

Česká dermato- venerologie

2019/3

TÉMA ČÍSLA

Lymeská borelióza

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Kožní histiocytózy

str. 153

Mykoplazmózy,
ureoplazmózy

str. 165

The use of biological
agents in the therapy
of psoriasis vulgaris –
an overview

str. 172

KAZUISTIKA

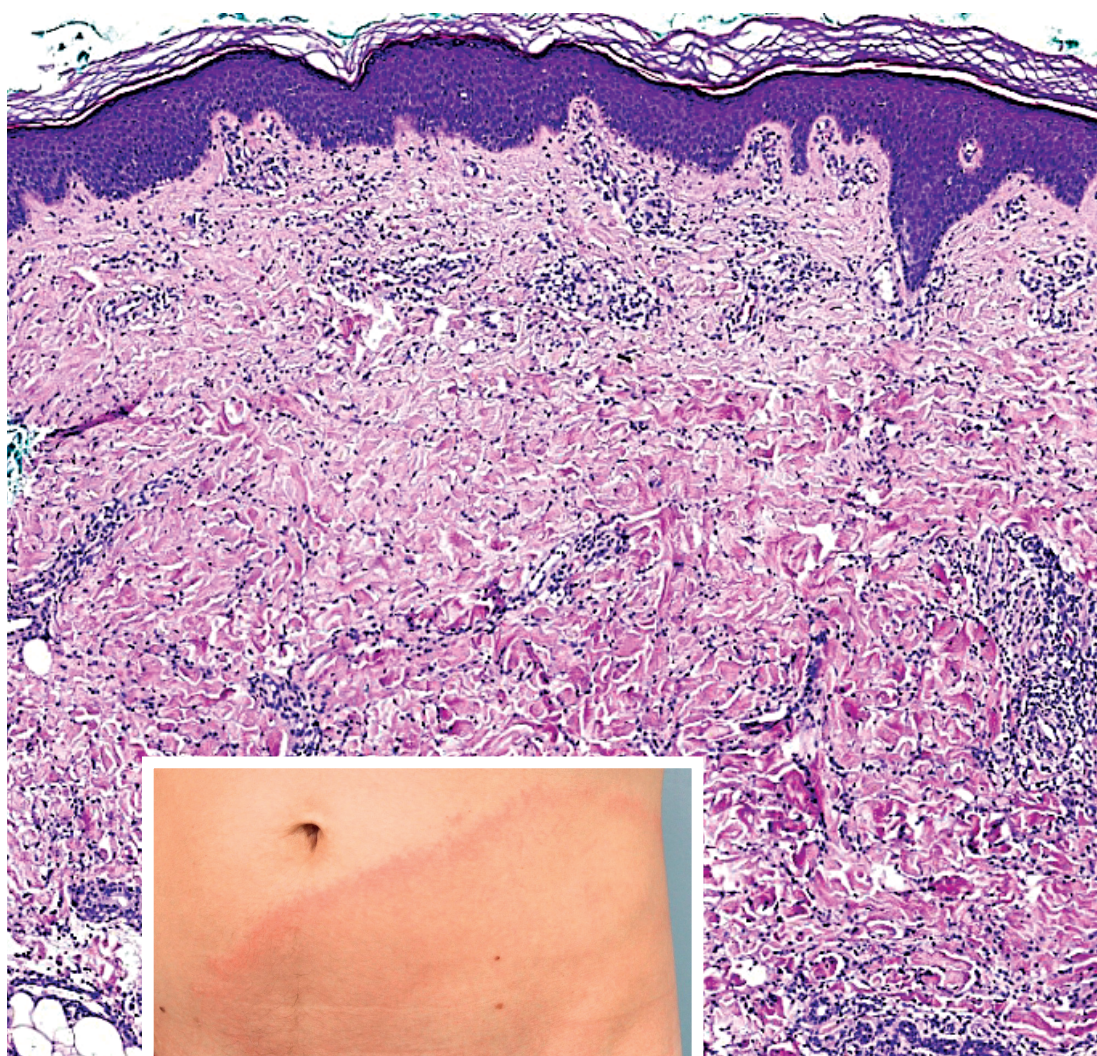
Unilaterální zarudnutí prsu
u mladé dívky

str. 186

Případ erythema anulare
centrifugum u dospělého
muže

str. 189

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



KLINICKÝ A HISTOLOGICKÝ OBRAZ:
ERYTHEMA MIGRANS ANULARE

mladá fronta

Komplexní léčba. Velká důvěra.

- **Klíčový druhý pacient studie**
PACI 201 a 202, týden 14 týžď¹
- **2 a 10 pacientů studie**
PACI 101 a 102, týden 14 týžď¹
- **Dlouhodobá účinnost**
až po dobu 3 let²
- **Přirodní kompetenční profil,
žádná nová kompetenční
signifikační po dobu 5 let³**
- **Prekvalifikace účinnosti**
v léčbě psoriatické artritidy,
lidské, malinové
a psoriatické psoriázy^{4,5}

To je Cosentyx[®]

**schválen
v léčbě**
 křivčavé psoriázy¹
 psoriatické artritidy¹
 ankylozující
 spondylitidy²



1 Tato studie srovnala pacifičtí pacienty s léčbou Cosentyx[®] s pacifičtí pacienty s léčbou placebo. Žádné významné rozdíly mezi pacienty s léčbou Cosentyx[®] a pacienty s léčbou placebo nebyly pozorovány. www.cosentyx.com

2 Tato studie srovnala pacifičtí pacienty s léčbou Cosentyx[®] s pacifičtí pacienty s léčbou placebo. Žádné významné rozdíly mezi pacienty s léčbou Cosentyx[®] a pacienty s léčbou placebo nebyly pozorovány. www.cosentyx.com

3 Tato studie srovnala pacifičtí pacienty s léčbou Cosentyx[®] s pacifičtí pacienty s léčbou placebo. Žádné významné rozdíly mezi pacienty s léčbou Cosentyx[®] a pacienty s léčbou placebo nebyly pozorovány. www.cosentyx.com

4 Tato studie srovnala pacifičtí pacienty s léčbou Cosentyx[®] s pacifičtí pacienty s léčbou placebo. Žádné významné rozdíly mezi pacienty s léčbou Cosentyx[®] a pacienty s léčbou placebo nebyly pozorovány. www.cosentyx.com

5 Tato studie srovnala pacifičtí pacienty s léčbou Cosentyx[®] s pacifičtí pacienty s léčbou placebo. Žádné významné rozdíly mezi pacienty s léčbou Cosentyx[®] a pacienty s léčbou placebo nebyly pozorovány. www.cosentyx.com

6 Tato studie srovnala pacifičtí pacienty s léčbou Cosentyx[®] s pacifičtí pacienty s léčbou placebo. Žádné významné rozdíly mezi pacienty s léčbou Cosentyx[®] a pacienty s léčbou placebo nebyly pozorovány. www.cosentyx.com



Fotografie z oslavy stých narozenin 12. 9. 2019

Milí kolegové,
dovolte podělit se s vámi o nezapomenutelný zážitek a připomenout vám všem, že minulý týden, 12. 9. 2019, se dožila 100. narozenin paní profesorka Anna Fadrhonočová, DrSc., čestná členka naší Akademie.

Prof. MUDr. Anna Fadrhonočová, DrSc., rozená Voldánová, se narodila 12. 9. 1919 ve Vlachově Březí. Byla žákyní profesora Obrtela. Od roku 1948 působila na kožním oddělení, později na klinice Institutu pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů (od roku 1954), která se roku 1986 stala i klinikou 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Nemocnici Na Bulovce. V letech 1970–1990 kliniku IPVZ a 2. FL UK vedla. Paní profesorka habilitovala roku 1976 a v roce 1983, v 54 letech, byla jmenována profesorkou pro obor dermatovenerologie. Věnovala se zejména dermatologické terapii, napsala monografii na toto téma, dále patřily mezi její odborná témata infekční dermatózy, sexuálně přenosné choroby a melanom. V databázi PubMed najdeme 33 odkazů k jejímu jménu:

1. HERCOGOVÁ, J., FADRHOŇOVÁ, A., JIROUS, J. *Cutaneous forms of Lyme borreliosis in children.* *Cesk Pediatr*, 1990, 45, p. 203–208.
2. DOUHLÍK, S., FADRHOŇOVÁ, A. *Two spirochetoses—two great imitators of a number of diseases.* *Cas Lek Cesk*, 1988, 127, p. 577–581.
3. KOPECKÝ, K., FADRHOŇOVÁ, A., KNAPPOVÁ, M. *Gonorrhoea in Czechoslovakia 1960–1982.* *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 1986, 35, p. 329–335.
4. KOPECKÝ, K., FADRHOŇOVÁ, A., KNAPPOVÁ, M. *Syphilis in Czechoslovakia 1951–1982.* *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 1986, 35, p. 174–181.
5. FADRHOŇOVÁ, A. *Crural ulcer (venous).* *Zdrav Aktual*, 1983, 204, p. 213–220.
6. FADRHOŇOVÁ, A. *Dermatomycoses.* *Zdrav Aktual*, 1983, 204, p. 207–212.

7. KNAPPOVÁ, M., KOPECKÝ, K., FADRHOŇOVÁ, A. *Titre FTA-ABS in the treatment of stages I and II of syphilis.* *Cesk Dermatol*, 1982, 57, p. 148–154.

8. FADRHOŇOVÁ, A., BÍLEK, J. *Dermatomycoses and their treatment with corticosteroid-containing drugs.* *Cesk Dermatol*, 1982, 57, p. 175–176.

9. FADRHOŇOVÁ, A., KOPECKÝ, K., KNAPPOVÁ, M. *Non-specifically positive TPHA test.* *Cesk Dermatol*, 1981, 56, p. 302–306.

10. KUBÍKOVÁ, M., DUCHKOVÁ, H., FADRHOŇOVÁ, A., BÍLEK, J., VESELSKÁ, A. *Trichophyton violaceum as the causative agent in trichophytosis in the region of North Bohemia, and treatment with mucidin (Mucidermin Spofa).* *Cesk Dermatol*, 1980, 55, p. 323–326.

11. FADRHOŇOVÁ, A. *Epidemiology and prognosis of malignant melanoma.* *Cesk Dermatol*, 1980, 55, p. 219–223.

12. VASÍČKOVÁ, M., FADRHOŇOVÁ, A., JANDOVÁ, A., et al. *Investigation of the specific immunological reaction in the course of herpes zoster by means of the LAI test.* *Sb Lek*, 1979, 81, p. 344–346.

13. VASÍČKOVÁ, M., FADRHOŇOVÁ, A., JANDOVÁ, A., et al. *Preliminary experience with the investigation of cellular immunity by the test of inhibition of leucocyte adherence in psoriasis vulgaris.* *Sb Lek*, 1979, 81, p. 341–343.

14. KRAUSKOPF, J., FADRHOŇOVÁ, A. *Phytoprotoparasitoses caused by nettles (Urticaceae).* *Cesk Dermatol*, 1979, 54, p. 274–279.

15. VACEK, Z., DOUHLÍK, S., HANÁKOVÁ, L., VASÍČKOVÁ, M., FADRHOŇOVÁ, A. *Immunological study of patients with herpes zoster. I. General immunological reactivity.* *Cesk Dermatol*, 1978, 53, p. 303–307.

16. KOPECKÝ, K., CHLÍKOVÁ, M., FADRHOŇOVÁ, A. *A microhaemagglutination test in the diagnostics of syphilis.* *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 1977, 21, p. 23–32.

17. FADRHOŇOVÁ, A., SEYCEK, J., DVORSKÝ, K., MÁROVÁ, J. *Microbial flora of varicose extremities.* *Cesk Dermatol*, 1976, 51, p. 212–216.

18. DANDA, J., FADRHOŇOVÁ, A., HEJZLAR, M., et al. *Urgent problems of syphilis in the Czechoslovakia.* *Cesk Dermatol*, 1976, 51, p. 259–274.

19. KOPECKÝ, K., UHLÍKOVÁ, M., FADRHOŇOVÁ, A. *New specific test in the diagnosis of syphilis.* *Cesk Dermatol*, 1976, 51, 100–105.

20. FADRHOŇOVÁ, A. *The 70th birthday of Jan Konopík (Prague) on Oct 9, 1975.* *Dermatol Monatsschr*, 1975, 161, p. 873–874.

21. FADRHOŇOVÁ, A. *Study on gonorrhoea. V. Screening of persons endangered by gonococcal infection.* *Cesk Dermatol*, 1975, 50, p. 268–279.

22. BÍLEK, J., FADRHOŇOVÁ, A. *Commercial kit for the rapid diagnosis of vaginal candidiasis.* *Cesk Dermatol*, 1975, 50, p. 265–267.

23. FADRHOŇOVÁ, A. *Study on gonorrhoea. Summaries of publications I–V.* *Cesk Dermatol*, 1975, 50, p. 206–213.

24. FADRHOŇOVÁ, A., KOPECKÝ, K. *Commercially produced set for the cultivation of Neisseria gonorrhoeae.* *Cesk Dermatol*, 1975, 50, p. 126–128.

25. STRÉZOVÁ, V., KOPECKÝ, K., SVANDOVÁ, E., FADRHOŇOVÁ, A., TEPLÝ, V. *Occurrence of antibodies to type 2 herpes simplex virus in the sera of town population.* *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 1975, 19, p. 375–382.

26. FADRHOŇOVÁ, A. *Study on gonorrhoea. IV. Current problems in the treatment of gonorrhoea using penicillin.* *Cesk Dermatol*, 1974, 49, p. 405–411.

27. FADRHOŇOVÁ, A. *Studies on gonorrhoea. III. Critical evaluation of bacteriological findings and results of culture examinations.* *Cesk Dermatol*, 1974, 49, p. 328–334.

28. FADRHOŇOVÁ, A., BÍLEK, J. *Postgraduate medical education in dermatovenerology in Czechoslovakia.* *Cesk Dermatol*, 1974, 49, p. 255–258.

29. FADRHOŇOVÁ, A. *Study on gonorrhoea. I. Analysis of the data from the epidemiologic aspect.* *Cesk Dermatol*, 1974, 49, p. 176–189.

30. FADRHOŇOVÁ, A. *Study of gonorrhoea. II. Clinical picture of gonorrhoea in current time.* *Cesk Dermatol*, 1974, 49, p. 190–200.

31. FADRHOŇOVÁ, A. *Gonorrhoea as a public health problem.* *Cesk Dermatol*, 1973, 48, p. 289–295.

32. FADRHOŇOVÁ, A. *Clinical evaluation of antibacterial chemotherapy in dermato-venerology.* *Cas Lek Cesk*, 1972, 111, p. 1059.

33. FADRHOŇOVÁ, A., BÍLEK, J., KRAUSKOPF, J. *Microbial flora in leg ulcer compared with microbiological findings in urine.* *Cesk Dermatol*, 1971, 46, p. 184–186.

Dovolte mi vzpomenout na paní profesorku osobně. Potkala jsem se s ní v září 1987, kdy jsem po mateřské dovolené nastoupila na Bulovku, kde byla nově zřízena samostatná klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Pamatuji si na ranní hlášení v sekretariátu kliniky vstoje, na její vánoční cukroví, které sama pekla, na její opravy mých prvních odborných textů psaných na psacím stroji – vracela mi je celé červené, přepsané, proškrtané.



Možná tam začala má snaha o perfektní výstupy mých kolegů z kliniky ve formě písemné či přednášek. Víím, že se zlobila, že se nikomu „nechce psát“, a tudíž jsem to u ní měla dobré. Tehdy jsem měla vlastní normu, 10 odborných článků ročně. Dovolila mi dělat to, co jsme odborně chtěla – mohla jsem mít svoji ambulanci (na kterou mladí lékaři čekali roky), tam si sama nabírat pacientům krev, stáčet ji a poté odvážet tramvají do Státního zdravotního ústavu k vyšetření antibiogramů. Nechala mne starat se o všechny kolegy, kteří tehdy na naší klinice skládali atestace, a tudíž pobývali po dobu dvou měsíců na povinné stáži (tehdy to bylo automatické, nikomu to nevadilo). A s kolegyní Sašou Březinovou jsem mohla učit mediky, sama jsem neměla nejprve ani roční praxi z I. kožní

kliniky u Apolináře. Pamatuji si, jak mi paní profesorka ukazovala osobně, jak se barví Tzanckův test. Dohromady jsem pod jejím vedením pracovala dva roky. Chtěla bych vám všem říci, že je paní profesorka v perfektní kondici. Když mne viděla, rozzářily se jí oči. A první otázkou bylo „Nezhubla jste?“ a za chvíli vyprávění se mne z ničeho nic zeptala „Jano, a kolik vám je let, ten čas tak letí.“ Nakonec mne překvapila přáním znovu se přijít podívat na kliniku, kde byla při oslavě svých devadesátin. Ten čas opravdu letí. Nenechme si ho zkažit negativními zprávami a pesimisty!

Přeji vám šťastné vykročení do nového školního roku a těším se na setkání v Brně, kde pro nás pan profesor Vašků chystá zajímavý program 23. národního dermatologického kongresu. A těšte se na 2. díl

Klinické dermatovenerologie, vychází příští měsíc.

V úctě,

Vaše Jana Hercogová

PS. Původně jsem chtěla psát o výsledcích voleb, i když je neznám, ale to si nechám na příště. Víte, že vlastně ČDS ČLS JEP neexistuje, a že je tudíž možná Česká akademie dermatovenerologie jediným právním subjektem zastupujícím české dermatovenerology?

OBSAH

CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Hercogová, J. Lyme ská borelióza 142

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Konášová, K., Sýkorová, T. Kožní histiocytózy 153

Sleha, R., Salavec, M., Louda, M., Boštíková, V., 165

Janovská, S., Boštík, P. Mykoplazmózy, ureoplazmózy 165

Marques, E., Paluch, Z., Hercogová, J. The use 172

of biological agents in the therapy of psoriasis 172

vulgaris – an overview 172

Nováková, M. Pigmentové purpurické dermatózy 181

KAZUISTIKA

Schuchová, S., Hercogová, J. Unilaterální zarudnutí 186

prsů u mladé dívky 186

Bílková, P. Případ erythema annulare centrifugum 189

u dospělého muže 189

ZA SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE

Vidolová Brabcová, N. 11th World Congress of Hair 194

Research 194

VZPOMÍNKA

30 let spolupráce s Jaromírem Seyčkem ve prospěch 196

české flebologie 196

ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE 200

VĚDOMOSTNÍ TEST 201

CONTENTS

CONTINUOUS EDUCATION

Hercogova, J. Lyme borreliosis 142

POSTGRADUATE EDUCATION

Konasova, K., Sykorova, T. Cutaneous histiocytosis 153

Sleha, R., Salavec, M., Louda, M., Bostikova, V., 165

Janovska, S., Bostik, P. Mykoplasmosis, ureoplasmosis 165

Marques, E., Paluch, Z., Hercogova, J. The use 172

of biological agents in the therapy of psoriasis 172

vulgaris – an overview 172

Novakova, M. Pigmented purpuric dermatoses 181

CASE REPORT

Schuchova, S., Hercogova, J. Unilateral breast redness 186

in a young girl 186

Bilkova, R. A case of erythema annulare centrifugum 189

in an adult male 189

FROM THE WORLD OF DERMATOVENEROLOGY

Vidolova Brabcova, N. 11th World Congress of 194

of Hair Research 194

REMEMBRANCE

30 years of cooperation with Jaromir Seycek 196

for the Czech phlebology 196

CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – 200

EVENTS 200

TEST



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

inzerce ▼



Česká dermato- venerologie

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

ŠÉFREDAKTORKA MUDr. Michaela Lizlerová
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
Péč, MD (Martin, Slovensko), prof. Jacek Szepietowski, 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

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

DISTRIBUCE

Předplatné pro ČR vyřizuje: SEND Předplatné, spol. s r.o.,
Ve Zlíbku 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
Václavská 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 medica Československa.
Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných
neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

Tisk GRAFOTECHNA PLUS s. r. o.

Časopis vychází 27. 9. 2019
číslo 3/2019, ročník 9
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze
se souhlasem vydavatele.

Lymeská borelióza

Hercogová J.

SOUHRN

Lymeská borelióza (*borreliosis lymensis cutis*) je častá antropozoonóza, systémové infekční onemocnění způsobené *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex, přenášené klíštětem, *Ixodes ricinus*. Klinicky se manifestuje nejčastěji kožními projevy (erythema migrans – EM [obr. 1], boreliovým lymfocytomem – BL [obr. 2] nebo acrodermatitis chronica atrophicans – ACA [obr. 3]). Systémové příznaky mohou být neurologické, kardiovaskulární, revmatické, oční aj. Anulární EM a BL na lalůčku ucha u dítěte jsou pro lymeskou boreliózu patognomickými.

KLÍČOVÁ SLOVA

lymeská borelióza • klíště • antibiotická léčba • kožní projevy

SUMMARY

Hercogova, J. Lyme borreliosis

Lyme borreliosis (*borreliosis lymensis cutis*) is a common anthrozoosis, a systemic infectious disease caused by *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex, transmitted by a tick, *Ixodes ricinus*. Clinically it is manifested most often by skin symptoms (erythema migrans – EM [fig. 1], borrelia lymphocytoma – BL [fig. 2] or acrodermatitis chronica atrophicans – ACA [fig. 3]). Systemic symptoms may be neurological, cardiovascular, rheumatic, ocular, etc.



Obr. 1 Erythema migrans anulare

Annular EM and BL on the lobe of the child's ear are pathognomic for Lyme disease.

KEY WORDS

lyme borreliosis • tick • antibiotic treatment • skin manifestations



Obr. 2 Boreliový lymfocytom na ušním lalůčku dítěte

HISTORIE

Prvním popsaným kožním projevem byla ACA, popsána Buchvaldem pod názvem „idiopatická kožní atrofie“ roku 1883. První případ EM publikoval Arvid Afzelius roku 1909 a BL pod označením lymphadenosis benigna cutis Bäferstedt roku 1944. Nanna Svartz použila jako první v léčbě ACA s úspěchem penicilin. Teprve Alan Steere a kol. na základě vyšetřování 12 případů „juvenilní revmatické artritidy“ u dětí v Lyme zjistili, že jde o novou nemoc, která je přenášena klíšťaty. Průkaz borelií v krvi se zdařil poprvé Benachovi roku 1983. O 4 roky později byla definována nová nosologická jednotka, lymeská nemoc. Eva Asbrinková v roce 1985 poprvé izolovala borelie z kožních lézí EM.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 2, s. 142–151



Obr. 3 Acrodermatitis chronica atrophicans inflammatoria

V ČR se problematice ACA věnoval Danda, který publikoval v časopise *Hautartz* roku 1963 více než 3000 případů z celého světa. První sérologicky potvrzené pacienty s boreliózou popsal Stanislav Doutlík v roce 1984 a první úspěšná izolace borelií v biopsii z BL se zdařila Marice Valešové, Dagmar Hulínské a Janu Jiroušovi již roku 1988. Izolace borelií z lézí EM jsme publikovali s kolegy z Národní referenční laboratoře pro lymeskou boreliózu roku 1993.

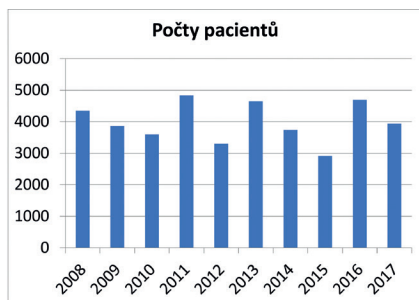
EPIDEMIOLOGIE

Rezervoárem infekce v přírodě jsou především drobní hlodavci, ale i jelení zvěř, domácí zvířata, ptáci. Přenašečem je v Evropě klíště obecné (*Ixodes ricinus*, *I. ricinus*), na jiných kontinentech např. *I. scapularis*, *I. pacificus*, *I. angustus* (Severní Amerika), *I. persulatus* (Euroasie) aj. Infekce přenašečů je udávána v České republice mezi 1–40 %. Borelie se aktivují ve střevu klíštěte, odkud se dostávají do slinných žláz, kde se vážou na povrchové proteiny. Přenos se děje během sání, při kterém borelie spolu se slinami infikují kůži. K rozvoji onemocnění



je třeba delší doba, po kterou klíště saje (až 48 hodin). U většiny osob, které jsou exponovány přisátí klíštěte, probíhá infekce inaparentně. Jen u 5 % osob dojde k rozvoji onemocnění, které se projeví buď zvýšením hladin antiboreliových protilátek (3 %) nebo manifestací onemocnění (2 %). Inkubační doba je obvykle 7–14 dnů, udává se však i 2–32 dnů od přisátí klíštěte. Ihned po přisátí klíštěte se v místě sání objeví červená makula do 1 cm, která je následována rozvojem erytému kolem místa přisátí za 1–2 týdny.

Lymeská borelióza se vyskytuje celosvětově, v Evropě je nejvíce případů hlášeno ze Švédska, Rakouska, Německa, a to 69–111 případů na 100 000 obyvatel v roce 2016. V ČR je ročně hlášeno kolem 4000 nových pacientů (obr. 4).



Obr. 4 Počty pacientů s lymeskou boreliózou v České republice v letech 2008–2017

Onemocnění postihuje obě pohlaví stejně, ACA častěji ženy. EM se vyskytuje v každém věku, BL nejčastěji u dětí a ACA u dospělých ve vyšším věku. Četnost kožních forem lymeské boreliózy se liší – nejčastější je EM (85 %), ACA postihuje asi 10 % a BL 5 % nemocných.

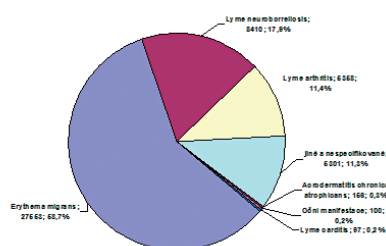
ETIOPATOGENEZE

Borrelia burgdorferi (*B. burgdorferi*) (obr. 5) sensu lato complex se dále dělí na podtypy, kterých je popsáno na 20, ale jen 5 působí onemocnění u lidí: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis*, *B. burgdorferi sensu stricto* a *B. spielmani*. Borelie jsou organotropní, EM působí všech pět podtypů, ACA téměř výhradně *B. afzelii*; *B. garinii* a *B. bavariensis* jsou vyvolavateli neuroboreliózy a *B. burgdorferi sensu stricto* je zodpovědná za postižení kloubů. Borelie jsou spirálovité bakterie, podobně jako treponemy náleží do čeledi Leptospiraceae. Na rozdíl od treponem mají nepravidelné závitky a bičíky pod buněčnou membránou. Borelie jsou schopny adherovat k receptorům fibrocytů a Langerhansových buněk, pronikat do buněk zvláštním typem fagocytózy a v buňkách perzistovat ve formě cystic-



Obr. 5 *B. burgdorferi* – a) izolát z erythema migrans, b) cysta (foto D. Hulínská)

Lymeská borelióza, ČR, 2002–2011, Epidat podle klinických forem



Obr. 6 Klinická manifestace boreliózy v roce 2017 (zdroj: RL pro lymeskou boreliózu, SZÚ)

kých útvarů. Jsou schopné také rozkládat kolagen, fibronektin a laminin, a tím se v kůži šíří.



Obr. 7 Patognomický kožní projev – anulární erythema migrans

Imunitní systém rozpoznává povrchové antigeny borelií (Osp lipoproteiny), což vede k aktivaci solubilních faktorů (komplementu), aktivaci makrofágů a dendritických buněk a indukci zánětlivých cytokinů. Později dochází k navození specifické imunitní odpovědi (T-helper a B-lymfocyty) a tvorbě antiboreliových protilátek. Po prodělané infekci nedochází k tvorbě neutralizačních protilátek, proto se mohou objevit reinfekce.

Byly popsány podtypy borelií, jež jsou invazivní (např. 24 Osp C, působí disseminované infekce A, B, I, K typy Osp C), nebo podtypy, které neinvadují do nervové tkáně (Osp A 4,7).

KLINICKÝ OBRAZ

Onemocnění začíná jako lokalizovaná infekce pod obrazem EM, které může zůstat bez povšimnutí. Hematogenní šíření borelií bývá zcela bezpříznakové nebo se projevuje nespecifickými chřipkovými příznaky, na kůži mohou být mnohočetná EM. Postupně dochází k postižení orgánů, nejčastěji nervů a kloubů.

Dělení na stadia choroby nemá příliš smysl, protože průběh infekce je individuální, praktické je ale vzhledem k diagnostice a léčbě dělení na infekci časnou a pozdní (tab. 1).

Obvykle za 7–14 dnů po přisátí klíštěte dochází k manifestaci onemocnění. Kůže je postižena z 80–90 %, jiné orgány z 10–20 %. Na obrázku 6 je znázorněna klinická manifestace boreliózy v roce 2017.

Kožní projevy lymeské boreliózy mohou být patognomickými pro toto onemocnění (obr. 2, obr. 7):

- anulární erythema migrans
- boreliový lymfocytom na lalůčku ucha u dítěte



Tab. 1 Klinický průběh lymeské boreliózy

Stadium lymeské boreliózy	Kožní projevy	Systémové projevy
Časná lokalizovaná infekce	erythema migrans boreliový lymfocytom	
Časná diseminovaná infekce	erythemata migrantia vícečetný boreliový lymfocytom	nespecifické příznaky připomínající chřipku neuroborelióza lymfocytární meningitida meningoradikulitida kraniální neuritida myelitida oční postižení konjunktivitida, fotofobie iridocyklitida, uveitida, vitritida, diplegia, choroiditida, makulární edém, edém disku, velmi vzácné optická neuritida a neuroretinitida myozitida kardiální postižení akutní karditida AV blok dilatační kardiomyopatie akutní intermitentní monoartritida
Pozdní infekce	acrodermatitis chronica atrophicans	periferní neuropatie asociovaná s ACA chronická artritida chronická encefalomyelitida cerebrální vaskulitida keratitida, episkleritida, orbitální myozitida

1. STADIUM (ČASNÁ LOKALIZOVANÁ INFEKCE)

Erythema migrans

EM je červená hladká anulární makula pravidelného tvaru, velikostí nad 5 cm v průměru, která se tvoří v místě přisátí klíštěte. Mezi přisátím klíštěte je bezpříznakové období 3 dny až několik týdnů. Nejčastěji bývá v místech, kde je kůže tenká (pod koleno), u dospělých typicky na dolních končetinách, u dětí na horní polovině hrudníku i na obličeji. Je asymptomatická, někdy může mírně svědit, je palpačně teplejší vůči okolí. EM se klasifikuje do tří hlavních typů a dalších, méně častých variant (tab. 2).

EM je obvykle solitární lézí, výjimečně se může objevit vícečetně po přisátí klíštěte na více místech (obr. 17). Bez antibiotické léčby mohou borelie v kůži přetrvávat a šířit se do dalších orgánů. Pokud trvá EM více než 4 týdny, ozna-

čuje se termínem **erythema chronicum migrans**.

Lymphocytoma borreliensis

BL vzniká v místě přisátí klíštěte podobně jako EM, které může být na kůži přítomno

současně (obr. 18). Je typickým kožním projevem u dětí.

BL papulosa je solitární červená papula, okrouhlá, s lesklým hladkým povrchem, o průměru do 1 cm. Pokud trvá déle, ma-

Tab. 2 Klinické varianty erythema migrans

Klinická varianta (nejčastější tučné)	Charakteristika	Příklad
EM anulare	makula s centrálním výbledem	obr. 8
EM maculosum	makula homogenní	obr. 9
EM concentricum	makula ve tvaru terče (iris forma)	obr. 10
EM infiltrativum	plak	obr. 11
EM lividum	makula s temně červeným až fialovým středem	obr. 12
EM vesiculosum	makula nebo plak s vezikulami v centru	obr. 13
EM haemorrhagica	makula s hemoragickým středem	obr. 14
EM irregulare	makula s nepravidelným okrajem	obr. 15
EM invisibile	makula patrná více v teple	obr. 16



nifestuje se jako temně červený plak (**BL infiltrativa**). Vzácně může být BL v časně fázi i vícečetný, může ale doprovázet i ACA. Typickou lokalizací BL jsou ušní boltce, prsní dvorec, skrotum a nos (obr. 19, obr. 20).



Obr. 8 Erythema migrans anulare



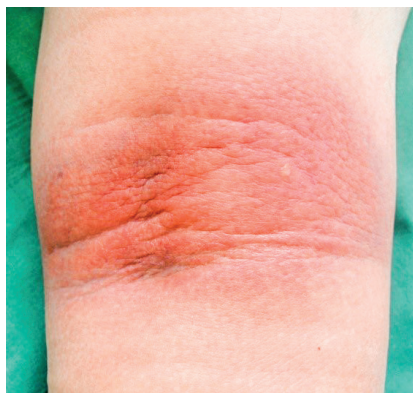
Obr. 9 Erythema migrans maculosum



Obr. 10 Erythema migrans concentricum



Obr. 11 Erythema migrans infiltrativum



Obr. 12 Erythema migrans lividum



Obr. 13 Erythema migrans vesiculosum



Obr. 14 Erythema migrans haemorrhagicum



Obr. 15 Erythema migrans irregulare



Obr. 16 Erythema migrans invisibile

ČASNÁ DISEMINOVANÁ INFEKCE

Hematogenní diseminací borelií dochází s odstupem několik týdnů k rozvoji časného diseminovaného stadia, ve kterém se mohou manifestovat různé systémové příznaky. Mohou být současně s kožními nebo se různě kombinovat. Nejčastější jsou chřipkové příznaky – subfebrilie, ar-

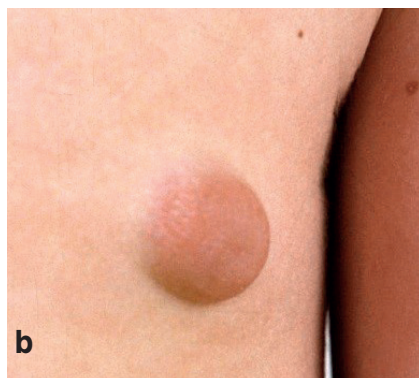


Obr. 17 Vícečetné erythema migrans – na hrudníku a předloktí

tralgie, myalgie, cefalea, lymfadenopatie, příznaky postižení nervového systému, možné jsou i kardiovaskulární poruchy. Kožní manifestací jsou diseminovaná **erythemata migrantia** (obr. 21). Typicky se



Obr. 18 Erythema migrans na tváři, boreliový lymfocytom na ušním boltci



Obr. 19 Boreliový lymfocytom – BL papulosa na a) ušním boltci, b) mamile, c) skrotu



Obr. 20 Boreliový lymfocytom – BL infiltrativa

projevují nejprve vznikem EM, které je za týden následováno menšími skvrnami, nejčastěji se jedná o makulózní nebo anulární EM. Nové léze mívají menší průměr, mohou být na tvářích u dětí symetricky. Bývají doprovázeny neurologickými symptomy.

CHRONICKÉ KOŽNÍ PROJEVY

Chronická lymeská borelióza se rozvíjí během měsíců a let, postihuje zejména osoby, které jsou opakovaně v kontaktu s klíšťaty (myslivci, zemědělci, majitelé psů, sportovci apod.).

Kožní manifestací je ACA doprovázená nejčastěji periferní neuropatií, ale i chronickou artritidou.



Obr. 21 Erythemata migrantia – a) první erythema migrans na hrudníku, za týden další menší léze na končetinách (b, c, d)



ACA probíhá ve dvou fázích – zánětlivé a atrofické. Každá má variabilní klinický obraz (tab. 3).

Zánětlivá fáze ACA je akrální temně červená, ostře ohraničená, nepravidelného tvaru, doprovázená otokem. Lokalizace je typicky na dorzálních laterálních partiích nohou a rukou, nad lokty a kolena. Může být i na nose. Obvykle postihuje jednu končetinu, ale vzácně i všechny. Nejvíce postiženými částmi jsou oblasti nad klouby a kostními prominencemi. Pokud je přítomen výrazný edém, erytém je méně patrný a pacient je často vyšetřován pro otok.

Atrofická fáze ACA je nejhůře rozpoznatelná, protože má opět více klinických podob.

Teleangiektatická ACA připomíná chronickou žilní insuficienci, kromě otoku and klouby, v oblasti Achillovy šlachy a paty, lividního erytému jsou přítomny teleangiektazie.

Fibrózní ACA je charakterizována palpačně tuhými uzly nad lokty, drobnými klouby ruky či na ulnární straně předloktí, noduly jsou barvy kůže nebo červené, hladkého povrchu, velikosti 1–3 cm, bývají vícečetné.

Atrofická ACA představuje skutečnou atrofii kůže, která je ztenčená, lividní, bez ochlupení, prosvítá jí žilní kresba, je lehce zranitelná. Postupně dochází k atrofii kolagenních vláken i podkožního tuku.

KOMPLIKACE

Komplikace jsou dány postižením ostatních orgánů. Zatímco časná infekce je nejčastěji komplikována neurologickým postižením, ACA bývá doprovázena artralgiemi, myalgiemi a artritidou, periferní neuropatií.

Akutní neuroborelióza může doprovázet EM. Typická je pleocytóza v mozkomíšním moku s klinickými symptomy lymfocytární meningitidy. Radikuloneuritida



Obr. 22 ACA maculosa – postižení jedné ruky (maximum změn nad klouby)

se manifestuje nočními bolestmi, obrnami hlavových nebo periferních nervů. Periferní neuropatie postihují až polovinu nemocných s ACA.

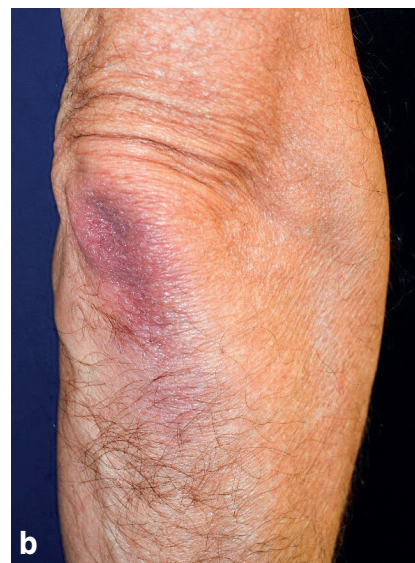
Revmatické příznaky (obr. 30) mohou doprovázet časnou diseminovanou infekci v podobě myalgií, artralgií. Objevují se ale i u nemocných neléčených. Akutní intermitentní artritida s otokem a bolestí v podobě mono- nebo oligoartritidy, většinou jsou postiženy velké klouby (kolenní z 85 %), nebývají postiženy drobné ruční klouby.

Kardiální symptomy se manifestují jako arytmie, doprovázejí nebo následují EM. Méně častým příznakem je karditida, vzácně i AV blok.

Oční příznaky zahrnují folikulární konjunktivitidu, keratitidu, vitritidu a uveitidu.



Obr. 23 ACA maculosa – postižení obou rukou (maximum změn nad klouby)



Obr. 24 a) zánětlivá fáze ACA maculosa, b) detail



Obr. 25 ACA oedematosa

Tab. 3 Klinický obraz acrodermatitis chronica atrophicans

Acrodermatitis chronica atrophicans		
Stadium	Varianty	Popis
ACA inflammatoria	ACA maculosa (obr. 22–24)	makuly temně červené
	ACA oedematosa (obr. 25)	makuly světle červené, otok
ACA atrophicans	ACA teleangiektatica (obr. 26)	lividní plaky, mikrovarixy
	ACA fibromatosa (obr. 27)	palpačně tuhé noduly
	ACA atrophicans sensu strictiori (obr. 28, 29)	ztenčená kůže, prosvítající venózní kresba, atrofie chlupů a žláz



Obr. 26 ACA teleangiectatica



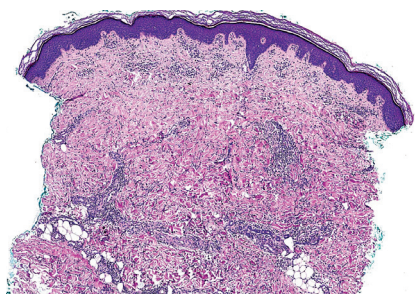
Obr. 29 ACA sensu strictiori



Obr. 27 ACA fibromatosa



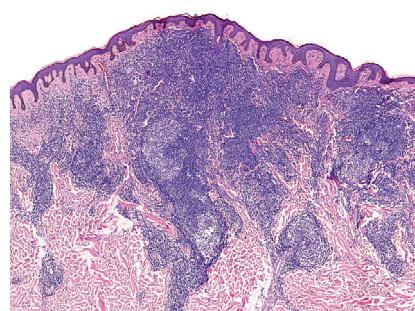
Obr. 30 Lymeská artritida



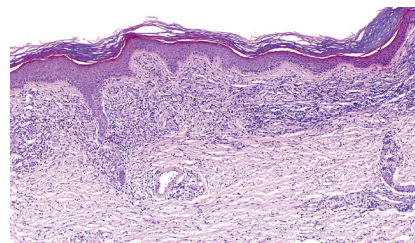
Obr. 31 Histologický obraz erythema migrans (foto Denisa Kacerovská)



Obr. 28 Atrofická fáze ACA (ACA atrophicans sensu strictiori)



Obr. 32 Histologický obraz boreliového lymfocytomu (foto Denisa Kacerovská)



Obr. 33 Acrodermatitis chronica atrophicans (foto Denisa Kacerovská)

ACA - koncentricky uspořádaná kolagenní vlákna, teleangiectatická ACA - navíc dilatace cév v horní dermis, v atrofické fázi dochází postupně k ústupu zánětlivého infiltrátu a atrofii epidermis, postupně žlazových adnex (obr. 33).

