlý infiltrát jazyka s centrální kolikvací a bilaterální krční lymfadenopatií. Biopsie bohužel nepříznivou diagnózu potvrdila. Popsaný případ zdůrazňuje nejen komplexnost syndromu KID s nutností dlouhodobého sledování, ale také potřebu multidisciplinární spolupráce zejména u pacientů s vzácným onemocněním.

**Klíčová slova:** KID syndrom, keratitida, ichtyóza, hluchota, glositida, karcinom jazyka

## SUMMARY

**Činčilová P, Bodnárová S, Gkalpakioti P, Čada Z, Balogová Z, Lhotská J, David J. A rare complication of an even rarer disease**

Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome is a rare genetically determined disorder characterized primarily by cutaneous and sensory abnormalities. However, affected patients also have a lifelong increased risk of infectious and neoplastic complications involving the skin and mucous membranes. In this case report, we present an eleven-year-old boy with KID syndrome who was hospitalized for suspected acute glossitis. Clinically, a large, palpably mass of the tongue with multiple erosive lesions was the dominant finding. The patient was treated with antibiotics; however, progressive enlargement of the lingual swelling raised suspicion of a malignant etiology. Magnetic resonance imaging revealed an extensive infiltrative lesion of the tongue with central liquefaction and bilateral cervical lymphadenopathy. Unfortunately, histopathological examination of the biopsy confirmed an unfavorable diagnosis. This case highlights not only the complexity of KID syndrome and the necessity of long-term follow-up, but also the importance of multidisciplinary management, particularly in patients with rare diseases.

**Key words:** KID syndrome, keratitis, ichthyosis, deafness, glossitis, tongue carcinoma

## Korespondující autor:

doc. MUDr. Jan David, Ph.D.  
Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 1150/50  
100 34 Praha  
jan.david@fnkv.cz

## ÚVOD

Syndrom keratitidy–ichtyózy–hluchoty (keratitis-ichthyosis-deafness syndrome, KID syndrom) je vzácné onemocnění, jehož prevalence se odhaduje na méně než 1 : 1 000 000. Literárně bylo popsáno přibližně sto případů této genodermatózy.<sup>(1,2)</sup> Onemocnění je geneticky heterogenní a je způsobeno mutací v genu *GJB2*, který kóduje protein connexin 26.<sup>(1)</sup>

Dědičnost je autozomálně dominantní, nejčastěji se však jedná o *de novo* mutace.<sup>(3)</sup>

KID syndrom se klinicky manifestuje, jak je z názvu patrné, zejména očními, resp. kožními projevy a oboustrannou senzorneurální poruchou sluchu. Oční příznaky zahrnují keratitidu s vaskularizací rohovky, blefaritidu, keratitis sicca a leukokorii. V čase obvykle dochází k progresi postižení



Obr. 1: Hyperkeratózy u pacienta s KID syndromem. A – dlaně; B – plosky s drobnými ragádami na patách. Zdroj: archiv autorky MUDr. Petry Gkalpakioti



Obr. 2: Trup prezentovaného chlapce v devíti letech věku. A – hyperkeratotické změny v axilách a v pupku, typické ragády okolo úst; B – postižení zadní části trupu a hýždí s hyperkeratotickými noduly. Zdroj: archiv autorky MUDr. Petry Gkalpakioti



Obr. 3: Onychodystrofie nehtů dolních končetin u pacienta s KID syndromem. Zdroj: archiv autorky MUDr. Petry Gkalpakioti



Obr. 4: Alopecie u pacienta s KID syndromem. Zdroj: archiv autorky MUDr. Petry Gkalpakioti

a významnému poškození zraku. I kožní projevy se v čase zhoršují. Nejčastěji se jedná o palmoplantární keratodermii (obr. 1), pokožka je povšechně ztlustělá, často až se „sametovým“ vzhledem. Na končetinách i trupu se tvoří hyperkeratotická ložiska či noduly, okolo úst je patrné typické radiální rýhování pokožky (obr. 2), výrazná je dystrofie nehtů a hypohidróza (obr. 3). Typická je proto snížená tolerance tepla v důsledku poruchy termoregulace. Přítomna bývá také alopecie v různé intenzitě postižení (obr. 4).<sup>(4)</sup>

