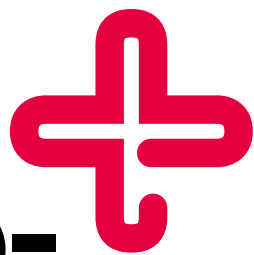


# Česká dermato- venerologie



2014/2

TÉMA  
ČÍSLA

Bazocelulární  
karcinom

**POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ**

Role virů, UV záření  
a imunosuprese  
v patogenezi kožních  
nádorů u pacientů  
po transplantaci  
orgánů

str. 88

**DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY**

Možnosti přenosu  
autologní tukové tkáně

str. 101

**NOVINKY V DIAGNOSTICE**

Optická koherentní  
tomografie s vysokým  
rozlišením – nová  
diagnostická  
dimenze

str. 114

**VĚDOMOSTNÍ TEST**

hodnocený  
dvěma kredity  
České lékařské komory

str. 132

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



BAZOCELULÁRNÍ KARCINOM –  
HISTOPATOLOGICKÝ  
A KLINICKÝ OBRAZ

PARTNEREM TOHOTO VYDÁNÍ JE:









Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dovolte mi, abych vás pozdravila jménem naší Akademie těsně před letními prázdninami a zamyslela se s vámi nad děním v našem oboru v poslední době.

Co mne letos potěšilo? V dubnu jsme v hotelu Marriot přivítali pět set účastníků 20. národního kongresu, během kterého jsme měli možnost vyslechnout vynikající přednášky kolegů dermatologů, ale i jiných specialistů. Současně proběhlo sesterské sympóziu a tradičně sympóziu rezidentů. Vaše ohlasy, za které moc děkuji, byly nečekaně spontánní, až překvapivě pozitivní (není jednoduché se zalíbit téměř všem). Společenský večer konaný ve Velké aule Karolina s předáním Čestných členství Akademie docentu Pockovi a profesoru Tsankovovi společně s kulinařským zážitkem ve Francouzské restauraci se určitě zařadily mezi naše nezapomenutelné zážitky. Blahopřeji též vítězce vědomostního testu paní doktorce Michalové! Děkuji Generálnímu partnerovi, firmě Pierre Fabre. V květnu jsem měla tu čest pořádat pro změnu jménem Evropské akademie 11. jarní sympóziu EADV v Bělehradě – pár dní po povodních v Srbsku, kdy nebylo do poslední chvíle jasné, co může kongres zkomplikovat. Srbská metropole předvedla svou pohostinnost 1600 účastníkům. Prezidentská večeře pořádaná v Bílém paláci s osobní účastí prince Alexandra a princezny Kateřiny byla mimořádná. Poprvé v historii EADV se mohli osobně ti, kdo mě pozváni na večeri přijali, setkat a pohovořit s královskou rodinou. Princezna měla jedinou starost, a to jak pomoci částem Srbska

postíženým povodněmi. Během kongresu jsme sami zorganizovali charitativní sbírku, která byla zaslána na konto Červeného kříže. V květnu mne také potěšilo, že dalších pět kolegyně složilo úspěšně atestaci z dermatovenerologie a musím pochválit pana docenta Ettlera s jeho týmem za perfektní organizaci. Dále mne velmi potěšilo, že se nám podařilo získat významné partnery České akademie dermatovenerologie, a to Platinového sponzora (firmu Galderma) a Generálního sponzora (firmu Janssen Cilag). Dovolte mi, abych i vašim jménem těmto společnostem poděkovala. Díky této podpoře realizujeme tradiční akce – podporu rezidentů z fondu Iuventus Dermatologicum, 5. kurz dermatohistopatologie v Plzni, nově i screening kožních nádorů ve Středočeském kraji. 14. ročníku Evropského dne melanomu v ČR se letos zúčastnilo 2837 osob (děkujeme za podporu La Roche Posay). A další akce, tj. zejména podpora kampaně Ligy proti rakovině na podzim a již neuvěřitelný 4. ročník Dne Antonína Trýba koncem listopadu, budou následovat. A o nových aktivitách vás budeme brzy informovat.

A co mne naopak nepotěšilo? Jeden editorial jednoho „starého“ bulletinu, který jsem mj. osobně přeměnila z téměř novinové černobílé kvality čtvrtletníku ILF (nyní IPVZ) v časopis na křídovém papíře v barvách. Dva roky jsem fungovala de facto jako šéfredaktor, dokud jsem nezjistila, že jiná osoba je za tuto činnost honorována... ale to už je dávno, psal se rok 1996. Před čtyřmi roky (nikoli třemi) jsem začala vydávat tento náš „mladý“ časopis. Víte, že si neklademe za cíl publikovat objevy české dermatologické vědy, ale že je to časopis doškolovací. Témata volíme podle toho, v čem se sami chceme zdokonalit, k čemu nám chybí léčebné postupy v naší praxi, jaké otázky k atestaci se špatně hledají v literatuře, protože nikde nejsou atd. Zkrátka jsme se rozhodli v rubrice Postgraduální vzdělávání zpracovat otázky z korektivní dermatologie, nikoli napsat „vědecký článek“. Dala jsem to za úkol svým lékařům, protože vím, že když něco člověk sám píše, nejlépe se to naučí. Kontrolu nad správností obsahu jsem delegovala na kolegyni. Proto jsem neověřovala zdroje, pouze to, zda jsou uvedeny. Byla to tedy moje chyba. Reakce člena redakční rady je ale podle mne nepřiměřená, a hlavně nekolegiální. Zůstanu-li u zmiňovaného článku RVD 2006, 48, č. 3, s. 55–59, žádný odkaz na literaturu nevidím. Naopak ve článkách otištěných v našem časopise jsou odkazy

vždy. A protože otázka k atestaci by měla být zodpovězena mj. ke spokojenosti zkoušejících, včetně vedoucího specializačního oboru, považují právě odkaz na práci tohoto vedoucího nástavbové specializace za žádoucí. A zejména, pokud mám problémy s konkurencí (což osobně nemám), řeším je přímo. Myslím, že adekvátní reakcí by bylo zatelefonovat nebo věc probrat osobně, a ne to řešit „přes média“. Mladé kolegyně si nezaslouží být rukojmím v nekonečných dohadách o tom, kdo byl první. Navíc, je třeba si ujasnit pojmy. Norma ČSN ISO 5127-2003 definuje plagiát jako „představení duševního díla jiného autora půjčeného nebo napodobeného v celku nebo z části jako svého vlastního“. Jinak řečeno, užití jakékoliv myšlenky v odborné práci (ať už jsme se s ní setkali v písemné, obrazové, mluvené či jiné podobě) bez uvedení jejího autora je plagiátorství (<http://www.infragistics.cz/>).

Nezdají se vám tyto problémy malicherné a zbytečné? Nebylo by lepší zamyslet se nad tím, jak dále s naším oborem, jak usnadnit a zlepšit praxe ambulantním dermatovenerologům a kolegům v nemocnicích, jak omezit konflikt zájmů (jak může být jedna osoba hlavním revizním lékařem, a přitom předkladatelem návrhů úhrad jménem odborné společnosti, nebo jak může být odborný garant kliniky současně odborným garantem soukromé společnosti, sídlící na stejné klinice, být jednatelem firmy na zkoušení léků a provádět klinické zkoušení léků atd.)? Myslím, že by bylo dobré si více všimnout věcí, které se netýkají bezprostředně jen naší osoby.

Dovolte popřát vám krásné léto, odpočítejte si a načerpejte síly. A nepamenejte, že koncem léta budeme mezi českými členy EADV volit svého zástupce ve výboru Evropské akademie dermatovenerologie. Věřím, že podpoříte svým internetovým hlasem našeho kandidáta, předsedu České akademie dermatovenerologie, pana profesora Vašků.

V úctě

Jana Hercogová



<b>SUCCUS</b>	74
<b>CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ</b>	
Sečnicková, Z., Džambová, M. Bazocelulární karcinom	76
<b>POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ – KOREKTIVNÍ DERMATOLOGIE</b>	
Džambová, M., Fialová, J., Hercogová, J. Rizika a komplikace zákroků v korektivní dermatologii, dermatochirurgii, krvácení a jeho zástava	84
<b>POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ</b>	
Sečnicková, Z., Džambová, M., Hercogová, J. Role virů, UV záření a imunosuprese v patogenezi kožních nádorů u pacientů po transplantaci orgánů	88
Fialová, J., Jůzlová, K., Vojáčková, N., Hercogová, J. Psoriáza v praxi	94
<b>DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY</b>	
Měšťák, O., Molitor, M., Měšťák, J. Možnosti přenosu autologní tukové tkáně	101
<b>NOVINKY V TERAPII</b>	
Suchý, D. Diagnóza a léčba psoriatické artritidy pro dermatology	109
<b>NOVINKY V DIAGNOSTICE</b>	
Vráblová, M., Jarošíková, D., Faustmannová, O., Vašků, V. Optická koherentní tomografie s vysokým rozlišením – nová diagnostická dimenze	114
<b>KAZUISTIKA</b>	
Palečková, T. Lupus erythematodes subacutus se současně přítomným adenokarcinomem žaludku	120
<b>Z HISTORIE ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE</b>	
Kružicová, Z. Česká dermatovenerologie v samostatném státě (1918–1939) a kožní klinika v Praze	124
<b>ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE</b>	
Vojáčková, N. 10th EADO European Assotiation of DermatoOncology	127
Sečnicková, Z., Rob., F. Zpráva z 20. národního dermatovenerologického kongresu	130
<b>ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE</b>	
Kalendář akcí	131
<b>VĚDOMOSTNÍ TEST</b>	
Otázky k tématu hemangiomy kojenců	132

Platinový partner ČADV



Inzerce A141008566

<b>SUCCUS</b>	74
<b>CONTINUOUS EDUCATION</b>	
Secnikova, M., Dzambova, M. Basal cell carcinoma	76
<b>POSTGRADUATE EDUCATION – CORRECTIVE DERMATOLOGY</b>	
Dzambova, M., Fialova, J., Hercogova, J. Risks and complications of medical procedures in corrective dermatology, dermatological surgery; haemorrhage and how to stop it	84
<b>POSTGRADUATE EDUCATION</b>	
Secnikova Z., Dzambova, M., Hercogova, J. The role of viruses, UV radiation and immunosuppression in pathogenesis of skin tumours following an organ transplant	88
Fialova, J., Juzlova, K., Vojackova, N., Hercogova, J. Psoriasis in practice	94
<b>DERMATOLOGY AND OTHER FIELDS</b>	
Mestak, O., Molitor, M., Mestak, J. The possibilities for autologous fat tissue transfer	101
<b>NEWS IN THERAPY</b>	
Suchy D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis for dermatologists	109
<b>NEWS IN DIAGNOSTICS</b>	
Vrablova, M., Jarosikova, D., Faustmannova, O., Vasku, V. High definition optical coherence tomography – a new diagnostic dimension	114
<b>CASE REPORT</b>	
Paleckova, T. Lupus erythematodes subacutus appearing oncurrently with gastric adenocarcinoma	120
<b>CZECH DERMATOVENEROLOGY HISTORY</b>	
Kruzicova, Z. Czech dermatovenerology in an independent state (1918-1939) and dermatological clinic in Prague	124
<b>FROM THE DERMATOVENEROLOGY WORLD</b>	
Vojackova, N. 10 <sup>th</sup> EADO European Assotiation of DermatoOncology	127
Secnikova, Z., Rob, F. Report of the 20th National Congress of Dermatovenerology	130
<b>CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS</b>	
Educational events schedule	131
<b>TEST</b>	132

Generální partner ČADV



Inzerce A141008483

# Dermalex<sup>®</sup>

ECFAME

## Nová, účinná nekortikoidní léčba ekzému

### Účinná kombinace účinných látek

Účinná kombinace kyseliny salicylové a kyseliny salicylované působí na odstranění kožních šupů a podráždění. Kombinace působí účinně a dlouhodobě na snížení zánětu a zlepšení účinnosti léčby ekzému.

- **Snížení zánětu** účinně působí na psoriasis a ekzém
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění

### Účinná kombinace účinných látek

**Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění

- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění

### Účinná kombinace účinných látek

- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění

- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění
- **Účinná kombinace účinných látek** působí na odstranění kožních šupů a podráždění

Účinná kombinace účinných látek  
Účinná kombinace účinných látek



Účinná kombinace účinných látek  
Účinná kombinace účinných látek



Derma

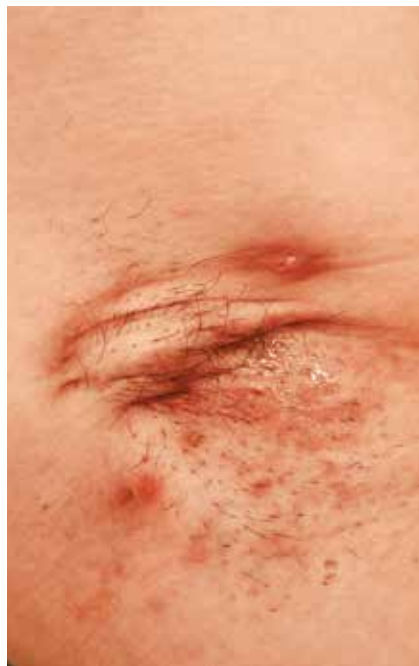
## OTEVŘENÁ STUDIE S ANAKINROU V LÉČBĚ MÍRNÉ AŽ TĚŽKÉ HIDRADENITIS SUPPURATIVA

Hidradenitis suppurativa je chronické zánětlivé onemocnění charakterizované vznikem sterilních abscesů a fistul v axilách a tříslech. Její prevalence se pohybuje mezi 0,5–4 %. Choroba vede k významnému snížení kvality života pacientů. Etiopatogeneticky se v poslední době stále častěji ukazuje důležitost imunitních pochodů při vzniku i perzistenci nemoci. Nadprodukce cytokinů (IL-1 beta a TNF alfa) byla demonstrována v pokusech *in vitro*, kritickou se zdá být role CD4+ Th lymfocytů.