VYŠETŘENÍ

V současnosti neexistuje žádný laboratorní test, který by mohl diagnózu probíhající lymeské boreliózy potvrdit nebo vyvrátit. Onemocnění nebývá doprovázeno zvýšenou sedimentací, leukocytózou, anemií či elevací zánětlivých markerů.

Přímý průkaz *B. burgdorferi* je možný pomocí PCR, a to zejména z kůže, moči, mozkomíšního moku, synovialis atd. Po léčbě může být DNA borelií detekovatelná ještě několik měsíců. Ostatní metody (izolace na Barbourově-Stoennerově-Kellyho médiu, elektronová mikroskopie, mikroskopický průkaz borelií po obarvení stříbrem) se v praxi nevyužívají.

Sérologické vyšetření. Antiboreliové protilátky se vyšetřují pomocí metody ELISA, konfirmace má být vždy provedena pomocí imunoblotu (v časně fázi jsou detekovatelné např. antigeny VlsE, OspC, flagellin [p41], v pozdní p100, p17/p18).

Po kontaktu s klišťetem dochází ke zvýšení hladin protilátek třídy IgM za 3-6 týdnů, poté následuje zvýšení hladin třídy IgG během týdnů až měsíců. Pokles hladin antiboreliových protilátek je vel-

PRŮBĚH

Neléčené EM se obvykle nejprve centrifugálně šíří až vymizí během několika měsíců. Po spontánním zhojení ale může dojít k postižení extrakutánnímu. Neléčený BL se postupně z papuly mění v plak a ACA přejde ze zánětlivé do atrofické fáze. Pokud nastane atrofie kůže, týká se i adnex a je ireverzibilní.

HISTOPATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

EM - intersticiální dermatitida, perivaskulární a periadnexální infiltrát lymfocytární, s příměsí histiocytů, eozinofilů a plazmatických buněk (obr. 31).

BL - hustý lymfocytární smíšený infiltrát (B- a T-lymfocytů) v horní a střední dermis s příměsí plazmatických buněk (obr. 32). ACA - v zánětlivé fázi interface dermatitida, pruhovitý lymfocytární infiltrát s plazmocyty v horní dermis. Fibromatózní



mi pomalý, lze je deketovat i po měsících a letech po infekci i po léčbě.

Samotný průkaz zvýšených hladin protilátek nestačí k diagnostice lymeské boreliózy, diagnóza je vždy dána klinickým obrazem. Hladiny IgM protilátek se po antibiotické léčbě obvykle zvyšují, během několika následujících měsíců dochází k jejich poklesu. Izolovaně zvýšené hladiny IgM protilátek vylučují u imunokompetentních pacientů chronickou infekci, mají nízkou specificitu. Hladiny IgG jsou pravidelně zvýšené u chronické fáze onemocnění, po léčbě postupně klesají, ale pokud infekce trvala dlouhou dobu, nemusí již k jejich poklesu dojít. Při vyšetření je třeba zvážit možnost

zkřížených reakcí, tzv. falešné pozitivitu u viróz, autoimunitních chorob, syfilis a jiných leptospiróz.

Národní referenční laboratoř pro lymeskou boreliózu je ve Státním zdravotním ústavu, Šrobárova 50, Praha 10 (RNDr. Kateřina Kybicová, Ph.D., tel. 26708 2108, 2594).

DIAGNOSTIKA

- anamnéza přisátí klíštěte a trvání kožní léze déle než jeden týden,
- klinický obraz,
- zvýšené hladiny IgG protilátek u ACA,
- histopatologické vyšetření u BL, ACA,
- PCR ve vybraných případech.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika je velmi široká (tab. 4).

TERAPIE

Terapie se zahajuje co nejdříve po stanovení diagnózy, tzn. že se léčba zahajuje okamžitě na základě klinického obrazu u typických lézí, sérologické vyšetření není třeba. Výjimkou je ACA, kdy jsou zvýšené hladiny IgG třídy protilátek s kožním nálezem diagnostické.

Systémová léčba využívá 4 skupiny antibiotik (tab. 5). Lékem první volby je doxycyklin, poté event. amoxicilin/feno-

Tab. 4 Diferenciální diagnostika lymeské boreliózy, upraveno podle ⁽¹⁵⁾

Erythema migrans	perzistující reakce na poštípání	svědění ihned po poštípání, postupně vymizí do týdne
	erysipel	horečka, zimnice, únava, nauzea, zvýšený CRP, leukocytóza
	fixní lékový exantém	anamnéza, rekurence, svědění
	hypodermatida při chronické žilní insuficienci	přítomnost dalších známek chronické žilní insuficience, pachydermie, obvykle symetricky
	atrophoderma Pasini-Pierini	erytém, atrofie, antiboreliové protilátky negativní
	morfea	palpačně tužší střed, postupně změny pigmentace
	granuloma anulare	palpačně noduly, plaky
	herpes simplex (× vezikulózní typ EM)	anamnéza, anti-HSV pozitivní
	tinea corporis	vyvýšený okraj s šupinami, svědění, průkaz dermatofytů
Erythemata migrantia	urtikárie	pomfy, svědění, průběh
	mnohočetná granulomata anulare	palpačně noduly, plaky
	erythema anulare centrifugum	palpačně měkký plak, léková anamnéza
	vícečetný fixní lékový exantém	léková anamnéza, rekurence, svědění
	erythema infectiosum (5. nemoc) u dětí	tváře, průběh
Boreliový lymfocytom	lymfocytární infiltrace	benigní pseudolymfom
	solitární mastocytom	Darierův příznak (svědění po poškrábání)
	solitární B-lymfom low-grade, solitární kožní T-lymfom	histopatologické vyšetření
Acrodermatitis chronica atrophicans – zánětlivá fáze	erysipel s lymfedémem	horečka, únava, zvýšený CRP, leukocytóza
	lupus erythematodes	autoprotlátky, histopatologické vyšetření
	morfea	jiná lokalizace, histopatologické vyšetření
	hypodermatitis	chronická žilní insuficience, otok, zánět, vřed
	erytromelalgia	tmavě červené zbarvení a silná bolest po zahřátí, úleva v chladu
	komplexní regionální bolestivý syndrom (dříve m. sudeck)	stp. fraktury, poranění, operaci, zánět nervů a silná bolest
	perniones	anamnéza expozice chladu, obvykle symetricky
	erythema <i>ab igne</i>	anamnéza expozice teple
ACA – atrofická fáze	stárnutí kůže	difúzně, symetricky
	chronická žilní insuficience	obě dolní končetiny, varixy

xymetylpenicilin a při alergii makrolid – klaritromycin.

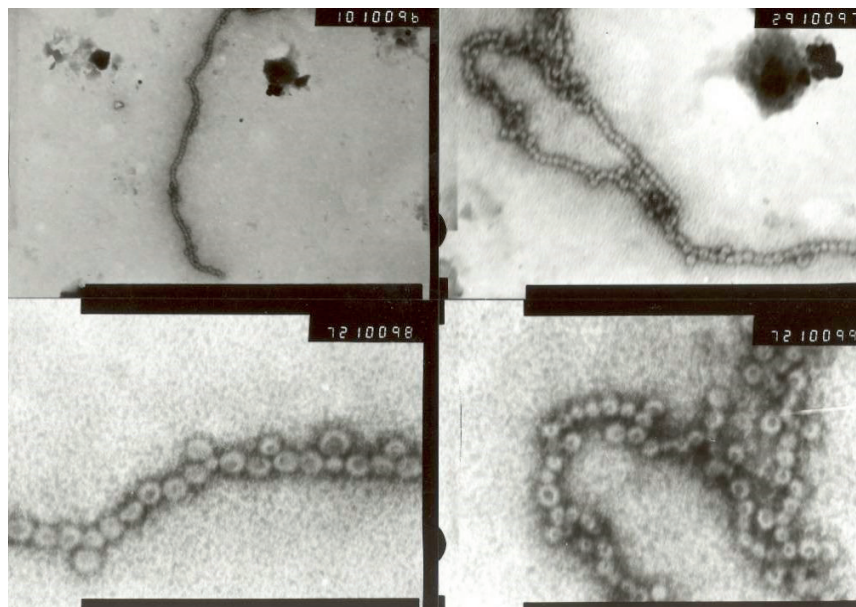
Doba léčby nemá být kratší než 2 týdny, u chronické infekce 4 týdny. Delší trvání antibiotické terapie ani její opakování se nepovažují za racionální, podobně se neléčí ani zvýšené hladiny antiboreliových protilátek bez dalších klinických příznaků onemocnění (obr. 34). V případě neuroboreliózy se podávají antibiotika parenterálně (ceftriaxon), při artritidě doxycyklin. V graviditě se podávají amoxicilin, penicilin G nebo ceftiraxon. U dětí se do 9 let neužívají tetracyklinová antibiotika. Léčba může být doprovázena zpočátku Jarischovou-Herxheimerovou reakcí v podobě zvýraznění kožních projevů, zvýšení teploty. Tato reakce odezní během několika málo hodin.

TOPICKÁ LÉČBA

Místní léčba nemá opodstatnění, protizánětlivá externa mohou eventuálně pomoci zmírnit svědění.

REAKCE V MÍSTĚ PŘISÁTÍ KLÍŠTĚTE

Pokud se v místě po přisátí klíštěte objeví zarudnutí do průměru centimetru, jedná se o morsus insecti, nikoli o EM. Na takové místo se doporučuje aplikovat tekutý pudr, zinkovou pastu apod. Pacienta je nutné pozvat na kontrolu za 7–10 dnů



Obr. 34 Vliv antibiotické léčby na strukturu borelií (foto RNDr. Hulínská)

(do té doby se rozvine eventuální obraz EM) a poučit ho, že má toto místo sledovat.

Léčbu extrakutánních manifestací řídí příslušný specialista (neurolog, oftalmolog, kardiolog, revmatolog).

PREVENCE

Vakcinace není k dispozici.

Prevence spočívá v opakované aplikaci repelentů na kůži či oděv, aktivním pátrání po přisátých klíštětech, osprchování po pobytu venku (odstraní se ještě nepřisáté klíště), včasném odstranění klíštěte (po dezinfekci vyvklání klíštěte pomocí pinzety, následná opakovaná dezinfekce kůže). Případné zbytky sacího ústrojí klíštěte v ranně se odstraní keratolytickou masťou (10% kyselina salicylová)

Tab. 5 Léčba lymeské boreliózy, upraveno podle ⁽¹⁵⁾

	Způsob podání	Dospělí (denní dávka)	Děti (denní dávka)	Délka terapie (dny)
Erythema migrans, boreliový lymfocytom				
doxycyklin	p. o.	200 mg	4 mg/kg (od 9 let)	14–20*
amoxicilin	p. o.	3 g	50 mg/kg	14–20*
cefuroxim axetil	p. o.	1 g	30 mg/kg	14–20*
klaritromycin	p. o.	500 mg	10 mg/kg	7–14*
Acrodermatitis chronica atrophicans				
doxycyklin	p. o.	200 mg	4 mg/kg	21–28
amoxicilin	p. o.	3 g	50 mg/kg	21–28
cefuroxim axetil	p. o.	1 g	30 mg/kg	21–28
Neuroborelióza, AV-blok, karditida				
ceftriaxon	i. v.	2 g	50–75 mg/kg	10–28**
cefotaxim	i. v.	6 g	150–200 mg/kg	10–28**
penicilin G	i. v.	18–24 mil. u.	200–400 tis. u. / kg	10–28**
Artritida chronická				
doxycyklin	p. o.	200–400 mg	0	21–28

* delší doba léčby u pacientů s diseminovanou infekcí (mnohočetné EM, BL, celkové chřipkové příznaky)
 ** pokud je parenterální terapie kratší než 28 dnů, podávají se perorální antibiotika do této doby



s ichtamolem) nebo kyretou, jehlou (jako tříška).

Vyšetřování odstraněných klíšťat nemá žádné opodstatnění. Podobně se nedoporučuje ani „preventivní“ podání antibiotik topicky nebo celkově.

PROGNÓZA

Prognóza závisí na včasné zahájené léčbě, chronické komplikace jsou vzácné, ale možné.

LEGISLATIVA

Onemocnění se hlásí jako infekční. V případě profesionální expozice může jít i o nemoc z povolání.

SHRNUTÍ

- Erythema migrans je makula nad 5 cm, vzniká za minimálně týden v místě přisátí klíštěte.
- Boreliový lymfocytom je na ušním boltci, mamile nebo skrotu.
- Acrodermatitis chronica atrophicans postihuje dorza končetin.
- Kožní projevy jsou obvykle asymptomatické, ale mohou je doprovázet celkové příznaky neurologické, kardiovaskulární, oční, revmatické.
- Diagnostika je klinická, u ACA jsou zvýšené hladiny IgG antiboreliových protilátek.
- Histopatologicky lze diagnostikovat BL a ACA.
- Léčba antibiotiky trvá 2–4 týdny.

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

Literatura

1. **ASBRINK, E., HOVMARK, A.** Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans *Afzelius* and acrodermatitis chronica atrophicans. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B*, 1985, 93, p. 161–163.
2. **ABERER, E.** Lyme borreliosis—an update. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007, 5, p. 406–414.
3. **BARTŮNEK, P., GORICAN, K., MRÁZEK, V., et al.** Lyme borreliosis infection as a cause of dilated cardiomyopathy. *Prague Med Rep*, 2006, 107, p. 213–226.
4. **BRZONOVA, I., WOLLENBERG, A., PRINZ, JC.** Acrodermatitis chronica atrophicans affecting all four limbs in an 11-year-old girl. *Br J Dermatol*, 2002, 147, p. 375–378.
5. **DANDA, J.** International incidence of acrodermatitis chronica atrophicans. *Hautarzt*, 1963, 14, p. 337–340.
6. **DOUHLÍK S, HANČIL J, KULKOVÁ H, et al.** Is Lyme disease also in Czechoslovakia? *Cas Lek Cesk*, 1985, 124, p. 1526–1527.
7. **HERCOGOVÁ, J., FADRHCNOVÁ, A., JIROUŠ, J.** Cutaneous forms of Lyme borreliosis in children. *Cesk Pediatr*, 1990, 45, p. 203–208.
8. **HERCOGOVÁ, J., TOMÁNKOVÁ, M., PLCH, J., et al.** *Borrelia burgdorferi* isolates from erythema migrans. *Arch Dermatol Res*, 1993, 285, p. 171–173.
9. **HERCOGOVA, J., VANOUSOVA, D.** Syphilis and borreliosis during pregnancy. *Dermatol Ther*, 2008, 21, p. 205–209.
10. **HERCOGOVA, J., BRZONOVA, I.** Lyme disease in central Europe. *Curr Opin Infect Dis*, 2001, 14, p. 133–137.
11. **HERCOGOVA, J.** Lyme borreliosis. *Int J Dermatol*, 2001, 40, p. 547–550.
12. **HERCOGOVÁ, J., TOMÁNKOVÁ, M., FRÖSSLÓVÁ, D., JANOVSÁ, D.** Early-stage Lyme borreliosis during pregnancy: treatment in 15 women with erythema migrans. *Cesk Gynekol*, 1993, 58, p. 229–232.
13. **HERCOGOVÁ, J., TOMÁNKOVÁ, M., BARTÁK, P.** Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of Lyme borreliosis. *Cutis*, 1992, 49, p. 409–411.
14. **HOFMANN, H., FINGERLE, V., HUNFELD, KP., et al.** Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. Consensus group. *Ger Med Sci*, 2017, 15, doi: 10.3205/000255.
15. **KANNANGARA, DW., SIDRA, S., PRITIBEN, P.** First case report of inducible heart block in Lyme disease and an update of Lyme carditis. *BMC Infect Dis*, 2019, 19, p. 428. doi: 10.1186/s12879-019-4025-0.
16. **LESSER, RL.** Ocular manifestations of Lyme disease. *Am J Med*, 1995, 98, p. 60–62.
17. **MORAVCOVÁ, L., PÍCHA, D., VANOUSOVÁ, D., HERCOGOVÁ, J.** Detection of borrelia DNA from patients with neuroborreliosis and erythema migrans. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*, 2009, 15, p. 160–165.
18. **PÍCHA, D., MORAVCOVÁ, L., VANOUSOVÁ, D., et al.** DNA persistence after treatment of Lyme borreliosis. *Folia Microbiol (Praha)*, 2014, 59, p. 115–125.
19. **PÍCHA D, MORAVCOVÁ L, HOLECKOVÁ D, et al.** Examination of specific DNA by PCR in patients with different forms of Lyme borreliosis. *Int J Dermatol*, 2008, 47, p. 1004–1010.
20. **VALEŠOVÁ, M., HULÍNSKÁ, D., JIROUŠ, J.** Isolation of *Borrelia* in the tissues of patient with Lyme borreliosis. *Cas Lek Cesk*, 1988, 127, p. 825–826.
21. **VALESOVÁ, H., MAILER, J., HAVLÍK, J., et al.** Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection*, 1996, 24, p. 98–102.
22. **VANOUSOVÁ, D., HERCOGOVÁ, J.** Lyme borreliosis treatment. *Dermatol Ther*, 2008, 21, p. 101–109.

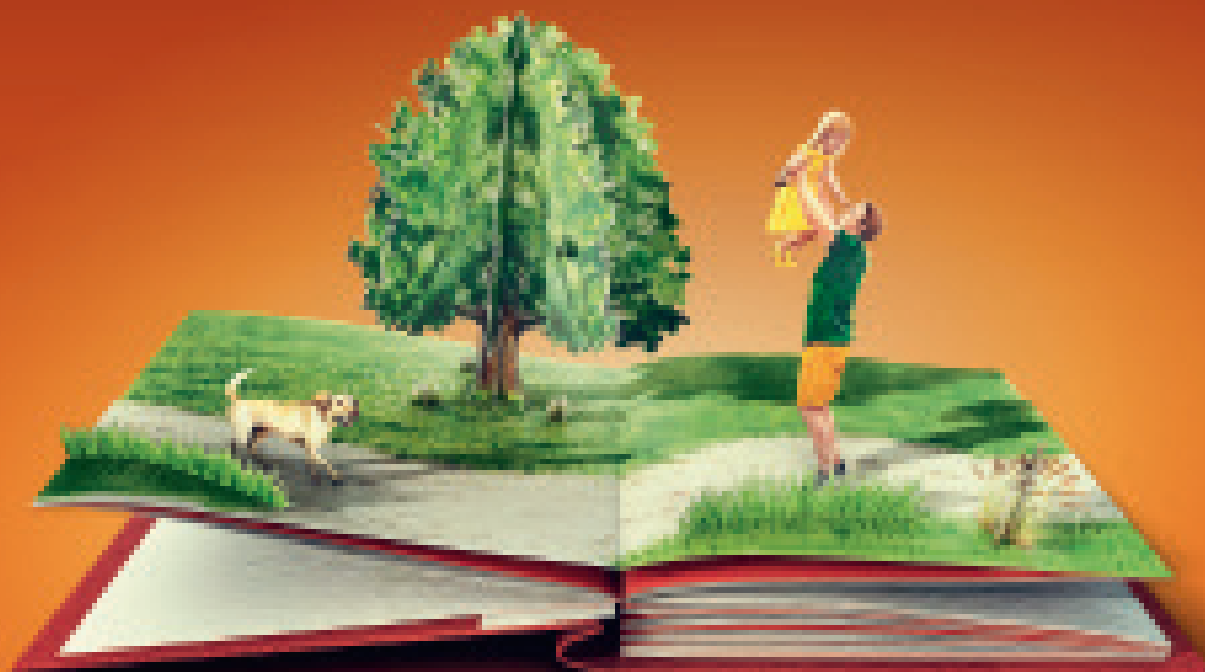
prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA
e-mail: jana.hercogova@gmail.com

Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika
Institut klinické a experimentální medicíny, Dermatovenerologická ambulance
Dermatologie prof. Hercogové, Klinika preventivní dermatologie, Praha



HYRIMOZ®

ADALIMUMAB SANDOZ



HYRIMOZ® ADALIMUMAB SANDOZ. Este medicamento es un fármaco biológico que pertenece a la familia de los anticuerpos monoclonales. Su acción es específica para el sistema de defensa de tu organismo. HYRIMOZ® ADALIMUMAB SANDOZ está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide en adultos. La artritis reumatoide es una enfermedad que produce inflamación de las articulaciones. Se caracteriza por la aparición de síntomas como dolor, hinchazón y rigidez de las articulaciones, especialmente por la mañana. Los síntomas pueden aparecer de forma repentina y aumentar de intensidad con el tiempo. La artritis reumatoide puede afectar a cualquier parte del cuerpo, pero es más frecuente en las manos y los pies. El diagnóstico de la artritis reumatoide se realiza mediante un examen físico y pruebas de laboratorio y de imagen. El tratamiento de la artritis reumatoide incluye el uso de medicamentos para reducir el dolor y la inflamación, así como medicamentos que actúan sobre el sistema inmunitario para prevenir la progresión de la enfermedad. El uso de HYRIMOZ® ADALIMUMAB SANDOZ puede ser beneficioso para controlar los síntomas de la artritis reumatoide y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, el uso de este medicamento conlleva riesgos de efectos secundarios graves, como reacciones alérgicas graves, infecciones graves y cáncer. Por lo tanto, es importante que los pacientes estén bien informados sobre los riesgos y beneficios de este medicamento y que lo usen bajo la supervisión de un médico.

Sandoz, S.A., Sevilla, España. Teléfono de Servicio al Cliente: 902 20 20 20. Información detallada en: www.sandoz.es



Kožní histiocytózy

Konášová K.

Sýkorová T.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 3, s. 153–163

SOUHRN

Kožní histiocytóza může vzniknout aberantní proliferací Langerhansových buněk. Jde o vzácné onemocnění s poměrně širokým spektrem forem, setkáváme se jak s postižením izolovaně orgánovým, tak s onemocněním systémovým. Spolu s kostními projevy jsou nejčastější projevy kožní. Průběh závisí na tom, v jaké formě se onemocnění manifestuje. Histiocytózy z non-Langerhansových buněk zahrnují skupinu onemocnění charakterizovanou proliferací histiocytů jiného než Langerhansova typu, existuje v několika mnohdy se překrývajících podtypech.

KLÍČOVÁ SLOVA

Langerhansovy buňky • histiocyty • histiocytóza • papuly • systémová onemocnění

SUMMARY

Konášová, K., Sýkorová, T. Cutaneous histiocytosis

The immune system can become damaged for many reasons, from natural ageing, to UV radiation, diabetes, malnutrition, cancer or iatrogenic interventions. Only a few skin diseases manifest solely in immunocompromised patients, but for many other diseases, the clinical picture can be atypical, the course more severe or the therapeutic response can be lessened in these patients. This article focuses on dermatological symptoms in patients immunosuppressed by drugs, after bone marrow or other transplants or suffering from haematological malignancies.

KEY WORDS

Langerhans cells • histiocytes • histiocytosis • papules • systemic diseases

KOŽNÍ HISTIOCYTÓZA Z LANGERHANSOVÝCH BUNĚK

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH, obr. 1) je vzácné onemocnění

charakterizované aberantní proliferací Langerhansových buněk.

HISTORIE

V roce 1953 Lichtenstein poprvé definoval název histiocytóza X, který zahrnoval Lettererovu-Siweho chorobu, Handovschüllerovu-Christianovu chorobu a eozinofilní granulom kosti, na základě zjištění přítomnosti abnormálních histiocytů u těchto tří onemocnění. Po rozpoznání charakteru buněk v infiltračních onemocnění histiocytózou X se začal preferovat název histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH).

EPIDEMIOLOGIE

Výskyt LCH se v mezinárodním měřítku odhaduje na 4,0 až 5,4 případu na milion obyvatel. U dětí se roční incidence odhaduje na 4 případy na milion v celosvětovém měřítku. V ČR se předpokládá 10–20 nových onemocnění (všechny formy) za rok. Poměr mužů a žen je 2 : 1. Onemocnění se může objevit v jakémkoli věku, nejčastěji však bývá diagnostikováno u dětí ve věku 1–3 roky.

ETIOPATOGENEZE

Histiocytózy jsou způsobeny nekontrolovanou proliferací či aktivací dendritických buněk nebo makrofágů. Navzdory dnešní lepší znalosti o klasifikaci histiocytár-

ních poruch a jejich diagnostice a léčbě, etiologie a patogeneze těchto onemocnění nejsou zcela objasněny. Mezi hlavní faktory ovlivňující vznik onemocnění řadíme infekční agens (zejména viry), faktory genetické a dysfunkce buněčného a imunitního systému, spolu s abnormálními lymfocyty a cytokiny (interleukin-1 α , interleukin-10). Role genetiky není zatím zcela objasněna. Lidský herpesvirus 6, cytomegalovirus, adenovirus a parvovirus by mohly hrát významnou roli v etiologii, avšak vliv žádného z nich zatím nebyl dostatečně prokázán. Existují dvě hypotézy původu povahy buněk: 1. reaktivní, 2. neoplastická. Ačkoli byla prokázána klonalita u všech forem LCH, neznámá to, že proces je histologicky a biologicky maligní. Reaktivní hypotézu podporují následující fakta: 1. buňky LCH jsou vysoce diferencované, 2. histologicky se granulomatózní léze podobají těm, které se vyskytují u infekcí nebo u reakcí na cizí tělesa, 3. léze mohou spontánně regresovat. Naproti tomu klonální neoplastický původ podporují následující nálezy: 1. původ kostní dřene a klonality LCH buněk, 2. existence familiárních případů LCH, 3. zjištění chromosomální nestability s abnormalitou na chromosomu 7 a proteinu p53 v LCH, 4. koexistence LCH a myelodysplastické kostní dřene.



Obr. 1 Histiocytóza z Langerhansových buněk (foto Slavomír Urbanček)



Tab. 1 Klasifikace histiocytóz z Langerhansových buněk

Postihující jeden orgánový systém		Postihující více orgánových systémů	
jednoložiskové (lokalizované)	jedno kostní ložisko	nízké riziko	kůže, kost, mízní uzliny, hypofýza
	izolované kožní poškození		
	solitární mízní uzlina		
víceložiskové	postižení více kostí	vysoké riziko	thymus, slezina, kostní dřev, plíce
	vícečetná ložiska na kůži		
	postižení více mízních uzlin		

KLINICKÝ OBRAZ

LCH je onemocnění se širokým spektrem forem. Existují onemocnění postihující jeden orgánový systém (tzv. single-system disease) a systémová (tzv. multi-system disease), která postihují více orgánů a vyvolávají významné symptomy. Tyto diseminované formy dělíme dále na skupiny: 1. s nízkým rizikem (low risk group), které zahrnují postižení kůže, kostí, lymfatických uzlin a hypofýzy, 2. s vysokým rizikem (high risk group), které postihují kostní dřev, thymus, slezinu a plíce (tab. 1).

Klinické projevy závisí na místě lézí a na postižených orgánových systémech. Historicky byla LCH popisována pod různými názvy. **Nemoc Lettererova-Siweova** je prototypem akutní, rozšířené, multisystémové formy, která se obvykle objevuje u kojenců nebo novorozenců. Její průběh bez léčby je fatální. **Handova-Schüllerova-Christianova** nemoc je chronické, multifokální, progresivní onemocnění, které běžně začíná v dětství. Eozinofilní granulom je lokalizovaná, benigní forma. **Hashimotova-Pritzkerova choroba** představuje benigní variantu LCH, která se může spontánně hojit a která se obvykle projevuje při narození nebo během několika prvních dnů života. V roce 1997 se Histiocyte Society dohodla na používání termínu **histiocytózy** Langerhansových buněk a následně stratifikaci pacientů na základě rozsahu onemocnění. Důležité je rozlišit formy se systémovým postižením, které vyžadují systémové řešení (multi-system LCH), od těch s lokalizovanými lézemi a lepší prognózou, které mohou být léčeny lokální terapií nebo pouze sledovány (single-system LCH). Dřívější klasifikace LCH do tří nebo čtyř kategorií nemocí se již nepoužívá. Současný systém se pokouší vyhodnotit rozsah postižení a jeho vztah k prognóze.

Kožní projev

Kožní projevy patří společně s kostními projevy mezi nejčastější. Typická kožní léze je malá **papula o průměru 1-2 mm**, mírně vyvýšená, růžové barvy, obvykle se nacházející na krku, v podpaží a v tříselech, dále bývá postižena pokožka hlavy a retroaurikulární oblast. Papuly mohou mít na povrchu šupiny, některé mohou exulcerovat (obr. 2).

Mezi méně časté projevy patří **vezikuly či pustuly**, které mohou simulovat ekzém, svrab či varicelu. Tento obraz bývá běžný v novorozeneckém období. Přítomnost purpury je obecně považována za špatný prognostický znak. Benigní variantou samostatného postižení kůže, která odeznívá bez terapie, je Hashimotova-Pritzkerova choroba. Je charakterizována erupcí solitárních či vícečetných vyvýšených, tuhých, červenohnědých nebo sytě červených uzlů podobných infantilním angiomům. Tato ložiska mohou během prvních několika týdnů života růst a měnit počet. Poté dochází ke vzniku hnědavých krust, které po spontánním zhojení zanechávají bělavé atrofické jizvy. Spontánně ustupuje do 2-3 měsíců věku. **Slizniční projevy** jsou často nespecifické. Může se objevovat krvácení z dásní či předčasná erupce zubů.



Změny na nehtech se projevují tvorbou subungválních pustul, destrukcí nehtových valů a onycholýzou. Dále se vyskytuje podélné rýhování, pigmentové a purpurové skvrny nehtového lůžka a subungvální hyperkeratóza. Tyto jevy jsou považovány za nepříznivé prognostické znaky.

Systémové projevy

Agresivní formy onemocnění bývají často doprovázeny ztrátou hmotnosti, zpomaleným vývojem, nevolností, myalgiemi a horečkami.

Postižení kostí se vyskytuje až u 50-60 % případů. Mezi nejčastěji postižené kosti patří lebka, femur, mandibula, pánevní kosti a páteř. Lebka bývá obvykle postižena v temporoparietální oblasti, kde dochází ke vzniku osteolytických ložisek. Osteolytické léze mohou být asymptomatické nebo mohou být doprovázeny postupným rozvojem bolestivých funkčních poruch. Léze se mohou postupně šířit i na sousední tkáň (např. svaly, epidurální prostor, hypofýza) a způsobovat příznaky, které nemají souvislost s postižením kostí. Při postižení kosti v retroorbitální oblasti dochází k rozvoji exoftalmu. Mezi typické symptomy kostních lézí patří lokalizovaná bolest, citlivost na dotyk, deformace, spontánní zlomeniny, ztráta zubů či destrukce a deformace orgánů. Postižení kostní dřevě je vzácné a obecně se objevuje až v pozdních fázích u agresivních forem LCH. Pokud je poškození doprovázeno trombocytopenií, anemií či leukocytopenií, je prognóza téměř vždy infaustní. V diagnostice kostních lézí se využívají metody konvenční radiografie, avšak přesnější je magnetická rezonance s použitím kontrastní látky, která dokáže detekovat i postižení svalů.

Plícní postižení řadíme mezi méně častá. Plícní léze se mohou vyskytovat jak u dětských pacientů, tak u dospělé populace, častěji však u starších pacientů. Hlavní znaky zahrnují dušnost, tachypnoe s re-



Obr. 2 Histiocytóza z Langerhansových buněk s generalizovaným postižením kůže, jater, sleziny, kostní dřevě (archív archiv Kliniky dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno)



trakci žeber, kašel, cyanózu a bolesti na hrudi.

Postižení jater a sleziny je poměrně časté (15–50 % pacientů). Jaterní léze se mohou vyvinout v závažnou fibrózu, biliární cirhózu až v selhání jater. Hepatosplenomegalie, nejčastěji způsobená portální infiltrací Langerhansovými buňkami nebo hyperplazií Kupfferových buněk, není nikdy počátečním příznakem onemocnění, ale je častou komplikací a je prognosticky nepříznivým faktorem, zvláště pokud je doprovázena žloutenkou a ascitem. Splenomegalie může zvýšit závažnost trombocytopenie.

Onemocnění gastrointestinálního traktu u LCH je vzácné (~ 1–2 % pacientů), ale pokud je přítomno, projevuje se ve velmi mladém věku. Symptomy jsou nespecifické a jsou způsobeny infiltrací sliznice GIT. Mezi hlavní projevy patří hematochezie, zácpa nebo průjem vedoucí k enteropatii. Gastrointestinální příznaky bývají u většiny pacientů spojeny s kožními lézemi. Diagnóza je stanovena na základě výsledků endoskopické biopsie, která by měla být provedena jak z horního, tak i spodního gastrointestinálního traktu, a to s větším počtem biopsií. Pacienti s postižením LCH v trávicím traktu mají horší prognózu, proto by měli být léčeni vždy jako při multiorgánovém onemocnění, bez ohledu na klinický stav.

Lymfadenopatie nebývá příliš častá, ale byla zaznamenána u 25–75 % smrtelných případů. Nejčastěji jsou postiženy cervikální uzliny. Při mohutném zvětšení uzlin může docházet k poškození okolních struktur, například zvětšení uzlin obklopujících dýchací trakt může vyvolat kašel, dušnost nebo cyanózu.

LCH postižující **CNS** rozdělujeme do několika forem: 1. rozšíření kostního postižení, 2. infiltrace stopky hypofýzy, 3. intraparenchymatózní infiltrace. CNS postižení u LCH pravděpodobně není tak neobvyklé, jak se domnívalo v minulosti. Klinický obraz je navíc velmi heterogenní a může se rozvinout i roky po počáteční diagnostice LCH. U intraparenchymatózního poškození dominují mírné příznaky, jako jsou lehké poruchy chování nebo problémy s učením. Dále mohou zahrnovat deficit kranálních nervů, rozmazané vidění, třes, dysartrie, ataxie, reflexní abnormality, spastickou paraplegii nebo tetraplegii, progresivní intelektuální deficit, bolesti hlavy, psychózu a hydrocefalus. Jiné příznaky, jako jsou záchvaty a stavy spojené se zvýšením intrakraniálního tlaku, jsou vzácné a závisí na místě a velikosti léze. Mezi nejčastější projevy poškození hypofýzy patří centrální diabetes insipi-

dus. Ačkoli diabetes insipidus je zřejmým markerem invaze do lebky, není považován za prognosticky nepříznivý faktor. Retardace růstu u dětí může být způsobena postižením přední hypofýzy, což vede k nedostatku růstového hormonu. Postižení processus mastoideus napodobuje infekční mastoiditidu a vede k chronickému zánětu středního ucha, otoree a rovněž hluchotě.

KOMPLIKACE

Mezi hlavní komplikace vyskytující se u LCH patří **inrekurentní infekce**, zejména kandidózy, méně často dermatofytózy. U starších pacientů může docházet k rozvoji pyogenních abscesů. Neobvyklá není ani asociace LCH s **maligními novotvary**, zejména solidními nádory (plicní nádory, celiomezencefaly neuroblastom) či maligními lymfomy a akutní leukemií. V některých případech může být LCH považována za reaktivní proces spojený s malignitou. Vznik novotvarů může ale také souviset s chemoterapií nebo radioterapií LCH. Současný výskyt LCH s leukemií může být interpretován jako klinický důkaz ve prospěch společného původu monocytů a Langerhansových buněk.

PRŮBĚH

Vývoj LCH je nepředvídatelný. Přítomnost četných kožních lézí v kůži či jiných orgánech obecně představuje nepříznivý průběh onemocnění. Nejčastějšími příčinami úmrtí jsou dysfunkce plic, dysfunkce kostní dřene a infekce. O dysfunkci jater mluvíme v případě, jestliže se vyskytuje hypoproteinemie, která není způsobena enteropatií, edém, ascites a/nebo hyperbilirubinémie. O plicní dysfunkci pak uvažujeme v případě dlouhotrvajícího kašle, dušnosti nebo tachypnoe a cyanózy. Dále při radiologickém nálezů intersticiální plicní nemoci, restriktivní plicní choroby, pneumotoraxu nebo pleurálního výpotku. Hematopoetická dysfunkce je v případě, jestliže pacient trpí anemií, která není způsobena infekcí nebo nedostatkem železa, leukocytopenií a trombocytopenií.

HISTOPATOLOGICKÝ OBRAZ

Společným histologickým prvkem všech lézí LCH je akumulace atypických Langerhansových buněk v tkáních a orgánech.

Langerhansova buňka je identifikována svou velikostí a konfigurací, je přibližně čtyřikrát až pětkrát větší než malé lymfocyty, má nepravidelné a vezikulované jádro, často ledvinovitého tvaru, a má bohatou, mírně eozinofilní cytoplazmu. Histologické nálezy u LCH:

- **proliferační reakce** je patrná u raných stadií tvorby papul:
 - epidermotropická lichenoidní infiltrace buněk LCH v horní části dermis,
 - epidermis utlačována, ztenčována, zničena,
 - v horní části dermis jsou LCH buňky odděleny edémem, zatímco v dolní části jejich buněčné membrány splynou,
 - v hluboké dermis je infiltrát často lokalizován kolem cév,
 - cytologické vyšetření buněk LCH se provádí seškrábnutím časných papul,
- **granulomatózní reakce:**
 - agregace buněk LCH s některými mnohojadernými histiocyty a s eozinofily,
 - v infiltrátu neutrofilie, lymfocyty a plazmatické buňky,
 - tento typ reakce je patrný v chronických stadiích onemocnění,
- **xantomatózní reakce:**
 - pěnové buňky, vzájemně propletené s LCH buňkami a eozinofily,
 - obří mnohojaderné buňky,
- **u Hashimotovy-Pritzkerovy nemoci:**
 - infiltrát z velkých mnohojaderných obřích buněk spojených s LCH buňkami.

IMUNOHISTOCHEMIE

LCH buňky vykazují imunofenotyp normálních Langerhansových buněk, které exprimují vysoké hladiny hlavních histokompatibilních komplexů molekul třídy II, CD1a komplexu, CD4, molekul CD207 a proteinu S100.

Laboratorní vyšetření jsou uvedena v tabulce 2.

ZOBRAZOVACÍ METODY

Zobrazovací metody hrají **hlavní roli** při diagnostice a léčbě LCH. K diagnostice se využívá škála vyšetření, od prostých snímků až po axiální CT s vysokou rozlišovací schopností či magnetickou rezonancí s využitím kontrastní látky. Postižení kostí

Tab. 2 Laboratorní vyšetření

krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
parametry koagulace
elektroforéza bílkovin v séru (ELFO)
sedimentace erytrocytů
vyšetření elektrolytů v séru
C-reaktivní protein
jaterní enzymy
glykemie
biochemické vyšetření moči



Tab. 3 Diferenciální diagnostika

Kštice	seboroická dermatitida	Trup	lichen nitidus
	folliculitis decalvans		lichen planus
	tinea capitis		miliaria
Obličej	seboroická dermatitida		non-Langerhansovy histiocyty
	rosacea		skabies
Intertriginózní lokalita	intertrigo		urticaria pigmentosa
	kandidózy		varicela
	hidradenitis suppurativa		

může být kromě konvenční radiografie a MR zkoumáno i za použití kostní scintigrafie, která odhalí i mnohočetné léze, a za použití fluorodeoxyglukózového PET, jež slouží především k identifikaci aktivních kostních lézí. Tyto techniky mohou umožnit přesnou vizualizaci lézí v potenciálně rizikových kostech, jako je lebka a páteř. Na hrudním snímku můžeme pozorovat typické retikonodulární zastínění plic a takzvanou voštinovitou plíci. Objem plic bývá zachován.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika je shrnuta v tabulce 3.

