

Česká dermato- venerologie

2019/1

TÉMA
ČÍSLA

Mykózy

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Lineární IgA
bulózní dermatóza

str. 39

Dermatitis herpetiformis –
Duhringova choroba

str. 45

NOVINKY V TERAPII

Preexpoziční profylaxe HIV

str. 56

KAZUISTIKA

Bližší nespecifikovaný
T-buněčný lymfom –
s rozsáhlou mutilací obličeje

str. 60

Časopis je zařazen do Seznamu
recenzovaných neimpaktovaných periodik
vydáváných v České republice.



HISTOLOGICKÝ A KLINICKÝ OBRAZ
PITYRIASIS VERSICOLOR

mladá fronta

Komplexní léčba. Velká důvěra.

- Každý druhý pacient dosáhne PASI 75 po 4. týdnech léčby¹
- 8 z 10 pacientů dosáhne PASI 90 v 16. týdnu léčby¹
- Dlouhodobá účinnost až po dobu 5 let²
- Příznivý bezpečnostní profil, žádné nové bezpečnostní signály až po dobu 5 let²
- Prokázaná účinnost v léčbě psoriatické artritidy, křtčicové, nehtové a palmoplantární psoriázy³⁻⁷

To je Cosentyx[®]

SCHVÁLEN K LÉČBĚ:

ložiskové psoriázy³
 psoriatické artritidy³
 ankylozující spondylitidy³



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru • **Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje secukinumabum 150 mg v 1 ml. **Indikace:** Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Přípravek Cosentyx, samotný nebo v kombinaci s metotrexátem, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila adekvátní odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky. Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu. **Dávkování:** **Ložisková psoriáza:** Doporučená dávka je 300 mg secukinumabu ve formě subkutánní injekce s iničiálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. **Psoriatická artritida:** U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti-TNF α (IR), je doporučená dávka 300 mg ve formě subkutánní injekce s iničiálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. * Dávka může být zvýšena na 300 mg na základě klinické odpovědi. **Ankylozující spondylitida:** Doporučená dávka je 150 mg ve formě subkutánní injekce s iničiálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. **Kontraindikace:** Těžké reakce z precitlivlosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění/varování:** Opatrnosti je zapotřebí, pokud se uvažuje o použití přípravku Cosentyx u pacientů s chronickou infekcí nebo opakovanou infekcí v anamnéze. Pacienti je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující přítomnost infekce. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné pacienta pečlivě sledovat a nepodávat přípravek Cosentyx, dokud infekce neodezní. Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku Cosentyx pacientům se závažným onemocněním střev, včetně Crohnovy choroby. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiné závažné alergické reakce, musí se podávání přípravku Cosentyx okamžitě přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Živé vakcíny nesmí být podávány současně s přípravkem Cosentyx. Ve studiích s lupénkou nebyly vyhodnocovány bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo fototerapií. **Interakce:** Ve studiích u subjektů s ložiskovou psoriázou nebyly pozorovány interakce mezi secukinumabem a midazolamem (substrát CYP3A4). Při současném podávání přípravku Cosentyx s metotrexátem (MTX) a/nebo s kortikosteroidy nebyly v artritických studiích (včetně pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou) pozorovány žádné interakce. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 20 týdnů od ukončení léčby používat účinnou metodu kontracepce. Podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se secukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům secukinumabu na kojene dítě je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Cosentyx. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích. Časté: Orální herpes, rinorea, diareja. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. V případě nutnosti může být Cosentyx jednorázově uchován nechlazený po dobu maximálně 4 dní při pokojové teplotě nepřesahující 30 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednorázová předplněná injekční stříkačka vložená do pera SensoReady, balení obsahuje 2 předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/14/980/005. **Datum registrace:** 15.1.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 23.10.2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.** * Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. * * Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. Thaci D, et al: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(3):400-9. 2. Bissonnette R, et al: Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Sep;32(9):1507-1514. 3. SPC Cosentyx, datum poslední revize 23.10.2018. 4. Kavanaugh A, et al: Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Mar;69(3):347-355. 5. Gottlieb A, et al: Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):70-80. 6. Bagel J, et al: The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):667-674. 7. Reich K, et al. Poster presented at Winter Clinical Dermatology Conference 2017.



Milé kolegyně, milí kolegové,
9. ledna 2009 byla založena Česká akademie dermatovenerologie, z. s., oslavila tedy právě 10 let. Zda je to málo nebo hodně, musíte posoudit vy, naši členové. Stejně jako to, zda máme v naší činnosti pokračovat a zda máme vymýšlet nové aktivity. Historii naší Akademie bychom mohli popsat čísly - 770 členů (včetně 17 českých a 17 zahraničních čestných členů), 31 čísel časopisu Česká dermatovenerologie, 33 odborných akcí (10 národních dermatologických kongresů, 3 venerologické kongresy, 14 dermatohistopatologických kurzů, 3 letní školy - venerologie, autoimunitní nemoci, celková terapie - kongres interdisciplinární dermatologie, 20th Alpe-Adria-Danube Congress of the Sexually Transmitted Diseases and Infections of the Skin, 10th International Congress of Dermatology pořádaný The International Society of Dermatology) - nebo i granty pro rezidenty k účasti na národních a mezinárodních kongresech, vyčíslením členských poplatků v EADV a dalších organizacích atd. Tato čísla však znamenají jedno - náplní Akademie je jedním slovem vzdělávání.

Tento rok naše vzdělávací počiny dovršíme společným dílem - česko-slovenskou učebnicí Klinická dermatovenerologie. Podílelo se na ní 64 autorů ze všech českých a dvou slovenských dermatovenerologických klinik i z dalších pracovišť. Po dvou letech společného úsilí vznikla kniha s takového rozsahu, jaký u nás ještě nebyl. Dosud nejobsáhlejší učebnicí je překlad knihy Dermatológia a venerológia

od autorského kolektivu Brauna-Falca, Plewiga a Wolffa s rozsahem 1475 stran, jejíž první slovenské a české vydání vyšlo v roce 2001. Poslední kompletní učebnicí vydal profesor Štork (ŠTORK J., et al. Dermatovenerologie, 502 stran) v roce 2008 a 2014.

Sama se dobře pamatuji na všechny české monografie, ze kterých jsem se učila a které jsem si i všechny koupila, dokud jsme neměli možnost mít i knihy zahraniční. První ze zahraničních knih, dermatopatologii Leverovu, jsem si z velké části ručně během svého pobytu ve Vídni opsala, protože jsem na ni neměla peníze. V minulosti mne před psaním učebnice varoval můj bývalý přednosta, profesor Barták: „Jen ať vás nenapadne psát knihu,“ - jako by to říkal dnes. Také vzpomínám na rok, tuším 1996, kdy jsem na dermatohistopatologickém meetingu v Curychu ukázala profesoru Bernie Ackermanovi svůj návrh klasifikace kožních nemocí. Donutil mne tehdy k slzám - návrh přečetl a komentoval ho před profesorem Johnem Maizem slovy jako: „Podívej se, Johne, tohle má být nová česká učebnice - to je přece nesmysl třídit dermatózy podle etiopatogeneze, když je příčina 80 % nemocí neznámá...“ Tato kritika mne na řadu let vyléčila z chuti něco napsat a popravdě řečeno jsem neměla řadu let na nic takového ani čas.

Myslela jsem si, že národní učebnice jsou v době, kdy si může každý lékař koupit jakoukoli knihu zahraniční, přežitkem. Moji mladí kolegové na klinice (což jsou všichni) mne ale přesvědčili, že se jim špatně učí z cizojazyčných zdrojů a že mimo jiné potřebují českou terminologii k atestaci. A také mi slíbili, že mi pomohou... Usoudila jsem, že mají pravdu a že místo energie věnované organizaci odborných akcí je načase vytvořit něco, co bude mít déletrvající hodnotu.

Nejdelší bylo rozhodnutí a kupodivu začátek. Asi půl roku jsem hledala vzory k rozdělení jednotlivých kapitol, žádné dělení mi nepřipadalo logické, možná i pro negativní zážitek s profesorem Ackermanem. Nejprve jsem si řekla, že použiji dělení

podle Jean Bolognia, protože ji osobně velmi dobře znám a vím, jak je to logicky uvažující žena, jejíž učebnice se mi moc líbí. Ale nakonec jsem zvolila klasifikaci Fitzpatrickovy Dermatology in General Medicine. Napsala jsem obsah, rozeslala jsem ho kolegům a čekala jsem, jakou kapitolu si vyberou a napíší. Postupně bylo jasné, že se bude hodit každý, kdo bude ochoten zpracovat své téma, přibývalo spoluautorů. A v lednu 2017 mne napadlo oslovit kolegy za Slovenska. Reagovali velmi pozitivně a spontánně. Nyní zbývají korektury, rejstřík, čtení textů stále dokola. Věřím, že se vše stihne do naplánovaného data. Chtěla bych již nyní všem spoluautorům poděkovat za odvalu pustit se do tohoto projektu a dokončit ho.

Knihu vydává Česká dermatovenerologie v nakladatelství Mladá Fronta. Dovolují si vás všechny pozvat na její křest 24. května 2019 do Rudolfovy galerie Pražského hradu. Křest bude současně sympoziem, na které jsem pozvala přednášet všechny profesory a přednosta dermatovenerologických klinik z Čech, Moravy, Slezska a Slovenska. Poprosila jsem je, aby se podělili o vývoj poznatků v oblastech, jimž se celý svůj profesní život věnují. Věřím, že bude zajímavé slyšet najednou ty, kteří udávají směr oboru v našich dvou státech. A protože témata jsou osobně vybraná přednášejícími, bude to opravdu „my DERMATOLOGY“.

Počet míst v Rudolfově galerii je omezen, proto pokud se chcete zúčastnit sympozia a křtu knihy, neváhejte se přihlásit co nejdříve na stránkách www.dermasymposium.cz.

Těším se na vás.

Jana Hercogová



SUCCUS	5	SUCCUS	5
CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ		CONTINUOUS EDUCATION	
Krajnáková, T. Mykotické infekce kůže a sliznic	8	Krajnakova, T. Mycotic infections of the skin	
Sýkorová, T. Hluboké mykózy	28	and mucous membranes	8
POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ		Sykorova, T. Deep mycosis	28
Salavec, M. Lineární IgA bulózní dermatóza	39	POSTGRADUATE EDUCATION	
Salavec, M., Boštíková, N. Dermatitis herpetiformis –	45	Salavec, M. Linear IgA bullous dermatosis	39
Duhringova choroba	45	Salavec, M., Bostikova, N. Dermatitis herpetiformis –	45
Salavec, M., Boštíková, N. Těhotenský pemfigoid –	53	Duhring's disease	45
pemphigoid gestationis	53	Salavec, M., Bostikova, N. Pemphigoid gestationis	53
DERMATOLOGIE – NOVINKY V TERAPII		DERMATOLOGY – NEW POSSIBILITIES IN THE THERAPY	
Veselý, D. Preexpoziční profylaxe HIV	56	Vesely, D. Pre-exposure prophylaxis for HIV	56
KAZUISTIKA		CASE REPORT	
Bočková J., Horažďovský J., Kristlová H., Mrázová I.,		Bockova, J., Horazdovsky, J., Kristlova, H., Mrazova, I.,	
Pirnos J. Blíže nespecifikovaný T-buněčný lymfom	60	Pirnos, J. Near-unspecified T-cell lymphoma	
s rozsáhlou mutilací obličeje	60	with extensive facial mutilation	60
ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE		CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS	
Česká akademie dermatovenerologie 2019	63	Czech Academy of Dermatovenerology 2019	63
VĚDOMOSTNÍ TEST	65	TEST	65

Foto na obálce:
doc. MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D., Bioptická laboratoř s. r. o., Plzeň (histologie),
klinické foto z archivu Dermatovenerologické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Nemocnice Na Bulovce



Česká dermato- venerologie

PŘEDSEDKYNĚ REDAKČNÍ RADY
prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

ŠÉFREDAKTORKA MUDr. Michaela Lízlerová
REDAKTORKA Mgr. Barbora Hladíková

REDAKČNÍ RADA

MUDr. Jan Ernest, Ph.D., prof. MUDr. Jan Janda, CSc.,
MUDr. Aleš Herman, Ph.D., doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.,
prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc., doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.,
prof. MUDr. Michal Michal, prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., doc.
MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

Prof. Gjorgij Gocev, MD (Skopje, Makedonie), prof. Andreas
Katsambas, MD (Atény, Řecko), prof. Torello Lotti, MD (Roma,
Itálie), prof. Miloš Nikolić, MD (Belgrade, Srbsko), prof. Juraj
Pěč, MD (Martin, Slovensko), prof. Jacek Szepletowski, MD
(Krakov, Polsko), prof. Mirna Šitum, MD (Zagreb, Chorvatsko),
Pedrag Stilet, MD (Budva, Černá Hora),
prof. Kenneth Tomecki, MD (Cleveland, USA)

GRAFICKÁ ÚPRAVA Jan Borovka

INZERCE DIVIZE MEDICAL SERVICES Ing. Kristína Kupcová
tel. 225 276 355, e-mail: kupcova@mf.cz

mladá fronta

GENERÁLNÍ ŘEDITEL Ing. Jan Mašek

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES Karel Novotný, MBA

DTP

Martin Šprunk (vedoucí), Zdeněk Němec, Petr Novák

MARKETING A DISTRIBUCE

ředitel marketingu a distribuce: Jaroslav Aujezdský
Brand Manager: Petra Trojanová
ředitelka výroby: Monika Šnaidrová

VYDÁVÁ Mladá fronta a. s. www.mf.cz

ADRESA REDAKCE:

Česká dermatovenerologie, Mezi Vodami 1952/9
143 00 Praha 4, tel. 225 276 378, 225 276 379
sekretariát: 225 276 111, fax 225 276 222
e-mail: lizlerova@mf.cz, hladikova@mf.cz, pm@mf.cz

DISTRIBUCE

Předplatné pro ČR vyřizuje: SEND Předplatné, spol. s r.o.,
Ve Žlíbku 1800/77, hala A3, 193 00 Praha 9
Tel.: 225 985 225, Mobil: 777 330 370
Email: mf@send.cz, www.send.cz

OBJEDNÁVKY DO ZAHRANIČÍ:

Mediaservis s. r. o., Zákaznické centrum
Videňská 995/63, 639 63 Brno
tel. +420 532 165 165, e-mail: export@mediaservis.cz

OBJEDNÁVKY DO SR:

Mediaprint Kapa Pressegrasso, a. s.,
oddelenie inej formy predaja, P. O. Box 183,
Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/444 588 21, 16,
fax 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost
za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.
Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem
se řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro předplatitele.
Předplatné se automaticky prodlužuje.
Časopis je indexován v Bibliographia medicaechoslovaca.
Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných
neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

Tisk GRAFOTECHNA PLUS s. r. o.

Časopis vychází 28. 2. 2019
číslo 1/2019, ročník 9
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze
se souhlasem vydavatele.



SPIRONOLAKTON JAKO ANTIANDROGENNÍ TERAPIE HIDRADENITIS SUPPURATIVA

Hidradenitis suppurativa (HS) neboli acne inversa je zánětlivé chronické onemocnění charakterizované tvorbou nodulů, sinusů a abscesů v intertriginózní lokalizaci. Subjektivně je doprovází bolestivost. Je považováno za poruchu imunitní, poruchu bakteriálního osídlení a následek folikulární okluze. Hormonální ovlivnění nemoci je zřejmé z většího výskytu u žen, začátku v pubertě, zlepšení v menopauze atd. Spironolakton je antagonist androgenu, používá se k léčbě některých hormonálních poruch – hirsutismu, akné, androgenní alopecie.

Autoři práce se rozhodli zjistit, zda spironolakton zlepší klinický nález a bolest u nemocných s HS. Prostudovali záznamy pacientů z let 2000–2017, kteří byli léčeni v Beth Israel Deaconess Medical Center. Jednalo se o 145 nemocných, z toho bylo 136 žen. 69 bylo vyloučeno z hodnocení, 67 žen bylo zařazeno do sledované skupiny, ale 21 z nich se nedostavilo ke kontrole. U sledovaných 46 pacientek se onemocnění objevilo průměrně v 35,1 letech, průměrný BMI byl 34,8. Nejčastějšími komorbiditami byly psychiatrické diagnózy (33 %), akné (22 %), syndrom polycystických ovaríí (17 %) a u 6 nemocných se HS vyskytla v rodině. Před podáním spironolaktonu byli pacienti léčeni průměrně 83 % antibiotiky, biologiky (4 %) a retinoidy (2 %). Spironolakton byl podáván v denní dávce 25–200 mg (průměr 71,7 mg), průměrná doba léčby byla 7,1 měsíce (0,75–28 měsíců).



Výsledky. Po léčbě došlo k signifikantnímu zlepšení klinického obrazu HS – zmírnila se bolest, počet lézí a HS-PCA (Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment) skóre, ale nedošlo k ovlivnění Hurleyovy škály (I–III) ani počtu sinusů. Výsledky léčby neovlivnilo dávkování spironolaktonu, který byl dobře tolerován. 7 pacientek mělo nežádoucí lékové reakce (nauzeu, citlivost prsů, závratě, poruchy při močení). Jen dvě pacientky léčbu pro nežádoucí účinky ukončily.

V předcházejících studiích byl spironolakton použit v dávkování 100–125 mg denně. V této studii bylo dosaženo srovnatelných výsledků s nižším dávkováním. Spironolakton může být léčebnou alternativou u žen s HS.

GOLBARI, NM., PORTER ML., KIMBALL, AB. *Antiangrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa.* J Am Acad Dermatol, 2019, 80, p. 114–119.

METHOTREXÁT V LÉČBĚ ALOPECIA AREATA: SOUHRN A METAANALÝZA

Alopecia areata (AA) je nejčastější alopecie, postihuje děti i dospělé. Je to spontánně regredující onemocnění, až u poloviny nemocných dochází během 12 měsíců k recidivě projevů. Léčba AA je problematická, jen asi u pětiny pacientů dojde ke kompletnímu zhojení. Jednotná doporučení k léčbě AA chybí. Terapie zahrnuje topické a systémové kortikosteroidy, topický takrolimus, imunoterapii, fototerapii a inhibitory Janus kinázy (tofacitinib, ruxolitinib). Autoři článku si dali za cíl určit účinnost methotrexátu v monoterapii, v kombinaci s kortikosteroidy a porovnat účinnost u dětí a u dospělých.



Provedli metaanalýzu k 5. květnu 2018 v dostupných databázích, studie byly statisticky vyhodnoceny. Celkem se jednalo o 459 publikovaných studií, ze kterých bylo vybráno k následnému hodnocení 29, z toho po uplatnění selekčních kritérií zbylo 16 prací. Methotrexát byl podáván v různém dávkování, dobrá odpověď byla pozorována u 63 % pacientů, kompletní u 36 %. Nárůst vlasů začíná za 3 měsíce a kompletní vlasový porost je přítomen za 6–12 měsíců. Methotrexát je účinnou alternativou nebo doplňkem v léčbě těžké AA kortikosteroidy u dětí i dospělých.

PHAN, K., RAMACHANDRAN, V., SEBARATNAM, DF. *Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis.* J Am Acad Dermatol, 2019, 80, p. 120–127.

TOPICKÝ GLYKOPYRRONIUM TOSYLÁT V LÉČBĚ PRIMÁRNÍ AXILÁRNÍ HYPERHIDRÓZY: VÝSLEDKY ZE TŘETÍ FÁZE RANDOMIZOVANÝCH STUDIÍ ATMOS-1 A ATMOS-2

Prevalence hyperhidrózy v USA je 4,8 %, vliv hyperhidrózy na kvalitu života je dobře znám. V terapii se využívají chirurgické i nechirurgické metody (antiperspiranty, onabotulinum toxin A, anticholinergika, termální ablace nebo chirurgická excize, iontoforéza). Jen dvě metody byly schváleny FDA do roku 2018 – onabotulinum toxin A a termální ablace mikrovlnným přístrojem. Glykopyrronium tosylát (v koncentraci 2,4 %) je topické anticholinergikum schválené FDA 29. 6. 2018 pro léčbu primární axilární hyperhidrózy u nemocných starších 9 let.

ATMOS-1 a ATMOS-2 byly randomizované, dvojité zaslepené, vehikulem kontrolované studie, které trvaly 4 týdny. Studie probíhaly v USA a v Německu. Celkem bylo zařazeno 344 pacientů do studie ATMOS-1 a 353 do studie ATMOS-2. 2,4% glykopyrronium tosylát aplikovaný po dobu 4 týdnů prokázal signifikantní snížení tíže pocení a produkce potu. Většina nežádoucích vedlejších reakcí (mydriáza, suchost rtů) byla přechodná a reverzibilní, řešitelná přerušením aplikace studovaného léčiva. Glykopyrronium tosylát je novou léčebnou možností primární axilární hyperhidrózy u pacientů starších 9 let.

GLASER, DA., et al. *Topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: Results from the ATMOS-1 and ATMOS-2 phase 3 randomized controlled studies.* J Am Acad Dermatol, 2019, 80, p. 128–138.

IDENTIFIKACE RIZIKOVÝCH PACIENTŮ POMOCÍ EXPRESE 31-GENU MEZI SUBPOPULACÍ NERIZIKOVÝCH NEMOCNÝCH PODLE STANDARDNÍCH KRITÉRIÍ

Kožní melanom je hlavní příčinou úmrtí na kožní maligní tumor. Posouzení rizika recurence a úmrtí je založeno na doporučeních AJCC (The American Joint Committee on Cancer), tj. tloušťka nádoru podle Breslowa a přítomnost ulcerace. Dříve publikované studie prokázaly klinický význam testu exprese 31-genu (31-GEN) v určení biologické povahy nádoru a přesnosti predikce metastáz kožního melanomu. Tento test dělí pacienty do několika kategorií – 1A s nejmenším rizikem, 1B/2A se středním rizikem a 2B s nejvyšším rizikem. Autoři studie z 18 center shromáždili archivované

parafinové bloky od pacientů s kožními melanomy shromážděné mezi lety 1998–2014 a s nejkratší dobou sledování 5 roků. Každý vzorek byl vyšetřen testem 31-GEN.



Malignní melanom, Breslow 0,6 mm

Výsledky. Bylo zhodnoceno 690 případů. Test 31-GEN byl schopen odhalit podskupinu pacientů se stadiem I-IIA s významným rizikem recurence melanomu a úmrtí, byl to jediný nezávislý parametr (nemocní kategorie 2B měli přežití v souvislosti s melanomem podobné jako ve stadiu T3b, zatímco nemocní třídy 1A měli délku přežití jako pacienti s T1a nádory). Autoři shrnují, že test 31-GEN je nezávislým, nejsilnějším prognostickým faktorem ve srovnání se současně užívanými staging hledisky. Péče o pacienty s pozitivním 31-GEN testem má být individuální, s vyšší četností kontrol, než by odpovídalo klasickému staging systému.

GASTMANN, BR., et al. *Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria.* J Am Acad Dermatol, 2019, 80, p. 149–157.

DUPILUMAB NEOVLIVŇUJE VAKCINAČNÍ IMUNITU: RANDOMIZOVANÁ, PLACEBEM KONTROLOVANÁ STUDIE U DOSPĚLÝCH SE STŘEDNĚ TĚŽKOU AŽ TĚŽKOU ATOPICKOU DERMATITIDOU

Atopická dermatitida (AD) postihuje až 20 % dětí a 10 % dospělých. Imunitní porucha u AD je charakterizována převahou Th2-lymfocytů a zvýšenou expresí cytokinů IL-4 a IL-13. Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka proti IL-4 (podjednotce α receptoru), která inhibuje IL-4 a IL-13. Dupilumab prokázal účinnost v léčbě středně těžké a těžké AD, astmatu, chronické sinusitidy s nosními polypy a eozinofilní ezofagitidy a byl schválen v EU, USA, Japonsku i dalších zemích. Randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie 2. fáze byla provedena v USA v letech 2014–2015. Pacienti byli randomizováni 1 : 1, dostávali dupilumab 300 mg s. c. nebo placebo každý týden po dobu 16 týdnů. V týdnu 12 dostali pacienti neživou vakcínu obsahující toxoid tetanu a difterie s acelulární vakcínou pertusse (Tdap 0,5 ml, Adacel) a neživou kvadrivalentní meningokokovou polysacharidovou vakcínu (MPSV4 0,5 ml, Menomune). Výsledky. Z 243 pacientů bylo do studie 194 zařazeno, 178 jich studii dokončilo. Imunitní odpověď byla podobná v obou skupinách. Dupilumab významně snížil celkovou hladinu IgE a příznivě ovlivnil AD. Nežádoucí reakce zahrnovaly konjunktivitidu (skupina pacientů s dupilu-



Atopická dermatitida

mabem) a exacerbací AD (placebo skupina). Dupilumab nemá vliv na imunitní odpověď po očkování.

BLAUVELT, A., et al. *Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol, 2019, 80, p. 158–167.

Výběr a překlad
prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.



HYRIMOZ[®]

ADALIMUMAB SANDOZ



Zkrácená informace o přípravku Hyrimoz:

Název přípravku: Hyrimoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Hyrimoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg. Jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg. **Indikace:** Revmatoidní artritida. Juvenilní idiopatická artritida. Axiální spondylartritida. Psoriatická artritida. Psoriáza. Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů. Hidradenitis suppurativa. Crohnova choroba. Crohnova choroba u pediatrických pacientů. Ulcerózní kolitida. Uveitida. Uveitida u pediatrických pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem Hyrimoz má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě Indikovaných onemocnění. Pacienti léčení přípravkem Hyrimoz musí být vybaveni informační kartičkou pacienta. Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Hyrimoz aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné. Přípravek se aplikuje subkutánně. Přípravek Hyrimoz je k dispozici pouze jako předplněná injekční stříkačka o obsahu 40 mg a předplněné pero o obsahu 40 mg. Není proto možné podávat přípravek Hyrimoz pacientům, kteří vyžadují menší než plnou dávku 40 mg. Pro podrobný rozpis dávkování a dávkovací režimy u jednotlivých indikací čtěte úplnou verzi SPC přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce. Středně těžké až těžké srdeční selhání. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Upozornění se týkají těchto situací: Závažné a oportunní infekce. Reaktivace hepatitidy B. Neurologické příhody. Alergické reakce. Imunosuprese. Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy. Hematologické reakce. Očkování. Měsťavé srdeční selhání. Autoimunitní procesy. Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF. Chirurgické výkony. Obstrukce tenkého střeva. Starší a pediatrickí pacienti. Pro úplné informace viz plná verze SPC. **Interakce:** Podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu. Anakinra. Abatacept. **Těhotenství a kojení:** Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Přípravek Hyrimoz lze podávat během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Mohou se objevit vertigo a zrakové poruchy. **Nežádoucí účinky:** Infekce dýchacích cest, systémové infekce, střevní infekce, infekce kůže a měkkých tkání, orální infekce, infekce reprodukčního systému, infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubové infekce, karcinom kůže vyjma melanomu, benigní neoplazie, leukopenie, leukocytóza, trombocytopenie, hypersenzitivita, alergie, hypokalémie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, chypokalcémie, hyperglykémie, hypofosfatémie, dehydratace, alterace nálady, parestezie, migréna, poruchy zraku, vertigo, tachykardie, hypertenze, astma, krvácení z GI traktu, rash, svalové spazmy, poškození ledvin, bolest na hrudi, poruchy koagulace, poruchy hojení. Pro úplný výčet viz plná verze SPC. **Druh obalu a velikost balení:** Stříkačka z čírého skla typu I na jedno použití s pryžovou zátkou, jehlou z nerezové oceli s automatickou ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku. Předplněná injekční stříkačka na jedno použití sestavená do pera trojúhelníkového tvaru s transparentním okénkem a štítkem (pero SensoReady). Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou z nerezové oceli, vnitřním pryžovým krytem jehly a pryžovou zátkou. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku. **Balení:** Stříkačka 40 mg; 2 předplněné injekční stříkačky. Pero 40 mg; 2 předplněné pera SensoReady. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** V chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Netrpějte. Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera přípravku Hyrimoz lze uchovávat při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 14 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou použity v průběhu těchto 14 dní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH; Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1286/001, EU/1/18/1286/002, EU/1/18/1286/003, EU/1/18/1286/004, EU/1/18/1286/005, EU/1/18/1286/006. **Datum registrace:** 26.7.2018 **Datum poslední revize textu:** 15.10.2018. **Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.**

HYR/2018/11/1062070/001



Mykotické infekce kůže a sliznic

Krajnáková T.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 1, s. 8–26

SOUHRN

K diagnostice mykotických infekcí využijeme mikroskopická vyšetření, případně kultivační vyšetření a Woodovu lampu k vyhodnocení fluorescence organismů. Léčba závisí na lokalizaci infekce, na tom, zda se jedná o akutní nebo chronický zánež a je-li infekce povrchová či hluboká. Nejprve se používají topické preparáty, při neúspěchu nebo při větším rozsahu onemocnění se zahajuje systémová terapie. Článek shrnuje jednotlivé dermatofytózy a povrchové mykotické infekce způsobené kvasinkami.

KLÍČOVÁ SLOVA

dermatofytóza • kandidóza • terapie • diagnostika

SUMMARY

Krajnáková, T. Mycotic infections of the skin and mucous membranes

To diagnose mycotic infections, we use microscopic examinations, or cultivation tests and Wood's lamp to evaluate the fluorescence of organisms. Treatment depends on the site of the infection, on whether the condition is acute or chronic and whether the infection is superficial or deep. The first line of treatment consists of topical preparations, if they fail or if the extent of the infection is too large, systemic therapy is indicated. The article summarises the individual dermatophytosis and superficial mycotic infections caused by yeasts.

KEY WORDS

dermatophytosis • candidiasis • therapy • diagnostics

Houby (lat. *fungi*, řec. *mykes*) patří mezi aerobní eukaryotní organismy. Původci mykotických infekcí se dělí na dermatofyty, kvasinky a plísňe. Z klinického hlediska se rozlišují tři skupiny mykotických infekcí:

- povrchové – postihují stratum corneum, vlasy, nehty,
- podkožní – postihují dermis a/nebo podkožní vazivo,
- hluboké (systémové) – charakterizované hematogenním šířením, zahrnují i oportunní patogeny u imunokompromitovaných pacientů.

TAXONOMIE

Houby se mohou rozmnožovat jak pohlavně (pohlavní stadium = teleomorfa), tak nepohlavně (nepohlavní stadium = anamorfa) pučením (kvasinky) a pomocí spor. Donedávna bylo používáno více pojmenování na základě rozdílné morfologie po dobu anamorfního a teleomorfního životního cyklu. Pomocí molekulárně diagnostických metod však bylo zjištěno, že genetický materiál hub je v obou cyklech identický. Proto byla v roce 2012 tato nomenklatura zrušena a od 1. ledna 2013 zneplatněna. Současná taxonomie je odrazem genotypu, nikoliv fenotypu.

PŘEHLED ZÁKLADNÍCH POJMŮ

Hyfa (hypha – vlákno) – základní stavební jednotka hub, houbové vlákno, vzniká vyklíčením spory; spleť vláken tvoří mycelium. Artrokonidie (řec. *arthron* – kloub, řec. *koinis* – prach) – rozmnožovací částičky, nepohlavní spory vznikající fragmentací hyf. Mikrokonidie – vznikají nepohlavním rozmnožováním hub (mikro = jedno/dvou-buněčné). Makrokonidie – vznikají nepohlavním rozmnožováním hub (makro = vícebuněčné). Endotrix (řec. *endo* – uvnitř, řec. *trix*, *trichos* – vlas) – dermatofytické postižení, kdy se patogen dostává dovnitř vlasu, kde vytváří početné spory, případně i hyfy. Kutikula i kortex zůstávají intaktní. Pokud dojde k ulomení vlasu, je to obvykle na úrovni vyústění vlasového folikulu. Ektotrix (řec. *ektos* – vnější, řec. *trix*, *trichos* – vlas) – dermatofytické postižení,

kdy patogen zůstává na povrchu vlasu, čímž dojde k poškození vlasové kutikuly. Na povrchu je možné mikroskopicky pozorovat spory, někdy i hyfy. V tomto případě se vlasy lámou několik milimetrů nad úroveň pokožky.

Favus – parazitismus typu endotrix, kdy se mezi hyfami uvnitř vlasu tvoří vzduchové bubliny v důsledku autolýzy.

Antropofilní – upřednostňující člověka jako hostitele, přenášejí se z člověka na člověka.

Geofilní – upřednostňující jako hostitele půdu anebo rostliny, přenos na člověka je velmi vzácný.

Zoofilní – upřednostňující zvíře jako hostitele, přenos na člověka je hlavně z domácích a zemědělských zvířat.

POVRCHOVÉ MYKOTICKÉ INFEKCE PŮSOBENÉ DERMATOFYTY

Celosvětově rozeznáváme přes 1,5 milionu druhů hub, u dermatofytů přibližně 40 druhů. Dermatofyty patří do čeledi *Arthrodermataceae* a jsou zastoupeny 3 rody: *Epidermophyton*, *Microsporum* a *Trichophyton*.

Podle biotopu lze dermatofyty dělit na antropofilní, zoofilní a geofilní. Přehled nejběžnějších dermatofytů uvádí tabulka 1 a 2.

PATOGENEZE

Patogeneze zahrnuje tři základní fáze, a to adheenci, invazi a reakci hostitele.

Adherence. Prvním krokem je úspěšná adherence arthrokonidií na povrch keratinizované tkáně. Uplatňuje se zde selektivní využití proteolytických enzymů dermatofytů. Po několika hodinách úspěšné adherence začnou spory klíčit.

Invaze. Poškození kůže jako trauma nebo macerace usnadňují penetraci dermatofytů skrz kůži. Invaze je dosaženo pomocí sekrece specifických proteáz, lipáz a ceramidáz.

Odpověď hostitele. Keratinocyty představují první linii obranných mechanismů.



Tab. 1 Přehled dermatofytů dle upřednostňovaného hostitele

Biotop	Dermatofyt	Hostitel
antropofilní	<i>Trichophyton rubrum</i>	člověk
	<i>Trichophyton tonsurans</i>	
	<i>Trichophyton interdigitale</i> (syn: <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>)	
	<i>Trichophyton schoenleinii</i>	
	<i>T. rubrum</i> (syn: <i>Trichophyton megnini</i> , <i>Trichophyton gourvilii</i>)	
	<i>Trichophyton soudanense</i>	
	<i>Trichophyton violaceum</i> (syn: <i>Trichophyton yaoundei</i>)	
	<i>Trichophyton concentricum</i>	
	<i>Microsporium audouinii</i>	
	<i>Microsporium ferrugineum</i>	
	<i>Epidermophyton floccosum</i>	
zoofilní	<i>T. mentagrophytes</i> (syn: <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>quinckeanum</i>)	hlodavci
	<i>T. interdigitale</i> (syn: <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i> , <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>granulosum</i>)	hlodavci
	<i>Trichophyton erinacei</i>	ježci
	<i>Trichophyton simii</i>	primáti
	<i>Trichophyton verrucosum</i>	dobytek
	<i>Microsporium canis</i> (syn: <i>Microsporium distortum</i> , <i>Microsporium equinum</i>)	kočky, psi, koně
	<i>Microsporium amazonicum</i>	hlodavci
	<i>Microsporium gallinae</i>	drůbež
	<i>Microsporium nanum</i>	prasata
	<i>Microsporium persicolor</i>	hlodavci
geofilní	<i>Microsporium gypseum</i>	půda
	<i>Microsporium cookie</i>	
	<i>Microsporium persicolor</i>	
	<i>Trichophyton vanbreuseghemii</i>	
	<i>Trichophyton eboreum</i>	
	<i>Trichophyton terrestre</i>	

Tab. 2 Lokalizace postižení u povrchových kožních mykóz

Superficiální mykotické infekce			
rod	kůže	vlasý	nehty
<i>Trichophyton</i>	x	x	x
<i>Microsporium</i>	x	x	
<i>Epidermophyton</i>	x		x
tinea nigra	x		
černá piedra		x	
bílá piedra		x	

Jejich klíčová role spočívá ve schopnosti proliferace a sekrece antimikrobiálních peptidů a prozánětlivých cytokinů, které vedou později k aktivaci imunitního systému. Stupeň odpovědi hostitele a závažné reakce závisí na jeho celkovém zdravotním stavu (tím i imunitního systému), ale i na typu patogenu. V případě specifických i nespecifických imunitních mechanismů se dále uplatňuje aktivace neutrofilních granulocytů, makrofágů, protilátek a T-buněk. V případě tinea se uplatňuje imunopatologická reakce pozdního typu zprostředkovaná Th1 lymfocyty. U pacientů s tineou můžeme v krvi nebo tkáni často nacházet protilátky proti dermatofytům. Tato Th2 asociovaná humorální imunita neposkytuje ale žádnou ochranu před dermatofytózami, spíše se ukazuje její souvislost s perzistujícími infekcemi.

DIAGNOSTIKA

Mikroskopické vyšetření (louhový preparát): K přípravě se používá 20–30% roztok hydroxidu draselného (KOH). Na podložní sklíčko se kápnou 2–3 kapky KOH, přidá se odebraný materiál, přikryje se krycím sklíčkem a nechá se ve vlhké komůrce působit 20–60 minut. V mikroskopu pozorujeme přítomnost septovaných houbových vláken. Nativní preparát zpravidla nemá tak velkou výpovědní hodnotu (s výjimkou pityriasis versicolor). Vzhledem k tomu, že se houby zdají být silně grampozitivní, může nám k přesnějšímu mikroskopování pomoci Gramovo barvení nebo barvení metylenovou modří (Tab. 3).

Kultivační vyšetření: Ke kultivaci se používá Sabouraudův agar, do kterého se k eliminaci bakterií, kvasinek a plísní přidává cykloheximid a chloramfenikol. Většina dermatofytů se může kultivovat při pokojové teplotě. Inkubace dermatofytů trvá 3 týdny a definitivní odečet zhruba 4–6 týdnů. Alternativou může být k testování přítomnosti dermatofytů použité speciální médium obsahující pH indikátor (dermatophyte test medium – DTM). V přítomnosti dermatofytů dojde za pomoci jejich proteolytické aktivity ke zvýšení pH na 8 a více, a tím ke zbarvení média do červená. Naopak v případě negativního nálezu zůstává médium jantarově žluté.

Vyšetření Woodovou lampou: Jde o vyšetření UV zářením Woodovy lampy (365 nm). Časté je jeho použití u onemocnění vlasů, kdy některé patogeny typu ektoatrix fluoreskují, zatímco patogeny typu endotrix nikoliv (Tab. 4).

Tab. 3 Mikroskopické znaky mikro- a makrokonidií dermatofytů

Rod	Mikrokonidie	Makrokonidie
<i>Trichophyton</i>	hladkostěnné	nepřítomné nebo nediodagnostikovatelné
<i>Microsporum</i>	nepřítomné nebo nediodagnostikovatelné	hrubostěnné
<i>Epidermophyton</i>	nepřítomné	hladkostěnné

Histopatologické vyšetření: U povrchových dermatofytóz nebývá kožní biopsie často využívána. V případě jasného klinického obrazu bývá antimykotická léčba zahajována i bez histologické verifikace. Nejčastěji bývá kožní biopsie prováděna v případě nejasného klinického obrazu, při podezření na podkožní nebo hluboké mykotické infekce. K upřesnění může být použito speciální barvení PAS či impregnace stříbrem.

TERAPIE

Léčba závisí na lokalizaci infekce, na tom, zda se jedná o akutní nebo chronický zánež a je-li infekce povrchová či hluboká. Antimykotická léčiva můžeme podle mechanismu účinku rozdělit na specifická a nespecifická. Specifická antimykotika zasahují obvykle do metabolismu mikromycet, zatímco nespecifická antimykotika působí na mikromycety toxicky, což má za následek jejich fungistatický efekt. Specifická antimykotika se dělí podle chemické struktury do tří skupin: polyenová, azolová a allylaminová. Mezi nespecifická antimykotika patří celá řada různých kyselin (acidum salicylicum, acidum benzoicum atd.) a jejich deriváty, aldehydy (formaldehyd), organická barviva (solutio Castellani), deriváty fenolů, deriváty 8-chinolinolu, jód, sloučeniny rtuti, síra a její deriváty. Nejprve se používají topické preparáty, při neúspěchu nebo při větším rozsahu onemocnění se sahá k systémové terapii. Hluboké dermatofytózy vyžadují vždy léčbu systémovou, podobně jako léčba imunosuprimovaných pacientů. Důležité je využívání topických léčiv připravovaných magistraliter s vhodným použitím vehikula pro danou lokalizaci. Léčbu mykóz je nutné podpořit správným chováním pacienta (nošení vzdušné obuvi, bavlněného oděvu, pravidelná dezinfekce obuvi, vyváření a žehlení oděvů).

DERMATOFYTÓZY

TINEA CAPITIS

Tinea capitis (Obr. 1) je dermatofytóza vlasů a kůže, nejčastěji způsobena pa-

togenem z rodu *Trichophyton* a *Microsporum* s výjimkou *Trichophyton concentricum*. Je to nejčastější dermatofytóza v dětském věku. stříbrem.

Historie

Nejrozšířenějším patogenem v USA vyvolávajícím toto onemocnění je antropofilní druh *T. tonsurans*, poprvé objevený maďarským lékařem Davidem Grubym v roce 1844. Od něho je pak odvozeno pojmenování Grubeho nemoc, které označuje

Tab. 4 Vyšetření Woodovou lampou – typ fluorescence

Typ postižení vlasu	Dermatofyt	Fluorescence
endotrix	<i>T. soudanense</i>	žádná
	<i>T. violaceum</i>	žádná
	<i>T. tonsurans</i>	žádná
	<i>T. gourvilii</i>	žádná
	<i>T. yaoundei</i>	žádná
ektotrix	<i>T. canis</i>	žlutozelená
	<i>T. audouinii</i>	žlutozelená
	<i>T. distortum</i>	žlutozelená
	<i>T. ferrugineum</i>	žlutozelená
	<i>T. fulvum</i>	žádná
	<i>T. gypseum</i>	žádná
	<i>T. megninii</i>	žádná
	<i>T. interdigitale</i>	žádná
	<i>T. rubrum</i>	žádná
<i>T. verrucosum</i>	žádná	
favus	<i>T. schoenleinii</i>	modrošedá, příležitostně


Obr. 1 Tinea capitis



onemocnění tinea capitis v dětském věku způsobené patogenem *T. tonsurans*.

Epidemiologie

Postiženy jsou nejčastěji děti ve věku 3–14 let. Jelikož se s nástupem puberty objevuje fungistatický efekt mazových triglyceridů, v dospělosti je postižení méně časté. Celková prevalence postižení je kolem 4 % v USA, s maximem 13 % u dívek afroamerického původu. Postižení u dětí afrického původu je obecně častější. Předpokládá se zvýšený přenos v důsledku snížené osobní hygieny a nízkých socioekonomických podmínek. Nejčastějším patogenem vyvolávajícím toto onemocnění v USA je *T. tonsurans*, zatímco v Evropě je to *M. canis*.