Pacienti se syndromem KID mají celoživotně zvýšenou predispozici k bakteriálním a mykotickým (především kandidové etiologie) infekcím kůže a sliznic. Také bývá přítomna zvýšená kazivost zubů. Vedle těchto infekčních komplikací je však nutno pomýšlet i na riziko malignizace jednotlivých lézí již v raném věku, zejména na rozvoj dlaždicobuněčného karcinomu.<sup>(4,5)</sup>

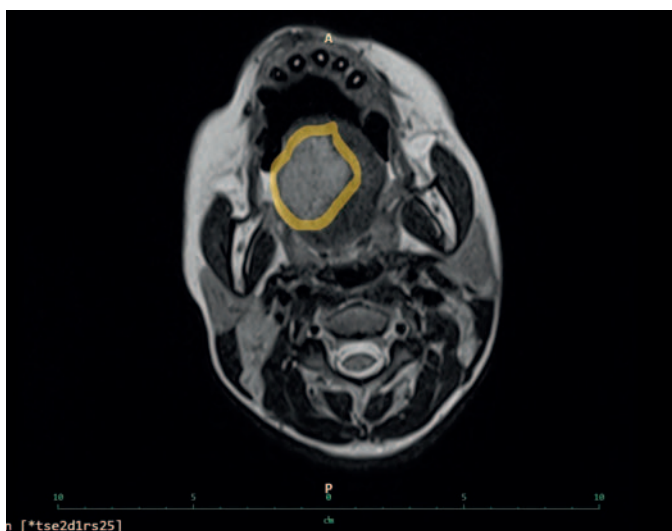
## KAZUISTIKA

Prezentujeme případ jedenáctiletého chlapce, u něhož byla diagnóza KID syndromu stanovena již v kojeneckém věku na základě charakteristického multisystémového postižení a výsledku molekulárně genetického vyšetření s potvrzením *de novo* mutace v genu *GJB2*. Na naší kliniku byl pacient přijat pro výraznou bolestivost v oblasti jazyka s nemožností perorálního příjmu. Bolest v dutině ústní a při polykání trvala zhruba pět dní, jiné obtíže neudával. Při fyzikálním vyšetření byla patrná rozsáhlá, palpačně tuhá rezistence v oblasti

jazyka, která zasahovala více než jednu třetinu jeho celkového objemu. Povrch jazyka byl bělavě povleklý a vykazoval četné erozivní léze. Vedle toho byl evidentní vyšší počet zubních výplní, resp. zvýšená kazivost chrupu. U chlapce byly také patrné další projevy základního onemocnění. Pro těžkou nedoslýchavost měl zaveden kochleární implantát vpravo, v jehož okolí byla patrná macerovaná kůže. Povšechně dominovala ichtyotická ztlustělá pokožka s hyperkeratotickými projevy (obr. 2), výrazné prořídnutí kštice a onychodystrofie nehtů horních i dolních končetin. V levé axile byla pokožka erodovaná a na plosce pravé nohy byla přítomna ragáda s mírnou serózní sekrecí. Oční nález odpovídal keratitidě s leukokorií.

Chlapec byl v důsledku bolesti výrazně omezen nejen v příjmu tekutin a stravy, ale i v komunikaci. Byl hraničně hydratovaný, bez horečky či jiných známek akutního infekčního onemocnění. Vstupní laboratorní vyšetření neprokázala žádné významné patologické odchylky a zánětlivá aktivita byla nízká.