Biologické léky se v poslední době podrobily klinickým zkouškám (infiximab, adalimumab i ustekinumab), ale žádná léčba zatím není optimální.

Autoři provedli klinickou studii u šesti nemocných s mírnou až těžkou formou hidradenitidy, podávali anakinru (100 mg denně ve formě subkutánní injekce) po dobu 8 týdnů a v následujících 8 týdnech hodnotili efekt léčby. Anakinra prokázala redukci subjektivních i objektivních známek onemocnění, proto ji autoři doporučují jako potenciální léčebnou metodu.

**LESLIE, KS., TRIPATHI, SV., NGUEN, TV., PAULI, M., ROSENBLUM, MD.** *An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa.* Am Acad Dermatol, 2014, 70, p. 234–251.



## FAMILIÁRNÍ BENIGNÍ CHRONICKÝ PEMFIGUS A DOXYCYKLIN: SHRNUTÍ ŠESTI PŘÍPADŮ

Familiární benigní chronický pemfigus neboli Hailey-Haileyho nemoc (HHN) je vzácná, autosomálně dominantní dědičná bulózní dermatóza, která postihuje intertriginózní oblasti. Určujícím genem je ATP2C1, lokalizovaný na 3q21-24 chromosomu. Mutacemi tohoto genu dochází k poruchám intracelulární signální cesty závislé na kalciumu a výsledkem je ztráta soudržnosti buněk epidermis manifestující se akantolýzou (mechanismus akantolýzy je však neznámý). K rozvoji klinických příznaků v podobě puchýřů a erozí v intertriginózních partiích dochází v případech přítomnosti provokujících faktorů (horko, vlhko, macerace, tření, ozáření, trauma, infekce), za komplikace se považují sekundární infekce.

Autoři sdělení referují o velmi dobrém efektu doxycyklinu u šesti nemocných ve věku 33–77 let s 4–40letou historií HHN. Použili doxycyklin v denní dávce 100 mg a tento lék podávali po dobu nejméně tři měsíců. Popisují dramatické zlepšení klinického stavu po jednom týdnu až třech měsících užívání doxycyklinu. Třebaže po vysazení antibiotika následoval relaps onemocnění, po opakování léčby byl efekt podobný. Autoři doporučují i snížení denní dávky na polovinu při dlouhodobém podávání.

Doxycyklin má kromě svého antibiotického účinku i efekt protizánětlivý (inhibičí chemotaxe a aktivace leukocytů, regulací cytokinů v keratinocytech) a aktivitu namířenou proti kolagenáze (inhibičí metaloproteináz). Doxycyklin by tak mohl být novou slibnou možností v léčbě HHN, ale je třeba rozsáhlejších studií.

**LE SACHÉ-DE PEUFEIHOX, L., RAYNAUD, E., BOUCHARDEAU, A., FRAITAG, S., BODEMER, C.**

*Familial benign chronic pemphigus and doxycycline: a review of 6 cases.* JEADV, 2014, 28, p. 370–373.

## HYPERPIGMENTOVANÉ SKVRNY NA OBLIČEJÍ MALÝCH DĚTÍ: 25 PŘÍPADŮ

Získané hyperpigmentace na obličeji u malých dětí mohou reprezentovat řadu klinických jednotek a mnohdy vedou k obavám rodičů. Většina z nich jsou změny pozánětlivé a tranzientní. Autoři referují o 25 případech dětí s dlouhotrvajícími hyperpigmentacemi na čele a tvářích, kterým nepředcházely erytém, edém ani deskvamace. Jednalo se o případy dětí ve věku 2–24 měsíců (13 chlapců a 12 dívek),

lčených v pěti centrech mezi lety 2009–2013. Hyperpigmentované makuly byly 4–15 mm velké, nepravidelné, Dariérův příznak byl negativní. Trvaly nejméně 6 měsíců a objevily se náhle. V rodině dětí se nevyskytovaly žádné vrozené vady kůže.

Autoři článku zvažovali diferenciálnědiagnosticky pityriasis versicolor, verrucae planae, urticaria pigmentosa, purpura pigmentosa a benigní histiocytózu. V jednom případě vyloučili neonatální lupus a diferencovali i erythema dyschormicum perstans, pigmentovanou variantu kontaktní dermatitidy a jiné dermatózy. Příčina vzniku hyperpigmentací nebyla zjištěna, autoři ale upozornili na fakt podobného klinického obrazu, dlouhého trvání lézí, výskytu u různých etnik, a navrhli novou nozologickou jednotku.

**HERNANDEZ-MARTIN, A., GILLIAM, AE., BASELGA, E., VICENTE, A., LAM, J., GONZALEZ-ENSENAT, A., AZORIN, D., TORELLO, A.**

*Hyperpigmented macules on the face of young children: A series of 25 cases.* Am Acad Dermatol, 2014, 70, p. 288–290.

## DIETA A VÝŽIVA U PSORIÁZY: ANALÝZA NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVAY (NHANES) V USA

Autoři studie využili data National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) v USA z let 2003–2006. Analyzovali demografické údaje, fyzikální a laboratorní vyšetření, dotazníky a stravovací návyky u celkem 6 260 osob. Z nich 156 (2,49 %) mělo psoriázu. Autoři porovnávali údaje u těchto osob s psoriázou a bez psoriázy. S lupénkou byla spjata signifikantně tato data: vyšší BMI, nižší ekonomický statut, přítomnost psoriatické artritidy, vyšší hladiny vitamínu A a  $\alpha$ -karotenu. Novým poznatkem je popsána asociace nižšího příjmu cukru v potravě u psoriatiků, což může podpořit asociaci psoriázy a diabetu II. typu.

**JOHNSON, JA., MA, C., KANADA, KN., ARMSTRONG, AW.**

*Diet and nutrition in psoriasis: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in the United States.* JEADV, 2014, 28, p. 327–332.

## SEKUNDÁRNÍ NÁDORY ASOCIOVANÉ SE SEBACEÓZNÍM NÉVEM JADASSOHNŮ: STUDIE 707 PŘÍPADŮ

Naevus sebaceus je hamartom kožních struktur epiteliálních i adnexálních, je klasifikován jako névus organoidní,





protože se jedná o malformaci převážně normálních kožních struktur. Obvykle se n. sebaceus vyskytuje na hlavě a krku a bývá vrožený. Klinicky se manifestuje jako žlutavá skvrna nebo má barvu kůže, v oblasti kštice je to alopetické ložisko. Postupně se zvětšuje s věkem, povrch se stává nerovným. Asociace n. sebaceus a sekundárních nádorů je známá, větší nádory jsou nádory benigní. Nicméně názory na četnost výskytu malignit v n. sebaceus nejsou jednotné, podobně jako názory na ev. optimální dobu jejich chirurgického řešení.

Autoři studie provedli retrospektivní studii všech sebaceózních névů vyšetřených v období 1999–2012. V tuto dobu bylo vyšetřeno 706 pacientů s celkem 707 névů. Nejčastějšími sekundárními nádory byly trichoblastom (52 %) a syringocystadenoma papilliferum (33 %). Sekundární maligní nádory se vyskytovaly ve 2,5 % případů. Mezi nimi dominovaly nemelanomové kožní nádory – bazocelulární karcinom (8,1 %) a spinocelulární karcinom (4 %). Prakticky všechny kožní sekundární malignity se objevily v dospělosti. Toto zjištění má praktický dopad na péči o dět-

ské pacienty s n. sebaceus – autoři článku doporučují vzhledem k faktu doby vzniku maligního nádoru odložit chirurgickou intervenci do dospělosti.

**IDRISS, MH., ELSTON, DM.** *Secondary neoplasms associated with nevus sebaceus of Jadassohn: A study of 707 cases.* Am Acad Dermatol, 2014, 70, p. 332–337.

### ÚČINNOST METOTREXÁTU U TĚŽKÝCH ZÁNĚTLIVÝCH KOŽNÍCH NEMOCÍ U DĚTÍ PODPORUJE TEST S POLYGLUTAMÁTEM

Metotrexát je používán po dobu déle než 50 let v léčbě řady nemocí u dospělých i dětí, včetně zánětlivých kožních chorob. Data bezpečnosti a účinnosti u dětí s těžkou psoriázou a atopickou dermatidou jsou omezená, ještě méně informací je známo o farmakokinetice vzhledem k věku, optimálnímu dávkování či způsobu podávání. Metotrexát je „pro-drug“, k přeměně v účinnou látku, tj. metotrexát polyglutamát je třeba enzymatické konverze. Nově uvedenou farmakogenetickou metodou k optimalizaci terapeutického

účinku je „methotrexate polyglutamate assay“, která byla testována u dospělých s revmatoidní artritidou, Crohnovou nemocí a psoriázou.

Autoři provedli retrospektivní studii 46 dětí s atopickou dermatidou, psoriázou nebo přechodnými klinickými jednotkami (ekzém-psoriázou), léčenými nejméně po dobu 12 týdnů metotrexátem v iniciální týdenní dávce 0,5–15 mg/kg per os. Hladiny metotrexátu se měřily za 12 týdnů a za každých 8 týdnů od úpravy dávky. 60 % dětí odpovědělo na léčbu do tří měsíců. Celková odpověď na léčbu byla 83 %. Nejlepší efekt léčby byl pozorován ve skupině dětí s psoriázou. Určování hladiny metotrexátu pomůže nastavit optimální dávkování. Průměrná hladina během léčby byla 42  $\mu\text{m/l}$  (u dospělých je to 60–30  $\mu\text{m/l}$ ). Ke zvýšení došlo nejen navýšením dávky, ale také změnou způsobu podávání (náhradou orálního podání subkutánními injekcemi).

U dětských pacientů, kteří neodpovídali na léčbu do 12 týdnů, autoři doporučují provést nově zavedené testování hladiny metotrexátu. Pokud hladina nepřesahuje 30  $\mu\text{m/l}$ , je třeba dávku zvýšit nebo změnit způsob podávání na subkutánní injekce. Studie podporuje účinnost metotrexátu u dětí se závažnými zánětlivými dermatózami. Pacienti s psoriázou nebo „overlap“ ekzém-psoriázou reagovali na léčbu lépe než nemocní s atopickou dermatidou.

*P.S. Ekzém-psoriáza je často nepoznanou, ale častou nozologickou jednotkou. Byla popsána v roce 2005 (Skinmed, 2005, 4, 275–281) skupinou vedenou Alanem Mentorem. Je charakterizována současnou přítomností příznaků obou nemocí, ale kromě symptomů ekzému je třeba si všimnout také dolíčkování nehtů a výskytu numulárních lézí ekzému v místech tření. V léčbě bývá monoterapie kortikosteroidy méně účinná nebo dochází k exacerbacím po jejím ukončení.*

**RAHMAN, SI., SIEGFRIED, E., FLANAGAN, KH., ARMBRECHT, ES.** *The methotrexate polyglutamate assay supports efficacy of methotrexate for severe inflammatory skin disease in children.* Am Acad Dermatol, 2014, 70, p. 252–256.

**Výběr a překlad:**

**prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.**



# Bazocelulární karcinom

Sečníková Z.

Džambová M.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 2, s. 76–83

## SOUHRN

Pacienti po transplantaci orgánů jsou ohroženi vyšším rizikem vzniku malignit v posttransplantačním období. Nejčastějším typem nádorů jsou nemelanomové kožní nádory, zejména spinocelulární karcinom. V etiopatogenezi vzniku kožních nádorů se uplatňuje řada známých mechanismů, například imunosupresivní léčba nebo UV záření. V poslední době se zvažuje role dalších faktorů zejména virové infekce nebo chronického zánětu. Všechny patofyziologické mechanismy vzniku kožních nádorů u pacientů po transplantaci ale zdaleka nejsou známy a jsou předmětem intenzivního zkoumání.

## KLÍČOVÁ SLOVA

kožní nádory • imunosuprese • viry  
• UV záření

## SUMMARY

Sečníková, Z., Džambová M. Basal cell carcinoma

Organ transplant patients are supposed to be at a higher risk of malignancy in the post-transplant period. The most common type of cancer is non-melanoma skin cancer, particularly squamous cell carcinoma. The etiopathogenesis of skin tumors suggests a number of known mechanisms, such as immunosuppressive treatment or UV radiation. Recently, the role of other factors, in particular viral infection or chronic inflammation is considered. Although, all pathophysiological mechanisms of skin cancer in organ transplant recipients are still not already known, and remain the subject of further investigation.

## KEY WORDS

skin cancer • immunosuppression •  
viruses • UV radiation

Bazocelulární karcinom (basal cell carcinoma, BCC) je nejčastějším maligním nádorem u lidí. Patří mezi nemelanomové kožní nádory a diferencuje se z pluripotentních buněk bazální vrstvy epidermis

nebo z folikulárních struktur. Poprvé byl popsán irským lékařem Jacobem v roce 1824.<sup>(1)</sup> Obvykle pomalu roste a vzácně metastazuje. V případě, že není adekvátně léčen, lokální invazí může způsobit klinicky významné místní destrukce. Nejčastěji se vyskytuje v solární lokalizaci a jeho incidence stoupá s věkem. Prognóza BCC je příznivá v případě, že je nádor včas diagnostikován a léčen.