Etiopatogeneze

Dermatofyty postihují nejprve perifolikulární stratum corneum. Uprostřed nebo na konci anagenní růstové fáze se infekce šíří kolem a dovnitř vlasu. Následně sestupuje do vlasového folikulu a proniká do vlasové kůry. V průběhu růstu vlasu pak dojde v důsledku zvýšené fragility k jeho ulomení. To můžeme u typu endotrix pozorovat jako černé tečky (tzv. „black dots“ neboli black-dot ringworm).

Klinický obraz

Klinické projevy závisí hlavně na vyvolávajícím patogenu, ale též na reakci hostitele. Dermatofytózy vedou k vypadávání vlasů, deskvamaci nebo různému stupni zánětlivé reakce.

Klasifikace

Nezánětlivý typ reakce je taktéž nazývaný seboroická forma tinea capitis, a to vzhledem k deskvamaci jako dominantnímu znaku. Nejčastěji je způsobena antropofilními patogeny jako jsou *M. audouinii* anebo *M. ferrugineum*. Artrokonidie mohou v tomto případě vytvořit kolem postižených vlasů jakési pouzdro, tím změnit jejich barvu na šedavou, a způsobit jejich ulomení těsně nad úrovní kštice.

„Black dots“ tinea capitis je typicky způsobena antropofilními patogeny typu endotrix, jako jsou *T. tonsurans* a *T. violaceum*. Vlasy se lámou na úrovni kštice a zanechávají za sebou seskupené černé tečky. Často bývá přítomna difuzní deskvamace. Zatímco u tohoto typu bývá zánětlivá reakce zpravidla minimální, u některých pacientů byl pozorován vznik folikulárních pustul, nodulů připomínajících furunkly, v některých případech až kerion (řec. plástev mědu), který představuje rozmokvanou zánětlivou masu s nakupenými ulomenými

vlasy a folikulárními ústími s hnisavou sekrecí.

Zánětlivý typ reakce je nejčastěji způsoben zoofilními nebo geofilními patogeny, jako jsou *M. canis*, *M. gypseum*, *T. verrucosum*. Zánět představuje hypersenzitivní reakci na infekci, projevuje se vznikem folikulárních pustul s možnou progresí do furunkulózy nebo kerion (Obr. 2). Kůže kštice může svědit, rozsáhlý zánět může vyústit i v jizvici alopecii. Tyto zánětlivé změny jsou často spojovány s posteriorní cervikální lymfadenopatií, která představuje jeden ze základních znaků při odlišení tinea capitis od jiných zánětlivých onemocnění postihujících kůži kštice.



Obr. 2 Tinea capitis způsobená *Microsporum canis*

Rozdělení jednotlivých patogenů a typů reakcí shrnuje tabulka 5.

Histopatologický obraz

- přítomnost neutrofilů v rohové vrstvě,
- často střídání ortokeratózy a parakeratózy (tzv. sandwich sign) v rohové vrstvě,
- někdy psoriaziformní hyperplazie epidermis,
- variabilní zánětlivý infiltrát v dermis – perivaskulární nebo difuzní smíšený zánětlivý infiltrát tvořený lymfocyty, histiocyty, neutrofilii nebo eozinofily,
- u rozsáhlých zánětů, jako je kerion, můžeme v dermis a folikulech nacházet akutní zánětlivý infiltrát tvořený neutrofilii,

Tab. 5 Patogeny a jednotlivé typy postižení

Typ reakce	Patogen
zánětlivý	<i>M. audouinii</i>
	<i>M. canis</i>
	<i>M. gypseum</i>
	<i>M. nanum</i>
	<i>T. interdigitale</i>
	<i>T. schoenleinii</i>
	<i>T. tonsurans</i>
nezánětlivý	<i>M. audouinii</i>
	<i>M. canis</i>
	<i>M. ferrugineum</i>
	<i>T. tonsurans</i>
„black dot“	<i>T. tonsurans</i>
	<i>T. violaceum</i>
favus	<i>T. schoenleinii</i>
	<i>T. violaceum</i>
	<i>T. mentagrophytes</i>

- pomocí speciálního histochemického barvení PAS či impregnace stříbrem lze zobrazit hyfy v rohové vrstvě nebo ve vlasových folikulech.

Diagnostika

- klinický obraz,
- vyšetření Woodovou lampou,
- mikroskopické vyšetření (louhový preparát),
- kulturační vyšetření,
- histologické vyšetření.

Diferenciální diagnostika

Podobný klinický obraz mohou mít seboroická dermatitida, kontaktní dermatitida, psoriáza, atopická dermatitida, pyodermie, folliculitis decalvans, lichen planopilaris či disekující celulitida kštice. Méně často připadá v úvahu odlišit areátní alopecii, trichotilománii či pseudopelade, subakutní kožní lupus erythematodes a syfilis.

Terapie

U tinea capitis, stejně jako u tinea favosa (viz níže), je ve většině případů, vzhledem k lokalizaci dermatofytů uvnitř vlasových folikulů, systémová léčba potřebná. Z celkových antimykotik je využíván terbinafin, itrakonazol, flukonazol, případně griseofulvin. Lokální terapie je v tomto případě využívána jako adjuvantní léčba. Vhodné je použití roztoků či šamponů.



Prevence a profylaxe

Základem jsou dostatečná hygienická opatření.

Prognóza

Prognóza je dobrá, většinou dochází k vyléčení *ad integrum* za několik týdnů. U dětí se léčba může prodloužit i na 3 měsíce.

TINEA FAVOSA (FAVUS)

Favus je vzácná chronická dermatofytóza postihující kůži kštice, vzácně neochlupenou kůži a/nebo nehty. Je charakterizovaná tvorbou zhrubělých žlutavých krust s postižením i vlasových folikulů, což může vést k jizvící alopecii.

Historie

Původce této mykotické infekce objevil v roce 1839 J. L. Schönlein. Tento objev byl zveřejněn v krátké poznámce o 20 řádcích v Millers Archive daného roku, Robertem Remakem byl dermatofyt následně pojmenován *Achorion Schönleini*.

Epidemiologie

Favus se rozvíjí především u dětí ve věku 6–10 let (s predominancí u chlapců). S nástupem puberty nemizí, ale může doživotně přetrvávat. Průměrná délka onemocnění je 5 let (s rozmezím od 10 dnů do 59 let). Incidence se celosvětově rapidně snížila s výjimkou Číny, Nigérie a Íránu. Předpokládá se asociace s malhygienou a malnutricí.

Etiopatogeneze

Nejčastějším původcem onemocnění u člověka je antropofilní druh *T. Schönleini*. Ačkoliv mohou být vzácně postižena i zvířata včetně domestikovaných ptáků (*M. gallinae*) a myši (*T. mentagrophytes*), existuje pouze několik záznamů postižení lidí těmito dermatofyty.

Klinický obraz

Typickými klinickými projevy jsou perifolikulární erytém, deskvamace kůže kštice, tvorba žlutavých, pevně lpících splývavých a úporně zapáchajících krust v některých případech vedoucích až ke vzniku jizvící alopecie.

Klasifikace

Podle klinického obrazu se rozlišují následující formy onemocnění:

- favus capillitii scutellaris,
- favus pityroides (řec. pityron – otruba),
- favus impetiginoides,
- favus papyroides,
- favus cutis glabrae,
- favus unguium.

Průběh onemocnění

Na začátku (první 3 týdny infekce) dochází ke vzniku perifolikulárního erytému a diskrétní deskvamaci kůže kštice. V důsledku invaze dovnitř vlasu (*endothrix favosa*) dochází k rozšíření folikulu, zpočátku ke vzniku žlutě červených folikulárních papul, následně perifolikulárně ke vzniku masivních žlutavých krust – skutul (*lat. scutulum – destička, štítek*). Skutulum může dosahovat až 1 cm v průměru. V průběhu onemocnění dochází ke splývání těchto krust prorostlých myceliemi a sporami, což vede k nepříjemnému sýrovému zápachu a nakonec ke vzniku atrofie a jizvící alopecie.

Vyšetření

Ve Woodově lampě fluoreskuje *T. Schönleini* modrošedě podél celého vlasu. Mikroskopicky lze za použití KOH pozorovat hyfy uspořádané podélně kolem a uvnitř vlasu, vzácně artronidia a vzduchové bubliny. Jednotlivé typy vyšetření jsou popsány v úvodu kapitoly.

Diagnostika

- klinické vyšetření,
- vyšetření Woodovou lampou,
- mikroskopické vyšetření,
- kulturační vyšetření,
- histologické vyšetření.

Diferenciální diagnostika a terapie

Diferenciální diagnostika a terapie jsou stejné jako u tinea capitis.

Prevence

Základem prevence jsou dostatečná hygienická opatření.

Prognóza

Často se projevuje jako chronické onemocnění, nemá tendenci ke spontánní regresii. V případě dlouho trvajících průběhů může dojít k atrofii a k jizvící alopecii.

TINEA BARBAE

Tinea barbae (Obr. 3) je dermatofytóza vousaté části obličeje projevující se jako hluboká abscedující folikulitida způsobena především *T. verrucosum* a *T. mentagrophytes*, je často provázena celkovými příznaky.

Epidemiologie

Postižení jsou predominantně muži. Vzhledem ke zlepšení hygienických opatření došlo v poslední době ke snížení incidence a přenosu kontaminovanými holicími prostředky. Častější je výskyt v polnohospodářství, kde k přenosu dochází kontaktem s infikovaným dobytčím.

Etiopatogeneze

Onemocnění je způsobeno převážně zoofilními druhy jako *T. interdigitale*, *T. verrucosum*, méně často *M. canis*. Z antropofilních druhů se jedná hlavně o *T. schoenleini* a *T. violaceum*, někdy *T. rubrum*.

Klinický obraz

Jednostranné postižení s převahou oblasti brady, méně často kůže v oblasti horního rtu. Mezi typické klinické příznaky patří folikulitida, erytém, deskvamace, vznik pustul až abscesů s možným vznikem jizvící alopecie. Onemocnění je často provázeno celkovými příznaky.

Klasifikace

Rozlišují se dvě základní formy tohoto onemocnění.

Povrchová forma je působena antropofilními druhy jako *T. violaceum*. Zánět není tak výrazný, onemocnění připomíná tinea corporis nebo bakteriální folikulitidu. Klinicky lze pozorovat perifolikulární papuly a pustuly provázené mírným erytémem. Alopecie, pokud dojde k jejímu vzniku, je reverzibilní.

Zánětlivá forma je klinicky nejčastější forma onemocnění, způsobena zoofilními druhy jako *T. interdigitale* a *T. verrucosum*. Projevy jsou analogické ke kerion u tinea capitis. Chlupy jsou křehké, bez lesku a snadno epilovány v důsledku purulentního obsahu kolem kořene vlasu. Perifolikulární pustuly mohou splývat a tvořit abscesům podobné léze vyplněné hnisem a být následkem jizvící alopecie.

Průběh onemocnění

Onemocnění začíná jako hnisavá folikulitida, k dalšímu šíření infekce dochází nejčastěji při holení. Nejprve vzniká povrchový zánět projevující se zčervenáním, deskvamací a vznikem pustul, později se zánět šíří do hloubky do vlasového folikulu, což má za následek vznik měkkých, infiltrovaných furunkuloidních nodulů. Vyráváním vznikajících



Obr. 3 Tinea barbae



abscesů vzniká nejzávažnější forma tinea barbae.

Diagnostika

- klinické vyšetření,
- vyšetření Woodovou lampou,
- mikroskopické vyšetření,
- kulturační vyšetření,
- histologické vyšetření.

Diferenciální diagnostika

Nejčastěji dochází k záměně s bakteriální folikulitidou, pseudofolikulitidou, rozaceou, akné, kontaktní a periorální dermatitidou či kvasinkovou folikulitidou. Je nutné uvažovat i nad postižením herpes simplex a halogenodermou.

Terapie

Podobně jako u tinea capitis, i zde je ve většině případů vyžadována systémová terapie. Kombinace s glukokortikoidy může být přínosná v případě rozsáhlé přidržené zánětlivé reakce.

Prevence

Základem prevence jsou dostatečná a důsledná hygienická opatření.

Prognóza

Prognóza je dobrá, při správné léčbě dochází ke zhojení *ad integrum*. V případě, že léčba není zahájena, může někdy dojít ke spontánní regresii, ale často přetrvávají jizevnaté změny.

TINEA CORPORIS

Tinea corporis je povrchová mykotická infekce postihující oblast trupu, tváře a končetin vyjma nohou, rukou a inguinální oblasti (Obr. 4).



Obr. 4 Tinea corporis

Epidemiologie

Onemocnění je přenášeno infikovanými lidmi či zvířaty přímým kontaktem, skrz kontaminované předměty či autoinkulací z kolonií nejčastěji na ploškách. U dětí je častější postižení zoofilními patogeny jako *M. canis*, a to hlavně při kontaktu se psy nebo kočkami. Příliš těs-

né oblečení a vlhké prostředí přispívají k mnohem častějšímu výskytu infekce. Takzvaná „tinea corporis gladiatorum“ je typická pro kontaktní sportovce (u zápasníků), postihuje hlavně oblast hlavy, krku a ramen.

Etiopatogeneze

Původcem onemocnění může být kterýkoli dermatofyt, nejčastějším patogenem bývá *T. rubrum*. Mezi další běžné dermatofyty patří *Epidermophyton floccosum*, *T. interdigitale*, *M. canis* a *T. tonsurans*. Tinea imbricata, způsobena dermatofytem *T. concentricum*, postihuje oblasti Dálného východu, Jižního Pacifiku a Střední Ameriky.

Klinický obraz

Typickým klinickým nálezem jsou ostře ohraničené, anulární nebo serpiginózní plaky na povrchu s deskvamací (Obr. 5-10). Okraje mohou být lehce akcentované, někdy jsou přítomny vezikuly.



Obr. 5 Tinea corporis



Obr. 6 Tinea corporis



Obr. 7 Tinea corporis



Obr. 8 Tinea corporis



Obr. 9 Tinea corporis



Obr. 10 Tinea corporis

Klasifikace

- tinea incognito – vezikulózní okraje, způsobeno *T. rubrum*,
- tinea imbricata – nemá vezikulózní okraje, ale navršené šupiny,
- velké, splývající polycyklické anebo psoriaziformní plaky – působí *T. rubrum*, vyskytuje se spíše u imunosuprimovaných pacientů,
- granuloma trichophyticum (tzv. Majocchiho granulom) – dermatofytóza postihující hlubší části vlasových folikulů. Projevuje se jako anulární splývající, olupující se perifolikulární papuly a noduly. Nejčastěji je způsobena *T. rubrum*, *T. interdigitale* a *M. canis*.

Průběh onemocnění

Projevy se šíří směrem do periferie, naopak k odhojování dochází z centra. Někdy mohou svědit.

Diagnostika

- klinické vyšetření,
- vyšetření Woodovou lampou,
- mikroskopické vyšetření,
- kulturační vyšetření,
- histologické vyšetření.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika je shrnuta v tabulce 6.

Terapie

U izolovaných ložisek lokalizovaných na neochlupené kůži je vhodné použití lokálních antimykotik. Systémová léčba je v tomto případě využívána v případě neadekvátní odpovědi na léčbu lokální, při rozsáhlém postižení nebo u zánětlivých lézí.

Prevence

Základem prevence jsou dostatečná hygienická opatření.

Prognóza

Prognóza je dobrá. Při správném zahájení léčby dochází ke zhojení *ad integrum*.

TINEA CRURIS

Tinea cruris je dermatofytóza postihující anogenitální, pubickou oblast, oblast perinea a stehen. Jedná se o celosvětově druhou nejrozšířenější dermatofytózu.

Epidemiologie

K přenosu dochází přímým kontaktem, kontaminovanými předměty, je možná autoinokulace, nejčastěji z ložisek na ploškách. Okluze a vlhkost vytvářejí ideální prostředí pro šíření infekce. Muži jsou postiženi 3× častěji než ženy, v dospělosti dochází k častějšímu výskytu infekce než u dětí.

Etiopatogeneze

Onemocnění je nejčastěji způsobeno dermatofytem *T. rubrum* a *E. floccosum*, méně často *T. interdigitale* a *T. verrucosum*.

Klinický obraz

Typickými projevy jsou ostře ohraničené anulární plaky s akcentovanými okraji s deskvamací (Obr. 11). Šíří se z inguinální oblasti na vnitřní plochu stehen. Vzácně můžeme pozorovat erytematózní makuly, ojediněle s papulami a vezikulami. Deskvamace v tomto případě chybí. Subjektivně bývá přítomný pruritus, někdy i bolestivost, a to hlavně v případě macerace a sekundární infekce. Typickými lokalizacemi postižení u *E. floccosum* jsou genitální oblast, třísla a mediální strana stehen proximálně. Naopak pro *T. rubrum* je typické postižení hýždí, perianální oblasti a oblasti hypogastria.

Diagnostika

- klinické vyšetření,
- vyšetření Woodovou lampou,
- mikroskopické vyšetření,
- kulturační vyšetření,
- histologické vyšetření.

Tab. 6 Diferenciální diagnostika tinea corporis

Nepravděpodobnější	erythema annulare centrifugum
	numulární ekzém
	psoriáza
	tinea versicolor
	subakutní kožní lupus erythematoses
	kandidóza
Přichází v úvahu	kontaktní dermatitida
	atopická dermatitida
	pityriasis rosea
	seboroická dermatitida
Nutno vyloučit	mycosis fungoides
	parapsoriáza
	sekundární syfilis

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika je shrnuta v tabulce 7.

Terapie

Stejná jako u tinea corporis.

Prevence a profylaxe

Základem prevence jsou dostatečná hygienická opatření.

Prognóza

Prognóza je dobrá, při správné léčbě dochází ke zhojení *ad integrum*.



Obr. 11 Tinea cruris

TINEA PEDUM A TINEA MANUUM

Tinea pedum (Obr. 12) / tinea manuum (Obr. 13) je dermatofytóza postihující palmární, plantární a interdigitální oblasti, zatímco postižení dorzálních oblastí nohou i rukou se považuje za tinea corporis.



Obr. 12 Tinea pedum



Obr. 13 Tinea manuum

Epidemiologie

Onemocnění se vyskytuje celosvětově a řadí se k nejčastějším dermatofytózám. K postižení dochází obvykle v důsledku okluze při nošení příliš těsných bot, při využívání veřejných hygienických zařízení, koupališť i bazénů. V současné době ke zvýšenému výskytu onemocnění přispívá i nárůst



Tab. 7 Diferenciální diagnostika tinea cruris

Nejpravděpodobnější	erythrasma
	kandidóza
	intertrigo
	kontaktní dermatitida
	psoriáza
	seboroická dermatitida
	lichen simplex chronicus
	folikulitida
Přichází v úvahu	familiární benigní pemfigus
	morbus Darier
	histiocytóza

celosvětového cestování. Tinea manuum / pedum se přenáší přímým kontaktem s infikovaným člověkem či zvířetem, půdou nebo autoinokulací.

Etiopatogeneze

Tinea pedum i tinea manuum jsou nejčastěji působeny *T. rubrum*, dále *T. interdigitale* a *E. floccosum*.

Klinický obraz

U obou onemocnění rozeznáváme několik typů postižení.

Klasifikace

Tinea pedum

Interdigitalis (interdigitální typ)
Je nejčastější, začíná deskvamací, vznikem erytému a macerací interdigitálních i subdigitálních prostor, typicky ve 3. a 4. mezi prstech (Obr. 14). Při vhodných podmínkách se šíří na plosku a nárt (Obr. 15), přičemž k postižení dorza nohy dochází vzácně. V důsledku okluze a následné sekundární bakteriální infekce (*Pseudomonas*, *Proteus*, *St. aureus*) dochází ke vzniku interdigitálních erozí provázenými pruritem a zápachem. Toto komplexní postižení dostalo pojmenování „atletická noha“.

Hyperkeratotico-squamosa (skvamózní [chronický] hyperkeratotický typ [tzv. mokasínový typ])

Typická je deskvamace na chodidlech, na mediálních a laterálních stranách plosek (Obr. 16-17). Stupeň erytému je různý, někdy se mohou objevit i vezikuly. Časté je přidružené onemocnění i nehtů. Nejčastějším patogenem je *T. rubrum*, následovaný *E. floccosum* a *T. interdigitale*.

Vesiculo-bullosa (vezikulobulózní typ)
Tato forma je způsobena zoofilním patogenem *T. interdigitale*. Typická je tvorba

vezikul větších než 3 mm v průměru, vezikopustul nebo bul na chodidlech a přilehlých oblastech. Postižení u dětí není běžné. V případě chybné deskvamace je diagnostika založena na mikroskopii (nativní preparát) nebo histopatologickým vyšetření z materiálu povrchu vezikuly či buly.



Obr. 14 Interdigitální tinea pedum



Obr. 15 Interdigitální tinea pedum



Obr. 16 Tinea pedum hyperkeratotico-squamosa



Obr. 17 Tinea pedum vesiculo-bullosa

Ulcerosa acuta (akutní ulcerativní typ)

Ulcerosa acuta je postižení chodidel zoofilním patogenem *T. interdigitale* s bohatou bakteriální superinfekcí gramnegativními organismy. Typický je vznik vezikul, pustul a vředů s hnisavou sekrecí. Tato forma může být asociována s flegmónou, lymfangitidou, lymfadenopatií a horečkou. Spolu s vezikulobulózní formou často způsobují idiovou reakci vezikulózního typu. Jde o postižení především laterálních partií prstů nohou i rukou.

Tinea manuum

Tinea manuum se často manifestuje jako suchá deskvamace kůže dlaní a palmárních stran prstů ruky se zvýrazněním v kožních záhybech. Postižení je převážně jednostranné.

Hyperkeratotico-squamosa (skvamózní hyperkeratotický anebo hyperkeratoticko-ragadiformní typ)

Je nejčastější formou, která postihuje dlaně, palmární strany i konečky prstů. Typická je deskvamace s akcentací v kožních liniích, často bývá přidružená onychomykóza.

Dyshidrotica (dishydrotický typ)

Je charakterizována vznikem svědivých pustul a bul na dlaních a volárních stranách prstů.



Tab. 8 Klasifikace tinea pedum a tinea manuum

Tinea pedum	interdigitální typ
	skvamózní (chronický) hyperkeratotický typ (tzv. mokasínový typ)
	vezikulobulózní typ
	akutní ulcerativní typ
Tinea manuum	skvamózní hyperkeratotický anebo hyperkeratoticko-ragadiformní typ
	dishydrotický typ
Tinea pedis et manus	typ jedna ruka/dvě nohy

Tinea postihující jednu ruku a dvě nohy

Jedná se o zvláštní formu s postižením obou plosek a prstů na nohou s následnou sekundární infekcí jedné ruky (nejčastěji dominantní). Projevuje se opět deskvamací s akcentací v kožních liniích.

Celou klasifikaci přehledně shrnuje tabulka 8.

Histopatologický nále

- přítomnost dermatofytů v rohové vrstvě – PAS barvení či impregnace stříbrem,
- často ložiska neutrofilů v epidermis,
- někdy v dermis řídký perivaskulární infiltrát,
- u vezikulobulózní formy subkorneální nebo spongiotické intraepiteliální vezikuly.

Diagnostika

- klinické vyšetření,
- vyšetření Woodovou lampou,
- mikroskopické vyšetření,
- kulturační vyšetření,
- histologické vyšetření.

Diferenciální diagnostika

U tinea manuum diferenciálně diagnosticky přichází v úvahu hyperkeratotický ragadiformní anebo dishydrotický ekzém (postižení častěji oboustranné), dále atopický ekzém, kontaktní alergický ekzém, psoriáza.

Diferenciální diagnostika u tinea pedum je znázorněna v tabulce 9.

Terapie

V případě mírného postižení bez přítomné bakteriální superinfekce je využívána lokální léčba, nejlépe ve formě krémů či mastí. Při nedostatečném efektu se přistupuje k systémové léčbě. V úvodu systémové antimykotické léčby vezikulobulózní for-

my je možné zahájit současně lokální nebo celkovou léčbu kortikosteroidy. V případě bakteriální superinfekce je nutno zahájit léčbu lokálními nebo celkovými antibiotiky na základě stanovené citlivosti při kultivaci.

Prevence

Prevence spočívá v dostatečných hygienických opatřeních a používání ochranné obuvi.

Prognóza

Je dobrá, při správném zahájení léčby dochází ke zhojení *ad intergrum*.

DERMATOFYTÓZA – IDOVÁ REAKCE, AUTOTENZIBILIZAČNÍ DERMATITIDA

Idová reakce je zánětlivá reakce vyskytující se u 4–5 % pacientu s dermatofytózou. Přesný mechanismus vzniku není známý, ačkoliv se předpokládá asociace s reakcí pozdního typu na antigen mikroskopické houby *Trichophyton*, postižení může být lokální i systémové. Klinický nále je variabilní, od folikulárně vázaných i nefolikulárně vázaných papul a vezikul na ruce a nohy až po reaktivní erytém typu erythema nodosum, erythema annulare centrifugum anebo kopřivku. Mikroskopické i kulturační vyšetření je často negativní.

Kritéria ke **stanovení diagnózy idové reakce** zahrnují:

- dermatofytózu jiné části těla,
- chybění houbových vláken,
- vymizení příznaků po léčbě primární dermatofytózy.

ONYCHOMYCOSIS, TINEA UNGUIUM

Onychomycosis je mykotické postižení nehtu způsobené dermatofyty, nedermatofytickými houbami anebo kvasinami.

Tinea unguium je mykotické postižení nehtu působené pouze dermatofyty.

Tab. 9 Diferenciální diagnostika u tinea pedum

Nejpravděpodobnější	
interdigitální typ	bakteriální infekce
	kandidóza
	erythrasma
hyperkeratotický typ	dishydróza
	psoriáza
	kontaktní dermatitida
	atopická dermatitida
	vrozená nebo získaná keratodermie
vezikulobulózní typ	dishydróza
	kontaktní dermatitida
	pustulózní psoriáza
	bakteriální infekce
	palmoplantární pustulóza
	svrab
Přichází v úvahu	
pityriasis rubra pilaris	
Nutno vyloučit	
reaktivní artritida	



Epidemiologie

Onychomykóza je onemocnění nehtů s nejvyšší prevalencí a představuje zhruba 50 % všech případů onychodystrofie. Incidence narůstá i v dětském a adolescentním věku, u dětí tvoří přibližně 20 % dermatofytóz. Rizikovými faktory jsou trauma nehtu, imunosuprese (HIV infekce), diabetes mellitus a periferní žilní nedostatečnost. K narůstající prevalenci taktéž přispívá nošení příliš těsné obuvi a využívání veřejných hygienických zařízení.

Etiopatogeneze

Převážnou většinu onychomykóz (90 %) způsobuje *T. rubrum* a *T. interdigitale*, méně často *T. tonsurans* a *E. floccosum*. Zbýlých 10 % případů je způsobeno kvasinkami a nedermatofytickými patogeny (*Acremonium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scopulariopsis brevis* a *Scytalidium*). Onemocnění často začíná jako tinea pedum s postupnou progresí do oblasti nehtového lůžka. Až 40 % pacientů s onychomykózou nehtů dolních končetin (Obr. 18 a 19) trpí současně i dermatofytózou plosek nebo jinou kontaminací kůže.



Obr. 18 Onychomykóza



Obr. 19 Onychomykóza

Klinický obraz

U onychomykózy rozeznáváme 4 základní formy postižení.

Distolaterální subungvální forma

Nejčastější forma onychomykózy. Začíná postižením stratum corneum hyponychia a nehtového lůžka distálně, což se projevuje jako hnědo-žlutavé zbarvení distální části nehtové ploténky. Infekce se šíří

k nehtovému lůžku proximálně a na ventrální stranu nehtové ploténky. Proliferace a poškození diferenciací nehtového lůžka jako reakce na infekci vedou k subungvální hyperkeratóze, zatímco postižení nehtové ploténky vede k narůstající dystrofii nehtu.

Proximální subungvální forma

Vychází z postižení proximálního nehtového valu, především *T. rubrum* a *T. megninii*, a projevuje se bílým až béžovým zbarvením proximální části nehtové ploténky. Toto zbarvení se postupně šíří na celou nehtovou ploténku. Dochází k subungvální hyperkeratóze, leukonychii, proximální onycholýze a/nebo destrukci celého nehtu. Tato forma postižení se často vyskytuje u HIV infekce.

Superficiální bílá forma (leukonychia mycotica)

Vychází z postižení dorzální části nehtové ploténky a projevuje se bílými až zkalenými ostře ohraničenými skvrnami kdekoli v průběhu nehtové ploténky. Nejčastěji je způsobena *T. interdigitale*, ale taktéž nedermatofytickými patogeny jako *Aspergillus*, *Scopulariopsis brevis* a *Fusarium* anebo kvasinkami.

Totální dystrofická forma

Jedná se o destrukci nehtové ploténky při výskytu všech tří výše zmíněných forem. Klasifikaci onychomykóz shrnuje tabulka 10.

Tab. 10 Klasifikace onychomykózy

Distolaterální subungvální forma
Proximální subungvální forma
Superficiální bílá forma (leukonychia mycotica)
Totální dystrofická forma

Histopatologický obraz

- Hyfy mezi nehtovými lamelami paralelně s povrchem, s predilekcí na ventrální straně nehtu a ve stratum corneum nehtového lůžka.
- V epidermis spongióza a fokální parakeratóza, může být i exocytóza neutrofilů.
- Zánětlivé změny v dermis jsou minimální.
- V případě kvasinkové infekce prostoupení pseudohyfy skrz celou nehtovou ploténku včetně přilehlé kutikuly, stratum granulosum, stratum spinosum nehtového lůžka a stratum corneum hyponychia.

Vyšetření

Využívá se mikroskopické vyšetření subungvální drti za použití KOH, kulturační

vyšetření (Sabouraudův agar) materiálu z nehtové ploténky a subungvální drti a barvení PAS při histopatologické verifikaci. Aby se předešlo falešně negativním výsledkům, je potřeba maximalizovat odebraný vzorek, případně odběr opakovat.

Diagnostika

- klinické vyšetření,
- mikroskopické vyšetření,
- kulturační vyšetření,
- histologické vyšetření.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika onychomykózy je uvedena v tabulce 11.

Tab. 11 Diferenciální diagnostika onychomykózy

Nejpravděpodobnější	psoriáza
	lichen planus
	trauma
	onychogryfóza
Přichází v úvahu	pachyonychia congenita
	vrozená, získaná leukonychie
	morbus Darier
	syndrom žlutých nehtů
Nutno vyloučit	maligní melanom

Terapie

Onychomykózu není možno považovat pouze za kosmetický problém. Jde o chronické onemocnění s negativním psychickým i fyzickým vlivem na pacienta, u imunosuprimovaných osob může představovat potenciálně závažný zdravotní problém. U starších pacientů může onychomykóza vést k celulitidě, u diabetických pacientů zvyšuje riziko vzniku diabetické nohy.

V terapii onychomykózy jsou využívána lokální i celková antimykotika, případně kombinace obou. Ze systémových antimykotik se využívají azoly (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol), dále pak allylaminy (terbinafin). Ketokonazol je pro své četné nežádoucí hepatotoxické účinky používán zřídka.

Flukonazol působí jak na dermatofyty, tak i na *Candida albicans*, v nehtech přetrvává 3–6 měsíců po léčbě.

Itrakonazol je širokospektré antimykotikum proti dermatofytům, kandidám i nedermatofytickým patogenům. Podává



se 200 mg 1x denně po dobu 3 měsíců anebo jako pulzní terapie (200 mg 2x denně jeden týden v měsíci = 1 pulz). V případě onychomykózy na rukou jsou indikovány 2 pulzy, při onychomykóze nohou 3-4 pulzy. V nehtové ploténce perzistuje 6-9 měsíců od ukončení léčby. Všechna azolová antimykotika interagují se systémem enzymů cytochromu P-450. Nebezpečná je interakce především s cyklosporinem. Důležitá je pravidelná monitorace jaterních funkcí.

Perorální **terbinafin** je považován za lék volby u onychomykóz způsobenými dermatofyty. Nepatří do skupiny enzymů cytochromu P-450, proto je jeho interakce s jinými léčivými menší. Působí fungicidně na dermatofyty a některé nedermatofytické patogeny a fungistaticky na *C. albicans*. V nehtové ploténce je detekovatelný již 7. den od zahájení léčby. Doporučované dávkování je 250 mg denně po dobu 6 týdnů u postižení nehtů na rukou a 12 týdnů u nehtů na nohou. Novější dávkovací schéma zahrnuje podávání 250 mg 1x týdně v kombinaci s lokální léčbou až do klinického zhojení.

Kromě antimykotické léčby přichází v úvahu i chirurgické řešení, a to částečné nebo kompletní snesení nehtové ploténky, za současného podávání systémových antimykotik. Obnažené nehtové lůžko je potřeba následně ošetřovat vhodnými antimikrobiálními preparáty, v případě zánětu systémovými antibiotiky.

Další možností léčby je chemické odstranění nehtové ploténky aplikací keratolytických extern (40% urea). Mezi novější metody léčby patří fotodynamická terapie, laseroterapie (ablačními lasery), UVC záření či iontoforéza.

Prevence

Dostatečná hygienická opatření, ochranná a nepřilíživá obuv, pravidelná dezinfekce obuvi.

Prognóza

Onemocnění je často chronické se sklonem k recidivám. Předpokladem trvalého efektu léčby je celoživotní profylaxe a dodržování režimových opatření.

TINEA NIGRA

Tinea nigra je vzácná povrchová dermatomykóza způsobena patogenem *Hortaea werneckii* z čeledi *Dematiaceae*.

Historie

Tineu nigra poprvé objevil v roce 1891 Alexandre Cerqueira v Brazílii (Bahia), následně byla v roce 1916 popsána jeho synem jako keratomykosis nigrans palmaris.

Tab. 12 Diferenciální diagnostika tinea nigra

Nejpravděpodobnější	junkční pigmentový névus
	dysplastický pigmentový névus
	melanom
Přichází v úvahu	chemická expozice
Nutno vyloučit	Addisonova nemoc
	syfilis
	frambezie

Epidemiologie

Tinea nigra se vyskytuje hlavně v tropických a subtropických oblastech (Severní a Střední Amerika, Afrika a Asie). Největší incidence je popisována v USA a v Evropě, nejčastěji u dětí a adolescentů. Přenos z člověka na člověka je vzácný, uvádí se, že ženy jsou postiženy častěji než muži (3 : 1).

Etiopatogeneze

Tinea nigra je téměř vždy způsobena *H. werneckii*, řadí se mezi tzv. „černé kvasinky“, které mají v některých fázích vývoje morfologii podobnou kvasinkám podskupiny *Saccharomycotina*, vytvářejí pigmenty, nejčastěji melanin, způsobující jejich tmavé zbarvení.

Stejně klinické příznaky může mít i infekce *Stenella araguata* z čeledi *Dematiaceae*. K přenosu infekce dochází kontaminací z půdy, odpadních vod a hnilobné vegetace. Nejčastější bránou vstupu infekce jsou poranění. Inkubační doba zpravidla činí 2 až 7 týdnů.

Klinický obraz

Onemocnění postihuje jinak zdravé lidi. Projevuje se vznikem hnědavých až zeleno-černých makul s minimální deskvamací, lokalizovaných na ploskách a chodidlech. Pigmentace je nejtmaší na okrajích. Toto tmavé zbarvení projevů a lokalizace na ploskách a chodidlech vede často k nesprávné diagnóze akralního lentiginózního melanomu.

Histopatologický obraz

V povrchových částech stratum corneum jsou četné, krátké, segmentované hyfy a spory charakterizované hnědožlutým zbarvením při barvení hematoxylinem a eozinem.

Vyšetření

Při mikroskopickém vyšetření (za pomoci KOH) lze pozorovat hnědé až olivově zbarvené tlusté větvičky se hyfy spolu s oválnými vřetenovitými, kvasinkám se podobajícími buňkami, vyskytujícími se jednotlivě nebo v párech.

Kultivace na Sabouraudovu agar s přidáním cyklohexamidem a chloramfenikolem trvá zhruba 1 týden. Kolonie jsou zpočátku hnědé až zářivě černé, vyskytují se typicky v párech a připomínají kvasinky. Časem dochází k růstu mycelia vytvářejícího predominantně roztroušené šedočerné kolonie.

Diagnostika

- klinické vyšetření,
- mikroskopické vyšetření,
- kultivační vyšetření,
- histologické vyšetření.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostiku shrnuje tabulka 12.

Terapie

Tinea nigra dobře reaguje na topickou keratolytickou léčbu (Whitfieldova mast), jodovou tinkturu či topická antimykotická externa. V léčbě by se mělo pokračovat i 2-4 týdny po vymizení příznaků, aby se předešlo relapsům. I když je terapie lokálními antimykotiky (ketokonazol, itraconazol a terbinafin) účinná, indikována jsou zřídka.

Prevence

Vzhledem k výskytu patogenu v půdě, odpadních vodách a hnilobné vegetaci by mělo být dbáno na ochranu kůže v podobě nošení vhodné obuvi a rukavic.

Prognóza

Prognóza je dobrá, onemocnění je snadno léčitelné. Vzhledem k časté záměně s maligním melanomem je nutná správná diagnostika a poučení pacienta o povaze onemocnění.

PIEDRA

Piedra je atypická povrchová dermatomykóza charakterizovaná tvorbou nodulů podél vlasového vlákna.



Historie

Onemocnění poprvé popsal H. Beigel v roce 1865. V roce 1911 Horta (Brazílie) toto onemocnění klasifikoval do 2 typů – bílá piedra a černá piedra.

Epidemiologie

Černou piedru způsobuje askomyceta *Piedraia hortae* žijící převážně v půdě a stojatých vodách, zatímco bílou piedru způsobují patogeny z rodu *Trichosporon*, a to zejména *T. ovoides*, *T. inkin* a *T. asahii*. Výskyt obou typů onemocnění je ovlivněn klimatickými podmínkami. Oba typy se vyskytují predominantně ve vlhkých tropických a subtropických oblastech (Afrika, Jižní Amerika, Asie), i když bílá piedra byla více zaznamenána v oblastech mírného klimatického pásma, jako je Evropa, USA a Japonsko. K rizikovým faktorům patří nedostatečná hygiena, dlouhé vlasy, nadměrné používání vlasových olejů atd. Ženy jsou postiženy stejně často jako muži, i když postižení ochlupení v pubické oblasti se vyskytuje častěji u mladých mužů.

Etiopatogeneze

Mezi zdroje infekce patří půda a stojatá voda. Zaznamenán byl výskyt u některých druhů rostlin, z ptačího trusu a výjimečně i u divokých savců. Přenos z člověka na člověka je vzácný, byly popsány i některé případy pohlavního přenosu.

Klinický obraz

Černá piedra je charakterizovaná tvorbou pevně lpících, tuhých, tmavě zbarvených až černých uzlů podél vlasového vlákna, dosahujících velikosti několika milimetrů. Predilekčními lokalizacemi jsou vlasy kštic, zejména frontálně. Postižení vlasů vede k jejich oslabení a následně k lomivosti.

Bílá piedra je charakterizovaná tvorbou měkkých, bílých, ne tak pevně lpících uzlů podél vlasového vlákna. Predilekčními lokalizacemi jsou brada, axily a pubické ochlupení.

Průběh onemocnění

Onemocnění je zpravidla asymptomatické.

Histopatologický obraz

Histopatologické vyšetření se u piedry standardně neprovádí.

Vyšetření

Mikroskopické vyšetření. U černé piedry je možné mikroskopicky pozorovat uzly s podélně uspořádanými hyfami na periferii a dobře organizovaným centrem hrubostěnných buněk uspořádaných těsně vedle sebe, někdy označovaných jako pseudoparenchym. Uzly se nachází většinou

na povrchu vlasového vlákna. Uzly u bílé piedry jsou na rozdíl od černé piedry lokalizované spíše uvnitř vlasového vlákna, mikroskopicky lze pozorovat hyfy uspořádané kolmo k vlasovému vláknu.

Kultivační vyšetření. *T. asahii* roste na Sabouraudově agaru, jeho růst je inhibovaný cyklohexamidem.

Woodova lampa. Může pomoci k odlišení piedry od trichomycosis axillarise, která na rozdíl od piedry může v Woodově lampě fluoreskovat.

Diagnostika

- klinické vyšetření,
- mikroskopické vyšetření,
- kultivační vyšetření,
- histologické vyšetření.

Diferenciální diagnostika

U černé piedry je nutno pomýšlet na trichonodosis a trichorrhaxis nodosa, u bílé piedry na trichomycosis axillaris a pediculosis.

Terapie

Nejúčinnější terapií je ostříhání nebo oholení postižených vlasů v kombinaci s použitím lokálních imidazolových preparátů. Vzhledem k častým recidivám některé autoři doporučují použití systémových antimykotik.

Prevence a profylaxe

Prevence a profylaxe spočívá v důsledných hygienických opatřeních.

Prognóza

Prognóza je dobrá, onemocnění má nicméně tendenci k recidivám.

POVRCHOVÉ MYKOTICKÉ INFEKCE PŮSOBENÉ KVASINKAMI

KANDIDÓZA

Kandidóza (Obr. 20) je mykóza způsobovaná kvasinkami, řadí se mezi nejčastější mykotické postižení u lidí. Ačkoliv jsou



Obr. 20 Orální kandidóza

kvasinky oportunními lidskými patogeny, na kůži a sliznicích gastrointestinálního, urogenitálního a respiračního systému se může *Candida* vyskytovat i jako komenzální organismus.

Historie

Již v roce 1849 byla vaginální kandidóza poprvé popsána Wilkinsonem, který zároveň poukázal na její mykotický původ. V roce 1875 Haussmann potvrdil stejného původce onemocnění v dutině ústní a v pochvě. Na dimorfismus kvasinky *C. albicans* upozornil poprvé v roce 1877 Grawitz. O deset let později popsal Audrey výskyt blastické a hyfální formy v závislosti na podmínkách prostředí. V roce 1890 pojmenoval Zopf kvasinku *Monilia albicans*, z čehož pochází dříve běžně používaný název moniliáza. V roce 1923 poukázal Berkhout na morfologické a fyziologické odlišnosti kvasinek. Začal používat označení *Candida* a zařadil je mezi anasporogenní houby.

Epidemiologie

Kandidóza se řadí mezi nejčastější mykotické postižení u imunokompromitovaných osob. U více než 90 % HIV pozitivních osob bez vysoce aktivní antiretrovirální léčby (HAART) dochází k rozvoji orofaryngeální kandidózy, u zbylých 10 % k rozvoji ezofageální kandidózy. Druhy *Candida* patří na 4. místo nejčastěji izolovaných patogenů v hemokulturách u systémových infekcí. Hostiteli jsou lidé i zvířata, kvasinky mohou být nalezeny i v nemocničním prostředí (na pultech, v klimatizacích, respirátorech, na personálu). Nejčastější zastoupení mají mukokutánní kandidové infekce, které mohou u imunokompromitovaných pacientů vést ke kandidemii a diseminované kandidóze, u které je popisována až 30–40% úmrtnost. Kandidóza postihuje ve stejné míře muže i ženy, postižení jsou převážně novorozenci a lidé ve věku nad 65 let.