TERAPIE

Strategii léčby LCH volíme podle věku pacienta, rozsahu onemocnění a umístění lézí.

U onemocnění s **postižením jednoho systému** (kůže nebo kost) je volena terapie neagresivní. U dětí s lokálním postižením kůže preferujeme observaci, popřípadě lokální terapii zahrnující aplikaci kortikoidů (včetně intraleziózní aplikace) takrolimu a imiquimodu. U dospělých s výskytem kožních lézí lze aplikovat fyzikální léčbu (kryoterapii, UVB záření či PUVA). Terapie CO₂ ablačním laserem je využívána k léčbě periorificiálních eozinofilních granulomů.

U pacientů s **postižením kostí** je, v případě přístupnosti lézí, první volbou chirurgická intervence (excize nebo kyretáž). Injekce glukokortikoidů do vybraných míst může u dětí zabránit pooperační poruše vývoje zubů či růstové destičky dlouhých kostí. Radioterapie je u dospělých indikována v případě postižení obratlů a sella turcica. U dětí musí být radioterapie vyhrazena pouze pro případy, kdy byly vyčerpány jiné léčebné možnosti. Další možnost léčby u dětí představuje podávání

indometacinu v denní dávce 1-2,5 mg/kg po dobu alespoň 5-12 měsíců, která úspěšně léčí izolované LCH kostí u dětí. V případě více kostních lézí je doporučena monochemoterapie jako při multiorgánovém postižení.

Systémové glukokortikoidy nebo antimetabolické preparáty jsou indikovány pro limitovaná onemocnění pouze v rezistentních případech.

V léčbě kožních lézí se nadále využívá thalidomid a jeho imunomodulační a protizánětlivé účinky. Existuje i případ pacienta, u kterého bylo při léčbě perorálním isotretinoinem dosaženo úplné remise kožních lézí.

Léčba pacientů s **multisystémovým onemocněním** má několik možností. V současné době je pravděpodobně nejvhodnější monochemoterapie vinblastinem s užitím nebo bez užití glukokortikoidů. Vinblastin podáváme intravenózně v dávkách 0,1-0,2 mg/kg (6,5 mg/m²) jednou za týden po dobu 1-3 měsíců. Opakované podávání alkaloidu by mělo být zahájeno pouze v případě, že se objeví nová léze.

Pro pacienty, u nichž není účinná monochemoterapie, je možno uvažovat o kombinaci včetně vinkristinu, cyklofosfamidů, doxorubicinu a chlorambucilu. U refrakterních a pokročilých případů LCH byly použity cyklosporin, interferon- α 2 a 2-chlorodeoxyadenosin. Vzhledem k četným nežádoucím účinkům a rizikům vinblastinu a vinkristinu (častá bývá neuropatie, vzácně může vést až k rozvoji paralytického ileu) je dnes stále častěji preferována léčba kladribinem. Nedávné studie ukázaly, že kladribin v monoterapii má významnou aktivitu u pacientů s onemocněním v méně rizikových orgánech, jako je kost. Jeho aktivita u postižení takzvaných vysokorizikových orgánů je však bohužel omezená. Mezi faktory ovlivňující

léčbu patří věk pacienta a doba od stanovení diagnózy. Odpověď na terapii a délka přežití byly významně lepší u pacientů starších než dva roky. Potenciální závažné vedlejší účinky kladribinu (přechodná neutropenie, absolutní monocytopenie, suprese T-lymfocytů, autoimunitní hemolytická anemie a závažné kožní vyrážky) vyžadují pečlivé posouzení rizik a přínosu. Současná pilotní studie společnosti Histiocyte Society u pacientů s refrakterní LCH zkoumá, zda lze míru odpovědi zlepšit přidáním cytosin arabinosidu (Ara-C) ke kladribinu. Nové metody léčby včetně transplantace kostní dřene nebo kmenových buněk jsou prozatím ve fázi klinických studií.

PROGNÓZA

Příznivá prognóza je spojena především s malým počtem lézí, nodulárními lézemi a postižením pouze jednoho orgánu (kůže nebo kosti). Prognóza je založena na charakteru klinického průběhu a záleží na věku pacienta, rychlosti progresu onemocnění a počtu postižených orgánových systémů. Mezi tři hlavní negativní prognostické ukazatele patří brzký věk (do věku 2 let), velký rozsah poškození a postižení více orgánových systémů. LCH s postižením jednoho orgánového systému je obvykle spojena s dobrou prognózou, zatímco multisystémový typ LCH může být fatální. Za významný prediktor špatné prognózy je považována dysfunkce orgánů (játra, kostní dřeň, plíce), která se vyskytuje přibližně u 15 % pacientů s LCH. Rozvoj xantomatózních lézí u LCH je některými autory považován za projev posunu z diseminované agresivní formy do progresivní chronické formy; jiní věří, že tyto léze mohou představovat odlišnou klinickou entitu nezávislou na primární nemoci. Se špatnou prognózou bývá spojena i hyperkalcemie.

HISTIOCYTÓZY Z NON-LANGERHANSOVÝCH BUNĚK

DEFINICE

Histiocytózy z non-Langerhansových buněk (NLCH) zahrnují skupinu onemocnění charakterizovanou proliferací histiocytů jiného než Langerhansova typu (tab. 4). V literatuře se můžeme setkat také s označením NLCH pod souhrnným názvem poruchy makrofágů/dermálních dendritických buněk.

Klasifikace histiocytóz z non-Langerhansových buněk zůstává stále poněkud svízelnou vzhledem k tomu, že řada onemocnění z této skupiny se může vzájemně překrývat a v některých pří-



Tab. 4 Histiocytózy z non-Langerhansových buněk

Juvenilní xantogranulom (JXG) papulózní xantom (PX)
Generalizovaná erupivní histiocytóza (GEH) benigní cefalická histiocytóza (BCH)
Xanthoma disseminatum (XD) Edheimova-Chesterova choroba (ECD)
Multicentrická retikulohistocytóza (MRH) solitární kožní retikulohistocytóza (SRH) difuzní kožní retikulohistocytóza (DRH)
Progresivní nodulární histiocytóza (PNH)
Nekrobiotický xantogranulom (NXG)
Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií (SHML)

padech může dokonce koexistovat s histiocytózou z Langerhansových buněk. To by ukazovalo na spojitost LCH a NLCH. Někteří autoři se domnívají, že jak LCH, tak NLCH vychází z dendritické buňky, a řadí obě tato onemocnění do společné skupiny onemocnění z poruch dendritických buněk. Naproti tomu odlišují samostatnou skupinu onemocnění z poruch makrofágů, kam řadí např. sinusovou histiocytózu s masivní lymfadenopatií (SHML, Rosaiovu-Dorfmanovu chorobu). Jsou však popsány i případy vzájemné koexistence LCH a kožní SHML, což předchází tezi lehce zpochybňuje. Situaci komplikuje i to, že histologický nálezný společně s imunofenotypizací jednotlivých makrofágů ne vždy koreluje s klinickými projevy a předpokládaným průběhem onemocnění.

Zjednodušené je rozdělení na infantilní a dospělý typ onemocnění. Infantilní formy s jednotlivými papulonodálními projevy jsou ve většině případů benigní, omezeny pouze na kůži a mají tendenci spontánně regresovat (např. JXG, GEH, BCH). Naproti tomu onemocnění vyskytující se v dospělosti se splyvajícími plaky jsou většinou systémová onemocnění, která postupně progredují a mohou být agresivní (např. ECD, NXG, SHML). Z tohoto dělení jsou vyčleněny velmi vzácné formy histiocytóz (např. dědičná progresivní mucinózní histiocytóza).

HISTORIE

Generalizovaný erupivní histiocytom popsali Winkelmann a Müller roku 1963, benigní cefalická histiocytóza Gianotti roku 1971, juvenilní xantogranulom McDonagh roku 1912, diseminovaný xantom publikoval roku 1899 Ausset, re-

tikulohistocytom popsali Parkes Weber a Freudenthal v roce 1937, multicentrickou retikulohistocytózu Targett 1897 a progresivní nodulární histiocytom Taunton, Yeshurun a Jaratt.

V roce 2001 navrhli Zelger et al. sjednocující přístup. Na základě typizace jednotlivých makrofágů v juvenilním xantogranulomu (nejčastější NLCH) pak rozlišili několik subtypů NLCH.

EPIDEMIOLOGIE

JXC tvoří 80–90 % případů všech NLCH. Ostatní formy jsou vzácné, za posledních 35 let bylo popsáno přibližně 300 případů, bez vazby na pohlaví či rasu. JXC se v 80 % případů projevuje v prvních letech po narození. Ve 25–35 % se jedná o dědičnou formu onemocnění. Vzácně se může objevit i u dospělých. V literatuře je popsáno asi 30 takových případů. Onemocnění postihuje častěji chlapce. U JXC se solitárními lézemi jen s lehkou predominancí, u JXC s mnohočetnými kožními lézemi výrazně. Papulózní xantom (varianta JXC) je vzácný (méně než 20 popsáných případů). Zpravidla se projevuje v prvním roce života, častěji u chlapců.

GEH je vzácná (asi 40 případů, z toho 10 u dětí). Objevit se může v kterémkoliv věku, známé jsou případy od 3 měsíců věku až po 58 let.

BCH je vzácná, v posledních 30 letech bylo popsáno zhruba 30 případů se stejnou incidencí u dívek i chlapců. Vzplanutí onemocnění v 5–34 měsících (v průměru 13,5 měsíce).

PNH je raritní, popsána pouze u několika dětí a dospělých.

XD je vzácné onemocnění (asi 100 případů), postihuje častěji chlapce. Morbiditu ani familiární výskyt nelze posoudit vzhle-

dem k malému množství případů. V 60 % se onemocnění projevuje před 25. rokem. ECD je vzácná (60 případů v posledních 70 letech).

Multicentrická retikulohistocytóza (MRH) je vzácné onemocnění (od roku 1990 asi 100 případů), u více než 50 případů se jednalo o čistou kožní formu. Postihuje hlavně euro-poidní rasu (v 85 %), častěji ženy než muže v poměru 3 : 1. Nejčastěji se s ní setkáme u dospělých ve věku kolem 40 let, ale může postihnout i dospívající a vzácně i děti (pouze kožní forma).

NXG byl popsán asi v 60 případech. Postihuje jedince ve věku od 17 do 85 let, bez vazby na pohlaví.

Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií (SHML) je taktéž relativně vzácné onemocnění (asi 365 případů). Vyskytuje se celosvětově, méně v Africe a v západní Indii, bez vazby na pohlaví. Objevit se může v jakémkoliv věku, nejčastěji (80 % onemocnění) v první a druhé dekádě.

ETIOPATOGENEZE

Příčina vzniku NLCH je neznámá. Uvažuje se o virové infekci jako možném spouštěči, protože bylo prokázáno, že proliferace histiocytů je běžnou odpovědí na virový infekci.

U MRH se předpokládá abnormální reakce histiocytů na různé podněty, např. trauma u solitárních lézí. Naproti tomu u difuzních forem onemocnění s orgánovým postižením a autoimunitními chorobami se předpokládá vznik onemocnění na imunologickém podkladě.

MRH se může vyvinout z méně diferencovaných forem NLCH, např. GEH či dospělá forma JXC. Předpokládá se, že urokináza, kterou produkují aktivované histiocyty, je zodpovědná za degradaci extracelulární matrix a s tím spojené poškození chrupavek a přilehlé kosti. Původ pleomorfních cytoplazmatických inkluzí v histiocytech přítomných v zánětlivém infiltrátu zůstává stále neznámý.

Příčina NXG a její vztah k paraproteinemii jsou nejasné. Předpokládá se, že komplexy imunoglobulin-lipid se ukládají v kůži, kde jsou fagocytovány makrofágy a dochází k tvorbě obrovských buněk. Druhá hypotéza předpokládá nejprve vznik paraproteinemii, která následně vede ke zvýšené proliferaci makrofágů.

Byla odhalena i mutace v *SLC29A3* zodpovědná za syndrom familiární histiocytózy (faisalabad histiocytóza) a familiární SHML.

JUVENILNÍ XANTOGRANULOM

JXC je benigní, spontánně regresující onemocnění. Tvoří charakteristické žlutavé



papulonoduly na kůži a v jiných orgánech. Není doprovázeno metabolickými onemocněními. Rozlišují se dvě klinické formy onemocnění: papulózní a nodulózní. U obou forem nacházíme v počátku onemocnění oranžovočervenou či červenohnědou papulu, která se postupně zbarví dožluta.

Papulózní JXC – četné (až 100 projevů), tuhé, polokulovité papuly, 2–5 mm v průměru. Nachází se nepravidelně rozestě po těle, nejčastěji postihují horní polovinu těla. Považuje se za formu JXC. PX tvoří generalizované projevy velikosti 2–12 mm, nedochází k tvorbě plaků. **Nodulózní JXC** je méně častý, na kůži se nachází jeden nebo několik nodulů velikosti 10–20 mm v průměru, mohou být průsvitné a na povrchu se mohou tvořit teleangiektazie. Termínem **obrovský juvenilní xantogranulom** se označují léze větší než 2 cm. Setkat se můžeme i s atypickými formami onemocnění, u smíšené formy jsou noduly i papuly.

Xanthogranuloma en plaque označuje skupinu JXC s tendencí k tvorbě plaků. Nedávno byly popsány dvě nové formy – modravé kožní papuly a noduly umístěné na hlavě, hrudníku a proximálních částech končetin (imitující „blueberry muffin baby“) a **mnohočetný lichenoidní JXC**, tvořící stovky diskretních papul.

Ve většině případů je JXC solitární papula (67 %), méně často solitární uzel (16 %). Mnohočetné kožní projevy tvoří pouze v 7 %. Solitární léze umístěné mimo kůži představují 5 %, mnohočetné kožní a orgánové léze 5 %.

Komplikace

Oční postižení je nejčastějším přidruženým projevem. Může předcházet tvorbě či následovat tvorbu kožních projevů. Bývá přítomno v 0,4 % případu, je většinou unilaterální. Oční postižení může vést k sekundárnímu glaukomu. Může způsobit až slepotu, proto se nesmí zapomínat na oční screeningové vyšetření, zejména u pacientů s periokulárními lézemi.

Extrémně vzácné je přidružené **postižení CNS**. Nodózní forma JXC se může ojediněle sdružovat s postižením plic, kostí, ledvin, perikardu, kolon, ovaríí či testes. Juvenilní myelomonocytární leukemie (JMML) se může sdružovat s touto variantou JXC.

Asi u 20 % pacientů s JXC se nachází skvrny café au lait a v tomto případě je vždy třeba pomýšlet na přidruženou neurofibromatózu I. typu. U pacientů s JXC spojeným s neurofibromatózou I. typu je také asi 20–30× vyšší riziko vzniku JMML.

Onemocnění může postihnout i jiné orgány, například orofarynx, plíce, slezinu, játra, varlata, srdce, perikard, žlučník, ledviny, slinivku, lymfatické uzliny, kost-

ní dřeň i CNS. Ve zcela výjimečných případech může vést až ke smrti. V případě těžkého systémového postižení u dětí je nutná celková terapie. Většinou je zapotřebí kombinace vícečetných preparátů.

Průběh

Kožní projevy JXC se postupně oplošťují, můžeme pozorovat i několik lézí v různých vývojových stádiích. Jak kožní, tak i orgánové léze spontánně regredují v průběhu 3–6 let.

Histopatologický obraz

Dobře ohraničený nodulární nebo difúzní smíšený infiltrát složený z histiocytů, lymfocytů a granulocytů. Pro starší léze je typickým nálezem přítomnost pěníných makrofágů a Toutonových obrovských mnohojaderných buněk.

Imunohistochemicky prokazujeme pozitivní reakci s CD31, CD68 (makrofágy) a faktorem XIIIa (dermální dendrocyty).

Vyšetření

Laboratorní nálezy bývají zpravidla bez pozoruhodností vyjma případů, kdy je JXC asociována s juvenilní chronickou myeloidní leukémií.

Diagnostika

Klinický obraz.

Histopatologické vyšetření.

Diferenciální diagnostika

Viz tabulka 5.

Prognóza

Celkový zdravotní stav pacienta nebývá alterován a onemocnění nemá zpravidla dopad na mentální a fyzický vývoj dítěte. Poruchy metabolismu taktéž nebývají. Pokud se k JXC nepřidruží jiná onemocnění, má všeobecně dobrou prognózu. Je však třeba myslet na to, že JXC může předznamenávat vývoj hematologických obtíží v dospělém věku.

GENERALIZOVANÁ ERUPTIVNÍ HISTIOCYTÓZA

GEH je charakterizována opakujícími se výsevy asymptomatických, kulovitých či oválných tuhých papul růžové až tmavě červené barvy, velikosti 3–10 mm. U dospělých jsou papuly symetricky distribuované, mohou postihnout i sliznice. Naproti tomu u dětí jsou jednotlivé léze rozloženy asymetricky, sliznice postiženy nejsou. BCH může přecházet do GEH, a proto je nyní považována za lokalizovanou formu GEH. BCH se manifestuje asymptomatickými, kulovitými či oválnými oranžovočervenými či červenohnědými papulami velikosti 2–8 mm. První projevy se objevují v horní



Obr. 3 Juvenilní xantogranulom (archiv Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce)



Tab. 5 Diferenciální diagnóza juvenilního xantogranulomu

<p>Nejčastější diferenciální diagnóza u papulózních projevů</p> <p>papulózní xantom xanthoma disseminatum tuberózní xanthom (hyperlipemický) sarkoidóza (lichenoidní formy) papulózní mastocytóza</p>	<p>Nejčastější diferenciální diagnóza u nodulárních projevů</p> <p>Hashimotova-Pritzlerova LCH nodulární mastocytom naevus Spitz</p>
<p>Méně časté</p> <p>benigní cefalická histiocytóza generalizovaná erupivní histiocytóza difuzní kožní retikulohistocytóza erupivní névus Spitzové molluscum contagiosum leukemie</p>	<p>Méně časté</p> <p>dermatofibrom solitární kožní projevy retikulohistocytózy obrovské molluscum contagiosum</p>

části obličeje, zejména v okolí očních víček, na čele a tvářích. Následně se mohou objevit projevy v oblasti celé hlavy, na uších (na zadní straně), v okcipitální krajině a na krku. Ojedinelé projevy lze nalézt i v oblasti ramen a paží.

Počet papul se může pohybovat od 2 do 100. Projevy se mohou vysévat i několik měsíců. Jak u GEH, tak i u BCH většínou nenacházíme změny v laboratorním nálezu. Průběh bývá nekomplikovaný. U formy BCH postihující infundibulum hypofýzy může dojít ke vzniku diabetes insipidus. Ten je však častěji popisován u LCH a XD.

Histopatologický obraz

Monomorfní, nonxantomatózní histiocytární infiltrát v papilární a střední části dermis, ojedinelé lymfocyty.

Jádro histiocytů s malým množstvím chromatinu a s hojnou světlou a neostře ohraničenou cytoplazmou. Uspořádána v hnízdech okolo cév.

Konvenční mikroskopie nerozliší BCH od GEH.

V **elektronovém mikroskopu** u GEH nacházíme nádorové buňky obsahující velké množství na sebe natěsnaných vícevrstevných struktur, občas i červovitá tělíška. U BCH vidáme v histiocytech četné obalené vezikuly velikosti 500–1500 nm. Ve čtvrtině histiocytů nacházíme shluky čárkovitých tělísek. Čárkovitá tělíška jsou tvořena dvěma elektrodenzními membránami o tloušťce přibližně 6 nm, oddělenými světlým, asi 8nm prostorem. V místech, kde je infiltrát více denzní, lze pozorovat desmosomům podobné spoje mezi jednotlivými histiocyty.

regresi nálezu ad integrum. Onemocnění po sobě nezanechává stopy v podobě anetoderma podobných makul. U BCH ke spontánní regresi dochází v řádu měsíců až let. K regresi dochází v místech, kde se objevily první papuly. Ty se postupně oplošťují, zanechávají hyperpigmentace, až nakonec zcela zmizí. Nezanechávají po sobě jizvy.

Progresivní nodulární histiocytóza

PNH postihuje kůži a sliznice a postupně vede k deformaci přilehlých tkání. Na kůži se nacházejí stovky projevů dvou různých typů: 1. superficiální papuly, 2. hluboké noduly. Nejčastěji se jedná o žluté až oranžové papuly velikosti 2–10 mm v průměru, které jsou nepravidelně rozesety po těle bez výraznější afinity k oblastem flexur. Objevit se mohou na sliznici úst, laryngu či spojivek. Hluboké léze jsou podkožní noduly velikosti 1–5 mm, bez přítomnos-

Tab. 6 Diferenciální diagnóza generalizované erupivní histiocytózy

<p>Nejčastější</p> <p>papulózní xantom xanthoma disseminatum multicentrická retikulohistocytóza histiocytóza z neurčených buněk sarkoidóza (lichenoidní forma) juvenilní xantogranulom papulózní mastocytóza</p>
<p>Méně časté</p> <p>granuloma anulare disseminatum</p>

Diferenciální diagnostika

Onemocnění, která je třeba odlišit od GEH, ukazuje tabulka 6.

Průběh a prognóza

U GEH se mohou výsevy nových projevů opakovat po řadu let. Dochází k pomalé

ti teleangiektazií, nejčastěji na hrudi. Skvrny café au lait, artritida ani diabetes insipidus nejsou přítomny.

PNH byla popsána u dítěte s tumorem hypothalamu, nejspíše histiocytárního původu. U jiných pacientů jsou zmínky

Tab. 7 Diferenciální diagnóza progresivní nodulární histiocytózy

<p>Nejčastější</p> <p>multicentrická retikulohistocytóza papulózní xantom xanthoma disseminatum generalizovaná erupivní histiocytóza sarkoidóza lepromatózní lepra</p>
<p>Méně časté</p> <p>nodulární mastocytom</p>



o přidružené hepatosplenomegalii, hypothyroidismu, hypocholesterolemii, hyperurikemii, chronické myeloidní leukemii či rozsáhlém postižení faryngu nebo supraglotické části laryngu. Spojitost mezi PNH a těmito nemocemi je nejasná.

Histopatologický obraz

Noduly často připomínají celulární a fibrózní struktury zastížené u dermatofibromu. Jsou tvořeny histiocyty, pěnítými a vřetenitými buňkami, často uspořádanými storiformně (rohožkovitě). Jsou CD68 pozitivní a CD1a a S100 negativní. Elektronovou mikroskopií je možno odhalit histiocyty s velkým vroubkovaným jádrem.

Diferenciální diagnostika

Viz tabulka 7.

Průběh a prognóza

K výsevu nových projevů dochází po léta. Nemají tendenci ke spontánní regresi. Navzdory progresivnímu průběhu onemocnění se pacienti těší dobrému celkovému zdraví.

XANTHOMA DISSEMINATUM

XD je vzácná benigní normolipemická forma NLCH postihující kůži a sliznice. Často u ní dochází k rozvoji diabetes insipidus. Na kůži se nacházejí stovky červenohnědých papul, které se postupně zbarvují dožluta (obr. 4). Symetricky postihují oční víčka, trup, obličej a proximální končetiny. V místě flexur mají tendenci rychle splývat a tvořit měkké plaky. ECD je považována za variantu XD s orgánovými projevy a progresivním průběhem.

Přidružený nále

Asi u 50 % případů lze pozorovat xantomatózní projevy v ústech, faryngu, laryngu,

Tab. 8 Diferenciální diagnóza xanthoma disseminatum

Nejčastější

chronická diseminovaná histiocytóza z Langerhansových buněk
tuberózní xantom (hyperlipidemický)
papulózní xantom

Méně časté

juvenilní xantogranulom
generalizovaná eruptivní histiocytóza
multicentrická kožní retikulohistiocytóza
progresivní nodulární histiocytóza

na spojivce či rohovce. Poměrně často je doprovází dysfagie a dyspnoe.

Může být přítomen vazopresin-senzitivní diabetes insipidus. Polyurie a polydipsie nebývají zpravidla výrazně vyjádřeny. Osteolytické léze byly zaznamenány jen u několika pacientů. K XD se může přidružit mnohočetný myelom, Waldenströmova makroglobulinemie a monoklonální gamapatie. U ECD je nejcharakterističtější projevem chronická bolest kostí, nejčastěji dolních končetin. Kromě kostí může být postižen téměř kterýkoliv orgán včetně plic, ledvin, srdce či CNS.

Vyšetření

Lipidové spektrum bývá zpravidla v normě, ale u některých nemocných lze nalézt lehce elevované hodnoty cholesterolu či triglyceridů. V některých případech se může odhalit mnohočetný myelom, Waldenströmova makroglobulinemie a monoklonální gamapatie. V případě postižení CNS se při vyšetření MR zjistí zvýšená intenzita signálu v místě léze. U ECD na rtg se nachází symetrická skleróza dlouhých kostí dolních končetin s postižením oblasti diafýzy a metafýzy.

Histopatologický obraz

V časných stádiích XD směr histiocytů, pěnitých buněk a buněk zánětu.

V pozdějších stádiích převažují pěnité buňky a často i Toutonovy obrovské mnohojaderné buňky.

U ECD infiltrát složený z histiocytů napěchovaných lipidy smíšený s obrovskými Toutonovými buňkami a eozinofily. Častá je fibróza až skleróza.

Diferenciální diagnostika

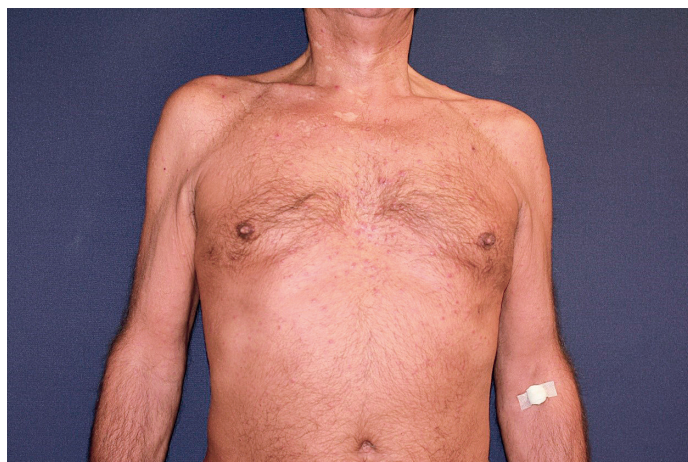
Viz tabulka 8.

Komplikace

Orgánové postižení u XD může vést k řadě komplikací, nejčastěji k zánětu spojivek či obstrukci dýchacích cest. Byly popsány i případy přidružených křečových stavů, diabetes insipidus a růstové retardace. Chronické bolesti kostí jsou typickým příznakem u ECD.

Průběh a prognóza

Na základě prognózy a průběhu onemocnění rozlišujeme klinicky tři varianty XD: 1. spontánně regredující forma, 2. perzistentní forma, 3. progresivní forma (ECD).



Obr. 4 Xanthoma disseminatum (archiv Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce)



Nejčastější je perzistentní forma. Prognóza bývá zpravidla dobrá, ale postižení dýchacího ústrojí může vést k dyspnoei a dysfagii. V ojedinělých případech bylo nutno provést tracheostomii. U ECD je prognóza špatná kvůli poměrně velkému riziku orgánového postižení, zejména plicní fibrózou.

MULTICENTRICKÁ RETIKULOHISTIOCYTÓZA

Pro MRH je charakteristická asociace kožních a slizničních projevů s artropatií a jinými orgánovými projevy. Nacházíme **papulonodózní** léze od několika milimetrů po 2 cm. Jsou kulaté, průsvitné a žlutorůžové či žlutohnědé. Splynutím papul do plaků vzniká obraz dlažebních kostek. Nejčastěji jsou však kožní léze izolovaně roztroušeny. Nemají sklon k exulceracím a ve třetině případů svědí.

Lokalizace kožních lézí bývá na prstech, dlaních, dorzální straně rukou, v juxta-artikulární oblasti končetin a hlavy. Malé roztroušené projevy můžeme nalézt i na trupu. Periungválně rozmístěné papuly kolem nehtového lůžka připomínají korálový lem, nacházíme je asi ve 40 % případů. Těžké postižení obličeje může vyústit ve **facies leontina**. Xantomatózní projevy jsou přítomny ve 30 % případů. Někdy se mohou objevit noduly připomínající revmatoidní uzly. Erytematózní makuly a papuly v místech vystavených slunečnímu záření jsou přítomny asi u 15 % nemocných a mohou být zaměněny za projevy dermatomyozitidy. Změny nehtů zahrnují lámavost, longitudinální pruhy a atrofii. Skoro 50 % nemocných má specifické nodulózní projevy na sliznici úst, nosu či faryngu.

Klasifikace MRH

Onemocnění bez postižení kloubů a vnitřních orgánů – solitární kožní retikulohistiocytóza (reticulohistiotoma cutis). Difušní kožní retikulohistiocytóza. Pro **solitární kožní histiocytózu** je charakteristický solitární, tuhý, rychle rostoucí nodulus žlutohnědé až tmavě červené barvy. Nejčastěji se objevuje v oblasti hlavy, ale může se objevit kdekoli na kůži. Může vznikat v místě po poranění a nepostihuje vnitřní orgány. **Difušní kožní histiocytóza** je kožní formou onemocnění. Typický je výsev tuhých, hladkých papul a nodulů velikosti 3–10 mm v průměru. Časné projevy mají růžovožlutou barvu, zatímco starší projevy jsou spíše červenohnědé.

Systémové postižení

Asi u 2/3 nemocných s MRH jsou prvním projevem onemocnění bolesti kloubů a di-

fuzní polyartritida. V 80 % se jedná o symetrické postižení kloubů ruky, kolen (70 %), zápěstí (65 %), méně často ramen, kotníků, loktů, kyčlí, nohou a páteře. V prvních 6–8 letech dochází k progresi nálezu, potom se nález stabilizuje. Byly popsány ojedinělé případy přidruženého postižení svalů (myozitida, myotonie a myoatrofie), srdce a plic (perikarditida, srdeční insuficience, pleuritida, plicní infiltrát), gastrointestinálního systému (žaludeční vřed), očí (exoftalmus, postižení spojivky), štítné žlázy (uzly), glandula submandibularis. Histologicky bylo onemocnění v těchto lokalizacích prokázáno jen zřídka. Onemocnění může provázet i horečka, úbytek na váze a celková slabost.

Familiární histiocytická dermatoartróza je zvláštní jednotkou MRH. Charakterizuje ji familiární výskyt a typické oční projevy (glaukom, uveitida, katarakta), dále postižení vnitřních orgánů v 15–27 % případů. Častěji se vyskytují nádory, zejména bronchů, prsou, žaludku a děložního hrdla. Lymfomy a myeloblastický syndrom jsou méně časté. Není jasné, zda se má považovat MRH za paraneoplastické onemocnění, ale je důležité pátrat po vnitřních malignitách. U MRH byla popsána i souvislost s autoimunitními onemocněními, jako jsou systémová vaskulitida, tuberózní skleróza, sklerózní postižení dolní končetiny a tuberkulóza.

Vyšetření

U poloviny pacientů s MRH se zjišťuje zvýšená sedimentace erytrocytů a anemie, u třetiny hypercholesterolemie. V ojedinělých případech byly pozorovány zvýšené hladiny IgG, kryoglobulinemie a chladové aglutininy. Revmatoidní faktor bývá negati-

vní. Na rtg snímcích bývá patrné kloubní postižení – bilaterální, symetrické, ostře ohraničené, rychle progredující eroze, které se rozšiřují z okrajů kloubu směrem k jeho povrchu. Mohou vést k destrukci kloubu a následné separaci kostních konců, subchondrální skleróza nebývá přítomna.

Histopatologický obraz

Histologický nálezu u MRH a jeho podtypů je totožný:

Časné léze – histiocyty a lymfocyty (lze snadno zaměnit s jinými histiocytózami). Starší léze obsahují četné obrovské jedno- či mnohojaderné histiocyty s hojnou eozinofilní, jemně granulární cytoplazmou charakteru mléčného skla.

Diferenciální diagnostika

Viz tabulka 9.

Komplikace

souvisí s manifestací choroby ve vnitřních orgánech. Postižení horních cest dýchacích může vést k dyspnoei a/nebo dysfagii. Časté je i srdeční postižení, které může být fatální. Mohou být postiženy kosti i jakékoliv jiné vnitřní orgány, to může vést k úbytku na váze a horečkám, což může komplikovat potenciálně mutilující zánětlivou polyartritidu.

Průběh a prognóza

Kožní forma retikulohistiocytózy může spontánně regredovat. Je možné, že difuzní kožní forma je časnou fází MRH, u které postupně dochází k rozvinutí kloubního a orgánového postižení. Vývoj u mukokutánních lézí je nejistý, mohou spontánně regredovat. U nemocných s postižením kloubů a kostí může dojít v 50 % ke stabi-

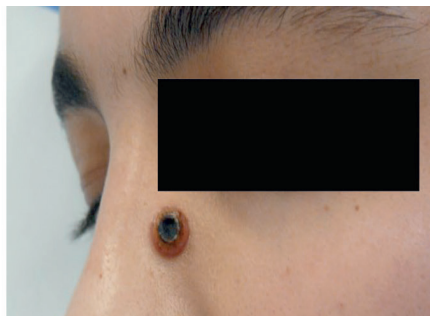
Tab. 9 Diferenciální diagnóza multicentrických retikulohistiocytóz

Nejčastější

revmatoidní artritida
dermochondrokorneální dystrofie
familiární histiocytická dermatoartróza
lipodermatoartróza
progresivní nodulózní histiocytóza

Méně časté

Farberova lipogranulomatóza
xanthoma disseminatum
lipoidní proteinóza
lepromatózní lepróza
sarkoidóza
spontánně regredující kožní mucinóza
fibroblastický revmatismus



Obř. 5 Non-LCH histiocytóza – juvenilní xantogranulom (archiv Kliniky dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno)

lizaci onemocnění a v 50 % k progresivní destrukci. Všeobecně mají lepší prognózu kožní formy. Prognóza MRH souvisí s mírou postižení osteoartikulárního aparátu, s postižením vnitřních orgánů a přítomností neoplazmatických změn.

V současné době neexistuje jednoznačný postup při léčbě MRH. Vzhledem k tomu, že MRH často spontánně regreduje, ale jsou časté i relapsy MRH, je velmi těžké posoudit efekt jednotlivých terapeutických postupů. Je znám jeden případ úspěšně léčeného pacienta leflunomidem.

NEKROBIOTICKÝ XANTOGRANULOM

U NXG nacházíme v časných stadiích indurované papulonoduly od červeno-oranžové po nařialovělou až žlutou barvu. Zasahují do dermis a podkoží. Postupně se vytvářejí plaky s jasně ohraničeným okrajem velikosti od několika centimetrů po 25 cm. V centru bývají atrofie, teleangiiektazie, střed může exulcerovat. Ve většině případů jsou projevy asymptomatické, ale může se objevit bolest či pálení v místě projevů.

Léze NXG bývají mnohočetné a postihují nejčastěji obličej, hrudník a končetiny. V 85 % je predilekční lokalizací **periorbitální oblast**. Občas může být postižena i sliznice ústní dutiny. U asi 20 % pacientů byla přítomna hepatosplenomegalie.

Systémové postižení

K NXG se může přidružit myelom, artropatie, hypertenze, neuropatie, neoplastický syndrom, primární biliární cirhóza a Gravesova-Basedowova choroba.

Vyšetření

Devadesát procent pacientů s NXG má paraproteinemii (IgG lehké řetězce κ či λ), zejména v případech, kdy je k NXG přidruženo myelom. Asi ve 40 % případů nacházíme kryoglobulinemii. Dále může být zvýšená sedimentace, neutropenie, leukopenie, anemie a snížené hodnoty CH50.

Histopatologický obraz

Patologické změny jsou zastíženy v dermis a subcutis a jsou charakterizovány obvykle nápadnými zónami hyalinní nekrobiózy a granulomatózními ložisky složenými z histiocytů, pěnitých buněk a obrovských mnohojaderných buněk (tj. Toutonovy buňky a mnohojaderné buňky typu z cizích těles).

Ultramikroskopicky pozorujeme buňky bohaté na lipidové kapičky, cholesterolové pláty a myeloidní tělíška, podobají se buňkám u JXG.

Diferenciální diagnostika

Viz tabulka 10.

Komplikace

Periorbitální postižení u NXG může vést k očním komplikacím, jako je například lagoftalmus, konjunktivitida, keratitida, skleritida, uveitida, korneální ulcerace, až ke ztrátě vizu. Dále se může vyskytnout nauzea, zvracení, epistaxe, bolesti zad, Raynaudův fenomén.

Průběh a prognóza

NXG je chronické progredující onemocnění. Prognóza onemocnění je nejasná. Záleží na tom, zda je postižena jen kůže či i jiné orgány, a na tom, zda jsou či nejsou k onemocnění přidruženy nádory, jako například mnohočetný myelom.

SINUSOVÁ HISTIOCYTÓZA S MASIVNÍ LYMFADENOPATIÍ (ROSAIOVA-DORFMANOVA NEMOC)

SHML je benigní onemocnění postihující převážně krční uzliny. Kožní projevy nacházíme asi u 10 % nemocných.

Kožní nález má polymorfní charakter. Mohou se objevit žlutavé makuly, červenohnědé papuly či plaky a noduly, na kterých se mohou tvořit eroze nebo ulcerace. V jednom případě byly popsány tuhé fialové kožní noduly a tumory i 10 cm v průměru, ale obvykle jsou projevy menšího charakteru, jsou mnohočetné, nepravidelně rozestě po kožním povrchu a asymptomatické. Periokulární postižení SHML se může projevit indurací očních víček. Kožní léze mohou být prvním a jediným projevem onemocnění. Typickým znakem tohoto onemocnění je masivní **bilaterální cervikální lymfadenopatie**, obvykle nebolestivá. Méně často bývají postiženy axilární, mediastinální, inguinální či preaurikulární lymfatické uzliny.

Systémové postižení

Onemocnění je často doprovázeno horečkou. Mímouzlinové projevy onemocnění se vyskytují asi ve 25 % případů. Jedná se zejména o postižení oka, horních cest dýchacích, jater, sleziny, varlat, skeletu a nervového systému. Postižení GIT je vzácné.

Vyšetření

Obvykle bývá zvýšená sedimentace, leukocytóza s neutrofilii a polyklonální hypergamaglobulinemie. Méně často se setkáváme s mírnou anemií (60 %), lymfopenií, zvýšenými titry EBV. CT po podání kontrastní látky ozřejmí lymfadenopatii.

Histopatologický obraz

Difuzní dermální infiltrát s predominancí velkých polygonálních histiocytů s vezikulárním jádrem a hojnou bledou cyto-

Tab. 10 Diferenciální diagnóza nekrobiotického xantogranulomu

Nejčastější

granuloma anulare
necrobiosis lipidica
xanthoma disseminatum
multicentrická retikulohistiocytóza

Méně časté

juvenilní xantogranulom
hyperlipidemický xantom


Tab. 11 Diferenciální diagnóza sinusové histiocytózy s masivní lymfadenopatií

Nejčastější abscesy Hodgkinova choroba tuberkulóza
Méně časté sarkoidóza leukemie AIDS

plazmou. Některé histiocyty mohou být pěníte, mnohojaderné či vykazovat obě tyto charakteristiky. Histiocyty někdy mohou vytvářet shluky připomínající sinusy lymfatických uzlin.

Obvyklá je příměs zánětlivého infiltrátu, ve kterém často dominují eozinofily. Typickým nálezem je tzv. emperipoléza (tzn. pronikání buněk do jiných buněk). Imunohistochemicky velké histiocyty exprimují S-100 protein a vykazují negativní reakci s CD1a.

V elektronovém mikroskopu je většina histiocytů bohatá na fagosomy a může obsahovat shluky čárkovitých tělísek.

Diferenciální diagnostika

Viz tabulka 11.

Komplikace

Orgány postižené primární extranodální SHML zahrnují kůži, měkké tkáně, nosní dutiny a paranazální sinu, oči (bilaterální přední granulomatózní uveitida), očníci, kosti (může vést k chronické artritidě kotníků), CNS (napodobuje neurofibromatózu, meningeom, pachymeningitidu) a slinné žlázy. GIT bývá postižen nejméně často (existují pouze tři případy primární pankreatitidy u SHML). Infekce, jako např. HIV a CMV, mohou působit synergicky, a přispívat tak k rozvoji fatálních komplikací.