Vzhledem k předpokládanému zánětu jazyka byla zahájena antibiotická parenterální terapie klindamycinem. Pro svůj antiedematózní účinek byly přechodně také podávány glukokortikoidy a chlapec byl adekvátně analgetizován. S ohledem na výrazně redukováný perorální příjem stav vyžadoval enterální a doplňkovou parenterální výživu. Současně byla ponechána chronická medikace pacienta, která zahrnovala celkovou antitymektika, antibiotické oční kapky, lokální oční imunosupresiva, lokální emoliencia a keratolytika. Ze stěrů odebraných z kožních lézí a z dutiny ústní byl následně kultivačně prokázán *Staphylococcus aureus*.



Obr. 5: Zobrazení hlavy prezentovaného pacienta metodou magnetické rezonance (transverzální řez, T2 vážené snímky). Je patrný infiltrát jazyka ve střední linii o rozměrech 37 × 23 × 24 mm (barevně označeno) s centrálně kolikvovanou složkou velikosti 14 × 21 mm. Zdroj: Klinika radiologie a nukleární medicíny 3. LF UK a FNKV



Obr. 6: Zobrazení hlavy a krku prezentovaného pacienta metodou magnetické rezonance (sagitální řez, T2 vážené snímky). Je patrný infiltrát jazyka ve střední linii o rozměrech 37 × 23 × 24 mm (barevně označeno) s centrálně kolikvovanou složkou velikosti 14 × 21 mm. Zdroj: Klinika radiologie a nukleární medicíny 3. LF UK a FNKV

Během hospitalizace byl chlapec stav konzultován specialisty napříč různými obory. Kožní nález byl hodnocen jako stacionární a nevyžadoval úpravy dosavadní medikace. Pacient podstupoval pravidelná kontrolní otorinolaryngologická vyšetření, nicméně i přes zavedenou antibiotickou terapii nedocházelo k významnému zlepšení. Proto byla doplněna magnetická rezonance hlavy a krku, která odhalila infiltrát jazyka ve střední linii o rozměrech 37 × 23 × 24 mm s centrálně kolikvovanou složkou velikosti 14 × 21 mm (obr. 5 a 6). Současně byla popsána spádová bilaterální krční lymfadenopatie. Vzhledem k nutnosti odlišení abscesu od malignity byla následně otorinolaryngologem v celkové anestezii provedena biopsie jazyka, která bohužel nepříznivou diagnózu potvrdila. Histopatologicky byl prokázán dlaždicobuněčný karcinom jazyka (grade 2, s keratinizací, p16 negativní). Na základě stanovené diagnózy chlapec následně podstoupil na specializovaném pracovišti dětské otorinolaryngologie totální glosektomií s oboustrannou disekcí krčních lymfatických uzlin, s plastikou spodiny dutiny ústní volným lalokem z předloktí.

Během výkonu byla navíc zavedena tracheostomie a gastrostomie. Pooperační průběh byl komplikován protrahovaným hojením operačních ran v důsledku infekce *Pseudomonas aeruginosa*. Po nasazení cílené antibiotické léčby v kombinaci s lokální terapií došlo k uspokojivému zhojení. Vzhledem k lalokové plastice pacient dlouhodobě užívá antiagregační léky, analgezie je zajištěna pomocí transdermální opiátové náplasti. Alimentace je v současné době primárně zajištěna cestou perkutánní endoskopické gastrostomie, zároveň je však chlapec schopen perorálně přijímat tekutiny bez klinických známek aspirace. Fonace je zachována na dobré úrovni, a to i při zavedené tracheostomické kanyli. Na základě definitivního histopatologického nálezu je

u pacienta indikována adjuvantní onkologická léčba s kurativním záměrem. Dlouhodobá prognóza pacienta je však vzhledem k základnímu onemocnění a rozsahu nádoru nepříznivá.