Predisponující faktory kandidóz shrnuje tabulka 13.

Etiopatogeneze

Rod *Candida* představuje heterogenní skupinu více než 200 specifických druhů. Nejčastějším druhem z rodu *Candida* postihujícím lidskou populaci je *Candida albicans*. Ta má vlastní faktory virulence, které zahrnují schopnost napojit se na jiné struktury pomocí adhezivních molekul, sekreci specifických proteináz usnadňujících narušení buněčných obalů a dimorfismus. Dimorfismus představuje schopnost vytvářet dvě zcela odlišné vegetativní morfologické formy. Může růst buď jako kvasinka ve formě blastů, nebo ve vláknité

Tab. 13 Predisponující faktory kandidóz

Mechanické	zubní protézy
	lokální okluze, vlhkost, macerace
	obezita
	trauma
Nutriční	avitaminóza A, C
	malnutrice
	deficit železa
	parenterální hyperalimentace
Fyziologické	menstruace
	gravidita
	věk
Iatrogenní	zavádění močových katétrů a žilních vstupů
	prodloužená hospitalizace
	radioterapie
	léky (kortikosteroidy, jiná imunosupresiva, antibiotika, hormonální antikoncepce, kolchicin, chemoterapie, fenylbutazon)
Systémová onemocnění	enteropatická akrodermatitida
	Downův syndrom
	endokrinní onemocnění
	Cushingův syndrom
	akutní a chronické renální selhání
	transplantace kostní dřeně
	malignita
	orgánová transplantace
	imunodeficiencie

formě jako mycelium. K rozvoji onemocnění jsou podstatné tři vlastnosti – schopnost adherence, schopnost penetrace do tkání a schopnost růstu a množení se ve tkáni s jejím následným poškozením.

KLINICKÝ OBRAZ

Mukokutánní kandidóza

Orální kandidóza

Akutní pseudomembranózní kandidóza je nejčastější formou orální kandidózy. Predisponujícími faktory jsou diabetes mellitus, perniciozní anémie, malignity, imunodeficit, radioterapie oblasti krku a hlavy. Projevuje se jako bílé povlaky postihující oblast jazyka, bukálních sliznic, patra a dásní. Tyto povlaky často připomínají měkký sýr, skládají se z epitelálních buněk, částí kvasinek, zánětlivých buněk, fibrinu a zbytků potravy.

Akutní atrofická kandidóza (erytematózní kandidóza) vzniká po odloučení povlaků, nejčastěji u pacientů léčených širokospektrými celkovými antibiotiky a kortikoidy. Predilekční lokalizací je dorzální strana jazyka, kde lze pozorovat depapilované atrofické okrsky bez přítomných bílých povlaků. Obě varianty mohou probíhat asymptomaticky nebo mohou být provázeny bolestivostí a pálením.

Chronická atrofická kandidóza (protetická kandidóza) se vyskytuje u 24–60 % osob se zubní protézou, častěji u žen. Typickým projevem je chronický erytém a edém patra v místě kontaktu s protetikou. Okluze a trauma se zdají být predisponujícími faktory kandidové kolonizace.

Kandidová cheilitida (angulární cheilitida) je charakterizována vznikem erytému, fisur a macerací v oblasti ústních

koutků. Typický kandidový soor chybí. Onemocnění se často vyskytuje u lidí se zvykem olizovat si rty a u starších lidí v orálních komisurách. Často bývá asociována s chronickou atrofickou kandidózou.

Vaginální a vulvovaginální kandidóza

Vaginální kandidóza je druhou nejčastější příčinou vaginálních infekcí. *Candida albicans* způsobuje až 80–90 % vaginálních kandidóz. Rizikovými faktory jsou celková antibiotická a kortikosteroidní terapie, diabetes mellitus, imunosuprese, přítomnost nitroděložního tělíska, nošení syntetického prádla. Rekurentní vaginální kandidóza je charakterizována alespoň 4 recidivami v průběhu 1 roku. Postihuje zhruba 10 % žen. Hormonální změny v průběhu gravidity i luteální fáze menstruačního cyklu mohou přispívat k relapsům. Klinickým nálezem jsou bělavé povlaky na vaginální stěně často připomínající tvaroh, v okolí s edémem. Projevy se můžou šířit směrem k lábiím a na perineum. Mezi subjektivní příznaky patří pruritus, pálení, ojediněle i dysurie nebo dyspareunie.

Balanitida a balanopostitida

Candida způsobuje zhruba 30–35 % balanitid. Predisponujícími faktory jsou diabetes mellitus, stav bez cirkumcize a přítomnost kandidové vaginózy u sexuální partnerky. Klinickými projevy (Obr. 21) jsou bělavá ložiska na glans penis nebo prepuciu, mohou být přítomné i drobné papuly a fragilní vezikulopustuly na glans penis nebo podél sulcus coronarius. Infekce se může šířit až na skrotum, do třísel a na hýždě. Subjektivními příznaky jsou pruritus a pálení, nejčastěji po pohlavním styku. U imunokompromitovaných pacientů nebo pacientů s diabetes mellitus může mít onemocnění závažnější průběh, a to v podobě edému a ulcerativní balanitidy.


Obr. 21 Balanitida



Kutánní kandidóza

Intertrigo

Pro šíření kandidové infekce je ideální vlhké a teplé prostředí, tedy oblasti kožních záhybů. **Kandidové intertrigo** postihuje oblasti genitokrurální, interdigitální, inframamární, axilární, a kůže v oblasti naléhání břišníhovalu (Obr. 22–23). Predisponujícími faktory jsou obe-



Obr. 22 Kandidové intertrigo



Obr. 23 Kandidové intertrigo

zita, diabetes mellitus, nošení příliš těsného a syntetického oblečení. Klinickým nálezem jsou macerované, červené, ery-

tematózní makuly a plaky se satelitními vezikulopustulami. Tyto pustuly se mohou zvětšovat, prskat a zanechávat zarudlou spodinu s tendencí k maceraci a tvorbě fisur. Onemocnění je provázáno pruritem.

Závažnou formou je **kandidová plenková dermatitida**. Vzniká v důsledku kandidové kolonizace gastrointestinálního traktu a chronické okluze plenami. Projevuje se vznikem erytému v perianální oblasti s následným šířením až na perineum a do třísel.

Interdigitální kandidóza představuje kandidovou a polymikrobiální infekci nohou a rukou, nejčastěji postihující 3. a 4. meziprstí.

Tab. 14 Klasifikace chronické mukokutánní kandidózy

Klinický syndrom	Dědičnost	Počátek onemocnění	Distribuce lézí	Endokrinologické onemocnění	Vedlejší nálezy	Poznámky
Chronická orální kandidóza	sporadická	kdykoliv	dutina ústní, sliznice jazyka, rty, ústní koutky; kůže a nehty jsou intaktní	žádné	ezofagitida	variantou může být protetická kandidóza
Chronická kandidóza s endokrinopatií (APECED)	AR	dětství	sliznice, kůže, nehty	časté (hypo-adrenalismus, hypotyroidismus, hypoparatyroidismus, polyendokrinopatie)	alopecia totalis, tyreoidita, vitiligo, chronická hepatitida, perniciozní anemie, malabsorpce, diabetes mellitus, gonadální dysfunkce	endokrinopatie se může objevit až s odstupem od začátku onemocnění
Chronická kandidóza bez endokrinopatie	AR	dětství	sliznice, ústní koutky, nehty; méně často kůže	žádné	blefaritida, ezofagitida, laryngitida	–
	AD	dětství		žádné	dermatofytóza, ztráta zubů, recidivující virové infekce	–
Chronická lokalizovaná mukokutánní kandidóza	sporadická	dětství	sliznice, kůže, nehty	příležitostně	plicní infekce, ezofagitida	hyperkeratotické léze (<i>Candida</i>), granulom
Chronická difuzní kandidóza	AR	dětství	sliznice, kůže, nehty	žádné	–	erytematózní serpiginózní kožní léze
		adolescence		žádné	časté užívání ATB v anamnéze	–
Chronická kandidóza + thymom	sporadická	dospělost (po 3. dekádě)	sliznice, kůže, nehty	žádné	thymom, m. gravis, aplastická anemie, neutropenie, hypogamaglobulinemie	často předchází diagnostice thymomu



Potničky způsobené kandidovou infekcí se nejčastěji nachází v gluteální oblasti a na zádech, hlavně u imobilních, ležících pacientů. Typický je vznik izolovaných vezikulopustul.

Kandidová infekce se může taktéž vyskytovat v místech zranění v důsledku dlouhotrvající okluze.

Generalizovaná kutánní kandidóza

Ne příliš častá forma kutánní kandidózy. Projevuje se jako generalizovaná difuzní erupce zpočátku začínající vznikem izolovaných vezikul, které následně splývají do velkých ploch. Postihuje oblasti trupu a končetin. U závažných forem v oblasti genitokrurální, anální, axilární a na kůži rukou i nohou se může objevit pruritus.

Kandidová folikulitida

Povrchová kandidová infekce postihující infundibulum vlasových folikulů. Postiženi jsou především imunokompromitovaní pacienti a pacienti s diabetes mellitus.

Kandidová onychomykóza a paronychium

Častěji se vyskytuje u pacientů s diabetes mellitus a u osob, které se pravidelně dostávají do kontaktu s vodou (uklízečky, barmani, rybáři atd.). **Paronychium** začíná zarudnutím, otokem a zvýšenou citlivostí nehtových valů s následnou retrakcí kutikuly směrem k proximálnímu nehtovému valu. Kandidové paronychium je potřeba odlišit od akutního bakteriálního paronychia, paronychia asociovaného s hypoparathyreoidismem, aseliakií, acrodermatitis enteropatica, reaktivní artritidou, paraneoplastickou akrokeratózou a terapií retinoidy. **Kandidová onychomykóza** je provázena sekundárním ztluštěním nehtu, jeho rýhováním a dyskolorací. Ojedinele dochází ke ztrátě nehtů.

Chronická mukokutánní kandidóza

Je charakterizovaná chronickou, na terapii nereagující povrchovou kandidovou infekcí kůže, vlasů, nehtů a sliznic. Často bývá asociována s endokrinopatiemi. Přehled nejčastějších klinických syndromů shrnuje tabulka 14.

Diseminovaná kandidóza

Incidence diseminované kandidózy stále roste, jelikož roste i prevalence imunokompromitovaných pacientů s delší životností. Vyvolávajícími patogeny jsou *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. parapsilosis*. K hematogennímu šíření dochází

Tab. 15 Klasifikace kandidóz

Mukokutánní	orální	akutní pseudomembranózní akutní atrofická chronická atrofická cheilitida
	genitální	vaginální a vulvovaginální balanitida a balanopostitida
Kutánní	intertrigo	kandidové intertrigo plenková dermatitida intertriginózní kandidóza potničky
	generalizovaná kutánní	
	kandidová folikulitida	
	kandidová onychomykóza a paronychium	
Chronická mukokutánní		
Diseminovaná		

v případě narušené slizniční bariéry nejčastěji orofaryngem a gastrointestinálním traktem nebo v důsledku kontaminace intravenózních vstupů. Vzhledem k tomu, že hemokultury u systémové kandidózy bývají pozitivní pouze u 50–60 % pacientů, je velmi důležitá její včasná diagnostika. Přibližně u 10 % pacientů s diseminovanou kandidózou dochází ke vzniku kožních metastáz v podobě 0,5–1 cm velkých erytematózních papul s centrální hemoragií nebo pustulou, nejčastěji na trupu i končetinách. Projevy bývají často provázené febriliemi a myalgie-mi. Některé papuly mohou i nekrotizovat.

Klasifikaci kandidóz shrnuje tabulka 15.

Histopatologický obraz

- subkorneální pustuly,
- kvasinky uvnitř pustul zřídka viditelné – barvení PAS,
- v případě granulomu značná papilomatóza a hyperkeratóza, denzní dermální infiltrát z lymfocytů, neutrofilů, plazmatických buněk a mnohojaderných velkých buněk,
- u systémové kandidózy s kožními projevy shluky kvasinek v dermis a uvnitř dermálních cév – barvení PAS nebo im-pregnace stříbrem.

Tab. 16 Diferenciální diagnostika orální kandidózy

Nejpravděpodobnější	lichen planus
	aftózní stomatitida
	erythema multiforme
	perniciózní anemie
Přichází v úvahu	mukozitida při chemoterapii, biologické léčbě
	lupus erythematodes
	histoplazmóza
	toxická kyseliny salicylové
Nutno vyloučit	glukagonom
	deficit zinku
	pemfigus vulgaris



Tab. 17 Diferenciální diagnostika intertriga

Nejpravděpodobnější	iritační kontaktní dermatitida
	dermatofytóza
	psoriáza
	erytrasma
	seboroická dermatitida
Přichází v úvahu	familiární benigní pemfigus
	morbus Darier
	Leinerova nemoc
Nutno vyloučit	glukagonom
	extramamární Pagetova nemoc
	sekundární syfilis
	deficit zinku

Tab. 18 Diferenciální diagnostika diseminované kandidózy

Nejpravděpodobnější	bakteriální sepe
Přichází v úvahu	pityrosporum folliculitis
	miliaria
	hluboké mykotické infekce
Nutno vyloučit	diseminované mykotické infekce
	diseminovaný VZV nebo HZV

Vyšetření

Mikroskopické vyšetření pomocí louhového preparátu (20% KOH) - lze pozorovat hyfy, pseudohyfy nebo pučící kvasinkové buňky. Užitečné může být i Gramovo barvení nebo barvení metylenovou modří. Kultivační vyšetření se užívá k odlišení etiologie onychomykózy (dermatofytická nebo kvasinková). *C. albicans* vyrůstá na Sabouraudově agaru během 2–5 dní v krémovitých, smetanově bílých, hladkých vypouklých koloniích charakteristické vůně.

Diagnostika

- anamnéza,
- klinický obraz,
- mikroskopické vyšetření,
- kultivační vyšetření,
- histopatologické vyšetření.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostiku kandidóz shrnují tabulky 16–18.

Terapie

Americká společnost infekčních nemocí vydala v roce 2016 nejnovější doporučení léčby kandidóz.

Orální kandidóza. U mírné nekomplikované formy se doporučují 10mg klotrimazolové pastilky 5× denně nebo mikonazolové tablety 1× denně po dobu 7–14 dní. Alternativou může být nystatinová suspenze (100 000 U/ml) 4–6 ml 4× denně nebo 1–2 nystatinové pastilky (každá 200 000 U) 4× denně po dobu 7–14 dní. U závažnějších forem je doporučována celková terapie azoly - v první volbě flukonazol v dávce 100–200 mg denně po dobu 7–14 dní. V případě rezistence na flukonazol se doporučuje itraconazol, eventuálně vorikonazol.

Kandidová vulvovaginitida a balanitida. U nekomplikovaných forem vulvovaginitidy je doporučována lokální antimykotická terapie. Alternativou je celková perorální léčba flukonazolem, jednorázová dávka 150 mg. U závažných forem se doporučuje celková léčba flukonazolem 150 mg každých 72 hodin, celkem 2–3 dávky. U rekurentních forem je doporučována až 6měsíční léčba flukonazolem v dávce 150 mg týdně. V případě kandidové balanitidy se doporučuje lokální léčba klotrimazolem nebo jednorázová perorální léčba flukonazolem v dávce 150 mg.

Kutánní kandidóza. Kandidové intertrigo dobře reaguje na lokální léčbu antimykotickými preparáty. Systémová léčba je doporučována u rozsáhlých kožních infekcí a u imunokompromitovaných pacientů.

Kandidové paronychium. Často bývá rezistentní na léčbu. Na začátku se doporučuje lokální léčba imidazoly ve formě roztoků, při nedostatečné odpovědi je nutné zvážit celkovou terapii azoly.

Kandidová onychomykóza. Lokální terapie bývá často nedostatečná. Nejvíce účinná se zdá být perorální terapie itraconazolem nebo flukonazolem. Dostupná jsou 2 schémata léčby. Kontinuální nebo pulzní terapie. V případě kontinuální léčby se doporučuje léčba itraconazolem v dávce 200 mg denně po dobu 6 týdnů u postižení na nehtech na ruce, 12 týdnů u nehtů na nohou. Pulzní terapie spočívá v dávkování 200 mg 2× denně 1 týden v měsíci = 1 pulz, celkem 2 pulzy u postižení na rukou a 3 pulzy u postižení na nohou.

Diseminovaná kandidóza. Efektivní v léčbě diseminované kandidózy je lipidový komplex amfotericinu B v dávce 3–5 mg/kg/den nebo echinokandiny.

Chronická mukokutánní kandidóza. Lékem volby je celková perorální léčba azoly, flukonazol v dávce 100–400 mg denně nebo itraconazol v dávce 200–600 mg denně až do vymizení klinických příznaků. Počáteční léčba u akutní formy by měla být následována celoživotní udržovací terapií.

Prevence

V rámci prevence jsou důležitá dostatečná hygienická opatření. U žen trpícími recidivujícími vulvovaginálními kandidovými infekcemi mohou být užitečná intravaginální probiotika. Doporučují se taktéž výplachy dutiny ústní antiseptickými roztoky, a to hlavně u lidí s inhalační kortikosteroidní léčbou, u lidí trpících recidivujícími orálními kandidózami nebo u lidí s oslabenou imunitou. Důležitá je taktéž prevence zapaření, nošení bavlněného prádla. U postižení gastrointestinálního traktu se doporučuje užívání probiotik a vhodná dietní opatření ke zlepšení střevní mikroflóry.

Prognóza

U povrchových forem je prognóza dobrá. U diseminované kandidózy je popisována 30–40% úmrtnost s největším zastoupením u imunokompromitovaných pacientů.

PITYRIASIS VERSICOLOR

Pityriasis versicolor (PV) je velmi častá mykotická infekce postihující epidermis, způ-

Tab. 19 Metabolity *Malassezia furfur*

Kyselina azelaová	dikarboxylová kyselina inhibující tyrozinázu
Malassezin	agonista arylového hydrokarbonového receptoru, indukuje apoptózu melanocytů
Pityriacitrin	žlutá složka absorbující UV záření
Pityrialakton	indolový alkaloid fluoreskující pod UV světlem 366 nm
Pityriarubiny	červené indolové alkaloidy, v závislosti na dávce <i>in vitro</i> inhibující re-spirační vzplanutí; inhibující aktivitu 5-lipoxygenázy

sobená patogenem *Malassezia furfur* (dříve nazývaným též *Pityrosporum orbiculare* nebo *Pityrosporum ovale*).

Historie

Onemocnění poprvé popsal v roce 1846 Eichstedt.

Epidemiologie

PV se vyskutekuje celosvětově, nejvyšší incidence je v tropických oblastech. Prevalence až 50 % byla zaznamenána v tropických oblastech, kdežto například ve Skandinávii prevalence činí přibližně jenom 1 %. Všechny rasy jsou postiženy ve stejné míře, ačkoliv u lidí tmavšího fototypu jsou klinické projevy onemocnění zjevnější. Nejčastěji jsou postiženi adolescenti a mladí dospělí, avšak onemocnění může postihovat i děti. Byly zaznamenány i případy u kojců.

Etiopatogeneze

Malassezia furfur patří do rodu *Malassezia*. Všechny druhy včetně *M. furfur* patří mezi lipofilní organismy, které si nedokážou samy syntetizovat C14–C16 nasycené mastné kyseliny. Výjimkou je *M. pachydermatis*. *M. furfur* je dimorfní organismus. Za vhodných podmínek se dokáže transformovat ze saprofytické, kvasinkové formy na predominantně parazitickou vláknitou formu, která zapříčiňuje klinické projevy PV. Mezi tyto podmínky patří teplé a vlhké prostředí, hyperhidróza, užívání orálních kontraceptiv či systémových kortikosteroidů, imunosuprese a malnutrice. Za pomoci specifických lipáz dokáže metabolizovat různé mastné kyseliny za vzniku metabolitů (Tab. 19). Jedním z nich je i kyselina azelaová, která inhibuje tyrozinázu, součást dráhy produkce melaninu, což má za následek hypopigmentaci přetrvávající měsíce až roky.

Klinický obraz

Typickými projevy jsou oválné až okrouhlé, někdy splývající makuly s drobnými (pityriaziformními) šupinami, postihu-

jící nejčastěji oblast trupu, krku a horních končetin (Obr. 24–25). Zbarvení makul je různé – od bílé, přes růžovou, červeno-hnědou až po žlutohnědou. Typická je diskrétní deskvamace, někdy přirovnávaná k zrnku prachu. Povrch makul bývá zvrásněný, což se pokládá


Obr. 24 Pityriasis versicolor – zánětlivá fáze

Obr. 25 Pityriasis versicolor – fáze depigmentací

za důležitý klinický příznak při stanovení diagnózy.

Onemocnění probíhá ve většině případů asymptomaticky, někdy se může objevit mírné svědění. Inverzní forma pityriasis versicolor je charakterizována vznikem erytematózních makul a postihuje predominantně oblasti flexur. Proto bývá často zaměňována s inverzní psoriázou, seboroickou dermatitidou, erytrazmatem, kandidózou a dermatofytózou.

Histopatologický obraz

• nález spor a hyf v rohové vrstvě (tzv. obraz masových kuliček a špaget), patrné v barvení hematoxylinem-eozinem (Obr. 26–27).

Vyšetření

Mikroskopické vyšetření. Po nalepení průhledné náplasti a jejím stržení se náplast přilepí na podložní sklo a obarví se 1% metylenovou modří. Mikroskopicky lze pozorovat charakteristické mykotické spory a krátké doutníkové hyfy (obraz připomínající špagety s masovými koulemi). **Woodova lampa** (365 nm). Při vyšetření kožních projevů ve Woodově lampě možno z důvodu přítomnosti pteridinu pozorovat žlutooranžovou fluorescenci (Obr. 28).


Obr. 28 Vyšetření Woodovou lampou

Kultivační vyšetření. Kultivační vyšetření se provádí zřídka, *Malassezia furfur* vyžaduje médium s obsahem lipidů.

Diagnostika

- klinický obraz,
- Woodova lampa,
- mikroskopické vyšetření „špagety a masové koule“,
- kultivační vyšetření,
- histopatologické vyšetření.

Tab. 20 Diferenciální diagnostika pityriasis versicolor

Nejpravděpodobnější	pityriasis alba
	pityriasis rosea
	seboroická dermatitida
	dermatofytóza
Přichází v úvahu	erytrasma
	vitiligo
	psoriáza
	pityriasis rubra pilaris
	konfluentní retikulární papilomatóza
Nutno vyloučit	sekundární syfilis
	hypopigmentovaná forma mycosis fungoides



Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostiku pityriasis versicolor shrnuje tabulka 20.

Terapie

Lokální terapie zahrnuje sulfid selenu, pyrithion zinku, sulfacetamid (ve formě sodné soli), ciclopirox olamin, takrolimus, azolová a allylaminová antimykotika.

2,5% sulfid selenu ve formě lotia se aplikuje 2× denně na postižená místa, nechá se působit alespoň 10 minut, následně se opláchně. V případě rezistence se doporučuje nanést na noc do okluze. Alternativou je 2% šampon s ketokonazolem, 3 po sobě následující dny na postižená místa. Je nutné šampon nechat působit alespoň 5 minut. Lokální azolová antimykotická externa se aplikují 1× den-

ně na noc po dobu 2 týdnů. V prevenci rekurencí se používají 1× týdně po dobu následujících několika měsíců. 1% roztok terbinafinu se aplikuje 2× denně po dobu 1 týdne.

Systémová léčba. U generalizovaných forem, častých recidiv a v případě nedostatečné odpovědi na lokální léčbu se doporučuje celková antimykotická terapie: itraconazol v dávce 200 mg denně po dobu 5-7 dní, flukonazol v dávce 300 mg týdně po dobu 2 týdnů a pamikonazol v dávce 200 mg denně po dobu 2 dní. V případě recidiv lze využít 200 mg itraconazolu nebo flukonazolu každý měsíc. Celková léčba ketokonazolem je pro své nežádoucí účinky (hepatotoxicita, četné lékové interakce) kontraindikována. Některé studie uvádějí pozitivní efekt fotodynamické terapie.

Prevence

Onemocnění je recidivující, jako prevence recidiv se doporučuje dlouhodobá topická nebo celková antimykotická terapie.

Prognóza

Prognóza je dobrá, dochází ke zhojení *ad integrum* bez zanechávání pigmentových či jizevnatých změn. Onemocnění je recidivující, profylaktická terapie bývá přínosem prevence rekurencí.

MALASSEZIA FOLLICULITIS

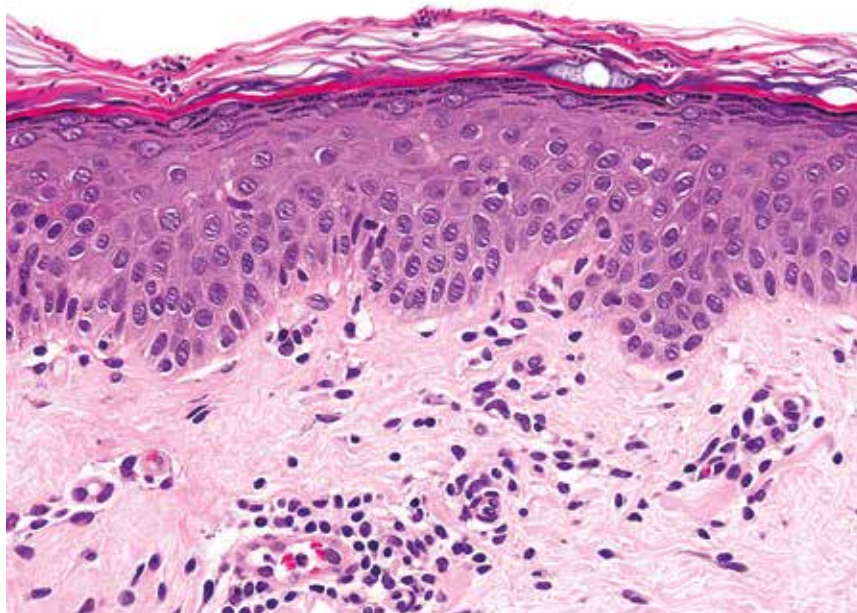
Malassezia folliculitis (ML) je zánětlivé onemocnění kůže typicky se projevující jako svědivé, folikulárně vázané papulopustuly postihující horní část trupu, převážně u mladších dospělých.

Historie

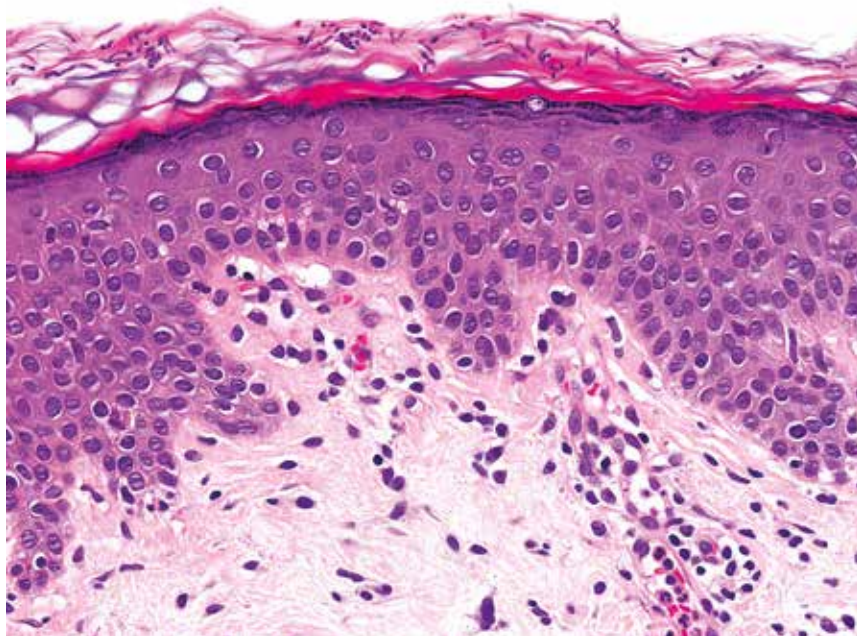
V roce 1874 Louis-Charles Malassez poprvé popsal oválné a okrouhlé pučící buňky ze šupin kůže pacientů se seboroickou dermatitidou. V roce 1904 Sabouraud popsal pučící buňky kvasinek bez přítomných hyf ze šupin zdravé kůže a navrhnul rod *Pityrosporum*. Weary et al. poprvé popsali onemocnění pityrosporum folliculitis v roce 1969. V roce 1973 popsali Potter et al. pityrosporum folliculitis jako samostatnou klinickou a histopatologickou diagnózu.

Epidemiologie

Kvasinky rodu *Malassezia* se vyskytují na kůži v 75-98% u zdravých lidí. Kolonizace kvasinkou *M. furfur* začíná těsně po narození a v důsledku přibývajících aktivity sebaceózních žláz dosahuje vrcholu u adolescentů a mladších dospělých. Obě pohlaví jsou postižena stejně, vyšší incidence onemocnění je v oblastech s vyšší teplotou a vlhkostí.



Obr. 26 Histopatologický obraz pityriasis versicolor



Obr. 27 Histopatologický obraz pityriasis versicolor

Etiopatogeneze

Kvasinky rodu *Malassezia* způsobují povrchové mykózy, čímž dle definice nepronikají skrz keratinizovaný epitel. Avšak v případech ML jsou postižena folikulární ústí a centrální i hluboké segmenty vlasového folikulu. Příčina onemocnění je stále předmětem diskuse. Předpokládá se vznik v důsledku zesíleného růstu kvasinek z rodu *Malassezia* uvnitř vlasového folikulu, nejčastěji *M. furfur*. Histopatologické vyšetření nepřináší jednoznačné potvrzení diagnózy, jelikož jsou tyto kvasinky přítomné i u zdravých jedinců. Za predisponující faktor se považuje imunodeficience. Zvláště u HIV/AIDS pacientů je svědění mnohem výraznější.

Klinický obraz

Onemocnění se projevuje vznikem folikulárně vázaných monomorfních papul, pustul a papulopustul velikosti 2–4 mm, provázených perifolikulárním erytémem. Postižena bývá zpravidla horní polovina trupu, krk a ramena (Obr. 29). U některých pacientů se může současně vyskytovat seboroická dermatitida nebo pityriasis versicolor, v některých případech byla popisována asociace s acne vulgaris.



Obr. 29 Malassezia folliculitis

Histopatologický obraz

- nepřináší jednoznačné potvrzení diagnózy, jelikož *M. furfur* bývá přítomna i u zdravých jedinců,
- kvasinky uvnitř dilatovaných vlasových folikulů – barvení PAS a impregnace stříbrem,
- v případě, že dojde k ruptuře stěny vlasového folikulu, perifolikulární zánětlivý infiltrát lymfocytární, histiocytární a neutrofilní,
- při vyšetření pustul pučící kvasinkové spory, ne hyfy.

Vyšetření

Diagnóza je stanovena většinou pouze na základě klinického obrazu a mikroskopického vyšetření. Kultivační i histopatologické vyšetření se využívá velice zřídka. Při mikroskopickém vyšetření kvasinek, za použití 10% KOH, pozorujeme charakteristické mykotické spory a krátké doutníkové pseudohyfy (obraz připomínající špagety s masovými koulemi).

Diagnostika

- anamnéza,
- klinický obraz,
- mikroskopické vyšetření.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostiku malassezia folliculitis shrnuje tabulka 21.

Tab. 21	Diferenciální diagnostika malassezia folliculitis
Nejpravděpodobnější	acne vulgaris bakteriální folikulitida
Přichází v úvahu	kandidová folikulitida eozinofilní folikulitida steroidní folikulitida
Nutno vyloučit	diseminovaná kandidóza pustulózní lékový exantém

Terapie

Využívá se lokální i celková antimykotická terapie, nejčastěji kombinace obou. V případě lokální léčby se používá 2% šampon s ketokonazolem, 2,5% sulfid selenu ve formě lotia anebo 0,77% ciclopirox olaminu v cremoru. Data v případě celkové léčby nejsou dostačující, je doporučována perorální léčba ketokonazolem v dávce 200 mg denně po dobu 4 týdnů, flukonazolem v dávce 150 mg týdně po dobu 2–4 týdnů anebo itraconazolem v dávce 200 mg denně po dobu 2 týdnů.

Prevence

Onemocnění je recidivující. Jelikož k relapsům dochází nejčastěji po ukončení léčby,

doporučuje se pokračovat v lokální terapii jako v udržovací léčbě. Doporučován je 2,5% sulfid selenu ve formě lotia 1× týdně, 2% ketokonazol v cremoru 1× týdně anebo 2% šampon s ketokonazolem 2–3× týdně. Udržovací celková terapie spočívá v perorálním užívání itraconazolu 400 mg 1× měsíčně anebo flukonazolu 200 mg 1× měsíčně.

Prognóza

Prognóza je dobrá, onemocnění má recidivující charakter. Proto se doporučuje pokračovat v lokální anebo celkové léčbě v udržovacím režimu.

Prohlášení: autorka nemá v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

Obrazová dokumentace je z archivu Dermatovenerologické kliniky 2. lékařské fakulty UK a Nemocnice Na Bulovce.

Literatura

AUCHUS, IC., WARD, KM., BRODELL, RT., et al. *Tinea capitis in adults*. Dermatol Online J, 2016, 22.

ELEWSKI, BE., HUGHEY, LC., SOBERA, JO., HAY, R. Fungal Diseases. In BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., SCHAFFER, JV., et al. *Dermatology*. 3th edition. United Kingdom : Elsevier, 2012, p. 1251–1266.

FRITSCH, P., SCHWARZ, T. Infektionskrankheiten der Haut. In FRITSCH, P., SCHWARZ, T. *Dermatologie Venerologie*. Berlin : Springer, 2018, p. 314–343.

KEMPF, W., HANTSCHKE, M., KUTZNER, H., BURGDORF, WHC. Epidermis – Spongiose, Akanthose und Hyperkeratose. In KEMPF, W., HANTSCHKE, M., KUTZNER, H., BURGDORF, W. *Dermatopathologie*. Springer, 2015, p. 30–31.

KUNDU, RV., GARG A. Yeast infections: Candidiasis, tinea (pityriasis) versicolor, and malassezia (pityrosporum) folliculitis. In FITZPATRICK, TB., GOLDSMITH, LA., KATZ, SI., et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. The McGraw-Hill Companies, 2012, p. 2298–2311.

MAYSER, P. Mykosen. In BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., RUZICKA, T., et al. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin : Springer, 2018, p. 261–297.

PAPPAS, PG., KAUFFMAN, CA., ANDES, DR., et al. *Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2016, 62, p. e1–e50.

SCHIEKE, SM., GARG, A. Superficial fungal infection. In FITZPATRICK, TB., GOLDSMITH, LA., KATZ, SI., et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, The McGraw-Hill Companies, 2012, p. 2277–2297.

WHITE, TC., FINDLEY, K., DAWSON, TL., et al. *Fungi on the Skin: Dermatophytes and malassezia*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 4.



Jak důležité je pro
Adama PASI 100?

kyntheum®

Brodalumab

Čisté sebevědomí

Přípravek Kyntheum® je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.¹

LEO®

Rychlý nástup účinku²

Vysoká míra zhojení³

Dlouhodobý účinek³

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název léčivého přípravku: Kyntheum® 210 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** předplněná injekční stříkačka obsahuje brodalumabum 210 mg v 1,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje brodalumabum 140 mg. **Léková forma:** injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Indikace:** léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Dávkování:** Doporučená dávka je 210 mg ve formě subkutánní injekce v týdnech 0, 1 a 2, následovaná dávkou 210 mg každé 2 týdny. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, aktivní Crohnova nemoc a klinicky významné aktivní infekce např. aktivní tuberkulóza. **Zvláštní upozornění:** byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování, včetně dokonaných sebevražd. Většina pacientů, u kterých se objevilo sebevražedné chování, měla v anamnéze depresi a/nebo sebevražedné představy a chování. Přípravek může zvyšovat riziko infekcí, jestliže se plánuje použít přípravek u pacientů s chronickou infekcí nebo s opakovanou infekcí v anamnéze, je třeba postupovat opatrně. Doporučuje se, aby pacienti v souladu s místními imunizačními předpisy podstoupili všechna potřebná očkování ještě před zahájením léčby přípravkem. **Interakce:** současně s přípravkem se nesmí podávat živé vakcíny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 12 týdnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání brodalumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Není známo, zda se brodalumab vylučuje do lidského mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** chřipka, dermatofytózy, neutropenie, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, průjem, artralgie, únava. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Přípravek se smí uchovávat v krabičce a při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně po dobu 14 dnů, a to pouze jednou. Jakmile se přípravek vyjme z chladničky a nechá se ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C), musí se použít do 14 dní nebo zlikvidovat. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1155/001. **Způsob výdeje a hrazení:** výdej je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 09/2017. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte plnou verzi souhrnu údajů o přípravku. Reklama na léčivý přípravek.

Reference: 1. Kyntheum® (brodalumab) Summary of Product Characteristics, July 2017. 2. Blauvelt A, et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). 3. Lebwohl M, et al. N Engl J Med 2015;373:1318–28.

LEO®

LEO Pharma s.r.o., Hanusova 18/1411, 140 00 Praha 4

MAT-18116



Hluboké mykózy

Sýkorová T.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 1, s. 28-38

SOUHRN

Hluboké mykózy se dělí do dvou skupin na podkožní a systémové. S podkožními mykózami se až na výjimky lze setkat v prostředí tropů a subtropů. V posledních letech stoupá jejich výskyt jakožto oportunních infekcí u imunosuprimovaných pacientů, zejména u těch se syndromem získané imunodeficiency (AIDS) a u onkologických pacientů. Podílí se na vzniku primárních respiračních infekcí – histoplazmóza a kokcidiomykóza – které mohou postihovat jak jinak zdravé jedince, tak i imunosuprimované pacienty. Houbové organismy vyvolávající respirační onemocnění jsou zpravidla dimorfické (tzn. schopnost houby tvořit dva různé druhy stélky – kvasinkové a vláknité stadium).

Pacienti s podkožní mykotickou infekcí vykazují často známky kožního postižení. Naproti tomu pacienti trpící systémovou mykózou mají kožní projevy jen velice zřídka, a to pouze v případě, že se jedná o vstupní bránu infekce nebo při diseminaci onemocnění.

Terapie těchto onemocnění zůstává stále svízelnou navzdory tomu, že nyní disponujeme širokým spektrem antimykotických preparátů.

KLÍČOVÁ SLOVA

mykózy • podkožní mykózy • systémové mykózy • imunosuprimovaní pacienti • antimykotika • respirační infekce

SUMMARY

Sýkorová, T. Deep mycoses

Deep mycoses can be divided into two groups – subcutaneous and systemic. Subcutaneous mycoses can mostly be encountered in tropical and subtropical climates. Recently their occurrence rises in the form of opportunistic infections in immunosuppressed patients, especially in AIDS patients and oncologic patients. They also contribute to development of primary respiratory infections – histoplasmosis and coccidiomycosis – which can affect both healthy and immunosuppressed pa-

tients. Fungal organisms causing respiratory diseases are typically dimorphic (the fungi have the ability to create two types of growths – yeasty and fibrous stages). Patients with subcutaneous mycotic infection often show skin symptoms. Contrary to that, patients suffering from systemic mycosis have skin symptoms only rarely, and only in cases when skin is the entry point of the infection or when the disease gets disseminated further. These diseases are tricky to treat, even though we can now use a whole range of antimycotic preparations.

KEY WORDS

mycoses • subcutaneous mycoses • systemic mycoses • immunosuppressed patients • antimycotics • respiratory infections

PODKOŽNÍ MYKÓZY

Podkožní neboli implantované mykózy jsou infekce vnikající do organismu přes kůži přímou inokulací při poranění, například trnem rostlin. Jedná se o onemocnění zejména tropů a subtropů. Některé, jako například sporotrichóza, se však vyskytují v mírných klimatických podmínkách. Můžeme se s nimi setkat i jako s importovanými nákazami, které mohou vzplanout i řadu let po pobytu v endemické oblasti. Nejčastějšími podkožními mykózami jsou sporotrichóza, mycetom a chromoblastomykóza, vzácnějšími lobomykóza a podkožní zygomycóza.

SPOROTRICHÓZA

Sporotrichóza je systémová podkožní mykotická infekce vyvolaná dimorfickou houbou *Sporothrix schenckii*. V přirozeném prostředí se nachází ve vláknité formě (buňky tvoří řetězce) v organismu, kde způsobuje infekci v podobě kvasinky (jednotlivě rostoucí buňky). Nejčastěji napadá kůži a podkoží. Může vyvolat i systémové onemocnění s rozličnými klinickými projevy sahajícími od plicní infekce po artritidu či meningitidu. Patogen se v kožních lézích vyskytuje jen ve velmi malém množství, což činí

diagnostické obtíže. Pokud se v histologických preparátech podaří patogen vypátrat, jedná se o houbovou buňku s eozinofilním refraktilním okrajem, tzv. asteroidní tělíčko charakteristické pro toto onemocnění. Podobný histologický obraz mohou vyvolat i jiné druhy infekcí (např. schistosomová vajíčka).

Epidemiologie

K nákaze dochází jak v tropech, tak v mírných klimatických podmínkách. S onemocněním se setkáváme v Severní, Jižní i Střední Americe včetně Mexika a jihu USA, dále v Africe, Egyptě, Japonsku a Austrálii, s nejvyšším výskytem v Mexiku, Brazílii a Jižní Africe. V Evropě se v současné době objevuje zřídka. V přírodě roste na tlejících rostlinných zbytcích, na listech a dřevu. Zpravidla způsobuje sporadické infekce, ale může postihovat i celé skupiny u profesí přicházejících do styku s rostlinnými zbytky či slámou, jak je tomu například u zahradníků či lesních pracovníků. K postižení může dojít i v rámci volnočasových aktivit, při kterých dochází ke styku s rostlinnými zbytky. Možné jsou i jiné způsoby přenosu onemocnění. Z Brazílie jsou hlášeny případy, při kterých byly zdrojem nákazy volně žijící kočky. Bránou vstupu patogenu do organismu jsou drobná poranění.

Klinický obraz

Se sporotrichózou se setkáváme ve dvou klinických formách – podkožní a systémové. **Podkožní forma** je výrazně častější a můžeme ji rozdělit do dvou podtypů.

- Běžnější **lymfangoitický typ** se obvykle rozvíjí na exponovaných částech těla, jako jsou ruce a nohy. První známkou infekce je kožní nodulus s následnou tvorbou ulcerace. Dochází k lymfangoitidě a lymfedému. Podél lymfatických cest se tvoří sekundární měkké noduly, které se taktéž mohou provalit a ulcerovat.