Průběh a prognóza

Ve většině případů má onemocnění benigní průběh a tendenci ke spontánní regresi v průběhu několika měsíců až let. Zpravidla dochází k regresi nejprve extranodálních projevů, avšak adenopatie může přetrvávat i řadu let. Pokud jsou přítomny imunologické abnormality, onemocnění má horší průběh.

Terapie

Většina forem NLCH, například JXG, nevyžaduje žádnou terapii vzhledem k tomu, že se jedná o benigní, asymptomatické formy onemocnění s tendencí ke spontánní regresi. Terapeutické řešení vyžadují XD, ECD, MRH, NXG a SHML, terapeutické možnosti jsou však omezené a často neúspěšné.

Terapie XD bývá zpravidla neúspěšná. Podává se vazopresin k léčbě přidruženého diabetes insipidus. Pokud má onemocnění obzvláště mutilující průběh, je možná paliativní terapie (radioterapie, kryoterapie, kortikoidy či chemoterapie).

Terapie MRH. Také pokusy o terapeutické zvládnutí MRH jsou často neúspěšné. Obtíže trochu zmírňuje protizánětlivá medikace v podobě nesteroidních antiflogistik (aspirin, indometacin, pyrazolam). Celková kortikoidní terapie může být účinná v případě kloubního postižení, efekt však většinou bývá krátkodobý. Je znám jeden případ onemocnění s výraznou reakcí na pulzní terapii dexametazonem. Monoterapie azatioprinem je neúčinná, avšak v kombinaci s prednisolonom může mít příznivý efekt jak na kožní, tak i na kloubní projevy. Antimitotická terapie (cyklofosfamid a chlorambucil) vedla k regresi onemocnění jen u několika málo pacientů. Neefektivnější se zdá být terapie p. o. podávaným metotrexátem. Také u terapie etanerceptem byl popsán dobrý efekt jak na kožní, tak kloubní obtíže. V případě pouze několika solitárních lézí je možné chirurgické řešení.

Terapie NXG. Částečně účinná může být celková intermitentní kortikoidní terapie. Nízké dávky chlorambucilu či melfalanu mohou vést k remisi paraproteinemie a kožních projevů, na možný vývoj mnoho-

četného myelomu nemají bohužel žádný vliv. Dočasný ústup kožních obtíží byl pozorován i po radioterapii a plazmaferéze. **Terapie SHML.** Terapie zpravidla není nutná vzhledem ke spontánní regresi onemocnění. V ojedinělých případech, kdy dochází k útlaku důležitých struktur či orgánů, je možná systémová kortikoidní terapie.

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

Literatura

- ABLA, O., JACOBSEN, E., PICARSIC, J., et al.** *Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease.* Blood, 2018, 131, p. 2877–2890.
- ADAM, Z., SZTURZ, P., ĎURAŠ, J., et al.** *Léčba histiocytózy z Langerhansových buněk kladribinem dosáhla u 9 z 10 dospělých pacientů dlouhodobé kompletní remise.* Klin Onkol, 2012, 25, p. 255–261.
- ADAM, Z., SZTURZ, P., KREJČÍ, M., et al.** *Kožní a mimokožní projevy histiocytózy z Langerhansových buněk v obrazech.* Čes Dermatovenerol, 2011, 2, p. 22–27.
- BAJČIOVÁ, V.** *Primární nádory kůže a postižení kůže v dětské onkologii.* Čes Dermatovenerol, 2014, 4, p. 241–248.
- BERRER, ML., MERAD, M., ALLEN, CE.** *Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to histiocytosis X?* Br J Haematol, 2015, 169, p. 3–13.
- CLASSEN, CF., MINKOV, M., LEHRNBECHER, T.** *The non-Langerhans cell histiocytoses (rare histiocytoses) – clinical aspects and therapeutic approaches.* Klin Padiatr, 2016, 228, p. 294–306.
- FITZPATRICK, TB., GOLDSMITH, LA., KATZ, SI., et al.** *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th edition.* The McGraw-Hill Companies, 2012, 148, p. 1795–1808.
- GOLDSMITH, LA., KATZ, SI., GILCHREST, BA.** *Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed.* New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1999: p. 1782–1795.
- HRŮZA, J.** *Xanthoma disseminatum with diabetes insipidus.* Česk Dermatol, 1964, 39, p. 153–155.
- JOLIE KROOKS, BS., et al.** *Langerhans cell histiocytosis in children.* J Am Acad Dermatol, 2018, 78, p. 1035–1044.
- MOTTL, H.** *Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí a dospívajících.* Vnitř Lék, 2010, 56, p. 64–73.

MUDr. Kateřina Konášová, MUDr. Tereza Sýkorová

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

e-mail: katerina.konasova@bulovka.cz, t.sykorova@outlook.com

Jak důležité je pro
Adama PASI 100?

Kynthoutr

Hydratační

Čistě sebevědomí

Průmyslové řešení, které vám pomůže udržet si
svěží a zdravou pleť. Je to řešení pro všechny
typy pleti, které vám pomůže udržet si
svěží a zdravou pleť.

LEO

Rychlý nástup účinku¹

Vysoká míra zhojení²

Dlouhodobý účinek³

Čistě sebevědomí

1 Rychlý nástup účinku: Po aplikaci Kynthoutru se pleť okamžitě cítí svěžší a hydratovanější. Účinek je patrný již po několika minutách. **2** Vysoká míra zhojení: Kynthoutr pomáhá rychleji zhojit drobné rány a podrážeky, čímž snižuje riziko infekce. **3** Dlouhodobý účinek: Pravidelná aplikace Kynthoutru pomáhá udržet pleť dlouhodobě svěží a zdravou.

4 Kynthoutr je vhodný pro všechny typy pleti, včetně citlivé a suché pleti. Používejte Kynthoutr dvakrát denně, ráno a večer, po umytí pleti.

LEO

Kynthoutr, LEO, Kynthoutr, Kynthoutr, Kynthoutr



Mykoplazmózy, ureoplazmózy

Sleha R.

Salavec M., Louda M., Boštková V., Janovská S., Boštík P.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 3, s. 165–170

SOUHRN

Mykoplazmata jsou unikátní prokaryotní mikroorganismy, schopné samostatného růstu mimo hostitelskou buňku. Uvedená skupina bakterií zahrnuje i významné patogenní druhy, vyvolávající infekce lidského respiračního a urogenitálního traktu. Zejména v posledních letech je zaznamenán zvýšený zájem o mykoplazmata, a to především díky zlepšeným znalostem o jejich podílu na patogenезi řady infekčních či autoimunitních onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

mykoplazmata • terapie • rezistence • antibiotika • kultivace

SUMMARY

Sleha R., Salavec M., Louda M., Bostikova V., Janovska S., Bostik P. Mycoplasmosis, ureoplasmosis

Mycoplasmas are unique prokaryotic microorganisms capable of independent growth outside the host cell. This group of bacteria also includes important pathogenic species causing infections of the human respiratory and urogenital tract. Particularly in recent years there has been an increased interest in mycoplasmas, mainly due to improved knowledge of their contribution to the pathogenesis of many infectious or autoimmune diseases.

KEY WORDS

mycoplasmas • therapy • resistance • antibiotics • cultivation

HISTORIE

První mykoplazmata byla v souvislosti s onemocněním u člověka izolována v roce 1937. Jednalo se pravděpodobně o *M. hominis*, vykultivované z abscesu Bartholinovy žlázy. Během následujících let byly identifikovány i další druhy mykoplazmat schopné vyvolat onemocnění u lidí, jako jsou *M. pneumoniae* (původně označované jako PPLO [pleuropneumonia-like organism,

1944], *M. fermentans* (1952) nebo *M. genitalium* (1980, první organismus s popsáním syntetickým genomem na světě – J. Craig Center Institute JCVI-01). V roce 1954 pak byla od mužů s negonokokovou uretritidou izolována první ureaplazmata. Jednalo se o bakterie podobné mykoplazmatům, které se však lišily svou morfologií, a především velikostí kolonií narostlých na živných médiích. Tyto mikroorganismy byly proto označeny jako T-forma mykoplazmat (z angl. tiny – drobný). Od roku 1974 byly T-kmeny zařazeny do nově vytvořeného rodu *Ureaplasma* jako druh *U. urealyticum* (schopnost štěpit ureu). Dva biovary ureaplazmat – *Ureaplasma urealyticum* a *Ureaplasma parvum* – jsou nyní označovány jako separátní species. Separace těchto species je možná pouze molekulárně biologickými metodami PCR. To je i důvodem řazení do jednoho názvu *Ureaplasma species*. *Ureaplasma parvum* je asi nejčastěji detekována v různých klinických vzorcích, ale *Ureaplasma urealyticum* je signifikantně větším patogenem u onemocnění typu uretridy u mužů. Termín mykoplazmata je v současné době užíván k obecnému označení mikroorganismů skupiny *Mollicutes*, tedy nejen *Mycoplasma sp.*, ale i *Ureaplasma sp.*, *Anaeroplasmata sp.* a dalších rodů. Pro infekci člověka mají význam 2 rody (genera) – *Mycoplasma* a *Ureaplasma* z čeledi *Mycoplasmataceae*.

TAXONOMICKÉ ZAŘAZENÍ

Taxonomická klasifikace mykoplazmat byla v minulosti založena na antigenních vlastnostech, případně byla k jejich rozlišení využívána metabolická aktivita. Nicméně vysoká antigenní a fenotypová podobnost mykoplazmat vedla často ke zkříženým reakcím. Moderní přístupy uplatňující se dnes při taxonomické revizi mykoplazmat proto využívají celogenomového sekvenování 16S rRNA nebo DNA-DNA hybridizace. Mykoplazmata jsou v současnosti řazena do čeledi *Mycoplasmataceae*. Tato čeleď náleží do řádu *Mycoplasmatales*, třídy *Mollicutes*. Rod *Mycoplasma* dnes zahrnuje okolo 124 druhů a 4 poddruhy. Do rodu *Ureaplasma* je v současné době řazeno 7 samostatných druhů.

MORFOLOGIE A GENETICKÁ INFORMACE

Mykoplazmata jsou nejmenší a nejjednodušší mikroorganismy schopné samostatného života mimo hostitelskou buňku. Velikost bakteriálních buněk se pohybuje v závislosti na růstových podmínkách v rozmezí 0,3–1 μm. Ve srovnání s ostatními bakteriemi jsou buňky mykoplazmat vybaveny pouze minimálním množstvím organel – plazmatickou membránou, ribosomy a bakteriálním chromosomem. Charakteristickou vlastností mykoplazmat je absence pevné (rigidní) buněčné stěny, čímž se výrazně odlišují od ostatních prokaryot. Na jejich povrchu se nachází pouze tenká třívrstevná membrána dosahující tloušťky přibližně 10 nm. Tato membrána je ze dvou třetin složena z proteinů a jednu třetinu tvoří lipidy. Významnou složkou membrány jsou dále fosfolipidy a cholesterol, který odpovídá za osmotickou integritu bakteriálních buněk.

Absence buněčné stěny je příčinou přirozené rezistence mykoplazmat na beta-laktamová antibiotika a pleomorfního charakteru bakteriálních buněk. Uvedené mikroorganismy se mohou vyskytovat ve formě tyčinek, případně oválných útvarů, až vláken různé délky. Zároveň je však tato absence buněčné stěny příčinou vyšší náchylnosti mykoplazmat k vyschnutí.

Mykoplazmata se rozmnožují podobně jako jiná prokaryota jednoduchým binárním dělením. Generační doba mezi jednotlivými děleními dosahuje v závislosti na druhu přibližně 1–2 hodin. Samotné dělení začíná replikací bakteriálního genomu, která může zaostávat za dělením cytoplazmy. Následkem toho pak vznikají mnohojaderná vlákna, která následně fragmentují na základní elementy.

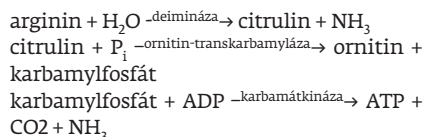
Mykoplazmata prodělala v průběhu evoluce značnou redukci svého buněčného genomu. Jejich genetická informace je uložena do centrálního chromosomu, který je tvořen cirkulární, dvouvláknovou deoxyribonukleovou kyselinou. Mykoplazmata se vyznačují nejmenší genetickou informací oproti ostatním prokaryotním buňkám. Ve srovnání s genetickou informací *Escherichia coli*, dosahuje genom mykoplazmat přibližně 1/6 její



velikosti. Příkladem je genetická informace *M. genitalium*, jehož genom patří s 580 Kbp k nejmenším vůbec.

BIOCHEMICKÉ VLASTNOSTI

Redukovaná velikost genetické informace uložené v bakteriálních buňkách je příčinou nízké biochemické a biosyntetické aktivity mykoplazmat. Současně je důvodem převážně parazitického způsobu života, zaměřeného na získávání esenciálních látek nezbytných pro existenci mykoplazmat. Mykoplazmata lze na základě jejich schopnosti využívat glukózu dělit na glykolytické a neglykolytické druhy. První skupina, kam patří *M. genitalium* nebo *M. pneumoniae*, získává energii hydrolýzou glukózy. Neglykolytická mykoplazmata pak využívají jako zdroj energie L-arginin (*M. hominis*), jež stěpí cestou:



Ureaplazmata tvoří samostatnou skupinu získávající až 95 % energie ve formě adenosintrifosfátu (ATP) hydrolýzou močoviny prostřednictvím enzymu ureázy. Zbýlých 5 % tvorby ATP je pravděpodobně výsledkem substrátové fosforylace.

močovina $\xrightarrow{\text{-ureáza}} \text{CO}_2 + \text{NH}_3$
Výsledkem metabolismu uvedených substrátů je energie ve formě ATP, amoniak či organické kyseliny a oxid uhličitý. Změna pH v okolí množících se buněk bakterií postupně vytváří nepříznivé podmínky pro jejich existenci. Přidáním vhodného acidobazického indikátoru (např. fenolová červec) do kultivačních médií lze růst mykoplazmat vizualizovat.

CITLIVOST K VNĚJŠÍM PODMÍNKÁM

Mykoplazmata jsou aerobní (*M. pneumoniae*) nebo fakultativně anaerobní mikroorganismy, vyžadující přítomnost 5–15 % CO₂ v atmosféře při jejich kultivaci na pevných půdách. Optimální inkubační teplota pro mykoplazmata je 36–37 °C.

Mykoplazmata jsou citlivá na vyschnutí, příčinou je již zmíněná absence buněčné stěny. Teploty nad 60 °C a UV záření mykoplazmata spolehlivě inaktivují.

ANTIGENNÍ STRUKTURY A FAKTORY VIRULENCE

Mezi nejdůležitější antigeny a současné faktory virulence mykoplazmat patří ad-

hezivní struktury na povrchu jejich membrány. Jedná se zejména o proteiny nebo lipoproteiny, umožňující mykoplazmatům přilnutí na povrch hostitelských buněk. Jako příklad takovýchto antigenů lze uvést MgpB (P140) u *M. genitalium* nebo P1 a P30 adhezín *M. pneumoniae*. Podobnou funkci plní i takzvaný Vaa (variable adherence-associated adhesin) protein, P120 a P80 u *M. hominis* nebo jiné antigeny ze skupiny LMPs (z angl. lipid associated membrane proteins). Nejvýznamnějším antigenem prokázaným u *U. urealyticum* je takzvaný MBA (z angl. multiple banded antigen) lipoprotein. Vysoká variabilita ve struktuře povrchových adhezínů umožňuje mykoplazmatům unikat účinkům imunitního systému hostitelského organismu a vyústit v případy perzistentní infekce (obr. 1). Dalším faktorem virulence je schopnost produkce oxidových nebo superoxidových radikálů popsána dříve u *M. pneumoniae*, indukující oxidativní stres na postižených epitelích. Neméně důležitým faktorem virulence je ureázová aktivita *U. urealyticum*. Amoniak vznikající v důsledku hydrolýzy močoviny navozuje lokální cytotoxický efekt. Ureaplazmata dále produkují IgA-proteázu degradující slizniční vrstvu IgA imunoglobulinů, což jim následně usnadňuje kolonizaci mukózních povrchů v urogenitálním ústrojí. V souvislosti s ureaplazmaty byla již dříve zaznamenána tvorba fosfolipáz A a C a nukleáz. Fosfolipázová aktivita *U. urealyticum* je pravděpodobně odpovědná za indukci předčasných porodů nebo spontánních potratů u lidí. Příčinou je hydrolýza placentárních fosfolipidů a následná produkce volné arachidonové kyseliny stimulující tvorbu prostaglandinů. Mykoplazmata jsou dále schopna aktivovat makrofágy a lymfocyty nebo stimulovat tvorbu cytokinů.

U některých kmenů *U. urealyticum* izolovaných ze zánětlivých procesů byla rovněž prokázána schopnost tvorby biofilmů. Ty mohou být příčinou selhání antimikrobiální terapie. V minulosti byla zaznamenána zvýšená odolnost kmenů tvořících biofilmy vůči erytromycinu a chinolonům. Biofilmy zvyšují rovněž odolnost ureaplazmat vůči působení imunitního systému hostitele, a mohou tak souviset s častým chronickým průběhem mykoplazmatových infekcí.

Ačkoliv jsou mykoplazmata obecně považována za extracelulární organismy, je jejich intracelulární lokalizace považována za jeden z dalších potenciálních faktorů virulence. V minulosti byl tento jev pozorován u takzvaných „AIDS asociovaných mykoplazmat“ jako například

M. penetrans, dále *M. pneumoniae* a *M. genitalium*. Díaz-García et al. (2006) potvrdili intracelulární výskyt *M. hominis* ve spermatocytech. Intracelulární lokalizace umožňuje mykoplazmatům unikat působení imunitního systému hostitelského organismu. Může současně souviset s častým chronickým průběhem infekcí a být příčinou zvýšené odolnosti mykoplazmat k antimikrobiálním látkám. Zaznamenána byla rovněž schopnost *M. hominis* pronikat a množit se uvnitř jiného venerického patogenu, a to *Trichomonas vaginalis*. Tato spojitost mezi oběma mikroby může být ukázkovým příkladem kooperace výhodné pro patogeny.

EPIDEMIOLOGIE

Mykoplazmata se mohou frekventovaně vyskytovat na sliznici nosohltanu nebo genitálního ústrojí jako komenzalové. Z celkového počtu 18 druhů izolovaných u lidí jsou jako patogenní považována pouze některá. Do této skupiny patří zejména *M. pneumoniae*, a dále pak skupina genitálních mykoplazmat, mezi něž řadíme *M. genitalium*, *M. hominis* a *U. urealyticum*. *M. pneumoniae* je původcem 40 % komunitních pneumonií u dětí starších 5 let. Prevalence *M. genitalium* je udávána v rozmezí 1–6 %, pro *M. hominis* 5–15 % a 20–40 % pro *U. urealyticum*. Vyšší výskyt genitálních druhů mykoplazmat v populaci je závislý na řadě faktorů, jako jsou pohlaví, věk, počet sexuálních partnerů nebo sociálně-ekonomický status.

Šíření *M. pneumoniae* probíhá vzdušnou cestou kontaminovaným aerosolem. K přenosu genitálních druhů mykoplazmat dochází zejména přímou cestou, kontaktem sliznic. Nejčastěji se jedná o horizontální přenos při pohlavním styku. Možný je rovněž i vertikální přenos při průchodu porodními cestami v průběhu porodu. Vzácněji byly popsány i případy přenosu infekce vyvolané *M. hominis* nebo *U. urealyticum* na příjemce během orgánové transplantace. Rizikové jsou zejména zásahy v oblasti urogenitálního systému (ledviny), ale i srdce, plic nebo slinivky břišní. Dále byly oba druhy vykultivovány ze sliznice respiračního ústrojí.

PATOGENEZE

Mykoplazmata jsou obligátní parazité. Prostřednictvím adhezínů proteinové povahy se nejprve přichytí na povrch hostitelských buněk, které jsou následně poškozovány produkty jejich metabolismu i hydrolytickými enzymy. Plastický charakter membrány mykoplazmat napomá-

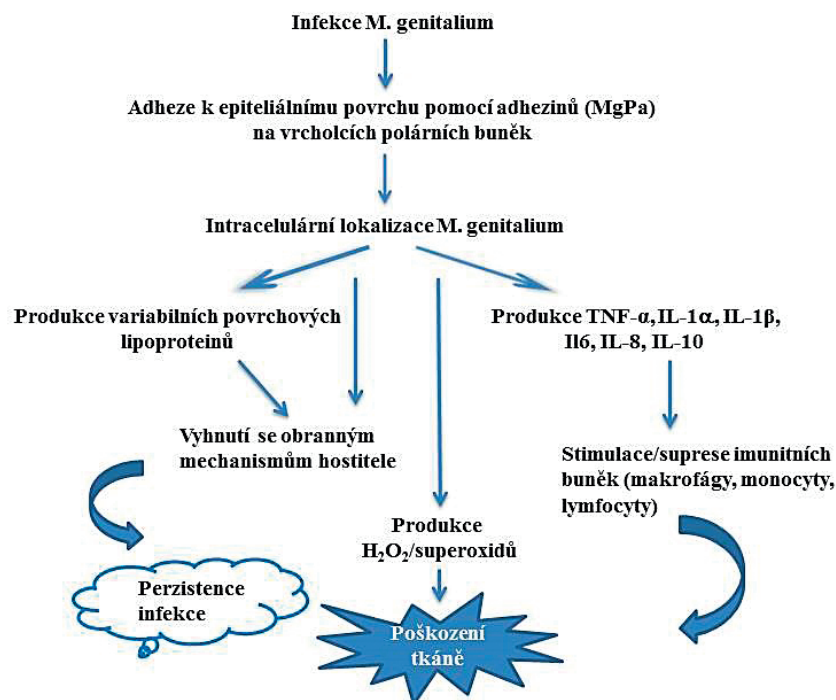


há jejich těsnějšímu přilnutí k membráně hostitelské buňky, která je následně ochuzována o esenciální látky, jako jsou aminokyseliny, cholesterol, vitamíny a jiné pro mykoplazmata nezbytné růstové faktory. Epitely s oslabenými buňkami jsou pak citlivější k rozvoji infekčního zánětu i pro další mikroorganismy. *M. genitalium* je schopno obejít imunitní systém hostitele díky antigenním variacím, modulaci imunity a snadno dochází vzniku rezistence na antimikrobiální látky, což může vést k rozvoji perzistentní infekce (obr. 1). K poškození hostitelského organismu dochází i v důsledku cytotoxického působení amoniaku, který vzniká při metabolických procesech neglykolytických mykoplazmat a ureaplazmat. Významný je rovněž podíl imunitního systému. *U. urealyticum* mohou stimulovat tvorbu prozánětlivých cytokinů, zejména interleukinu IL-1 β a prostaglandinu E2, které jsou rizikovým faktorem pro indukci předčasného porodu u těhotných žen. V souvislosti s *M. hominis* byla pozorována schopnost navodit produkci IL-23 dendritickými buňkami. Tvorba uvedeného interleukinu může souviset s autoimunitními chorobami pozorovanými v souvislosti s *M. hominis*.

ONEMOCNĚNÍ VYVOLANÁ MYKOPLAZMATY

UROGENITÁLNÍ INFEKCE

Nejvýznamnějším původcem infekcí urogenitálního traktu je *M. genitalium*. Tento obligátní patogen je frekventovaně prokazován u mužů s akutní i chronickou negonokokovou uretritidou, s prevalencí pohybující se mezi 10–30 %. *M. genitalium* je u mužů dále spojováno s balanopostitidou a prostatitidou. Infekce *M. genitalium* u žen se většinou klinicky manifestuje vaginálním výtokem, cervicitidou nebo zánětem v oblasti pánve. Tyto infekce mohou až u 75 % případů probíhat asymptomaticky, přičemž mohou být etiologickým faktorem tubární sterility. Infekce *M. genitalium* v průběhu těhotenství jsou rovněž rizikovým faktorem spontánních potratů a předčasných porodů. Ostatní druhy genitálních mykoplazmat jako *M. hominis* a *U. urealyticum* jsou považovány za podmíněně patogenní bakterie, podílející se na infekcích lidského urogenitálního traktu. Jejich přítomnost v genitálním ústrojí žen je uváděna zejména v souvislosti s bakteriální vaginózou, kdy u více než poloviny žen s bakteriální vaginózou byla prokázána přítomnost uvedených mykoplazmat. Oba mikrobiální druhy jsou mimo jiné izolovány i v souvislosti s komplikacemi v oblasti genitálního ústrojí žen, jako jsou cervicitidy nebo zánětlivá



Obr. 1 Rozvoj perzistentní infekce mykoplazmaty, obrázek podle (5)

onemocnění v oblasti pánve. Přítomnost *M. hominis* a *U. urealyticum* v urogenitálním traktu těhotných žen představuje rizikový faktor vzniku porodních a poporodních komplikací. Genitální mykoplazmata jsou častými mikroorganismy identifikovanými v plodové vodě žen s předčasným porodem, prezentující se předčasným odtokem plodové vody mezi 24. a 37. týdnem těhotenství. Jejich výskyt je dále dáván do souvislosti se spontánními potraty, porody mrtvých plodů, předčasnými porody, nízkou porodní hmotností a perinatální morbiditou a mortalitou novorozenců. U žen bylo dokumentováno až 40–75 % symptomatických případů. Příznaky se vztahem k ascendentní infekci cervixu a uretry lze očekávat v případech:

- většího a alterovaného vaginálního výtoku (< 50 %),
- dysurie (30 %),
- intermenstruálního či postkoitálního krvácení nebo menoragie.

Výskyt obou bakteriálních druhů v mužském urogenitálním ústrojí je uváděn nejčastěji v souvislosti s negonokokovými uretritidami a jejich komplikacemi. Bolest v podbříšku (< 20 %) evokuje podezření na zánětlivé pánevní onemocnění (PID). U mužů zjišťujeme až 70 % symptomatických forem (uretritida) s dysurií, s výtokem, zarudlým ústím uretry, výjimečně s šířením až k postižení prostaty a nadvarlat a možností vzniku takzvané

SARA (sexually acquired reactive arthritis). V souvislosti s těmito záněty je zaznamenán vyšší výskyt zejména *U. urealyticum*, dosahující až 29 %, oproti 1 % pro *M. hominis*. Oba druhy jsou dále izolovány od pacientů s akutní epididymitidou. Frekventovaně prokazovány jsou i u chronických prostatitid. Barykova et al. (2011) prokázali vysoké zastoupení obou druhů v prostatické tkáni, kdy v 15,6 % vzorcích potvrdili přítomnost *M. hominis* a v 0,8 % *U. urealyticum*. Autoři současně zmiňují potenciální souvislost mezi jejich výskytem a karcinomem prostaty.

EXTRAGENITÁLNĚ LOKALIZOVANÉ INFEKCE

Nejčastějším původcem uvedené skupiny infekcí u lidí je z řad mykoplazmat *M. pneumoniae*. Onemocnění vyvolané tímto mikroorganismem běžně začíná jako tracheobronchitida, která může až v jedné třetině případů přerůst v pneumonii. Onemocnění se vyskytuje běžně u dětí mladších 5 let, avšak výskyt i v ostatních věkových kategoriích není neobvyklý. Mimo postižení respiračního systému mohou být infekce *M. pneumoniae* doprovázeny i neurologickými komplikacemi, myokarditidou či kožním exantémem. Uvedené agens je současně příčinou akutní astmatické exacerbace u 20 % astmatiků. Původci infekcí lokalizovaných mimo urogenitální trakt mohou být vzácněji i zástupci genitálních mykoplazmat, zejména



pak *M. hominis* a *U. urealyticum*. Uvedené infekce se vyskytují především u novorozenců nebo pacientů s oslabenou imunitou (transplantace, imunosuprese, autoimunitní onemocnění) a jsou spojeny s vyšší novorozeneckou morbiditou a mortalitou. Infekce novorozenců vznikají v důsledku přenosu *M. hominis* a *U. urealyticum* z matky na novorozence při průchodu porodními cestami. Vertikální přenos je zaznamenáván v závislosti na gestačním stáří až u 30 % novorozenců pro *M. hominis* a 88 % pro *U. urealyticum*. Tento výskyt je asociován s neonatálním syndromem systémové zánětlivé odpovědi a pravděpodobně i bronchopulmonální dysplasií. Taylor-Robinson (1996) uvádí *M. hominis* jako původce horeček, syndromu respirační tísně a pneumonií novorozenců. Ve vzácných případech byly zaznamenány i infekce centrální nervové soustavy. V souvislosti s *M. hominis* byly dále zaznamenány případy abscesů, systémových infekcí a infekcí ran u pacientů po chirurgickém zákroku. Rizikové z hlediska těchto infekcí jsou zejména zásahy v blízkosti urogenitálního systému. Marini et al. (2008) informovali o infekci chirurgické rány u pacientky po transplantaci cévního štěpu. Potenciálním rizikem jsou i infekce očních sliznic *M. genitalium*, které nebyly doposud systémově prostudovány.

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

Laboratorní diagnostika urogenitálních mykoplazmat spočívá zejména v přímém průkazu původce v klinickém materiálu metodami kultivačními nebo molekulárně biologickými. V případě *M. pneumoniae* jsou široce rozšířené i metody sérologické.

VYŠETŘOVANÝ MATERIÁL

K průkazu urogenitálních mykoplazmat jsou nejčastěji odebírány stěry z děložního hrdla žen, výtěry z močové trubice a ejakulát u mužů. K vyšetření je možno dále užít plodovou vodu, bioptický materiál nebo moč. U mykoplazmových infekcí lokalizovaných mimo urogenitální systém se vyšetřuje krev, likvor, bronchoalveolární laváž, stěr ze spojivkového vaku, synoviální tekutina nebo sputum.

Vzhledem k citlivosti mykoplazmat k podmínkám vnějšího prostředí je nezbytné materiál, určený zejména ke kultivačnímu vyšetření, zasílat v transportním médiu, případně provést kultivační vyšetření bezprostředně po odběru.

MIKROSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ

Buňky mykoplazmat nelze vzhledem k jejich malé velikosti pozorovat klasickou světelnou mikroskopií. Ke studiu jejich

buněčné morfologie se proto využívá elektronového mikroskopu. Světelné mikroskopické techniky se uplatňují při pozorování morfologie kolonií mykoplazmat narostlých na pevných půdách.

KULTIVAČNÍ NÁROKY A RŮSTOVÉ VLASTNOSTI

Mykoplazmata patří vzhledem ke zvýšeným nutričním požadavkům mezi obtížně kultivovatelné mikroorganismy. Pro jejich úspěšné pěstování je proto nezbytné užít komplexní kultivační média.

Základní půdou pro kultivaci mykoplazmat je takzvaný PPLO bujón nebo agarová půda. Tato média jsou složena z hovězí mozko-srdcové infuze doplněné peptonem. Agarové půdy obsahují navíc přibližně 1–1,4 % kvalitního agaru. Tekuté i pevné půdy jsou dále obohacovány koňským sérem a kvasnicovým extraktem. Koňské sérum slouží jako zdroj bílkovin, cholesterolu a nenasycených mastných kyselin nezbytných pro syntézu buněčných membrán. Kvasnicový extrakt poskytuje důležité růstové faktory, zejména vitaminy rozpustné v tucích a prekurzory pro syntézu nukleových kyselin.

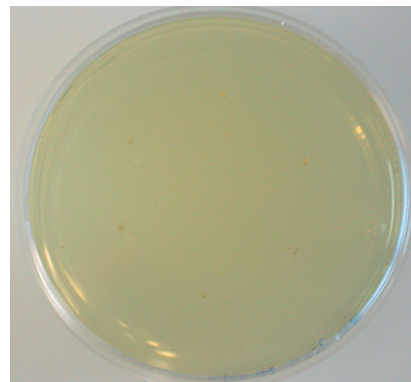
K odstranění nežádoucí mikroflóry kontaminující klinický materiál jsou do PPLO půd přidávány inhibiční složky. Jedná se například o penicilinová antibiotika, vůči nimž jsou mykoplazmata přirozeně rezistentní.

Pro vizualizaci růstu mykoplazmat jsou živné půdy dále obohacovány o specifické substráty a acidobazický indikátor – fenolovou červeň. Použitý substrát je závislý na detekovaném druhu. Pro mykoplazmata se používá arginin nebo glukóza. V případě ureaplazmat se jedná o močovinu. Štěpením uvedených substrátů vlivem růstu mykoplazmat dochází ke změně pH média, na což reaguje fenolová červeň barevnou změnou.

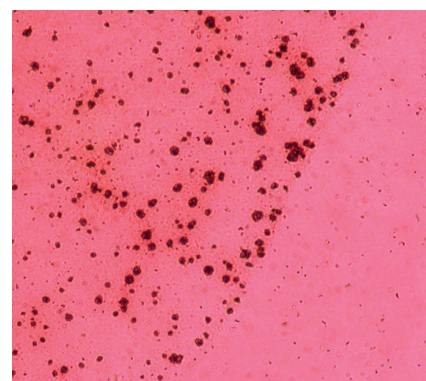
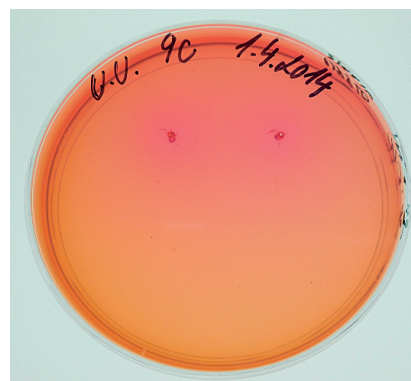
Inkubace mykoplazmat probíhá většinou v mikroaerofilním prostředí s 5 % CO₂ při 37 °C. Pozitivní nárůst je možné detekovat u rychle rostoucích mykoplazmat (např. *M. hominis*) za 2–5 dní, u pomalu rostoucích druhů je však nutná inkubace až 2 týdny (obr. 2,3).

MOLEKULÁRNĚ BIOLOGICKÉ METODY

Vedle kultivačních metod jsou v klinické praxi v diagnostice mykoplazmat rutinně využívány také molekulárně biologické



Obr. 2 Růst na PPLO agaru (A) a morfologie kolonií (B) *M. hominis* po 5denní inkubaci při 37 °C v 5% atmosféře s CO₂ při zvětšení 125× (autorem fotografií je Radek Sleha)



Obr. 3 Růst na PPLO agaru (A) a morfologie kolonií (B) *U. urealyticum* po 5denní inkubaci při 37 °C v 5% atmosféře s CO₂ při zvětšení 125× (autorem fotografií je Radek Sleha)



metody. Jejich výhodou je vyšší citlivost, a především rychlost průkazu uvedených agens ve vyšetřovaném materiálu ve srovnání s klasickým kultivačními metodami. Nevýhodou jsou naopak vyšší náklady na přístrojové vybavení a materiál.

K nejčastěji využívaným technikám z této skupiny patří zejména amplifikační metody, jako je například polymerázová řetězová reakce (PCR) a její modifikace. Principem uvedených metod je amplifikace (namnožení) nukleových kyselin specifických pro uvedené druhy a jejich následná vizualizace například prostřednictvím gelové elektroforézy. Široké uplatnění v dnešní době stále častěji nalézá i real-time PCR, jejíž předností je citlivý detekční systém zaznamenávající nárůst fluorescenčního signálu v průběhu amplifikační reakce. Metoda rovněž umožňuje kvantifikovat množství bakteriální nálože ve vyšetřovaném materiálu.

Uplatnění v diagnostice mykoplazmat mohou nalézt ostatní metody z oblasti molekulární biologie, jako jsou sekvenování nebo DNA-hybridizace.

DALŠÍ METODY IDENTIFIKACE

Velký potenciál pro diagnostiku a typizaci mykoplazmat představuje detekce molekulových spekter za užití hmotnostního spektrometru s MALDI-TOF detekcí.

Další možností pro identifikaci mykoplazmat je užití přímých a nepřímých imunologických metod zaměřených na průkaz specifických antigenů a protilátek. Zvláštní skupinu diagnostických metod tvoří takzvané inhibiční testy, především růstově-inhibiční test, nebo metabolismus-inhibiční, založené na inhibici životních funkcí mykoplazmat specifickými protilátkami. Široké uplatnění získaly serologické metody (KFR, ELISA) zejména v diagnostice *M. pneumoniae*.

Laboratorní vyšetření jsou tedy indikována v případech zjištěných následujících symptomů a rizikových faktorů:

Symptomy

- symptomy uretritidy u mužů,
- mukopurulentní cervicitida,
- cervikální nebo vaginální výtok s rizikovým faktorem pro STI,
- intermenstruální či postkoitální krvácení,
- akutní bolesti v pánvi a/nebo PID,
- akutní epididymo-orchitida u mužů < 50 let věku.

Rizikové faktory

- jakékoliv výše uvedené skutečnosti u sexuálního partnera,

- osoby s vysoce rizikovým chováním (věk < 40 let a > 3 sexuální partneři v posledním roce, více než 5 dlouhodobých a netestovaných partnerů),
- sexuální kontakt s osobami s průkazem STI nebo PID (pelvic inflammatory disease), zvláště pak osoby s prokázanou infekcí *M. genitalium*,
- před ukončením gravidity či před procedurami narušujícími cervikální bariéru.

CITLIVOST K ANTIMIKROBIÁLNÍM LÁTKÁM

Mykoplazmata jsou vzhledem k absenci buněčné stěny přirozeně rezistentní na antibiotika zasahující do její syntézy. Z tohoto důvodu je aplikace β -laktamových a cefalosporinových antibiotik neefektivní.

Nejčastější volbou při léčbě infekcí vyvolaných mykoplazmaty jsou tetracyklinová antibiotika s bakteriostatickým účinkem. Hojně využívanými antibiotiky z této skupiny jsou především doxycyklin nebo tetracyklin. V poslední době však narůstá počet hlášení o vzrůstající rezistenci vůči tetracyklinům i pro některé druhy mykoplazmat. Tetracyklinová rezistence je spojována s přítomností tetM sekvenze v genomu mykoplazmat. Tento konjugovatelný transpozon byl původně pozorován u enterokoků. Produkt tetM genu zabraňuje vazbě tetracyklinů na 30S ribosomální podjednotku. Rezistence k tetracyklinům byla prokázána u přibližně 11–19 % testovaných kmenů *M. hominis* a 2 % izolovaných kmenů *Ureaplasma* sp.

Jinou možností antimikrobiální terapie mykoplazmových infekcí jsou makrolidová antibiotika. Mechanismus jejich účinku je zacílen na syntézu proteinů, kterou blokuje prostřednictvím vazby na 23S ribosomální RNA. Široce rozšířenými jsou především azitromycin a erytromycin, užívané zejména u infekcí vyvolaných *M. genitalium*, *M. pneumoniae* a ureaplazmaty. Makrolidová antibiotika jsou naopak méně vhodná pro terapii infekcí vyvolaných *M. hominis*, vzhledem k vysoké rezistenci uvedeného mikroorganismu vůči působení 14 a 15členných makrolidů, jako jsou azitromycin a erytromycin. Tato rezistence je spojována se změnou cílového místa v důsledku mutace nebo aktivním vypuzením z bakteriální buňky takzvaným efluxem. Nicméně byl zaznamenán antimikrobiální účinek 16členných makrolidů (např. josamycinu) na izolované kmeny *M. hominis*. Rezistence *M. hominis* k azitromycinu a erytromycinu je zaznamenána až u 98 % testovaných kmenů. Oproti tomu vůči josamycinu byla rezistence pozorována pouze u 3 % kmenů *M. hominis*.

Možnou alternativou k tetracyklinům a makrolidům představují fluorochinolová antibiotika s baktericidním účinkem zaměřeným na inhibici syntézy DNA. Nevýhodou uvedené skupiny antimikrobiálních látek je však jejich vyšší toxicita. Z těchto důvodů nejsou tato antibiotika vhodná pro těhotné ženy a novorozence. Nejčastěji užívanými fluorochinolony jsou ciprofloxacin a moxifloxacin. Rezistence mykoplazmat však byla zaznamenána i u těchto léčiv. Jako jeden z možných mechanismů rezistence je uváděn i eflux, při němž dochází k vypuzení antibiotika z bakteriální buňky. Uvedený mechanismus byl prokázán například u některých izolovaných kmenů *M. hominis*.