## EPIDEMIOLOGIE

Bazocelulární karcinom je nejčastější typ maligního nádoru v Evropě, USA a Austrálii, představuje přibližně 75 % tzv. nemelanomových kožních nádorů. V České republice nemá tento typ nádoru samostatné číslo diagnózy dle MKN a je řazen společně s dalšími nemelanomovými nádory pod diagnózou C44. Z toho důvodu přesná epidemiologická data nejsou konzistentní a lze je pouze odhadovat. Bazocelulární karcinom převyšuje incidence spinocelulárního karcinomu přibližně v poměru 5 : 1. Incidence nádoru úzce souvisí s geografickými podmínkami. Nejvyšší je popisována v Jižní Africe a Austrálii, oblastech s nejvyšší expozicí UV záření.<sup>(2)</sup> Naproti tomu poměrně nízká incidence byla popsána ve Skandinávii a u příslušníků afroamerické rasy, Asiatů a Hispánců. V České republice má incidence nemelanomových kožních nádorů, včetně bazocelulárního karcinomu, rostoucí trend. V roce 2010 dosahovala incidence 195,4/100 000, přičemž od roku 1993 se více než zdvojnásobila.<sup>(3)</sup> Nádor se asi dvakrát častěji vyskytuje u mužů. V případě periokulární lokalizace bazaliomu je distribuce mezi muže a ženy přibližně stejná.<sup>(4)</sup> Pravděpodobnost vzniku nádoru se zvyšuje s rostoucím věkem. Kromě Gorlinova syndromu je výskyt BCC ve věku pod 40 let velmi vzácný. V České republice pozorujeme pozvolný nárůst incidence od 40. roku života u obou pohlaví s kulminací incidence mezi 70. a 80. rokem.

## ETIOPATOGENEZE A RIZIKOVÉ FAKTORY

Přesná etiologie BCC není dosud plně objasněna. Vzhledem k tomu, že se ná-

dor vyskytuje převážně v ochlupené lokalizaci, existuje předpoklad, že pochází z tzv. pilosebaceózní jednotky. Nádor může vyrůstat z pluripotentních buněk v oblasti bazální vrstvy epidermis nebo z folikulárních struktur, resp. zevní pochvy vlasové cibulky. Tyto buňky se formulují průběžně během života a mohou se diferencovat v různá adnexa – chlupy, mazové a apokrinní žlázy, proto se dnes řadí mezi nádory adnexální.<sup>(5)</sup> Nádorové buňky potřebují ke svému růstu především okolní stroma, nádor nemá tendenci k lymfatickému nebo vaskulárnímu šíření.<sup>(6)</sup>

Klíčovým mechanismem v etiopatogenezi BCC je UV záření, zejména UVB záření (280–320 nm), přičemž se uplatňují nejméně dva známé mechanismy kancerogeneze: 1. indukce mutogeneze působením na tumor supresorové geny (p53), 2. imunosupresivní účinek ovlivněním aktivity Langerhansových buněk, dendritických buněk a Th<sub>1</sub>-lymfocytů. Některé studie uvádí vyšší riziko vzniku BCC u chronické expozice UV záření v porovnání s jednorázovým spálením kůže, zejména v oblasti hlavy a krku.<sup>(7)</sup> Pravděpodobnost vzniku BCC se zvyšuje přímo úměrně s celoživotní kumulativní dávkou UV záření. Za potenciálně rizikové faktory lze také považovat i terapeutické UV záření, např. fototerapii, PUVA fotochemoterapii nebo radioterapii v rámci onkologické léčby. Rizikovější pro vznik BCC jsou pacienti se světlým fototypem kůže (fototyp I a II).

V patogenezi BCC sehrává důležitou roli intracelulární signální dráha Hedgehog. U dospělých jedinců je tato dráha za fyziologických okolností neaktivní. Aktivuje se například během intrauterinního vývoje nebo při reparaci tkání. Abnormální aktivace dráhy může vést k onkogenezi, přičemž poprvé byla její role popsána při vzniku Gorlinova syndromu.<sup>(8)</sup> Signální dráha Hedgehog představuje významný terapeutický cíl v protinádorové léčbě, včetně BCC. Chronická expozice arzénu je také spojována s vyšším rizikem vzniku BCC.<sup>(9)</sup> Nádory se objevují předilekčně v oblasti trupu. Zdrojem arzénu může být voda, léčiva, pesticidy a průmyslový odpad.

V posledních letech se v etiopatogenezi BCC dostává do popředí imunosuprese,





zejména iatrogenní, např. u pacientů po transplantaci orgánů. Riziko není tak markantní jako v případě spinocelulárního karcinomu, kde je odhadováno 65–250násobně vyšší v porovnání s běžnou populací. V případě BCC je riziko přibližně 10násobně vyšší. U HIV pacientů nebyl popsán výrazně vyšší nárůst incidence BCC oproti běžné populaci.<sup>(10)</sup>

Genetické vlivy se uplatňují při onemocnění xeroderma pigmentosum a při dalších dědičně podmíněných syndromech (Gorlinův, Bazexův a Rombův syndrom). Xeroderma pigmentosum je vzácné onemocnění charakteristické vznikem nemelanomových kožních nádorů (včetně BCC) v časném věku jako důsledek UV-indukovaného poškození DNA buněk. Není ale zcela jasné, jestli se tento mechanismus uplatňuje při vzniku všech BCC na kůži pacientů s tímto onemocněním.

## KLINICKÝ OBRAZ

BCC se nejčastěji vyskytuje v solární lokalizaci. Až v 70 % případů je lokalizován na obličeji, s maximem výskytu v oblasti nosu,<sup>(11, 12)</sup> přibližně ve 25 % případů se vyskytuje na trupu. BCC v perianální krajině, na vulvě a penisu byl popsán v 5 %.<sup>(13, 14)</sup> Nejčastěji se manifestuje jako nehojící se eroze, pozvolna rostoucí uzel, někdy s ulcerací nebo spontánním krvácením. Rozlišujeme několik klinických forem BCC:

**Nodulární bazaliom** je nejčastějším typem BCC, tvoří přibližně 60 % případů. Klinicky se manifestuje jako pomalu rostoucí palpačně tuhý hrbol s lesklým perleťovým povrchem, často jsou přítomny teleangiektázie. V centru léze může být patrná vklešlina a vyvýšené okraje mohou vytvářet tzv. perličkový lem. V případě, že v centru léze vznikne vřed s navalitymi okraji a teleangiektáziemi, mluvíme o tzv. **ulcus rodens**. Invazivní růst nádoru může vyústit do usurace chrupavek a kostí, v tom případě lézi označujeme jako **ulcus terebrans**. Tumor může být zejména v periorbitální krajině mylně považován za cystu a v některých případech se vyčleňuje samostatný typ nádoru – cystický bazaliom. Klinická diagnóza cystického bazaliomu bývá obtížná, makroskopicky bývají někdy patrné modrošedé ovoidní cystické okrsky.

**Bazaliom s pigmentem** je vzácnější variantou BCC s přítomností černohnědých hyperpigmentací tvořených melaninem. Pigmentace může způsobovat obtíže v diferenciální diagnostice s melanomem.

**Superficiální (multicentrický) bazaliom** je nejčastějším typem nádoru v oblasti tru-

pu a horních končetin.<sup>(15)</sup> Typický klinický obraz odpovídá dobře ohraničenému světle růžovému až červenému plaku, někdy mohou být přítomné lehce elevované okraje a šupiny. Velikost je velmi variabilní, od několika milimetrů po léze dosahující více centimetrů v průměru. V rámci nádoru může docházet k spontánní regresi, atrofii, hypopigmentacím, také mohou být patrné okrsky klinicky zdravé kůže. Proto se tento typ BCC označuje též jako multicentrický. Nádor roste dlouho povrchově, má dobrou prognózu. V případě neléčení se růst prohlubuje a může docházet k usuraci chrupavek a kostí. V diferenciální diagnostice zvažujeme numulární dematitidu nebo psoriázu. Vícečetné superficiální bazaliomy jsou spojovány s expozicí arzenu.

**Sklerodermiformní (morfeaformní) bazaliom** je vzácnější variantou nádoru, u které je přítomna proliferace fibroblastů v dermis s depozity kolagenu. Tento typ tvoří přibližně 10 % případů. Manifestuje se jako nažloutlý, voskový plak, vzácně s ulceracemi. Tumor může klinicky připomínat jizvu, někdy jsou na povrchu léze patrné teleangiektázie. Diagnostika nádoru bývá obtížná, stejně tak terapie vzhledem k tomu, že okraje léze jsou těžce odlišitelné od zdravé kůže. Metodou volby je Mohsova mikrochirurgie k verifikaci okrajů léze jako prevence recidivy nádoru.

**Mikronodulární (infiltrativní) bazaliom** je agresivní varianta BCC s destruktivním růstem. Manifestuje se jako palpačně tuhý plak nebo uzel, obvykle neulceruje, může připomínat sklerodermiformní bazaliom. **Bazoskvamózní (metatypický) karcinom** je variantou BCC se skvamózní metaplazií, ve většině případů se jedná o histopatologickou diagnózu. Nádor se vyznačuje agresivnějším růstem a destruktivním chováním. Má vyšší tendenci k metastazování a popsány byly taktéž častější rekurence.<sup>(16)</sup>

**Fibroepitelový Pinkusův nádor** je velmi vzácný typ BCC vyskytující se nejčastěji na zádech. Nádor se klinicky manifestuje jako hladký světle červený nodule středně tuhé konzistence. Nejvíce připomíná fibrom.

## KLINICKÉ SYNDROMY S BAZOCELULÁRNÍM KARCINOMEM

**Gorlinův syndrom (nevoid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS)** je geneticky podmíněný autosomálně dominantně dědičný syndrom způsobený mutací tumor supresorového genu PTCH lokalizovaného na 9. chromosomu. Je spojen s vyšším výskytem dalších nádorů, např. medulloblastomu, s přítomností kostních cyst,

skeletálních abnormit, kalcifikacemi falx cerebri a mentální retardací. Bazocelulární karcinomy bývají mnohočetné (několik desítek nádorů) a manifestují se v období puberty v oblasti obličeje, trupu a končetin. Periorbitálně a v nosní krajině mají tendenci růst velmi invazivně.

**Bazexův syndrom** je X-vázané genetické onemocnění projevující se mnohočetnými bazaliomy, hypotrichózou, hypohydrou a dilatací vlasových folikulů.

**Rombův syndrom** je onemocnění s autosomálně dominantním typem dědičnosti. V klinickém obrazu kromě mnohočetných bazaliomů dominují hypertrichóza, milia, přítomnost trichoepiteliomů a periferní vazodilatace.<sup>(17, 18)</sup>

## DIAGNOSTIKA

Stanovení diagnózy BCC se většinou opírá o klinický obraz. V diferenciální diagnostice můžeme zvažovat jiné melanomové nádory (spinocelulární karcinom, aktinickou keratózu, morbus Bowen), sebaceózní hyperplazii, melanom. V případě diagnostických obtíží je možné provést biopsii a rozhodující je výsledek histopatologického vyšetření. Podle výsledků histopatologického vyšetření lze BCC rozdělit na tzv. low risk a high risk typy. Nejdůležitějším vodítkem v zařazení je histologický typ nádoru a stupeň diferenciace buněk. Většina autorů se shoduje v tom, že do skupiny nízkého rizika patří typ nodulární a do skupiny s vysokým rizikem lokální recidivy typ bazoskvamózní, infiltrativní, v některých případech superficiální typ BCC.<sup>(19)</sup>

Zobrazovací metody CT nebo MRI jsou indikovány v případech invazivního růstu nádoru s předpokladem usurace chrupavky a kostní tkáně, nebo v případech postižení orbity, slinných žláz a dutin v tvářové části obličeje.<sup>(20, 21)</sup>

V některých případech je možné v běžné praxi využít pomocné diagnostické metody, kam řadíme dermatoskopii a konfokální mikroskopii.

## DERMATOSKOPIE

Bazocelulární karcinom má v dermatoskopickém obrazu některé charakteristické znaky, jejichž diferenciace závisí na velikosti přístrojového rozlišení. V lézích karcinomu můžeme detekovat cévní struktury – teleangiektázie, větvící se (stromovitě) a čárkovité cévy. Typické jsou také šedo-modré ovoidní struktury u BCC s pigmentem, někdy menší velikosti – označující se jako tečky nebo globule. V literatuře se také uvádí struktury javorového listu, obvykle na periférii léze, nebo tzv. struktury



připomínající ozubená kola s tmavším centrem a radiálně vyběhajícími výběžky.<sup>(22)</sup>

### KONFOKÁLNÍ MIKROSKOPIE

Konfokální mikroskop je druhem optického mikroskopu, jehož výhodou je vyšší rozlišovací schopnost, která umožňuje sledovat změny *in vivo* neinvazivním způsobem. Mezi základní známky BCC v obrazu konfokálního mikroskopu patří ostrůvky nádorových buněk v papilární dermis obklopené rozšiřujícími se mezerami, které představují mucinózní a edematózní stroma. Nádorové buňky jsou podlouhlé a jsou orientovány podél stejné osy, s vysokým poměrem cytoplazmy k jádru. Někdy bývá patrná dilatace cév, přičemž průtok krve se zobrazuje v reálném čase.<sup>(23)</sup>

### TERAPIE

V léčbě BCC se uplatňuje řada metod. Jejich výběr závisí na velikosti a lokalizaci nádoru, počtu nádorů, histologickém typu, rizikových faktorech a na celkovém stavu pacienta. Cílem léčby je eradikace nádoru s dosažením co nejpríznivějšího kosmetického efektu pro pacienta. Terapeutické metody rozdělujeme na lokální a celkové.