- **Fixní (lokalizovaná) forma** tvoří cca 15 % případů. Infekce zůstává lokalizovaná v jednom místě, například v oblíčeji. Dochází k tvorbě granulomu s následným vznikem ulcerace. Při okraji primárního projevu se mohou objevit satelitní noduly či vředy. Podkožní sporotrichóza je



schopna napodobovat mycetom, lupus vulgaris a vředy na podkladě chronické žilní insuficience. V některých případech může dojít k přestupu infekce na kloubní a vazivové struktury. U pacientů s AIDS vídáme mnohočetné kožní léze bez postižení lymfatických cest. V některých případech může infekce postihnout i hlubší struktury a způsobit například artritidu.

Systémová sporotrichóza je velmi vzácná a může napadnout téměř jakoukoliv tkáň. Nejčastěji postihuje plicní tkáň, kde se tvoří noduly s následnou kavítací, a dále pak vyvolává artritidu a meningitidu. Systémová forma sporotrichózy se může vyskytovat společně s podkožní formou.

Diferenciální diagnóza

Musíme vyloučit infekce způsobené mykobakteriemi, nokardiemi a leishmaniami. Zejména infekce vyvolaná atypickou mykobakterií *Mycobacterium marinum* se velmi podobá lymfangoitické formě sporotrichózy.

Histopatologický obraz

- smíšená granulomatózní reakce s neutrofilními mikroabscesy,
- patogen – malá buňka (3–5 µm) ve tvaru doutníku či oválné kvasinky – může být obklopen eozinofilním prstencem a tvořit asteroidní tělíska.

V postižených tkáních se houbový organismus nachází jen ve velmi malém množství, a proto je mnohokrát potřeba i několik řezů k jeho identifikaci.

V některých zemích je k dispozici intradermální sporotrichinový kožní test.

Vyšetření

K určení diagnózy nejlépe poslouží stěry, exsudát a bioptovaný materiál. Přímou mikroskopií se dá *S. schenckii* prokázat jen vzácně, protože se ve stadiu kvasinky vyskytuje v kůži ve velmi malém počtu. Proto volíme pomnožení patogenu na Sabouraudově agaru. V primokultuře roste ve vláknitém stadiu s kompaktními bílými koloniemi, které postupem času tmavnou. Pod mikroskopem tvoří hyfy malá oválná nebo trojúhelníkovitá konidia. K dokončení identifikace patogenu je ideální vyprovokovat růst houby v její kvasinkové fázi, což se daří na obohacených půdách, například (mozko-srdcová infuze) při teplotě 37 °C.

Terapie

Ačkoliv může dojít ke spontánní remisi onemocnění, je u většiny pacientů nutná antimykotická terapie. Užívá se p. o. itrakonazol 200 mg/den a terbinafin 250 mg/den, tato terapie bývá pacienty lépe tolerována. U hlubokých infekcí podáváme i. v. amfo-

tericin B. S použitím novějších antimykotik vorikonazolu a posakonazolu jsou doposud jen malé zkušenosti. S léčbou je vždy nutné pokračovat ještě minimálně týden po ústupu klinických obtíží. Levnější variantou k léčbě kožní sporotrichózy je p. o. podaný jodid draselný (nasyčený roztok) 4–6 ml 3× denně 2–3 týdny. Začínáme postupně od dávky 1 ml/den, aby se předešlo nežádoucím účinkům, jako je hypersalivace a nauzea. Tato terapie je levná, ale nekomfortní.

MYCETOM (MADUROMYCOSIS, MADURA FOOT)

Vzácná chronická lokální infekce vyvolaná různými druhy hub nebo aktinomycet. Charakterizuje ji nahromadění patologických organismů do takzvaných **zrnek**, která nacházíme v abscesech. Obsah těchto abscesů je drenován sinusy buď na kožní povrch, nebo může dojít k přestupu infekce na přiléhající kost a vzniku osteomyelitidy. Infekce se šíří přímým přestupem, vzdálené metastatické šíření je velmi vzácné. Rozlišují se eumycetomy a aktinomycetomy. **Eumycetomy** jsou mycetomy z houbových organismů. **Aktinomycetomy**

jsou mycetomy z aerobních aktinomycet. Onemocnění způsobují saprofytické organismy žijící v půdě a na rostlinách, do kůže se dostávají drobným poraněním.

Epidemiologie

Mycetomy se nejčastěji vyskytují v suchých tropických oblastech. Jedná se o sporadické infekce vzácné i v endemických oblastech. Ojedinelé jsou hlášené i nově vzniklé případy v mírných klimatických podmínkách způsobené nejčastěji *Scedosporium apiospermum*. *Nocardia* sp. je nejčastějším vyvolavatelem onemocnění ve Střední Americe a v Mexiku. V ostatních částech světa je to *Madura mycetomatis*, aktinomyceta *Streptomyces somaliensis* v Súdánu a na Středním Východě. Do podkoží pronikají drobnými poraněními.

Klinický nález

Klinický nález je velmi podobný u aktinomycetomů i mykotických mycetomů. Nejčastěji postihují nohu, dolní končetiny a ruce, někdy i hlavu a záda. Hrudník bývá častěji postižen u infekcí způsobených nokardiemi.

Tab. 1 Makroskopické a histopatologické rysy mycetomových zrnek

Organismus	Projevy v hematoxylin-eozinových preparátech
Eumycetoma	
Tmavá zrnka	
<i>Madura mycetomatis</i> <i>M. grisea</i> <i>Leptosphaeria senegalensis</i> <i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Pyrenochaeta romeroi</i>	přítomnost pojiva, někdy prominující vezikuly bez přítomnosti pojiva, kompaktní vnější vrstva pojivo ve vnější zóně, tmavá periferie s vezikulózním centrem
Světlá zrnka	
<i>Fusarium</i> sp., <i>Acremonium</i> , <i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Aspergillus nidulans</i> , <i>Neotestudina rosati</i>	bez přítomnosti pojiva, často duté nedostatek pojiva, kompaktní vnější vrstva propletená houbová filamenta, kompaktní, bez pigmentu
Aktinomycetoma	
Světlá (bílá-žlutá) zrnka	
<i>Actinomyces madurae</i> <i>Nocardia brasiliensis</i>	bazofilní proužky ve vrstvách malé, světlemodré eozinofilní proužky
Žlutá až hnědá zrnka	
<i>Streptomyces somaliensis</i>	kousky zrnek, bazofilní či růžové
Červená až růžová zrnka	
<i>A. pelletieri</i>	malé, bazofilní vrstvy



První fází infekce je nebolestivý nodulus, postupně dochází k pomalému šíření do okolí v podobě papul a sinusů drénujících zánětlivý obsah na povrch. Dochází k otoku postiženého místa, k tvorbě chronických sinusů, a nakonec i k postižení kosti, které může vyústit v deformity. Projevy bývají nebolestivé s výjimkou pozdních fází onemocnění, ve kterých dochází k drénování chronických sinusů na povrch. Diseminace do vzdálenějších míst je vzácná, může být přítomna spádová lymfadenopatie.

Na rtg snímcích jsou přítomny periostální eroze a proliferace i vývoj lytických lézí v kosti.

Scintigrafie skeletu či magnetická rezonance může odhalit kostní postižení v časném stadiu.

Diferenciální diagnóza

Je třeba odlišit osteomyelitidu bakteriálního nebo tuberkulózního původu a aktinomykózu, která je nejčastěji vázaná na oblast úst a céka.

Vyšetření

Klíčem ke stanovení diagnózy je nález mycetomových zrnek v obsahu vylučovaném sinusy. Je možné je získat i po odloučení povrchových krust z pustul nebo sinusů sterilní jehlou a následně expresí obsahu. Zrnka jsou bílé, černé či červené částičky velikosti 25–1000 µm patrné pouhým okem. Přímá mikroskopie odhalí, zda jsou zrnka tvořena malými aktinomycetovými či širokými mykotickými filamenti. Rozlišení patogenů pomocí přímé mikroskopie v klasických louhových preparátech či v preparátech barvených hematoxylin-eozinem není možné, protože jsou vlákna aktinomycet příliš jemná. Naproti tomu na základě barvy zrnek je rozlišíme spolehlivě (Tab. 1). Černá zrnka jsou vždy tvořena mykotickými organismy, červená aktinomycetami.

Ke konečné identifikaci slouží izolace patogenů v kultuře. Vzhledem k množství možných patogenů je potřeba použít velkou škálu různých médií za rozličných inkubačních podmínek. V ojedinělých případech se podařilo patogen identifikovat i na základě PCR.

Sérologie je přínosná jen částečně a v některých případech (například u *S. somaliensis*). V některých centrech se k identifikaci patogenů využívají molekulárně biologické metody.

Histologicky prokazujeme chronickou zánětlivou reakci s neutrofilními abscesy roztroušenými obrovskými buňkami a fibrózou. Zrnka nacházíme v centru zánětu. Jejich velikost a tvar mohou napomoci

identifikaci patogenu. U nepigmentovaných (bledých či bílých zrnek) není většinou dostačující.

Terapie

Mycetomy mykotického původu v některých případech (např. infekce vyvolané *M. mycetomatis*) odpovídají dobře na dlouhodobou (několik měsíců trvající) terapii ketokonazolem 200 mg, itraconazolem 200 mg nebo vorikonazolem 200–400 mg/den. U ostatních vyvolatelů je možno zkusit griseofulvin nebo terbinafin. Antimykotika mohou zpomalit průběh infekce. Chirurgické řešení v podobě amputace končetiny je zejména u závažného průběhu onemocnění metodou volby.

Aktinomycetomy reagují ve většině případů dobře na antibiotickou terapii, například na kombinaci dapsonu se streptomycinem nebo sulfametoxazol-trimetoprimu se streptomycinem či rifampinem. U infekcí neodpovídajících na léčbu můžeme použít amikacin nebo imipenem.

CHROMOBLASTOMYKÓZA (CHROMOBLASTOMYCOSIS)

Chromoblastomykóza je chronické mykotické onemocnění kůže a podkoží vyvolané tmavě zbarvenými mykotickými organismy, které pronikají do dermis z vnějšího prostředí. V místě infekce tvoří tlustostěnné jednotlivé buňky nebo skupiny buněk (sklerotická či muriformní tělíska), mohou vyvolat ohraničenou formu pseudoepiteliální hyperplazie často doprovázenou transepidermální eliminací patogenu. Onemocnění způsobuje celá řada pigmentovaných hub, nejčastěji *Phialophora verrucosa*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compactum*, *Wangiella dermatitidis* a *Cladophialophora carrionii*.

Epidemiologie

Organismy způsobující chromoblastomykózu nacházíme ve dřevě, rostlinných zbytcích i v půdě. Valná většina těchto onemocnění je způsobena *F. pedrosoi* a *C. carrionii*. Jako u ostatních podkožních mykóz dochází k přenosu onemocnění při drobném poranění kůže. Vyvolává sporadická onemocnění ve Střední a Jižní Americe, raritně i v Severní Americe, dále v Karibiku, Africe (především Madagaskar), Austrálii a Japonsku. S onemocněním se můžeme setkat i jako s importovanou nákazou mimo oblast endemického výskytu. Nejčastěji postihuje muže dělníky ve venkovských oblastech.

Klinický obraz

Vstupní branou infekce je nejčastěji noha, dolní končetina, paže a horní část hrudníku. Klinické projevy se mohou lišit.

Primární léze je většinou bradavičnatá papula, která pozvolna roste v průběhu měsíců či let. Primární léze se může vyskytovat i v podobě plaků s centrální atrofií. Nejčastější bradavičnatá forma roste pomalu a pouze lokálně. Projevy mohou být značně hypertrofické a může na ně nasedat sekundární bakteriální superinfekce. Satelitní projevy v okolí primární léze jsou projevem lokálního šíření a často jsou do okolí zaneseny škrábáním.

Mezi komplikace tohoto onemocnění patří lymfedém, elefantiáza a dlaždicobuněčný karcinom.

Diferenciální diagnóza

Odlišuje se podokonióza (mossy foot), jinak chronický tropický lymfedém s reakční hyperplazií (na mikročástice půdy). Je třeba rozlišit jiná chronická bradavičnatá onemocnění, například TBC či blastomykózu (postižení většího rozsahu).

Vyšetření

Charakteristické jsou sklerotické či muriformní mykotické buňky v kožních šupinách, odebírají se z míst, kde je malá tmavá tečka na kožním povrchu. Kožní biopsie může prokázat patologické změny a typická muriformní tělíska. Histologicky prokazujeme smíšenou granulomatózní odpověď s malými neutrofilními abscesy, často i s výraznou epidermální hyperplazií. V obrovských buňkách nebo v neutrofilních abscesech můžeme pozorovat jednotlivé či seskupené hnědě pigmentované buňky s jedním nebo dvěma septy a silnou buněčnou stěnou.

Určení jednotlivých typů může být dost obtížné, protože makroskopicky vypadají na buněčných kulturách velmi podobně. Odlišit je můžeme na základě rozdílných typů sporulace.

Určení jednotlivých subtypů není pro terapii klíčové. Rozdíl je jen v rychlosti reakce na jednotlivá antimykotika.

Terapie

Užívá se p. o. itraconazol 200 mg/den, terbinafin 250 mg/den, při rozsáhlém postižení i v. amphotericin B (až 1 mg/kg/den). Při chirurgickém zákroku může dojít k šíření infekce. Chirurgické řešení by mělo sloužit jen jako pomocná metoda po celkové antimykotické terapii. Lokální aplikace tepla může být v některých případech užitečná. Odpověď na jednotlivá antimykotika se u tohoto onemocnění příliš neliší. Existují však důkazy, že *C. carrionii* reaguje rychleji na terbinafin než na itraconazol.

Terapie se ukončuje až po úplném klinickém zhojení nálezu, může trvat i řadu měsíců. Rozsáhlé infekce nereagují na konvenční terapii a je třeba přistoupit na



kombinovanou antimykotickou terapií například i. v. amfotericinem B s flucytosinem nebo itraconazolem s terbinafinem.

PHAEOPHYCOMYKÓZA (PHAEOMYCOTIC CYST, CYSTIC CHROMOMYCOSIS)

Phaeophycomykóza je vzácná infekce charakterizovaná tvorbou podkožních zánětlivých cyst a plaků. Jejím vyvolavatelem jsou tmavě zbarvené mykotické organismy, nejčastěji *Exophiala jeanselmei* a *W. dermatitidis*. Bylo popsáno celkem 103 druhů způsobujících toto onemocnění. Na rozdíl od chromoblastomykózy tvoří ve tkáních krátké, nepravidelné hyfy. K náказe může dojít v jakémkoliv klimatickém pásmu, častěji v tropech. Může postihnout imunosuprimované pacienty, především ty na dlouhodobé kortikosteroidní terapii.

Primární léze imponují jako cysta a mohou být snadno zaměněny s podobnými projevy, například s Bakerovou či synoviální cystou. K diagnóze dospějeme často až po chirurgické excizi. Histologicky nacházíme ve stěně cysty palisádovitě uspořádané makrofágy a další buňky zánětu obklopené fibrózním obalem. Mykotické hyfy se nachází v zóně makrofágů. V některých případech mohou být cysty tvořeny i nepigmentovanými mykotickými organismy – hyalohyphomatičké cysty. **Terapie:** chirurgická excize. Zejména u imunosuprimovaných pacientů může dojít k relapsu onemocnění.

LOBOMYKÓZA (KELOIDAL BLASTOMYCOSIS, LOBO DISEASE)

Neobvyklá mykóza vyskytující se ve Střední a Jižní Americe, často v odlehlých venkovských oblastech. Zdroj těchto organismů není znám. Podobné léze se našly i na těle sladkovodních delfínů. Charakteristické pro toto onemocnění jsou keloidní léze v místě expozice, nejčastěji na dolních končetinách, pažích a v obličeji, ale mohou postihnout jakoukoliv část těla. Šíří se autoinokulací. Patogen *Lacazia loboi* ve tkáních vytváří řetězce okrouhlých buněk spojených drobnými trubičkami. Kultivace *in vitro* není možná. Antimykotická terapie je bez efektu, metodou volby je chirurgické řešení.

PODKOŽNÍ MUKORMYKÓZA (BASIDIOMYCOMYCOSIS, PODKOŽNÍ PHYCOMYCOSIS A CONIDIOMYCOMYCOSIS, (RHINO)- ENTOMOPHTHOMYCOSIS)

Podkožní mukormykóza je vzácná podkožní mykóza tropů, je charakterizovaná chronickým tuhým otokem. Napadá podkožní tkáň. Vyskytuje se ve dvou formách způsobených různými mikroorganismy. První forma, nejčastěji vyvolaná

Basidiobolus ranarum (*B. haptosporus*), je častější u dětí. Vyskytuje se od Jižní Ameriky až po Afriku a Indonésii. S patogenem se setkáváme na rostlinných zbytcích v trávicím traktu plazů a obojživelníků. První projevy nacházíme zpravidla na končetinách ve formě na pohmat velmi tuhé, pomalu se šířící flegmony. Druhou formu nacházíme u dospělých a patogenem je v tomto případě *Conidiobolus coronatus*. Nachází se v půdě, na rostlinných zbytcích a různých druzích hmyzu. Infekce se šíří z oblasti nosu (concha inferior), postihuje centrální část obličeje a imponuje jako tuhý nebolestivý otok. Infekce může vést k deformaci nosu, rtů a tváří.

Histopatologicky je nalézán chronický granulomatózní zánět, velké množství eozinofilů. Plíseň je ve formě velkého neseptovaného vlákna. Vlákno bývá často obklopeno refraktilním eozinofilním materiálem (Splendorův-Hoepliho fenomén). Původce lze kultivovat na Sabouraudově agaru. V léčbě lze použít ketokonazol (400 mg/den) a itraconazol (100–200 mg/den), ale vzhledem k malému počtu případů není dostatek informací o jejich efektu. V léčbě je možné použít i p. o. jodid draselný ve stejném dávkování jako u sporotrichózy.

RHINOSPORIDIÓZA

Rhinosporidióza je chronická infekce způsobená *Rhinosporidium seeberi*, který tvoří polypy na sliznicích. Nikdy se jej nepodařilo vykultivovat. Prvok obývajícím vodním prostředí patří mezi *Mycetozoa* (hlenky). Onemocnění se nejčastěji objevuje v Jižní Indii a na Srí Lance. Byly popsány i případy v Jižní Americe, Karibiku a Jižní Africe. K expozici infekci dochází ve vodním prostředí (bazény, jezera...). Napadá zejména nosní sliznici, ale postižena může být i sliznice spojivek. Na sliznicích se tvoří polypy poseté bílými skvrnami. Bílé skvrny

jsou cysty nebo sporangia obsahující malé spory. Jsou dobře viditelné v histopatologických preparátech. Terapie spočívá v chirurgické excizi.

SYSTÉMOVÉ MYKÓZY

Systémové mykózy působí většinou multiorgánové infekce. Do lidského organismu pronikají nejčastěji skrze plíce, gastrointestinální trakt či paranazální sinu. Šíří se krevním řečištěm a způsobují generalizovanou infekci organismu.

V praxi se dělí tato onemocnění do dvou skupin:

1. oportunní mykózy,
 2. endemické respirační mykózy.
- Nejčastějšími oportunními mykózami jsou: hluboká kandidóza, aspergilóza a systémová zygomykóza. Nejvíce ohroženi bývají imunosuprimovaní pacienti (AIDS, pacienti po orgánových transplantacích, rozsáhlých chirurgických zákrocích, s neutropenií při základním onemocnění...). Díky moderní antiretroviróze terapii u HIV pozitivních pacientů počet těchto onemocnění v posledních letech značně poklesl. Různé mykotické organismy postihují pacienty s různými základními onemocněními, jak můžeme vidět v tabulce 2. Kůže obvykle postižena nebývá. Klinické projevy onemocnění jsou závislé na místě vstupu infekce a základním onemocnění, na které nasedají.

K endemickým respiračním mykózám patří histoplazmóza (klasická a africká druhy), blastomykóza, kokcidiomykóza, parakokcidiomykóza a infekce způsobené *Penicillium marneffei*. Klinické projevy těchto onemocnění se odvíjejí od celkového stavu pacienta. Mohou se vyskytnout u imunosuprimovaných pacientů, zejména

Tab. 2 Oportunní mykózy v závislosti na predisponujícím onemocnění

Predispozice	Infekce
Neutropenie (jakékoliv příčiny) funkční poruchy neutrofilů	aspergilóza, orofaryngeální a systémová kandidóza, mukormykóza, infekce způsobené vzácnými organismy
CD4 lymfopenie (např. syndrom získané imunodeficiency)	orofaryngeální kandidóza, kryptokokóza, endemické respirační mykózy jako histoplazmóza či nokardióza
Diabetes mellitus	mukormykóza
Stav po operaci srdeční chlopně	různé, ale nejčastěji <i>Candida albicans</i> a <i>non-albicans Candida sp.</i>
Stav po břišních chirurgických operacích	kandidóza

u pacientů s AIDS, ale mohou napadnout i jinak zdravé jedince. Bránou vstupu infekce jsou nejčastěji plíce. V praxi lze často velmi těžko striktně odlišit, zda se jedná o oportunní či endemickou mykózu, vzhledem k tomu, že patogeny z obou skupin napadají častěji imunosuprimované jedince. Tak je tomu i u kryptokokózy, která klinicky i patologicky patří k respiračním mykózám, ale v současnosti se s ní nejčastěji setkáváme u neléčených pacientů s AIDS.

HISTOPLAZMÓZA

Dimorfické mykotické organismy z rodu *Histoplasma* jsou příčinou mnoha rozdílných typů infekcí u lidí i u zvířat. *Histoplasma farciminosum* způsobuje diseminovanou infekci u koní. U lidí se setkáváme převážně s dvěma formami. S (1) klasickou nebo malou formou histoplazmózy (*H. capsulatum* var. *capsulatum*) a (2) africkou histoplazmózou (*H. capsulatum* var. *duboisii*). Můžeme je odlišit kvůli rozdílné velikosti jejich plísňové fáze. Var. *capsulatum* tvoří buňky o velikosti 2–5 µm v průměru a var. *duboisii* větší buňky o velikosti 10–15 µm. Rozlišit je můžeme i na základě epidemiologických údajů a klinických projevů. Vykazují taktéž drobné antigenní rozdíly, které mohou být prokázány sérologicky. Myceliální fáze obou těchto forem jsou však identické. Zaříté je názvosloví (1) africká histoplazmóza a (2) histoplazmóza.

Malá forma či klasická histoplazmóza nebo histoplazmóza capsulati

Histoplazmóza je hluboká mykotická infekce způsobená dimorfickým mykotickým organismem *H. capsulatum* var. *capsulatum*. Začíná jako respirační infekce, která ve většině případů probíhá asymptomaticky a spontánně se zhojí. Jediným průkazem proběhlého onemocnění je pozitivita intradermálního kožního testu proti mykotickému antigenu, **histoplazminu**. Existuje však i forma systémová, která zahrnuje respirační infekci s akutní či chronickou plicní histoplazmózou a diseminací infekce, která může postihnout kůži a sliznice. Příímý průnik do kůže je vzácný, například u poranění při práci v laboratoři.

Epidemiologie

Histoplazmóza se vyskytuje v mnoha zemích od Ameriky po Afriku, Indii a Dálný východ. V Americe jsou endemickými oblastmi údolí řeky Mississippi a Ohio, kde často více než 80 % obyvatelstva prodělalo asymptomatickou formu nákazy. V Evropě se histoplazmóza

nevyskytuje. *H. capsulatum* nacházíme zejména v půdě kontaminované ptačími a netopýřími exkrementy. Do lidského organismu vstupuje přes dýchací ústrojí vdechnutím spor. K nákaze dochází v prostředí bohatém na spory, například při průzkumu jeskyní nebo při čištění prostor obsahujících velké množství ptačích exkrementů, jako jsou kurníky nebo stodoly. Přestože se histoplazmózou může nakazit kdokoliv, u osob se sníženou buněčnou imunitou (AIDS, lymfom) dochází k diseminaci nákazy s dramatickým průběhem.

Klinický průběh

Nákaza může probíhat asymptomaticky jako benigní symptomatická infekce, ale může mít i těžký průběh s diseminací infekce krevním oběhem a multiorgánovým postižením. Kožní projevy mohou být důsledkem formace imunokomplexů jako odpověď na primární infekci (erythema multiforme) nebo při diseminaci onemocnění z plic, vzácně přímou inokulací patogenu do kůže.

Asymptomatická forma nákazy může být prokázána pozitivním **kožním histoplazmózovým testem**. Procento jedinců vykazujících pozitivitu kožního histoplazmózového testu odpovídá pravděpodobnosti nákazy, která se v endemických oblastech pohybuje okolo 5–90 %. Občas dojde k náhodnému záchytu histoplazem z asymptomatických plicních nodulů při chirurgických operacích či pitvách.

Akutní plicní histoplazmóza

K nákaze dochází vdechnutím velkého množství spor v jeskyních nebo při čištění prostor zamořených ptačími exkrementy. K příznakům patří kašel, bolest na hrudi, horečka doprovázená často bolestmi kloubů a kožním výsevem, takzvaným toxickým erytémem, erythema multiforme či erythema nodosum. Tyto kožní projevy nejsou časté a objevují se u méně než 15 % pacientů. Na rtg plic nacházíme známky rozsevu infekce podobné tuberkulóze, později může docházet ke kalcifikacím.

Chronická plicní histoplazmóza

Postihuje dospělé jedince. Charakterizuje ji jizvení plicní tkáně a vznik kavitací. Podobá se tuberkulóze. Kožní projevy nejsou přítomny.

Akutní progresivní diseminovaná histoplazmóza

Dochází k diseminaci infekce do vzdálených orgánů, zejména do jater, sleziny, lymforetikulárního systému a kostní dřevě. Klinicky se projevuje horečkou a váhovým úbytkem. Tato forma onemocnění postihuje nejčastěji neléčené pacienty s AIDS. Při diseminované infekci jsou časté i kožní projevy (Obr. 1). Ty se projeví jako papuly, drobné noduly, moluskům podobné projevy, které mohou povrchově ulcerovat. Kožní projevy jsou častější u HIV pozitivních pacientů. V plicích se mohou tvořit difúzní mikronodulární infiltráty.



Obr. 1 Akutní diseminovaná histoplazmóza (z archivu Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a NNB)



Pacienti dramaticky ubývají na váze, trpí horečkou, anemií a hepatosplenomegalií. Akutní diseminovaná forma probíhá v řádu měsíců, chronická může trvat i několik let. Existuje i forma intermediární, která postihuje meningy a srdce.

Chronická progresivní diseminovaná histoplazmóza

Může se projevit za měsíce až roky po obyčtu v endemické oblasti. Nejčastějšími klinickými projevy jsou ulcerace v dutině ústní a faryngu, hepatosplenomegalie a adrenální insuficience (Addisonova choroba) způsobená zánětlivou infiltrací tkáně nadledvin. Ulcerace v dutině ústní jsou zpravidla rozsáhlé, nepravidelné, perzistující a mohou se objevit na jazyku i na bukální sliznici. Krom tohoto nálezu mohou být pacienti zcela bez příznaků. Proto je důležité pátrat po projevech infekce v jiných částech těla, například provést CT břicha. Je zejména důležité vyloučit infekci nadledvin.

Primární kožní histoplazmóza

Je vzácná. K přenosu infekce dochází přímou inokulací do kůže. Nejčastěji se jedná o neohodu při práci v laboratoři nebo na pitevně. Primární lézí je v tomto případě nodulus či indurovaný vřed, často bývá přítomna i lokální lymfadenopatie.

Diferenciální diagnóza

Velikost patogenu je stejná jako u mnohých dalších původců hlubokých mykóz. Odlišujeme *P. marneffei* a malé formy *Blastomyces* a *Cryptococcus*. Velikostně odpovídá i *Leishmania* sp., a proto je zejména v tropických oblastech třeba odlišit kala-azar (viscerální leishmanióza).

Vyšetření

Diagnózu stanovujeme na základě průkazu histoplazmat ve sputu, periferní krvi, kostní dřeni či v biopsii. Jedná se o malé intracelulárně uložené kvasinkám podobné buňky. Odlišit je třeba *P. marneffei*, protože tyto dva patogeny jsou velikostně totožné, *P. marneffei* však tvoří pro něj charakteristická septa.

Identifikace patogenu musí být podpořena **kultivačním vyšetřením**. Roste při pokojových teplotách ve vláknité formě. Na Sabouraudově agaru vytváří bílé, vatovité kolonie při pokojových teplotách. Tvoří dva typy spor. Charakteristická jsou větší 8–15 µm veliká, okrouhlá, hrbolatá makrokonidia. Menší mikrokonidia jsou zdrojem infekce. Konečná identifikace patogenu by měla být potvrzena pomocí DNA sondy na rRNA. Myceliální fáze *H. capsulatum* je velmi infekční. Proto při podezření na histoplaz-

mózu vždy informujeme mikrobiologickou laboratoř!

Intradermální histoplazminový kožní test slouží pouze jako epidemiologický nástroj a v rámci diagnostiky nemá žádný význam. U pacientů s diseminovanou histoplazmózou bývá často negativní.

Sérologické vyšetření

Stoupající titer komplement fixační reakce (KFR) je indikátorem diseminace infekce. Přítomnost protilátek proti antigenům H a M *Histoplasma capsulatum* koreluje s aktivní nebo recentně proběhlou infekcí. Nově je možný i průkaz cirkulujících histoplazmových antigenů v krvi a v moči u pacientů s AIDS.

V histopatologických preparátech nacházíme *H. capsulatum* jako intracelulárního parazita uvnitř makrofágů. Buňky *H. capsulatum* jsou malé, mají 2–4 µm v průměru, oválné, na povrchu s drobnými pupeny. Myceliální formy pozorujeme ve tkáňích zřídka.

V některých centrech je k dispozici diagnostika pomocí PCR.

Africká histoplazmóza (velká forma histoplazmózy či histoplasmosis duboisi)

Jde o velmi vzácné onemocnění i u pacientů s AIDS. Vyskytuje se na území jižní Sahary a severně od povodí řeky Zambezi. Všechny infekce mimo území Afriky jsou importované. Nejčastěji postihuje kůži a kosti, ale mohou být postiženy i lymfatické uzliny a jiné orgány jako například plíce. Kožní projevy zahrnují malé moluskům podobné papuly, studené abscesy, secernující píštěle, vředy. Stále není jasné, zda stejně jako u klasické formy histoplazmózy existuje i u africké formy forma asymptomatická. Diagnózu potvrzujeme kultivačním a mikroskopickým vyšetřením (přímou mikroskopií nebo v histopatologickém preparátu). *H. capsulatum* var. *duboisii* se liší od menšího *H. capsulatum* var. *capsulatum*. Buňky jsou 10–15 µm veliké, lehce hruškovitého tvaru, shlukující se do obrovských buněk. Výsledek sérologického vyšetření bývá zpravidla negativní.

Terapie

Odvíjí se od závažnosti průběhu onemocnění. U lokalizovaných a některých diseminovaných forem je velmi účinný p. o. itraconazol (200–400 mg/den). P. o. podaný itraconazol se využíval jako následná dlouhodobá supresivní terapie u pacientů s AIDS po primární terapii itraconazolem či amfotericinem B. Ukázalo se však, že u HIV pozitivních pacientů na antiretrovirové terapii není dlouhodobá supresivní

antimykotická terapie nutná. U některých pacientů s AIDS a histoplazmózou na antimykotické terapii byl pozorován imunitní rekonstrukční syndrom po započetí antiretrovirové terapie (HAART), střešní obstrukce, uveitida, artralgie. U pacientů s rozsáhlou diseminovanou histoplazmózou a u histoplazmózy se závažným průběhem se podává i. v. amfotericin B (do maximální dávky 1 mg/kg/den). Ketokonazol a flukonazol mohou být v některých případech také účinné. U africké histoplazmózy je lékem volby itraconazol, ale při závažném průběhu se doporučuje i. v. amfotericin B.

BLASTOMYKÓZA (SEVEROAMERICKÁ BLASTOMYKÓZA)

Blastomykóza je chronické mykotické onemocnění vyvolané dimorfickým mykotickým organismem *Blastomyces dermatitidis*. Primárně postihuje plíce, ale může napadnout i kůži, kosti, CNS a jiná místa.

Epidemiologie

Vyskytuje se v Severní Americe a Kanadě. Většina případů je však hlášena hlavně z okolí velkých jezer a z jižních států USA. Výjimečně se s ní můžeme setkat i v Africe, a to zejména v Zimbabwe, dále pak na Středním Východě a v Indii. Má se za to, že organismus žije na zbytcích dřeva v blízkosti řek a jezer nebo v záplavových oblastech. Izolace *Blastomyces* z přirozeného prostředí je svízelná. Blastomykóza může postihnout i domácí zvířata, například psy.

Klinický nále

Stejně jako u histoplazmózy i blastomykóza existuje v asymptomatické variantě, její prevalence v populaci je však těžko určitelná vzhledem k tomu, že neexistuje komerčně vyráběný kožní test, a vzhledem k velkému množství zkřížených antigenních reakcí.

Kožní forma je velmi vzácná a vzniká po přímé inokulaci do kůže při poranění v laboratoři nebo na pitevně. Po 1–2 týdnech od inokulace dochází ke vzniku erytematózního indurovaného projevu s tvrdým vředem (šankrem) doprovázeným lymfangoitidou a lymfadenopatií.

Plícní blastomykóza se klinicky velmi podobá infekci TBC. Průběh je buď bezpříznakový, nebo se může objevit subfebrilie, bolest na hrudi, kašel, hemoptýza a na rozdíl od histoplazmózy často koexistuje s diseminovanou formou onemocnění. Kožní léze jsou častou známkou diseminované blastomykózy. Vyskytují se často symetricky na končetinách a v obličeji.



Primární lézí bývá papula nebo nodulus, který může ulcerovat a hnisavě secernovat. Postupem času se projev zvětšuje v hyperkeratotický plak s centrální ulcerací a/nebo jizvením. Projevy v ústech jsou méně časté. Mnohočetné kožní léze nacházíme u diseminovaných forem infekce. U některých pacientů mohou být přítomny noduly a abscesy a často může být přítomno více lézí rozdílné morfologie. U afrických pacientů s blastomykózou se častěji vyvine kožní a kostní postižení. Blastomykóza může postihnout téměř jakýkoliv orgán včetně kostí, nadvarlete a nadledvinek. Ojedinelé může dojít k rychlé generalizované multiorgánové diseminaci infekce, která může vyústit v syndrom akutní dechové tísně dospělých (těžké respirační selhání). U rozsáhle diseminované infekce nacházíme na kůži zpravidla papuly, abscesy či malé vředy. Setkáváme se s ní velmi zřídka, a to u pacientů s AIDS.

Diferenciální diagnóza

Chronické kožní granulomy musíme odlišit od TBC, jiných hlubokých mykóz, nemelanomových kožních nádorů, pyoderma gangrenosum a polékové reakce na bromidy a jodidy.

Vyšetření

Mykotický organismus můžeme pozorovat v KOH preparátech z hnisu, sputa, kožních šupin jako silnostěnné okrouhlé refraktilní buňky s povrchovými pupeny o široké bázi.

Při pokojových teplotách roste na kultivačních půdách ve fázi mycelia a produkuje malá okrouhlá či hruškovitá konidia. Při vyšších teplotách a na obohacených půdách roste ve formě kvasinky s charakteristickými pupeny. Definitivně ho potvrdíme molekulárně biologickými metodami. V histologických preparátech nacházíme typické organismy s velkými pupeny. Nacházíme je často v obrovských buňkách nebo obklopeny neutrofily. V séru infikovaných pacientů nacházíme protilátky proti *B. dermatitidis*, charakteristické je vysrážení protilátek do takzvaného E proužku. Možný je i průkaz blastomykózy metodou ELISA a průkaz antigenu v moči.

Terapie

Terapie je totožná s terapií histoplazmózy. U méně závažných forem podáváme itrakonazol (200–400 µm/den). Účinná je i terapie vorikonazolem. Délka terapie by měla být nejméně 6 měsíců. Následná dispenzarizace je velmi důležitá, neboť může dojít k relapsu, zejména pokud infekce postihla hluboko uložené orgány nebo u imunosuprimovaných pacientů.

U těžce probíhajících forem se podává amfotericin B (do maximální možné dávky 1 mg/kg/den).

KOKCIDIOMYKÓZA (KOKCIDIOVÝ GRANULOM, ÚDOLNÍ HOREČKA, HOREČKA ÚDOLÍ SAN JOAQUIN, POUŠTNÍ REVMA)

Onemocnění způsobují mykotické organismy *Coccidioides immitis* a *Coccidioides posadasii*. Druhý ze zmíněných organismů je fenotypicky totožný, způsobuje stejné onemocnění, ale vyskytuje se mimo území Kalifornie. Vykazují neobvyklou formu dimorfismu, při pokojových teplotách ve formě kvasinky v infikovaných tkáňích rostou v podobě obrovských, spory obsahujících struktur, takzvaných sferul. Jako u ostatních endemických mykóz nacházíme plicní asymptomatickou, akutní a chronickou formu a formy diseminované. Onemocnění postihuje jak jinak zdravé jedince, tak predisponované pacienty včetně pacientů s AIDS.

Epidemiologie

C. immitis se vyskytuje v některých polopouštních oblastech jihozápadních států USA (např. Kalifornie). *C. posadasii* se v Kalifornii nevyskytuje, nalézáme ho v Arizoně, Novém Mexiku, Texasu a v některých částech Mexika, Střední a Jižní Ameriky. Pro endemické oblasti jsou typické vysoké denní teploty a malé množství srážek s charakteristickou vegetací kaktusů a rostlin z rodu *Prosopis*. Intradermální kokcidioidinový test prokazuje v endemických oblastech incidenci onemocnění až 95 %. Patogen se nachází v půdě a způsobuje onemocnění lidí i zvířat. K nákaze může dojít i po velmi krátkém pobytu v endemické oblasti, zejména prašné bouře mohou vyvolat infekci u velkého počtu jedinců. Bránou vstupu infekce je dýchací ústrojí, s kožní inokulací se setkáváme velmi vzácně.

Klinický obraz

V endemických oblastech jako u ostatních systémových mykóz je častá asymptomatická forma onemocnění, jak je možno prokázat na základě intradermálního kokcidioidinového testu u jinak zdravých jedinců. Primární plicní forma, která je i nejčastější formou nákazy, se projeví horečkou, kašlem a bolestí na hrudi. Průběh může být komplikován tvorbou pleurálního výpotku. U 10–15 % pacientů (častěji u žen) se mezi 3.–7. týdnem může objevit erythema multiforme či erythema nodosum, často společně s artralgiemi či přední uveitidou. Někdy je přítomen časný, generalizovaný makulární kožní výsev.

Chronická plicní forma onemocnění se projevuje chronickým kašlem a podobá se TBC. Kožní projevy nebývají přítomné.

U kožní formy, která je velice vzácná, dochází v řádu 1–3 týdnů po inokulaci patogenu při kožním poranění k rozvoji indurovaného nodulu s následným rozvojem regionální lymfadenopatie. Pouze u méně než 0,5 % infikovaných jedinců se vyvine diseminovaná kokcidiomykóza. Zpravidla napadá určité etnické skupiny (Afroameričany, Filipínce, Mexičany) nezávisle na profesionální expozici a socioekonomických podmínkách. Postihuje zejména těhotné ženy a imunosuprimované pacienty včetně pacientů s AIDS. U diseminovaných forem se infekce může rozšířit do kůže, podkoží, kostí, kloubů a všech orgánů. Kožní projevy zahrnují papuly, noduly, abscesy, granulomy, vředy a secernující sinusy nasedající na kožní či podkožní infekci. Některé kožní léze mohou imponovat jako ploché plaky s centrálním jizvením. Závažnou komplikací diseminované formy onemocnění je meningitida, která většinou nebývá doprovázena infekcí v jiných tkáňích. U pacientů s AIDS se onemocnění může projevit jak perzistující pneumonií, tak kožními projevy i rozsáhlou generalizovanou diseminací.

Diferenciální diagnóza

V endemických oblastech je třeba nezapomínat na možnou spojitost erythema nodosum s kokcidiiovou infekcí. Onemocnění se může projevit i po velmi krátkém pobytu v endemické oblasti.

Vyšetření

Kokcidie tvoří charakteristické velké sfery (do velikosti 250 µm) s obsahem spor. Můžeme je pozorovat v KOH preparátech sputa, cerebrospinálního moku či hnisu. Na kultivačních půdách vytváří myceliové, rychle rostoucí, bílé, vatovité kolonie. V mikroskopu pozorujeme řetězce arthrospor přerušující starší mycelium. Vlákničitá forma je vysoce infekční, a proto je třeba velké opatrnosti při manipulaci s vykultivovanými organismy. Prozatím neexistuje komerčně využívaný molekulárně biologický test k průkazu kokcidiomykózy.

K dispozici je řada sérologických testů k určení diagnózy a prognózy onemocnění. Precipitiny se tvoří asi u 90 % infikovaných jedinců v průběhu 2–6 týdnů, ale mají krátkou životnost. Pozitivita komplement fixačního testu je charakteristická pro závažnější probíhající infekce a u aktivní infekce vystoupá na maximum okolo šestého měsíce. Kožní kokcidioidinový test je diagnosticky nepřínosný. **Sferulin**, antigen izolovaný ze sferul *C. immitis*, by



mohl působit senzitivizaci. Přesto u těžkých infekcí nepozorujeme imunitní odpověď ani na jeden z nich.

Sferuly obsahující velké endospory lze nalézt v histologických preparátech. Předtím než dojde k vytvoření endospor, je nezralá sferula bazofilní a následně se rozpadá ve spory. Mycelium pozorujeme v histologických preparátech jen velmi zřídka.

Terapie

U primární plicní infekce není terapie nutná, postačí pouze klid na lůžku. Nebylo prokázáno, že by došlo k rychlejšímu ústupu onemocnění nebo ke zmírnění klinických projevů po p. o. podání azolových antimykotik. Přesto se v běžné praxi často podávají.

U diseminované formy onemocnění jsou výsledky léčby nejisté, ale je možností podat amfotericin B (1 mg/kg/den), itraconazol (200–400 mg/den) či flukonazol (200–600 mg/den). Zkušenosti s novými antimykotickými preparáty jako vorikonazol a posakonazol jsou prozatím omezené. Nutná je následná dispenzarizace pacientů vzhledem k riziku častých relapsů. Meningitida a rozsáhlá diseminace onemocnění ve většině případů neodpovídá na jakoukoliv terapii. Kokcidiomykóza postihující měkké tkáně, jako je kůže a vazivo, má všeobecně lepší prognózu a mortalita je u těchto nemocných nízká.

PARAKOKCIDIOMYKÓZA (JIHOAMERICKÁ BLASTOMYKÓZA, PARAKOKCIDIOVÝ GRANULOM)

Paracoccidioides brasiliensis je dimorfní mykotický organismus vyvolávající respirační onemocnění se sklonem k diseminaci do sliznic a lymfatických uzlin. S onemocněním se setkáváme na území Střední a Jižní Ameriky.