DOPORUČENÉ LÉČEBNÉ POSTUPY INFEKCE *M. GENITALIUM* (EVROPSKÉ GUIDELINES 2016)

Terapie prvé volby nekomplikované infekce *M. genitalium* při absenci mutací vedoucích k rezistenci na makrolidy:

- azitromycin 500 mg – den 1, dále 250 mg denně – dny 2–5 (*per os*),
- josamycin 500 mg 3krát denně po dobu 10 dnů (nedostupný v ČR).

Terapie prvé volby nekomplikované infekce *M. genitalium* s rezistencí na makrolidy:

- moxifloxacin 400 mg 1krát denně po dobu 7–10 dnů (*per os*),
- optimální trvání léčby není zcela jasné, některé observační studie zjistily vyšší počet vyléčených po delší terapii cervicitid.

Terapie 2. volby nekomplikované perzistentní infekce *M. genitalium*:

- moxifloxacin 400 mg 1x denně po dobu 7–10 dnů (*per os*),
- terapie 3. volby perzistující infekce *M. genitalium* po léčbě azitromycinem a moxifloxacinem,
- doxycyklin 100 mg 2krát denně po dobu 14 dnů (eradikace u cca 30 % pacientů),
- pristinamycin 1 g 4krát denně po dobu 10 dnů (*per os*, vyžaduje striktní dodržení dávkovacího schématu).

Terapie komplikovaných infekcí *M. genitalium* (PID, epididymitida):

- moxifloxacin 400 mg 1krát denně po dobu 7–10 dnů (*per os*).

Solitromycin představuje nově vyvinutý fluoroketolid a vykazuje potentní aktivitu pro kmeny *M. genitalium* citlivé na azitromycin a do určité míry i proti kmenům rezistentním na azitromycin. Citlivost bývá rozdílná podle typu přítomné mu-



tace makrolidové rezistence. Očekáváno je dosažení až 65% hodnoty odléčených solitromycinem u kmenů rezistentních na azitromycin. V chodu jsou klinické studie terapie solitromycinem jednorázově u pacientů s kapavkou. Všechna data o solitromycinu ohledně efektu u *M. genitalium* jsou nicméně omezena.

Infekce *M. genitalium* v graviditě může být spojována se zvýšeným rizikem spontánních potratů a předčasných porodů. V těchto případech je u infekcí citlivých na léčbu makrolidy doporučena 5denní terapie azitromycinem. Výběr léku u infekcí rezistentních k makrolidům je obtížný, rizika spojená s léčbou dostupnými antibiotiky mohou převážit riziko nežádoucích komplikací gravidity. Ke zvážení bývá posunutí terapie po porodu. Plně se doporučuje observace novorozence na známky infekce, primárně příznaky konjunktivitidy a infekce respiračního traktu.

KONTROLY PO LÉČBĚ A TESTY KONFIRMACE VYLÉČENÍ

Testy kontroly negativity by měly být podle Evropských guidelines skupiny STI provedeny rutinně u všech pacientů. Je nutné počítat s vysokou prevalence rezistencí na makrolidy, ať již přítomné před zahájením léčby, či vzniklé při terapii azitromycinem. Tato evropská doporučení se liší od doporučení BASHH (British Association for Sexual Health and HIV) a doporučení CDC (Center for Disease Control, USA), kde není test kontroly negativity dopo-

ručován u asymptomatických případů. Testy kontroly negativity by neměly být provedeny dříve než 3 týdny po zahájení terapie. U nemocných odpovídajících na terapii není *M. genitalium* detekovatelný v průběhu 1 týdne u většiny pacientů, ale může se stát dočasně falešně negativním u pacientů se selhávající terapií.

PREVENCE

Ačkoliv nejsou dostupné konkluzivní studie, je velmi pravděpodobné, že důsledné užívání kondomu snižší signifikantně riziko infekce *M. genitalium*.

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

Literatura

1. RAZIN, S., YOGEV, D., NAOT, Y. *Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas*. Microbiol Mol Biol Rev, 1998, 62, p. 1094–1156.
2. JENSEN, JS., CUSINI, N., GOMBERG, M., et al. *Background review for the 2016 European guidelines on Mycoplasma genitalium infections*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30, p. 1686–1693.
3. PEREYRE, S., GORET, J., BÉBÉAR, C. *Mycoplasma pneumoniae: Current knowledge on macrolide resistance and treatment*. Front Microbiol, 2016, 7, p. 974.
4. WAITES, KB., TALKINGTON, DF. *Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen*. Clin Microbiol Rev, 2004, 17, p. 697–728.
5. SETHI, S., SINGH, G., SAMANTA, P., SHARMA, M. *Mycoplasma genitalium: an emerging sexually*

transmitted pathogen. Indian J Med Res, 2012, 136, p. 942–955.

6. KRAUSSE, R., SCHUBERT, S. *In-vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against Mycoplasma hominis and Ureaplasma ssp. isolated in Germany over 20 years*. Clin Microbiol Infect, 2010, 16, p. 1649–1655.

7. BAYRAKTAR, MR., OZEROL, IH., GUCLUER, N., et al. *Prevalence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in pregnant women*. J Infect Dis, 2009, 14, p. 90–95.

8. KACEROVSKY, M., BAUDYS, L. *Preterm premature rupture of membranes and Ureaplasma urealyticum*. Ceska gynekol, 2008, 73, p. 154–159.

9. RAO, R., GHANAYEM, N., KAUFMAN, B., et al. *Mycoplasma hominis and Ureaplasma species brain abscess in a neonate*. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21, p. 1083–1085.

10. ZDRODOWSKA-STEFANOW, B., KLOSOWSKA, WM., OSTASZEWSKA-PUCHALSKA, I., et al. *Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infection in women with urogenital diseases*. Adv Med Sci, 2006, 51, p. 250–253.

11. PEREYRE, S., SIRAND-PUGNET, P., BEVEN, L., et al. *Life on arginine for Mycoplasma hominis: Clues from its minimal genome and comparison with other human urogenital mycoplasmas*. PLoS Genet, 2009, 5, e1000677.

12. BROWN, RJ., CHALKER, VJ., SPILLER, OB. *Mycoplasma hominis variable adherence-associated antigen: A major adhesin and highly variable surface membrane protein*. Adv Microbiol, 2014, 4, p. 736–746.

13. DANDO, SJ., NITSOS, I., KALLAPUR, SG., et al. *The Role of the multiple banded antigen of Ureaplasma parvum in intra-amniotic infection: Major virulence factor or decoy?* PLoS ONE, 2011, 7, e29856. doi:10.1371/journal.pone.0029856.

¹Mgr. Radek Sleha, Ph.D., ²doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc., ³MUDr. Miroslav Louda, Ph.D., ¹prof. RNDr. Vanda Bošticková, Ph.D., ¹Mgr. Sylva Janovská, Ph.D., ¹prof. MUDr. Pavel Boštický, Ph.D.
e-mail: radek.sleha@unob.cz

¹Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Katerda epidemiologie

²Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika nemocí kožních a pohlavních

³Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Urologická klinika

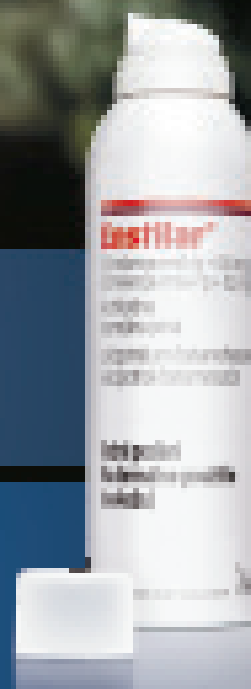
Eosifilar[®]
Inovativní léčiva pro psoriázu
a ekzém

Inovativní
kožní péče



Efektivní terapie psoriázy

- Vysoká účinnost^{1,2}
- Rychlý nástup účinku³
- Pohodlná aplikace



1 Vysoká účinnost: Studie s Eosifilarem ukázaly, že po 4 týdnech léčby došlo k významnému snížení počtu psoriatických plaků a zlepšení kvality života pacientů. Účinnost byla potvrzena v randomizované kontrolované studii srovnávající Eosifilar s placebem.

2 Rychlý nástup účinku: Pacienti začali zaznamenávat zlepšení svých kožních příznaků již po prvním týdnu aplikace Eosifilaru. Účinnost byla potvrzena v randomizované kontrolované studii srovnávající Eosifilar s placebem.

3 Pohodlná aplikace: Eosifilar je dostupný v formě spreje, což umožňuje snadnou a rychlou aplikaci na postižené části těla. Účinnost byla potvrzena v randomizované kontrolované studii srovnávající Eosifilar s placebem.

LEO

LEO Pharma s.r.o., Šumavská 78/1-871, 1-87-88 Praha 4

The use of biological agents in the therapy of psoriasis vulgaris – an overview

Marques E.

Paluch Z., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 3, s. 172–179

SUMMARY

Marques, E., Paluch, Z., Hercogova, J. The use of biological agents in the therapy of psoriasis vulgaris – an overview

Psoriasis is a global disease affecting up to 4,8% across the globe and causing significant impairment of quality of life, disfiguring morbidity, and even mortality. The first therapies consisted only of old natural ointments, but with time, these have been substituted by advanced potent drugs. In the last decades, as the immunological pathways of the disease are being unveiled, the development of powerful but selective biological drugs targeting these immune pathways became possible. These have raised hopes that complete remission may be possible, even when all other previous therapies have failed. In this review, we will shortly present some of the latest data available on the treatment of psoriasis by biological agents.

KEY WORDS

psoriasis • biological therapy

PSORIASIS

It was only in the 18th century that Willan first described psoriasis. At first, lepra and psoriasis were poorly differentiated but was Hebra that in 1863 finally defined it as a distinct entity, as we know it today.⁽¹⁾ Derived from the Greek “psora” which means “itch”, this chronic, non-infectious inflammatory skin disorder affects about 0,6% to 4,8% of the world’s population. Variations in prevalence are seen according to countries’ latitude, studies have shown that psoriasis is significantly less prevalent in countries closer to the equator line.^(2, 3) Limited epidemiological studies pertaining to psoriasis and races have been carried out, nevertheless data suggests an

higher prevalence of the disease among Caucasians, when compared to non-Caucasians.⁽⁴⁾ No clear gender predilection has been observed among sexes.^(3, 5, 6) Regarding the age of onset, psoriasis can literally begin at any age; it is known, however, that children are less commonly affected. There seem to be two peaks for the age of onset of the disease: the early one between 30 and 39 years and the later one between the ages of 50 and 69 years of age.⁽³⁾

Despite the fact that it is rarely life-threatening, psoriasis can severely impair one’s quality of life: concomitant anxiety and depression are not uncommon, treatments are costly, long-lasting and time-consuming. Evidently, the severity of the disease is directly proportional to its economical and social impact, and without a doubt, these are indissociable. Patients who have higher severity indexes perceive more interferences with work activities and therefore are more likely to generate lower incomes.⁽⁷⁾ This economical impact is not, however, restricted to families themselves, it is also costly to the health care systems of each country – a recent study in the United States of America have concluded that, all summed up, annual expenses with psoriasis can reach up to \$25796/patient per year or a total of \$135 billion for everyone with the disease.⁽⁸⁾ Psoriasis is considered to be a multifactorial disease, with an unquestionable genetic component interacting with some environmental factors.⁽³⁾ Studies including families in which either one or both parents had the disease have shown that if one parent has psoriasis, there is a 28% chance for the child to develop this condition; if both parents are affected, then the chance rises up to 65%; contrastingly, if none of the child’s parents have this skin disease, there is only a 4% chance of

developing psoriasis. Genetic researches have established strong associations between the disease and those who are HLA (human leukocyte antigen) B13, -B13, -B17, -B39, -B57, -Cw6, or -DR7 positive.⁽⁹⁾ From those seven HLA types, patients who are HLA-Cw6 positive have a worse prognosis: HLA-Cw6 positivity is associated with early onset of the disease, guttate eruptions, and increased severity (yet, such associations are sometimes seen in Cw6 negative patients).⁽¹⁰⁾ Environmental factors are various and can trigger the disease at any time; these include physical trauma (Koebner phenomenon), meaning that an injury to the epidermis may trigger a cytokine cascade and cause psoriatic lesions: examples of trauma include bites, tattoos, excoriations, and others.⁽¹¹⁾ Also, the association between B-haemolytic streptococcus infections and the guttate form of the disease is nowadays well-known.⁽¹²⁾ Nevertheless, other organisms such as *Malassezia furfur*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pityrosporum orbiculare* and several viruses have also been described to be implicated as playing an etiological role in the development of psoriasis.^(13–16) Although difficult to quantify, stress can undoubtedly aggravate the disease: the mechanisms behind this process are not fully known, however it is thought that either stress hormones affect one’s immune and autonomic nervous system or that people with psoriasis have their nerve endings secreting neuropeptides which influence skin immune cells and keratinocyte function.⁽¹⁷⁾ Certain drugs such as antibiotics, lithium, antihypertensive agents (β -blockers, calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors), and NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) have been reported to induce or aggravate the disease – again, the mechanisms by which they do so are



not fully understood. Other than these, it is also well-documented that those who have high intakes of alcohol, smoke or have a vitamin D deficiency have a worse prognosis of the disease.^(18, 19)

When it comes to the aetiopathogenesis of the disease, psoriasis is nowadays considered a T cell mediated disease.⁽¹⁶⁾ Involvement of both innate and adaptive immune systems are both believed to play a vital role in the pathophysiology of the disease – scientific evidence points to a theory of a “dysregulated immune system”. The characteristic psoriatic plaques we are used to see are not more than the result of a complex interaction between dendritic cells, T cells, keratinocytes, neutrophils and cytokines released from immune cells.⁽²⁰⁾ Essentially, we may say that it all starts with a response from our innate immune system: first, an antigen activates our plasmacytoid dendritic cells and other innate immune cells. Plasmacytoid dendritic cells are primary producers of INF-alpha, a crucial cytokine involved in the initiation of autoimmune responses and antiviral immunity. INF-alpha, together with other proinflammatory cytokines produced by these other innate immune cells, then stimulate the activation of myeloid dendritic cells in the skin.⁽²⁰⁻²³⁾ Myeloid dendritic cells are potent antigen presenting cells that influence T-cell activity. They do so by producing 2 cytokines: IL-23 that causes differentiation of precursor CD4⁺ cells into Th17 cells and IL-12 that stimulates the development of Th1 cells and effector CD8⁺ T cells.⁽²⁴⁾ Myeloid dendritic cells have also been found to be responsible for the production of IL-20 and nitric oxide, the first involved in alterations of the epidermal thickness, maturation defects and upregulation of antimicrobial peptides, the second contributing to the attraction and migration of leukocytes by vasculature activation.⁽²⁵⁻²⁷⁾ T cells, recruited by myeloid dendritic cells, mediate all this inflammatory process by producing even more cytokines. Among others, these T cells produce IL-17A which stimulate keratinocytes to proliferate (fig. 1). Activated proliferative keratinocytes and

consequent permanent cytokine activation perpetuates this inflammatory process via participation in positive feedback loops.⁽²⁰⁾ In summary, psoriasis is a challenging immune-mediated disorder caused by diverse dysregulations and alterations of our immune system. Regulated by T cells, cytokines play a key role in this process, activating and stimulating components of our innate and adaptive immune systems, resulting in a cascade of events. The identification of such cytokines was a great step towards the control of the most severe forms of the disease, as they enabled the creation of the first biological agents. Psoriasis can be classified according to different features (tab. 1): age of onset (age of onset before or after 40 years of age), degree of severity (mild, moderate, severe), pattern of distribution (inverse, seborrheic, vulgaris), morphology (plaque, guttate, erythrodermic, localized pustular and generalized pustular), anatomical site (scalp, palmoplantar, vulgaris, anogenital and nail psoriasis) and stage of development (stable plaque or unstable eruptive forms of the disease). Sometimes, in clinical practice, these classifications are combined for a better characterization of the status of the patient (ex: psoriasis vulgaris – chronic plaque form). The most used classifications are the ones based on the degree of severity, pattern of distribution of the disease, morphology of the lesions and affected anatomical site. According to the degree of severity, psoriasis is considered to be mild when BSA < 5, moderate when BSA 5-10% and severe when BSA ≥ 10 (BSA – body surface area affected by the disease). Plaque psoriasis or psoriasis vulgaris, represents 90% of all cases: characterized by minimally changing sharply marginated dull-red plaques, with lamellar silvery/white scales, it usually persists from months to many years. These plaques may fuse between each other creating big geographic, polycyclic shapes, typically bilateral and symmetrical, localized to one or more predilection sites: elbows, knees, sacralgluteal region, scalp, palms and soles. Sometimes, however, in contrast to its preferred external surfaces,

psoriasis may manifest itself only on the flexor surfaces and skin folds (perineum, axillas, inguinal and intergluteal areas) – in such cases, dermatologists name it inverse psoriasis. Besides the localization, also the aspect of the lesions differs from the plaque form: standardly, because these areas are moist, plaques do not present as many scales. The guttate form of the disease typically follows an upper respiratory infection or a streptococcal infection. It occurs more commonly among children, adolescents and young adults, and is characterized by the rapid appearance of diffuse drop-like or nummular (coin-shaped) papules with little scale all over one's body, predominantly on the trunk. Characteristically, new lesions keep rising for about a month, persist for 2 to 3 months and then resolve spontaneously; sometimes, however, these lesions may persist and enlarge taking on the characteristics of the chronic stable plaque type. Typically, pustular psoriasis exhibits itself as tender deep-seated sterile pustules on an erythematous base. Most patients have a localized form – meaning that these pustules only affect a specific part of the body – however, some suffer from or develop a rare generalized form of the disease. The localized form of pustular psoriasis is either manifested on one's fingers, dorsal aspects of the hands and toes (acrodermatitis continua of Hallopeau) or it is limited to palms and soles (palmoplantar psoriasis). The generalized form, also called von Zumbusch pustular psoriasis, is often associated with fever, myalgia, nausea, leucocytosis and generalized erythematous tender skin. These patients are usually severely sick and require hospitalization for close monitoring. Erythrodermic psoriasis consists of generalized erythema involving the majority of one's body. Since other diseases (atopic dermatitis, drug eruptions, pityriasis rubra pilaris, etc) may present themselves as erythroderma, determining the exact diagnosis can sometimes be tricky: examining possible nail changes may prove helpful, in case of doubt a skin biopsy should be performed. Just like von Zumbusch pustular psoriasis, this disease phenotype can be life threatening, therefore, identifying the possible trigger can only benefit patient's outcome: abrupt withdrawal of systemic medications (eg. corticosteroids), drug reaction responses (eg. lithium) or underlying systemic infections are all described as possible leading causes to erythrodermic psoriasis. Not rarely, patients suffering from psoriasis have their nails affected – nail psoriasis. The most characteristic feature of nail psoriasis is

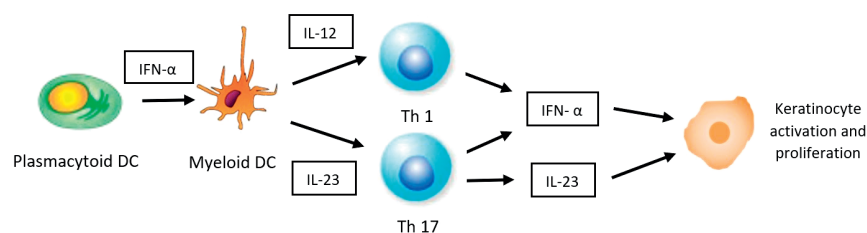


Fig. 1 Schema of the involvement of the immune system to keratinocyte activation and proliferation

Tab. 1 Clinical classification of psoriasis

Classification criteria	Clinical phenotypes
Age of onset	type I (onset before 40 years of age)
	type II (onset after 40 years of age)
Degree of severity	mild (< 5% BSA)
	moderate (5–10% BSA)
	severe (> 5% BSA)
Pattern of distribution	inverse
	seborrheic
	vulgaris/plaque
Morphology	vulgaris/plaque
	guttate
	erythrodermic
	pustular (localized or generalized)
Anatomical site	scalp
	palmoplantar
	nail
	vulgaris/plaque
Stage of development	stable plaque
	unstable eruptive

pitting of the nails, whereas the most commonly seen feature is onycholysis (detachment of the distal portion of nail from the nail bed). Besides these, psoriatic nails may present dystrophy and discoloration, extra thickness can also be seen especially when there is accumulation of keratinous material under the nail bed – subungual hyperkeratosis.^(28, 29) Even though these classifications prove useful in patient referral and disease surveillance, they can be somehow tricky in clinical practice, since many patients suffer from several types of the disease combined.

Today we know that symptoms of psoriasis are very often underrated – most dermatologists do not include these in the evaluation of the severity of the disease for PASI (psoriasis area severity index) classification is a good example of a widely used method that excludes patient's feelings. Symptoms may represent a serious disabling factor, especially in those who are already psychologically distressed by the disease. There are a variety of forms to measure patient's quality of life, but commonly this is accessed by the Dermatology Life Quality Index (DLQI).⁽³⁰⁾ If we sort symptoms descending, itching clearly comes as the most common complain,

followed by irritation, burning/stinging, sensitivity and last, but not least, pain.⁽³¹⁾

Current drugs to alleviate these provide somehow unsatisfactory results, pruritus for example is practically nonresponding to oral antihistamines, unless they cause sedation. Moisturizers, phototherapy, oral antidepressants, topical kinase inhibitors, and lately biological agents, are among the most beneficial current treatment modalities.⁽³²⁾

The diagnosis of psoriasis is mostly clinical, as lesions usually have a classical appearance. Other characteristics supportive of the diagnosis is positive family history, Koebner phenomenon evidence or Auspitz sign positivity. When these reveal themselves insufficient, a skin biopsy is sometimes performed to confirm the diagnosis.⁽²⁸⁾ Other than this, antistreptolysin tests and streptococcal throat extracts from patient's throats can also be carried out, especially if there was an antecedent streptococcal infection.⁽³³⁾

Unfortunately, nowadays it is well known that psoriasis is not an isolated disease. Just like other systemic inflammatory diseases, it is highly associated with the development of several comorbidities. These have been lately classified as classic,

emerging, related to lifestyle and related to the treatment of the disease. Classic comorbidities include psoriatic arthritis, Chron's disease, psychological/psychiatric disorders and uveitis. Emerging comorbidities refer to a number of underdiagnosed conditions that only lately have been associated with psoriasis, which include metabolic syndrome, coeliac and inflammatory bowel diseases, non-alcoholic fat liver disease, lymphomas and other neoplasms, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, erectile dysfunction and Parkinson's disease.^(34, 35) Unsurprisingly, associated with higher levels of anxiety and depression, psoriatic patients have an higher frequency of smoking and drinking habits which alone lead to increased risk of hepatic steatosis, cirrhosis, depression, anxiety and decreased response to psoriasis treatments – these are considered to be comorbidities related to patients' lifestyle. The last category accounts for comorbidities related to the treatment of the disease: patients who undergo many sessions of phototherapy have an higher risk of developing skin cancers (eg. squamous-cell carcinoma), and generally, methotrexate and cyclosporine in high-doses can also be associated with carcinogenesis. Cyclosporine is, moreover, nephrotoxic, and may cause hypertension and dyslipidaemia; methotrexate may lead to bone marrow and liver toxicity and so does acitretin that, besides nephrotoxicity, can also cause dyslipidaemia.⁽³⁶⁾ Presently, there is no cure for psoriasis.⁽³⁷⁾ Patients with a mild form of the disease are treated with topical agents: there are a variety of options from topical corticosteroids, vitamin D analogues, coal tar preparations, tazarotene, tacrolimus, pimecrolimus, emollients, anthralin and salicylic acid.⁽³⁸⁾ A common problem found with this form of treatment is patients' compliance, which tend to decrease over time.⁽³⁹⁾ Systemic therapy is indicated when topical agents fail to control patients' symptoms, PASI \geq 10 (unless involvement of sensitive of areas such as hands, soles, genitals, scalp, face or nails), BSA < 5 with disseminated lesions, BSA \geq 5 resistant to topical therapy, active psoriatic arthritis or when patients are severely distressed by the disease (e.g. DLQI \geq 10). Short sessions of ultraviolet radiation can be combined with topical preparations, or if preferred, oral antipsoriatic drugs, also known as conventional systemic agents, can be started.⁽³⁰⁾ Current options include acitretin, fumaric acid esters, methotrexate or cyclosporine. Besides these, the most recent class of

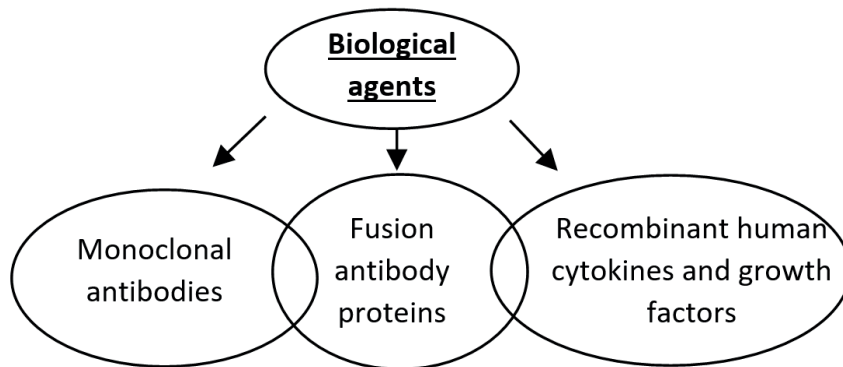


Fig. 2 Three major groups of the biological products

antipsoriatic drugs are biological agents and recently, Apremilast (an oral agent that inhibits the enzyme phosphodiesterase 4). This new class of drugs represent a second-line form of therapy if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.^(40, 41) Not all patients are suitable to these forms of therapy: these agents are extremely expensive, they are administered parenterally (with the exception of Apremilast), and involve, as any other drug, a variety of side-effects that should be pondered.^(41, 42)

BIOLOGICAL AGENTS

According to the The US Food and Drug Administration (USFDA), biological products or biologics, are broadly defined as medical products. They are made from a variety of natural sources (human, animal or microorganism), often produced by biotechnology methods and other cutting-edge technologies. These can include any therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, virus, blood, blood component or derivatives, allergenic product, etc. Like drugs, some are intended to treat diseases and medical conditions, while others can be used for prevention and diagnosis.

However, unlike most traditional therapeutic approaches, directed to symptom control and clinical improvement, biological agents target specific points of the immunopathogenesis of a disease. They are produced by recombinant DNA technology, aiming at specific targets without interfering with rest of the pathogenetic pathways.⁽⁴³⁾ Nevertheless, truth is, biologics are not new: the development of molecules such as the human growth hormone, insulin, and red-blood cell stimulating agents occurred decades ago, but with time, targets have increased exponentially as our knowledge of genetics and subcellular cascades and disease processes develops.⁽⁴⁴⁾ Biologics are generally divided into three major groups: monoclonal antibodies, fusion antibody proteins and recombinant human cytokines and growth factors (fig. 2).⁽⁴³⁾

Antibodies are proteins produced by a single clone of the B lymphocytes of the immune system in response to foreign proteins, called antigens. Antibodies function as markers, binding to the antigen so that the antigen molecules can be recognized and destroyed by cells of our immune system with those functions (ex: phagocytes). The part of the antigen that the antibody binds to is called the epitope. When an-

tigens present many epitopes, they may activate many lymphocytes. Each of these lymphocytes may then differentiate to plasma cells, resulting in a polyclonal antibody response. Contrastingly, monoclonal antibodies (mAbs) recognize only one chemical structure, meaning they are directed against a single epitope of the antigenic substance used to raise the antibody: it is this exquisite specificity of mAbs that allows them to be used for disease diagnosis and targeted therapies.⁽⁴⁵⁾ Fusion antibody proteins, also known as chimeric proteins, are proteins which are created by the fusion of the receptor domain of a human protein with the constant region of human IgG. The point being that the fused partner will be soluble in plasma (such as native IgG) and at the same time specifically bind to a particular ligand or co-receptor of interest (such as the variable region of an antibody).⁽⁴⁶⁾ The main reason this bound was created is half-life extension: due to fast renal clearance, many biologically active proteins and peptides have very short half-lives, which limits their exposure in the target tissue. However, by adding the Fc domain, fusion proteins enjoy a longer plasma half-life, resulting in a drug with advanced efficacy and pharmacokinetical properties.⁽⁴⁷⁾ The last major group includes cytokines, which are non-immunoglobulin proteins and glycoproteins produced by a wide variety of cells in the human body and released in response to any immune stimulus.^(48, 49) Recombinant cytokines or cytokine antagonists have been used as immunomodulators⁽⁵⁰⁾ – interferons and interleukins are a good example of a variety of protein drugs that alter the activity of cytokines modifying the host response to a disease.⁽⁵¹⁾ Others, such as polypeptide growth factors (GFs) – a cluster of multifunctional peptides – play fundamental roles in processes such as stimulation of cellular differentiation and chemotaxis,

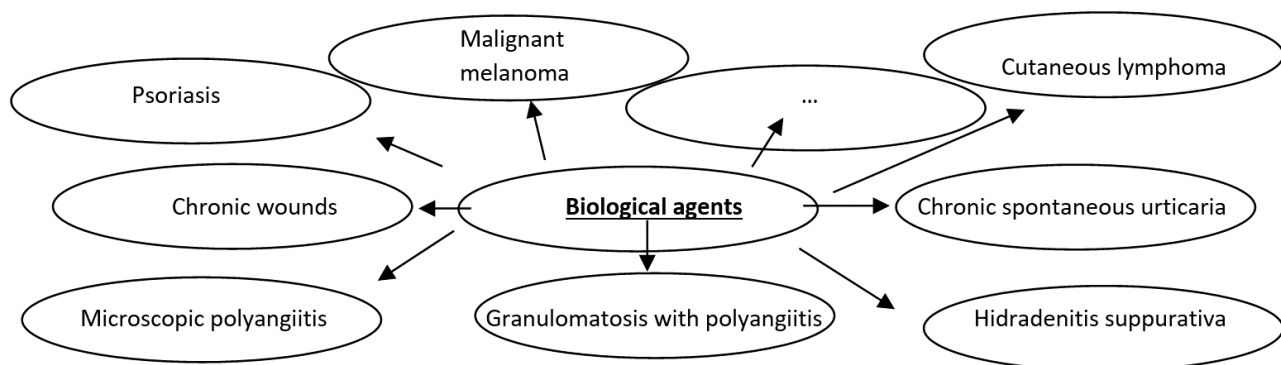


Fig. 3 Indications of the biological agents

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

signalling among cells of the same and different type, control of extracellular matrix formation and angiogenesis, regulation of the contraction process and reestablishment of tissue integrity during tissue repair.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ From these 3 major groups of biological agents, only monoclonal antibodies and fusion proteins are available for the treatment of psoriasis.

The first biologic to be approved in the field of dermatology was alefacept in 2003 for the treatment of moderate to severe forms of psoriasis.⁽⁵⁵⁾ Nowadays, however, the number of indications grow incessantly and new drugs appear yearly: besides psoriasis, biologic agents are today used in conditions such as malignant melanoma, cutaneous lymphoma, chronic spontaneous urticaria, hidradenitis suppurativa, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, chronic wounds and others (fig. 3).⁽⁴³⁾

According to the latest European guidelines (October of 2015 and June of 2017), two big groups of agents are available for the treatment of psoriasis: inhibitors of TNF α and interleukin inhibitors (fig. 4). Adalimumab, etanercept and infliximab all inhibit TNF α , ustekinumab inhibits IL-12 and IL-23 and secukinumab inhibits IL-17A.^(40, 56) Since the publication of the latest guidelines, however, a few other biological agents have already been approved by the EMA (European Medicines Agency): certolizumab pegol (TNF α in-

hibitor), ixekizumab (IL-17A inhibitor), brodalumab (IL-17 inhibitor), guselkumab and risankizumab (both IL-23 inhibitors).⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾ Of notice is also itolizumab, another effective biological agent available for the treatment of psoriasis that is, so far, to our knowledge, only available in India (for this reason, this drug will not be reviewed in detail in this article).⁽⁶²⁾

As mentioned before, psoriatic patients are only entitled to systemic therapy if they meet certain criteria. Biological agents, specifically, should only be considered as a second-line form of therapy if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated. Biologics are not explicitly contraindicated to certain groups of patients, however it is consensually not recommended to prescribe TNF-inhibitors to patients suffering from multiple sclerosis or other demyelinating diseases, as well as to those suffering from ischaemic heart diseases or congenital heart failure NYHA III or IV (according to the New York Heart Association classification). Apart from these, a variety of precautions should be taken while prescribing biologics to special patient populations: children and elderly, women who are pregnant or lactating, those being treated with immunosuppressants, patients who suffered or suffer from chronic hepatitis B or C, or have an active infectious process (including tuberculosis). Special pruden-

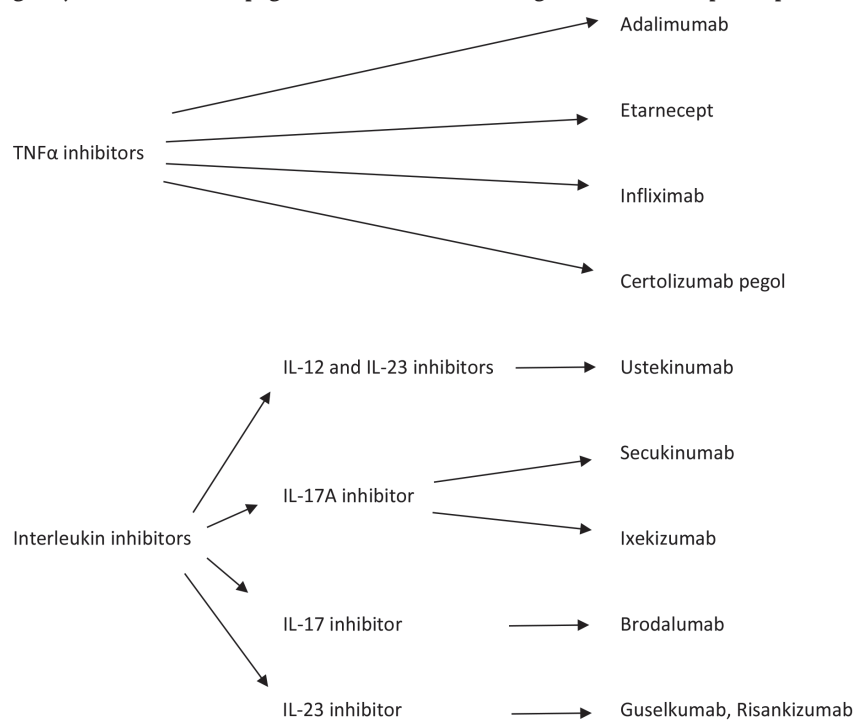


Fig. 4 Available biological agents for the treatment of psoriasis

Tab. 2 Instructions before commencing biological therapies

Enrol patients in a registry (if available)
Objectively assess the disease
Estimate patient's mental and physical health
Take patient's detailed medical history and perform a full physical examination
Send the patient for laboratory tests
Recommend using contraception

ce is also necessary with those who were recently vaccinated with live vaccines, known hypersensitive reactions to these agents or who have or had a malignant tumour less than 5 years ago. Therefore, logically, it is recommended that when initiating these drugs, a dermatologist should objectively and subjectively assess the severity of the disease (by using PASI and DLQI for example), take a good medical history and perform a complete clinical physical examination focusing on: prior antipsoriatic drugs taken, congestive heart failure, lymphadenopathy, neurological disease signs and symptoms, past malignancies (including skin cancer), eventual infections (including tuberculosis infections) and possible arthritis. Furthermore, if the patient is a female of reproductive age, then using contraception is recommended. Still prior to commencing such therapy, the clinician should request a panel of laboratory tests: these include a complete blood cell count (including haemoglobin, haematocrit, leucocytes and platelets), liver enzymes (including AST, ALP, ALT and γ GT), serum creatinine, urine status, urine pregnancy test, CRP, hepatitis B and C panel and HIV (tab. 2). Of note is the fact that not all laboratory tests may be of exact need, the patient's medical history, risk exposure and clinical signs during physical examination dictates the need for more or less specific testing.^(40, 41)

After starting the treatment, patients should be objectively and subjectively accessed every 3-6 months (by using PASI and DLQI for example) and physical examinations should be continuously performed with special focus on malignancies (including skin cancer), lymphadenopathy, active infections, congestive heart failure and neurological symptoms. To make sure



Tab. 3 TNF α inhibitors⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾

Adverse reactions	Adalimumab		Etanercept			Infliximab		Certolizumab pegol	
	very common	common	very common	common	common	very common	common	very common	common
Infections and infestations	•		•			•			•
Neoplasms (benign, malignant and unspecified)		•							
Blood and lymphatic system disorders	•						•		•
Immune system disorders		•		•			•		
Psychiatric disorders		•					•		
Nervous system disorders	•					•			•
Eye disorders		•					•		
Cardiac and vascular disorders		•					•		•
Respiratory disorders		•		•					
Gastrointestinal disorders / hepatobiliary disorders	•					•			•
Skin and subcutaneous disorders	•			•			•		•
Musculoskeletal and connective tissue disorders	•						•		
Renal and urinary disorders		•					•		
General disorders and administration site conditions	•		•			•			•

the therapy carries on without complications, some basic routine laboratory tests including a complete blood cell count, liver enzymes, serum creatinine and urine status are recommended to be repeated within this interval.^(40, 41)

When stopping a biological agent, dermatologists are advised to continue following-up their patients. Physical examinations and medical history taking should be periodically repeated, moreover, depending on the specific biologic, females of reproductive age should keep using contraception up to 5 months after withdrawal of the drug.⁽⁴⁰⁾

Unfortunately, there is not yet a drug which is totally safe or innocuous, all have some sort of adverse reactions, the same applies to biological agents. An adverse drug reaction is, by definition, “an appreciably harmful or unpleasant reaction, resulting from an intervention related to the use of a medicinal product, which predicts hazard from future administration and warrants prevention or specific treatment, or alteration of the dosage regimen, or withdrawal of the product”.⁽⁶³⁾ Generally, biologic agents are well tolerated, self-limited, and seldom reason to require discontinuation of therapy. Most adverse reactions are quite

mild, all described serious/life-threatening adverse reactions are rather rare or very rare. Among the most common adverse reactions are injection site reactions, mild respiratory tract infections and general flu-like symptoms; notwithstanding, specific adverse reactions are inevitable as each drug have their own mechanisms of action. Separated in two tables (TNF α inhibitors and interleukin inhibitors), we address very common ($\geq 1/10$) and common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) adverse reactions of each biological agent (tab. 3, tab. 4).

CONCLUSION

Today, more and more biologics are found each year. In fields like rheumatology and dermatology, these have gained a remarkable importance, considered by some as the therapies of the future. Empowered by most trial's success on drug efficacy and patient outcomes, these drugs are nowadays prescribed more and earlier in the disease process. However, one must keep in mind that these agents are relatively recent, some still lack consistent and solid data from long-lasting studies. Expectedly, with time, reports of serious adverse reac-

tions are slowly starting to appear in the literature with the conduction of more studies and longer follow-ups; it is imperative, therefore, to be familiar with the benefits as well as the possible serious adverse reactions associated with these agents. For this reason, it is strictly recommended that physicians prescribing such agents remain vigilant and prudent, safety of the patient will always come first.⁽⁷²⁾

References

1. KHACHEMOUNE, A., GUILLEN, S. *Psoriasis: disease management with a brief review of new biologics*. *Dermatology nursing*, 2006, 40.
2. SMITH, HC., BARKER, JN. *Psoriasis and its management*. *BMJ*, 2006, p. 380-384.
3. PARISI, R., SYMMONS, P., GRIFFITHS, CE., ASHCROFT, DM. *Global epidemiology of psoriasis: a systemic review of incidence and prevalence*. *J Inv Dermatol*, 2013, p. 377-385.
4. ALEXIS, AF., BLACKCLOUD, P. *Psoriasis in skin colour: epidemiology, genetics, clinical presentation, and treatment nuances*. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014, p. 16-24.
5. MICHALEK, I., LORING, B., JOHN, SM. *A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, p. 205.