### MOŽNOSTI LOKÁLNÍ TERAPIE

**Chirurgická excize** je považována za terapeutickou metodu volby, kterou uplatňujeme zejména u menších lézí v příznivé lokalizaci. Excize se provádí s úzkým lemem zdravé tkáně, v některých případech je indikována mikroskopická kontrola okrajů, tzv. Mohsova mikrochirurgie. Její indikace jsou shrnuty v Tab. 1. Velikost okrajů zdravé tkáně se doporučuje v rozsahu 3–5 mm u menších nádorů (≤ 2 cm v průměru), v případě recidivujících nádorů může lem dosahovat v závislosti od lokalizace až 1,5–3 cm.<sup>(24)</sup> Výhodou chirurgické léčby je možnost kompletní eradikace nádoru. Tuto metodu nelze použít v případech nepříznivé lokalizace nebo u vícečetných nádorů. Defekt po větších excizích je někdy nutné řešit posunem tkání nebo kožním transplantátem. Mezi komplikace léčby patří sekundární infekce, posuny pigmentace, jizvení. Riziko recidivy nekompletně excidovaného nádoru se pohybuje v rozmezí 30–41 %, <sup>(25–28)</sup> přičemž se liší v závislosti od toho, která část nádoru byla nekompletně excidována. V případě, že je reziduální nádorová tkáň zachycena v laterálních okrajích, je riziko recidivy odhadováno přibližně na 17–20 %, v případě zasahování nádoru do spodiny excize bylo riziko vyčísleno na 33 %.<sup>(29)</sup> Další terapie není nutná ve všech případech nekompletní

**Tab. 1** Indikace Mohsovy mikrochirurgické kontroly okrajů

Indikace Mohsovy mikrochirurgie
lokalizace bazaliomu – centrální část obličeje, periokulární krajina, nos, rty, boltce
velikost nádoru – zejména při velikosti ≥ 2 cm
histologický typ – sklerodermiformní, bazoskvamózní, infiltrativní
nedostatečná klinická diferenciacie okrajů
rekurentní bazaliom
perineurální a perivaskulární infiltrace

excize. Doporučována je v případech, že se jedná o lokalizaci nádoru v centrální části obličeje, v případě zasahování do spodiny excize, při použití kožního transplantátu na zakrytí primárního defektu a v případě histologicky agresivního typu nádoru. Metodou volby je chirurgická reexcize v kombinaci s Mohsovou mikrochirurgií. Šířka okrajů v případě reexcize bazaliomu se doporučuje 5–10 mm.<sup>(30)</sup>

**Kryodestrukce** je alternativní léčebná metoda zejména v případě superficiálního BCC menších rozměrů. Používáme kryalizaci tekutým dusíkem, přičemž doba expozice by měla být dostatečně dlouhá (2–3 opakování po dobu 10 s), některá doporučení uvádí dva cykly po dobu 25–30 s.<sup>(31)</sup> Kryalizována by měla být i tkáň za hranicemi viditelného nádoru s lemem 3–5 mm. V případech nodulárního BCC o velikosti do 1 cm v průměru je popisována úspěšnost léčby až 97 %.<sup>(32)</sup> Metoda není vhodná pro agresivně rostoucí nádory, metatypický a sklerodermiformní bazaliom. Mezi komplikace kryalizace patří protrahované hojení lézí, riziko infekce, hypopigmentace.

**Kryodestrukce** se v kombinaci s abrazí nádoru hodně využívá zejména v západní Evropě a po chirurgické excizi je druhou nejčastější metodou volby. Tato léčebná kombinace je doporučována zejména pro tzv. low-risk typy bazaliomu (superficiální typ do velikosti 2 cm). Úspěšnost léčby se pohybuje přibližně na 93 % v pětiletém sledování pacientů. Metoda není vhodná pro recidivující a agresivně rostoucí nádory.

**Ablace CO<sub>2</sub> laserem** nepatří mezi rozšířené ani často doporučované metody. Některé studie popisují možnost využití laseru v kombinaci s abrazí k léčbě velkých nebo vícečetných lézí superficiálního BCC.<sup>(33)</sup>

**Cévní laser.** V současné době je možné v léčbě bazocelulárního karcinomu využít také cévní laser, zejména v případě superficiálního typu nádoru.<sup>(55, 56)</sup>

**Imiquimod** je imunomodulátor působící přes Toll-like receptory exprimované zejména v dendritických buňkách a monocytech. Indukuje produkci cytokinů a chemokinů, které ovlivňují vrozenou i získanou buněčnou imunitní odpověď. Aplikuje se ve formě krému na postiženou oblast, primární indikací je superficiální BCC o velikosti do 2 cm. Krém je potřeba nanášet v dostatečném množství, pokrývajícím celou léčenou oblast včetně okolní kůže do vzdálenosti jednoho centimetru. Obvykle se nanáší před ulehnutím a nechává se působit na 8 hodin. Aplikace probíhá 5krát týdně po dobu 6 týdnů. Obecně lze říci, čím větší je lokální zánětlivá reakce, tím lepší výsledek a úspěšnost léčby můžeme očekávat. Nejčastější vedlejší účinky jsou bolestivost, eroze až vředy po aplikaci. Úspěšnost této metody se pohybuje kolem 90 %.

**Fotodynamická léčba (photodynamic therapy, PDT)** je léčebná metoda uplatňující se zejména v léčbě primárního superficiálního BCC. Využívá schopnost nádorových buněk ve zvýšené míře vychytávat deriváty porfyrinu (metyl-aminolevulinát), které jsou na ložiska nádoru aplikovány ve formě krému. Ten se nanáší na postiženou oblast v celém rozsahu, která se po přibližně třech hodinách působení ozáří světlem o vlnové délce 630 nm. Riziko recidivy nádoru se pohybuje v rozmezí 4,8–18 %.<sup>(34, 35)</sup> Metoda není vhodná pro agresivně rostoucí nádory, otazná je indikace v případě recidivujícího bazaliomu. Nejčastějším nežádoucím účinkem je bolestivost během ozařování.

**Radioterapie** je efektivní léčebná metoda v případech recidivujícího BCC po chirurgických excizích, jako adjuvantní léčba, a pravděpodobně ji lze považovat za metodu volby v případech rizikových bazaliomů u pacientů, u kterých není možné z různých důvodů nádor odstranit chirurgicky. Tolerance radioterapie se liší v závislosti na lokalizaci nádoru. Léčba je obvykle dobře tolerována



v případě postižení hlavy a krku, horší výsledky byly popsány v případě lokalizace BCC například na očních víčkách. Mezi vedlejší účinky patří riziko radio-nekrózy, zejména v oblasti hřbetu nosu. Úspěšnost léčby je v pětiletém sledování odhadována na 91,3 %.<sup>(36)</sup> Metoda je kontraindikována u recidivy nádoru po předchozím ozáření.<sup>(37)</sup>

**Interferon alfa** lze využít jako lokální léčebnou metodu v případě neúspěšné chirurgické léčby. Interferon alfa-2b se aplikuje na postiženou oblast intraleziálně v dávce 5 mil. IU 3krát týdně po dobu 4–8 týdnů. Vedlejší účinky mají přechodný charakter, nejčastěji se uvádí chřipkové příznaky nebo subklinická leukopenie.<sup>(38, 39)</sup>

**5-fluorouracil** se používá v léčbě BCC v koncentraci 5 %. Jeho použití se nedoporučuje v případě agresivního nádoru a u bazaliomu s postižením adnex, kde neproniká dostatečně hluboko.<sup>(40)</sup> Aplikuje se dvakrát denně na postiženou oblast po dobu alespoň 6 týdnů až tří měsíců.

**Ingenol-3-angelát** je v současnosti v léčbě bazocelulárního karcinomu ve stadiu klinických zkoušek. Na myším modelu indukuje akutní neutrofilní zánět, způsobuje podkožní hemoragie a poškození cév. Aplikuje se lokálně na postiženou oblast a podle dosavadních výsledků lze předpokládat, že efekt léčby bude záviset od dávky léčiva.<sup>(41)</sup> V současné době neexistuje žádné doporučení pro léčbu BCC lokální aplikací retinoidů.<sup>(58)</sup> Přehled a indikace léčebných metod jsou shrnuty v Tab. 2.

## MOŽNOSTI CELKOVÉ TERAPIE

**Vismodegib** je inhibitor signální dráhy Hedgehog schváleným k léčbě BCC u dospělých pacientů. Indikací je metastazující bazocelulární karcinom a lokálně pokročilý bazocelulární karcinom nevhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii. Užívá se perorálně, doporučená denní dávka je

150 mg jednou denně. Délka léčby je individuální, medián se pohybuje kolem 10 měsíců.<sup>(42)</sup> Mezi nejčastější vedlejší účinky patří svalové křeče, alopecie, ztráta hmotnosti, nechutenství a průjem. Je kontraindikován u těhotných a kojících žen, úprava dávkování se doporučuje u pacientů s jaterním a renálním selháním.

**Retinoidy** lze použít v léčbě BCC u pacientů s Gorlinovým syndromem, event. u pacientů s mnohočetnými recidivujícími bazaliomy např. po transplantacích. Izotretinoin se podává v dávce 2–4,5 mg/kg/den, dávka acitretinu je doporučována v závislosti na toleranci vedlejších účinků od 10–30 mg/den. Po vysazení léčby jsou časté recidivy nádoru.

## BAZOCELULÁRNÍ KARCINOM U IMUNOSUPRIMOVANÝCH PACIENTŮ

Imunitní systém sehrává v protinádorové ochraně důležitou roli a ovlivnění jeho funkce, iatrogenne nebo jako následek infekce, se kromě jiných komplikací může projevit vyšším rizikem vzniku nádorů. Ohrožení jsou zejména pacienti po transplantaci a pacienti HIV pozitivní. Nádory kůže u příjemců transplantátu představují jednu z nejvýznamnějších komplikací, která může významně ovlivňovat prognózu a kvalitu života pacientů. Jsou nejčastějším maligním onemocněním u této skupiny pacientů, přičemž 95 % z nich tvoří nemelanomové nádory. Zvýšené riziko vzniku bylo popsáno zejména pro spinocelulární karcinom, kde incidence u transplantovaných je 65–100násobně vyšší oproti běžné populaci. Bazocelulární karcinom je na druhém místě, kde incidence v porovnání s ne-transplantovanými pacienty je vyšší asi 10krát. 75 % těchto nádorů se vyskytuje nejčastěji v solární lokalizaci, zejména na kůži hlavy, krku a dorzálních stranách

rukou. Nádory rostou mnohem agresivněji, bývají vícečetné, mají tendenci recidivovat.

Incidence kožních nádorů u **příjemců transplantátu** v západní Evropě se pohybuje v prvních 10 letech od transplantace od 10 do 27 %, do 20 let od transplantace se objeví kožní nádor u 40–60 % pacientů. Nejvyšší incidence je popsána v australské populaci, kde do 20 let od příjmu transplantátu vyvine kožní nádor až 80 % pacientů. Vyšší riziko vzniku nádorů se uvádí pro příjemce srdce a plic, pacienti po transplantaci ledvin a jater mají riziko nižší. Tato skutečnost souvisí pravděpodobně s intenzifikovanějšími imunosupresivními režimy v následné péči a s vyšším průměrným věkem pacienta v čase transplantace. U pacientů po transplantaci jater byla popsána vyšší incidence BCC oproti SCC.<sup>(43)</sup>

Rizikové faktory jsou velmi podobné jako u imunokompetentní populace. Zahrnují světlý fototyp (I a II), kumulativní dávku expozice zejména UVB záření.<sup>(44)</sup> Více ohrožení jsou pacienti s již přítomným kožním nádorem v anamnéze před transplantací, dále ti, kteří po transplantaci onemocní lymfoproliferativním onemocněním nebo pacienti současně léčení biologickou léčbou.

Velmi významnou roli pro vznik zejména nemelanomových kožních nádorů sehrávají délka trvání, typ a intenzita imunosupresivní terapie, která je indikována s cílem prevence rejekce štěpu.

Za nejvíce rizikovou skupinu léčiv se považují kalcineurinové inhibitory (cyklosporin, takrolimus), které zvyšují riziko vzniku kožní neoplazie až 200násobně.<sup>(45)</sup> Naproti tomu protektivní účinek se popisuje u mTOR inhibitorů (sirolimus, everolimus).<sup>(46)</sup> Obě léčiva vykazují anti-proliferativní a antiangiogenní vlastnosti snižující riziko vzniku kožních malignit v post-transplantačním období.<sup>(47)</sup>

Tab. 2 Přehled a indikace terapeutických metod

Typ BCC	Riziko	Excize	Mohsova mikrochirurgie	Kryodestrukce	Imiquimod	PDT	RT
supercifiální	nízce rizikový	+	obvykle není nutná	++	++	++	-
nodulární	nízce rizikový	+++	obvykle není nutná	++	-	+	-
infiltrativní	nízce rizikový	+++	obvykle není nutná	+	-	-	-
supercifiální	vysoce rizikový	++	doporučuje se	-	+	+	++
nodulární	vysoce rizikový	+++	doporučuje se	+	-	-	-
infiltrativní	vysoce rizikový	+++	doporučuje se	-	-	-	-

RT – radioterapie, PDT – fotodynamická terapie

Převzato z: TELFER, NR. *Guidelines for the management of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol, 2008, 159, p. 35–48.