Epidemiologie

Případy onemocnění jsou hlášeny z celého území Latinské Ameriky, ale nejčastěji se vyskytuje v Brazílii, Kolumbii a Argentině. V USA se onemocnění nevyskytuje. Incidenci onemocnění v endemických oblastech lze prokázat kožními testy a pohybuje se okolo 25 %. Postihuje stejně často muže i ženy. Aktivní infekci pozorujeme častěji u mužů, což by mohlo mít souvislost s přítomností cytoplazmatického estrogenového receptoru na mykotickém organismu, ten je při pokusech *in vitro* suprimován estradiolem, který tak brání přechodu mycelárního stadia do stadia kvasinky. Přirozený habitat těchto organismů doposud není znám. K nákaze dochází nejčastěji ve venkovských oblastech, přispívá k ní vysoká atmosfé-

rická humidita či pobyt v oblastech v okolí vod.

Klinické projevy

Rozlišujeme formu plicní, mukokutánní, lymfatickou (postihující lymfatické uzliny). Časté jsou formy smíšené postihující několik orgánových skupin.

Akutní plicní forma je velmi vzácná, ale možná. Jakmile dojde k diseminaci onemocnění, plicní příznaky poleví. Častější je chronická plicní forma, provázená postupným úbytkem na váze a chronickým kašlem. Na rtg snímcích plic nacházíme většinou bilaterálně umístěné nodulární léze a extenzivní fibrózu.

Časté je i postižení **mukokutánní**. U této formy bývá nejčastěji zasažena oblast orální a periorální, ale i sliznice nosu, spojivky a anu. Projeví se jako drobné granulomy či vředy, které se hojí jizvením a mohou způsobovat deformaci přilehlých tkání.

Krční lymfatické uzliny mohou být zvětšené, citlivé a přichycené na přiléhající kůži, málokdy produkují hnis. Dále se onemocnění může rozšířit do sleziny, střev, plic a jater. U pacientů s AIDS se parakocidióza vyskytuje zřídka. Poměrně rozšířená je však rychle progredující diseminovaná forma tohoto onemocnění postihující mladé dospělé či starší děti bez vazby na jasný predisponující faktor.

Diferenciální diagnóza zahrnuje TBC, leishmaniózu a ostatní hluboké mykózy.

Vyšetření

V KOH preparátech ze sputa, exsudátu či kožních šupin jsou pozorovatelné četné okrouhlé kvasinkové buňky charakteristické mnohočetným pučením, kdy je mateřská buňka obklopena velkým množstvím menších pupenů. Jedná se o dimorfní organismus, který za pokojových podmínek roste ve formě vatovitého mycelia. V charakteristické kvasinkové formě roste pouze na obohacených půdách, například infuze mozkové a srdeční tkáně při teplotě 37 °C. K potvrzení diagnózy napomáhá sérologie, zejména imunodifuzní metody a complement fixační reakce (KFR).

Protilátky proti Pb27 a 87-kDa antigenům jsou pro toto onemocnění vysoce specifické. Antigen detekující testy pomáhají i v rámci monitorace pacientů s diseminovanou chorobou.

V histologických preparátech nacházíme smíšenou granulomatózní reakci s fibrózou. Patogen může být viditelný po obarvení speciálními barvivy, jako je například stříbření podle Grocotta. Můžeme pozorovat i charakteristickou formu pučení. U rozsáhlých infekcí může dojít k záměně

mnohočetných mas kvasinek za histoplazmózu.

Terapie

Metodou volby je itraconazol, který může navodit remisi na 3–6 měsíců. Varikonazol má podobné účinky. Může docházet k relapsům, a proto by měli být pacienti dlouhodobě dispenzarizováni. U velmi závažných forem, jako je například progresivní diseminovaná forma, je nutné použít i v. amfotericin B. Po skončení terapie může přetrvávat plicní či intraorální fibróza.

INFEKCE ZPŮSOBENÉ *P. MARNEFFEI* (PENICILLIÓZA, PENICILLIOSIS MARNEFFEI)

Jedná se o poměrně nedávno objevené onemocnění vyskytující se v jihovýchodní Asii, a to hlavně v Thajsku, jižní Číně a Vietnamu. Dále pak i v jiných asijských zemích, například severovýchodní Indii, a jako importovaná nákaza i v Evropě a USA. Infekce se v přírodě vyskytuje u hlodavců z rodu *Cannomys*. Postihuje jinak zdravé jedince stejně tak jako jedince imunokompromitované nejčastěji po skončení období dešťů. Pacienti s AIDS jsou k této chorobě obzvláště náchylní.

Klinický nálezh

Asymptomatická forma onemocnění nebyla nikdy vědecky prokázána, nicméně její existence je velmi pravděpodobná. Nejčastěji nacházíme lokalizovanou plicní formu nebo formu diseminovanou. Příznaky odpovídají CHOPN. U více než 50 % pacientů s AIDS se rozvinou kožní příznaky v podobě mnohočetných umbilikovaných papul, které mohou růst a následně exulcerovat. Četné projevy nacházíme hlavně na obličeji a trupu. Mohou být postiženy i jiné orgány včetně jater, gastrointestinálního traktu, sleziny a kostní dřene.

Diferenciální diagnóza

Je třeba vyloučit zejména ostatní diseminované mykózy, jako je histoplazmóza a kryptokokóza, které se taktéž mohou vyskytovat v endemických oblastech u pacientů s AIDS. Biopsie a v případě potřeby i kultivace napomůže ke stanovení správné diagnózy.

Vyšetření

P. marneffei tvoří charakteristické kvasinkám podobné buňky předělené septem. V histopatologických preparátech jsou lépe patrné po obarvení stříbřením podle Grocotta. Jedná se o malé (2–4 μm) buňky, těžko viditelné v krevních nátěrech či nátěrech z kostní dřene, ale můžeme je ozřej-



mit barvením, například Leishmanovým barvivem. V kulturách roste *P. marneffii* ve vláknité formě šedavé či zelené barvy. Tvoří typické penicilliové konidiospory a červený difuzibilní pigment. Doposud není k dispozici komerční sérologický test. Nicméně PCR a jiné metody sloužící k detekci antigenu mohou posloužit k diagnóze.

Terapie

Při těžkém průběhu je lékem volby amfotericin B. V mnoha případech dobře odpovídá na itraconazol (200–400 mg/den). U pacientů s AIDS pokračujeme v dlouhodobé terapii itraconazolem k zabránění relapsu onemocnění.

KRYPTOKOKÓZA

Kryptokokóza je onemocnění vyvolané obalenou kvasinkou *C. neoformans*. Přestože je nejčastější bránou vstupu onemocnění do lidského organismu dýchací ústrojí, onemocnění se nejčastěji projevuje extrapulmonálními příznaky, jako je například meningitida. Kožní projevy se mohou objevit v rámci diseminace onemocnění, k přímé inokulaci do kůže dochází velmi vzácně. S kryptokokózou se setkáváme u pacientů s HIV infekcí.

Epidemiologie

Kryptokokóza se vyskytuje ve všech zemích světa. V různých zemích je však míra expozice odlišná. *C. neoformans* se vyskytuje ve třech variantách (1) *C. neoformans var. neoformans*, (2) *C. neoformans var. grubii* a (3) *C. neoformans var. gatii*. Ty odpovídají třem sérotypům. (1) D, (2) A, (3) B nebo C. Typy *C. neoformans* a *C. grubii* nacházíme v holubích exkrementech a častěji napadají pacienty s AIDS. Typ *C. gatii* žije na rostlinných zbytcích eukalyptů v tropech a Kalifornii, pacienty s AIDS napadá méně často.

Rizikovou skupinou jsou zejména pacienti s určitou formou imunodeficitu, například s AIDS, maligními lymfomy, sarkoidózou, onemocněním pojiva, s karcinomy a pacienti na systémové kortikosteroidní terapii. U neléčených pacientů s AIDS se incidence onemocnění pohybuje v závislosti na jednotlivých zemích v rozmezí od 3 % do 6 % v USA, 3 % v Anglii, více než 12 % v Africe (Kongo). S nástupem HAART terapie incidence onemocnění celosvětově klesá. Za kožní projevy, které nacházíme u diseminovaných forem onemocnění v 10–15 %, je zodpovědný sérotyp D.

Klinické projevy

Spojitosť onemocnění s AIDS významně ovlivňuje epidemiologická data. Například v severním Thajsku je kryptokokóza nej-

častější komplikací u HIV pozitivních pacientů. Jako u většiny hlubokých mykóz existuje zřejmě **asymptomatická varianta**, kterou bychom mohli prokázat na základě pozitivních kožních testů. Nejčastější klinickou manifestací kryptokokózy je však **meningoencefalitida**. Projevuje se klasicky meningismem, poruchami vědomí, myšlení a nervovým parézami. U pacientů s AIDS mohou být tyto symptomy vyjádřeny jen velmi slabě. Asi u 10 % se k meningitidě může přidružovat i **plicní infekce**. Rtg změny na plicích zahrnují nodulární stíny, kavitace a pleurální výpotek. U pacientů s AIDS jsou projevy kryptokokózy poměrně chudé, projevují se horečkou a lehkou bolestí hlavy.

U 10 % pacientů mohou být přítomny **kožní projevy**, většinou bez patognomického významu. Nacházíme akneiformní papuly nebo pustuly přecházející do bradavičnatých plaků s krustami, mohou ulcerovat nebo tvořit na pohmat tuhé infiltrované plaky či noduly a jsou projevem generalizované diseminace onemocnění.

V případech přímé inokulace kryptokoka do kůže se jedná o solitární projevy v podobě nodulů, které postupně exulcerují. Vytvoří se spádová lymfadenopatie. Termín primární kožní kryptokokóza označuje solitární kožní projevy, ale v mnoha případech se prokázala diseminace onemocnění i do jiných orgánů. Proto je velmi důležité u pacientů s kožními projevy vyloučit diseminaci onemocnění.

Diferenciální diagnóza

Kryptokokové kožní projevy mohou napodobovat celou řadu onemocnění, zejména ostatní hluboké mykózy u pacientů s AIDS. U imunokompromitovaných pacientů je důležité vždy provést biopsii z podezřelých kožních projevů.

Vyšetření

Kryptokoky tvoří opouzdřené pučící buňky velké 5–15 μm, které můžeme nejlépe pozorovat technikou přímé mikroskopie po obarvení indickou tuší či nigrosinem. Kultivace nebývá obtížná. Mnohé biochemické vlastnosti kryptokoků, jako například produkce ureázy či schopnost zbarvit se na médiích připravených ze semen rostlin rodu *Guizotia*, jsou charakteristické. K identifikaci lze využít i molekulárně biologické metody.

Sérologické testy jsou rychlé a mají vysokou specifitu. Hlavní metodou je průkaz antigenu pomocí latexové aglutinační reakce či metodou ELISA. Tato metoda je jednoduchá a rychle proveditelná, využíváme krev či likvor. U pacientů s AIDS nacházíme velmi vysoké titry jak v séru,

tak likvoru. Pacienti netrpící AIDS s pouze jednou lokalizovanou kožní lézí bývají často antigen negativní.

V histopatologických preparátech nacházíme velké pleomorfní kvasinky vyvolávající buď granulomatózní, či velmi malou závažnou reakci. Buněčná pouzdra kvasinek je možno obarvit pomocí mucikarmínu či alcianovou modří.

Terapie

U non-AIDS pacientů se nejčastěji podává i. v. amfotericin B v kombinaci s flucytosinem. V případě přítomnosti pouze jedné izolované kožní léze je možnou alternativou použití flukonazolu či itraconazolu. U pacientů s AIDS je riziko relapsů velmi vysoké. Klasickým léčebným schématem je 10–14 dní podávaný amfotericin B v kombinaci nebo bez flucytosinu s následnou dlouhodobou supresivní terapií flukonazolem. U pacientů na antiretrovirové terapii (HAART) může být od dlouhodobé supresivní terapie upuštěno. Alternativou je monoterapie flukonazolem.

Systémové oportunní mykózy a jejich kožní projevy

Kožní projevy nejsou časté, ale mohou se objevit zejména u určitých predisponovaných skupin pacientů. Pokud se objeví, mohou napomoci k odhalení onemocnění vzhledem k jejich příznivému uložení pro provedení probatorní excize.

SYSTÉMOVÁ KANDIDÓZA

K systémové kandidóze dochází diseminací *Candida* sp. z gastrointestinálního traktu nebo krevním řečištěm. S kožními projevy se setkáváme u pacientů s neutropenií a u intravenózních narkomanů. U pacientů s neutropenií dochází k rozsáhlé diseminaci onemocnění s četnými kožními noduly a bolestmi svalů. U intravenózních narkomanů se projevují jako folikulární či pustulózní výsev v oblasti vousů a kštice. Dalšími projevy jsou depozita v sítnici či ve sklivci a abscesy v oblasti kostochondrálních junkcí.

V terapii systémové kandidózy se zpravidla užívá i. v. amfotericin B, kaspofungin či flukonazol. Rezistence na některá azolová antimykotika, jako je například flukonazol a ketokonazol, je častější u non-albicans *Candida* sp., proto by se u těchto druhů neměla výše zmíněná antimykotika používat.

MUKORMYKÓZA

Mukormykóza je vzácné onemocnění vyvolané zygomycetami (houby spájivé) – *Rhizomucor*, *Absidia* a *Rhizopus*, méně často *Cunninghamella bertholletiae* a *Saksenaevia vasiformis*.

taltz®

(ixekizumab)

Taltz je indikován k léčbě **středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých**, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.¹

Taltz v monoterapii nebo v kombinaci s metotrexátem je indikován k léčbě **aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů**, kteří nereagovali dostatečně anebo nesnášejí jednu či více terapií chorobu modifikujícím antirevmatikem (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD).¹

**DALŠÍ
INDIKACE**

Zkrácené informace o léčivém přípravku:

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků.

TALTZ 80 mg injekční roztok v předplněném peru. **Účinná látka:** Ixekizumabum 80 mg v 1 ml. **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Léčba aktivní psoriatické artritidy (PsA) v monoterapii nebo v kombinaci s metotrexátem u dospělých pacientů, kteří nereagovali dostatečně anebo nesnášejí jednu či více terapií chorobu modifikujícím antirevmatikem (DMARD) *. **Kontraindikace:** Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění:** Opatrnost u pacientů s klinicky významnou chronickou infekcí. Přípravek nutno vysadit, pokud léčba infekcí neodpovídá na standardní léčbu, a v léčbě přípravkem se nemá pokračovat, dokud infekce neustoupí. Taltz se nesmí podávat pacientům s aktivní tuberkulózou. Před nasazením přípravku u pacientů s latentní TBC zvažte antituberkulózní terapii. Existuje riziko časných i pozdních hypersenzitivních reakcí, včetně anafylaxe, angioedému a kopřivky *. V případě závažné hypersenzitivní reakce ihned přípravek vysadte a zahajte odpovídající léčbu. Při léčbě přípravkem u pacientů se závažným onemocněním tlustého střeva je nutné postupovat opatrně a pacienty sledovat. Taltz nemá být používán v kombinaci se živými vakcínami. Taltz obsahuje v jedné 80mg dávce méně než 1 mmol sodíku. **Nežádoucí příhody:** Nejčastěji byly hlášeny reakce v místě injekčního podání a infekce horních cest dýchacích. **Dále byly hlášeny** plísňové infekce, herpes simplex, chřipka, rinitida, orální kandidóza, konjunktivita, celulitida, neutropenie, trombocytopenie, angioedém, anafylaxe, orofaryngeální bolest, nauzea, kopřivka, vyrážka, ekzém *. **Přibližně 1%** pacientů s ložiskovou psoriázou mělo potvrzené neutralizující protilátky spojené se sníženou klinickou odpovědí. U přibližně 8 % pacientů s PsA byly potvrzeny neutralizující protilátky, bez pozorovaného dopadu na účinnost léčiva *. **Interakce:** Protizánětlivé terapie mohou ovlivnit hladiny CYP450 - proto nutno zvážit terapeutické monitorování léků metabolizovaných CYP450 s úzkým terapeutickým indexem (kupř. warfarin). **Dostupné lékové formy:** Balení s 2 předplněnými perý (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkování a způsob podání:** **Ložisková psoriáza:** 160 mg ve formě subkutánních injekcí (dvě injekce po 80 mg) v týdnu 0 následované dávkou po 80 mg v týdnech 2, 4, 6, 8, 10 a 12. Poté udržovací terapie v dávce 80 mg každé 4 týdny. **PsA:** 160 mg ve formě subkutánních injekcí (dvě injekce po 80 mg) v týdnu 0 následované dávkou po 80 mg každé 4 týdny. U pacientů s PsA a současnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou je doporučené dávkování stejné jako u ložiskové psoriázy *. **Roztok se nesmí protřepávat.** 0 dávkování u osob ≥ 75 let jsou k dispozici pouze omezené informace. **Těhotenství a kojení:** Taltz se doporučuje nepoužívat během těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a alespoň 10 týdnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení nebo Taltz vysadit. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. Taltz může být uchováván mimo chladničku po dobu až 5 dnů při teplotě do 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1085/002. **Poslední revize SPC:** Červenec 2018. • Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění pouze v indikaci středně těžké až těžké ložiskové psoriázy. • Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku – úplné znění obdržíte na www.sukl.cz anebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111, fax: 234 664 891. • * všimněte si prosím změn ve zkrácené informaci o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC Taltz, datum poslední revize: 07/2018.

ELI LILLY ČR, s.r.o.,
Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8,
Tel.: +420 234 664 111, Fax: +420 234 664 891, www.lilly.cz

PP-IX-CZ-0175

Lilly



mís. Napadají pacienty se špatně kompenzovaným diabetem, neutropenií či renálním onemocněním. K přímému přestupu patogenu do organismu v místě poranění dochází ve spojitosti s přírodními katastrofami (tsunami, sesuvy půdy). Mohou napadat i okrsky nekrotické kůže u popálenin nebo proniknout do kůže obličeje při invazivní infekci paranazálních sinů. Mukormykóza se může přenést do kůže i kontaminovaným převazovým materiálem, tak je tomu například u *R. rhizopodiformis*, nebo kontaminovanými dřevěnými špátlemi u *R. microsporus*. Tyto druhy hub mají tendenci pronikat do cévního řečiště a způsobovat rozsáhlé infekce. Mohou reagovat na terapii i. v. amfotericinem B či amfotericinem B vázaném na lipidovém nosiči.

JINÉ OPORTUNNÍ MYKÓZY

Při diseminaci mykotických infekcí cévním řečištěm může docházet k tvorbě kožních projevů. Nejznámějšími vyvolavateli jsou *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Trichosporon* a *Fusarium*.

Kožní postižení vídáme nejčastěji u silně imunokompromitovaných pacientů, například u těch s neutropenií. *Aspergillus* může způsobovat rozsáhlé nekrotické léze, například ecthyma gangrenosum, ale může se projevit i v podobě menších papul či studených abscesů. *Fusarium* vytváří terčovité projevy rozestet po celém těle, centrálně mohou nekrotizovat, v některých případech se může projevit jako flegmóna prstů a onychomykóza s bílým zbarvením

nehtů. **Terapie:** obvykle se užívá amfotericin B, avšak u aspergilózy je stále častější použití vorikonazolu.

Vyšetření

Diagnostika onemocnění činí obtíž hlavně z toho důvodu, že většina patogenů je zároveň i běžnými komenzály lidského organismu. Taktéž detekce protilátek v séru je ztížena vzhledem k tomu, že silně imunokompromitovaní pacienti nejsou schopni adekvátní imunologické odpovědi. Laboratorní hodnoty by proto měly být vyhodnocovány v korelaci s celkovým klinickým nálezem. V ideálním případě by měla být potvrzena diagnóza histologicky, biopsií však často není možné provést vzhledem k riziku krvácení. V mnoha případech proto nasazujeme antimykotickou terapii pouze empiricky.

AKTINOMYKÓZA A NOKARDIÓZA

Aktinomykóza je onemocnění vyvolané bakteriemi tvořícími dlouhá větvičí se vlákna. V abscesech tvoří sírové žlutá granula – drúzy – která mohou být patrná i pouhým okem a odcházet s hnisem píštělemi na kožní či slizniční povrch. Nokardióza je akutní a chronická infekce způsobena taktéž bakteriemi s dlouhými větvičími se vlákny. Způsobuje lokální kožní, podkožní ale i systémové infekce.

Prohlášení: autorka nemá v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

Literatura

- BAE, GY., et al.** *Clinicopathologic review of 19 patients with systemic candidiasis with skin lesions.* Int J Dermatol, 2005, 44, p. 550–555.
- BRADSHAW, RW., et al.** *Blastomycosis.* Infect Dis Clin North Am, 2003, 17, p. 21–40.
- CRUM, NF., et al.** *Coccidioidomycosis: A descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies.* Medicine, 2004, 83, p. 149–175.
- DISMUKES, WE., et al.** *Clinical Mycology.* New York: Oxford University Press, 2003.
- FAHAL, AH.** *Mycetoma: A thorn in the flesh.* Trans R Soc Trop Med Hyg, 2004, 98, p. 3–11.
- FITZPATRICK, TB., GOLDSMITH, LA., KATZ, SI., et al.** *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 8th edition. The McGraw-Hill Companies, 2012, 190, p. 2312–2328.
- KAUFFMAN, CA.** *Histoplasmosis: A clinical and laboratory update.* Clin Microbiol Rev, 2010, 20, p. 115–132.
- LÓPEZ MARTÍNEZ, R., MÉNDEZ TOVAR, LJ.** *Chromoblastomycosis.* Clin Dermatol, 2007, 25, p. 188–194.
- LU, PX., et al.** *Acquired immunodeficiency syndrome associated disseminated Penicillium marneffeii infection: Report of 8 cases.* Chin Med J, 2005, 118, p. 1395–1399.
- MERZ, WG., HAY, RJ.** *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections: Medical Mycology.* London: Hodder Arnold, 2005.
- POMAR, V. et al.** *Disseminated cryptococcosis resembling millitary tuberculosis in an HIV-1-infected patient.* Lancet Infect Dis, 2005, 5, p. 189.
- RAMOS-E-SILVA, M., et al.** *Sporotrichosis.* Clin Dermatol, 2007, 25, p. 181.
- RAMOS-E-SILVA, M., SARAIVALDO, LE.** *Paracoccidioidomycosis.* Dermatol Clin, 2008, 26, p. 257–269.

MUDr. Tereza Sýkorová
e-mail: t.sykorova@outlook.com

Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika



Lineární IgA bulózní dermatóza

Salavec, M.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 1, s. 39–44

SOUHRN

Lineární IgA bulózní dermatóza je autoimunitní puchýřnaté onemocnění. Objevuje se po infekcích, případně bývá vyvoláno léky, častá je též asociace s dalšími autoimunitními onemocněními. Průběh onemocnění je obvykle chronický, přičemž u dospělých je trvání nemoci obvykle delší než u dětí.

KLÍČOVÁ SLOVA

lineární IgA bulózní dermatóza • autoimunitní onemocnění • dermatóza

SUMMARY

Salavec. M. Linear IgA bullous dermatosis
Linear IgA bullous dermatosis is an autoimmune, blistering disease. It appears after infections, or it can be triggered by drugs, it is also often associated with other autoimmune diseases. The disease is usually chronic, with adults generally suffering from it for longer periods of time than children.

KEY WORDS

linear IgA bullous dermatosis • autoimmune disease • dermatosis

DEFINICE

Lineární IgA bulózní dermatóza (LABD) je řazena mezi autoimunitní puchýřnaté dermatózy.

Gluten senzitivní enteropatie není s LABD spojována. Onemocnění LABD se objevuje po infekcích jako například po brucelóze, tuberkulóze, varicelle, herpes zoster, gynekologických infekcích, plicních infekcích (*Paecilomyces*) a infekcích horních cest dýchacích. Potenciální role těchto infekcí pro stimulaci IgA slizniční imunitní odpovědi není dosud jasná. Asi v 5 % případů LABD byla zjištěna i maligní onemocnění jako například Hodgkinovy, nehodgkinské lymfomy

a chronická lymfatická leukemie, ale i solidní tumory typu karcinomu močového měchýře. Konečně **byla zaznamenána i jiná asociovaná onemocnění** jako například polycythemia rubra vera, plazmocytom, mnohočetný myelom, karcinom prsu, spinocelulární karcinom jícnu, ekrinní karcinom, karcinom tlustého střeva, oční melanom, karcinom děložního čípku, karcinom štítné žlázy apod. Hodnověrnost těchto asociací mezi LABD a maligními stavy není ovšem známa. Zajímavá je (i při prokázané příčině) asociace LABD s jinými autoimunitními onemocněními jako například se systémovým lupus erythematos, revmatoidní artritidou, dermatomyozitidou, chronickou hepatitidou, Crohnovou chorobou, ulcerativní kolitidou, roztroušenou sklerózou a IgA nefropatií. I tyto asociace mohou být ovšem náhodné.

Lineární IgA dermatóza může být indukována i některými léky (vankomycin, somatostatin, fenytoin, amiodaron, diclofenac, captopril, sodné soli PNC, ampicilin). **U řady nemocných je původ onemocnění idiopatický.** U onemocnění byla zjištěna silná asociace s autoimunitními haplotypy HLA-B8 (zejména u dětí), CW7 a DR3.

HISTORIE

Prvým popisem onemocnění u pacientů v dětském věku podal v roce 1905 Bowen (6 případů), nicméně považoval a diagnostikoval tyto pacienty jako dermatitis herpetiformis. Onemocnění tak, jak jej známe dnes, bylo poprvé popsáno polskými dermatology Tadeuszem Chorzeliskim a Stefanií Jablonskou v roce 1979 (též prvopopis protilátek proti endomysiu u dermatitis herpetiformis).

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence LABD v USA (Utah) byla vypočtena na 0,6/100 000 dospělých. U dětí nebyla data publikována. Ve Spojeném království je odhadována incidence na

1 případ/250 000 obyvatel/rok, zatímco ve Francii pouze 0,13 případů/250 000/rok. V Tunisu je nejčastějším autoimunitním onemocněním dětí s manifestací převážně u chlapců předškolního věku. Některé studie zjistily lehkou dominanci žen - 1,6 : 1. Onemocnění se vyskytuje v nereproduktivním věku, léky indukované případy však spíše u starší generace.

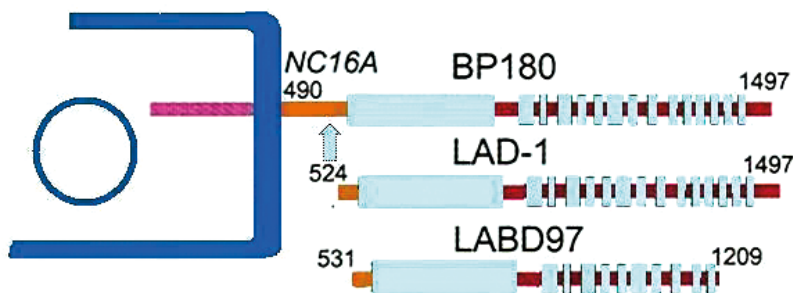
Postižení jsou jak pacienti v dětském věku, tak dospělí jedinci (po 50–60. roku věku). Postižení v dětském věku bylo označováno též jako chronická bulózní dermatóza dětského věku (před 4. rokem věku, průměr 3,3–4,5 roku věku). V západní Evropě je incidence onemocnění nízká, vyšší incidence je uváděna v některých asijských zemích (Čína, Malajsie, Srí Lanka, Thajsko). Obě pohlaví bývají postižena, mírně zvýšený výskyt je udáván u ženského pohlaví.

ETIOPATOGENEZE

Depozita protilátek vedou k aktivaci komplementu a podporují chemotaxi neutrofilů. To vyústí ve ztrátu adheze v oblasti dermoepidermální juncce a vznik puchýře. Imunologicky je onemocnění dětí totožné s variantou u dospělých. Mechanismus ztráty autotolerance na cílové antigeny není známý.

Komplexnost a heterogenita cílových antigenů u LABD byla v literatuře opakovaně popsána. **V oblasti dermoepidermální juncce je lokalizovaná řada antigenních determinantů na různých úrovních:** lamina lucida, sublamina densa, případně obě struktury najednou. **Nejlépe charakterizovaný antigen je protein o molekulární hmotnosti 97 kDa extrahovaný z lidské epidermis, který váže IgA protilátky v sérech nemocných s LABD.** Protilátky s vazbou na tento antigen jsou ukládány v oblasti lamina lucida v substrátu kůže štěpeném solným roztokem. Dle dnešních poznatků představuje tento protein část extracelulární domény (proteolytický fragment) antigenu bulózní

Bazální keratinocyt



Obr. 1 Antigeny u lineární IgA bulózní dermatózy

ního pemfigoidu – BP2 (molekulární hmotnost 180 kDa, kolagen typ XVII/, obrázek 1). **Protilátky se u nemocných LABD vážou také na další antigen o molekulární hmotnosti 120 kDa lokalizovaný též v oblasti zóny bazální membrány (označovaný jako laminin, LAD-1, protein kotvících fibril).**

Oba antigeny mohou představovat štěpené fragmenty antigenu bulózního pemfigoidu 2 (BP2), ale mohou reprezentovat i alternativní spojené produkty BP2 genu. Protože nedochází k vazbě protilátek namířených proti antigenům 97 a 120 kDa na antigen BP2 (180 kDa), exprimují tedy antigeny 97 a 120 kDa jedinečné epitopy, které se liší od epitopů rodičovského proteinu. **Tzv. N-zakončení obou antigenů je lokalizováno uvnitř domény NC16a** (Obr. 1). Tato doména ale nepředstavuje u LABD imunodominantní region pro autoprotilátkovou aktivitu. Protilátky reagující s proteiny 97 a 120 kDa totiž pouze zčásti nebo vůbec nereagují s celou délkou BP 180 domény. Snad tedy představuje proteolytické rozštěpení této BP 180 ektodomény vznik neoantigeny, který u pacientů s LABD indukuje specifickou imunitní odpověď.

Bylo dále i zjištěno, že **séra některých nemocných nevykazovala reaktivitu proti antigenu 97 kDa, ale byla pozitivní v reakci s oběma antigeny bulózního pemfigoidu.** U některých pacientů byla potvrzena aktivita proti BP1 (230 kDa) antigenu a u dalších 5 pacientů reaktivita vůči antigenu BP2. U LABD se takto předpokládá IgA specifická imunitní odpověď namířená proti antigenům bulózního pemfigoidu. I tato zjištění předpokládají, že antigen 97 kDa může představovat část extracelulární domény antigenu BP2.

U některých pacientů s LABD byly zjištěny i protilátky reagující s antigenem

o molekulární hmotnosti 285 kDa v lamina lucida a v sublamina densa. Tento antigen ale nebyl blíže charakterizován. **Konečně u části pacientů s LABD byly zjištěny i protilátky reagující s antigenem o molekulární hmotnosti 250 kDa korespondujícím s kolagenem VII v kotvících fibrilách.**

LABD je příkladem onemocnění, u kterého je důležitá identifikace cílového antigenu imunitní odpovědi. V případech, kdy je kolagen typu VII cílovou antigenní strukturou protilátkové odpovědi, není odpověď na terapii příznivá. To je též důvod k možnému řazení této jednotky do podkategorie onemocnění epidermolysis bullosa acquisita. Obdobně pacienti s protilátkovou aktivitou namířenou proti antigenům bulózního pemfigoidu mohou být klasifi-

kováni jako bulózní pemfigoid s převahou IgA protilátkové odpovědi.

Někteří nemocní vykazují IgA a IgG protilátky namířené proti lamininu-332. Zone a spol. popisují tento typ jako lineární IgA/iGG bulózní dermatózu. Subjednotky lamininu-332 jsou cílovým antigenem u vankomycinem indukovaných forem LABD. Protilátky proti lamininu-332 jinak typicky nacházíme u membranózních mukózních pemfigoidů asociovaných s malignitami.

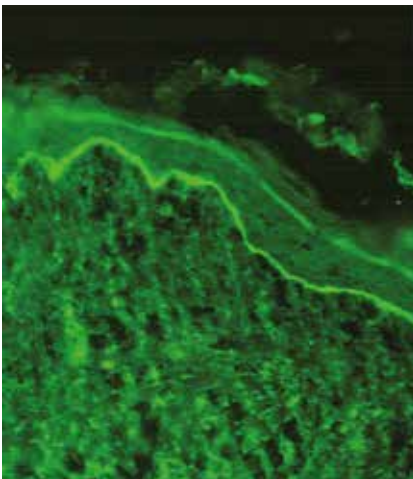
KLINICKÝ OBRAZ

Klinické příznaky jsou heterogenní a jsou podobné dalším puchýřnatým onemocněním, jako například dermatitis herpetiformis, erythema exsudativum multiforme a bulózní pemfigoid. V zásadě onemocnění dělíme do 2 forem:

Chronické bulózní onemocnění dětského věku se obvykle vyskytuje před pubertou a počíná akutním výsevem papulí, urtikariálních plak a puchýřů v oblasti genitálu (Obr. 2) – zejména v oblasti perinea a s šířením změn na ruce, nohy a obličej, zejména periorálně. Na normální či na erytematózní kůži se objevují číré oválné puchýřky, následně eroze s krustičkami (Obr. 3). Mohou vznikat i zarudlá plochá či infiltrovaná ložiska s hustým výsevem drobných puchýřků až bul koncentrického tvaru. V prstenci okolo starších puchýřků dochází k tendenci výsevu čerstvých kožních změn – to je nazýváno jako příznak „perlového řetízku“ – a skupinky drobných puchýřků mohou být popsány jako „hroz-



Obr. 2 Eroze s krustami po puchýřnatých eforescencích v krajíně genitálu u lineární IgA bulózní dermatózy dětského věku (obrázek z archivu doc. MUDr. Jarmily Čelakovské, Ph.D.)



Obr. 3 IgA lineární depozita u lineární IgA bulózní dermatózy v přímé imunoflorescenci

ny šperků”. Jsou přítomny i krusty, exkoriace, vřídky a vředy. Kožní změny jsou většinou symetrické. Časté je i slizniční postižení (dutina ústní, nosohltan, jícen, rektum, oční sliznice) s tvorbou erozí až ulcerací, erozivní cheilitidy a deskvamativní gingivitidy. Slizniční léze mohou předcházet výsevům kožním. Oční obtíže jsou charakterizovány pocitem pálení, řezání a objektivně i výtokem ze spojivkového vaku. I při absenci obtíží je možné diagnostikovat subkonjunktivální fibrózu, svraštění fornixů, tvorbu symblefaronu a jizvící entropion s trichiázou. U tohoto juvenilního typu se často kožní změny odhojují **před pubertou**.



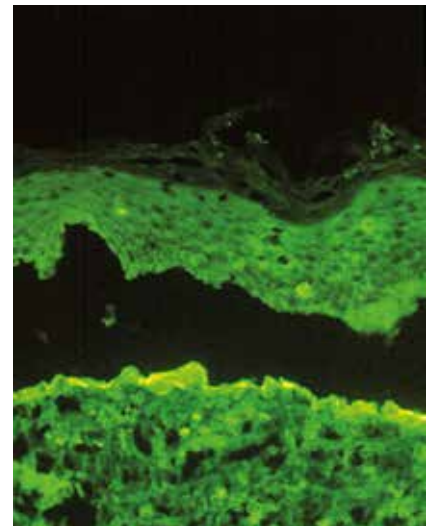
Obr. 4 Puchýřky a erodované léze v krajně vnitřního kotníku pravé dolní končetiny u lineární IgA bulózní dermatózy dětského věku (obrázek z archivu doc. MUDr. Jarmily Čelakovské, Ph.D.)

U IgA lineární bulózní dermatózy dospělých je postižení končetin iniciální, později mohou vznikat výsevy i v dalších lokalizacích. Subjektivně se onemocnění manifestuje pruritem od mírného až po závažný stupeň či pocitem pálení.

HISTOPATOLOGICKÉ A IMUNOHISTOCHEMICKÉ NÁLEZY

Histologicky se v časných urtikariálních papulích či v placích prokáží neutrofilní podél zóny bazální membrány s vakuolárními změnami. V dermálních papilách lze zjistit neutrofilní mikroabscesy. V plně manifestních lezích prokazujeme subepidermálně lokalizovaný puchýř s převahou infiltrátu z polymorfonukleárů; mohou být přítomny i monocyty a eozinofily. Zmrazené řezy krytu puchýře pomohou u některých postižených vyloučit epidermální nekrózu v celém rozsahu epidermis (charakteristickou pro toxickou epidermální nekrózu).

Přímá imunofluorescence prokazuje v perilezionální i zdravé tkáni lineární depozita IgA, především IgA1 subtridy (eventuálně i C3, výjimečně i IgG a IgM) v zóně bazální membrány (Obr. 4). V soli štěpeném preparátu jsou depozita protilátek prokazatelná jak na epidermální, tak na dermální straně štěpu (Obr. 5). Autoprotilátky jsou IgA třídy. U asi 50–60 % pacientů s LABD prokáže nepřímá imunofluorescence cirkulující protilátky s vazbou na antigeny bazální



Obr. 5 Vazba IgA depozit na dermální straně soli štěpeného preparátu u LABD

membrány. Vyšší senzitivity je dosaženo při testech na soli štěpeném substrátu (1M NaCl roztok). Zároveň je u dětí udáván vyšší záchyt cirkulujících protilátek ve srovnání s dospělými pacienty s LABD. Tkáňová transglutamináza (tTG) – vysoce specifická pro dermatitis herpetiformis – není u LABD prokazatelná.

KLASIFIKACE

- Lineární IgA bulózní dermatóza u dětí – chronické bulózní onemocnění dětského věku.
- Lineární IgA bulózní dermatóza dospělých.

PRŮBĚH A KOMPLIKACE

Průběh onemocnění je chronický, není prokazována asociace s gluten senzitivní enteropatií. Průměrné trvání idiopatické LABD u dětí je 3,9 roků, remise se objevují až u 64 % dětí, a to většinou do 2 let od manifestace. Onemocnění dospělých má protražovanější průběh (průměrné trvání 6,5 roků), procento remisí při postižení dospělých jedinců je též nižší.

Kožní změny se hojí bez vzniku jizvících projevů, na sliznicích se však jizvení může objevit.

Deskvamativní gingivitis může sekundárně poškodit zuby. Oční postižení nemusí být rozlišitelné od jizvícího pemfigoidu a může vést až ke slepotě.

VYŠETŘENÍ

U atypických případů může bakteriální kultivace a Gramovo barvení obsahu pu-



Tab. 1 Diagnostická kritéria LABD ve shrnutí

Typ vyšetření	Nálezy
klinické vyšetření	polymorfní obraz s erytémem, puchýřky a erozemi na kůži a na sliznicích
histologie	puchýře subepidermálně lokalizované, akumulace neutrofilů v papilární dermis
DIF	lineární IgA depozita v dermoepidermální junkci
IIF (+ salt-split preparát)	vazba IgA na epidermální/dermální část štetpu
ELISA/immunoblot	IgA autoprotilátky proti ektodomě BP 180 (LAD-1)

chýře odlišit impetigo, Tzanckův test pak odliší i infekce herpes virem. Vhodné je oftalmologické vyšetření k vyloučení očního postižení. V případech léky indukovaného LABD zaznamenal efekt stimulační test lymfocytů v identifikaci ampicilin/sulbactam jako příčinného agens. Dostupnost testu je ovšem často problematická.

DIAGNOSTIKA

Vedle anamnézy a pečlivého klinického vyšetření mohou správnou diagnózu prokázat mikroskopická vyšetření – viz sekce histopatologické a imunohistochemické nálezy. Tabulka 1 podává přehled diagnostických kritérií.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Následující klinické jednotky by měly být v diferenciální diagnóze vyloučeny:

- bulózní pemfigoid,
- epidermolysis bullosa acquisita,
- fixní lékové erupce,
- mukózní membranózní pemfigoid,
- paraneoplastický pemfigus,
- toxická epidermální nekrolýza.

TERAPIE

V terapii jsou nasazovány kortikoidy systémově (0,25-0,50 mg/kg/den; u případů s protilátkami reagujícími s antigeny v oblasti lamina lucida), některé případy (takzvané dermální typy LABD) dobře reagují na léčbu sulfony. Terapie idiopatických případů je obvykle zahájena podáním sulfonů v dávce 25-50 mg denně s následným postupným zvýšením na dávky 100-150 mg denně. Z důvodů manifestace vedlejších účinků sulfonů je vhodné před zahájením terapie stanovit hladinu glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy. Zlepšení klinického nálezu lze očekávat do 2-3 dnů. Alternativně lze

podat sulfapyridin v dávkách od 250 mg do 3 g denně. U případů, kdy tyto formy terapie selžou, se nasazují kortikoidy systémově (u případů s protilátkami reagujícími s antigeny v oblasti lamina lucida); byly popsány i efekty při užití azathioprinu, cyklosporinu, kolchicinu i. v., imunoglobulinů a dikloxacillinu u některých nemocných. V literatuře se objevily i zprávy o úspěšné terapii biologiky – rituximabem (anti-CD20) a za užití kombinované terapie tetracyklinem / deriváty niacinamidu.

U léky indukovaných onemocnění postačuje vysazení léku, například u vankomycinu lze očekávat zastavení tvorby nových lézí 2-3 týdny po vysazení. U juvenilních typů (benígní chronická bulózní dermatóza dětí s manifestací mezi 3. a 5. rokem života) se často odhájují před pubertou. Lokální terapie je obdobná jako u jiných autoimunitních puchýřnatých onemocnění.

PREVENCE

U případů indukovaných léky zvážit jakékoliv podání léků schopných indukce vývoje onemocnění. Tabulka 2 podává přehled léčiv a indukovanou klinickou jednotku.