Tab. 4 Interleukin inhibitors^(67–71)

Adverse reactions	Ustekinumab		Secukinumab		Ixekizumab		Brodalumab		Guselkumab		Risankizumab	
	very common	common	very common	common	very common	common	very common	common	very common	common	very common	common
Infections and infestations		•	•		•			•	•		•	
Blood and lymphatic system disorders								•				
Nervous system disorders		•						•		•	•	
Respiratory disorders		•		•		•		•				
Gastrointestinal disorders		•		•		•		•		•		
Skin and subcutaneous disorders		•								•	•	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		•						•		•		
General disorders and administration site conditions		•			•			•		•	•	

6. RACHAKONDA, T., SCHUPP, C., ARMSTRONG, A. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2014, p. 512.

7. FELDMAN, S., FLEISCHER A., Jr., REBOUSSIN, D. The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 37, p. 564–569.

8. FELDMAN, S., TIAN, H., GILLOTEAU, I. Economic burden of comorbidities in psoriasis patients in the United States: results from a retrospective U.S. database. *BMC Health Serv Res*, 2017, 17, p. 337.

9. RAHMAN, P., ELDER, JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2002, p. 37–39.

10. GUDJÓNSSON, J., KÁRASON, A., ANTONSDÓTTIR, A., et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002; 362–365.

11. RAYCHAUDHURI, SP., JIAN, WY., RAYCHAUDHURI, SK. Revisiting the Koebner phenomenon. *American J Pathol*, 2008, p. 961–971.

12. PRINZ, J. Psoriasis vulgaris – a sterile anti-bacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2001, 326.

13. BARONI, A., PAOLETTI, I., RUOCCO, E., et al. Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis: modulation of TGF 1, integrin, and HSP70 expression

in human keratinocytes and in the skin of psoriasis affected patients. *J Cutan Pathol*, 2004, p. 35–42.

14. BALCI, DD., NIZAMI, D., OZER, B., et al. High prevalence of *Saphylococcus aureus* cultivation and superantigen production in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*, 2009, p. 238–242.

15. WALDMAN, A., GILHAR, A., DUEK, L., et al. Incidence of *Candida* in psoriasis – a study on the fungal flora of psoriatic patients. *Mycoses*, 2003, p. 77–81.

16. KIRBY, B., AL-JIFFRI, O., COOPER, EJ., et al. Investigation of cytomegalovirus and human herpes viruses 6 and 7 as possible causative antigens in psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 2000, p. 404–406.

17. CHAPMAN, BP., MOYNIHAN, J. The brain-skin connection: role of psychosocial factors and neuropeptides in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009, p. 623–627.

18. HUERTA, C., RIVERO, E., RODRÍGUEZ, LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*, 2007, p. 1559–1565.

19. ORGAZ-MOLINA, J., BUENDÍA-EISMAN, A., ARRABAL-POLO, M., et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2012, p. 931.

20. NESTLE, FO., KAPLAN, DH., BARKER, J. Psoriasis. *New Eng J Med*, 2009, p. 496.

21. SCHAFFER, P., PARTON, A., CAPONE, L., et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regu-

latory effects on innate immunity. *Cell Signal*, 2014, p. 2016–2029.

22. PAPP, K., MENTER, A., STROBER, B., et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *BR J Dermatol*, 2012, p. 668–677.

23. PAPP, K., MENTER, M., RAMAN, M., et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*, 2016, p. 1266.

24. MCKENZIE, B., KASTELEIN, R., CUA, D. Understanding the IL-23-IL17 immune pathway. *Trends Immunol*, 2006, 17.

25. BLUMBERG, H., CONKLIN, D., XU, W., et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell*, 2001, p. 9.

26. WOLK, K., WITTE, E., WARSZAWSKA, K., et al. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. *Eur J Immunol*, 2009, p. 3570.

27. COSTA, C., INCIO, J., SOARES, R. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis*, 2007, p. 149.

28. RAYCHAUDHURI, SK., MAVERAKIS, E., RAYCHAUDHURI, SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmuni Rev*, 2014, p. 490–495.

29. HERCOGOVÁ, J. Biologická léčba v dermatologii. Cílená léčba. *Revue Farmakoterapie*, 2016, 1, p. 27–32.



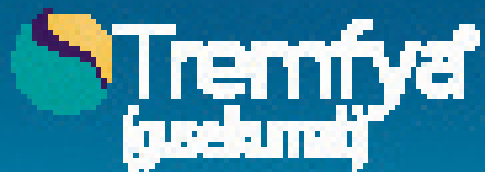
- 30. GISONDI, P., ALTOMARE, G., AYALA, F., et al.** Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *JEADV*, 2017, p. 774–790.
- 31. SAMPOGNA, F., GISONDI, P., MELCHI, C.** Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Brit J Dermatol*, 2004, p. 594–599.
- 32. SZEPIETOWSKI, AR.** Pruritus in psoriasis: An update. *Eur J Pain*, 2015, p. 41–46.
- 33. DUPIRE, G., DROITCOURT, C., FERNEINY, M., et al.** Antistreptococcal interventions for gutate and chronic plaque psoriasis. *Coch Dat Syst Rev*, 2015, 3.
- 34. JÚZLOVÁ, K., VOTRUBOVÁ, J., DŽAMBOVÁ, M., et al.** Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriasis in the Czech Republic: the results of 189 patients with psoriasis and 378 controls. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic*, 2016, 160, p. 100–105.
- 35. VOTRUBOVÁ, J., JÚZLOVÁ, K., SMERHOVSKÝ, Z., et al.** Risk factors for comorbidities in Czech psoriatic patients: results of a hospital-based case-control study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic*, 2014, 158, p. 288–294.
- 36. OLIVEIRA, MD., ROCHA, BD., DUARTE, GV.** Psoriasis: classic and merging comorbidities. *An Br Dermatologia*, 2015, p. 9–20.
- 37. NESTLE, FO., NICKOLOFF, BJ.** Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*, 2004, 113, p. 1664–1675.
- 38. MENTER, A., KORMAN, N., ELMETS, C., et al.** Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2009, p. 643.
- 39. DEVAUX, S., CASTEL, A. A., GALLINI, A., et al.** Adherence to topical treatment in psoriasis: a systemic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, p. 61–67.
- 40. NAST, A., GISONDI, P., ORMEROD, A., et al.** European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Euc Acad Dermatol Venereol*, 2015, p. 2277–2294.
- 41. NAST, A., SPULS, P., G. VAN DER KRAAIJ, P. G., et al.** European S3-guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017.
- 42. PICHLER, W.** Adverse side-effects to biological agents. *Eur J Allergy Clin Immunol*, 2006, p. 912–920.
- 43. IFFAT, H., ALEEM, S., SEIKH, G., et al.** *Biologics in Dermatology: a brief review.* *BJMP*, 2013, 6, p. 629.
- 44. COONDOO, A.** *Biologics in dermatology therapy – an update.* *Ind J Dermatol*, 2009, 54, p. 211–220.
- 45. LIPMAN, NS., JACKSON, LR., TRUDEL, LJ., WEIS-**
- GARCIA, F.** Monoclonal versus polyclonal antibodies: distinguishing characteristics, applications, and information resources. *ILAR Journal*, 2005, p. 258–268.
- 46. KRUEGER, JG.** The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*, 2002, p. 1–26.
- 47. BECK, A., REICHERT, JM.** Therapeutic Fc-fusion proteins and peptides as successful alternatives to antibodies. *mAbs*, 2011, p. 415–416.
- 48. NIKAS, S., DROSOS, A.** *Onercept. Serono.* *Curr Opin Investig Drugs*, 2003, 4, p. 1369.
- 49. HOLMAN, D., KALLAJI, A.** Cytokines in dermatology. *J Drug Dermatol*, 2006, 5, p. 520–524.
- 50. OPPENHEIM, J.** Cytokines: past, present and future. *Int J Haematol*, 2001, 74, p. 3.
- 51. TREFZER, U., HOFMANN, M., STERRY, W., et al.** Cytokine and anticytokine therapy in dermatology. *Expert Opin Biol Ther*, 2003, 3, p. 733–743.
- 52. CHANDLER, D., BEWLEY, A.** *Biologics in Dermatology.* Pharmaceuticals (Basel), 2013, 6, p. 557–578.
- 53. LAWRENCE, W.** Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg*, 1998, 25, p. 321–340.
- 54. WERNER, S., GROSE, R.** Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*, 2003, 83, p. 835–870.
- 55. SEHGAL, V., PANDHI, D., KHURANA, A.** *Biologics in dermatology: an integrated review.* *Ind J Dermatol*, 2014, 59, p. 425–441.
- 56. THACI, D., BLAUVELT, A., REICH, K., et al.** Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015.
- 57. EMA. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). (n.d.)** Summary of opinion (initial authorization) – Kyntheum, brodalumab. Retrieved from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003959/WC500228098.pdf.
- 58. EMA. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). (n.d.)** Summary of opinion (initial authorization) – Taltz, ixekizumab. Retrieved from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003943/WC500202360.pdf.
- 59. EMA. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). (n.d.)** Summary of opinion (initial authorization) – Tremfya, guselkumab. Retrieved from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004271/WC500234777.pdf.
- 60. Summary of Product Information - Cimzia (certolizumab pegol). (n.d.)** Retrieved from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_en.pdf.
- 61. Summary of Product Information - Skyrizi (risankizumab). (n.d.)** Retrieved from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_en.pdf.
- 62. KRUPASHANKAR, D., DOGRA, S., KURA, M.** Efficacy and safety of itolizumab, a novel anti-CD6 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase-III study. *J Am Acad Dermatol*, 2014, p. 484–492.
- 63. EDWARDS, IR., ARONSON, JK.** Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, p. 1255–1259.
- 64. Summary of Product Information - Humira (adalimumab). (n.d.)** Retrieved from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
- 65. Summary of Product Information - Enbrel (etanercept). (n.d.)** Retrieved from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
- 66. Summary of Product Information - Remicade (infliximab). (n.d.)** Retrieved from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
- 67. Summary of Product Information - Stelara (ustekinumab). (n.d.)** Retrieved from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf.
- 68. Summary of Product Information - Cosentyx (secukinumab). (n.d.)** Retrieved from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_en.pdf.
- 69. Summary of Product Information - Taltz (ixekizumab). (n.d.)** Retrieved from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf.
- 70. Summary of Product Information - Kyntheum (brodalumab). (n.d.)** Retrieved from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003959/WC500232913.pdf.
- 71. Summary of Product Information - Tremfya (guselkumab). (n.d.)** Retrieved from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004271/WC500239623.pdf.
- 72. SCHEINFELD, N.** A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatol Treat*, 2004, 15, p. 280–294.

¹MUDr. Emanuel Carneiro Marques, ²doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, ³prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
e-mail: marques_fm88@hotmail.com

¹Faculty Hospital Královské Vinohrady and Ph.D. student of the 2nd Faculty of Medicine, Charles University

²Pharmacology and Toxicology department of the 2nd Faculty of Medicine, Charles University

³Dermatovenerology department of Bulovka Hospital, 2nd Faculty of Medicine, Charles University



VÍTĚZSTVÍ nad kožníkovou parazitózou

Léčba pihováním TREMFYAL® vám lze doporučit v případě vynechání léčby dříve předepsanými léky (léky PMSF a KCA).¹

léčba 2 ¹	TREMFYAL®	léčba 1 ²
TREMFYAL®	TREMFYAL®	TREMFYAL®
71,2%	80,2%	44,4%
n = 100	n = 100	n = 100

od 1.4. 2019
TREMFI je první
léčivou s klinicky
ověřenou účinností
při léčbě pihováním
guselunabem
i v přípravku
gelu

TREMFYAL® – první selektivní inhibitor IL-23^{hi}

Užívání přípravku TREMFYAL® je doporučováno u pacientů s pihováním guselunabem i v přípravku gelu. Léčba pihováním TREMFYAL® vám lze doporučit v případě vynechání léčby dříve předepsanými léky (léky PMSF a KCA).¹ Užívání přípravku TREMFYAL® je doporučováno u pacientů s pihováním guselunabem i v přípravku gelu. Léčba pihováním TREMFYAL® vám lze doporučit v případě vynechání léčby dříve předepsanými léky (léky PMSF a KCA).¹

Užívání přípravku TREMFYAL® je doporučováno u pacientů s pihováním guselunabem i v přípravku gelu. Léčba pihováním TREMFYAL® vám lze doporučit v případě vynechání léčby dříve předepsanými léky (léky PMSF a KCA).¹





Pigmentové purpurické dermatózy

Nováková M.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 3, s. 181-184

SOUHRN

Pigmentové purpurické dermatózy jsou skupinou dermatóz, které charakterizují petechie, pigmentace a ojediněle teleangiectasie při absenci asociované chronické žilní insuficience nebo hematologického onemocnění. Léze se nejčastěji vyskytují na dolních končetinách, ojediněle i na trupu a horních končetinách nebo generalizovaně. Postižení dlaní, plosek, genitálu a orální sliznice je možné. Tyto benigní asymptomatické erupce mají tendenci k chronicitě se střídáním remisí a vzplanutí. Histopatologické znaky jsou společné a zahrnují kapilaritidu, extravazaci erytrocytů a depozita hemosiderinu.

KLÍČOVÁ SLOVA

pigmentové purpurické dermatózy • klinický obraz • léčba

SUMMARY

Novakova, M. Pigmented purpuric dermatoses
Pigmented purple dermatoses are a group of dermatoses that characterize petechiae, pigmentation and occasionally telangiectasias in the absence of associated chronic venous insufficiency or haematological disease. Lesions are most commonly found on the lower limbs, occasionally on the trunk and upper limbs or genera-

lized. Affection of palms, soles, genitalia and oral mucosa is possible. These benign asymptomatic eruptions tend to be chronic with alternating remissions and flares. Histopathological features are common and include capillaritis, erythrocyte extravasation and hemosiderin deposits.

KEY WORDS

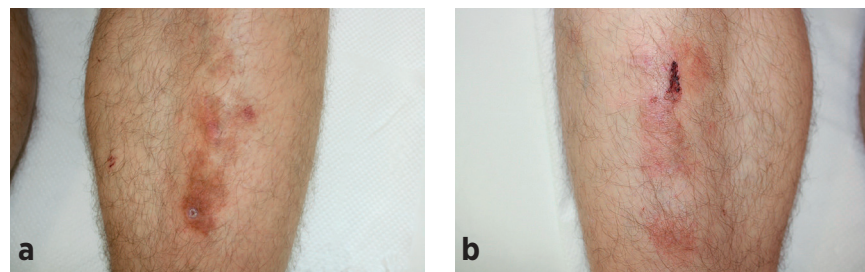
pigmented purple dermatoses • clinical picture • treatment

EPIDEMIOLOGIE

Pigmentové purpurické dermatózy jsou vzácné. Etnická predispozice nebyla prokázána. Vyskytují se u obou pohlaví, ale mírně častěji u mužů, s obvyklým počátkem kolem 30-40 let, výjimečně i dříve u dětí. Jejich jednotlivé typy shrnuje tabulka 1.

ETIOPATOGENEZE

Existují 3 různé pohledy na etiopatogenezi pigmentových purpurických dermatóz zahrnující: 1. poruchu nebo oslabení stěn kožních cév, které vedou ke kapilární křehkosti a extravazaci erytrocytů; 2. humorální imunitu, přímou imunofluorescencí byla v některých případech prokázána vaskulární depozita C3, C1q, imunoglobulinu M nebo imunoglobulinu A; 3. buněčnou imunitu, zánětlivý infiltrát skládající se z lymfocytů, makrofágů a Langerhansových buněk vede ke kapilární křehkosti a následnému úniku erytrocytů. Pigmentové purpurické dermatózy mohou být způsobeny převážně léky (tab. 2) nebo i jinými etiologickými faktory (tab. 3). Zvažuje se, že tyto mechanismy mohou být imunologicky zprostředkované. Gravitace a zvýšený žilní tlak se mohou podílet na vzniku lézí na dolních končetinách.



Obr. 1 Purpura pigmentosa progressiva (z archivu Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce)

Tab. 1 Pigmentové purpurické dermatózy, podle ⁽¹⁾

	Schamberg	Majocchi	Gougerot a Blum	Doucas a Kapetanakis	Angiodermatitis pruriginosa disseminata	Lichen aureus
Průměrný věk	40 let	30 let	40 let	40 let	50 let	20-30 let
Pohlaví	M > Ž	Ž > M	M > Ž	Ž > M	M > Ž	M > Ž
Vznik	pozvolný	náhlý	pozvolný	náhlý	náhlý	náhlý
Primární léze	červeno-hnědé makuly	anulární purpura, teleangiectasie	lichenoidní papuly	červeno-hnědé makuly + deskvamace	červeno-hnědé makuly	oranžovo-hnědé papuly nebo plaky

M - muži, Ž - ženy



Tab. 2 Léky způsobující pigmentové purpurické dermatózy, podle ⁽¹⁾

acetaminofen (paracetamol)
aminoglutetimid
aspirin
bezafibrát
bufexamak
chlordiazepoxid
diltiazem
dipyridamol
topický fluorouracil
furosemid
glipizid
hydralazin
infiximab
interferon-α
karbamazepin
karbromal
medroxyprogesteron acetát
meprobamát
pseudoefedrin
raloxifen
reserpin
tiamin
trichlormetiazid

TYPY PIGMENTOVÝCH PURPURICKÝCH DERMATÓZ

PURPURA PIGMENTOSA PROGRESSIVA (SCHAMBERGOVA CHOROBA)

Schamberg poprvé popsal tuto pigmentovou erupci tvořenou **nepravidelně tvarovanými červeno-hnědými makulami s tmavě červenými petechiemi** velikosti špendlíkové hlavičky, připomínajícími zrna kajenského pepře (obr. 1, 2), v roce 1901 na dolních končetinách 15letého chlapce.

Průměrný věk nástupu onemocnění je obvykle v 5. dekadě života, ale je popsáno i u dětí a dospívajících. Léze mají tendenci vyvíjet se nejčastěji na jedné nebo obou dolních končetinách, vzácněji na trupu nebo horních končetinách. Schambergova choroba je zpravidla asymptomatická a perzistentní. V různém sledu se mohou střídát období remise a exacerbace chorob.

PURPURA ANULARIS TELEANGIECTODES (MAJOCCHIO PURPURA)

Purpura anularis teleangiectodes byla poprvé popsána Majocchim v roce 1896 u 21letého muže s folikulárními a punktátními červeno-hnědými makulami uspořádanými v anulární konfiguraci, s teleangiecta-



Obr. 2 Purpura pigmentosa – m. Schamberg (z archivu Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce)

ziemi a purpurou na dolních končetinách (obr. 3).

Anulární konfigurace je charakteristická pro tento typ pigmentové purpurické dermatózy. Lineární a nepravidelné uspořádání lézí je méně časté. Jednotlivé léze mohou mít centrálně hypopigmentaci a mírnou atrofii a periferně teleangiektazie. Léze se nejčastěji vyvíjejí symetricky na obou dolních končetinách, vzácněji na trupu nebo horních končetinách. Majocchiová purpura je asymptomatická a obvykle trvá několik měsíců se

střídajícími se remisemi a exacerbacemi. Tento typ pigmentové purpurické dermatózy se častěji vyskytuje u mladších žen.



Obr. 3 Purpura anularis teleangiectodes (Majocchi), z archivu Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce

Tab. 3 Jiné faktory způsobující pigmentové purpurické dermatózy, podle ⁽¹⁾

- kontaktní dermatitida
- disperzní barviva
- parafenylendiamin
- černá pryž
- kobalt
- benzoylperoxid
- epoxidová pryskyřice
- methylmetakrylát
- eutektická směs místních anestetik

stasis dermatitis / akroangiodermatitida

„step aerobic“ anulární purpura

revmatoidní artritida

diabetes mellitus

benigní hyperglobulinemická purpura (Waldenströmova) / dysproteinemická purpura

Hodgkinova choroba

hepatitida B, C

odontogenní infekce

polycytemie

mycosis fungoides s purpurou



DERMATITIS PURPURICA ET LICHENOIDES PIGMENTOSA (GOUGEROTA A BLUMA)

Gougerot a Blum poprvé popsali tuto pigmentovou erupci v roce 1925 na dolní končetině u 41letého muže.

Charakteristickým znakem je červeno-hnědá polygonální nebo kulovitá **lichenoidní papula** ve spojení s purpurou nebo **teleangiektaziemi**. Papuly často splývají a vytvářejí větší plaky, s nebo bez deskvamace, na dolních končetinách, vzácněji na pažích. Termín „lichenoidní“ u tohoto onemocnění popisuje spíše klinický vzhled než histopatologický znak. Léze mohou být kvůli své podobnosti klinicky mylně zaměněny za Kaposiho sarkom. Tento typ pigmentové purpurické dermatózy má chronický průběh a častěji se vyskytuje u mužů.

EKZEMATOIDNÍ PURPURA (DOUCASOVA A KAPETANAKISOVA)

Ezematoidní purpura byla popsána Doucasem a Kapetanakisem u skupiny pacientů s asymptomatickou erupcí, objevující se sezónně na jaře a v létě.

Je charakterizována červenými **makulami nebo většími plakami s deskvamací**. Vzniká lézí na dolních končetinách, vzácněji na horní polovině těla, je rychlý, s postupným rozšiřováním během 15–30 dnů. Tento typ pigmentové purpurické dermatózy odeznívá spontánně za několik měsíců až let.

ANGIODERMATITIS PRURIGINOSA DISSEMINATA

Angiodermatitis pruriginosa disseminata se odlišuje **náhlým vznikem rozsáhlých oranžovo-hnědých až purpurových makul** s těžkým pruritem. Obvykle se nejdříve vyvíjejí na dolních končetinách, ale může docházet i k postupné generalizaci po těle. Tento typ pigmentové purpurické dermatózy má chronický průběh s možnými spontánními remisemi. Nejčastěji se vyskytuje u mužů středního věku.

LICHEN AUREUS (LICHEN PURPURICUS)

Termín „lichen purpuricus“ poprvé použil Marten v roce 1953 a později tuto stejnou erupci označil Calnan jako „lichen aureus“. Termín „lichen“ je u tohoto onemocnění použitý na základě klinického i histopatologického popisu. Hustý dermální zánětlivý infiltrát odlišuje lichen aureus od jiných pigmentových purpurických dermatóz.

Je charakterizován zlatými až **oranžovo-měděnými**, méně často **fialovými makulami** nebo papulami, splývajícími do ohraničených plaků na dolních končetinách (obr. 4), vzácněji na předloktích a trupu.

Postižení je obvykle **jednostranné**. Lichen purpuricus je zpravidla asymptomatický, ale může být doprovázen i intenzivním pruritem. Nejčastěji se vyskytuje u mladých lidí ve 2. a 3. dekádě života. Průběh může být chronický, stabilní nebo s pomalou progresí. Spontánní odeznění je typické u dětí, vzácně u dospělých.

UNILATERÁLNÍ LINEÁRNÍ KAPILARITIDA (SEGMENTAL PIGMENTED PURPURA)

Riordan a kolektiv popsali pigmentovou purpuru v lineární a pseudodermatomální distribuci u čtyř mladých mužů (průměrný věk 22 let) a nazvali ji „unilaterální lineární kapilaritida“. „Segmentová pigmentová purpura“ a „kvadrantická kapilaropatie“ jsou považovány za varianty této lineární pigmentové purpury.



Obr. 4 Lichen aureus (archiv Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce)

U všech pacientů byl stejný klinický obraz s přítomností **makulózní unilaterální pigmentové erupce v oblasti nohy, bérce nebo hýždě**. Tyto léze klinicky nejvíce připomínají lichen aureus, ale histopatologicky nebyl prokázán lichenoidní infiltrát. Navíc ve všech čtyřech případech léze spontánně odezněly přibližně za 2 roky, což není typické pro lichen aureus. Další dva případy byly popsány u mladé ženy a muže (u obou ve věku 20 let) v oblasti paží. Také bylo popsáno několik případů segmentálního nebo zosteriformního lichen aureus. Dva případy byly spojeny s traumatem a jednomu případu předcházela vznik lokalizované morfeje.

PURPURA PIGMENTOSA GRANULOMATOSA

Saito a Matsuoka poprvé popsali granulomatózní variantu pigmentové purpurické dermatózy v roce 1996 a poté Wong oznámil dva další případy. Průměrný věk nástupu onemocnění byl 59 let; všichni pacienti byli asijského původu a u všech byly léze pouze na dorzu nohou. Další případy byly popsány u kavkazské ženy v oblasti laterálních kotníků a u čtyř Asiatů v oblasti rukou a zápěstí. Zdá se, že rozsah této varianty se stále rozšiřuje.

Histopatologické vyšetření vykazovalo hustý mononukleární zánětlivý infiltrát s **granulomy v papilární dermis**, ztlustění stěny kapilár, vaskulární proliferaci a depozita hemosiderinu. Trvání lézí bylo v rozmezí od 2 měsíců až do 20 let.

PURPURA PIGMENTOSA / MYCOSIS FUNGOIDES OVERLAP

První případy pigmentové purpura-like erupce progredující do mycosis fungoides byly popsány v roce 1988 Barnhillem a Bravermanem. Někteří důkaz podporují myšlenku, že lichenoidní varianty pigmentových purpurických dermatóz mohou být vzhledem k podobným histologickým nálezům a klonálním populacím lymfocytů prekursorů mycosis fungoides. Mnoho autorů si pokládá otázku, zda existuje biologická příbuznost obou diagnóz, nebo tyto případy mycosis fungoides pouze klinicky napodobují pigmentové purpurické dermatózy. Ve studii klonality a markerů T-buněk byla monoklonalita T-buněk u pigmentových purpurických dermatóz nejpravděpodobnějším prediktivním faktorem progresu do mycosis fungoides. Absence určitých markerů T-buněk byla méně spolehlivým prediktivním faktorem. Histopatologicky byly u mycosis fungoides prokázány větší intraepidermální lymfocytární atypie v porovnání s dermálními lymfocyty, ale obě diagnózy mohou vykazovat **lymfocytární**



atypie, lichenoidní infiltráty a epidermotropismus.

Rozlišení těchto diagnóz může být obtížné, proto je většinou kromě klinického vyšetření nezbytné i histopatologické, imunofenotypizační a genetické vyšetření. Pigmentové purpurické dermatózy s rozsáhlými konfluentními lézemi, retikulárním uspořádáním a pruritem, které jsou přítomny nebo relabují několik let, by měly být podezřelé z mycosis fungoides. Nejčastěji se vyskytuje u dospělých mužů. Tyto pacienty je potřeba dlouhodobě dispenzarizovat, abychom zjistili případnou progresi do mycosis fungoides.

Průběh závisí na typu purpury.

HISTOPATOLOGICKÝ OBRAZ

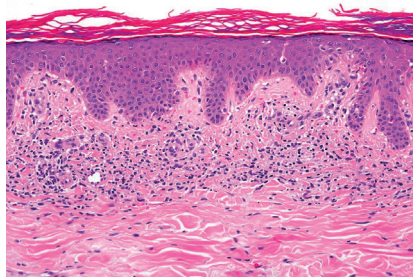
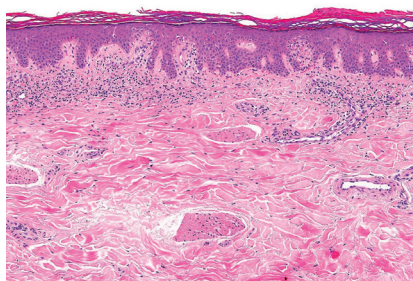
- epidermis je obvykle normální, občas mírná spongióza a ložisková parakeratóza,
- extravazáty erytrocytů, endoteliální edematózní prosáknutí, perivaskulárně a/ nebo pruhovitý zánětlivý infiltrát v papilární dermis (obr. 5),
- v pozdní fázi depozita hemosiderinu,
- varianty: lichenoidní reakce (Gougerot-Blum), výraznější spongióza (Ducas-Kapetanakis), teleangiektazie (Majocchi).

VYŠETŘENÍ

Důležité je správné a včasné stanovení diagnózy. V některých nejasných případech či při podezření na vaskulitidu je nutné histopatologické vyšetření. Laboratorně nebyly zjištěny žádné konzistentní abnormality. Metoda měření fragility kožních kapilár (Rumpelův-Leedův test) se vzhledem k rozdílným výsledkům nezdá být spolehlivá, proto se nevyužívá.

DIAGNOSTIKA

- klinický obraz,
- průběh onemocnění, anamnézy,
- případně histopatologické vyšetření.
- Při stanovení diagnózy je třeba odlišit nemoci, které mohou pigmentové purpurické dermatózy připomínat, obzvláště mycosis fungoides.



Obr. 5 Histopatologický obraz purpura pigmentosa (foto: Denisa Kacerovská)

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostiku shrnuje tabulka 4.

TERAPIE

Tab. 4 Diferenciální diagnostika pigmentových purpurických dermatóz, podle ⁽¹⁾

kontaktní dermatitida
kožní nekrotizující vaskulitida
stasis dermatitida a purpura
angioma serpiginosum
Kaposiho sarkom
mycosis fungoides

Terapie je náročná, často neúspěšná, někdy ani není nutná. Optimální je odstranění vyvolávajícího faktoru (například léky, kontaktní alergen), pokud je znám, a tím dosažení rezoluce lézí. Reziduální pigmentace však může v některých případech přetrvávat i roky. **Lokálně** se mohou uplatnit kortikoidy, zejména silně účinné. Pokud

je aplikace kortikoidů přerušena, dochází téměř vždy k recidivě lézí.

Systémové kortikoidy a cyklosporin jsou také často účinné, ale vzhledem k možným nežádoucím účinkům a benigní povaze onemocnění nejsou indikovány. Některé studie udávají efekt topického pimekrolimu nebo perorálního bioflavonoidu, kalcium dobesilátu a kyseliny askorbové. Pomocnými prostředky mohou být i účinná **reologika** (pentoxifylin). Pentoxifylin je látka ze skupiny xantinových derivátů; inhibuje adhezi T-buněk na endotelové buňky a keratinocyty. Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávala účinnost pentoxifylinu (400 mg třikrát denně) s topickým betametason-dipropionátem (krém, 0,05%, dvakrát denně) po dobu 2 měsíců. U pacientů léčených pentoxifylinem bylo zaznamenáno výraznější zlepšení v porovnání s pacienty léčenými topickými kortikoidy. Tento efekt však nepřetrvál po přerušení léčby.

Fyzikální terapie. Využití PUVA a úzkospektré UVB fototerapie je popsáno jako účinné kvůli jejich imunomodulačnímu efektu. Fotodynamická terapie je také efektivní; kromě imunomodulace působí i vaskulární destrukci. Kompresivní elastické punčochy jsou důležitou podpůrnou terapií při lézích na dolních končetinách.

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

Literatura

1. WOLFF, K., GOLDSMITH, L., KATZ, S., et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th Edition*. New York: The McGraw-Hill Companies, 2012, p. 2049–2055.
2. HERCOGOVA, J. *Persistent pigmented purpuric dermatoses: who are you?* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2001, 15, p. 15.
3. KAZAKOV, DV., BURG, G., KEMPF, W. *Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004, 18, p. 397–415.
4. POCK, L., CAPKOVA, S. *Segmental pigmented purpura*. Pediatr Dermatol, 2002, 19m p. 517–519.
5. POCK, L., STORK, J., BECVÁR, R. *Cutaneous symptoms in vasculitides*. Bratisl Lek Listy, 1995, 96, p. 558–560.

MUDr. Michaela Nováková
e-mail: misanovakova@icloud.com

Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika
Institut klinické a experimentální medicíny, Dermatovenerologická ambulance

SKYRIZI

Skyrizi

(risankizumab)

PASI 90¹

81,9%

n=52, 12 týdnů

PASI 100¹

59,5%

n=52, 12 týdnů

Dávkování 4 × ročně²

SKYRIZI (risankizumab) je indikován k léčbě psoriázy středně těžké až těžké, including including psoriatické artrózy, včetně psoriatické artrózy a psoriázy s psoriatickou artrózou.

SKYRIZI (risankizumab) je indikován k léčbě psoriázy středně těžké až těžké, including including psoriatické artrózy, včetně psoriatické artrózy a psoriázy s psoriatickou artrózou.

SKYRIZI (risankizumab) je indikován k léčbě psoriázy středně těžké až těžké, including including psoriatické artrózy, včetně psoriatické artrózy a psoriázy s psoriatickou artrózou.

SKYRIZI (risankizumab) je indikován k léčbě psoriázy středně těžké až těžké, including including psoriatické artrózy, včetně psoriatické artrózy a psoriázy s psoriatickou artrózou.



Unilaterální zarudnutí prsu u mladé dívky

Schuchová S.

Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 3, s. 186–188

SOUHRN

Dermatitis artefacta (DA) je idiosynkratické onemocnění, při kterém si pacient sám způsobuje kožní léze, zároveň ale svou účast na jejich vzniku popírá. Nejčastěji se DA objevuje u adolescentů nebo mladých dospělých, s výraznou převahou u žen. Často se vyskytuje u pacientek s nezralou osobností. DA může být také asociována s hraniční poruchou osobnosti, depresí, úzkostí a poruchami příjmu potravy, zejména s anorexia nervosa.

Typická je přítomnost takzvané prázdné anamnézy (hollow history), klinický obraz je rozmanitý a záleží zcela na představitelosti pacienta. Projevy vznikají na místech snadno dostupných dominantní ruce a nejčastěji se jedná o horní končetiny, horní polovinu trupu a obličej.

Klinický obraz může zahrnovat puchýře, exkoriace, povrchové eroze, ulcerace, abrazy, ekchymózy, purpuru, erytém, edém či známky traumatu a popálenin.

V diferenciální diagnostice se nejčastěji zvažuje vaskulitida, pyoderma gangraenosum, různé granulomy, poruchy cévního kolagenu a poštípání hmyzem.

Výsledek histopatologického vyšetření závisí na mechanismu, kterým byla léze vytvořena, a je proto nespecifický.

Kazuistika popisuje 14letou pacientku, která si sama barvila své levé prso po dobu pěti měsíců, než došlo k odhalení této diagnózy.

KLÍČOVÁ SLOVA

dermatitis artefacta • hraniční porucha osobnosti • erytém • prázdná anamnéza

SUMMARY

Schuchova, S., Hercogova, J. *Unilateral breast redness in a young girl*

Dermatitis artefacta is defined as a self-inflicted skin lesions caused by the patient, who denies his participation in the process. These skin lesions are produced to satisfy an unconscious need for care. DA occurs

mainly in older children and adolescents, being more frequent in females.

It has strong ties with other psychiatric pathologies, such as borderline personality disorder, depression, anxiety and anorexia nervosa. Patients usually have lesions on extremities and face, which are easily accessible regions by hand. DA is recognized because of the bizarre-shaped lesions, which consists of linear or geometric outlines. The etiology of DA lesions may be as unique and creative as the patient's imagination. There is often a „hollow history” in which the lesions appear without the patient recognizing any preceding symptoms and signs. Histologic findings are not characteristic and diagnosis depends on the clinical presentation.

Dermatologic treatment of DA is aimed at preventing secondary infection and further skin damage.

As with all factitious disorders, patients with DA waste precious time and resources to the healthcare system. It is important to avoid performing and repeating lengthy, time consuming, and expensive tests, and better to focus on resolving the more probable psychiatric etiology. Direct confrontation with the patient and the diagnosis is discouraged, as the patient will be in denial and may be lost for follow-up.

KEY WORDS

dermatitis artefacta • borderline personality disorder • erythema • empty diagnosis

POPIS PŘÍPADU

Kazuistika popisuje případ 14leté pacientky, žákyně 9. třídy základní školy, byla přijata na střední školu a žila v domácnosti s rodinou.

Rodinná anamnéza je bezvýznamná. Z osobní anamnézy stojí za zmínku recidivující uroinfekty v průběhu března 2019, jinak byla pacientka dosud zdravá, je kuřačka (kouří přibližně 5 cigaret denně).

Poprvé navštívila spádovou dermatologickou ambulanci 18. ledna 2019. Stěžovala si na bolestivost levého prsu a udávala febrilie. Při opakovaných vyšetřeních však zvýšené teploty nikdy u pacientky zachyceny nebyly. Vzhledem k udávaným obtížím byl nález dermatologem uzavřen jako pravděpodobná pyodermie a byla zahájena empiricky postupně celková antibiotická perorální terapie cefuroximem, amoxicilinem a klindamycinem. Protože se lokální nález ani udávané subjektivní obtíže nelepšily, byla koncem března 2019 hospitalizována v místě bydliště. Za hospitalizace byl podáván nejdříve klindamycin intravenózně, krystalický penicilin intravenózně a cefazolin 2 g denně. Lokálně byla aplikována kombinovaná kortikoidní a antibiotická externa. Za hospitalizace byl proveden stěr z projevů, s nálezem *Staphylococcus* spp., plazmakoaguláza negativní. Pacientka taktéž absolvovala sonografické vyšetření levého prsu, které bylo bez patologického nálezu.

Klinický nález byl nadále stacionární, proto byla pacientce doporučena začátkem dubna hospitalizace na Dermatovenerologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce. Při přijetí byla pacientka afebrilní, deklarovala ale, že sama opakovaně naměřila vysoké teploty (až 39 °C). Při vstupním vyšetření byl přítomný ostře ohraničený, červenofialový erytém, vybiňhající až k levé axile, na pohmat byl bez proteplení (obr. 1, 2). Palpačně nebyla zjištěna rezistence v prsu ani axilární lymfadenopatie. V laboratorním vyšetření byly biochemické vyšetření, krevní obraz i vyšetření moči a sedimentu bez patologického nálezu, včetně nízké hodnoty ASLO 83 kIU/l. Vzhledem k absenci laboratorních známek zánětu a stacionárnímu nálezu po četných antibiotikách jsme pyodermii vyloučili z diferenciálnědiagnostické rozvahy. Byl proveden opakovaně olejový zábal levého prsu a poté aplikována 0,5% endiaronová pasta s dexametazonem, což nemělo efekt.



Obr. 1 Dermatitis artefacta – nabarvená kůže

V průběhu hospitalizace byla dále provedena probatorní excize a histopatologické vyšetření z projevu zasahujícího až do levé axily s nálezem řídkého superficiálního perivaskulárního infiltrátu, nesvědčícího pro panikulitidu či erythema chronicum migrans. V rámci diferenciálnědiagnostické rozvahy bylo provedeno rtg vyšetření srdce a plic s fyziologickým nálezem a sérologické vyšetření antiboreliových protilátek odhalilo jen hraniční hodnoty hladin protilátek třídy IgM.

Na základě stížností pacientky na bolestivost levého prsu jsme celkově podávali metamizol 500 mg tbl. p. o. 4× denně, po konzultaci s algeziologem byla terapie změněna na ketoprofen 50 mg tbl. p. o. 2× denně. Pacientka byla následně propuštěna na vlastní žádost do domácího ošetřování, byla ponechána lokální terapie Polysanem.

Na plánovanou kontrolu pacientka přišla s ambulancí zprávu z dětské pohotovosti, kterou navštívila pro drobný, nesplývavý, růžový papulózni exantém na obličeji, ramenou a předloktích. Exantém po léčbě antihistaminiky postupně regredoval a nález byl uzavřen jako suspektní fototoxická reakce po ketoprofenu. Vzhledem k hraniční hodnotě hladin antiboreliových protilátek třídy IgM byl pacientce nasazen doxycyklin 100 mg tbl. p. o. 2× denně na 14 dní a byla provedena další fotodokumentace.

Po necelém měsíci přišla pacientka akutně v doprovodu matky pro subjektivní zhoršení obtíží, podle pacientky opakovaně febrilie a zvýraznění erytému na prsu. Vzhledem k vyloučení ostatních diagnóz byla pacientka znovu přijata k hospitalizaci k potvrzení arteficiální dermatitidy. Na rozdíl od prvních dvou hospitalizací měla být umístěna na čtyřlůžkový pokoj, ne na jednolůžkový. Na tuto zprávu reagovala



Obr. 2 Dermatitis artefacta – nabarvená kůže

pacientka hystericky a odmítavě. Trvala na tom, že tentokrát být hospitalizována nechce. Matkou byla nakonec o nutnosti hospitalizace přesvědčena. V plánu bylo na celé prso aplikovat bílou vazelinu a krytí a ponechat po několik dní. Cílem bylo znemožnit pacientce manipulaci s kůží. Při aplikaci obvazu však došlo k setření fialové barvy z levého prsu gázou dezinfekčním sprejem.

V návaznosti na tuto událost byl pozván ke konziliu dětský psycholog. Ten popsal, že pacientka zřejmě agravuje své zdravotní obtíže, negoval však přítomnost výraznější psychické zátěže. Pacientce byla nabídnuta následná ambulantní psychoterapeutická péče.