Léčba BCC u příjemců transplantátu se zásadně neliší od imunokompetentních pacientů. Volba metody záleží na lokalizaci a histopatologickém typu nádoru. Preferována je chirurgická excize s kontrolou okrajů pomocí Mohsovy mikrochirurgie zejména pro infiltrativní a nodulární bazaliom, v případě superficiálního bazaliomu lze využít také imiquimod nebo kryodestrukci.<sup>(57)</sup>

U HIV pozitivních pacientů byla zaznamenána vyšší incidence nádorů s podílem virové infekce (Kaposiho sarkom a infekce HHV-8). Riziko nemelanomových kožních malignit včetně BCC je odhadováno na 3–5násobně vyšší v porovnání s běžnou populací.<sup>(48)</sup> Nádory mají podobně jako u transplantovaných pacientů větší tendenci k agresivnějšímu růstu a metastazování. Na rozdíl od příjemců transplantátů zůstává častějším BCC v porovnání se SCC v poměru asi 7 : 1.<sup>(49)</sup> V léčbě dominuje chirurgická excize s kontrolou okrajů, v některých případech lze využít kryodestrukci nebo abrazi.

### BAZOCELULÁRNÍ KARCINOM V DĚTSKÉM VĚKU

Bazocelulární karcinom je extrémně vzácný u dětí do 15 let. Jeho výskyt v dětské populaci je asociován hlavně s dědičnými syndromy (Gorlinův syndrom, Bazexův syndrom, xeroderma pigmentosum, vitiligo, albinismus) a s vrozenými névy jako sebaceózní névus.<sup>(50)</sup> Sporadické případy BCC, které nejsou spojeny s genetickými odchylkami, vznikají zejména v souvislosti se zvýšenou sluneční expozicí nebo vysokými dávkami radioterapie při onkologické léčbě dětí. Ostatní rizikové faktory se neliší od rizikových faktorů známých pro dospělou populaci. Incidence sporadických případů BCC u dětí je odhadována na 1,9/10 000.<sup>(51)</sup> Výsledky zahraničních studií ukazují, že BCC představuje 9,5–13 % všech primárních kožních nádorů detekovaných v pediatrické populaci.<sup>(51, 52)</sup> V roce 2007 Griffin a spol. publikovali přehled sporadických BCC detekovaných a publikovaných do té doby celkem u 107 dětí.<sup>(53)</sup> Nejčastější lokalizací nádoru v této skupině byla oblast hlavy (90 %), zejména tváře, kde se nádory klinicky manifestovaly nejčastěji jako nodule nebo papula. Medián věku v době vzniku byl 13 let. Recidivy byly pozorovány v téměř 20 % a v jednom případě došlo k úmrtí na metastatický rozsev do kostí.<sup>(54)</sup> Diagnostika a terapie se neliší od postupů v dospělé populaci. Diagnóza může být často stanovena se zpožděním, zejména při chybění genetických odchylek či známých rizikových faktorů. Okamžitá

chirurgická excize je metodou volby, vzhledem k tomu, že existují důkazy o tom, že BCC vznikající v raném věku má agresivnější chování ve srovnání s výskytem v dospělém věku.<sup>(54)</sup> Ve všech případech je nutné zvážit a vyloučit vrozené syndromy spojené s výskytem BCC.

**Prognóza** pacientů s BCC je obecně dobrá v případě, že je nádor včas rozpoznán a adekvátně léčen. I když BCC nepatří k často metastazujícím nádorům, může komplikovat zdravotní stav prorůstáním do hlubších tkání a lokální destrukcí.

### SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S BAZOCELULÁRNÍM KARCINOMEM V ANAMNÉZE

Pacienti s bazocelulárním karcinodem v anamnéze by měli být pravidelně dispenzarizováni. Většina recidiv se objeví do dvou let od vzniku primárního nádoru (přibližně 33 % se objeví do jednoho roku). Kontroly se proto doporučují minimálně jednou ročně. Častější kontroly jsou doporučovány v případě, že se nádor vyskytuje ve více lokalizacích, při velikosti nad 1 cm, v případě nedostatečné excize a u imunosuprimovaných pacientů, kde se frekvence kontrol pohybuje od tří do 6 měsíců v závislosti na dalších rizikových faktorech.

### ZÁVĚR

BCC je nejčastějším zhoubným nádorem vyskytujícím se u lidí. Obvykle vykazuje pomalý růst, bez tendence k metastazování. Invazivním růstem může způsobit klinicky významné místní destrukce, proto je nutná časná diagnostika a adekvátní léčba. Neměně důležitou je také prevence, primární i sekundární. Spočívá především ve fotoprotekci a pravidelném vyšetřování dermatologem, přičemž interval kontrol je individuální. Fotoprotekci představuje jednak používání sunscreenů s vysokou ochranou (SPF 30–50), mechanická fotoprotekce oděvem, zejména krytím hlavy, a správná edukace pacientů.

Prohlášení: autorka v souvislosti s tématem práce v posledních 12 měsících nespoupracovala s žádnou farmaceutickou firmou.

### Literatura

- JACOB, A.** Observations respecting an ulcer of periocular character, which attacks the eyelids and other parts of the face. Dublin Hospital Reports, 1824, 146, p. 232–239.
- MARKS, R., JOLLEY, D., DOREVITCH, AP., SELWOOD, TS.** The incidence of non-melanocytic skin cancers in an Australian population: results of

a five-year prospective study. Med J Aust, 1989, 150, p. 475–478.

**3. <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=inc-mor#>**

**4. COOK, BE., JR, BARTLEY, GB.** Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumours in an incidence cohort in Olmsted County, Minnesota. Ophthalmology, 1999, 106, p. 746–750.

**5. KAZAKOV, D., KACEROVSKA, D., , MCKEE, PH.** Cutaneous adnexal tumours .Philadelphia : Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wikins. 2012, p. 177–200..

**6. POLLACK, SV., GOSLEN, JB., SHERERTZ, EF., et al.** The biology of basal cell carcinoma: a review. J Am Acad Dermatol, 1982, 37, p. 569–577.

**7. NALDI, L., DILANDRO, A., D'AVANZO, B., PARAZZINI, F.** Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from an Italian case-control study. J Am Acad Dermatol, 2000, 42, p. 446–452.

**8. BALE, AE., YU, KP.** The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. Hum Mol Genet, 2001, 10, p. 757–762.

**9. CABRERA, HN., GÓMEZ, ML.** Skin cancer induced by arsenic in the water. J Cutan Med Surg, 2003, 7, p. 106–111.

**10. LOBO, DV., CHU, P., GREKIN, RC., BERGER, TG.** Nonmelanoma skin cancers and infection with the human immunodeficiency virus. Arch Dermatol, 1992, 128, p. 623–627.

**11. ERBA, P., FARHADI, J., WETTSTEIN, R., et al.** Morphoic basal cell carcinoma of the face. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg, 2007, 41, p. 184–188.

**12. FRESINI, A., ROSSIELLO, L., SEVERINO, BU., DEL PRETE, M., SATRIANO, RA.** Giant basal cell carcinoma. Skinmed, 2007, 6, p. 204–205.

**13. SHINDEL, AW., MANN, MW., LEV, RY., et al.** Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term follow up. J Urol, 2007, 178, p. 1980–1985.

**14. MULVANY, NJ., ALLEN, DG.** Differentiated intraepithelial neoplasia of the vulva. Int J Gynecol Pathol, 2008, 27, p. 125–135.

**15. BASTIAENS, MT., HOEFNAGEL, JJ., BRUIJN, JA., et al.** Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. J Invest Dermatol, 1998, 110, p. 880–884.

**16. GARCIA, C., POLETTI, E., CROWSON, AN.** Basosquamous carcinoma. J Am Acad Dermatol, 2009, 60, p. 137–143.

**17. GOETEYN, M., GEERTS, ML., KINT, A., et al.** The Basex-Dupre-Christol syndrome. Arch Dermatol, 1994, 130, p. 337–342.

**18. ASHINOFF, R., JACOBSON, M., BELSITO, DV.** Rombo syndrome: a second case report and review. J Am Acad Dermatol, 1993, 28, p. 1011–1014.

**19. VANTUCHOVÁ, Y., ČUŘÍK, R.** Histological types of basal cell carcinoma. Scripta Medica, 79, p. 261–270.

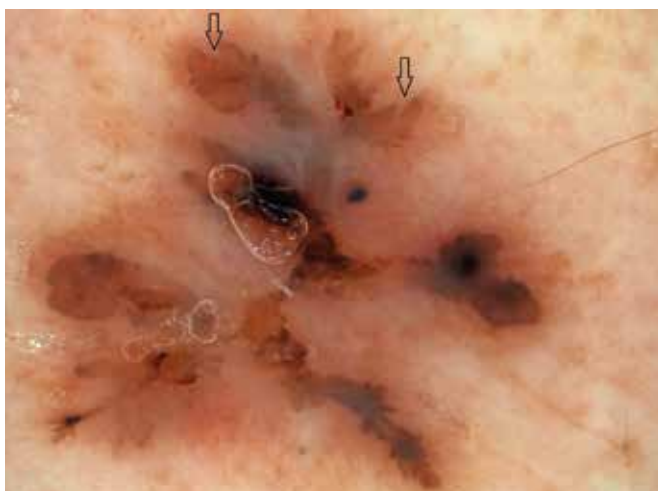
**20. LEIBOVITCH, I., MCNAB, A., SULLIVAN, T., DAVIS, G., SELVA, D.** Orbital invasion by periocu-



- lar basal cell carcinoma. *Ophthalmology*, 2005, 112, p. 717–723.
21. MEADS, SB., GREENWAY, HT. Basal cell carcinoma associated with orbital invasion: clinical features and treatment options. *Dermatol Surg*, 2006, 32, p. 442–446.
22. TRIGONI, A., LAZARIDOU, E., APALLA, Z., et al. Dermoscopic features in the diagnosis of different types of basal cell carcinoma: a prospective analysis. *Hippokratia*, 2012, 16, p. 29–34.
23. VENTURINI, M., SALA, R., GONZÁLEZ, S., CALZAVARA-PINTON, PG. Reflectance Confocal Microscopy Allows in Vivo Real-time Noninvasive Assessment of the Outcome of Methyl Aminolaevulinic Acid Photodynamic Therapy of Basal Cell Carcinoma. *Disclosures*. *Br J Derm*, 2013, 168, p. 99–105.
240. SEXTON, M., JONES, DB., MALONEY, ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol*, 1990, 23, p. 1118–1126.
25. SUSSMAN, LA., LIGGINS, DF. Incompletely excised basal cell carcinoma: a management dilemma? *Aust N Z J Surg*, 1996, 66, p. 276–278.
26. RICHMOND, JD., DAVIE, RM. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg*, 1987, 40, p. 63–67.
27. PARK, AJ., STRICK, M., WATSON, JD. Basal cell carcinomas: do they need to be followed up? *J R Coll Surg Edinb*, 1994, 39, p. 109–111.
28. DE SILVA, SP., DELLON, AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. *J Surg Oncol*, 1985, 28, p. 72–74.
29. LIU, FF., MAKI, E., WARDE, P., PAYNE, D., FITZPATRICK, P. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 20, p. 423–428.
30. BURG, G., HIRSCH, RD., KONZ, B., BRAUN-FALCO, O. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. *J Dermatol Surg*, 1975, 1, p. 21–24.
31. WANG, I., BENDSOE, N., KLINTEBERG, CA., et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol*, 2001, 144, p. 832–840.
32. ZACARIAN, SA. Cryosurgery for cancer of the skin. *Cancro*, 1971, 24, p. 349–355.
33. TELFER, NR., COLVER, GB., MORTON, CA. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 2008, 159, p. 35–48.
34. CHOUDHARY, S., NOURI, K., ELSAIE, ML. Photodynamic therapy in dermatology: a review. *Lasers Med Sci*, 2009, 24, p. 971–980.
35. ZEITOUNI, NC., SHIEH, S., OSEROFF, AR. Laser and photodynamic therapy in the management of cutaneous malignancies. *Clin Dermatol*, 2001, 19, p. 328–338.
36. ROWE, DE., CARROLL, RJ., DAY, CL. JR. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol*, 1989, 15, p. 315–328.
37. CACCIALANZA, M., PERCIVALLE, S., PICCINO, R. Possibility of treating basal cell carcinomas of nevoid basal cell carcinoma syndrome with superficial x-ray therapy. *Dermatology*, 2004, 208, p. 60–63.
38. CORNELL, RC., GREENWAY, HT., TUCKER, SB., et al. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 1990, 23, p. 694–700.
39. FERNÁNDEZ-VOZMEDIANO, JM., ARMARIO-HITA, JC. Treatment of basal cell carcinoma of the nasal pyramid with intralesional interferon alfa-2b. *J Drugs Dermatol*, 2010, 9, p. 381–384.
40. MOHS, FE., JONES, DL., BLOOM, RF. Tendency of fluorouracil to conceal deep foci of invasive basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 1978, 114, p. 1021–1022.
41. SILLER, G., ROSEN, R., FREEMAN, M., et al. PEPO05 (ingenol mebutate) gel for the topical treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a randomized phase IIa trial. *Australas J Dermatol*, 2010, 51, p. 99–105.
42. SEKULIC, A., MIGDEN, MR., ORO, AE., et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2012, 366, p. 2171–2179.
43. PERERA, GK., CHILD, FJ., HEATON, N., et al. Skin lesions in adult liver recipients: a study of 100 consecutive patients. *Br J Dermatol* 2006, 154, p. 868–872.
44. ULRICH, C., KANITAKIS, J., STOCKFLETH, E., EUVRARD, S. Skin cancer in organ transplant recipients – where we stand today? *Am J Transplant*, 2008, 8, p. 2192–2198.
45. KUSCHAL, C., THOMS, K., SCHUBERT, S., et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol*, 2011, 21, p. 2–6.
46. COLEGIO, OR., BILLINGSLEY, EM. Skin Cancer in Transplant Recipients, Out of Woods. *Scientific Retreat of the ITSCC and SCOPE*. *Am J Transplant*, 2011, 11, p. 1584–1591.
47. LEBLANC, KG., HUGHES, PM., SHEEHAN, DJ. The role of sirolimus in the prevention of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg*, 2011, 37, p. 744–749.
48. Van LEEUWEN, MT., VAJDIC, CM., MIDDLETON, MG., et al. Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, 23, p. 2183–2190.
49. WILKINS, K., TURNER, R., DOLEV, JC., LEBOIT, PE., et al. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54, p. 189–206; p. 207–210.
50. KUVAT, SV., GUCIN, Z., KEKLIK, B., OZYALVACH, G., BASARAN, K. Basal cell carcinoma in a child. *J Skin Cancer*, 2011; doi: 10.1155/2011/752901. Epub 2010, Sep 22.
51. DE LA LUZ OROZCO-COVARRUBIAS, M., TAMAYO-SANCHEZ, L., DURAN-MCKINSTER, C., et al. Malignant cutaneous tumors in children. Twenty years of experience at a large pediatric hospital. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 30, p. 243–249.
52. VARAN, A., GÖKÖZ, A., AKYUZ, C., KUTLUK, T., YALCIN, B., KÖKSAL, Y., BUYUKPAMUKCU, M. Primary malignant skin tumors in children: etiology, treatment and prognosis. *Pediatr Int*, 2005, 47, 6, p. 653–657.
53. GRIFFIN, JR., COHEN, PR., TSCHEN, JA., et al. Basal cell carcinoma in childhood: case report and literature review. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57, p. 97–102.
54. BOYD, AS., SHYR, Z., KING, LE., Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46, p. 706–709.
55. CAMPOLMI, P., TROIANO, M., BONAN, P., CANNAROZZO, G., LOTTI, T. Vascular based non conventional dye laser treatment for basal cell carcinoma. *Dermatol Ther*, 2008, 21, p. 402–405.
56. HOLIKOVA, Z., MASSI, G., HERCOGOVA, J., LOTTI, T. Insight the pathogenesis of sporadic basal cell carcinoma. *Int. J Dermatol*, 2004, 43, p. 865–869.
57. SEČNÍKOVÁ, Z., DŽAMBOVÁ, M., VOJÁČKOVÁ, N., RAJSKÁ, L., HERCOGOVÁ, J. Kožní nemoci u pacientů po transplantaci. *Česká dermatovenerologie*, 2012, 2, s. 244–249.
58. TRAKATELLI, M., MORTON, CA, NAGORE, E, ULRICH, C., del MARMOL, V., PERIS, K., BASSET-SEGUIN, E. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. *European Dermatology Forum*, 2012, p. 1–53.