PROGNÓZA

Průměrné trvání idiopatické dětské formy LABD je 3,9 roků (od 2,1 do 7,9 roků). Remise byly pozorovány až u 64 % dětských pacientů, většinou v průběhu 2 let. Forma dospělých je protražovanější s průměrnou délkou trvání 5,6 roků (od 1 do 15 let). Procentuální podíl remisí je nižší – 48 %. Závažnost onemocnění má tendenci ke

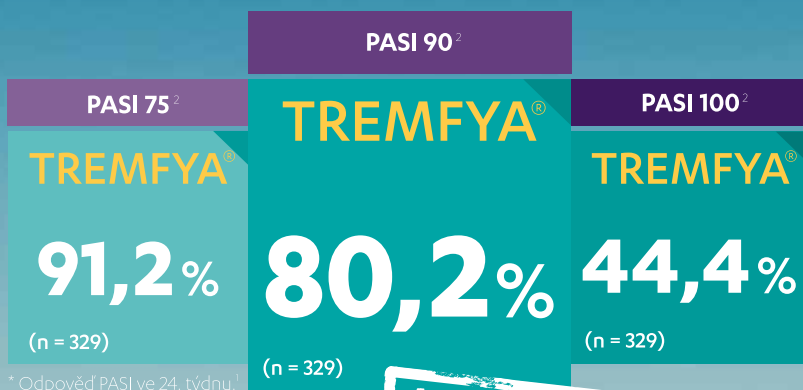
Tab. 2 Typy léků a indukované klinické jednotky u autoimunitních puchýřnatých dermatóz

Léky a další suspektní spouštěcí faktory autoimunitních puchýřnatých chorob (Scottish Intercollegiate Network; SIGN; http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexb.html)		
Lék	Spuštěné onemocnění	Stupeň průkazu
Antibiotika a další léky		
vankomycin	LAD	3
trimethoprim – sulfamethoxazol	LAD	3
penicilin G	LAD, anti-p200	3
ampicilin	LAD	3
lithium karbonát	LAD	3
fenytoin	LAD	3
amiodaron	LAD	3
atorvastatin	LAD	3
Nesteroidní protizánětlivé léky NSAID a fyzikální faktory		
kyselina acetylsalicylová	BP	3
diklofenak	LAD	3
penicilamin	PV, PF, PE, BP, MMP, EBA	3
PUVA	BP, PV, PF	3
UV	PF, BP, EBA	3

LAD – lineární IgA bulózní dermatóza, BP – bulózní pemfigoid, PV – pemphigus vulgaris, PF – pemphigus foliaceus, PE – pemphigus erythematodes, MMP – slizniční pemfigoid, EBA – epidermolysis bullosa acquisita, anti-p200 – anti-p200 pemfigoid

VÍTĚZSTVÍ nad ložiskovou psoriázou

Léčba přípravkem TREMFYA[®] vede ke statisticky významnějšímu dosažení odpovědi na všech úrovních zhojení kůže (skóre PASI* a IGA).¹



**ÚHRADA SCHVÁLENA
OD 1. 2. 2019**

TREMFYA[®] – první selektivní inhibitor IL-23^{3,4}

Název přípravku a lékové formy*: Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Tremfya 100 mg injekční roztok v předplněném peru. **Léčivá látka:** Guselkumab 100 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** Léčba středně závažné až závažné plakové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu. **Dávkování a způsob podání:** 100 mg subkutánní injekce v 0, a 4. týdnu, následně udržovací dávka každých 8 týdnů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku TREMFYA, klinicky významné aktivní infekce. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Tremfya může zvyšovat riziko infekce. U pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí se léčba přípravkem Tremfya nesmí zahajovat, dokud infekce nevyvymizí nebo nebude odpovídajícím způsobem léčena. Před zahájením léčby přípravkem Tremfya je nutno pacienty vyšetřit na infekci tuberkulózou. Před vakcinací živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami, musí být léčba přípravkem pozdržena po dobu alespoň 12 týdnů po poslední dávce a může být znovu zahájena alespoň 2 týdny po vakcinaci. Více viz SmPC. **Interakce:** Lékové interakce mezi guselkumabem a substráty CYP jsou nepravděpodobné. Při současném podávání guselkumabu a substrátů CYP450 není úprava dávky potřebná. Současně podávaná imunosupresivní léčba nebo fototerapie nebyla hodnocena. Více viz SmPC. **Těhotenství a kojení:** Doporučuje se vyvarovat podávání přípravku TREMFYA v těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 12 týdnů po jejím skončení používat účinnou antikoncepci. Během léčby a až 12 týdnů po ní přerušit kojení nebo zda vysadit léčbu přípravkem Tremfya, přičemž se vezme v potaz přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Tremfya pro ženu. **Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů:** TREMFYA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějším nežádoucím účinkem byla infekce horních cest dýchacích. Více viz SmPC. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgie. **Registrační čísla*:** EU/1/17/1234/001 EU/1/17/1234/002, EU/1/17/1234/001. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. Doba použitelnosti 2 roky. **Velikost balení*:** 1 předplněná injekční stříkačka nebo 1 resp. 2 předplněná pera. **Datum poslední revize textu*:** 26.11.2018. **Výdej a úhrada léčivého přípravku:** Přípravek TREMFYA je vázán na lékařský předpis a od 1.2.2019 je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC). SmPC je dostupné na vyžádání na adrese: Janssen-Cilag s.r.o., WALTEROVO náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice; tel: +420227012227; www.janssen.com/czech.

REFERENCE: 1. Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 405–417. 2. Reich K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 418–431. 3. Rozhodnutí o ukončení správného řízení SUKLS109439/2018, <http://www.sukls.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS109439%2F2018>. 4. SPC Tremfya 100 mg, datum revize: 26.11.2018.



změnám. Léky indukované případy jsou po identifikaci léčiva a jeho eliminaci zhojeny rychle. Nicméně právě léky indukované formy LABD vykazují závažnější průběh (větší eroze, někdy napodobuje až toxicitou epidermální nekrolýzu) ve srovnání se spontánními případy LABD. Kožní léze se obvykle hojí bez jizvících změn.

Léze slizničních membrán se hojí jizvením. Deskvamativní gingivitis může sekundárně poškodit chrup. Oční formy postižení LABD mohou být nerozlišitelné od mukózního membránového pemfigoidu a vést až ke slepotě. Postižení laryngu, faryngu, nosní sliznice, rekta a jícnu bylo literárně dokumentováno.

V retrospektivní studii 12 gravidních s LABD bylo v těhotenství zaznamenáno zlepšení onemocnění, obvykle okolo 10. gestačního týdne. Nasazení dapsonu je klasifikováno třídou C léčiva v graviditě – nejistá bezpečnost, ve zvířecích studiích nežádoucí účinky, neexistují humánní studie. Ve výše uvedené studii však při nasazení dapsonu nebyly sledovány nežádoucí účinky. Časté byly relapsy po porodu (relapsy od hodin do 6 měsíců). Tři pacientky dosáhly během 2 let úplné remise. Nebylo zjištěno poškození plodu.

Prohlášení: autor nemá v souvislosti s tématem práce střet zájmů.

Literatura

ISHIKO, A., SHIMIZU, H., MASUNAGA, T., et al. 97kDa linear IgA bullous dermatosis antigen localizes in the lamina lucida between the NC16A and carboxyl terminal domains of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen. *J Invest Dermatol*, 1998, 111, p. 93–96.

KLEIN, PA., CALLEN, JP. Linear IgA dermatosis, e medicine from WebMD, Section 1-10 [Internet]. Dostupné z: <http://www.emedicine.com/DERM/topic240.html>.

KORSIKA-MRAK, J., VIZJAK, A., PENKO, M., KANSKY, A. IgA linear bullous dermatosis. A case report. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, 2000, 9, p. 3.

Linear IgA disease, DermNet NZ [Internet]. Dostupné z: <http://dermnetnz.org/immune/linear-iga.html>.

MARINKOVICH, MP. *Electronic Textbook of Dermatology: Blistering diseases* [Internet]. Dostupné z: <http://www.telemedicine.org/blisters.html>.

MEURER, M. Blasenbildende Krankheiten. In **BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLFF, HH.** *Dermatologie und Venerologie, 4. Auflage*. Springer Verlag, 1996, p. 635–651.

OTTEN, JV., HASHIMOTO, T., HERTL, M., PANE,

AS., SITARU, C. *Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions*. *Current Molecular Medicine*, 2014, 14, p. 69–95.

SALAVEC, M., ČELAKOVSKÁ, J., HAMÁKOVÁ, K., HADŽI, ND. IgA-lineární bulózní dermatóza u dítěte – kazuistika. *Derma*, 2009, 9, s. 15–19.

WOJNAROWSKA, F., MARSDEN, R., BHOGAL, B., BLACK, M. *Chronic bullous diseases of childhood, childhood cicatricial pemphigoid and linear IgA diseases of adults, comparative study demonstrating clinical and immunological overlap*. *J Am Acad Dermatol*, 1988, 19, p. 792–805.

ZENKE, Y., NAKANO, T., ETO, H., et al. A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the $\alpha 3$ subunit of laminin-332. *Br J Dermatol*, 2014, 170, p. 965–969.

ZILLIKENS, D. *Epidermale Struktur- und Adhäsionsmoleküle, Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. Springer Verlag, 2004, p. 8–14.



Dermatitis herpetiformis – Duhringova choroba

Salavec M.

Boštková N.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 1, s. 45–52

SOUHRN

Herpetiformní dermatitida je kožní onemocnění spadající mezi gluten senzitivní onemocnění. Etiopatogeneze spočívá pravděpodobně především v interakci určitých peptidů, enzymu tkáňové transglutaminázy a střevního imunitního systému. V klinickém obraze zjišťujeme výsev drobných polycyklických puchýřků. Nejužívanější terapií je supresivní terapie s užitím sulfonů a striktní bezlepková dieta.

KLÍČOVÁ SLOVA

herpetiformní dermatitida • Duhringova choroba • gluten senzitivní onemocnění • autoimunitní onemocnění

SUMMARY

Dermatitis herpetiformis – Duhring's disease Herpetiform dermatitis is a skin disease falling into the category of gluten sensitive disease. Pathogenesis is based primarily on interaction of certain peptides, the tissue transglutaminase enzyme and the bowel immune system. In the clinical picture we see the appearance of small, polycyclical blisters. Treatment includes suppressive therapy with sulphones and strict gluten free diet.

KEY WORDS

herpetiform dermatitis • Duhring's disease • gluten sensitive disease • autoimmune disease

EPIDERMÁLNÍ DEFINICE

Jde o benigní, chronické, recidivující, polymorfní kožní onemocnění s herpetiformním výsevem puchýřků řazené mezi autoimunitní puchýřnaté dermatózy. Provázeno je subjektivně intenzivním pruritem. Je sou-

částí spektra gluten senzitivních onemocnění. U pacientů s dermatitis herpetiformis (DH) je prokazována identická enteropatie tenkého střeva s celiakií, prokazatelné jsou i zvýšené exkrece tuků stolicí, nízké sérové hladiny folátů, Howellova-Jollyho tělíška, nízké hladiny IgM apod.

Asociace s celiakií byla poprvé prokázána v roce 1967. Kožní léze u DH jsou gluten dependentní, odhojují se po vysazení glutenu ze stravy. U většiny pacientů s DH je enteropatie mírného stupně a nemocní obvykle nevykazují symptomy asociované s celiakií (průjemy, malabsorpce, nadýmání méně než u 10 % nemocných s DH, ale u více než 90 % prokazatelné střevní změny histologicky – atrofie villi intestinali u 2/3 pacientů). Nemocní s DH vykazují zvýšenou střevní permeabilitu (poměr laktulóza/manitol). U všech nemocných s DH je prokazatelná senzitivita na gluten, nicméně pouze u 2/3 pacientů jsou histologicky potvrzeny atrofie klků při intestinální biopsii. Zbývající ne-

mocní s DH vykazují zvýšené počty intraepiteliálních lymfocytů a/nebo zvýšení TCR $\gamma\delta$ -intraepiteliálních lymfocytů.

U nemocných s DH je zjišťována zvýšená incidence autoimunitních onemocnění, zvláště pak autoimunitních onemocnění štítné žlázy, perniciozní anemie a diabetu mellitu typu I (viz tabulka 1). Byla prokázána i zvýšená incidence lymfomů (obdobně jako u celiakie). Byla potvrzena i genetická predispozice vývoje dermatitis herpetiformis. Jak kožní onemocnění typu dermatitis herpetiformis, tak celiakie vykazují zvýšenou expresi HLA haplotypů (viz specifikace dále). Důležité pro manifestaci budou u další vnější faktory; monozygotní dvojčata mohou vykazat projev DH i celiakie s variabilními symptomy.

HISTORIE

První popis onemocnění publikoval v roce 1884 v časopise JAMA Dr. Louis Adolphus Duhring na Pennsylvánské univerzitě

Tab. 1 Klinické jednotky asociované s DH

Autoimunitní a další onemocnění asociovaná s dermatitis herpetiformis

autoimunitní onemocnění štítné žlázy (hypo- i hypertyreózy, Hashimotova choroba, ale i karcinomy)
perniciózní anemie
RA (revmatoidní artritida)
myasthenia gravis
SLE
chronická gastrická atrofie – predominantně v korpusu (autoimunitní?, <i>Helicobacter pylori</i>)
Sjögrenův syndrom
diabetes mellitus typ I
neuropatie
lymfomy (zvláště nehodgkinský, obdobně jako u celiakie)



v USA. Byl označován jako otec dermatologie ve Philadelphii a zařadil se k nejvýznamnějším americkým dermatologům (spoluzakladatel the AAD - Americké akademie dermatologie). Duhring měl neobyčejný umělecký talent, věnoval se olejomalbě i hudbě (žesťové nástroje, hudebník v univerzitním the Blackley band). Až do 2. poloviny 20. století nebylo onemocnění přesněji poznáno a řazeno. Další historický vývoj v poznání této klinické jednotky uvádí následující přehled:

- **L. A. Duhring - první popis 1884 v JAMA**, některé iniciálně popsane případy snad bulózní nebo lineární IgA bulózní dermatóza, omezené možnosti diagnostiky,
- **Costello** - 1940, efekt terapie sulfapyridinem,
- **Paul Civatte** - 1943, intraepidermální lokalizace puchýře u pemfigu (rozdíl vůči BP a DH),
- **Pierard** - 50. léta, popis klusterů neutrofilů a eozinofilů v dermálních papilách, zejména u čerstvých lézí,
- **Rudi Harold van Cormane** - 1967 - průkaz depozita Ig v papilách koria,
- **J. B. van der Meer** - 1969, průkaz granulárních IgA depozit v papilách koria (rozdílné od LABD),
- **Lionel Fry** - 1967, popis asociace s glutenovou hypersenzitivitou, zlepšení klinického obrazu DH po vyloučení glutenu ze stravy - 1973,
- **Strober and Si Katz** - 1978, asociace mezi HLA B8/DR3 a celiakií,
- **T. P. Chorzelski, E. H. Beutner, J. Sulej, et al.** - 1983, antiendomyziální protilátka u DH a celiakie (British Journal of Dermatology, BJD),
- **W. Dieterich** - 1997 - identifikace tTG jako autoantigeny u celiakie (Nat Med).

EPIDEMIOLOGIE

Vyskytuje se převážně okolo 20.-40. roku života s mírnou andropotopii (3 : 2), postižení se může manifestovat ale v jakémkoliv věku (u dětí zřídka). Incidence onemocnění je vyšší ve skandinávských zemích: činí 19,6-39,2/100 000 obyvatel, ve Skotsku byla zjištěna průměrná incidence DH 11,5/100 000. Vzácněji se vyskytuje u osob asijského a afrického původu. DH a CS mají společný imunogenetický základ; je zjišťována silná asociace s antigeny HLA II-R3/DQW2 a s alelami DQ A1 0501 a B1 0201 chromosomu 6.

ETIOPATOGENEZE

Dermatitis herpetiformis je charakterizována ukládáním depozit IgA ve vrcholcích papilární dermis, jež indukuje

imunologickou kaskádu vedoucí k nahromadění neutrofilů a k aktivaci komplementu (imunologicky podmíněná odpověď na chronickou stimulaci střevní mukózy glutenem ve stravě s následnou aktivací kožních endoteliálních buněk a cirkulujících zánětlivých buněk včetně neutrofilů).

Etiopatogeneze spočívá pravděpodobně především v interakci určitých peptidů, enzymu tkáňové transglutaminázy (tTG, enzym účastnící se formace buněčného obalu během diferenciaci keratocytů) a střevního imunitního systému, která vyústí v aktivaci gluten reaktivních T-lymfocytů v slizniční střevní mukóze. To vede k uvolnění cytokinů, aktivaci metaloproteináz (metaloelastáza MMP-12 je exprimována dermálními i epidermálními migrujícími mikrofágy u lézí dermatitis herpetiformis) a k destrukci architektury střevní sliznice i aktivaci humorálního imunitního systému. Humorální imunitní odpověď vyústí v produkci převážně IgA a IgM protilátek namířených proti gliadinu a dalším typům peptidů, proti autoantigenům, zejména tTG. Některé z těchto protilátek, zvláště IgA typu, se dostávají do cirkulace a vážou se na autoantigeny v oblasti dermoepidermální junkce (cirkulující imunitní komplexy a precipitáty v papilách koria obsahují jak IgA, tak tTG). Předpokládá se molekulární obdobnost mezi dermálním elastinem a vysokomolekulárním gluteninem, peptidem odvozeným od pšeničných bílkovin. **Následně se tedy v oblasti dermoepidermální junkce objevují depozita IgA (zvýšené sérové hladiny IgA nejsou v patogenezi nutné, zjišťovány jsou dokonce deficitní hladiny IgA u pacientů s DH) a dochází k aktivaci chemotaxe neutrofilů a produkce cytokinů v kůži** (i jako výsledek lokálních spouštěcích faktorů [trauma, expozice UV záření, příjem jedových derivátů]), **vedoucí k aktivaci komplementu.** Metaloproteinázy destrukují pojivovou tkáň dermoepidermální junkce a vedou ke vzniku puchýřků.

Hlavním autoantigenem kožních změn u DH je epidermální transglutamináza TG3 (tento autoantigen není přítomen v normální papilární dermis, je součástí cirkulujících komplexů ukládaných v papilární části koria, zkřížená reakce IgA autoprotilátek proti TG3 v kůži). S pokračující expozicí gliadinu dochází u nemocných s DH k produkci specifických, zkříženě reagujících protilátek s vysokou afinitou k TG3 a nízkou afinitou k tTG. Není jasné, zda tyto protilátky vznikají jako reakce na primární TG3 antigen či

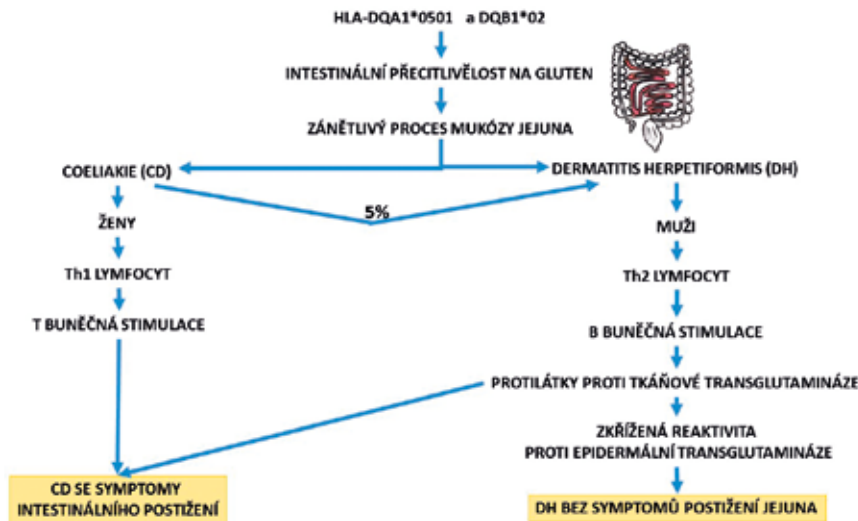
zda se vyskytují jako důsledek molekulárních mimikry. Role tTG u kožních lézí dermatitis herpetiformis může pravděpodobně spočívat ve faktu transportu komplexu tTG/gliadin, vzniklého ve střevě, do kůže, kde je schopen vazby v místech maximální koncentrace tTG, tj. v oblasti dermálních papil a kotvících fibril bazální membrány. Poté, co se T-buňky, reagující na neopitopy tTG, dostanou do kůže, mohou být aktivovány komplexem tTG/gliadin. Je dokonce možné, že protilátky proti tTG, vzniklé ve střevě, se mohou vázat na tTG v kůži, což vyústí v poškození tTG a formaci neopitopů rozpoznávaných T-buňkami podnicnými na tyto epitopy již ve střevě. Problémem této hypotézy je otázka, proč se protilátky proti tTG či komplex vážou pouze na pojivovou tkáň či na tTG v kůži. Snad se zde uplatňují strukturální a chemické rozdíly v dermálních papilách a kotvících fibrilách. Morfologicky jsou ovšem dermální papily a střevní klky obdobné, jsou bohaté na pojivovou tkáň.

Cytokiny uvolněné z neutrofilů vedou k indukci kolagenózy a stromelysinu 1 v bazálních keratinocytech. Stromelysin přispívá ke tvorbě puchýřků. Aktivace endoteliálních buněk a systémová zánětlivá odpověď je v patogenezi onemocnění potvrzena řadou dalších nálezů v sérech nemocných s DH: zvýšené hladiny E-selektinu, IgA protilátek proti tkáňové transglutamináze, TNF- α a sérových hladin IL-8. I mírné lokální trauma přispívá k uvolnění cytokinů a k chemoatrakci aktivovaných neutrofilů (to odpovídá i lokalizaci lézí DH v často traumatizovaných oblastech - kolena a loketní krajiny). Zjišťována jsou i depozita C3 v oblasti dermoepidermální junkce; v perilezionální tkáni byl zjištěn komplex C5-C9 (membrane attack komplex), i když nemusí být aktivní a přispět k buněčné lýze.

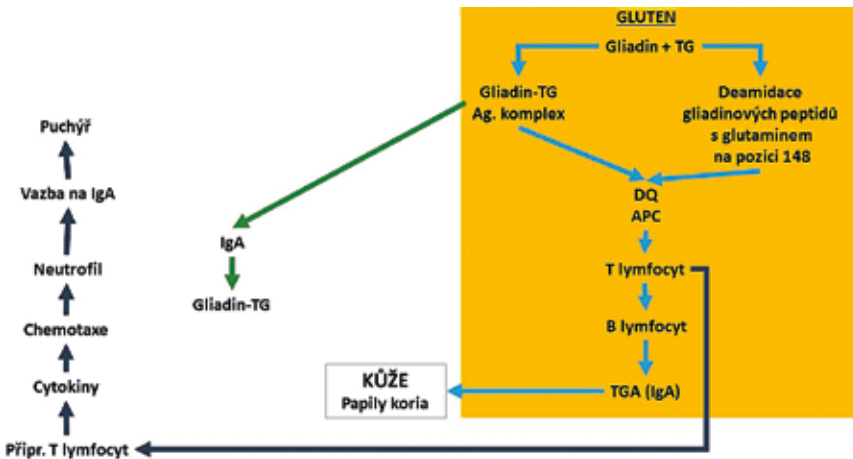
Roli v patogenezi mohou hrát i hormonální faktory; byly popsány případy indukce DH analogy gonadotropin uvolňujícího hormonu a dále deficitu androgenních hormonů, které mohou vést k exacerbaci onemocnění (androgeny vykazují supresivní efekt na imunitní aktivitu, včetně snížení autoimunitní pohotovosti).

V patogenezi změn se uplatňuje i apoptóza. Byly zjištěny zvýšené hodnoty apoptotických reakcí v epidermální složce u nemocných s DH.

V současné době nejsou jednoznačné důkazy o slizničním původu kožních IgA depozit. Aplikace glutenu přímo na kůži či do kůže nevyvolá kožní erupce, perorální expozice však ano. Vývoj kožních lézí je tedy závislý na střevní komponentě glute-



Obr. 1 Patogeneze DH podle Oxetenka (zpracovala Nora Boščíková)



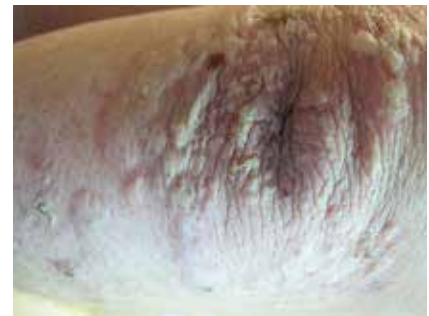
Obr. 2 Patogenetické aspekty DH (zpracovala Nora Boščíková)

nové expozice. **Incidence protilátek proti tTG/tTGA i antiendomysialních protilátek (EmA) je u DH poněkud nižší než u celiakie.** U dermatitis herpetiformis je udávána v 66–75 % pro IgA-tTGA a v 67–72 % pro IgA-EmA. Titry tTGA klesají s nasazením bezlepkové diety a po 2 letech nejsou detekovatelné. Nižší incidence antiretikulinových (ARA) a antiendomysialních protilátek (EmA) u DH ve srovnání s celiakií patrně i odráží nižší stupeň závažnosti enteropatie u DH. Schematické znázornění patogenetických aspektů DH představují obrázky 1 a 2.

KLINICKÝ OBRAZ

V klinickém obraze zjišťujeme výsev drobných polycyklických puchýřků (Obr. 3, 4, 5, 6), predilekčně postihuje extenzorové krajiny horních a dolních končetin, hýždí, zad, oblasti křtice

i obličeje. Manifestace na sliznicích jsou v literatuře sporadicky popsány, většina pacientů však slizniční změny nevykazuje. Prasknutím krytky puchýřků se objevují drobné eroze, při škrábání lézí pro úporný pruritus pak četné lineární exkoriace. Kožní změny se hojí bez jizvení. U některých pacientů se objevují pozánětlivé pigmentační změny. Dlaně a plosky bývají od výsevů ušetřeny. Iničiálně sterilní puchýřky mohou být kvůli exkoriacím při úporném svědění sekundárně infikovány. Systémové komplikace zahrnují komplikace gluten senzitivní enteropatie, jako jsou malnutrice, pokles hmotnosti, bolesti břicha, dyspepsie i následky zánětlivého procesu typu striktur, věřdů, a dokonce perforací. U DH byly pozorovány i všechny příznaky deficitních stavů (anemie při nedostatku železa, deficit folátů, deficit B₁₂, neurologické poruchy, kostní změny,



Obr. 3 Puchýřky v predilekci u DH



Obr. 4 Léze s výsevem na šíji u DH



Obr. 5 Detail puchýřků u DH



Obr. 6 Postižení kůže hlavy a křtice u DH

infertilita, chronická únava a předčasná ztráta chrupu).

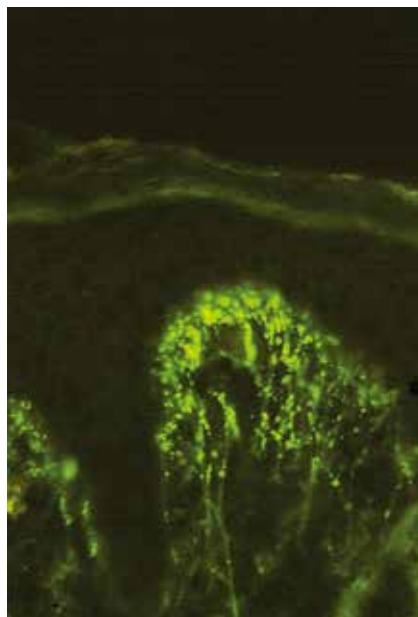
HISTOPATOLOGICKÉ KLASIFIKACE A IMUNOHISTOCHEMICKÉ NÁLEZY

Charakteristickým rysem kožního histopatologického nálezu jsou neutrofilní mikroabscesy (nejdou však specifické pro DH)

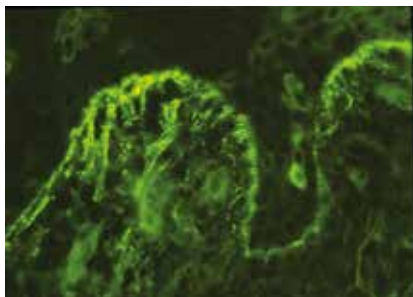


Obr. 7 Přehledový snímek se subepidermálními dutinami puchýře u DH, barvení (z archivu Kliniky nemocí kožních a pohlavních FN a LF v HK)

v oblasti dermálních papil, leukocyto-klastická debris, fibrin a edém. V kůži dochází k tvorbě papilárních mikroabscesů s jejich rozvojem v subepidermální vakuolizaci a se vznikem puchýřků (Obr. 7). Puchýřky vznikají v oblasti lamina lucida, nejslabší struktury dermoepidermální junkce, kvůli lyzomálním enzymům neutrofilů dochází k separaci vrcholů dermálních papil od epidermis za tvorby subepidermálně lokalizovaných puchýřků.



Obr. 8 Granulární depozita IgA ve vrcholku papily koria u DH (z archivu MUDr. Salavce)



Obr. 9 Detail granulární fluorescence depozita IgA u DH (z archivu MUDr. Salavce)

Histologická diferenciální diagnóza časných kožních lézí zahrnuje bulózní systémový lupus erythematosus, bulózní pemfigoid, epidermolysis bullosa acquisita a lineární IgA bulózní dermatózu. U starších kožních lézí musíme při hodnocení histologického obrazu pomýšlet na bulózní lékové erupce, bulózní pemfigoid, erythema multiforme a pemphigoid gestationis. Základem diagnostiky DH zůstává pečlivé provedení imunofluorescenčního vyšetření - přímé imunofluorescence. Zánětlivý proces v lezionální tkáni degraduje imunoreaktanty a výsledkem je častá negativita detekce granulárních depozit IgA. Spolehlivější pro průkaz granulárních IgA depozit v oblasti dermoepidermální junkce (představuje diagnostický standard) je odběr vzorku normálně vyhlížející tkáňe perilezionálně (Obr. 8, 9). Alternativní metodou je užití imunoperoxidázových technik (komplex avidin-biotin-peroxidáza) v lezionální tkáni. Výhodou je detekce protilátek ve formalinem fixovaných vzorcích.

KLASIFIKACE A VARIANTY

Klinická jednotka dermatitis herpetiformis není dále dělena do variant (nebereme-li v úvahu označení DH jako kožní varianty celiakie).

PRŮBĚH A KOMPLIKACE

Dermatitis herpetiformis je všeobecně přijímána jako kožní manifestace celiakie. Za onemocněním stojí genetická predispozice vývoje glutenové citlivosti. Gluten je protein přítomný v travách species *Triticaceae*, které zahrnují pšenici, žito a ječmen. Proteiny těchto obilovin představují substráty s vysokou afinitou k tkáňové transglutamináze (tTG). Lze je prokázat ale i v rýži, kukuřici a u různých ořechů, nicméně zde vykazují tyto proteiny nízkou afinitu k tTG a zdá se, že jsou lépe tolerovány, stejně jako u pohanky. Byly popsány i asociace mezi DH a diabetem (1 % nemocných s DH, inzulin dependentní diabetes mellitus), chorobami pojivové tkáně (lupus erythematosus u 1,3 % pacientů s DH, Sjögrenův syndrom u 1 %) a štítné žlázy (u 4,3 % DH). Popsány jsou i asociace s perniciózní anémií a revmatoidní artritidou a pravděpodobné asociace s IgA nefropatií, primární biliární cirhózou, chronickou aktivní hepatitidou, morbus Addison a colitis ulcerosa. Třetina nemocných s DH vykazuje atrofii sleziny (asociace DH s jinými onemocněními viz i tabulka 1).

Neléčená celiakie je spojována s maligními změnami, převážně typu T-buněčných lymfomů, ale i adenokarcinomů střeva a jícnu. Většina lymfomů byla klasifikována jako nehodgkinského typu, popsány byly ale i B-buněčné lymfomy a hodgkinské typy lymfomů. Bose udává původ lymfomů v gastrointestinálním traktu u 78,1 % všech lymfomů zjištěných u nemocných s DH. Průměrné trvání DH před diagnózou lymfomu bylo v této studii 14,9 let. Výskyt lymfomů se vázal na nemocné s DH bez nasazené bezlepkové diety či při bezlepkové dietě trvajícím méně než 5 let (tento fakt podporuje protektivní roli bezlepkové diety při vývoji lymfomů). Jiná asociovaná maligní onemocnění, popsaná u nemocných s DH (karcinomy plic, prostaty, prsu, žaludku, slinivky břišní, kůže, tlustého střeva, rekta, štítné žlázy) nebyla statisticky signifikantní.

U pacientů s DH lze prokázat přítomnost onemocnění kožního či celiakie u 10-15 % přímých příbuzných. Studie HLA daly základ definici genetické predispozice DH. Zjišťovány jsou zvýšené exprese HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3, a HLA-DQ2 haplotypů.



Nález je identický s nálezem o HLA asociaci izolované gluten senzitivní enteropatie. Většina jedinců s těmito HLA typy nevykazuje DH nebo celiakii. Asociace HLA a DH jsou následující:

- HLA-B8 – asociace s DH v 58–87 % oproti 20–30 % u kontrolních skupin,
- HLA-DR3 – asociace s DH v 90–95 % oproti 23 % u kontrolních skupin,
- HLA-DQ2 – asociace v 95–100 % oproti 40 % u kontrolních skupin.

Souhrnně lze konstatovat, že komplikace jsou dány gluten senzitivní enteropatií, rizikem vývoje lymfomů a potenciálem nežádoucích účinků systémové terapie, zejména při užití dapsonu.

VYŠETŘENÍ

Běžná hematologická a biochemická vyšetření neposkytují specifické nálezy poukazující na diagnózu tohoto onemocnění. V diagnostice se uplatňují i sérologické metody, respektive určení přítomnosti specifických protilátek. Sérologické testy prokazují přítomnost protilátek proti gliadinu, proti endomysiu (EmA) a proti tkáňové transglutamináze (tTG). S přítomností těchto protilátek se setkáváme spíše u pacientů s totální atrofií křků než u nemocných s parciální formou atrofie, což jsou nejčastější formy postižení střeva u DH. Jako konfirmační testy nejsou tedy u DH příliš senzitivní. Nicméně například přítomnost EmA protilátek v séru nemocných znamená velmi suspektní diagnózu DH. IgA antiendomysialní protilátky jsou nejvíce specifické pro gluten senzitivní enteropatii. Jsou prokazatelné až u 80 % pacientů s DH a u více jak 95 % nemocných s celiakií. Přítomnost těchto protilátek koreluje s rozsahem střevního postižení. Nicméně u určitého počtu nemocných tyto protilátky nelze prokázat, a to ani v aktivní fázi onemocnění. Stanovení gliadinových protilátek není příliš specifické. Specifické je však stanovení tTG protilátek. EmA a tTG protilátky jsou tedy sérologickými markery gluten senzitivní enteropatie u pacientů s DH. Stanovení EmA u nemocných s DH slouží k identifikaci gluten senzitivní enteropatie a k monitorování efektu bezlepkové diety. Pozitivní nález EmA u DH pacientů s příznaky malabsorpce znamená indikaci k odbornému gastroenterologickému vyšetření. Stanovení stupně a rozsahu střevního poškození odborným gastroenterologickým vyšetřením je na místě i u pacientů léčených pouze nasazením dapsonu (supresivní terapie bez bezlepkové diety, nicméně bezlepková dieta by měla být zásadní součástí terapie

– viz níže). Tito pacienti totiž běžně vykazují po letech této terapie symptomy a následky neléčené celiakie (preventabilní při včasné terapii). Význam má především monitoring IgA třídy imunoglobulinů. Negativní EmA (negativní až u 10–37 % pacientů) a protilátky proti tTG nevylučují diagnózu DH (DH s latentní gluten senzitivní enteropatií či DH na bezlepkové dietě). Stanovení cirkulujících IgA protilátek proti tTG vykazuje u DH specifitu 98 % a senzitivitu 89 %. Komparativní studie užití EmA a tTG esejí ke screeningu pacientů s celiakií a pacientů s DH na projevy gluten senzitivní enteropatie vykazaly u obou vysoký stupeň senzitivity a specifity. Z hlediska nákladů se doporučuje provést testy na protilátky proti tTG jako základní.

Zdá se, že se DH nevyskytuje u jedinců s deficitem IgA. Do dnešní doby nebyly publikovány práce o selektivním deficitu IgA a DH.

DIAGNOSTIKA

Vedle anamnézy a pečlivého klinického vyšetření mohou správnou diagnózu prokázat mikroskopická vyšetření – viz sekce histopatologické a imunohistochemické nálezy výše.

Tabulka 2 podává souhrnný přehled diagnostických kritérií.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika by měla vyloučit následující klinické jednotky:

- bulózní pemfigoid,
- erythema multiforme,
- onemocnění provázená exkoriacemi,
- lineární IgA bulózní dermatóza,
- papulární urtikárie,
- scabies,
- přechodná akantolytická dermatóza.

TERAPIE

Nejužívanější terapií u DH je supresivní terapie s užitím sulfonů (zejména dapsonu), příležitostně sulfametylopyridazinu (u osob nad 50 let) a sulfapyridinu (Tab. 3). Perorální terapie potlačí kožní příznaky. Nemá vliv na další ukládání depotit IgA v kůži ani vliv na střevní sliznici. Dapson ani jiné typy sulfonů již nejsou v **České republice registrovány, dostupnost přípravku je zajištěna cestou mimořádného dovozu.**

Dapson vedle řady jiných mechanismů účinku především inhibuje přenos signálu indukovaného chemoatraktanty (inhibice akumulace neutrofilů) a suprimuje funkce adherence neutrofilů zprostředkované integrinem a snižuje i uvolnění prostaglandinů a leukotrienů (protizánětlivý efekt). Po nasazení dapsonu se kožní změny začínají odhojovat již v průběhu 2 dnů, do 1 týdne dochází k **úplnému odhojení. Při přerušení terapie dochází k rychlému relapsu. Průměrná denní dávka, schopná kontrolovat onemocnění, je 100 mg/den.** Tato terapie však vyžaduje velmi pečlivý monitoring pro řadu vedlejších účinků. Dapson je v organismu metabolizován acetylací nebo N-hydroxylací. N-hydroxylací vzniká toxický metabolit hydroxylamin produkovaný enzymy cytochromu P 450 zodpovědný za vedlejší účinky typu methemoglobinémie, hemolýzy a fatální agranulocytózy (Tab. 4). Methemoglobinémie je nejčastějším vedlejším účinkem. Methemoglobin je za normálních podmínek v organismu odbouráván methemoglobin reduktázou (nikotinamid adenin dinukleotid dependentní reduktáza). Deficit tohoto enzymu představuje velké riziko pro rozvoj vysokých hladin methemoglobinu (nutný monitoring u osob s deficitem re-

Tab. 2 Diagnostická kritéria DH ve shrnutí

Typ vyšetření	Nález
klinické vyšetření	symetricky rozložené papulovezikuly a puchýřky s erozemi a s krustami nad extenzory končetin a na hýždích, ramenou i ve kšticích, intenzivní svědění
histologie	subepidermální separace, granulocyty (zvláště neutrofilů a eozinofilů) s formací papilárních mikroabscesů
DIF	granulární IgA depozita v zóně bazální membrány s maximem ve vrcholcích dermálních papil
IIF (opičí jícen)	antiendomysialní IgA protilátky ELISA IgA specifická proti epidermální/tkáňové transglutamináze



Tab. 3 Léky ovlivňující DH (podle Fry, 2002)

Název léku	Iniciální dávka	Dávkovací rozmezí
dapson	100 mg/den	50 mg ob den až 300 mg/den
sulfapyridin	2 g/den	0,5 až 4,0 g/den
sulfametyoxypyridazin	0,5 g/ den	0,5 až 1,5 g/den

duktázy a u nemocných s DH a s kardio-pulmonálním onemocněním). Cimetidin redukuje metabolizaci dapsonu na hydroxylamin (nicméně může vykazat své vedlejší účinky). Přesný mechanismus vzniku hemolýzy není znám, ale předpokládá se též účast hydroxylaminů. Dvakrát více náchylní k vývoji hemolýzy jsou nemocní s deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy (G-6-PD).

Prvé 3 měsíce terapie je žádoucí vyšetřovat krevní obraz, diferenciální krevní obraz a počet retikulocytů každé 2 týdny, poté v 3měsíčních intervalech. Souhrn doporučených vyšetření před zahájením léčby dapsonem uvádí tabulka 5.

Částečný protektivní efekt v rozvoji hemolýzy vykazuje podání vitamínu E (800 IU/den po dobu 4 týdnů). Agranulocytóza jako idiosynkratická reakce se vyskytuje v době 1 až 3 měsíců po zahájení terapie (zejména u osob starších 60 let). Rychlý pokles leukocytů pod $4 \times 10^9/l$ je indikací k přerušení terapie.

Tab. 4 Nežádoucí účinky dapsonu

NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK
Farmakologický/toxický
methemoglobinémie, hemolýza, anemie
nauzea, zvracení, únava, anorexie, cefalea, závratě
Alergický/idiosynkratický
„dapson hypersensitivity syndrome“
agranulocytóza
exantémové erupce, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
fotosenzitivita
periferní neuropatie
hepatitida – cholestatická, cytolytická a smíšená
nefritida a renální selhání
hyponalbuminemie
psychóza
hypotyreoidismus

Popsán byl i **syndrom hypersenzitivity na dapson** s projevy horečky, kožních změn, lymfadenopatie a multiorganového postižení. Syndrom může být doprovázen žloutenkou, hepatomegalií, fotosenzitivitou, splenomegalií a eozinofilií a s latencí 3 a více měsíců dochází i k rozvoji hypertyreoidismu.

Zjištění, že bezlepková dieta může přispět k odhojení kožních změn, by mělo vést k označení této diety jako léčebné metody volby. Nicméně určité aspekty této terapie nejsou pacienty s DH **vždy pozitivně přijímány**:

- **Bezlepková dieta musí být striktní**, jinak nelze dosáhnout kontroly onemocnění. Při téměř přísné dietě lze ovšem dosáhnout snížení nutné dávky sulfonů v perorální léčbě.
- Signifikantní redukce dávky per os podávaných sulfonů je možná průměrně po 6–9 měsících trvání přísné bezlepkové diety.
- Průměrně 2 roky přísné bezlepkové diety jsou nutné ke kontrole DH bez nutnosti nasazení perorální terapie.

I když bezlepková dieta znamená pro pacienta řadu sociálních restrikcí, jistě její výhody převažují nad systémovou terapií sulfony. U sulfonů se setkáváme s relativně vysokou incidencí vedlejších účinků, navíc pacienti dodržující přísnou bezlepkovou dietu udávají zlepšení celkového stavu, a konečně byl prokázán protektivní účinek bezlepkové diety při vývoji lymfomů.

Tab. 5 Laboratorní vyšetření před zahájením terapie dapsonem

krevní obraz + diferenciální krevní obraz
bilirubin
ALT
AST
GMT
kreatinin
hladina methemoglobinu
glukózo-6-fosfát-dehydrogenáza (G6PD)
sérologie hepatitid
moč chemicky + sediment

Nemocní s DH a s nasazenou bezlepkovou dietou musí být pečlivě instruováni a dále sledováni zkušenými odborníky (nutná spolupráce s gastroenterology, s dietními odborníky, existence zastřešujících společností odborníků i pacientů, dostupnost seznamu bezlepkových potravin, jídelníčku apod.). Bohužel řada dermatologů nemá s bezlepkovou dietou zkušenosti, což je dalším důvodem k nutnosti spolupráce s odborníky v oblasti diety a gastroenterologie.

Takzvaná elementární dieta složená z volných aminokyselin, malých množství triglyceridů a polysacharidů s krátkými řetězci může vést ke zlepšení onemocnění.

V současné době se jako smysluplná jeví iniciální terapie dapsonem po dobu 6 měsíců (krátkodobá kontrola onemocnění) se zavedením přísné bezlepkové diety (dlouhodobé ovlivnění enteropatie) a s postupnou redukcí podávané dávky léku per os dle vývoje klinické odpovědi. Při intoleranci dapsonu a sulfonamidů je možné vyzkoušet heparin, eventuálně kombinaci léčbu nikotinamidem s tetracykliny.

Nesteroidní protizánětlivá léčiva mohou onemocnění exacerbovat, nicméně ibuprofen se jeví jako bezpečný NSAID. Indukovat či exacerbovat onemocnění mohou též halogenidy, zejména jodidy (CAVE kuchyňská sůl, mořské ryby ve stravě apod.).