Pacientka navzdory přímé konfrontaci s důkazním materiálem (fialové zbarvená gáza s dezinfekčním sprejem) popřela, že by si své obtíže způsobovala sama. První reakce při aplikaci obvazu byla hysterická, velmi emotivní, pacientka slovně napadla zdravotní sestru, která lokální ošetření prováděla. Jako důvod uvedla, že při aplikaci vazelíny na kůži levého prsu pociťuje velmi intenzivní bolest.

Na vyšetření dětským psychologem reagovala klidně, neemotivně, bez známek paniky a s úsměvem. Negovala problémy v domácím i školním prostředí. Během hospitalizace pacientku navštěvoval téměř denně její partner, se kterým se zamykala ve svém pokoji, uvažujeme nad možností, že si pacientka své levé prso barvila proto, aby byla přijata k hospitalizaci a mohla se se svým partnerem scházet. To jí vzhledem k jejímu mladému věku v domácím prostředí umožněno nebylo. Jiný důvod, který by pacientčino jednání objasňoval, se nám nepodařilo zjistit.

Domníváme se, že hysterická reakce pacientky během příjmu k hospitalizaci byla způsobena tím, že pacientka s pobytem

v nemocnici dopředu nepočítala, a tak se na něj nestačila dostatečně vybavit prostředky, které pro obarvování kůže užívala. Matce pacientky bylo sděleno, že kožní projevy byly způsobeny exogenně, barvením, a nejedná se tedy o onemocnění kůže. Matka na sdělení reagovala velmi emotivně.

DISKUSE

Dermatitis artefacta je onemocnění, při kterém si pacient sám způsobuje kožní léze, zároveň ale svou účast na jejich vzniku popírá. Jedná se o chorobu, u které je obtížná jak diagnostika, tak terapie. Stejně jako u jiných předstíraných poruch pacienti s DA plýtvají časem a prostředky za zbytečná vyšetření a znamenají vysokou finanční zátěž pro zdravotnický systém.⁽³⁾ Nejčastěji se DA objevuje u adolescentů nebo mladých dospělých. Pacienti ve věku mezi 15 a 25 lety tvoří 60 % všech pacientů,⁽²⁾ převážně se jedná o ženy. V odborné literatuře se uvádí podíl mezi ženami a muži v rozmezí 3 : 1 až 20 : 1, tato diskrepance je dána zejména nedostatkem studií a obtížným sběrem dat vzhledem k dlouhodobému sledování pacientů. Více než polovina nemocných je svobodná nebo má tendenci navazovat manipulativní, na závislosti založené partnerské vztahy.⁽⁵⁾ DA je často spuštěna momentálním psychosociálním stresem a je vyjádřením vzteku, uvolněním pocitů prázdnoty a nudy, může být prostředkem k manipulování svého okolí. Toto nonverbální vyjádření pacienta je nutné chápat jako hluboko skrytou, podvědomou touhu po péči a pozornosti.⁽⁵⁾ Často se vyskytuje u pacientek s nezralou osobností. Další psychosociální faktory zahrnují sexuální zneužívání nebo ztrátu rodiče.⁽³⁾ Pacienti mají sklony k pocitu prázdnoty, nudy a osamělosti. DA může být také asociována s poruchami příjmu potravy, zejména s anorexią nervosa. Pacient popírá psychické strádání, což celé vyšetřování ztěžuje.⁽²⁾

Typická je přítomnost takzvané prázdné anamnézy (hollow history), kdy si pacient není schopen vybavit časovou posloupnost či vývoj svých příznaků, což vede k dojmu, že léze vznikly bez předcházejícího příčinného faktoru.⁽³⁾

Klinický obraz je tak rozmanitý jako sama lidská představitost. Okraje projevů bývají ostré, jasně ohraničené od okolní zdravé kůže, hranice jsou geometrické, zatímco povrch je často krustózní a nekrotický či exkoriovaný až atrofický. Nejčastěji postižené lokality jsou obličej, horní polovina trupu a končetiny, všechny zpravidla v dostupném dosahu dominantní (pravé) ruce.



⁽⁵⁾ Léze jsou primárně přítomné na horních končetinách u více než poloviny pacientů, postupem času se ale objevují na obličeji u 45 % pacientů. Projevy mohou zahrnovat puchýře, ekchymózy, purpuru, erytém, edém či jiné známky traumatů a popálenin.⁽³⁾ U DA prsu převládají destruktivní klinické projevy jako ulcerace (33 %) a popáleniny (22 %) oproti pacientům s jinou formou DA.⁽⁴⁾ Pacienti mohou také mít několik různých typů projevů zároveň. Důkladné fyzikální vyšetření je důležité i proto, že může odhalit působení nebo přítomnost cizího předmětu. Nepřímý diagnostický důkaz můžeme získat, pokud projev izolujeme okluzivním krytím a dojde k zahojení. Při dalších návštěvách se mohou projevy objevit na těch místech, která lékař označí jako typická pro uvažovanou diagnózu.⁽³⁾ Bilaterální distribuce se objevuje zejména tehdy, pokud je pacient při předchozích návštěvách lékaře konfrontován s nápadnou unilaterální distribucí lézí.⁽¹⁾ Diagnóza DA se obvykle stanoví na základě vyloučení ostatních dermatóz.⁽⁶⁾

Typickým obrazem je bezstarostnost pacienta navzdory nálezu na kůži, u kterého se dá předpokládat, že bude bolet, vztek, netrpělivost a narůstající frustrace doprovázejícího člena rodiny. Pacient si obvykle přináší s sebou tlustou složku zdravotnické dokumentace, která obsahuje opakovaná vyšetření, lékařské zprávy od mnoha odborníků, tašku plnou medikace.

Při odběru anamnézy si lékař může všimnout, že pacient postižená místa na kůži tře či se jimi jinak zaobírá a na tváři má nevinný úsměv (tzv. Mony Lisy).⁽³⁾

Nejčastěji zvažovanými diagnózami v rámci diferenciální diagnostiky bývají vaskulitida, pyoderma gangraenosum, různé granulomy, poruchy cévního kolagenu a poštípání hmyzem.⁽⁵⁾

Výsledek histopatologického vyšetření závisí na mechanismu, kterým byla kožní léze vytvořena, a je proto nespecifický. Nicméně histopatologická analýza může vyloučit další poruchy a v některých případech stanoví definitivní diagnózu.⁽²⁾

V literatuře se uvádí široká škála histopatologických nálezů od erozí, akantózy a řídkého perivaskulárního infiltrátu až po cizí velkobuněčné reakce s polarizovatelným materiálem.

Pacienti mohou odmítnout kožní biopsii, což by v lékaři mělo vyvolat podezření.⁽³⁾

Dermatologická léčba DA zabraňuje vzniku sekundární infekce a dalšího kožního poškození.⁽¹⁾ Obecná opatření jako koupele, emoliencia, citlivý debridement, topické antibakteriální přípravky a další prostředky intenzivní lokální terapie mají svůj význam, neboť pacienti s DA jsou vysoce zaujati svou kůží.⁽⁵⁾ V případě DA lokalizované na prsa je dalším aspektem, který je vhodné brát na vědomí, že pro ženy představují prsa zásadní část těla, zejména po sexuální, funkční a kosmetické stránce, s velmi důležitou emocionální a psychologickou konotací.⁽⁴⁾

Systémová antibiotická nebo antimykotická terapie je indikována na základě klinického obrazu, kultivace a výsledku biopsie. Analgezie by měla být předepisována opatrně, protože pacienti s DA mají sklony k závislosti. Okluzivní krytí se používá jednak jako diagnostický prostředek a jako prevence sebepoškození.⁽⁵⁾

Kožní projevy slouží jako nástroj pro uvolnění pacientovy psychické tenze a příliš rychlá řešení tohoto problému mohou vést k dekompenzaci.⁽⁵⁾ Pokud je přítomnost DA vysoce pravděpodobná, je důležité vyhnout se provádění a opakování dlouhých, čas beroucích a nákladných vyšetřovacích metod, lepší je soustředit se na zkoumání pravděpodobnějšího psychického původu obtíží.⁽³⁾ Konfrontace pacienta je kontraproduktivní.⁽⁵⁾ V případě, že přímo konfrontujeme pacienta, s největší pravděpodobností se setkáme s popíráním z jeho strany a riskujeme, že ztratíme možnost jeho dalšího sledování.⁽³⁾ Diagnostika a vhodná terapie úzkosti u pediatrických pacientů je důležitá jako prevence vzniku DA.⁽¹⁾

Protože projevy mají tendenci se náhle objevovat a mizet, antidepressiva jako SSRI (např. sertralin hydrochlorid) mohou být během exacerbace vhodnou volbou.

SSRI antidepressiva mají více přijatelných vedlejších účinků než tri- či heterocyklická antidepressiva. Kromě léčby deprese, její antiobsesivně-kompulzivní složky, mohou být užitečná při kontrole kompulzivní sebedestruktivní aktivity typické pro DA a mohou také modulovat impulzivní počínání a vztek typický pro pacienty s touto chorobou. Bupiron, částečný agonista 5-HT_{1A} receptoru je anxiolytikum bez sedativního účinku bez predispozice k závislosti. Může být vhodným lékem, zvláště

v případě, že je úzkost hlavním znakem klinického obrazu DA.⁽⁵⁾

Pro většinu pacientů je podstoupení psychoterapie ostudné, vyhýbají se psychiatrickému vyšetření, přestože jim je doporučeno. V takovém případě (bez adekvátní psychoterapie) jim není možné úplně pomoci.⁽²⁾

ZÁVĚR

Dermatologická léčba DA zabraňuje vzniku sekundární infekce a dalšího kožního poškození. Pokud zvažujeme tuto diagnózu, měli bychom se vyhnout opakování vyšetřovacích metod, lepší je soustředit se na zkoumání pravděpodobnějšího, psychického původu obtíží. Konfrontace pacienta se nedoporučuje, protože ten s největší pravděpodobností svou roli při vzniku kožních projevů popře a riskujeme, že jej ztratíme pro další sledování.

Pro většinu pacientů je podstoupení psychoterapie nepřijatelné, vyhýbají se psychiatrickému vyšetření. Bez něj ale není možné jim úplně pomoci.

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

Literatura:

1. SAEZ-DE-OCARIZ, M., OROZCO-COVARRUBIAS, L., MORA-MAGAÑA I., et al. *Dermatitis artefacta in pediatric patients: Experience at the National Institute of Pediatrics*. *Pediatric Dermatology*, 2004, 21, p. 205–211.
2. UCMAC, D., HARMAN, M., MELTEM AKKURT, Z. *Dermatitis artefacta: a retrospective analysis*. *Cutan Ocular Toxicol*, 2014, 33, p. 22–27.
3. GATTU, S., RASHID, RM., KHACHEMOUNE, CWSA. *Self-induced skin lesions: a review of dermatitis artefacta*. *Psychocutaneous Medicine*, 2009, 1, p. 247–251.
4. RODRIGUEZ-PICHARDO, A., HOFFNER, MV., GARCIA-BRAVO, B., CAMACHO, FM. *Dermatitis artefacta of the breast: a retrospective analysis of 27 patients (1976–2006)*. *J EADV*, 2010, 10, p. 270–274.
5. KOBLENZER, CS. *Dermatitis artefacta of the breast: clinical features and approaches to treatment*. *Am J Clin Dermatol*. 2000, 1, p. 27–55.
6. HERCOGOVÁ, J. *Psychokutánní nemoci*. In: HERCOGOVÁ J., et al. *Klinická dermatovenerologie*, Praha: Mladá fronta, 2019, s. 648–650.

¹MUDr. Sabina Schuchová, ^{1,2,3}prof. MUDr. Jana Hercogová, CS.C.
e-mail: sabina.schuchova@gmail.com

¹Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

²Institut klinické a experimentální medicíny, Dermatovenerologická ambulance

³Dermatologie prof. Hercogové, Klinika preventivní dermatologie, Praha



Případ erythema anulare centrifugum u dospělého muže

Bílková R.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 3, s. 189–193

SOUHRN

Erythema anulare centrifugum (EAC) je reaktivní erytém řadící se spolu s erythema gyratum repens a erythema marginatum do skupiny figurálních erytémů. Ačkoliv jeho etiopatogeneze je neznámá a jedná se o jednotku převážně idiopatickou, bývá spojován s mnoha rozličnými entitami, jako jsou malignity, infekční agens v čele s dermatofytózami, léky, potraviny, morbus Crohn, těhotenství, autoimunitní endokrinopatie či hyper-eozinofilní syndrom, a byly popsány i familiární a neonatální formy. Klinicky se onemocnění vyznačuje tvorbou urtikariálních papul šířících se ve formě prstenovitého erytému do periferie a hojících se v centru. Ke stanovení diagnózy erythema anulare centrifugum kromě klinického obrazu a průběhu slouží nález edému papilární dermis v okraji ložiska a mononukleárního, vzácně i eozinofilního infiltrátu s těsnou perivaskulární distribucí, který může postupovat až do stěn cév (pseudovasculitis). Terapie spočívá v odstranění spouštěče onemocnění, pokud tento není rozpoznán, mají určitý efekt topické kortikoidy či lokální kalcipotriol.

KLÍČOVÁ SLOVA

figurální erytémy • erythema anulare centrifugum • zánětlivý perivaskulární dermální infiltrát • terapie spouštěče • topické kortikoidy

SUMMARY

Bílková, R. A case of erythema anulare centrifugum in an adult male

Erythema anulare centrifugum (EAC) is a reactive erythema, included among erythema gyratum repens and erythema marginatum in a group of figurate erythemas. Although its etiopathology is unknown and it is considered idiopathic in most cases, it is put into context with many different entities,

such as malignancies, infectious agents, mainly dermatophytoses, drugs, food, Crohn's disease, pregnancy, autoimmune endocrinopathies, hypereosinophilic syndrome, familial and neonatal forms have also been described. Clinically we find urticarial-like papules, that enlarge centrifugally and clear centrally. To assess the diagnosis of erythema anulare centrifugum among the clinical presentation we find edema of papillary dermis in the margin of the lesion and a mononuclear, rarely even eosinophilic infiltrate with a tight perivascular distribution, that can reach into the walls of the vessels (pseudovasculitis). Therapy is rooted in treating the trigger of the disease, if it is unrecognized, topical corticoids or topical calcipotriol are of certain effect.

KEY WORDS

figurate erythemas • erythema anulare centrifugum • inflammatory perivascular dermal infiltrate • therapy of trigger • topical corticoids

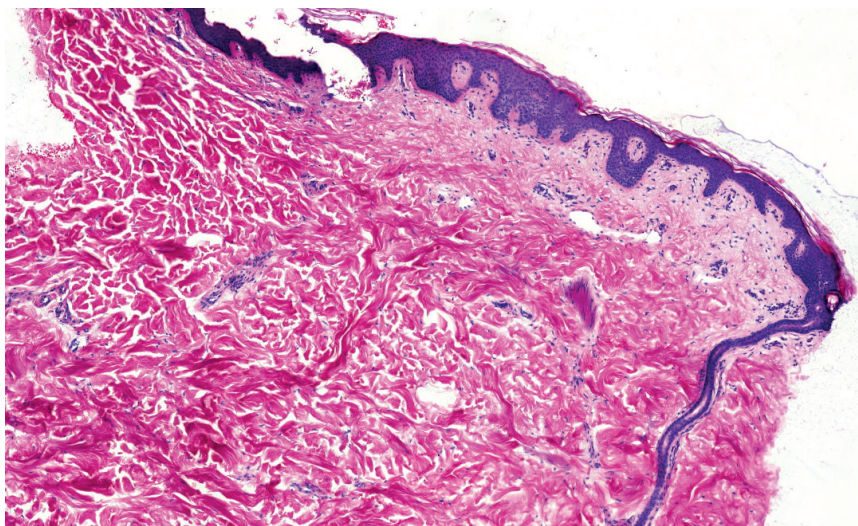
POPIS PŘÍPADU

Naším pacientem byl 65letý muž s 5letou anamnézou tvorby semicircinárních, až anulárních makul, které se během několika dní až týdnů šířily do periferie a nacházely se v oblasti proximálně na dolních končetinách, většinou v oblasti hýždí. Pacient se opakovaně léčil pro recidivující infekty močových cest s nutností podávání antibiotik v září 2017, únoru 2018 a březnu 2018. Dále byl dispenzarizován na urologické ambulanci pro benigní hyperplazii prostaty léčenou tamsulosinem, pro vysoký krevní tlak užíval několik let kombinaci antihypertenziv (felodipin a perindopril). V dubnu 2018 byl léčen otorinolaryngologem pro tracheitidu. S ohledem k věku pacienta byl praktickým lékařem opakovaně proveden onkoscreening s nálezem *Helicobacter pylori* pozitivní gastritis v gas-

trokopicky odebraném vzorku a s jeho následnou eradikací. V antrální sliznici žaludku byla přítomna intestinální metaplazie zatím bez dysplastických změn, kolonoskopicky byla zjištěna divertikulóza tlustého střeva. Na dispenzarizující dermatovenerologické ambulanci v místě bydliště byly opakovaně odebrány protilátky proti *Borrelia burgdorferi* s negativním nálezem, pro nález *Staphylococcus aureus* ve výtěru z nosu byl podáván roztok neomycinu a bacitracinu. Na RTC snímku hrudníku byla popisována pouze kalcifikace oblouku aorty, bez jiné patologie hrudních orgánů. Ultrasonografické vyšetření břicha bylo kromě hyperplastické prostaty bez patologických změn. Pacient byl také sledován pro syndrom spánkové apnoe. V dubnu 2018 se u pacienta objevily parestzie horních i dolních končetin, neurologické vyšetření ovšem vyloučilo incipientní neuropatii. Autoprotilátky ANA, ENA blot, ANCA IF, ASCA, RF, antifosfolipidový screening (IgG, IgM), anti-gliadin, anti-transglutamináza, anti-TPO, anti-TG, ASMA byly negativní.

V červnu 2018 pacient navštívil naši ambulanci, během vyšetření byla diagnostikována onychomykóza nohou, která byla léčena amorolfinem ve formě laku, a pro tineu plosek byla předepsána mast s kyselinou benzoovou a salicylovou. Anulární erytém při tomto vyšetření nebyl nikde na těle objeven. V červenci 2018 byl pacient odeslán akutně pro dva dny trvající semicircinární plak o průměru 4 cm vpravo na hýždí, jehož mírně elevovaný okraj se pomalu periferně šířil, šupiny nebyly přítomny. Z léze byla v lokální anestezii odebrána probatorní biopsie průbojníkem a vzorek odeslán k dermatohistopatologickému vyšetření, které provedla prof. MUDr. Kacerovská, Ph.D., v biotické laboratoři v Plzni (obr. 1).

Dermatohistopatoložka popsala zánětlivý superficiální perivaskulární infiltrát, vyšetření přímou imunofluorescencí bylo negativní. Výsledek byl v korelaci s klinicky zvažovanou diagnózou superficiální



Obř. 1 Histologický preparát se zánětlivým superficiálním perivaskulárním infiltrátem (foto Denisa Kacerovská)

varianty erythema anulare centrifugum (EAC).

Pacient byl pozván ke kontrole a sdělení výsledku biopsie. Vzhledem k mírnému pruritu mu byla předepsána perorální anti-histaminika (bilastin v dávce 20–40 mg denně) a hydrokortison-butyřát ve formě krému k lokální aplikaci na ložisko na hýždí. Pokračovali jsme v léčbě tiney pedis a onychomycosis pedis antimykotiky a během několika málo dnů došlo k regresii léze. Provedené biochemické vyšetření bylo bez patologického nálezu, v krevním obraze byla nalezena jen mírná normocytární anemie. Pacient byl odeslán na alergologickou ambulanci, kde byly provedeny kožní prick testy s pozitivní reakcí na letní a podzimní pyly, v laboratorních odběrech byla nalezena hraničně nižší hladina protilátek třídy IgM. Vyšetření hladin komplementu a specifické IgE proti *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*, *Botrytis cinerea*, ampicilinu, amoxicilinu, klavulanátu, doxycyklinu, trimethoprimu a sulfamethoxazolu byly v normě, dalším nálezem byla zvýšená hladina protilátek IgA proti laktóze. Na naší ambulanci jsme zopakovali RTG hrudníku a sonografii břicha, které byly opět bez patologického nálezu. Znovu byly provedeny odběry autoimunitních protilátek (ANA, ENA screening, RF, ANCA) s negativním výsledkem. V průběhu podzimu 2018 došlo celkem třikrát k recidivě EAC v gluteální oblasti, po aplikaci topického kortikoidu projevy do několika dnů vždy vymizely. Vzhledem k tomu, že hyperkeratotická varianta tiney pedis a onychomycosis pedis neodpovídaly zcela na lokální léčbu, zahájili jsme celkovou pulzní terapii itrakonazolem (jeden týden v měsíci v dávce 400 mg denně rozdělené

do dvou denních dávek s následnou třítydenní pauzou bez léčby). Celkem pacient absolvoval 4 léčebné pulzy za pravidelných laboratorních kontrol jaterních a ledvinových parametrů, které nevykazovaly žádné odchylky od normy. Léčbu dobře toleroval, pouze přechodně udával vznik horní dyspepsie, která odezněla po nasazení inhibitorů protonové pumpy. Nadále byla podávána i místní terapie tiney nohou a onychomycózy. Na léčbě antimykotiky došlo k postupnému odloučení hyperkeratóz v oblasti plosek a k pomalému odrůstání postižených částí nehtových plotének dolních končetin. Během této léčby došlo ještě k dalším čtyřem výsevům solitárních lézí erythema anulare v proximálních částech horních i dolních končetin, ovšem v menším rozsahu.

V listopadu 2018 pacient podstoupil transuretrální resekci prostaty s nálezem benigní hyperplazie stromatu, hladké svaloviny i žláz ve vyšetřené tkáni. Od tohoto zároku byl do jara 2019 bez recidivy infekce močových cest.

Pacient od ledna 2019 nemá nových výsevů EAC, proto jsme tento případ uzavřeli jako erythema anulare centrifugum s dermatofytózou jako spouštěčem onemocnění.

DISKUSE

Figurátní erytémy jsou neinfekční dermatózy s charakteristickým klinickým obrazem a cévní reaktivitou bez přítomnosti vaskulitidy. Mezi figurátní erytémy patří erythema anulare, erythema marginatum a erythema gyratum repens. Kožní choroby s podobným klinickým obrazem, ale jiné etiopatogenze (erythema migrans, erythema elevatum diutinum) se dnes řadí

do příslušných skupin nemocí (bakteriální infekce, kožní vaskulitidy).⁽²⁹⁾

EAC bylo poprvé popsáno v roce 1881 anglickým lékařem Thomase Colcottem Foxem jako erythema gyratum perstans – perzistující prstencovitá léze asociovaná s pruritem, v roce 1906 Wende popsal erythema figuratum perstans, název erythema anulare centrifugum byl prvně použit F. J. Darierem v roce 1916. Historicky bylo toto onemocnění označováno mnoha rozličnými názvy – anulární erytém, erythema perstans (fixní), erythema gyratum perstans (hluboký gyrátní erytém) a Darierův erytém.^(2, 3) Klasifikace gyrátních erytémů je kontroverzní. Ackerman, později Bressler a Jones navrhli rozdělení na dva typy gyrátního erytému – povrchový (svědivý, šupící se) a hluboký typ (nesvědivý, nešupící se).⁽⁷⁾ Původní Darierův popis erythema anulare centrifugum byl v zásadě popisem hluboké formy, přestože superficiální typ s typickou sledující šupinou je v praxi vídán častěji. Hluboká forma je mimoto některými autory považována za samostatnou jednotku.^(2, 8) EAC je vzácné, získané, etiologicky heterogenní, převážně idiopatické onemocnění vznikající v jakémkoliv věku bez rozdílu pohlaví jedinců.⁽³⁾ Nejčastěji se objevuje v páté dekádě života, může však postihovat pacienty až do deváté dekády, několikrát byl popsán i novorozenecký výskyt a existují i případy familiárního EAC.^(3, 4) Vzhledem k tomu, že v literatuře chybí rozsáhlejší studie, máme k dispozici převážně kazuistiky na dané téma, a je tedy obtížné určit přesnou incidenci a prevalenci tohoto onemocnění. V jednom z mála přehledů, pocházejícím z Anglie, který pojednává o 24 případech tohoto onemocnění, můžeme nalézt incidenci 1 : 100 000.⁽²⁵⁾ **EAC klinicky** začíná jako papula (někdy až urtikariálního vzhledu) nebo plak postupně se šířící do periferie rychlostí asi 2–3 mm za den, s centrální regresí za vzniku prstencovité, semicirculární, až polycyklické léze o průměru několika centimetrů. Pouze zřídka bývá větší než 10 cm v průměru a šířka elevovaného okraje je obvykle od 4 do 6 milimetrů.⁽³⁾ V případě **superficiální varianty EAC** je na vnitřním okraji anulární morfy typicky přítomna šupina, ojediněle i s drobnými vezikulami a tento typ může být spojen se svěděním. **Hluboká varianta EAC** se vyznačuje výrazněji elevovanými okraji ložiska, většinou chybí šupiny a je zpravidla bez pruritu.⁽³⁾ Tyto léze mohou být lokalizované, či generalizované, typicky se vyskytují v oblasti trupu a proximálních končetin, téměř nikdy nebo velmi vzácně se nacházejí na hlavě, sliznicích, dlaních či ploskách.⁽³⁾ Hojí se bez jizvy, někdy za



vzniku pozánětlivé hyperpigmentace.⁽³⁾ Celková délka trvání těchto projevů je v řádu dnů, týdnů, měsíců, až po dekády, popsány jsou případy trvající v rozmezí od 4 týdnů do 34 let. V průměru se udává 2,8 roku (některé zdroje uvádějí 11 měsíců), existují i kazistiky rekurentního výsevu každoročně ve stejnou dobu.^(10, 11, 12)

Ačkoliv je EAC převážně idiopatické, zvažuje se několik teorií jeho patofyziologie.⁽¹⁾ Jednou z nich je premisa o hypersenzitivní reakci IV. typu dle Coombsa a Gella na určité stimuly. Tuto teorii podporuje fakt, že injekce patogenů rodu *Trichophyton*, *Candida*, tuberkulinu a extraktů tumorů způsobuje vznik EAC. Dalším zvažovaným mechanismem je Th1 mediovaná reakce se zvýšenými hladinami TNF alfa a asociovaných prozánětlivých cytokinů, jako je IL-2. K této hypotéze vedlo zjištění, že EAC mizí po podání interferonu, a dle Johna Minniho a Roberta Sarroa regreduje na terapii etanerceptem (anti-TNF).⁽¹⁵⁾ Jedny z nejčastějších asociací s EAC zahrnují infekční agens, jako jsou bakteriální infekce např. rodu *Pseudomonas*, infekce močového traktu, jejichž původcem je *Escherichia coli*, streptokokové infekce, je znám i případ vymizení projevů po léčbě tuberkulózy.⁽¹⁸⁾ Onemocnění je dáváno do souvislosti také s dermatofytózami, například rodu *Trichophyton*, kvasinkovými infekcemi vyvolanými původci *Malassezia furfur*, *Candida* nebo *Penicillium*, obsaženém v modrém sýru. Z virů je nejvýznamnějším činitelem virus Epstein-Barr (EBV). Bylo zjištěno, že výsevy EAC korelují s vyšší titry protilátek proti EBV u postižených jedinců, virový genom EBV byl navíc nalezen v DNA Reedových-Sternbergových buněk pacientů s Hodgkinovým lymfomem a nazofaryngeálním karcinomem. Obě tyto neoplazie jsou spojovány s EAC. Byly popsány dva případy, kde výsev odpovídal dermatomu postiženému předcházejícím herpes zoster, jedná se tedy o typické příklady Wolfovy izotopické reakce.⁽²⁴⁾ Méně častý je výskyt u HIV pozitivních jedinců a ve spojitosti s infekcí poxviru. Z parazitů se jedná zejména o škrkavku dětskou (*Ascaris lumbricoides*) a ektoparazitické infekce zahrnují nejčastěji *Pthirus pubis*.

Kromě infekčních agens byl zaznamenán vznik lézí EAC po zahájení terapie některými léky (amitriptylin, azacitidin, cimetidin, estrogen, etizolam, finasterid, aurothiomalát sodný, pegylovaný interferon alfa-2a v kombinaci s ribavirinem, penicilin, piroxicam, hydrochlorothiazid, salicyláty, ustekinumab či rituximab), po vysazení těchto léků dojde ke zhojení EAC. EAC se objevuje i při terapii anti-malariky chlorochinem a hydroxychlorochinem,

vzhledem k jejich silné vazbě k DNA a afinitě k melaninu však kožní výsevy ustávají až po 5 měsících až roce po jejich vysazení. Méně častá je spojitost EAC s onemocněními, jako jsou morbus Crohn, autoimunitní endokrinopatie (např. Gravesova-Basedowova choroba), hypereozinofilní syndrom, systémová sarkoidóza, Sjögrenův syndrom či osteoartróza.^(23, 26) Vyskytly se také případy, ve kterých došlo k vymizení lézí EAC po appendektomii při rekurentní akutní appendicitidě nebo po terapii cholelithiázy.⁽²²⁾

Dalšími méně častými spouštěcími faktory jsou hormonální změny při těhotenství a menstruaci. Příkladem je pacientka, u které docházelo k výsevům se začátkem menses, u jiné pacientky projevy vznikaly vždy premenstruačně jako typ autoimunitní progesteronové dermatitidy.^(13, 14) Existuje také případ pacienta, který zaznamenal anulární erytém vždy se začátkem stresového životního období a po jeho skončení projevy EAC bez jakékoliv terapie odezněly.⁽¹⁹⁾ EAC, které se vyskytuje při maligním onemocnění, je označováno jako PEACE (paraneoplastic erythema anulare centrifugum eruption) a častěji se vyskytuje u žen.^(5, 6) Kožní projevy se mohou objevit až dva roky před zjištěním tumoru, ale mohou se vyskytovat i současně nebo vzniknout až následně po objevení neoplazie. Jedná se převážně o hematologické malignity, přičemž ložiska regredovala u pacientů, kteří absolvovali úspěšnou léčbu Hodgkinovy choroby, akutní myeloidní leukemie, chronické lymfatické leukemie či maligní histiocytózy, a došlo k jejich opětovnému výsevu při relapsu onemocnění.^(20, 21) Méně často doprovází EAC solidní tumory, jako jsou nádory štítné žlázy, prostaty, ovaria, mammy, bronchů, nazofaryngu a spinocelulární karcinom sebaceózní cysty.

Diagnózu EAC stanovujeme na základě klinického obrazu červených anulárních, do periferie se šířících makul a velikosti několika centimetrů, často s lemující šupinou. Je třeba vyloučit jiná onemocnění (tab. 1). V rámci vyšetření je doporučeno nejprve provést mykologické vyšetření (louhový preparát, kultivaci), krevní obraz a základní biochemické testy, stanovit hladinu protilátek proti *Borrelia burgdorferi* k vyloučení erythema chronicum migrans, autoprotilátek anti-ds-DNA, anti-SS-A a anti-SS-B z důvodu možné asociace s lupus erythematosus a Sjögrenovým syndromem, u žen je vhodné zvážit odběr beta hCG. Pokud je podezření z parazitózy, doplňujeme i vzorek stolice. RTG hrudníku provádíme

zejména za účelem vyloučení hilové lymfadenopatie a jiných patologických nálezů hrudních orgánů.

Kromě klinického obrazu, průběhu onemocnění a vyloučení jiných podobných projevů připadajících diferenciálnědiagnosticky v úvahu přispívá významně k diagnóze histopatologický nález. V případě superficiální formy EAC můžeme najít v epidermis parakeratózu a spongiózu, ale signifikantní jsou především změny v dermis, kde je kolem superficiálního vaskulárního plexu přítomen těsný, denzní, dobře ohraničený „rukávovitý“ infiltrát z histiocytů, lymfocytů, vzácně eozinofilů. Tyto buňky mohou vstupovat až do stěn cév, ale na rozdíl od vaskulitid bez

Tab. 1 Diferenciální diagnóza erythema anulare centrifugum

papuloskvamózní onemocnění
anulární psoriasis
pityriasis rosea Gibert
lichen planus
infekční onemocnění
tinea corporis
erythema migrans
nádorová onemocnění
kožní lymfomy
kožní metastázy tumorů
vezikulobulózní/erozivní onemocnění
lineární IgA dermatóza
bulózní pemfigoid
erythema exsudativum multiforme Hebrae
autoimunitní onemocnění
Sjögrenův syndrom
lupus erythematosus (tumidus, subakutní kožní LE)
granulomatózní onemocnění
granuloma anulare
sarkoidóza
anulární elastolytický granulom
intersticiální granulomatózní dermatitida
ostatní figurátní erytémy
erythema marginatum rheumaticum
erythema gyratum repens
jiné
pseudolymfom
anulární urtikarie



extravazace fibrinu. Elevovanému okraji prstencovitého ložiska odpovídá histopatologicky edém papilární dermis, při odběru z centrální části léze mohou být v koru nalezeny melanofágy. Hluboká varianta obsahuje mononukleární perivaskulární infiltrát i v hlubších partiích dermis, což zapříčiňuje výraznější elevaci těchto projevů bez specifického nálezu v epidermis. Vyšetření přímou imunofluorescencí je negativní.

V diferenciální diagnostice zvažujeme erythema migrans a ostatní figurátní erytémy (erythema gyratum repens a erythema marginatum rheumaticum).⁽⁹⁾ V případě anulární urtikarie pomfy typicky regredují do 24 hodin od svého vzniku. Dále připadají v úvahu lupus erythematoses, vzhledem

k možné přítomnosti vezikul či bul i bulózní pemfigoid a lineární IgA dermatóza, pseudolymfom, kožní lymfomy, pityriasis rosea Gibert, dermatofytózy, anulární forma psoriázy, erythema exsudativum multiforme Hebrae a jiné, vzácnější jednotky s odlišným histopatologickým obrazem, některé z nich se specifickou pozitivitou v přímé imunofluorescenci, která je u EAC negativní.

Léčba spočívá v identifikaci a léčbě potenciálního spouštěče onemocnění, a pokud je vyléčen, dochází k regresi erytému (tab. 2). Pokud je přítomen pruritus, indikujeme lokálně podávaná antipruritika a perorální antihistaminika, s jistým efektem jsou místně aplikovaná kortikoidní externa či lokální kalcipotriol nebo takrolimus. Celkové kortikoidy vedou k úlevě od pruritu a k regresi ložisek, avšak s velmi častou rekurencí po jejich vysazení. V případě EAC spojeného s hypereozinofilním syndromem došlo k vyléčení po podání ketokonazolu, dapsonu a kotrimoxazolu.

V roce 2015 byla publikována asijská studie prezentující 8 pacientů, kterým byl pro jiné základní onemocnění podáván azitromycin v množství 1000 mg denně rozdělený do 4 denních dávek po dobu 2 týdnů.⁽¹⁶⁾ U všech těchto pacientů došlo k signifikantnímu, až kompletnímu zhojení projevů, u 3 z nich došlo k rekurenci EAC po ukončení terapie azitromycinem s následnou regresi po jeho opětovném nasazení. Francouzský případ infantilního EAC zaznamenal výrazné zlepšení po terapii interferonem alfa. V roce 2005 se objevil případ 57letého pacienta, který byl nejprve diagnostikován jako psoriasis vulgaris a léčen UVB fototerapií, lokálními kortikoidy a celkovým metotrexátem bez efektu, s regresí vždy po kurzu systémových kortikoidů. Léze však následně vymizely po 4 týdnech léčby etanerceptem v dávce 25 mg dvakrát týdně.⁽¹⁵⁾ Histologický obraz v provedené probatorní biopsii prokázal spongiózu, parakeratózu a superficiální perivaskulární lymfocytární infiltrát. U pacienta s osteoartrózou bylo popsáno kompletní zhojení kožních eflorescencí po intraartikulárně aplikovaných injekcích kyseliny hyaluronové.⁽²⁷⁾ Zaznamenaný je případ pacientky, jejíž kožní erupce ustoupily na léčbě kalcipotriolem v kombinaci s úzkospektrým UVB zářením.⁽²⁸⁾ V případě muže s dvouletou anamnézou EAC, který byl neúspěšně pro toto onemocnění léčen ciprofloxacinem, klaritromycinem, itrakonazolem a terbinafinem, projevy erytému vymizely 1 mě-

síc po terapii současně rosacey perorálním metronidazolem.⁽¹⁷⁾

ZÁVĚR

Prognóza EAC je výborná, ve většině případů dojde k vymizení lézí bez léčby. Vzhledem k možnosti jeho spojitosti se systémovými chorobami či malignitami je především nutné pátrat po asociovaných chorobách, kde však dochází k vymizení EAC po léčbě základního onemocnění.

Poděkování za histologické fotografie patří prof. MUDr. Denise Kacerovské, Ph.D., Biopstická laboratoř s. r. o., Plzeň

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

Literatura

1. WOLFF, K., JOHNSON, RA., SAAVEDRA, AP., et al. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017, p. 463-466.
2. BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., SCHAFFER, JV. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012, p. 307-312.
3. McDANIEL, B., COOK, C. *Erythema anulare centrifugum*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019-2018 Oct 27.
4. BOTTONI, U., INNOCENZI, D., BONACCORSI, P., et al. *Erythema anulare centrifugum: report of a case with neonatal onset*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002, 16, 500-503.
5. MU, EW., SANCHEZ, M., MIR, A., et al. *Paraneoplastic erythema anulare centrifugum eruption (PEACE)*. Dermatol Online J. 2015, 21.
6. CHODKIEWICZ, HM., COHEN, PR. *Paraneoplastic erythema anulare centrifugum eruption: PEACE*. Am J Clin Dermatol. 2012, 13, p. 239-246.
7. BRESSLER, GS., JONES, RE. *Erythema anulare centrifugum*. J Am Acad Dermatol. 1981, 4, p. 597-602.
8. WEYERS, W., DIAZ-CASCAJO, C., WEYERS, I. *Erythema anulare centrifugum: results of a clinicopathologic study of 73 patients*. Am J Dermatopathol. 2003, 25, p. 451-462.
9. SHARMA, A., LAMBERT, PJ., MAGHARI, A., et al. *Arcuate, annular, and polycyclic inflammatory and infectious lesions*. Clin Dermatol. 2011, 29, p. 140-150.
10. MANDEL, VD., FERRARI, B., MANFREDINI, M., et al. *Annually recurring erythema anulare centrifugum: a case report*. J Med Case Rep. 2015, 9, p. 236.
11. GARCÍA MURET, MP., PUJOL, RM., GIMENEZ-ARNAU, AM., et al. *Annually recurring erythema anulare centrifugum: a distinct entity?* J Am Acad Dermatol. 2006, 54, p. 1091-1095.
12. MIR, A., TERUSHKIN, V., FISCHER, M., et al. *Erythema anulare centrifugum*. Dermatol Online J. 2012, 18, p. 21.