MUDr. Zuzana Sečnicková, MUDr. Martina Džambová  
e-mail: z.secnikova@gmail.com

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



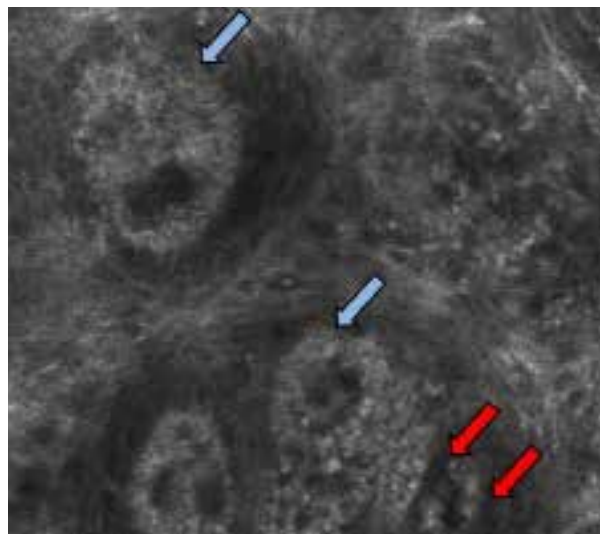
**Obr. 1** Bazocelulární karcinom s pigmentem (šipky – struktura javorových listů)



**Obr. 2** Bazocelulární karcinom (šipky – stromovité teleangiektázie)



**Obr. 3** Bazocelulární karcinom (šipky – šedomodré ovoidní okrsky)



**Obr. 4** Bazocelulární karcinom v konfokálním mikroskopu (modré šipky – nádorové buňky, červené šipky – dilatované cévy)



**Obr. 5** Nodulární bazocelulární karcinom



**Obr. 6** Nodulární bazocelulární karcinom



**Obr. 7** Ulcerovaný nodulární bazocelulární karcinom





**Obr. 8** Nodulární bazocelulární karcinom



**Obr. 9** Povrchově ulcerovaný bazaliom na hrudníku



**Obr. 10** Superficiální bazocelulární karcinom



**Obr. 11** Superficiální bazocelulární karcinom



**Obr. 12** Povrchově ulcerovaný multicentrický bazocelulární karcinom



**Obr. 13** Bazocelulární karcinom s pigmentem



**Obr. 14** Bazocelulární karcinom s pigmentem



**Obr. 15** Sklerodermiformní bazocelulární karcinom



**Obr. 16** Vícečetné bazaliomy u pacienta po transplantaci ledvin



**Obr. 17** Ulcerovaný superficiální bazocelulární karcinom



**Obr. 18** Rozsáhlý ulcerovaný bazocelulární karcinom

Foto: archiv Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce.



# Rizika a komplikace zákroků v korektivní dermatologii, dermatochirurgii, krvácení a jeho zástava

Džambová M.

Fialová J., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 2, s. 84–87

Každý lékařský výkon přináší s sebou jisté riziko komplikací. Komplikace v dermatochirurgii, korektivní a estetické dermatologii tvoří poměrně heterogenní skupinu stavů vznikajících v průběhu výkonu, bezprostředně po něm nebo v odstupu několika dnů, týdnů a měsíců. I když většinu z nich lze léčit, zásadní by měla být jejich prevence. Důležitý je proto výběr adekvátního výkonu pro daného pacienta, podrobná anamnéza, zvážení možných nežádoucích účinků, poučení pacienta o nežádoucích účincích a režimových opatřeních po zákroku, kontrola hojení a včasný zásah v případě komplikací.<sup>(1)</sup> Pacienti díky zvyšujícím se estetickým nárokům kladou důraz hlavně na vznik jizev či pigmentových skvrn. Z pohledu operátora je nejobávanější a poměrně častou komplikací krvácení. K nejzávažnějším komplikacím patří alergické reakce. Těmto komplikacím bude proto v následujícím textu věnována hlavní pozornost. K dalším komplikacím patří infekce, iritační reakce, vazovagální synkopy, dehiscence rány, nekróza, milia, teleangiektázie, granulomy aj.

## JIZVY

Jizva je vazivová náhrada tkáňového defektu zasahující do koria. Jizvy dělíme na atrofické a hyperplastické. **Atrórické jizvy** vznikají po injekčním podávání léčiv (např. kortikosteroidů), mohou vznikat také následkem dehiscence rány.<sup>(1)</sup> K jejich korekci slouží dermabraze, laserová ablace k zjemnění okrajů, vyplnění kožními implantáty, středně hluboký a hluboký chemický peeling či chirurgická excize.<sup>(1)</sup> **Hypertrofické jizvy a keloidy** (Obr. 1, 2, 3) představují odchylky od typického hojení ran s nadměrným růstem jizevnaté tkáně. Mohou komplikovat řadu invazivních vý-

konů, jako jsou laserové ablace, chemický peeling, kryoterapie, dermabraze a chirurgická excize. V klinické praxi je důležité odlišit hypertrofické jizvy a keloidy. Hypertrofické jizvy vznikají rychle po iniciálním traumatu, nepřesahují rozsah rány, mají tendenci k částečné či kompletní spontánní regresi během 12–24 měsíců, reagují dobře na terapii, obvykle nerecidivují a bývají asymptomatické.<sup>(2)</sup> Keloidní jizvy mohou vznikat i měsíce po iniciálním traumatu, přesahují rozsah původního poranění, mají tendenci k dlouhodobému růstu i několik let, spontánně neregredují a špatně reagují na terapii s vysokou mírou rekurencí. Keloidy jsou často symptomatické, zejména během růstu. Mohou svědit, pálit a bolet. Stacionární keloidy jsou obvykle asymptomatické. Závažným důsledkem přítomnosti keloidů v některých lokalizacích mohou být i funkční poruchy, např. omezení pohyblivosti.<sup>(2)</sup> Incidence keloidů se pohybuje od 0,09 % (Anglie) do 16 % (Zair) a závisí hlavně na rase, věku, typu a rozsahu traumatu. Lidé černé rasy mají 2–19krát vyšší výskyt keloidů než běloši.<sup>(2)</sup> Jejich etiologie a patogeneze nebyly dosud zcela objasněny. Významným etiologickým faktorem je trauma. Byla prokázána také signifikantní asociace s některými HLA typy či krevní skupinou A, což podporuje teorii genetické predispozice. K rizikovým faktorům přispívajícím ke vzniku keloidu patří napětí kůže (predilekce vzniku na prsou, horní polovině trupu a ušních boltcích), dále infekce v chirurgické ráně. Předpokládají se rovněž endokrinní faktory (vznik po pubertě, v těhotenství). Léčba hypertrofických jizev je úspěšnější než léčba jizev keloidních. U keloidů nebyla dosud nalezena optimální terapeutická meto-

da, důležitou roli proto hraje prevence, zejména výskyt keloidu v anamnéze. Dále je potřeba se při prováděném chirurgickém výkonu vyvarovat napětí v ráně a doporučuje se ponechat stehy pouze po nezbytně nutnou dobu. K terapii hyperplastických jizev máme k dispozici léčbu okluzivními a semiokluzivními obvazy, kompresní terapii, kryoterapii, radioterapii, chirurgickou excizi a intralezionální aplikaci léčiv. V České republice převažuje aplikace kortikosteroidů, ze zahraničních publikací jsou známé i intralezionální aplikace dalších látek, jako jsou interferon, 5-fluorouracil, bleomycin, verapamil. Ve většině případů se úspěšnější než monoterapie zdá kombinace několika léčebných metod.<sup>(1–4)</sup>

**Silikonové produkty** v podobě okluzivních náplastí a fólií či semiokluzivních gelů a krémů jsou jednou z nejstarších metod používaných již od začátku 90. let minulého století. Přesný mechanismus účinku není znám, pravděpodobně se jedná o snížení transepidermálních ztrát vody, které následně vede k hydrataci keratinocytů a produkci růstových faktorů tlumících tvorbu extracelulární matrix. Důležitý je časný začátek léčby, doporučuje se již za dva týdny po výkonu, a nutná je dlouhodobá aplikace, 12–24 hodin denně po dobu 12 až 24 týdnů.<sup>(4)</sup> I přes mnoho studií prokazujících úspěšnost metody, systematické přehledy její efekt neprokázaly. **Kompresivní terapie** zahrnuje stlačení jizvy v kombinaci s elastickými adhezivními obvazy. Ve speciálních lokalizacích lze použít různé pomůcky (tlakové knoflíky u ušních boltců, masky na obličej). Prokázán byl její význam v případě prevence hypertrofických popáleninových jizev. Mechanismus zůstává neobjasněn. Doporučován je komprese 15–40 mmHg





**Obr. 1** Hypertrofická jizva po očkování proti TBC



**Obr. 2** Keloidní jizva, st. p. předchozí chirurgické excizi menší keloidní jizvy



**Obr. 3** Presternální lokalizace keloidu

minimálně 23 hodin denně po dobu 6 měsíců. Limitující je snížená compliance, zejména z důvodu nežádoucích účinků, jako jsou macerace, ekzematizace a zápach v léčené oblasti. Dobré výsledky byly pozorovány u tzv. tlakových náušnic v případě chirurgického odstranění keloidů v ušních dírkách. Metoda je vhodnou volbou u adolescentů, kde se zdá být úspěšnější ve srovnání s dospělou populací.<sup>(4)</sup>

**Kryoterapie (Obr. 4)** je v praxi poměrně často používanou metodou. Navozuje tkáňovou hypoxii a následně poškození buněk. Využíván je zejména tekutý dusík, který je aplikován v 1–3 cyklech, každý s trváním 10–30 sekund. Léčbu je nutné opakovat každých 20–30 dní. V monoterapii byla pozorována kompletní či částečná regrese jizvy již po třech cyklech u 66–75 % pacientů.<sup>(3)</sup> Výhodná se ukazuje kombinace s následnou intralezionální aplikací kortikoidů, ta je předchozí kryalizací se vznikem otoku a změkčením tuhé tkáně usnadněna.<sup>(4)</sup> Nevýhodou je riziko vzniku

puchýřů, sekundární infekce, zpomalené hojení a zejména vznik hypopigmentací. Lepší estetické výsledky a nižší riziko hypopigmentací nabízí nová forma kryoterapie, tzv. intralezionální kryoterapie, která je prováděna speciální kryojehlou.<sup>(3, 4)</sup> Chybí ale srovnávací studie.