Tabulky 4 a 5 shrnují nežádoucí účinky dapsonu a doporučená vyšetření před zahájením léčby dapsonem.

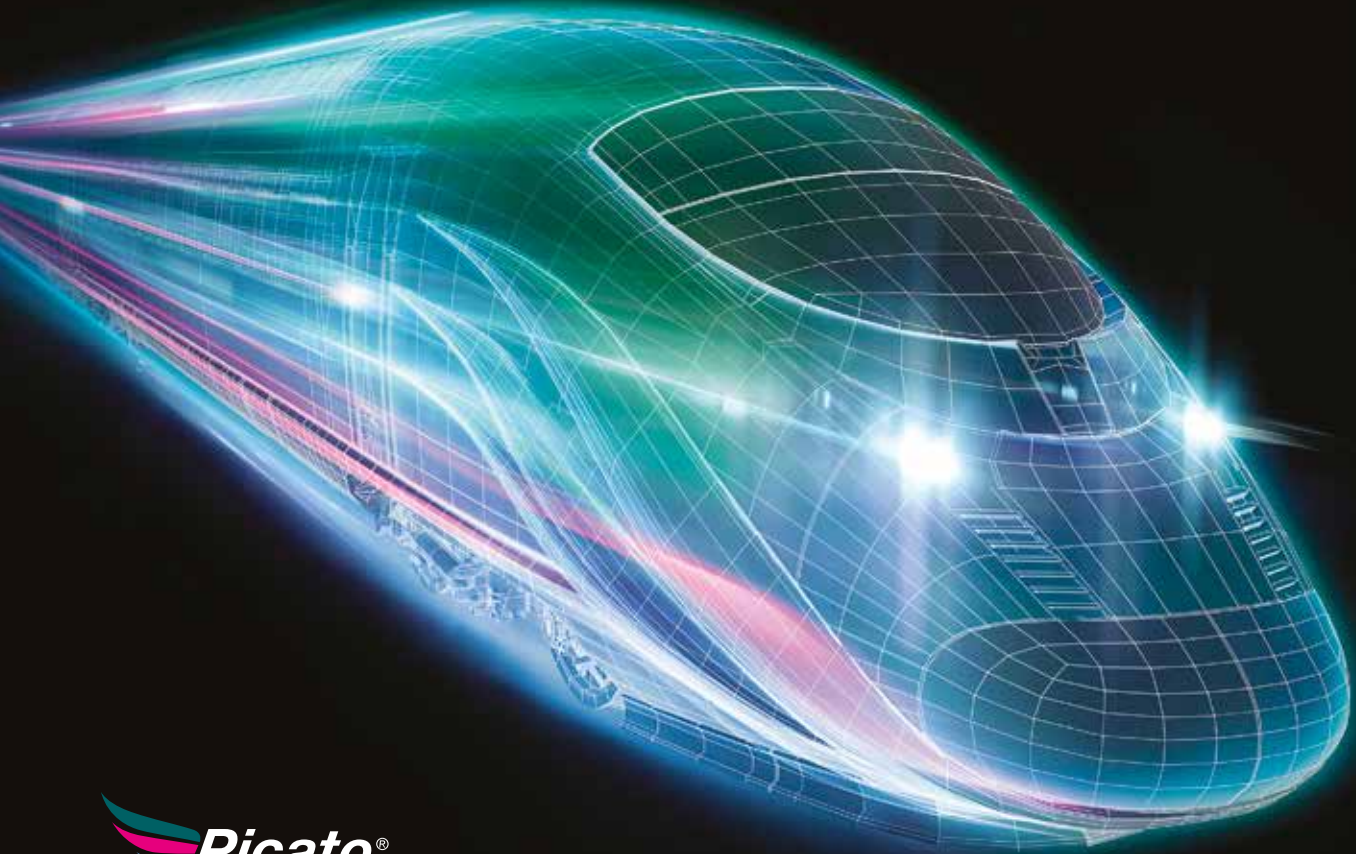
PREVENCE

Striktní celoživotní bezlepková dieta a důsledné dispenzární vedení pacientů může přispět k dlouhodobé remisi onemocnění u některých nemocných.

PROGNÓZA

Dermatitis herpetiformis (DH) je onemocněním s variabilní závažností. Prognóza u nemocných tolerujících terapii dapsonem a u nemocných dodržujících přísnou bezlepkovou dietu (snižuje riziko vývoje střevního lymfomu) je dobrá.

V britské studii bylo sledováno 152 nemocných od doby diagnózy do konce roku 1989 s ohledem na mortalitu a další část nemocných od roku 1971 (či později dle data diagnózy) s ohledem na incidence střevních malignit. Úmrtí bylo zjištěno u 38 nemocných do 85 let věku. Incidence malignit byla signifikantně vyšší. Dokumentováno bylo 1 úmrtí na karcinom střevní a 1 úmrtí



Picato[®]
(ingenol mebutate) gel
0,015%

Průlom v rychlosti léčby aktinické keratózy

Pouze 3 dny aplikace

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název léčivého přípravku: Picato[®] 150 mikrogramů/g gel. **Složení:** jeden gram gelu obsahuje ingenol mebutas 150 µg. Jedna tuba obsahuje ingenol mebutas 70 µg v 0,47 g gelu. **Léková forma:** gel. **Indikace:** léčba nehyperkeratotické, nehypertróficke solární (aktinické) keratózy u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** solární keratóza na obličeji a vlasové pokožce u dospělých: jedna tuba přípravku aplikována na postižené místo jednou denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku léčivého přípravku. **Zvláštní upozornění:** kontakt s očima může způsobit chemickou konjunktivitidu a popálení rohovky. Nesmí dojít k požití přípravku. Aplikace přípravku se nedoporučuje, dokud nedojde ke zhojení kůže po léčbě jakýmkoli předchozími léčivými přípravky nebo po chirurgickém zákroku. **Interakce:** nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Těhotenství a kojení:** podávání přípravku v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Kojící matka musí být poučena o tom, že je nutné dávat pozor, aby se její dítě nedostalo do kontaktu s léčeným místem po dobu šesti hodin po aplikaci přípravku Picato[®]. **Nežádoucí účinky:** pustuly v místě aplikace, infekce v místě aplikace, eroze v místě aplikace, vezikuly v místě aplikace, otoky v místě aplikace, exfoliace kůže v místě aplikace, strupy v místě aplikace, erytém v místě aplikace, bolest v místě aplikace, pruritus v místě aplikace. **Uchovávání:** uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/796/001. **Způsob výdeje a hrazení:** výdej je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 17. 7. 2017. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte plnou verzi souhrnu údajů o přípravku.

Reklama na léčivý přípravek.

LEO[®]

LEO Pharma s.r.o., Hanusova 18/1411, 140 00 Praha 4



MAT-20266



na střevní lymfom. Jiná rozsáhlejší britská studie srovnávala 846 nemocných s DH s 4225 kontrolními jedinci a neprokázala významné zvýšení rizika lymfoproliferativních onemocnění, fraktur, malignit či mortality.

Jiná finská studie 1147 pacientů s celiakií a s DH sledovaných po 30 let potvrdila celkově dobrou prognózu pacientů s DH. Celkový počet maligních onemocnění byl srovnatelný datům ve všeobecné populaci s výjimkou zvýšené incidence střevních lymfomů u celiakie i DH (incidence 3,2 , respektive 6,0). Většinou šlo o T-buněčné lymfomy, i když B-lymfomy byly též zaznamenány. Celková mortalita byla u nemocných s DH dokonce nižší ve srovnání s běžnou populací.

Dermatitis herpetiformis je extrémně svědícím onemocněním. Morbidita je daná jizvením, diskomfortem a nespavostí. Může docházet k rozvoji sekundárních infekcí vyžadujících antibiotickou léčbu.

Literatura

ALONSO-LLAMAZARES, J., GIBSON, LE., ROGERS, RS., 3rd. *Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience.* Int J Dermatol, 2007, 46, p. 910-919.

CAPRONI, M., TORCHIA, D., ANTIGA, E., et al. *The role of apoptosis in the pathogenesis of dermatitis herpetiformis.* Int J Immunopathol Pharmacol, 2005, 18, p. 691-699.

CIACCI, C., CICLITIRA, P., HADJIVASSILIOU, M., et al. *The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis.* United European Gastroenterol J, 2015, 3, p. 121-135.

DESAI, AM., KRISHNAN, RS., HSU, S. *Medical pearl: Using tissue transglutaminase antibodies to diagnose dermatitis herpetiformis.* J Am Acad Dermatol, 2005, 53, p. 867-868.

FRY, L. *Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects.* Eur J Dermatol, 2002, 12, p. 523-531.

HALL, RP. 3rd, TAKEUCHI, F., BENBENISTY, KM., STREILEIN, RD. *Cutaneous endothelial cell activation in normal skin of patients with dermatitis herpetiformis associated with increased serum levels of IL-8, sE-Selectin, and TNF-alpha.* J Invest Dermatol, 2006, 126, p. 1331-1337.

MARIETTA, EV., CAMILLERI, MJ., CASTRO, LA., et al. *Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue.* J Invest Dermatol, 2008, 128, p. 332-335.

MILLER, JM., COLLINS, K., SAMS, HH., BOYD, A. *Dermatitis herpetiformis* [Internet]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1062640-overview>.

OXETENKO, AS., MURRAY, JA. *Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-*

-sensitive enteropathy. Int J Dermatol, 2003, 42, p. 585-587.

PAEK, SY., STEINBERG, SM., KATZ, SI. *Remission in dermatitis herpetiformis: a cohort study.* Arch Dermatol, 2011, 147, p. 301-305.

SALAVEC, M. *Puchýřnaté choroby autoimunitní, subepidermální bulózní onemocnění – část II.* Referátový výběr z dermatovenerologie, 2013, speciál I, s. 33-39.

VILJAMAA, M., KAUKINEN, K., PUKKALA, E., et al. *Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study.* Dig Liver Dis, 2006, 38, p. 374-380.

¹doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSC., ²MUC. Nora Boštková
e-mail: salavecm@post.cz

¹Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

²Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové



Těhotenský pemfigoid – pemphigoid gestationis

Salavec M.

Bošítková N.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 1, s. 53–55

SOUHRN

Těhotenský pemfigoid je autoimunitní puchýřnaté onemocnění. Placentární a fetální antigeny paternální tkáně jsou mateřským imunitním systémem vnímány jako cizorodé. Dochází ke kontaktu molekul MHC II molekul s mateřským imunitním systémem za vzniku (semi) alogenicke imunitní reakce proti BP180, což je klíčový strukturální protein hemidesmosomů zajišťujících adhezi epidermis a dermis. Nemoc se hojí spontánně, ale opakuje se za manifestace závažnějších výsevů v dalších graviditách.

KLÍČOVÁ SLOVA

poruchy adheze • puchýřnatá onemocnění • těhotenství • autoimunitní onemocnění

SUMMARY

Salavec, M., Bošítková, N. *Gestational pemphigoid – pemphigoid gestationis*

Gestational pemphigoid is an autoimmune, blistering skin disease. Placental and foetal antigens are seen as alien by the mother's immune system. MHC II molecules interact with the mother's immune system, causing a semi-allogenic immune reaction against BP180. This is a key structural protein of the hemidesmosomes, which provide adhesion between epidermis and dermis. The disease heals spontaneously, but more serious outbreaks can be expected in subsequent pregnancies.

KEY WORDS

adhesion disorders • blistering diseases • pregnancy • autoimmune diseases

DEFINICE

Pemphigoid gestationis (PG) je extrémně vzácné autoimunitní puchýřnaté onemoc-

nění v graviditě (2. a 3. trimestr) a v časně post partum periodě, často se manifestující u prvorodiček. Jednotka je řazena k těhotenským dermatózám. U cca 20 % případů se první výsev objevuje až po porodu. V organismu postižených dochází k produkci autoprotilátky namířené proti antigenům bazální membrány epidermis (uvažuje se o zkřížené reaktivitě mezi placentární tkání a kůží), výsledkem je subepidermální ztráta adheze. Onemocnění je asociováno s přítomností určitých HLA antigenů matky. Roli v indukci onemocnění hrají i hormonální změny během těhotenství (při poklesu progesteronu exacerbace).

HISTORIE

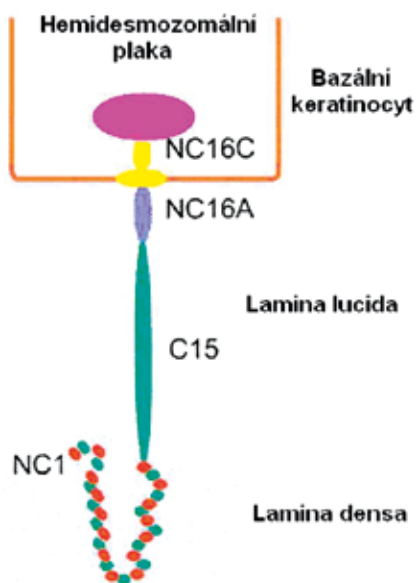
Onemocnění popsal poprvé Bunel v roce 1811, od té doby však klinická jednotka vystřídala celou plejádu názvů. Termín herpes gestationis byl poprvé užít Miltonem v roce 1874. Do poloviny 20. století byly v literatuře popsány sporadické případy. V roce 1999 publikoval Jenkins data s největší skupinou 87 pacientek a celkově 278 gravidit, jež byly ve Spojeném království komplikovány vývojem *pemphigoid gestationis*.

EPIDEMIOLOGIE

Onemocnění postihuje ženy fertilního věku. Incidence se v USA odhaduje na 1 : 50 000 těhotenství. Jiní autoři udávají vyšší frekvenci 1 : 10 000–15 000 gravidit. Evropské studie předpokládají celkovou incidenci 0,5 případů/1 milion obyvatel/rok. Nižší výskyt je uváděn u černošské populace (asociace s HLA haplotypy). Může se ale objevit i s choriokarcinomem a *mola hydantiosa* (trofoblastické tumory). Objevuje se v posledním trimestru těhotenství u primigravid nebo časně po porodu, v dalších těhotenstvích se vrací, a to časněji. Exacerbovat může i při menstruaci a užívání hormonální antikoncepce.

ETIOPATOGENEZE

PG je autoimunitní puchýřnaté onemocnění. Patogeneze zůstává nejasná. Byla popsána asociace s autoimunitními tyreopatiemi, HLA-A1/B8, dále s HLA antigeny II. třídy DR3, DR4 a HLA DR3 matky. Placentární a fetální antigeny paternální tkáně jsou mateřským imunitním systémem vnímány jako cizorodé. Za normálních okolností mateřský imunitní systém nereaguje s těmito antigeny. U nemocných žen s PG jsou v trofoblastických buňkách placenty a v buňkách stromatu amniochorionu přítomny MHC II molekuly (major histocompatibility complex; u žen bez PG nejsou normálně přítomny). V důsledku částečného rozpadu synciotrofoblastické buněčné vrstvy placentárních kotvících klků dojde ke kontaktu molekul MHC II molekul s mateřským imunitním systémem za vzniku (semi) alogenicke imunitní reakce proti BP180 (BP1, kolagen XVII). BP180 je klíčovým strukturálním proteinem hemidesmosomů zajišťujících adhezi epidermis a dermis. Vedle zóny bazální membrány kůže je přítomen i v placentární tkáni a ve fetálních membránách. Placentární BP180 je detekovatelný v cytotrofoblastických buňkách již od 1. trimestru. V séru matky cirkulují protilátky IgG (IgG1) proti antigenu bulózního pemfigoidu BP180, tzv. PG faktor (dříve HG faktor; termostabilní IgG1). Protilátky u PG jsou zaměřeny proti antigenům placentární matrix a zkřížené se vážou na nekolagenní extracelulární dominantu BP180 NC16A v kůži. Antigenní epitop je nazýván MCW-1 doména. Mohou se ale vázat i na intracelulární doménu a další extracelulární domény BP180 – viz obrázek 1. Vazba protilátek s antigenem vede k aktivaci komplementu a rozvoji imunitní odpovědi za spoluúčasti neutrofilů a eozinofilů se vznikem subepidermálního puchýře. U 10 % pacientek byly prokázány i protilátky proti BP230 antigenu; tato reaktivita je však považována za sekundární a klinicky nesignifikantní.



Obr. 1 Ektodoména antigenu BP180 – NC16A – cílová struktura vazby autoprotilátek u PG

KLINICKÝ OBRAZ

Pemphigoid gestationis se typicky manifestuje v pozdní graviditě. Léze se nejčastěji objeví během 2. a 3. trimestru. Dramatická vzplanutí jsou pozorována v době porodu a bezprostředně po něm. Byly popsány i případy s výsevy trvajících roky po porodu. Kožním výsevům předchází únava, zácpa, změna tělesné teploty, pocity chladu i tepla a svědění. Rozsah subjektivních obtíží bývá nejvyšší před výsevem, mírní se po ruptuře puchýřků. Klinicky je charakteristický výsev úporně svědících papulózniých, urtikariálních, někdy i vezikulózních eflorescencí, herpetiformně nebo anulárně uspořádaných. Subjektivní obtíže často významně ovlivní denní aktivitu a tak i kvalitu života. Projevy se vysévají zpočátku v okolí pupku (na rozdíl od onemocnění PUPPP – pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy – při kterém oblast pupku nebývá postižena), postupně generalizují na břicho, záda, hýždě, horní končetiny, vzácně na obličej, dlaně, plošky a sliznice (méně než 20 %). V místech výsevů puchýřků se mohou objevit známky sekundárních infekcí.

K čerstvým výsevům dochází po týdny až měsíce. Často dochází vlivem progesteronu několik týdnů před porodem k remisi, první dny po porodu pak zase k exacerbaci, puchýřnaté léze pak ještě přetrvávají několik měsíců, urtikariální i déle. Ložiska mohou mít i anulární charakter. Nemoc se hojí spontánně, ale opakuje se za manifestace závažnějších výsevů

v dalších graviditách (v následných graviditách i dříve než ve 2. trimestru).

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

V histologickém vyšetření je vedle subepidermálního puchýře nápadný edém papil se zánětlivým infiltrátem s příměsí eozinofilů. Infiltráty jsou lokalizovány do oblasti dermo-epidermální junkce (DEJ) a perivaskulárně. Lze pozorovat i nekrózy keratinocytů. Edém papil i keratinocytární nekrózy ale pozorujeme i u dalších autoimunitních subepidermálních puchýřnatých dermatóz (bulózního pemfigoidu – BP, zánětlivého typu epidermolysis bullosa acquisita – EBA, mukózního membranózního pemfigoidu – MMP a lineární IgA bulózní dermatózy – LABD).

V solí štěpeném vzorku jsou depozita prokazatelná na epidermální straně štěpu. Obdobný nálezn může být pozorován u BP, zatímco vazba na bázi puchýře může být i u onemocnění EBA.

PRŮBĚH

Matky s touto diagnózou by měly být poučeny o potenciálních následcích pro plod – předčasné porody nezralých dětí, přechodné výsevy puchýřků u dětí apod. Stejně tak je třeba poučení o recidivě v dalších graviditách nebo při užívání hormonální kontracepce. Výsevy kožních změn trvají od 2. trimestru do časně post partum periody.

VYŠETŘENÍ

Rutiní laboratorní vyšetření nejsou při stanovení diagnózy pemphigoid gestationis nápomocná. Výsledky hematologických vyšetření bývají v normálním rozmezí, i když u některých pacientek můžeme zjistit periferní eozinofilii. Zvýšené mohou být i hodnoty imunoglobulinů, sedimentace erytrocytů, CRP a protilátek proti štítné žláze.

DIAGNOSTIKA

- anamnéza,
- klinický obraz,
- histopatologie – barvení HE,
- **přímá imunofluorescence (DIF)** – vzorek z nepostižené perilezionální tkáně, C3 +/- IgG (v 25–50 %),
- nepřímá imunofluorescence (IIF) – cirkulující protilátky IgG **třídy proti bazální membráně**, PG faktor,
- imunoblotting,
- ELISA – monitoring aktivity onemocnění, viz níže,
- HLA typizace – viz níže.

Diagnostika spočívá v pečlivé anamnéze, klinickém vyšetření s typickými symptomy a časovou osou vývoje projevů. Pemphigoid gestationis vykazuje shodné příznaky s dalšími těhotenskými dermatózami. Histologické vyšetření s průkazem subepidermálních puchýřků a vyšetření přímou imunofluorescencí mohou definitivně potvrdit diagnózu. Konfirmace je před zahájením léčby nutná. Citaru et al. (2004) prokázali u nemocných s touto diagnózou citlivost ELISA esejí a imunoblottingu v detekci protilátek proti antigenu BP180 i prospěch ELISA testu v monitoringu hladin sérových protilátek, jejichž výše koreluje s aktivitou onemocnění. Kwon et al. (2013) popsali imunohistochemickou esej k detekci C4d v dermo-epidermální junkci ve formalinem fixovaných a do parafinu zavzatých tkáňových vzorcích. Vizualizace C4d, aktivního produktu klasické cesty komplementu, je specifická pro pemphigoid gestationis ve vztahu k ostatním těhotenským dermatózám (pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy). Tato technika umožňuje vyšetření histopatologické i imunohistochemické v jediném odebraném tkáňovém vzorku. HLA-DR3/DR4 je pozitivní u 45 % pacientek s pemphigoid gestationis ve srovnání s 3 % pozitivních v normální populaci.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit následující klinické jednotky:

- akutní urtikárie,
- alergická kontaktní dermatitida,
- atopické erupce v graviditě (též prurigo gravidních nebo svědící folikulitida v graviditě),
- **bulózní pemfigoid**,
- **PUPPP** – pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy, negativní nálezn v DIF,
- jizvící (mukózní membranózní) pemfigoid,
- **dermatitis herpetiformis**,
- léky indukované bulózní choroby,
- erythema multiforme,
- impetigo herpetiformis (syn. psoriasis pustulosa gravidních),
- intrahepatická cholestáza gravidních,
- **lineární IgA bulózní dermatóza**,
- polymorfní erupce v graviditě.

TERAPIE

Cílem terapie jsou kontrola pruritu a suprese rozsáhlého výsevu puchýřků (ne úplná eliminace). Před terapií je nutné pacientky řádně poučit o efektu i riziku potenciálních vedlejších účinných pře-



depsané léčby, kontraindikací terapie i o lékových interakcích. K redukci rizika pro matku i plod je nutné užití co nejnižších efektivních dávek imunopresivních léčiv. I při optimální kontrole onemocnění může docházet k výsevu menšího množství puchýřků a může přetrvávat i pruritus. Riziko a prospěch terapie musí tedy být velmi pečlivě zváženy, a to jak s ohledem na matku, tak na plod.

Péče o nemocné s touto klinickou jednotkou musí být důsledně koordinována dermatology, porodníky i pediatry.

Ke snížení pruritu lze užít vlažné koupele, komprese a emolienca. Pacientky s mírným rozsahem a závažností onemocnění lze léčit antihistaminiky a lokálně aplikovanými kortikoidy střední potence, například triamcinolony. U závažných případů zůstává systémová kortikoidní terapie lékem volby. Inciálně se doporučuje dávka 0,5 mg/kg/den. Terapeutická odpověď je hodnocena podle redukce pruritu a tvorby puchýřů. Po dosažení zástavy tvorby nových puchýřů a při počínajícím hojení stávajících projevů je dávka prednisonu snižována na minimální dávku schopnou kontroly onemocnění. Dle literárních pramenů je též možné nasazení jiných kortikoidy-spořicích imunopresiv jako například azathioprinu, dapsonu, metotrexátu, cyklosporinu, imunoglobulinů i. v., plazmaferézy, pyridoxinu a minocyclinu s deriváty nikotinamidu. Chemicky ooforektomie goserelinem (luteinizační hormon uvolňující analog) představuje též slibnou metodu léčby.

PROFYLAXE A PREVENCE

Ačkoliv nejsou dostatečná data o profylaxi recidiv pemphigoid gestationis, publikoval Tourte et al. (2017) kazuistiku o off-label užití rituximabu ke snížení titrů anti-BP180 protilátek a k prevenci klinické recidivy onemocnění.

PROGNÓZA

Prognóza *quad vitam* je dobrá, popisovány jsou předčasné porody nezralého plodu a přechodné výsevy puchýřků u novorozence (5 až 10 %). Léze typicky regredují bez zanechání jizev během týdnů až měsíců po porodu. Recidivy se objevují v dalších graviditách a mohou být též ovlivněny menstruační či užíváním hormonálních kontraceptiv. U onemocnění nebyla zjištěna vyšší mateřská či fetální mortalita. U postižených jedinců je dokumentována vyšší relativní prevalence jiných autoimunitních onemocnění, jako například morbus Graves, Hashimotova tyreoiditida a perniciózní anemie (asociace s HLA DR-3 a -4 haplotypy).

Prohlášení: autor nemá v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

Literatura

BARNADAS, MA., RUBIALES, MV., GONZÁLEZ, MJ., et al. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and indirect immunofluorescence testing in a bullous pemphigoid and pemphigoid gestationis. *Int J Dermatol*, 2008, 47, p. 1245-1249.

BOLOGNIA, J., JORIZZO, JL., SCHAFFER, JV. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2012.

CHIMANOVITCH, I., SCHMIDT, E., MESSER, G., et al. IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within the NC16A domain of BP180 in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol*, 1999, 113, p. 140-142.

KWON, EJ., NTIAMOAH, P., SHULMAN, KJ. The utility of C4d immunohistochemistry on formalin-fixed paraffin-embedded tissue in the distinction of polymorphic eruption of pregnancy from pemphigoid gestationis. *Am J Dermatopathol*, 2013, 35, p. 787-791.

POWELL, AM., SAKUMA-OYAMA, Y., OYAMA, N., et al. Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol*, 2005, 141, p. 705-710.

SITARU, C., POWELL, J., MESSER, G., et al. Immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *Obstet Gynecol*, 2004, 103, p. 757-763.

TERAN, VA. Pemphigoid gestationis treatment & management [Internet]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1063499-treatment>.

TOURTE, M., BRUNET-POSENTI, F., MIGNOT, S., et al. Pemphigoid gestationis: A successful preventive treatment by rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2017, 31, p. e206-e207

¹doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc., ²MUC. Nora Boštková
e-mail: salavecm@post.cz

¹Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

²Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Preexpoziciční profylaxe HIV

Veselý D.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 1, s. 56–58

SOUHRN

Preexpoziciční profylaxe HIV (PrEP) je podávání antiretrovirových léků HIV negativním jedincům za účelem zabránění pohlavnímu přenosu HIV.

Dosavadní snahy snížit incidenci HIV mezi vysoce rizikovými jedinci jsou nedostačující. Preexpoziciční profylaxe je dalším nástrojem prevence infekce HIV, kterého by si měli být lidé v riziku vědomí a měli by k němu mít přístup. Preexpoziciční profylaxe HIV šetří náklady na péči a její zavedení ve zdravotních systémech je žádoucí, přestože dosud probíhá v jednotlivých evropských zdravotních systémech nerovnoměrně. Spolupráce s „komunitou“ a politická podpora se při zavádění preexpoziciční profylaxe HIV ukazují být velmi potřebné.

KLÍČOVÁ SLOVA

preexpoziciční profylaxe • HIV • PrEP

SUMMARY

Vesely, D. Pre-exposure prophylaxis for HIV
Preexposure prophylaxis for HIV (PrEP) involves the use of antiretroviral medications to prevent sexually transmitted HIV infection. Recent efforts to reduce HIV incidence among high-risk individuals are not sufficient. PrEP is an additional tool to prevent HIV infection and people at risk should be aware of and have access to it. PrEP implementation is feasible and cost-saving although this process has been uneven in the European region.

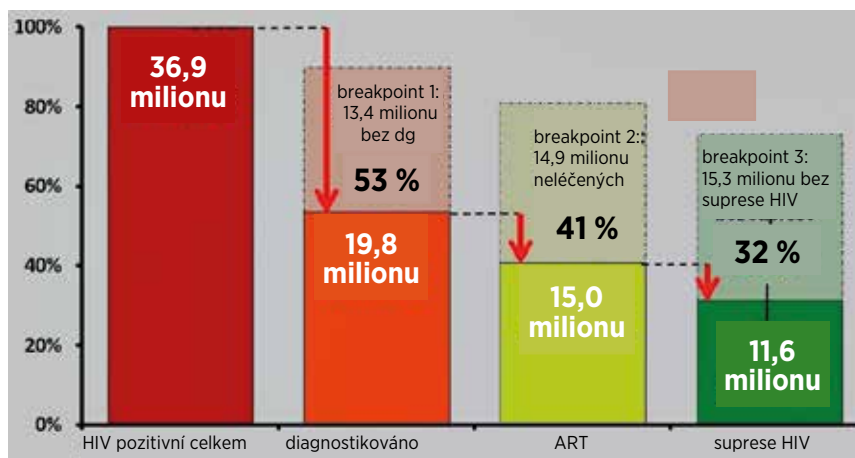
Close partnership with the “community” and political support have been essential for PrEP implementation.

KEY WORDS

pre-exposure prophylaxis • HIV • PrEP

ÚVOD

Dlouhodobý cíl potlačit epidemii HIV je asi nejlépe definován strategií 90-90-90 z konce roku 2015, která je dílem UNAIDS pod Organizací spojených národů a podle níž by v roce 2020 mělo být 90 % HIV pozitivních diagnostikováno, 90 % diagnostikovaných



Obr. 1 Globální odhady rozdílů (2014–2015) k dosažení cíle 90-90-90
Volně podle^(1, 2, 3)

léčeno a 90 % léčených by mělo mít nedetekovatelnou virovou nálož HIV krví. Globální odhady rozdílů nutných překonat k dosažení daného cíle z téhož roku ale ukázaly nedostatečnost opatření užívaných do té doby (Obr. 1).^(1, 2, 3)

Myšlenka překonat tento zjevný rozdíl mimo jiné preexpoziciční profylaxí HIV (PrEP) vychází z výsledků studií na makacích; ty objasnily načasování podání léků poskytujících ochranu před nákazou virem opičí imunodeficiency (SIV) stejně jako farmakokinetické parametry těchto léků v plazmě, lymfatické tkáni i sliznici rekta.⁽⁴⁾ Nejvýznamnější studií na lidech se pak stala studie iPrEx,⁽⁵⁾ která byla provedena v letech 2007–2010 a jejíž závěr byl od té doby zopakován v různých variacích studiemi jinými, např.^(6, 7)

Podle závěru studie iPrEx je denní užívání dvojkombinace antiretrovirových léků tenofovir-disoproxyl fumarátu a emtricitabinu (TDF + FTC) účinnou prevencí nárůstu virem HIV ve skupině mužů majících sex s muži (MSM), a to v míře 99 % při každodenním užívání, resp. 96 % při užití aspoň ve 4/7 dnů v týdnu.

MSM: RIZIKOVÁ SKUPINA, CÍLOVÁ SKUPINA PRO PrEP

Potřebnost a forma poskytování PrEP se mohou lokálně významně lišit, ale v evropském i českém prostředí se PrEP dotýká

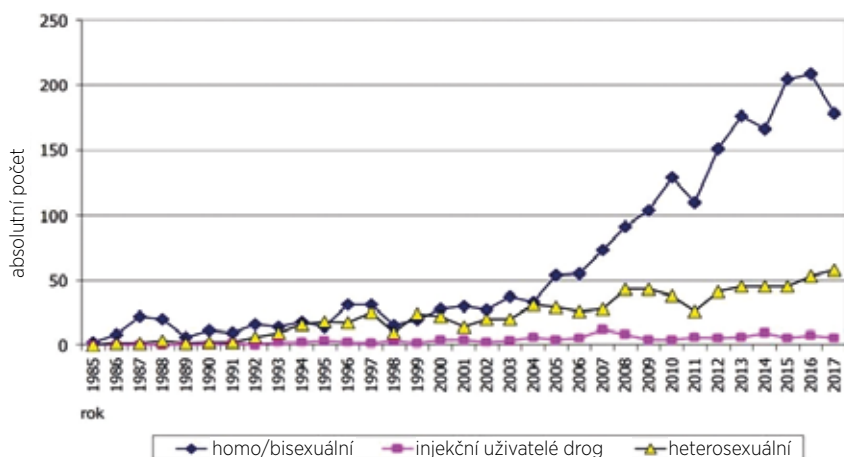
především skupiny MSM, kde je epidemie HIV nejjasněji vyjádřena a kam nyní snahy o PrEP směřují.

Dá se říci, že v českém prostředí je šíření nákazy HIV mezi MSM ve srovnání s ostatními způsoby přenosu výrazně vyjádřeným jevem (Obr. 2).

Zároveň celoevropsky přibývá takzvaných pozdních záchytů HIV, tedy situací, kdy jsou CD4 pozitivní lymfocyty nakaženého pod hodnotou 350 buněk/mm³ v čase diagnózy a hrozí dlouhodobá rizika spojená s imunodeficiencí. Celoevropský průměr pozdních záchytů se v roce 2017 pohyboval kolem 48 % a Česká republika má v tomto kontextu kolem třetiny pozdních záchytů.⁽⁸⁾

Z průzkumů ECDC^(9, 10) ovšem vyplývá, že podchytit tuto cílovou skupinu pomocí preventivního opatření nebude v prostředí zdravotnických zařízení jednoduché; v podmínkách naší země převažuje testování HIV mimo zdravotnická zařízení a 50–60 % respondentů uvádí, že o své sexuální orientaci nikdy neinformovali žádného lékaře.

Pokusem o zmapování a podchycení behaviorálních rozdílů mezi uživateli PrEP a ostatními MSM byla statisticky nereprezentativní sonda ECDC, která proběhla formou dotazníku uveřejněného na seznamovací aplikaci po dobu tří dnů během počátku roku 2016⁽¹¹⁾ a která zpracovala odpovědi 8543 respondentů.



Obr. 2 Nové případy HIV v ČR – roční počty nakažených podle způsobu přenosu: statistika zpracovává občany ČR a cizince s trvalým pobytem v ČR
Zdroj: tisková zpráva NRL pro HIV/AIDS v ČR, 2017

Bez ohledu na statisticky obtížně přijatelné provedení průzkumu není bez zajímavosti, že téměř 10 % respondentů uvádělo, že PrEP již užívá; z těchto polovina uváděla užívání PrEP z neformálních zdrojů a třetina bez vědomí lékaře.

OTÁZKY SPOJENÉ SE ZAVADĚNÍM PrEP A VLASTNÍ IMPLEMENTACE V EVROPSKÝCH ZDRAVOTNICKÝCH SYSTÉMECH

Otázky ohledně PrEP se týkají zejména obav z rozvoje a rozšíření rezistence HIV na antiretrovirové léky (ART), možného vlivu na incidenci pohlavních chorob a finanční nákladnosti PrEP.

Rezistence HIV na ART je legitimní obavou, protože se jedná o definitivní jev: nálož HIV lze sice suprimovat kombinací ART podle výsledku testování rezistence, ale přítomnost rezistentního kmene v rezervoárech je trvalá a v případě změny léčebné kombinace ART na režim nepostihující rezistentní kmen se začne tento replikovat bez ohledu na dobu, kterou pacient strávil na léčbě efektivním režimem.

Podle dosavadních zjištění je nejčastějším podkladem rozvoje rezistence na FTC a/nebo TDF nedetekovaná akutní infekce v době zahájení PrEP.

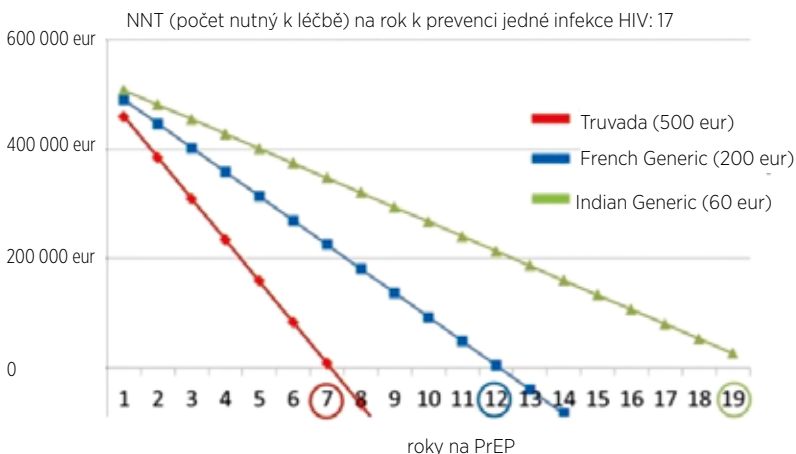
Rozvoj rezistence během podávání PrEP (ve formě TDF + FTC) je dosud popisován velmi ojediněle (3 %⁽¹²⁾), v porovnání s frekvencí rozvoje rezistence na kombináční léčbu HIV obsahující TDF + FTC je považován za zanedbatelného přispěvatele jevu šíření rezistence.^(13, 14, 15, 16)

Důležité je, že v období neléčené infekce HIV převládne v plazmě a dalších infekčních tělesných tekutinách divoký kmen HIV^(17, 18, 19, 20) a nakažený z takového zdro-

je infekce nezíská primárně rezistentní kmen. Dynamika tohoto jevu byla zkoumána (se zaměřením na TDF a FTC používané pro PrEP) opakovaným sekvenováním HIV na devíti neléčených sérokonverzích v rámci studie Partners⁽²¹⁾ a za šest měsíců od přerušení PrEP nebyly kmény nesoucí rezistentní mutace přítomny ani u jednoho ze sledovaných případů; identický výsledek přinesly sekvenace provedené za 12 a 24 měsíců.⁽²¹⁾

Dosud se nezdá, že by v systémech se zavedením PrEP skutečně stoupala incidence rezistencí HIV, což je v souladu s pozorováními v rámci provedených velkých studií s PrEP.^(5, 6, 7)

Vliv na incidenci pohlavních chorob byl kvantifikován v rámci dosavadních studií jako srovnatelný včetně studie PROUD,⁽⁶⁾



Obr. 3 Srovnání ceny doživotní léčby jedné infekce HIV oproti ročním nákladům na PrEP nutných k prevenci jedné nové infekce HIV: číslo na svislé ose udává cenu v eurech, číslo na vodorovné ose udává počet let, po které musí sedmáct jedinců (NNT = 17) užívat PrEP za určitou cenu v eurech, aby se náklady vyrovnaly doživotní léčbě jedné infekce HIV
Podle DURAND ZALESKI, I., et al. AIDS 2017 (online).

kteřá probíhala v podmínkách běžného státního zdravotnického provozu.

Implementace PrEP v evropských zdravotnických systémech dosud probíhá.

V zásadě dosud vždy v daných lokálních podmínkách sledovala sekvenci naplánování a provedení demonstračního projektu a jeho vyhodnocení s následným zavedením PrEP (roz. zavedení PrEP hrazené v rámci zdravotního pojištění). Epidemiologické a farmakoekonomické (Obr. 3) přínosy PrEP jsou v současnosti kvantifikovány ad nauseam.

V rámci evropské implementace PrEP se pak nejspíše stala hlavním facilitátorem procesu dostupnost generické PrEP (Obr. 4, srov. Obr. 5).

ZÁVĚR

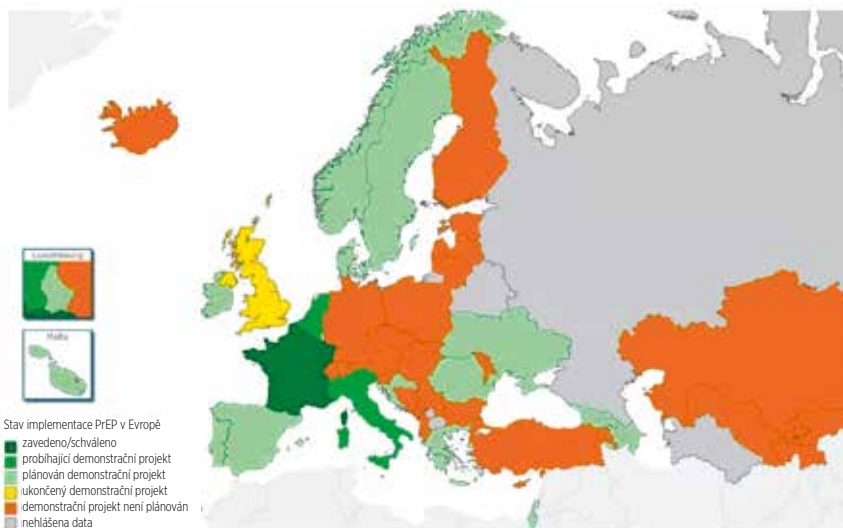
PrEP je opatření veřejného zdravotnictví, které má v kombinaci s dosud užívanými přístupy k prevenci, léčbě a diagnostice HIV přispět ke snížení incidence pohlavních nákaz HIV mezi MSM.

PrEP šetří náklady na zdravotní péči a její zavedení ve zdravotních systémech je žádoucí, ačkoli dosud probíhá v jednotlivých zdravotních systémech nerovnoměrně.

MSM mají tendenci svou orientaci lékaři nesdělovat a testování HIV v ČR dosud převažuje mimo zdravotnická zařízení.

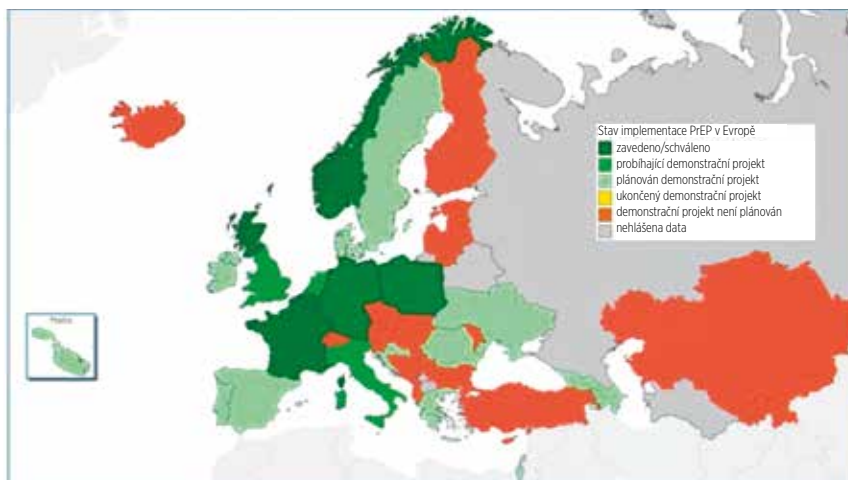
Mínimálně 2,5 roku existuje zóna neformálního a nekontrolovaného užívání PrEP. Zavedení PrEP nezvyšuje incidenci běžných pohlavních chorob ani zásadním způsobem nepřispívá k šíření rezistence HIV.

Prohlášení: Autor nemá v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.



Obr. 4 Implementace PrEP v evropském prostoru, srpen 2016

Zdroj: ECDC. Evidence brief: Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe. Dublin: ECDC, 2016.



Obr. 5 Implementace PrEP v evropském prostoru, říjen 2017

Zdroj: ECDC. Evidence brief: Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe. Stockholm, ECDC, 2017.