Tab. 2 Léky asociované s erythema anulare centrifugum

antibiotika
penicilin
NSAID
piroxicam
diuretika
hydrochlorothiazid
salicyláty
DMARDs
aurothiomalát sodný
antidepresiva
amitriptylin
hormonální terapie
estrogen
anxiolytika
etizolam
antagonisté H2 receptorů
cimetidin
inhibitory 5-alfa-reduktázy
finasterid
biologika
ustekinumab
rituximab
antimalarika
chlorochin
hydroxychlorochin
cytotoxika
azacitidin

DMARDs: chorobu modifikující antirevmatické léky (disease modifying antirheumatic drugs)



13. HALEVY, S., COHEN, AD., LUNENFELD, E., et al. Autoimmune progesterone dermatitis manifested as erythema anulare centrifugum: Confirmation of progesterone sensitivity by in vitro interferon-gamma release. *J Am Acad Dermatol.* 2002, 47, p. 311-313.
14. ROSINA, P., D'ONGHIA, FS., BARBA, A. Erythema anulare centrifugum and pregnancy. *Int J Dermatol.* 2002, 41, p. 516-517.
15. MINNI, J., SARRO, J. A novel therapeutic approach to erythema anulare centrifugum. *J Am Acad Dermatol.* 2006, 54, p. S134-5.
16. CHUANG, FC., LIN, SH., WU, WM. Erythromycin as a safe and effective treatment option for erythema anulare centrifugum. *Indian J Dermatol.* 2015, 60, p. 519.
17. DE ALOE, G., RUBEGNI, P., RISULO, M., et al. Erythema anulare centrifugum successfully treated with metronidazole. *Clin Exp Dermatol.* 2005, 30, p. 583-584.
18. BURKHART, CG. Erythema anulare centrifugum. A case due to tuberculosis. *Int J Dermatol.* 1982, 21, p. 538-539.
19. IBRAHIM, SF., PRYOR, J., TAUSK, FA. Stress-induced erythema anulare centrifugum. *Dermatol Online J.* 2009, 15, p. 15.
20. CARLESIMO, M., FIDANZA, L., MARI, E., et al. Erythema anulare centrifugum associated with mantle b-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 2009, 89, p. 319-323.
21. LEIMERT, JT., CORDER, MP., SKIBBA, CA., et al. Erythema anulare centrifugum and Hodgkin's disease: association with disease activity. *Arch Intern Med.* 1979, 139, p. 486-487.
22. SACK, DM., CARLE, G., SHAMA, SK. Recurrent acute appendicitis with erythema anulare centrifugum. *Arch Intern Med.* 1984, 144, p. 2090-2092.
23. BRAUNSTEIN, BL. Erythema anulare centrifugum and Graves' disease. *Arch Dermatol.* 1982, 118, p. 623.
24. LEE, HW., LEE, DK., RHEE, DY., et al. Erythema anulare centrifugum following herpes zoster infection: Wolf's isotopic response? *Br J Dermatol.* 2005, 153, p. 1241-1243.
25. MAHOOD, JM. Erythema anulare centrifugum: a review of 24 cases with special reference to its association with underlying disease. *Clin Exp Dermatol.* 1983, 8, p. 383-387.
26. SHELLEY, WB., SHELLEY, ED. Erythema anulare centrifugum as the presenting sign of the hypereosinophilic syndrome: observations on therapy. *Cutis.* 1985, 35, p. 53-55.
27. IOANNIDOU, D., KRASAGAKIS, K., STEFANIDOU, M., et al. Erythema anulare centrifugum and osteoarthritis treated with hyaluronic acid. *Clin Exp Dermatol.* 2002, 27, p. 720-722.
28. REUTER, J., BRAUN-FALCO, M., TERMEER, C., et al. [Erythema anulare centrifugum Darier. Successful therapy with topical calcitriol and 311 nm-ultraviolet B narrow band phototherapy]. *Hautartz.* 2007, 58, p. 146-148.
29. BUCHVALD, D. Erythema anulare centrifugum. In: HERCOGOVÁ, J., et al. *Klinická dermatovenerologie.* Praha: Mladá fronta, 2019, p. 296-298.

MUDr. Radka Bílková

e-mail: bilkova.radka@gmail.com

Oblastní nemocnice Kladno, Kožní oddělení

Inzerce

Při objednání na **knihy.cz** sleva 10 %

Představujeme publikaci



Klinická dermatovenerologie (1. díl)

Klinická dermatovenerologie (Jana Hercogová et al.) představuje oborovou česko-slovenskou učebnici bezprecedentního rozsahu. „Možná by se mohlo zdát, že vydávat knihu v češtině a slovenštině v době, kdy si lze pořídit jakoukoli mezinárodní učebnici, je přežitkem. Mladí kolegové, rezidenté, mne ale přesvědčili, že k atestaci potřebují znát terminologii v českém jazyce. Navíc v našich zemích začíná pracovat stále více cizinců.“ říká k vydání knihy její editorka Jana Hercogová.

Cílem autorského kolektivu bylo podle ní vytvořit základní učebnici, která bude pokrývat celou šíři oboru dermatovenerologie a bude srovnatelná se zahraničními publikacemi co do obsahu i formy. Obsah knihy vychází z velkých mezinárodních učebnic, vzorem byla zejména Fitzpatrick's dermatology in general medicine.

„Snažili jsme se nemyšlet běžně aktuální téma, proto jsou zahrnuty poznatky jak ze základního výzkumu, tak podrobné klinické data, včetně v učebnicích dosud nepublikovaných témat (genetika, imunologie, molekulární diagnostika, dermatózy u vybraných skupin pacientů, transplantace, kůže a terorismus, dermatoskopie, trichoskopie, historie dermatovenerologie)“ dodává editorka Jana Hercogová.

Autorita: Jana Hercogová et al.

Doporučená cena 1500 Kč

**MEDICAL
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií

M.F.
MLADÁ FRONTA



11th World Congress of Hair Research, 24.-27. dubna 2019

Vidolová Brabcová N.

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 3, s. 194–195

Ve dnech 24. až 27. dubna se ve Španělsku konal 11th World Congress of Hair Research – WCHR 2019. Organizátorem této akce byla společnost EHRS (European Hair Research Society), která byla založena v roce 1989 a byla první společností tohoto typu věnující se vlasovému výzkumu. Dnes však již existuje šest podobných společností zabývajících se primárně výzkumem vlasů a vlasových chorob. Organizátoři této akce vybrali za místo kongresu španělské Sitges, nacházející se 35 km jihozápadně od Barcelony. Toto nádherné přímořské město je jedním z vyhlášených letovisek u Středozemního moře a je označováno jako Saint-Tropez Španělska. Sitges je světově známé i díky proslulému filmovému festivalu a karnevalům.

Ve středu 24. dubna Dr. Ramon Crimalt, Dr. Juan Ferrando, Dr. Francisco Camacho a Dr. Sergio Vañó-Galván slavnostně otevřeli v pořadí 11. WCHR kongres s více než 900 účastníky ze 70 zemí. Již první den byl program velice pestrý. Konference probíhala souběžně ve dvou seancích – klinická a pre-klinická. Prvním diskutovaným tématem byla transplantace vlasů. Dr.

Andreas Finner vyzval, aby lékař konal vždy v nejlepším zájmu pacienta, a mluvil o tom, že by každý lékař vykonávající transplantace vlasů měl zvládnout obě techniky (FUE a FUT) a doporučit nejvhodnější metodu na základě individuálních kritérií pacienta. Velice zajímavá byla multicentrická studie připravená od španělského týmu u pacientů po transplantaci vlasů kvůli frontální fibrotizující alopecii. Studie zkoumala vývoj stavu po transplantaci a spokojenost pacientů s účinky zákroku. Podle prezentovaných dat se přežití štěpů v průběhu času snížilo (cca 40 % po 5 letech sledování) i přes udržování adekvátní mediální terapie. Nicméně i přes tento výsledek udávaly pacientky spokojenost s výkonem.

Blok věnující se problematice alopecia areata byl primárně zaměřen zejména na současné možnosti biologické léčby, probíhající studie různých biologických léčiv a jejich budoucí využití.

Prof. Wilma Bergfeld hovořila o zkušenostech s touto formou léčby. Podle jejich poznatků 47 % z 20 pacientů léčených perorálně tofacitinibem zaznamenalo opětov-



ný růst vlasů v průběhu prvních 12 měsíců. Rozsah opětovného růstu se velmi lišil od pouze 5 % až téměř ke kompletní obnově vlasového porostu. Nakonec prohlásila, že se jedná o velmi důležitý moment v historii alopecia areata. Díky lepšímu porozumění patofyziologie onemocnění dochází k objevování nových progresivních možností léčby, a tím ke zlepšení kvality života pacientů. Šlo tak o hezké doplnění přednášky prof. Angela Christiano, která prezentovala současnou snahu svého týmu identifikovat primární spouštěče alopecia areata, konkrétně environmentální faktory, jako je mikrobiom.

Nadcházející ráno začalo přednáškou diskutující jizvící alopecie. Této problematice byl věnován také náš poster popisující kazuistiku pacienta s Crohnovou nemocí (CD) v kombinaci s folliculitis decalvans (FD). Projevy alopecie se u našeho pacienta začaly objevovat o rok dříve než projevy gastrointestinálního onemocnění. Při zahájení léčby celkovými a lokálními kor-



tikoidy klinický nálezh FD došel k regresi, nicméně vždy po snížení dávky imunosupresivní léčby došlo k recidivě onemocnění. Zajímavý byl u našeho pacienta fakt, že po zahájení biologické léčby Crohnovy choroby došlo také k regresi FD a následně byly kortikoidy vysazeny. Z tohoto důvodu bylo zvažováno, zda-li FD není projevem CD. Jedná se o první popsany případ pacienta s CD a FD v literatuře.

Samostatný blok byl věnován přednáškám o frontální fibrotizující alopecii (FFA), jelikož se v současné době jedná o nejrozšířenější formu jizvící alopecie a její prevalence v celosvětové populaci rychle stoupá. Velmi zajímavá a obohacující přednáška od španělského týmu pod vedením Dr. Sergia Vaňó-Calvána pojednávala o vícero typech FFA. Podle jejich tvrzení můžeme rozlišovat tři podoby, a to lineární, difuzní a pseudoofinu. Jejich prognóza se odvíjí od věku, stáří pacienta v době nálezu prvního projevu, klinického nálezu a BMI. V přednášce prof. Sinclaira o původu a spouštěcích faktorech nemoci bylo zmíněno, že se v nedávné době sešly nezávisle na sobě hned tři výzkumy spojující FFA s používáním fotoprotektivních krémů. Velmi očekávaná a hojně diskutovaná sekce o androgenní alopecii (AGA) byla zaměřena na různé léčebné metody a postupy.

Prof. Ramos prezentoval své výsledky studie, ve které porovnával účinnost perorálního minoxidilu a minoxidilu podávaného ve formě roztoku. Perorální minoxidil 1 mg byl dobře tolerován u pacientek s ženským typem vypadání vlasů, nicméně účinnost této léčby se nelišila od účinnosti 5% roztoku minoxidilu. Diskutovaná varianta medikace se může uvažovat u pacientů s nízkou compliance k lokální léčbě. Jako další varianta léčby androgenní alopecie byla prezentována metoda použití micro-needlingu společně s nasazením minoxidilu od dr. Rachity Dhurat. Podle jejího zjištění se tato kombinace jeví jako efektivnější než pouze aplikace minoxidilu při léčbě mužských pacientů s AGA.

Jedním z hlavních témat konference, které se prolínalo více okruhy, bylo využití plazmatapie při léčbě pacientů s vlasovým onemocněním. Diskutující se shodli, že plazmatapii je možné využít s dobrým efektem u pacientů s AGA a rovněž u pacientů s telogenním efluvium. Naopak tato metoda nevykazuje pozitivní výsledky u pacientů s alopecia areata. V současné době probíhá vícero studií o použití a výsledcích léčby s využitím PRP, které mají za úkol nastavit směrnice a pokyny k používání této metody.

Prof. Antonella Tosti a prof. Lidia Rudnicka doporučily účastníkům konference širší používání trichoskopického vyšetření u pacientů s vlasovými onemocněními. Podle jejich názoru správně prováděná a kvalitní trichoskopická vyšetření obecně snižují nutnost provedení biopsií a přináší i lepší možnost sledování úspěšnosti léčby při následných kontrolách.

Velice zajímavé bylo poslouchat přednášku prof. Jerry Shapira o jeho zkušenostech se založením a úspěšným provozováním vlasové kliniky. Jeho rady se mohou shrnout ve třech termínech: schopnost, vhodnost a dostupnost. Ve své prezentaci prof. Shapira ukázal i překotný a dramatický vývoj oboru medicínské trichologie od 70. let do současnosti.

Nakonec byl prof. Sinclairem oznámen termín a místo konání příštího WCHR kongresu, který se bude konat 8. 4. 2021 v australském Melbourne. Ráda bych poděkovala České akademii dermatovenerologie za poskytnutí stipendia, díky kterému jsem měla možnost se WCHR kongresu 2019 jako jediný reprezentant Česka aktivně zúčastnit. Byla to velmi cenná a přínosná zkušenost, kterou jistě ve své další praxi zúročím.

Dr. Nadezhda Vidolova Brabcova

e-mail: nadezhda.brabcova@gmail.com

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



30 let spolupráce s Jaromírem Seyčkem ve prospěch české flebologie

Čes. Dermatovenerol., 2019, 9, č. 3, s. 196–197

Při mé poslední pracovní návštěvě na Dermatovenerologické klinice na Bulovce mi její přednostka prof. Jana Hercogová sdělila smutnou zprávu. Dne 16. června letošního roku zemřel emeritní ordinář pro flebologii této kliniky MUDr. Jaromír Seyček.

Chtěl bych se jako jeho mnohaletý spolupracovník a přítel zamyslet nad jeho významem pro českou medicínu, zejména pro flebologii, které zasvětil větší část své odborné kariéry. Musím však začít od kořenů – Jaromír Seyček se narodil v Hradci Králové 22. 12. 1943 jako jedno z dvojčat – druhé dvojče, Václav, se stalo předním mistrem zvukařem v České televizi.

Jeho otec, prim. MUDr. Václav Seyček, byl respektovaným českým dermatologem a pionýrem české flebologie. V Ústí nad Labem vedl dlouhá léta kožní oddělení a pro svůj obor získal a následně vychovával řadu vynikajících dermatologů, mimo jiné i prim. MUDr. Hanu Duchkovou, DrSc. Na můj dotaz vzpomínala na jeho laskavost, skromnost, všestrannou vzdělanost, čestnost a statečnost, kterou projevil v nejhroších dobách našeho státu, lepší-

ho dermatologického primáře nepoznala. Prim. Václav Seyček senior se společně se skupinou prof. J. Konopíka, doc. Maruše Horákové a doc. Vladimíra Holana (všichni dermatologové), společně s doc. Krčálkem, doc. Ivo Přerovským, prof. V. Čepelákem (internisté) podílel na vzniku organizované flebologie v tehdejší Československu. V roce 1965 po souhlasu tehdejšího výboru Československé dermatovenerologické společnosti (ČDS) vytvořili takzvanou Pracovní skupinu pro flebologii při ČDS. Ta se později změnila na Flebologickou sekci. Zde poprvé figuruje jako člen jejího výboru MUDr. Jaromír Seyček, který následoval svého otce v profesi lékaře, dermatologa i flebologa.

Konečná přeměna na samostatnou Českou flebologickou společnost ČLS JEP proběhla v roce 1991 – jejím hlavním iniciátorem byl právě dr. Jaromír Seyček junior. První volební období byl ve funkci vědeckého sekretáře, další volební období pak jejím předsedou (do roku 1997). Kromě čestného členství České flebologické společnosti (ČFLS) byl prim. Seyček doživotně jmenován čestným předsedou ČFLS ČLS JEP.



Prim. Jaromír Seyček na XXX. Flebologických dnech 2005

Mé první vzpomínky na Jaromíra jsou datovány do konce 80. let minulého století, kdy jsem byl jako flebologický elév I. kožní kliniky Fakulty všeobecného lékařství v Praze kooptován jako takzvaný pozorovatel do výboru tehdejší flebologické sekce. Jaromír, ač věkem jeden z nejmladších, hrál významnou roli ve všech aktivitách sekce – prosazoval roli dermatologů ve flebologii, zdůrazňoval význam postupně se rozvíjející neinvazivní cévní diagnostiky, ultrazvuku, a především jeho oblíbené pletyzmografie. Získal také přímý kontakt na Ing. Vladimíra Blažka z Aachen, který mu jako prvnímu českému flebologovi umožnil pracovat s prototypem jím vyvinutého žilního pletyzmografu – tedy **světelnou reflexní reografii** (LRR – Licht Rheflexions Rheographie). Následně jsem mezi spolupracovníky Ing. Blažka byl přijat i já. Jaromír, díky své výborné znalosti němčiny, byl zván na kongresy i stáže do SRN a Rakouska a stal se vedle doc. Horákové známým mezi rakouskou a německou flebologickou elitou. Svě v zahraničí nabyté zkušenosti přinášel neúnavně do své vlasti v podobě přednášek, kurzů i publikací. Na svém pracovišti – kožním oddělení a násled-



Společně s prim. Strejčkem na XXXI. Flebologických dnech 2006



ně na Dermatovenerologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce – vybudoval a vedl skvělou flebologickou ambulanci, kde v praxi uplatňoval své teoretické znalosti v neinvazivní přístrojové diagnostice žilních onemocnění, skleroterapii, kompresivní léčbě žilních bér-cových vředů. Neváhal provádět i unikátní peri- a transulcerózní sklerotizace insuficientních spojek, které předtím identifikoval termografií. Tato léčebná dovednost je stále považována za „top“ sklerotizačních výkonů – využití termografie pro tento účel prim. Seyčkem bylo světově prioritní.

Já sám jsem se od Jaromíra naučil především jak vést odbornou lékařskou společnost, jak připravit, zorganizovat a řídit odborná setkání – především každoroční flebologické dny. To vše jsem pak mohl uplatnit nejen na domácí flebologické scéně, ale i na poli Union Internationale de Phlebologie (UIP).

Tak jak za skutečnost, že česká flebologie měla svou organizaci jako sedmá v Evropě, vděčíme doc. Horákové, pak její ohlas v devadesátých letech minulého století, zejména v německy mluvících zemích, je dílo Jaromírovo. Flebologická Evropa si dodnes připomíná Jaromírem zorganizovanou Českou sekci na Evropském flebologickém kongresu UIP v Brémách 1995.

MUDr. Jaromír Seyček zorganizoval za svého předsednictví ČFLS (1992–1997) 7 skvělých národních kongresů (Flebologických dnů) jako jejich prezident. Na jeho pozvání vždy přijeli a přednášeli nejvýznamnější evropští flebologové – prof. Hugo Partsch, doc. Feuerstein, prof. Klüken, dr. Van der Molen, prof. Van der Strich a další. Do roku 2018 byl dr. Seyček vždy čestným prezidentem, jak on rád říkal, tradičních flebologických dnů. V roce 2005 byl čestným prezidentem 7. Euro-American Congress of Venous Diseases a v roce 2011 měl tutéž

funkci na European Chapter meeting of International Union of Phlebology. O obou kongresech jsem se jako jejich prezident často s Jaromírem radil a vím, a nejen já, že jejich úspěch byl i jeho úspěchem.

Jaromíre, urazil jsi velký kus po cestě české flebologie, tvé české flebologie, kterou jsi pomohl vytvořit a povznesl ji do předních evropských pozic. Ti, kdo tě znali a měli to štěstí s tebou jakkoli pracovat, na tebe nezapomenou. Mě osobně jsi dokonale připravil na možnost přivést českou flebologii na světové výsluní, korunované v roce 2011 pověřením ke zorganizování kongresu světového významu i pozicí viceprezidenta UIP.

Budeš mi chybět, už teď mi chybíš...

Tvůj Jaroslav Strejček

(předseda České flebologické společnosti ČLS JEP)

25. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

22. – 23. 11. 2019
COURTYARD BY MARRIOTT, BRNO



Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

kongres ČADV se bude konat v Brně v roce stého výročí založení Masarykovy univerzity. Naši akcí se k tomuto velkému výročí hlásíme s vědomím, že i brněnská klinika pro choroby kožní a venerické byla téměř od počátku (od roku 1920) součástí tohoto velkého akademického celku. ČADV se snaží integrovat dermatology v ČR a nabídnout jim toto problematické v širokých souvislostech – od možností onkologické léčby v současnosti, interdisciplinarity až po prevenci, problematiku UV záření a prekanceróz. Zazní přednášky o významu a směřování dermatologie ve 21. století. Připravujeme jako součást programu křest 2. dílu nové Dermatologie, velkého a výjimečného projektu ČADV. Takže jsou srdečně zváni všichni – lékaři, sestry, členové i nečlenové ČADV, kolegové z jiných pracovišť. Pro hladký průběh kongresu uděláme maximum a setkáme se v Brně v milé atmosféře.

Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
Vědecký sekretář ČADV

PROGRAM

22. 11. 2019 Pátek

8.30 – 9.00 Registrace
9.00 – 9.15 Zahájení kongresu

Blok I - Sympozium rezidentů I.

9.15 – 9.25 Kantová M., Jančíková L., Brno
Hluboká mykóza u imunosuprimovaného pacienta
9.25 – 9.35 Hebnarová M., Hudec L., Brno
Rozsáhlá condylomata acuminata u pacienta s B lymfocytární leukémií
9.35 – 9.45 Charvátová H., Prokopová K., Brno
Paraneoplastická erythrodermie u pacienta s tumorem močového měchýře a adenokarcinomem rekta
9.45 – 10.00 Křest knihy Klinická dermatovenerologie II.
10.00 – 10.15 Coffeebreak

10.15 – 10.45 Satelitní symposium I. Celgene

Blok II - UV záření – prekancerózy, nádory, prevence

10.45 – 11.00 Ionescu A., Paříž, Francie UV light and fotoprotection
11.00 – 11.15 Ettler K., Hradec Králové Účinky UV světla na kůži, co nového?
11.15 – 11.30 Dastychová E., Brno Aktinický retikuloid a kontaktní alergie

11.30 – 12.00 Satelitní symposium II. Sanofi – Avensis

12.00 – 12.45 Oběd

12.45 – 13.30 Satelitní symposium III. Novartis

Blok III - Dermatoonkologie I

13.30 – 13.45 Krejsek J., Hradec Králové
Nádorové bujení, sabotáž v imunitě a zneužití zánětlivé reakce
13.45 – 14.00 Žaloudík J., Brno Onkologické trendy a nádory kůže
14.00 – 14.15 Kazakov D., Plzeň Lymfoproliferace se znakem CD30+ – co nového?
14.15 – 14.30 Vašků V., Brno Kožní T-buněčné lymfomy na I. DVK – bilance

14.30 – 14.45 Březinová E., Brno Naše první zkušenosti s ingenol mebutátem
14.45 – 15.00 Pinková B., Bučková H., Brno Kongenitální névy u dětí
15.00 – 15.15 Coffeebreak

Blok IV - Zánětlivá onemocnění zprostředkovaná imunitními mechanizmy I

15.15 – 15.30 Buchvald D., Bratislava, SR
Úloha bakterií v patogenезе neinfekčních dermatóz
15.30 – 16.00 Kircik L., New York, USA
What is new in pipeline for Atopic Dermatitis?

16.00 – 16.20 Nikolič D., Bělehrad, Srbsko SCLÉ and SLE – what is new?

16.20 – 16.35 Schimmerová P., Brno Lichen nitidus

16.35 – 16.50 Rob F., Praha

Současnost a budoucnost systémové terapie těžké atopické dermatitidy

16.50 – 17.00 Schůze výboru ČADV

17.00 – 17.15 Plenární schůze ČADV

20.00 – 23.00 Prátelské setkání účastníků

23. 11. 2019 Sobota

Symposium rezidentů II

8.15 – 8.25 Žáková A., Bodnárová A., Brno

Velkobuněčný lymfom dolních končetin limitující diagnózu necrobiosis lipoidica

8.25 – 8.35 Daňová B., Brno Melanom vulvy – kazuistika

8.35 – 8.45 Nováková M., Praha

Zajímavý klinický případ pacienta po transplantaci srdce

Blok V - Novinky v diagnostice a terapii v dermatologii

8.45 – 9.15 Tomecki K., Cleveland, USA Ticks in human pathology

9.15 – 9.45 Tomecki K., Cleveland, USA MRSA

9.45 – 10.05 Hercogová J., Praha Závažné kožní symptomy

10.05 – 10.20 Křížková V., Praha Lymfedém – současná diagnostika a léčba

10.20 – 10.50 Satelitní symposium IV. Eli Lilly

10.50 – 11.05 Coffeebreak

11.05 – 11.35 Satelitní symposium V. Janssen-Cilag

Blok VI - Dermatoonkologie II (I. část)

11.35 – 11.50 Urbanček S., Banská Bystrica, SK

Novinky v léčbě maligního melanomu

11.50 – 12.05 Pěč J., Martin, SR

Hidradenitis suppurativa jako potenciálně ochorenie u niektorých onkologických chorob

12.05 – 12.20 Vičíková A., Brno Paraneoplazie kožní

12.20 – 12.50 Satelitní symposium VI. Abbvie

12.50 – 13.40 Oběd

Blok VI - Dermatoonkologie II (II. část)

13.40 – 13.55 Martinásková K., Prešov, SR

Zriedkavé ochorenia asociované s niektorými prípadmi mastocytózy

13.55 – 14.10 Tichý M., Olomouc

Dermatoonkologické kazuistiky s málo typickou klinickou manifestáciou

14.10 – 14.25 Slonková V., Brno Sekundární lymfedém u onkologických nemocných

14.25 – 14.40 Fialová P., Vašků V., Brno

Soubor našich nemocných s CTCL léčených bexarotenen aktuálně

14.40 – 14.55 Drlík L., Šumperk Obtížné diagnostikovatelné kožní tumory

Blok VII - Zánětlivá onemocnění zprostředkovaná imunitními mechanizmy II

14.55 – 15.10 Nováková M., Praha

Kožní problematika u pacientů s IBD – mimostřevní projevy vs. nežádoucí účinky léčby

15.10 – 15.25 Nečas M., Brno

Dupilumab v léčbě atopické dermatitidy – naše zkušenosti

15.25 – 15.40 Vašků A., Brno Novinky v patofyziologii zánětlivých onemocnění

15.40 – 15.55 Březinová E., Brno

Biosimilars v dermatologii – přednáška sponzorována firmou Sandos

15.55 – 16.05 Ukončení kongresu

GENERÁLNÍ PARTNER

NOVARTIS

ZLATÝ PARTNER

Celgene®

STŘÍBRNÝ PARTNER

Lilly

BRONZOVÝ PARTNER

abbvie
 Eucerin®
 medicton GROUP

MEDIÁLNÍ PARTNER

ZDRAVOTNICTVÍ
 MEDICAL SERVICES
 MEDICINA
 pro Lékaře.cz

Janssen
Janssen-Cilag

Biopická laborator
SANOFI GENZYME

MedCom
 SANDOS
A Novartis Division

Inspired by patients.
Driven by science.



Česká akademie dermatovenerologie 2019–2020

9.–13. 10. 2019

28th EADV Congress

Místo konání: **Madrid (Španělsko)**

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

30. 10. 2019

INTERDISCIPLINÁRNÍ DERMATOVENEROLOGIE

Místo konání: **Praha, hotel Grandior**

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

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

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 NUSA**

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

20.–24. 3. 2020

2020 AAD ANNUAL MEETING

Místo konání: **Washington DC, USA**

Pořadatel: **American Academy of Dermatology**

Kontakt: www.aad.org

Termín bude upřesněn

JARNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

Místo konání: **Plzeň**

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

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

11. 5. 2020

20. 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

15.–16. 5. 2019 POZOR, ZMĚNA TERMÍNU!

26. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

Místo konání: **Praha**

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

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

11.–13. 6. 2020

20TH ESPD ANNUAL MEETING

Místo konání: **Vídeň (Rakousko)**

Pořadatel: **European Society for Pediatric Dermatology**

Kontakt: www.espd.info/espd2020

16.–17. 9. 2020

4. NÁRODNÍ VENEROLOGICKÝ KONGRES

Místo konání: **Hradec Králové**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FNHK**

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

23.–27. 9. 2020

29TH EADV CONGRESS

Místo konání: **Vídeň (Rakousko)**

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

Kontakt: www.eadv.org

14.–18. 10. 2019

PŘEDATESTAČNÍ STÁŽ – DERMATOVENEROLOGIE

Místo konání: **Praha, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce**

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

Kontakt: dermatology@bulovka.cz, www.lf2.cuni.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



Otázky k tématu Lymeská borelióza

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

1. Lymeská borelióza je:

- a) celková infekce,
- b) infekce kůže a nervového systému,
- c) antropozoonóza,
- d) zoonóza.

2. Kožní projevy lymeské boreliózy působí:

- a) *Borrelia burgdorferi japonica*,
- b) *Borrelia burgdorferi bavariensis*,
- c) *Borrelia burgdorferi afzelii*,
- d) *Borrelia burgdorferi garinii*.

3. Inkubační doba lymeské boreliózy je nejčastěji:

- a) 1-2 týdny,
- b) 3-4 týdny,
- c) měsíc,
- d) 1-3 dny.

4. Mezi akutní lokalizované projevy lymeské boreliózy patří:

- a) erythema migrans,
- b) vícečetná erythemata migrantia,
- c) periferní neuropatie,
- d) akutní intermitentní monoartritida.

5. Neuroborelióza bývá pod obrazem:

- a) kraniální neuritidy,
- b) myelitidy,
- c) lymfocytární meningitidy,
- d) meningoradikulitidy.

6. Kardiální manifestace lymeské boreliózy zahrnuje:

- a) městnavé srdeční selhání,
- b) anginu pectoris,
- c) atrioventrikulární blok,
- d) dilatační kardiomyopatii.

7. Oční projevy při lymeské borelióze jsou:

- a) velmi vzácné,
- b) světloplachost,
- c) vitritida,
- d) makulární degenerace.

8. Postižení pohybového aparátu probíhá jako:

- a) artritida proximálních interdigitálních kloubů ruky,
- b) postižení sakroiliakálního skloubení,
- c) syndrom zmrzlého ramene,
- d) artróza.

9. Vícečetná erythemata migrantia bývají:

- a) u dospělých a dospívajících,
- b) u dětí,
- c) v odstupu dvou týdnů od prvního erytému,
- d) nereagující na léčbu doxycyklinem.

10. Nejčastější klinické varianty erythema migrans jsou:

- a) vezikulózní,
- b) infiltrativní,
- c) koncentrické,
- d) makulózní.

11. V ČR je ročně hlášeno asi:

- a) 1000 případů lymeské boreliózy,
- b) 4000 případů lymeské boreliózy,
- c) 2000 případů lymeské boreliózy,
- d) 2000 případů erythema migrans.

12. Acrodermatitis chronica atrophicans je působena téměř výhradně:

- a) *Borrelia burgdorferi afzelii*,
- b) *Borrelia burgdorferi spielmani*,
- c) *Borrelia burgdorferi bavariensis*,
- d) *Borrelia burgdorferi garinii*.

13. Přenašečem lymeské boreliózy v ČR je:

- a) *Ixodes pacificus*,
- b) *Ixodes scapularis*,
- c) *Ixodes ricinus*,
- d) *Sarcoptes scabiei*.

14. Nejčastějším rezervoárem borelií jsou:

- a) psi,
- b) ptáci,

- c) drobní hlodavci,
- d) srny.

15. V diagnostice kožních forem lymeské boreliózy se využívá rutinně:

- a) mikroskopické vyšetření nativního preparátu,
- b) sérologické vyšetření IgA a IgM protilátek,
- c) nepřímá imunofluorescence,
- d) klinický obraz.

16. Sérologické vyšetření antiboreliových protilátek se má vždy provést metodou:

- a) ELISA,
- b) imunoblot,
- c) komplement fixace,
- d) ELISA a imunoblot.

17. Vyšetření antiboreliových protilátek je indikováno:

- a) ke stanovení diagnózy erythema migrans,
- b) ke stanovení diagnózy boreliového lymfocytomu,
- c) ke stanovení diagnózy acrodermatitis chronica atrophicans,
- d) k ověření účinku léčby.

18. Histopatologické vyšetření je indikováno:

- a) ke stanovení diagnózy erythema migrans,
- b) ke stanovení diagnózy boreliového lymfocytomu,
- c) ke stanovení diagnózy acrodermatitis chronica atrophicans,
- d) k ověření účinku léčby.

19. Lékem první volby kožních forem lymeské boreliózy u dospělých je:

- a) penicilin G,
- b) penicilin V,
- c) doxycyklin,
- d) klaritromycin.



VĚDOMOSTNÍ TEST

20. Léčba kožních forem lymeské boreliózy se opakuje:

- a) pokud trvají zvýšené hladiny antiboreliových protilátek déle než půl roku po léčbě,
- b) pokud nevyjmizí boreliový lymfocytom do 4 týdnů,

- c) pokud má pacient horečku,
- d) pokud má pacient únavu déle než 3 měsíce.

Řešení testu z čísla 2/2019:

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

Vítězové testu 2/2019:

- MUDr. Jana Požárková
MUDr. Simona Felšöová
MUDr. Kateřina Smelíková

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 31. 10. 2019 na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé získají registraci na 25. národní dermatologický kongres.

Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 3/2019

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:

Pracoviště:
Obor:
Telefon, e-mail:

Vyplněný odpovědní lístek oskenujte a zašlete elektronicky na adresu:

dermatology@bulovka.cz

Všechny tyto položky jsou povinné.

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

EFFACLAR DUO(+)

KOREKČNÍ OBNOVUJÍCÍ PÉČE
PROTI NEDOKONALOSTEM
PLETI A STOPÁM PO AKNĚ



PÉČE
O PLEŤ

NÁSLEDNÝ
NÁSTROJ

NOVINKA
EFFACLAR SPOTSCAN

PRVNÍ INOVATIVNÍ
NÁSTROJ UMĚLÉ
INTELLIGENCE
PRO PACIENTY
S AKNÓZNÍ PLEŤÍ

PRO ZLEPŠENÍ
KOMPLIANCE
VAŠICH PACIENTŮ
NA KAŽDODENNÍ
BÁŽI

EFFACLAR SPOTSCAN: JAK TO FUNGUJE?

TATO SLUŽBA JE UŽIVATELSKY PŘÍVĚTVNÁ A JE SNADNÉ JI ZAČÍT POUŽÍVAT.
ZABERE TO JEN PÁR CHVIL.



1 VAŠI STUPNĚ AKNĚ

Udělejte si tři selfies: zepředu, levý profil, pravý profil. EFFACLAR SPOTSCAN je vyhodnotí, spočítá nedokonalosti pleti, označí jejich umístění, rozdíly (pupínky, černé tečky a pigmentové skvrny) a určí stupeň závažnosti akné na stupnici od 0 do 4+.

2 VAŠE VÝSLEDKY

Simulátor EFFACLAR SPOTSCAN pleti po vám ukáže očekávané výsledky a bude sledovat zlepšení stavu vaší pleti během celého roku.

3 VAŠE PERSONALIZOVANÁ RUTINA

EFFACLAR SPOTSCAN vám podle stupně akné doporučí personalizovanou rutinu Effaclar a poskytne vám tipy, jak pečovat o pleť.

EFFACLAR DUO(+)

SAQUA POSAE FILIFORMIS
POSÍLENÁ ÚČINNOST
S VÝBORNOU TOLERANCÍ

Krátkodobý a dlouhodobý účinek
na akné a léze

Účinnost na nedokonalostech pleti byla prokázána:
Celkový počet nedokonalostí: -58%
Pozánětlivá hyperpigmentace: -42%*



Obnovuje rovnováhu
kožní mikroflóry

Zmírňuje zánětlivé a retenční nedokonalosti
Zabraňuje vzniku pozánětlivých hyperpigmentací
Zmírňuje výskyt recidiv

Výborná tolerance

Prokázána účinnost na 13 000 subjektech
se sklonem k akné**

* Studie na 70 subjektích s akné a lézemi pleti, průměrný věk 24 let, kůže typu III-IV.
Aplicace přípravku EFFACLAR DUO+, Způsob aplikace: dvakrát po dobu 2x až 3x denně.
Nečistota pro vzhled dermatologický.

** Komplex 70 studií vedených La Roche-Posay.

LÉČBA PSORIÁZY bez ČEKÁNÍ...^{1,2)}

- Perorální podání
- Bez nutnosti screeningu a laboratorní monitorace dle SPC



...a žít znovu na plno³⁾



Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Otezla 2. Torres et al. Am J Clin Dermatol (2018) 19:23–32 3. Tived D et al. JAADV (2017) 51(5):958-959

Otezla – zkrácená informace o přípravku

Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakýkoli podezření na nežádoucí účinky.

Před předepsáním se seznámte se Souhrnem údajů o přípravku.

Název přípravku Otezla **Účinná látka** posuzovaná léčiva obsahující 10, 20 nebo 30 mg apremilastu **Indikace** Zánětlivá artritida. Přípravek Otezla, samostatně nebo v kombinaci s omezcením spotřeby jídla u zánětlivé artritidy (DMARD), je indikován k léčbě středně těžkých a těžkých pacientů, kteří dosahovali nebo nedosáhli předchozí léčby DMARD. **Směrnice** Přípravek Otezla je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické zánětlivé artritidy s doplněnými pacienty, kteří nedosáhli nebo mají částečnou odpověď nebo netolerují jiné apremilastové léčby, včetně chlopósteru, metotrexátu nebo FUSA (kombinace prokainu a UFA, účinná látka).

Dávkování a způsob podání Léčba přípravkem Otezla má být zahájena odpoledním dávkem se snížeností v diagnostice a léčbě psoriázy nebo psoriatické artritidy. Doporučení dávky přípravku Otezla je 30 mg dvakrát denně perorálně, ráno a večer, v intervalu přibližně 12 hod, bez mezer při jeho podání. Je nutné dodržovat plán dávkování uvedený níže v Tabulce 1. Po dvoudenním návalu může být další dávka Otezla. **Tabulka 1. Plán dávkování**

1. den		2. den		3. den		4. den		5. den		6. den a dále	
DOP	ODP	DOP	ODP	DOP	ODP	DOP	ODP	DOP	ODP	DOP	ODP
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

U pacientů, kteří po 24 týdnech léčby nevykazují žádný snížení tělesného přírůstu, je třeba léčbu přehodnotit. Klíčové důležitosti dle níže se týkají nejen léčby, ale i bezpečnosti.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství.

Upozornění: Pacienti se vzácně vyskytující poruchou, jako jsou intolerace galaktózy, vzácný deficit laktázy nebo malabsorpce glukózy-galaktózy, by neměli tento přípravek užívat. V souvislosti s užíváním přípravku Otezla byl hlášen závažný průjem, nauzea a zvracení. V některých případech byli pacienti hospitalizováni. U pacientů ve věku 65 let či více může být větší riziko komplikací. Počet se u pacientů rozvíjejícího srdečního průtoku, srdečnaté nebo srdeční, může být nutně léčba apremilastem omezena. U pacientů se srdečnou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku přípravku Otezla na 30 mg jednou denně. U pacientů s poruchou srdečního rytmu je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou teplotu. U pacientů s dýchacími a srdečními problémy po použití přípravku na tři pozicování přírody spondyloartritidy a chování, včetně srdečních. Rizika a přínosy požití či použití léčby apremilastem je třeba pečlivě zvážit. Počet se u pacientů objeví nové psychotrické příznaky či dojde ke zhoršení stávajících, nebo jsou spíše spondyloartritidy předchozí či dojde k zhoršení stávajícího onemocnění, je doporučeno léčbu apremilastem ukončit.

Informace o zvláštních skupinách pacientů: **Pediatrická populace:** Bezpečnosti Otezla u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla stanovena. **Starší pacienti:** U této skupiny pacientů není nutná úprava dávkování. **Pacienti s poruchou funkce ledvin:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min dle Cockcrofta-Gaulta) je třeba dávku apremilastu snížit na 30 mg jednou denně. **Pacienti s poruchou funkce jater:** U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. **Klíčové výzkumné informace:** Neodporuje se současně užívat apremilast se silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (např. itraconazol, fusaricidin, itraconazol, ketoconazol, voriconazol a tipifidil) nebo s apremilastem. **Apremilast lze podávat současně s kalciumem, metotrexátem i perorální antikoncepcí.**

Doplňkové informace: Před zahájením léčby je nutná vyhodnocení tělesné teploty. Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou metodu antikoncepce i zohlednění otěhotnění po dobu léčby. Počet se u pacientů během léčby je doporučováno. **Náložkové účinky:** Nejvyšší hladiny metabolických účinků jsou gastrointestinální poruchy zahrnující průjem a zvracení. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují v prvních 2 týdnech léčby a obvykle vymizí do 4 týdnů. **Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Registrační číslo:** EU/1/14/081/001, EU/1/14/081/002 a EU/1/14/081/003. **Směrnice výrobce:** 30 mg léčivo: Celgene Europe BV, Witteveenlaan 6 N, 5222KV Utrecht, Nizozemsko.

Další podrobnosti o přípravku Otezla 30 mg tablet najdete na adrese: www.otezla.cz

Výdej na lékařský předpis. K dispozici prostřednictvím zdravotnického personálu a v lékárně po předložení receptu. Je třeba dodržovat podmínky uvedené v příloze součástí artritidy.

Adresa národního výrobce: Celgene s.r.o., Novodvorská 284/136, Praha 4, 142 00

Adresa pro sdělení nežádoucích účinků apremilastu v léčbě: www.celgene.cz/medwatch

Celgene, s.r.o.
Novodvorská 284/136
142 00 Praha 4, Čestná zastávka
Tel: +420 241 037 500 • Fax: +420 241 037 500 • www.celgene.cz