**Intralezionální aplikace kortikosteroidů (Obr. 5, 6)** je nejčastěji používanou metodou. Z preparátů dostupných v České republice se používá methylprednisoloni acetas, který lze aplikovat do celkové dávky 60 mg/ložisko, a betamethasoni dipropionas v dávce do 0,2 ml/cm<sup>2</sup> s maximální dávkou 1 ml/ložisko. Intralezionální kortikosteroidy se aplikují intradermálně ve 4–6týdenních intervalech.<sup>(3)</sup> Počet aplikací závisí na odpovědi na léčbu a event. nežádoucích účincích. Obáváme se atrofie kůže, vzniku angiektázií a pigmentací. Odpověď na terapii se u hypertrofických jizev pohybuje mezi 50–100 %, přičemž recidivy jsou popisovány u 9–50 % zhojených pacientů.<sup>(4)</sup> U keloidů je účinnost nižší, většinou dojde ke změkčení a oploštění keloidu, vymizení pruritu a omezení jeho aktivity. Jedná se o metodu volby u menších a mladších keloidů. V případě keloidů staršího data se osvědčila kombinace s kryoterapií, která usnadní následnou intralezionální aplikaci kortikosteroidů.<sup>(4)</sup> Zkoumána je i kombinace s 5-fluorouracilem, která se zdá být úspěšnější než samotná aplikace kortikosteroidů.<sup>(5)</sup> Dobré výsledky prokázala i kombinace chirurgické excize a pooperační intralezionální aplikace kortikosteroidů, která snižuje riziko pooperačních rekurencí. Použití **imiquimodu** v koncentraci 5 % v krému má kontroverzní výsledky provedených studií. Efekt projevující se snížením rekurencí keloidů aplikací krému do místa po iniciální chirurgické excizi keloidu je nadále sporný, je potřeba dalšího výzkumu.<sup>(3, 4)</sup>

**Radioterapie** se občas využívá jako adjuvantní terapie po chirurgické excizi keloidu, kde snižuje riziko rekurencí. Měla by být zahájena do několika hodin po excizi v totální dávce 12 Gy rozdělené do 6–10 aplikací. V praxi se nepoužívá často jednak z důvodu její nedostupnosti na mnoha pracovištích, jednak z důvodu rizika karcinogeneze.<sup>(3)</sup>

**Z laserových metod** byly nejlepší výsledky pozorovány při použití pulzního barvivového laseru (PDL = pulse dye laser), který vedl k redukci erytému a regresi čerstvých, dostatečně vaskularizovaných keloidů. CO<sub>2</sub> laser či Erbium:YAG laser jsou doporučovány k ablací inaktivních, starších jizev, a to pouze v kombinaci s adjuvantními metodami terapie (např. kortikoidní injekce) z důvodu vysoké rekurence v případě monoterapie.<sup>(4)</sup>



**Obr. 4** Kryalizace hypertrofické jizvy



**Obr. 5** Spontánní keloidní jizva, st. p. 5 aplikací intralezionálních kortikosteroidů



**Obr. 6** Spontánní keloidní jizva, st. p. 8 aplikací intralezionálních kortikosteroidů

**Fotodynamická léčba** podle některých autorů redukuje pruritus a bolestivost symptomatických jizev. Při pooperační aplikaci po chirurgickém odstranění keloidu byla také pozorována nižší míra rekurencí. Výhodou je neinvazivita výkonu. Provedené





studie jsou ale limitovány malými soubory pacientů, je potřeba dalšího výzkumu.

**Chirurgická excize** je v léčbě keloidů asociována s vysokou mírou rekurencí, až v 50–100 %, a neměla by být proto v monoterapii používána.<sup>(3, 4)</sup> Výjimkou je pouze chirurgické odstranění pendulujících keloidů v ušním lalůčku, kde jsou rekurence méně časté. Snížený počet recidiv je udáván po excizi kombinované s jinou pooperační metodou, např. s kompresí, kryoterapií, intralezionální aplikací kortikosteroidů, aplikací imiquimoidu, radioterapií či aplikací 5-fluorouracilu.

### DYSKOLORACE

Dyskolorace jsou výrazem nedostatku (hypopigmentace) či nadbytku (hyperpigmentace) melaninu nebo jsou podmíněny přítomností endogenního či exogenního pigmentu. Mohou být důsledkem zánětu vzniklého po jakémkoliv kosmetickém či chirurgickém výkonu. Pozánětlivé **hyperpigmentace** komplikují většinu výkonů, zejména kryoterapii, elektrokoagulaci, chemický peeling, laserové výkony a dermabrazi. Jsou častější a nápadnější u pacientů s vyšším fototypem. Podle distribuce pigmentu se rozlišuje epidermální, dermální a smíšený typ. Hyperpigmentace se vysvětlují zvýšenou aktivitou melanocytů s nadměrnou produkcí melaninu, pravděpodobně zejména v důsledku stimulace zánětlivými mediátory a volnými radikály (epidermální hyperpigmentace). Dalším patogenetickým mechanismem je poškození bazálních keratinocytů s uvolněním melaninu a následnou fagocytózou melanofágy (dermální hyperpigmentace). Pro epidermální typ jsou typické světlé hnědé pigmentace s dobrou reakcí na terapii. U dermálního typu mají pigmentace šedomodré zbarvení a jsou obtížně ovlivnitelné léčebnými metodami.<sup>(6)</sup> **Hypopigmentace** komplikují zejména bělicí postupy, chemický peeling, kryalizaci, chirurgické excize, laserová ošetření a mohou být i ireverzibilní. Vznik dyskolorací můžeme omezit správným výběrem pacienta, ročního období, kdy zákrok provádíme, a důslednou fotoprotekcí. V léčbě hyperpigmentací máme k dispozici lokální bělicí prostředky, fyzikální metody či laserové ošetření.

**Bělicí prostředky** jsou látky narušující proces melanogeneze, a to jak reverzibilním blokováním melanogeneze nebo ireverzibilně melanocytotoxicky. Klíčovým enzymem v melanogenezi a v terapii hyperpigmentací je tyrozináza, měď obsahující enzym přítomný v melanosomech, který je odpovědný za přeměnu tyrozinu na výchozí prekurzor melaninu, dihydro-

xyfenylalanin (DOPA). Lokálních bělicích prostředků je na trhu celá řada. Obsahují různé látky samostatně či v kombinacích. Jedná se o hydrochinon, fenol, kyselinu kojovou, kyselinu azelaovou, arbutin, sóju, lékořici, hydroxyanisol, rucinol, kyselinu askorbovou (vitamín C), glabridin, niacinamid, retinoidy a další.<sup>(7)</sup> Efekt prokazují pouze při léčbě epidermálních pigmentací, hlubší pigmentace na tuto léčbu nereagují. Zlatým standardem je hydrochinon užívaný již od roku 1961. Působí inhibicí klíčového enzymu tyrozinázy. V preskripci se používá ve 2–4% koncentracích, v nižších koncentracích je přítomen i v řadě volně prodejných kosmetických přípravků. Aplikace je doporučena 2krát denně po dobu 2–6 měsíců. Pokud se nedostaví efekt za dva měsíce, léčba by měla být přerušena. Aplikace delší než 6 měsíců již nepřináší další zlepšení. Běžnými vedlejšími účinky je iritační nebo alergická kontaktní dermatitida. Vzácně se objevuje exogenní ochrnozá, která vzniká zejména při dlouhodobé aplikaci vyšších koncentrací. Proto bylo používání hydrochinonu ve volně dostupných kosmetických přípravcích omezeno pouze do koncentrace 0,3 %. Lepší účinnost než monoterapie prokazují kombinované preparáty, zejména obsahující retinoidy, kyselinu glykolovou, kortikosteroidy a sunscreeny.<sup>(6)</sup>

**Fyzikální metody** (chemický peeling, dermabraze, kryopeeling) slouží k doplnění a zvýšení účinnosti jiných bělicích technik. Odstraní zevní vrstvu epidermis, čímž zlepší průnik účinných látek do kůže. V rámci chemického peelingu používáme kyselinu glykolovou (50–70 %), kyselinu salicylovou (15–30 %) či kyselinu trichloroacetovou (20–60 %). Ke kryalizaci lze využít acetonovou kaši či tekutý dusík. Dermabraze se v současné době k řešení hyperpigmentací používá jen zřídka.

**Laserové ošetření** může také doplňovat lokální bělicí techniky, event. představovat jejich alternativu.<sup>(12)</sup> Pro odstranění pigmentu se používají tzv. Q-switched lasery, tj. lasery s krátkým pulzem a vysokou energií. Variantou je i intenzivní pulzní světlo (IPL = intense pulse light). V léčbě hypopigmentací jsou možnosti omezené. K dispozici jsou prostředky způsobující dočasné ztmavnutí kůže, kosmetické výsledky jsou ale neuspokojivé.

### KRVÁCENÍ

Důležitým úkolem při každé operaci je stavění krvácení s cílem minimalizovat krevní ztráty a zabránit vzniku hematomu. Vznik hematomu může totiž vést k závažným komplikacím jako dehiscence rány se vznikem kosmeticky neakceptovatelné jizvy.

Hemostáza je definována jako zástava krvácení fyziologickým procesem nebo chirurgickou intervencí.<sup>(8)</sup> Fyziologická hemostáza je složitý proces skládající se ze tří základních propojených kroků: vazokonstrikce, činnost krevních destiček a tvorba nerozpustného fibrinu jako výsledek kaskády krevního srážení. Pro minimalizaci krevních ztrát při dermatochirurgických výkonech, kdy není možno čekat, až se rozvinou přirozené mechanismy hemostázy, máme k dispozici několik technik k podpoře krevního srážení. Patří k nim komprese, lokální hemostatické látky, elektrokoagulace, chirurgické ligace, event. laserová hemostáza. Důležitou roli zastává i v tomto případě prevence v podobě podrobné anamnézy (poruchy koagulace, farmakologická anamnéza) a optimálního zdravotního stavu pacienta (korekce systolické hypertenze, prevence úzkosti vedoucí ke zvýšení krevního tlaku během výkonu), odhad rizika krvácení dle lokalizace zvažovaného chirurgického zákroku a příprava operačního pole (polohování pacienta, přehlednost, dobrá přístupnost). Důležité je poučení pacienta o následných režimových opatřeních (omezení aktivity) a pooperační péče o ránu.

**Hemostatická anestézie** s cílem prodloužené vazokonstrikce a lepší viditelnosti v operačním poli se využívá při určitých operacích v hojně vaskularizovaných oblastech,<sup>(9)</sup> např. při liposukci či transplantaci vlasů. Jedná se o infiltraci tkáně roztokem s přidáním adrenalinu (účinná látka epinefrin) v koncentraci 1 : 1 000 000. Adrenalin způsobuje otok tkáně, a tím útlak malých cév. Zvýšená opatrnost by měla být věnována pacientům s koronárním onemocněním pro podstatnou systémovou absorpci. Alternativní možností je snížení průtoku operovanou oblastí stlačením cév manžetou (tlakem 20–30 kPa). Týká se pouze oblastí, které je možno bez rizika vyfádit z oběhu, tj. končetin. Manžeta by měla být uvolněna každých 90 min po dobu nejméně 10 min.<sup>(9)</sup> **Kompresa** představuje nejjednodušší, často opomíjenou metodu stavění krvácení. Kontinuální komprese po dobu 15–20 minut vede k hemostáze u většiny menších cév.<sup>(2)</sup> V praxi ale často není čas čekat, až se rozvinou přirozené mechanismy hemostázy, proto by měla tato metoda sloužit hlavně k minimalizaci krevních ztrát do přípravy a provedení jiných intervencí. **Hemostatické látky** slouží k podpoře fyziologického procesu hemostázy, a to různými mechanismy: aktivací agregace krevních destiček, mechanickou kompresí nebo absorpcí tekutiny, čímž dochází ke zvyšování koncentrace faktorů krevního srážení.<sup>(9)</sup> První skupinou jsou tzv. biologická lepidla (fibrinové lepidlo, trombinové lepidlo), tedy



preparáty s obsahem některých koagulačních faktorů (fibrin, trombin). Ty při aplikaci podobně jako přirozená krevní sraženina rychle přilnou k okolním tkáním a ztuhnou.<sup>(10)</sup> Jejich nevýhodou je vysoká cena. Druhou skupinou jsou fyzikální hemostatika, jež neobsahují hemokoagulační faktory (kolagen, želatina, oxidovaná celulóza, kyanoakryláty, polyetylen glykol, albumin s glutaraldehydem, adsorbenty atd.). Další možností jsou lokální kaustika, což jsou látky způsobující koagulaci proteinů, a tím vznik tkáňové nekrózy (např. dusičnan stříbrný, chlorid hlinitý, síran železitý).