Literatura

1. On ART. *How AIDS Changed Everything*. Fact Sheet. UNAIDS 2015.
2. MDG 6. *15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response*, July 2015.
3. MCMAHON, JH., ELLIOTT, JH, BERTAGNOLIO, S., et al. *Viral suppression after 12 months of antiretroviral therapy in low- and middle-income countries: a systematic review*. Bulletin of the World Health Organization, 2013, 91, p. 377–385E. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.12.112946>
4. GARCÍA-LERMA, JG., OTTEN, RA., QARI, SH., et al. *Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir*. PLoS Medicine, 2008, 5, p. e28. doi:10.1371/journal.pmed.0050028.

5. GRANT R, M., et al. *Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men*. NEJM, 2010, 363, p. 2587–2599.
6. DOLLING, DI., DESAI, M., MCOWAN, A., et al. *An analysis of baseline data from the PROUD study: an open-label randomised trial of pre-exposure prophylaxis*. Trials, 17, p. 163. doi:10.1186/s13063-016-1286-4
7. MOLINA, JM.1, CAPITANT, C., SPIRE, B., et al. *On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection*. NEJM, 2015, 373, p. 2237–2246. doi:10.1056/NEJMoal1506273.

MUDr. Dan Veselý
e-mail: dan.vesely@bulovka.cz

Klinika infekčních a tropických nemocí 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce

8. ECDC/WHO (2017). *HIV/AIDS Surveillance in Europe 2017–2016 data*.
9. EU LGBT Survey; European Union Agency for Fundamental Rights (FRA); 2013.
10. The EMIS Network; 2013.
11. EUROPEAN PrEP SURVEY: *Monitoring implementation of the Dublin Declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia – 2016 progress report*.
12. PARIKH, UM., MELLORS, JW. *Should we fear resistance from tenofovir/emtricitabine preexposure prophylaxis?* Curr Opin HIV AIDS, 2016, 11, p. 49–55.
13. VAN DE VIJVER, DA., NICHOLS, BE., ABBAS, UL., et al. *Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models*. AIDS, 2013, 27, p. 2943–2951.
14. ABBAS, UL., GLAUBIUS, R., MUBAYI, A., et al. *Antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis: combined impact on HIV transmission and drug resistance in South Africa*. J Infect Dis, 2013, 208, p. 224–234.
15. DIMITROV, D., BOILY, MC., MASSE, BR., BROWN, ER. *Impact of pill sharing on drug resistance due to a wide-scale oral prep intervention in generalized epidemics*. J AIDS Clin Res, 2012, Suppl 5, pii: S5-004.
16. ABBAS, UL., GLAUBIUS, R., HOOD, G., MELLORS, JW. *Antiretroviral treatment, preexposure prophylaxis, and drug resistance in sub-Saharan Africa: a consensus among mathematical models*. J Infect Dis, 2014, 209, p. 164–166.
17. WEBER, J., HENRY, KR., ARTS, EJ., QUIÑONES-MATEU, ME. *Viral fitness: relation to drug resistance mutations and mechanisms involved: nucleoside reverse transcriptase inhibitor mutations*. Curr Opin HIV AIDS, 2007, 2, p. 81–87.
18. PAREDES, R., SAGAR, M., MARCONI, VC., et al. *In vivo fitness cost of the M184V mutation in multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in the absence of lamivudine*. J Virol, 2009, 83, p. 2038–2043.
19. FRANKEL, FA., INVERNIZZI, CF., OLIVEIRA, M., WAINBERG, MA. *Diminished efficiency of HIV-1 reverse transcriptase containing the K65R and M184V drug resistance mutations*. AIDS, 2007, 21, p. 665–675.
20. WHITE, KL., MARGOT, NA., WRIN, T., et al. *Molecular mechanisms of resistance to human immunodeficiency virus type 1 with reverse transcriptase mutations K65R and K65R+M184V and their effects on enzyme function and viral replication capacity*. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46, p. 3437–3446.
21. WEIS, JF., BAETEN, JM., MCCOY, CO., WARTH, C., DONNELL, D., THOMAS, KK., HENDRIX, CW., MARZINKE, MA., MUGO, N., MATSEN, FA., CELUM, C., LEHMAN, DA., Partners PrEP Study Team (2016). *Preexposure prophylaxis-selected drug resistance decays rapidly after drug cessation*. AIDS (London, England), 30, p. 31–35.

OVĚŘENÁ ÚČINNOST A BEZPEČNOST V DERMATOLOGII¹



[†] u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. [‡] u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatickými přípravky nebyla dostatečná. U přípravku Humira bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno pomocí RTG u pacientů se symetrickým polyartikulárním systémem onemocnění (viz bod 5.1) a zlepšení fyzických funkcí. [§] u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty * u dospělých pacientů při nedostatečném odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS.

Humira, Adalimumab. Zkrácené informace o léčivém přípravku • **Složení:** předplněná injekční stříkačka, předplněné pero. 0,4 nebo 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu; injekční lahvička: 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu; předplněná injekční stříkačka, předplněné pero[†] (léková forma neobsahující citrát sodný): 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 80 mg adalimumabu; předplněná injekční stříkačka: 0,2 ml injekčního roztoku (léková forma neobsahující citrát sodný) obsahuje 20 mg adalimumabu[†]. **Indikace:** *Revmatoidní artritida*[†]; středně těžká až těžká aktivní RA u dospělých; léčba těžké aktivní a progresivní RA u pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem. Přípravek je možné podávat v monoterapii při intoleranci methotrexátu, *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (sila 20 mg* a 40 mg)*; léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. *Entezopatická artritida (sila 20 mg* a 40 mg)*; léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let. *Axiální spondylartritida (pouze sila 40 mg)*; ankylozující spondylitida; léčba dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. *Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS*; léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (zvýšené CRP a/nebo známky na MRI). *Psoriatická artritida (pouze sila 40 mg)*; aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. *Psoriáza*; léčba středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. *Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů (sila 20 mg* a 40 mg)*; léčba těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let. *Hidradenitis suppurativa (HS)*; léčba aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých pacientů a dospívajících od 12 let. *Crohnova choroba: 1) dospělí pacienti*; léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby, 2) *pediatrickí pacienti*; léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let). *Ulcerozní kolitida*; léčba středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů. *Uveitida*; léčba neinfekční intermediaální a zadní uveitidy u dospělých pacientů. *Uveitida u pediatrických pacientů*; Přípravek Humira je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná. **Dávkování:** *Revmatoidní artritida*; 40 mg každý druhý týden. Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu přípravkem Humira 40 mg jednou za dva týdny[†], lze zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny[†]. *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida u dětí od 2 let*; Doporučená dávka přípravku Humira pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 2 let vychází z tělesné hmotnosti. Přípravek Humira se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí. Přípravek Humira je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby. *10 kg až < 30 kg*; 20 mg jednou za dva týdny; *≥ 30 kg*; 40 mg jednou za dva týdny; *Entezopatická artritida*; Doporučená dávka přípravku Humira u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let vychází z tělesné hmotnosti. Humira se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí. Humira je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby. *15 kg až < 30 kg*; 20 mg jednou za dva týdny, *≥ 30 kg*; 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Humira nebyl studován u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let. *Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů*; Doporučená dávka přípravku Humira u pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti. Přípravek Humira se podává subkutánní injekcí. U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Humira podávanou každé dva týdny od 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny[†]. Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Humira pokračovat. *Crohnova choroba*; Doporučená dávka přípravku Humira s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti. Děti do 40 kg hmotnosti; indukční dávka: 40 mg týdně 0 a 20 mg v týdně 2. V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 80 mg v týdně 0 a 40 mg v týdně 2. Udržovací dávka: 20 mg jednou za dva týdny. ^{*} Děti nad 40 kg hmotnosti a *dospělí pacienti*; indukční dávka 80 mg v týdně 0, dále pak 40 mg v týdně 2. V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 160 mg v týdně 0 a 80 mg v týdně 2. Udržovací dávka: 40 mg jednou za dva týdny. Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování: *< 40 kg*; 20 mg týdně, *≥ 40 kg*; 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny[†]. Některé pacienty, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu přípravkem Humira 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg každý druhý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny[†]. *Ulcerozní kolitida*; počáteční dávka 160 mg v týdně 0 (dvě 80 mg injekce ve dni 1 nebo jedna 80 mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), poté 80 mg v týdně 2 a dále se pokračuje dávkou 40 mg každý druhý týden. Pacienti, u nichž není odpověď na léčbu adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny[†]. V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidů. *Psoriáza*; úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Humira 40 mg jednou za dva týdny[†] mohou mít kdykoli po 16. týdnu léčby přínos ze zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny[†]. Přínos a rizika pokračování léčby 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny[†] u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení dávkování k adekvátní odpovědi. V případě dosažení adekvátní odpovědi při dávkování 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny[†] mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg každý druhý týden. ^{*} *Uveitida*; Doporučená úvodní dávka je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny[†]. *Uveitida u pediatrických pacientů*; Doporučená dávka přípravku Humira u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let věku vychází z tělesné hmotnosti. Přípravek Humira se podává subkutánní injekcí. Přípravek Humira je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby. ^{*} U pediatrických pacientů s uveitidou nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou přípravkem Humira bez současné léčby methotrexátem. Uveitida u ped. pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg; 20 mg jednou za dva týdny[†] v kombinaci s methotrexátem. *Uveitida u ped. pacientů s tělesnou hmotností ≥ 30 kg*; 40 mg jednou za dva týdny[†] v kombinaci s methotrexátem. Při zahájení léčby přípravkem Humira může být podána úvodní dávka 40 mg pacientům s tělesnou hmotností < 30 kg nebo 80 mg pacientům s tělesnou hmotností ≥ 30 kg^{*} jeden týden před zahájením udržovací léčby. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky přípravku Humira u dětí ve věku < 6 let. Použití přípravku Humira u dětí mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní. Je doporučeno, aby byl každý rok vyhodnocen poměr přínosu a rizika pokračování dlouhodobé léčby. ^{*} **Ostatní indikace:** 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden. **Kontraindikace:** aktivní Deutschtulzáza; jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití vhodného antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Humira. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Přípravek Humira lze podávat během kojení. ^{*} Více informací viz SmPC. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy. Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. V případě diagnózy latentní TBC musí být antibiotikou léčba zastavena před zahájením léčby přípravkem Humira. TNF antagonisté, včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obranyschopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (seps, oportunní infekce, TBC). Je známo, že existuje spojení mezi intermediaální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediaální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Humira a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakininu a etanerceptu pozorovány závažné infekce, nedoporučuje se podávat anakinin s antagonisty TNF. Pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž riziko dysplázie nebo karcinomu existuje, mají být na tuto možnost vyšetřeni. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější reakce v místě vpichu, infekce horních cest dýchacích, kůže a urogenitální, leukopenie, hypertenze, zvýšení jaterních enzymů, bolesti břicha, nevolnost, průjem, únava, bolesti hlavy, zvýšení lipidů, kožní vyrážka a bolesti svalů. U dospělých pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Uchovávaní:** v chladničce (2 – 8 °C), injekční stříkačka u předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25°C po dobu až 14 dní. Chraňte před mrazem. **Balení:** *stříkačka 20 mg*; 2 předplněné injekční stříkačky[†]; *pero 40 mg*; 2 předplněná pero; *stříkačka 40 mg*; 2 předplněné injekční stříkačky. 2 tampony napuštěné alkoholem, v blistru; *pero 80 mg*; 1 předplněné pero, 1 tampon napuštěný alkoholem, v blistru; *stříkačka 80 mg*; 1 předplněná injekční stříkačka. 1 tampon napuštěný alkoholem, v blistru; *injekční lahvička 40 mg*; 1 balení obsahuje 2 krabičky, každá obsahuje 1 inj. lahvičku, 1 inj. stříkačku, 1 injekční jehlu, 2 adaptér k lahvičce, 2 tampony napuštěné alkoholem. Držitel rozhodnutí o registraci: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační číslo:** *pero 40 mg/0,8 ml: EU/1/03/256/008*, *pero 40 mg/0,4 ml: EU/1/03/256/017*, *pero 80 mg/0,8 ml: EU/1/03/256/021*; *stříkačka 40 mg/0,8 ml: EU/1/03/256/003*, *stříkačka 40 mg/0,4 ml: EU/1/03/256/013*, *stříkačka 80 mg/0,8 ml: EU/1/03/256/020*, *injekční lahvička: EU/1/03/256/001*, *stříkačka 20 mg/0,2 ml: EU/1/03/256/022*. ^{*} **Poslední revize textu:** 07/2018. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, axiální spondylartritida bez rentgenového průkazu, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, juvenilní idiopatická artritida. ^{*} Atrmidia spojená s entezitidou u dětí a dospívajících. ^{*} Vstříknete si, prstima. Změňte si informace o léčivém přípravku. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.* AbbVie, s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5, Tel: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

Reference: 1. Humira SPC, poslední revize textu 07/2018. 2. Leonard C, et al. Adalimumab for Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis of the Hands and Feet. Arch Dermatol. 2011;147(4):429-436. 3. Elewski, BE, Rich PA, Okun MM, et al. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety from the first 26 weeks of a Phase-3, randomized, placebo-controlled trial. Poster presented at: 5th Congress of the Psoriasis International Network (Psoriasis 2016); July 7–9, 2016; Paris, France. Poster P131.

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center,
Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5
Tel: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

Blíže nespecifikovaný T-buněčný lymfom – s rozsáhlou mutilací obličeje

Bočková J.

Horažďovský J., Kristlová H., Mrázová I., Pirnos J.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 1, s. 60–62

SOUHRN

Primární kožní lymfomy patří do skupiny non-hodgkinských lymfomů, které jsou charakteristické přítomností maligních T-, B- a NK buněk v kůži. Nejčastějším kožním lymfomem s indolentním průběhem je mycosis fungoides. K diagnóze a následné terapii lymfomů je důležitá multidisciplinární spolupráce, na které se podílí dermatolog, hematolog, patolog a onkolog. Následující kazuistika pojednává o 68leté ženě s destruktivním procesem v obličeji trvajícím 9 let s rychlou progresí během posledních měsíců.

KLÍČOVÁ SLOVA

T-buněčný lymfom • primární kožní lymfom • ulcerace obličeje

SUMMARY

Bockova, J., Horazdovsky, J., Kristlova, H., Mrazova, I., Pirnos, J. Near-unspecified T-cell lymphoma with extensive facial mutilation

Primary cutaneous lymphomas are a part of non-hodgkin lymphomas group, in which we can find malignant proliferation T-, B- and NK cells in the skin. Most common subtype is mycosis fungoides, lymphoma with indolent clinical course. In diagnosis and therapy of lymphomas is important multidisciplinary collaboration of dermatologists, histopathologists and oncologists. Our clinical case introduces a 68-year old patient with destructive lesion on face with quick progression in last months.

KEY WORDS

T-cell lymphoma • primary skin lymphomas • ulceration of the face

POPIS PŘÍPADU

V říjnu 2017 přichází k vyšetření 68letá žena s rozsáhlým rozpadovým procesem v obličeji. Ložisko, které mělo zpočátku spontánní tendenci k hojení, je v pozorování od roku 2009, kdy přechodně docházela ke spádovému dermatovenerologovi. V současné době je nezhojena od roku 2015. Pacientka poslední 3 roky ložisko jen zakrývala, přiznává i alternativní pokusy terapie kapkami MMS (Master Mineral Solution). Rodinná anamnéza je bez zátěže stran autoimunitních či nádorových onemocnění. Pacientka je 10 let sledována praktickým lékařem pro DM II. typu a hypertenzi, operativní zákrok nikdy nepodstoupila. Z farmakoterapie: trvale užívá antihypertenziva – Gopten – a nově antidepressiva – Zoloft – pro palpitace z psychogenní příčiny vzhledem k mutilaci v obličeji. V minulosti byla kuřačka, alkohol nikdy nekonzumovala ve větší míře. Alergii neguje, avšak udává intoleranci Tramalu, po kterém má bludy. Z cílené kožní anamnézy pozoruje intermitentní numulární psoriatická ložiska na trupu od 30 let věku. V současné době je pacientka ve starobním důchodu, předtím pracovala jako prodavačka. Při objektivním vyšetření je na pravé straně obličeje patrné rozsáhlé ulcerující ložisko tumorózního vzhledu velikosti 24 × 19 cm, ložisko destruuje měkké tkáně a částečně skelet očnice, zasahuje preaurikulárně, destruuje dorzum nosu, ret a submandibulární krajinu. Spodina je hrbolatá, s fibrinonekrotickými povlaky, okraje jsou navahlité. Na levé tváři je difuzní erytém s infiltrací, bez ulcerací. Pravé oko je zcela fibrotizované, nefunkční (Obr. 1).

S prvotní suspekci na neoplazii byla provedena probatorní excize s diferenciální diagnózou ulcerovaného bazocelulárního či spinocelulárního karcinomu nebo lym-

fomu. Dle histopatologa se však o nádorový proces nejednalo.

V **kožní biopsii** byly zachyceny atopografické úlomky polymorfonukleárního zářlivého infiltrátu a částice cévnaté granulační tkáně, na které v okrajích vzorku naléhají útržky dlaždicobuněčného epitelu bez dysplastických nebo nádorových změn. V granulační tkáni je přítomný dosti hojný lymfoidní infiltrát, který však imunohistochemicky nemá klonální charakter.

Vzhledem ke stále nejasné etiologii bylo zahájeno další vyšetřování pacientky. V laboratorních odběrech v krevním obraze byla přítomna mikrocytární anemie, biochemie séra byla bez patologie. Odběry autoimunitních protilátek a komplementu prokázaly elevaci C1 inhibitoru, IgA protilátek a pozitivitu ASCA. Odběry atypických bakterií, sérologie lues, PCR mykobakterií



Obr. 1 Východí klinický nálezn před zahájením imunosupresivní terapie



a atypických mykobakterií byly negativní. Ze zobrazovacích vyšetření k objasnění rozsahu procesu bylo provedeno CT vyšetření hlavy, krku, hrudníku a břicha, byla popsána destrukce měkkých tkání struktur obličeje, ale bez suspekce na maligní proces v hrudníku či břiše. Vzhledem k nejasnému histologickému nálezu z první biopsie byly provedeny 4 hluboké excize ložiska v celkové anestezii.

V **histopatologickém obraze** je na spodině kožní ulcerace přítomen hojný smíšený zánětlivý infiltrát s výraznou účastí eozinofilních leukocytů. Zánětlivý infiltrát zasahuje hluboko do podkožní tukové tkáně. Kromě zánětlivých změn je v pojivové tkáni přítomna i vaskulitida, která má dle histopatologa spíše sekundární charakter. V hlubších vrstvách excize mají cévní změny charakter produktivní endovaskulitidy. Okraje léze vykazují nepravidelně vyjádřenou reaktivní hyperplazii epidermis. V okrajích léze jsou rovněž atypické lymfoidní infiltráty. Imunomorfologické vyšetření zobrazuje oblasti B-lymfoidních elementů, plazmatických buněk a oblasti T-lymfoidních polymorfních elementů střední velikosti. Dle histopatologa se jedná o nenádorový, chronický, aktivní, zánětlivý infiltrát, některé parciální rysy navozují možnost diferenciálních diagnóz systémových vaskulitid, Kimurovy nemoci, erythema diutinum elevatum či granuloma faciale. Klinický obraz však histopatologem navrhovaným diagnózám neodpovídá.

Vzhledem k opakovanému vyloučení nádorového procesu a faktu, že klinický nález s histopatologickým obrazem nekoreluje, byla diagnóza předběžně klinicky uzavírána jako pyoderma gangraenosum s možným podílem arteficiální složky, ale trvalo i podezření na tumorózní proces.

Pacientka byla přijata k empirické imunopresivní terapii kortikosteroidy za hospitalizace. Po zahájení terapie pulzním metylprednisonem 1 g i. v. za 24 hod po dobu 3 dnů byla dávka postupně snižována až na 16 mg metylprednisonu denně v per os formě. Současně byla pacientka cíleně léčena antibiotiky dle aktuálního kultivačního nálezu (opakovaně ve výtěru z ložiska tváře s nálezem *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*). Během hospitalizace byla vyšetřena buněčná imunita, elektroforéza a imuno elektroforéza bílkoviny séra a průtoková cytometrie s negativitou Sézaryho buněk. Všechna vyšetření byla v mezích normy. Vzhledem k výše zmíněné pozitivitě ASCA protilátek v séru a pozitivitě kalprotektinu ve stolici byla provedena kolonoskopie, která vyloučila zánětlivé střevní onemocnění. Dále bylo za hospitalizace doplněno histopa-

tologické vyšetření recidivujících ložisek trupu se závěrem chronické ekzém dermatitidy částečně s psoriaziformními rysy, nález na trupu nesouvisel s postižením obličeje. Vzhledem k psychosociálnímu dopadu malformace obličeje a patologickému chování pacientky ve vztahu k onemocnění byla nemocná během hospitalizace opakovaně vyšetřena psychologem. Psycholog však neshledal patologické rysy osobnosti ani se nepřiklonil k automutilačním sklonům pacientky.

Po zahájení terapie již během hospitalizace docházelo k postupnému zlepšování klinického nálezu, a to ke granulaci spodiny ulcerace a epitelizaci ložiska z okrajů. Při kontrole po tříměsíční terapii kortikosteroidy v dávce 16 mg metylprednisonu denně docházelo stále ke klinické regresi, ulcerace postupně epitelizovala z okrajů a spodiny. Zbytekový defekt pravé tváře byl velikosti 8 × 4 cm, s čistou nepovleklou spodinou, mutilující proces rtů byl stacionární s přetrvávajícími fibrózními povlaky, levá tvář byla bez infiltrace. Čtvrtý měsíc terapie došlo náhle k progresivnímu zhoršení lokálního nálezu, ložisko se povleklo fibrino-nekrotickým povlakem, byla patrná výrazná sekrece, rozpad měkkých tkání v centru až obnažení svalu tváře, patrná byla i progresse do okolí v infiltrovaném lemu cca 3 cm. Proto jsme postupně snižovali dávky kortikosteroidů, které byly v té době již bez efektu.

Vzhledem k progresi nálezu byla provedena šestá probatorní excize z ložiska. Histopatologickým nálezem byl **periferní T-lymfom**, blíže nespecifikovaný. Na



Obr. 2 Klinický nález po 8 cyklech chemoterapie

základě diagnózy bylo doplněno PET/CT, které objasnilo jen vyšší metabolickou aktivitu fluorodeoxyglukózy v oblasti krku a v uzlinách submentálně, nebylo prokázáno šíření nádorového procesu do jiných struktur trupu. Pacientka byla předána do péče onkologického oddělení, kde bylo indikováno zahájení chemoterapie CHOP (cyklofosamid, adriamycin, vinkristin, prednison). Pacientka podstoupila 8 cyklů chemoterapie s dobrou klinickou odpovědí, došlo k regresi kožního nálezu (Obr. 2). I kontrolní PET/CT půl roku po zahájení chemoterapie prokázalo regresi ložiska pravé tváře s přetrvávající vyšší metabolickou aktivitou spádových lymfatických uzlin krku. V současné době, dva měsíce po ukončení chemoterapie, však náhle dochází ke vzniku nových, rychle progresujících ulcerací levé tváře a střední čáry obličeje (Obr. 3). Vzhledem k progresi malignity je pacientka onkologem indikována k paliativní radioterapii celého obličeje.

DISKUSE

Primární kožní T-, NK- a B-buněčné lymfomy se řadí mezi non-hodgkinské lymfomy, které jsou charakterizované přítomností maligních T- nebo B-buněk v kůži. Kůže je druhé nejčastější místo postižení mimouzlinových non-hodgkinských lymfomů po gastrointestinálním traktu.⁽¹⁾ Jedná se o vzácná onemocnění s roční incidencí 7,2 případů na 1 milion obyvatel v České republice (zdroj Národní onkologický register v letech 2005–2014). Postižení bývají 2x



Obr. 3 Progrese klinického nálezu po ukončení chemoterapie, před zahájením radioterapie



častěji muži než ženy, především ve věku 70 let a více.⁽²⁾

Současná revidovaná klasifikace primárně kožních lymfomů WHO (World Health Organisation) z roku 2016 vychází z klasifikace WHO/EORTC 2005 (European Organisation for research and Treatment of Cancer). Ta rozděluje kožní lymfomy na primárně kožní T-buněčné lymfomy (CTCL, cutaneous T-cell lymphomas) a primárně kožní B-buněčné lymfomy (CBCL, cutaneous B-cell lymphomas).^(3, 4)

T-buněčné lymfomy dominují výskytem nad B-buněčnými a představují asi dvě třetiny všech primárních kožních lymfomů.⁽⁵⁾ Ze skupiny kožních lymfomů jsou nejčastějším podtypem mycosis fungoides s relativním zastoupením 40 %, následují primárně kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění.

Popisovaná kazuistika primárně kožního T-buněčného periferního lymfomu blíže nespecifikovaného se řadí mezi méně časté diagnózy s četností 2 % z celkového počtu kožních lymfomů.⁽⁶⁾ Většina kožních T-buněčných lymfomů je zachycena v časných stadiích s indolentním průběhem nemoci a výbornou prognózou. Stanovení diagnózy může být vzhledem k variabilním projevům někdy obtížné, proto je při klinickém podezření často nutné provádět opakovaně probatorní excize. Důležitá je i klinicko-patologická korelace, neboť ani samotná histopatolo-

gická přítomnost klonality T-lymfocytů není absolutním kritériem malignity. Klonalita populace T-lymfocytů může být přítomna i u řady benigních kožních diagnóz, jakými jsou pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, lichen planus, purpura pigmentosa, lichen sclerosus či pseudolymfom.⁽⁷⁾ Časná diagnostika je zvláště důležitá u klinicky agresivnějších forem lymfomů, kam se řadí i námi prezentovaný případ primárně kožního T-buněčného lymfomu blíže nespecifikovaného. Terapie kožních T-lymfomů není v současné době kurativní, cílem léčby, zvláště u rychle progredujícího onemocnění, je především zajištění dlouhodobého přežívání v co možná nejvyšší kvalitě života.

ZÁVĚR

Diagnostika vyžaduje spolupráci zkušeného dermatologa a histopatologa, následně by měli být pacienti léčeni a dispenzarizováni v mezioborových centrech dermatologů, hematologů, hematonekologů a radioonkologů, chirurgů. Námi popsáný případ je svým rozsahem a mutilací obličejů vzhledem k pohlaví, věku a sociálnímu zázemí zcela raritní. Vysvětlení rarity případu: postižení žen je méně časté než mužů, navíc se tumory objevují ve vyšším věku, viz výše v diskusi, rozsah onemocnění a lokalizace v obličejí u ženy

způsobuje velké psychosociální obtíže, zvláštěností je poté i to, že sociální zázemí pacientky je zcela „normální“ běžně fungující rodina.

Prohlášení: autoři nemají v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

Literatura

1. **LEBOIT, PE., et al.** WHO Classification of Tumours. In **LEBOIT, PE., et al.** *Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon : IARC Press, 2006, p. 165–169.
2. **ETTLER, J., ARENBERGER, P., POLÍVKA, J.** *Aktuální trendy v léčbě primárních kožních T-buněčných lymfomů*. *Dermatologie pro praxi*, 2018, 12, s. 31–36.
3. **WILLEMZE, R., JAFFE, ES., BURG, G., et al.** *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas*. *Blood*, 2005, 105, p. 3768–3785.
4. **SWERDLOW, SH., CAMPO, E., PILERI, SA., et al.** *The 2016 revision of the World Health Organisation classification of lymphoid neoplasms*. *Blood*, 2016, 127, p. 2375–2390.
5. **CETKOVSKÁ, P.** *Primární kožní T-lymfomy: mycosis fungoides a Sézaryho syndrom*. *Onkologie*, 2010, 4, s. 233–236.
6. **LANGEROVÁ, E.** *Primární kožní lymfomy – základní dělení a charakteristika*. *Dermatologie pro praxi*, 2015, 9, s. 141–142.
7. **BOLOGNIA, JL.** *Cutaneous T-cell lymphoma*. In **BOLOGNIA, JL.** *Dermatology Essentials*. Elsevier Inc., 2014, p. 958–964.

¹MUDr. Jitka Bočková, ¹MUDr. Jiří Horažďovský, PhD., ¹MUDr. Helena Kristlová, ²MUDr. Ivona Mrázová, MBA, ²MUDr. Jan Pirnos

¹Nemocnice České Budějovice, a. s., Kožní oddělení

²Nemocnice České Budějovice, a. s., Onkologické oddělení



Česká akademie dermatovenerologie 2019

1.–5. 3. 2019

2019 AAD ANNUAL MEETING

Místo konání: **Washington DC, USA**

Pořadatel: **American Academy of Dermatology**

Kontakt: www.aad.org

22.–23. 3. 2019

JARNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

Místo konání: **Plzeň**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB**

Kontakt: dermatology@bulovka.cz,
www.dermanet.eu

2.–4. 5. 2019

19TH ESPD ANNUAL MEETING

Místo konání: **Dubrovnik, Cr**

Pořadatel: **European Society for Pediatric Dermatology**

Kontakt: www.espd.info

19. EVROPSKÝ DEN MELANOMU V ČR

Místo konání: **ambulance dermatovenerologů ČR**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB**

Kontakt: dermatology@bulovka.cz,
www.dermanet.eu

21.–23. 5. 2019

ATESTACE Z DERMATOVENEROLOGIE

Místo konání: **Plzeň**

Pořadatel: **Dermatovenerologická klinika LF UK a FN v Plzni**

Kontakt: www.lfp.cuni.cz

24. 5. 2019

MYDERMATOLOGY

Místo konání: **Praha**

Pořadatel: **Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Česká akademie dermatovenerologie**

Kontakt: dermatology@bulovka.cz,
www.dermasympozium.cz

10.–15. 6. 2019

24TH WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

Místo konání: **Milano, It**

Pořadatel: **International League of Dermatological Societies**

Kontakt: www.wcd2019milan.org

9.–13. 10. 2019

28TH EADV CONGRESS

Místo konání: **Madrid, Sp**

Pořadatel: **European Academy of Dermatology and Venereology**

Kontakt: www.eadvmadrid2019.org

18.–19. 10. 2019

PODZIMNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

Místo konání: **Plzeň**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB**

Kontakt: dermatology@bulovka.cz, www.dermanet.eu

8.–9. 11. 2019

FLEBOLOGICKÉ DNY

Místo konání: **Praha**

Pořadatel: **Česká flebologická společnost JEP**

Kontakt: www.phlebology.cz

22.–23. 11. 2019

25. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

Místo konání: **Brno**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika MU a FNUSA**

Kontakt: vladimir.vasku@fnusa.cz, www.dermanet.eu,
www.dermasympozium.cz

25.–27. 11. 2019

ATESTACE Z DERMATOVENEROLOGIE

Místo konání: **Praha, Nemocnice Na Bulovce**

Pořadatel: **Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB**

Kontakt: www.lf2.cuni.cz

Žádosti o stipendia na uvedené akce při aktivní účasti zašlete:

dermatology@bulovka.cz nebo k rukám prim. MUDr. M. Nečase, Ph.D.: miroslav.necas@fnusa.cz

Portál moderní dermatologie pro laickou veřejnost: WWW.DERMANET.CZ

Portál pro odbornou veřejnost: WWW.DERMANET.EU

Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

a získejte jako dárek 2 knihy
v hodnotě 1000 Kč

Jizva nejen v popáleninové medicíně

Kniha je koncipována jako přehledný materiál, který shromažďuje informace o posledních poznatcích v patogenezi jizevnatého hojení kůže.



Maligní kožní nádory

Účelem tohoto průvodce diagnostikou a léčbou nemelanomových kožních nádorů i melanomu je seznámit odbornou veřejnost se základní problematikou etiologie kožních nádorů, jejich diagnostikou, prevencí i možnostmi léčby.

Nejste členy České akademie dermatovenerologie, a přesto byste chtěli časopis dostávat? Nyní máte jedinečnou příležitost si jej předplatit a získáte hodnotné dárky.



**Neváhejte!
Tato nabídka
platí jen do
22. 7. 2019**

**Předplatné
časopisu na dva
roky za 898 Kč**



Předplatte si bezpečně e-mailem

na e-mailovou schránku mf@send.cz,
uveďte své **jméno** a **doručovací adresu**.
Do předmětu napište kód **CDV0119**.

Předplatit si můžete také **on-line** na našich stránkách
www.mf.cz



Volejte zdarma 225 985 225

Jednoduše zavolejte své osobní údaje
a info o požadovaném předplatném a periodiku.
Uveďte kód **CDV0119**

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhrazuje právo na zaslání náhradního dárku. Dárky jsou rozesílány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a. s. nesdělí, že trvá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svojí objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jím vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s., se sídlem Mezi Vodami 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má práva dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybností o dodržování práv správcem se může na správce obrátit a případně se s podnětem může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na www.mf.cz



Otázky k tématu Mykózy

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

1. **Vlasy, nehty i kůži může u povrchových kožních mykóz postihovat:**
 - a) *Epidermophyton*,
 - b) *Microsporum*,
 - c) *Trichophyton*,
 - d) *tinea nigra*.
2. **V případě pozitivního nálezu dochází při kultivaci dermatofytů na DTM (dermatofyte test medium) ke zbarvení:**
 - a) do červena,
 - b) do zelena,
 - c) do žluta,
 - d) do modra.
3. **Při vyšetření dermatofytů Woodovou lampou můžou fluoreskovat tyto patogeny:**
 - a) typ favus a ektotrix,
 - b) pouze typ ektotrix,
 - c) favus a endotrix,
 - d) ani jedna z uvedených možností není správná.
4. **Nejčastější dermatofytózou v dětském věku je:**
 - a) *tinea cruris*,
 - b) *tinea capitis*,
 - c) *tinea corporis*,
 - d) *tinea manuum*.
5. **Dominantním znakem u nezánettlivé formy *tinea capitis* je:**
 - a) svědění,
 - b) erytém,
 - c) deskvamace,
 - d) vznik pustul.
6. **S akrolentiginózním melanomem bývá nejčastěji zaměňována:**
 - a) *tinea nigra*,
 - b) černá píedra,
 - c) *tinea nigra* i černá píedra,
 - d) ani jedna z uvedených možností není správná.
7. **Za lék volby u onychomykózy je považován:**
 - a) flukonazol,
 - b) itrakonazol,
 - c) terbinafin,
 - d) vorikonazol.
8. **V patogenezi pityriasis versicolor se uplatňuje:**
 - a) metabolizace mastných kyselin,
 - b) inhibice produkce melaninu,
 - c) působení kyseliny azelaové,
 - d) všechny uvedené možnosti jsou správné.
9. **Tzv. sandwich sign:**
 - a) je jedním z klinických projevů u *tinea corporis*,
 - b) představuje histologický znak u *tinea capitis*,
 - c) je charakterizovaný střídáním ortokeratózy a dyskeratózy,
 - d) odpovědi b, c jsou správné.
10. **U systémové léčby azolovými antimykotiky je důležitá monitorace zejména:**
 - a) jaterních funkcí,
 - b) ledvinných funkcí,
 - c) lipidů,
 - d) všech uvedených.
11. **Co rozumíme pod pojmem dimorfické houby?**
 - a) schopnost houbového organismu přeměnit se v jiný druh organismu,
 - b) schopnost houbového organismu přežívat jak v mírném, tak v tropickém klimatickém pásmu,
 - c) schopnost houbového organismu tvořit dva druhy stélky,
 - d) schopnost houbového organismu vyvolávat dvě různé formy onemocnění.
12. **Podkožní mykózy vstupují do organismu nejčastěji:**
 - a) přes respirační systém,
 - b) přes gastrointestinální systém,
 - c) drobným poraněním,
 - d) vše je správné.
13. **S jakým jiným onemocněním může být zaměněn histologický obraz u sporotrichózy:**
 - a) s blastomykózou,
 - b) s histiocytózou,
 - c) se schistosomózou,
 - d) se sarkoidózou.
14. **Které onemocnění podkožní sporotrichóza neimituje:**
 - a) mycetom,
 - b) lupus,
 - c) sarkoidózu,
 - d) vředy žilní etiologie.
15. **Klinicky napodobují sporotrichózu:**
 - a) infekce vyvolané *Mycobacterium marinum*,
 - b) infekce vyvolané nokardiemi,
 - c) infekce vyvolané streptokoky,
 - d) žádná odpověď není správná.
16. **Eumycetomy tvoří:**
 - a) aktinomycety,
 - b) mykotické organismy,
 - c) *Eumycetes schenckii*,
 - d) vše je správné.
17. **Který typ sporotrichózy se nejvíce podobá infekci vyvolané *Mycobacterium marinum*?**
 - a) lymfangoitická forma,
 - b) fixní forma,
 - c) oba typy,
 - d) žádná odpověď není správné.



18. S jakým onemocněním může být zaměněna chronická histoplazmóza:

- a) se sarkoidózou,
- b) s tuberkulózou,
- c) se sklerodermií,
- d) vše je správně.

19. Které z následujících onemocnění může imitovat TBC:

- a) blastomykóza a histoplazmóza,
- b) histoplazmóza a kokcidiomykóza,

- c) kokcidiomykóza,
- d) vše je správně.

20. Na základě čeho rozlišíme vyvolávající organismus u mycetomu:

- a) na základě barvy zrnek,
- b) na základě preparátů barvených hematoxylin-eozinem,
- c) na základě klasického louhového preparátu,
- d) vše je správně.

Řešení testu z čísla 4/2018:

1cd, 2a, 3b, 4bd, 5bd, 6c, 7bc, 8b, 9a, 10a, 11abc, 12abcd, 13ab, 14a, 15ab, 16c, 17a, 18abc, 19abc, 20a

Vítězové testu 4/2018:

MUDr. Martina Benáčanová
Čermáková
MUDr. Jaroslava Kulíšková
MUDr. Hana Tomková, Ph.D.

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 31. 3. 2019 na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé získají registraci na 25. národní dermatologický kongres.

Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 1/2019

Vážení čtenáři,

dle platného Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, § 5 přílohy č. 1, bylo vědomostnímu testu České dermatovenerologie přiděleno v systému kontinuálního vzdělávání lékařů ocenění dva kredity, které získáte zodpovězením otázek. Správné odpovědi zakroužkujte.

Otázka 1	a	b	c	d	Otázka 6	a	b	c	d	Otázka 11	a	b	c	d	Otázka 16	a	b	c	d
Otázka 2	a	b	c	d	Otázka 7	a	b	c	d	Otázka 12	a	b	c	d	Otázka 17	a	b	c	d
Otázka 3	a	b	c	d	Otázka 8	a	b	c	d	Otázka 13	a	b	c	d	Otázka 18	a	b	c	d
Otázka 4	a	b	c	d	Otázka 9	a	b	c	d	Otázka 14	a	b	c	d	Otázka 19	a	b	c	d
Otázka 5	a	b	c	d	Otázka 10	a	b	c	d	Otázka 15	a	b	c	d	Otázka 20	a	b	c	d

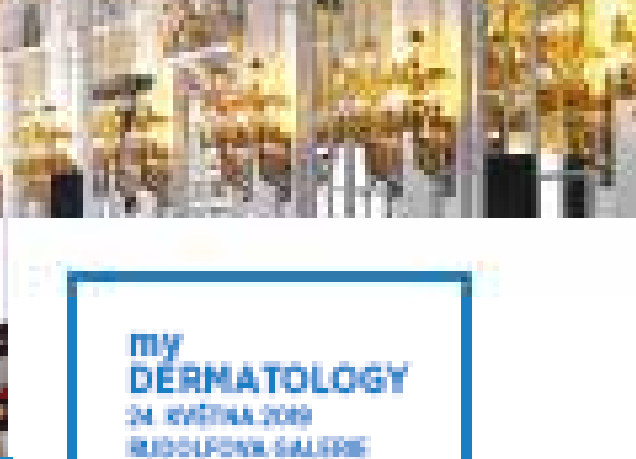
Titul, křestní jméno, příjmení:
Ulice, ČP:
Město:
PSČ:

Vyplněný odpovědní lístek oskenujte a zašlete elektronicky na adresu:

dermatology@bulovka.cz

Pracoviště:
Obor:
Telefon, e-mail:

Všechny tyto položky jsou povinné.



www.dermasymposium.cz

**my
DERMATOLOGY**
24. KVĚTNA 2019
RUDOLFOVA GALERIE
PRAŽSKÉHO HRADU



YB&S pani doktorke!
YB&Sj pane doktore!

dozvoľte si Vaše osobné pracovné mi-
stovo na **myDERMATOLOGY**, ktoré je
smerované k a organizované pre
pedagógov študijných odborov
Pedagogika študijných odborov
pedagogických štúdií **YB&S**.

www.yb&s.cz (**www.yb&s.org**)

Miroslava Holková



**Prof. MUDr. Miroslava Holková, MSc.
-Jana V. Holkové-Šteplové III
Mgr. Jana Šteplová
odborná lektorka YB&S**

**Pedagogika
Český ústav zdravotníckeho
školení a výcviku v Praze, I. B. V. a M. V.
MUDr. J. S.**

www.yb&s.cz (**www.yb&s.org**)

**Magyar (szociális)pedagógia szakosított
okleveles (M)pedagógusok képzése I. B. V. a
M. V. szakosított pedagógusok képzése**

**Magyarország, Budapest,
1052-1053-1054-1055**

**Előzetes feltétel
M. V. a, M. V. a, M. V. a, M. V. a**

**(www.yb&s.cz) - online képzés és
szakmai konferenciák (YB&S).
Magyarországon.**

MŰSORRENDEZÉS PROGRAM

- 9:30-10:30** Registráció
- 10:30-11:00** Zárójelentés a téma helyén
„Klinikai dermatológiai biológia”
- 11:00-11:30** **Prof. MUDr. Anna Horváth, I. B. V. a, M. V. a,
Szeged-2019**
**Prof. MUDr. Péter Horváth, I. B. V. a,
Szeged I. B. V. a, Szeged-2019**
**Magyar (szociális)pedagógia szakosított
pedagógusok képzése I. B. V. a, M. V. a,
Szeged-2019**
**Prof. MUDr. Anna Horváth, I. B. V. a,
Szeged-2019**
**Magyar (szociális)pedagógia szakosított
pedagógusok képzése I. B. V. a, M. V. a,
Szeged-2019**
- 11:30-12:00** **Próba**
- 12:00-12:30** **Prof. MUDr. Anna Horváth, I. B. V. a, M. V. a,
Szeged-2019**
**Prof. MUDr. Péter Horváth, I. B. V. a,
Szeged I. B. V. a, Szeged-2019**
**Magyar (szociális)pedagógia szakosított
pedagógusok képzése I. B. V. a, M. V. a,
Szeged-2019**
**Prof. MUDr. Anna Horváth, I. B. V. a, M. V. a,
Szeged-2019**
**Magyar (szociális)pedagógia szakosított
pedagógusok képzése I. B. V. a, M. V. a,
Szeged-2019**
**Prof. MUDr. Péter Horváth, I. B. V. a,
Szeged I. B. V. a, Szeged-2019**
**Magyar (szociális)pedagógia szakosított
pedagógusok képzése I. B. V. a, M. V. a,
Szeged-2019**
- 13:00** **Záró konferencia**