## DISKUSE

Kauzální léčba pro pacienty s KID syndromem neexistuje. Nemocným lze nabídnout pouze léčbu symptomatickou. Do očí je možno profylakticky podávat antibiotické oční kapky, lubrikační a hydratační oční gely, případně lze korigovat refrakční vadu. Ke zlepšení stavu pokožky jsou využívána emoliencia a keratolytika, případně celkové retinoidy (acitretin).<sup>(1,4)</sup> Senzorineurální porucha sluchu může být kompenzována implantací kochleárního implantátu.<sup>(5)</sup> V indikovaných případech je součástí terapie i podávání lokálních či systémových antimykotik nebo antibiotik. Zásadní roli však hraje dlouhodobé a multioborové sledování, a to nejen kvůli progresi onemocnění, ale zejména z důvodu rozvoje infekčních komplikací, které jsou pro tento syndrom charakteristické. Také malignizace kožních nebo slizničních lézí představuje jeden z nejobávanějších projevů.

Spinocelulární (dlaždicobuněčný) karcinom, označovaný též jako spinaliom, představuje raritní nádorové onemocnění dětského věku. Častější je právě u jedinců s predisponujícím onemocněním kůže, například při xeroderma pigmentosum či epidermolysis bullosa.<sup>(6)</sup> Může se projevit červenými či hyperkeratotickými kožními nebo slizničními ložisky nebo jako nehojící se rána či hmatná rezistence. V pozdějších fázích může mokvat nebo krváčet. Včasná diagnostika může mít zásadní dopad na terapeutické možnosti i celkovou prognózu, která však u pokročilých forem

onemocnění zůstává nepříznivá. Léčba je většinou chirurgická. Jedním ze stěžejních kritérií pro rozhodování je biologická aktivita spinaliomu. Vzhledem k tomu, že většina spinaliomů vzniká na chronických ranách horních a dolních končetin, je mnohdy zvažována amputace končetiny. Jedná se sice o správný léčebný záměr, vzhledem k věku jedince je však velmi radikální.<sup>(7)</sup> Obdobně i nádory jazyka jsou v pediatrické populaci raritní. Pokud se vyskytnou, jedná se nejčastěji o adolescenty. Kromě nejčastějšího spinaliomu se může jednat také o rabdomyosarkom. Léčba je primárně chirurgická, nicméně prognóza je obvykle nepříznivá.<sup>(8)</sup>

U KID syndromu dochází k narušení tzv. gap junctions a buněčné komunikaci epitelu. Následně se rozvíjí chronický zánět a defekty v kožní a slizniční bariéře.<sup>(9)</sup> Tyto mechanismy jsou považovány za klíčové faktory zvyšující riziko maligní transformace, zejména pro vznik dlaždicobuněčného karcinomu kůže a sliznic.<sup>(10)</sup> Presentovaný případ je mimořádně závažný především vzhledem k extrémně nízkému věku nemocného. V pediatrické populaci je naprostá většina slizničních lézí v dutině ústní benigního charakteru. Karcinomy se zde vyskytují převážně v dospělosti a jejich výskyt je úzce spojen s expozicí tabáku a alkoholu nebo s papilomavirovou infekcí.<sup>(11)</sup> U pacientů s KID syndromem se malignita objevuje bez přítomnosti klasických rizikových faktorů a často již v dětském či adolescentním věku. Dostupné kazuistiky popisující dlaždicobuněčný karcinom jazyka u dětí s KID syndromem ukazují na agresivní biologické chování nádoru, rychlou progresi a častý vznik na podkladě dlouhodobě přítomných leukoplakií, erytroplakií nebo chronických fisur jazyka.<sup>(12)</sup> Tyto léze mohou být klinicky obtížně odlišitelné od již přítomných chronických změn, které jsou běžným projevem samotného syndromu, což často vede k pozdnímu stanovení diagnózy.

Z patogenetického hlediska se u KID syndromu uplatňuje koncept tzv. field cancerization, kdy je celý epitel dutiny ústní geneticky a funkčně alterován a tím pádem je náchylný k dysplastickým, resp. maligním změnám.<sup>(13)</sup> To vysvětluje nejen časný vznik karcinomu, ale i možnost víceroziskového postižení a vyšší riziko recidiv. Mutace v genu pro connexin 26 navíc pravděpodobně ovlivňují buněčnou proliferaci, apoptózu a odpověď na zánětlivé podněty, čímž podporují nádorovou progresi.<sup>(9)</sup> Z klinického hlediska popsaná kazuistika zdůrazňuje nutnost dispenzarizace pacientů s KID syndromem, a to již od dětského věku. Jakákoli nově vzniklá, progredující nebo nehojící se léze jazyka či jiné části orální sliznice a kůže by měla být považována za podezřelou a měla by vést k časné histologické verifikaci.<sup>(14)</sup> Časně stanovená diagnóza představuje hlavní prognostický faktor ovlivňující přežití i funkční výsledek léčby. Proto všichni pacienti s KID syndromem vyžadují důslednou léčbu chronických infekcí a multidisciplinární pečlivou celoživotní dispenzarizaci zahrnující dermatologa, oftalmologa, stomatologa, otorinolaryngologa, onkologa, klinického genetika a pediatra.

## ZÁVĚR

Výše popsané kazuistické sdělení zdůrazňuje nejen komplexnost syndromu KID s nutností dlouhodobého sledování, ale také potřebu multidisciplinární spolupráce. Na závažné riziko vzniku maligních nádorů kůže a sliznic je nutno myslet u všech pacientů s genodermatózním onemocněním. Kazuistika také poukazuje na fakt, že i u dětských pacientů může malignita imitovat zánětlivé postižení dutiny ústní, zejména u jedinců s chronickým poškozením kožně-slizniční bariéry a dlouhodobou kolonizací patogenními mikroorganismy. |

## LITERATURA

1. **Dey VK, Saxena A, Parikh S.** KID syndrome: a rare genodermatosis. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11(1): 116–118.
2. **Wolfe CM, Davis A, Shaath TS, et al.** Visual impairment reversal with oral acitretin therapy in keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *JAAD Case Rep* 2017; 3(6): 556–558.
3. **Iossa S, Marciano E, Franzé A.** GJB2 gene mutations in syndromic skin diseases with sensorineural hearing loss. *Curr Genomics* 2011; 12(7): 475–485.
4. **Gonzalez ME, Tlougan BE, Price HN, et al.** Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Dermatol Online J* 2009; 15(8): 11.
5. **Al Fahaad H.** Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: first affected family reported in the Middle East. *Int Med Case Rep J* 2014; 7: 63–66.
6. **Bučková H.** Genodermatózy. In: Kubáčková K (ed.). *Vzácná onemocnění v kostce*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta 2014: 58–73.
7. **Vokurková J, Košíková O, Fiala M, et al.** Epidermolysis bullosa z pohledu plastického chirurga. *Dermatol Praxi* 2015; 9(4): 162–164.
8. **Jiang Z, Yao X, Lou Y, et al.** Prognostic factors of tongue cancer in children and adolescents: a SEER population-based study. *Head Neck* 2024; 46(11): 2798–2805.
9. **Richard G.** Connexins: a connection with the skin. *Exp Dermatol* 2000; 9(2): 77–96.
10. **Coggshall K, Farsani T, Ruben B, et al.** Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: a review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(1): 127–134.
11. **Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA.** Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med* 2004; 33(9): 525–532.
12. **Harirchi I, Hakimian S, Kiamosavi S, et al.** Childhood tongue squamous cell carcinoma. *J Res Med Sci* 2012; 17(5): 495–497.
13. **Mohan M, Jagannathan N.** Oral field cancerization: an update on current concepts. *Oncol Rev* 2014; 8(1): 244.
14. **Oliver RJ, Dearing J, Hindle I.** Oral cancer in young adults: report of three cases and review of the literature. *Br Dent J* 2000; 188(7): 362–365.