**Elektrokoagulace** je uzávěr cévy místním působením vysoké teploty. K tomu slouží bipolární aplikátor podobný pinzetě, kde její ramena představují jednotlivé elektrody. Proud je izolován mezi konci pinzety, a tudíž je aplikován přímo na krvácející cévu. Nedochozí k šíření proudu do okolí a poškození okolní tkáně je menší než u monopolárních systémů. Poškození se odvíjí od množství perivaskulární tkáně uchycené bipolární pinzetou při elektrokoagulaci v nepřehledném operačním poli.<sup>(8)</sup> **Chirurgická ligace** (podvaz cévy) by měla být uplatněna při krvácení cév větších než 2 mm v průměru, kde využití jiných metod není zcela bezpečné.<sup>(8)</sup> Malé cévy se podvazují vstřebatelným materiálem, na větší žíly a artérie se používá nevstřebatelný materiál. Rozlišujeme ligaturu, tj. prostý podvaz krvácející cévy, a pinch, kdy jehlou zabere i tkáň v okolí krvácející cévy. **Použití laseru** se ke stavění krvácení nepoužívá rutinně. V některých případech lze využít CO<sub>2</sub> laser o vlnové délce 10 600 nm, která je absorbována tekutinou (krev, mok). Využívá se zejména v oblastech s kapilárním krvácením, např. při plastice očních víček.<sup>(8)</sup> Při větším krvácení, kde nelze udržet suché operační pole, by koagulace cílové tkáně byla znesnadněna absorpcí energie krví či tekutinou v operačním poli. Další variantou je Nd: YAG laser o vlnové délce 1064 nm, která je absorbována tekutinou, melaninem a hemoglobinem.<sup>(13)</sup> Nevýhodou je difúzní šíření do okolí a poškození okolní tkáně, proto se primárně k hemostáze nepoužívá.<sup>(8)</sup>

## OSTATNÍ KOMPLIKACE

K méně častým komplikacím patří infekce, které se vyskytují asi ve 2 % případů (Obr. 7). U nekomplikovaných pacientů jsou vzácné, častější výskyt



Obr. 7 Impetiginizace po chemickém peelingu

byl pozorován u imunosuprimovaných pacientů, pacientů s diabetes mellitus či pacientů s jiným kožním onemocněním, např. atopickou dermatitidou.<sup>(11)</sup> Nejčastější příčinou ranné infekce jsou *S. aureus*, *S. epidermidis* a beta-hemolytické streptokoky. V některých případech může dojít k aktivaci latentní herpetické infekce. Důsledná příprava operačního pole, včetně odstranění nežádoucího ochlupení operačního místa, snižuje frekvenci infekčních komplikací.<sup>(11)</sup> Antibiotická profylaxe není ve většině případů nutná. Reakce na lokální anestetika jsou popisovány asi v 1 % případů. Patří mezi ně lokální a systémové alergické reakce, systémové toxicita (CNS, kardiovaskulární komplikace), nervové poškození nebo dokonce nekróza tkáně. Alergickým reakcím můžeme předejít důslednou anamnézou, systémové účinky můžeme omezit opakovanou aspirací během aplikace anestetika a zamezením arteriální aplikace. Vazovagální synkopa je častá hlavně u úzkostných pacientů. Důležité je, aby tito pacienti neviděli na operační pole a byli poučeni o pomalé vertikalizaci po výkonu. Dehiscence rány může být způsobena zpomaleným hojením, např. u pacientů s celkovým onemocněním, nadměrným tahem v ráně, vznikem hematomu, rannou infekcí či předčasnou extrakcí stehů.<sup>(11)</sup>

## ZÁVĚR

Znalost možných komplikací a jejich prevence v podobě výběru vhodného pacienta, podrobné anamnézy, stanovení rizika a důsledného poučení o pooperačních opatřeních

jsou neoddělitelnou součástí korektivně dermatologické a dermatochirurgické praxe.

Foto: archiv Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce.

Prohlášení: autorka v souvislosti s tématem práce nespolečně pracovala s žádnou farmaceutickou firmou.

## Literatura

1. KONKOLOVÁ, R. *Korektivně dermatologické metody*. Praha: Maxdorf, 2001, s. 59–81.
2. BALDWIN, H. Keloid management. In ROBINSON, JK., et al. *Surgery of the skin. Procedural dermatology*. 1<sup>st</sup> ed, Spain: Elsevier, 2005, p. 705–718.
3. GUPTA, S., SHARMA, VK. *Standard guidelines of care: Keloids and hypertrophic scars*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2011, 77, No. 1, p. 94–100.
4. GAULITZ, GG. *Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options*. Clin Cosmet et Invest Dermatol, 2013, 24, No. 6, p. 103–114.
5. DAVISON, SP., DAYAN, JH., CLEMENS, MW., et al. *Efficacy of intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone in the treatment of keloids*. Aesthet Surg J, 2009, 29, No. 1, p. 40–46.
6. DAVIS, EC., CALLENDER, VD. *Postinflammatory hyperpigmentation. A review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color*. J Clin Aesthet Dermatol, 2010, 3, No. 7, p. 20–31.
7. KONDA, S., GERIA, AN., HALDER, RM. *New horizons in treating disorders of hyperpigmentation in skin of color*. Semin Cutan Med Surg, 2012, 31, No. 2, p. 133–139.
8. NGUYEN, TH. Hemostasis. In ROBINSON, JK., et al. *Surgery of the skin. Procedural dermatology*. 1<sup>st</sup> ed, Spain: Elsevier, 2005, p. 245–258.
9. DUŠKOVÁ, M., a kol. *Úvod do chirurgie. Učební text pro studenty 3. LF UK. Klinika plastické chirurgie 3. LF UK a FN KV, 1. vydání, 2009, ISBN: 978-80-254-4656-0*.
10. NEVELEFF, DJ. *Optimizing hemostatic practices: matching the appropriate hemostat to the clinical situation*. AORN J, 2012, 96, No. 5, p. 1–17.
11. SITUM, M., BULJAN, M., CAVKA, V., et al. *Prevention of complications in dermatosurgery*. Acta Dermatovenerol Croat, 2008, 16, No. 2, p. 101–107.
12. BRAZZINI, B., HAUTMANN, G., GHERSETICH, I., HERCOGOVA, J., LOTTI, T. *Laser tissue interaction in epidermal pigmented lesions*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2001, 15, No. 5, p. 388–391.
13. MAJOR, A., BRAZZINI, B., CAMPOLMI, P., BONAN, P., MAVILIA, L., GHERSETICH, I., HERCOGOVA, J., LOTTI, T. *Nd:YAG 1064 nm laser in the treatment of facial and leg telangiectasias*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2001, 15, No. 6, p. 559–565.

MUDr. Martina Džambová, MUDr. Jorga Fialová, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.  
e-mail: martina.dzambova@gmail.com

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



# Role virů, UV záření a imunosuprese

## v patogenezi kožních nádorů u pacientů po transplantaci orgánů

Sečnicková Z.

Džambová M., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 2, s. 88-93

### SOUHRN

Pacienti po transplantaci orgánů jsou ohroženi vyšším rizikem vzniku malignit v posttransplantačním období. Nejčastějším typem nádorů jsou nemelanomové kožní nádory, zejména spinocelulární karcinom. V etiopatogenezi vzniku kožních nádorů se uplatňuje řada známých mechanismů, například imunosupresivní léčba nebo UV záření. V poslední době se zvažuje role dalších faktorů, zejména virové infekce nebo chronického zánětu. Všechny patofyziologické mechanismy vzniku kožních nádorů u pacientů po transplantaci ale zdaleka nejsou známy a jsou předmětem intenzivního zkoumání.

### KLÍČOVÁ SLOVA

kožní nádory • imunosuprese • viry • UV záření

### SUMMARY

*Sečnickova Z., Džambova, M., Hercogova, J. The role of viruses, UV radiation and immunosuppression in pathogenesis of skin tumours following an organ transplant*

Organ transplant patients are supposed to be at a higher risk of malignancy in the post-transplant period. The most common type of cancer is non-melanoma skin cancer, particularly squamous cell carcinoma. The etiopathogenesis of skin tumors suggests a number of known me-

chanisms, such as immunosuppressive treatment or UV radiation. Recently, the role of other factors, in particular viral infection or chronic inflammation is considered. Although, all pathophysiological mechanisms of skin cancer in organ transplant recipients are still not already known, and remain the subject of further investigation.

### KEY WORDS

skin cancer • immunosuppression • viruses • UV radiation

Je obecně známo, že pacienti po transplantaci orgánů mají vyšší riziko vzniku nádorových komplikací. Tento fakt je pravděpodobně výsledkem působení jednak běžných rizikových faktorů, společných pro zdravou populaci, a navíc faktorů souvisejících se samotnou transplantací, resp. potransplantačním obdobím.

Podle registru International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) z roku 2005 je v 1. roce po transplantaci výskyt nádorových onemocnění u 3,7 % pacientů, v pětiletém sledování u 9,6 %, v osmiletém přibližně u 26 %.<sup>(1)</sup> Nikoliv u všech typů nádorů je ale zvýšený výskyt ve stejné míře. Míra rizika byla ve světě asi nejlépe zdokumentována v populaci pacientů po transplantaci ledvin, u kterých se dvakrát častěji oproti normální populaci vyskytoval kolorektální karcinom, karcinom plic nebo karcinom prsu. Oproti běžné populaci byl 3-5krát častěj-

ší karcinom močového měchýře, varlat, melanom a hepatocelulární karcinom. Nejmarkantnější zvýšení bylo potvrzeno u lymfomů a kožních nemelanomových nádorů.<sup>(2)</sup> V České republice byla v roce 2008 provedena podobná studie zaměřena na výskyt nádorů v kohortě 623 pacientů po transplantaci srdce. Nejčastější byly opět nemelanomové nádory kůže (40 %), dále karcinomy plic a ORL oblasti (24 %), nádory gastrointestinálního traktu byly zaznamenány u 13 % pacientů.<sup>(3)</sup>

Nejčastějším typem nádorů u pacientů po transplantaci jsou nemelanomové kožní nádory, přičemž riziko jejich vzniku stoupá podle některých zdrojů 65-250násobně oproti normální populaci.<sup>(4)</sup>

Mezi nejvíce studované faktory ovlivňující vznik kožních malignit u pacientů po transplantaci patří imunosupresivní léčba, UV záření a role některých onkogenních virů.

### ROLE VIRŮ V ONKOGENEZI KOŽNÍCH NÁDORŮ

#### PAPILOMAVIRY

V poslední době se účinkům lidského papilomaviru (human papillomavirus, HPV) na lidský organismus věnuje velká pozornost. Výzkum těchto virů se zintenzivnil po roce 1983, kdy byly tyto viry poprvé izolovány ze vzorků karcinomu hrdla děložního. Předmětem výzkumu je i jejich možná role při vzniku karcinomu kůže, zejména spinocelulárního karcinomu (squamous cell carcinoma, SCC).





Tab. Přehled některých sérotypů HPV a asociovaných kožních a slizničních lézí		
Rod HPV	Příklad sérotypů	Kožní/slizniční onemocnění
alfa	low risk: 6, 7, 10, 11, 32, 34, 40, 42, 43, 44, 45	virové bradavice, kondylomata
	high risk: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51	dysplazie a karcinomy děložního hrdla
beta	5, 8, 12, 14, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25	epidermodysplasia verruciformis, aktinické keratózy
gamma	48, 50, 60, 65	virové bradavice

HPV je DNA virus a patří do čeledi *Papillomaviridae*. Klasifikuje se do několika rodů, rod alfa se dále dělí na tzv. low a high risk typy HPV. Ty jsou odpovědné za kožní a slizniční léze a kromě jiných onemocnění (bradavice, papilomy) způsobují například dysplazie děložního hrdla. HPV rodu beta způsobují pouze kožní onemocnění včetně vzácné jednotky epidermodysplasia verruciformis. Předpokládá se, že tato skupina virů perzistuje u běžné populace v latentní formě a aktivuje se pouze za určitých podmínek, např. při oslabení imunitního systému. Dále je popsána celá řada dalších rodů HPV (gamma, delta, epsilon, zeta, eta, theta, iota, kappa, lambda, my, ny, xi, omikron a pí), jejichž role v onkogenezi zůstává zatím nejasná (Tab.).<sup>(5, 6)</sup>

Pacienti po transplantaci mají vyšší výskyt virových bradavic a aktinických keratóz, přičemž jejich prevalence se zvyšuje s délkou přežívání pacientů. Tyto léze lze považovat za jakési markery vzniku SCC, jelikož se objevují dříve než samotné karcinomy.<sup>(6)</sup> Vzhledem k tomu, že v části lézí SCC lze prokázat pozitivitu HPV, nabízí se otázka, do jaké míry přítomnost HPV skutečně ovlivňuje vznik SCC.

Počátky zkoumání toho, že beta-papilomaviry mohou hrát roli v rozvoji SCC, souvisí s onemocněním označovaným jako epidermodysplasia verruciformis (EV). Jedná se o vzácné onemocnění kůže charakteristické výsevem virových bradavic na částech těla exponovaných UV záření s tendencí k maligní transformaci. V lézích EV je možné prokázat více typů virů současně, nejčastěji se jedná o HPV 5, 8 a 17. Obvykle postihuje mladší jedince a přibližně u třetiny pacientů s EV se vyvine SCC.<sup>(7)</sup>

Prevalence HPV ve spinocelulárních karcinomech u pacientů po transplantaci se pohybuje v rozmezí 30–90 % a závisí na použité metodě stanovení. Fakt, že se vyskytuje zejména v ložiscích aktinické keratózy (tj. SCC *in situ*), podporuje myšlenku, že se na vzniku SCC alespoň do jisté míry podílí. U imunokompetentních pacientů je prevalence HPV v lézích SCC o něco nižší,

ale převyšuje 50 %.<sup>(8)</sup> Předpokládá se, že hlavním rezervoárem beta-papilomavirů jsou vlasové folikuly, a to zejména v oblasti obočí.<sup>(9)</sup>

Dosud bylo provedeno pouze několik studií zabývajících se problematikou asociace mezi infekcí beta-papilomaviry a následným rozvojem SCC nebo aktinické keratózy, ale žádná jednoznačná spojitost nebyla prokázána. Forslund et al. vyslovil podezření, že v mnoha případech pozitivitu HPV se bude nejspíše jednat o pouhou kontaminaci vzorku.<sup>(10)</sup> Naproti tomu, u pacientů se SCC byly popsány vyšší hladiny protilátek proti kapsidovému proteinu L1, který lze považovat za ukazatele proběhlé nebo probíhající HPV infekce.<sup>(11)</sup>

Nízká virová nálož HPV v nádorových buňkách poukazuje na fakt, že samotná přítomnost virů není pro rozvoj SCC nevyhnutelná. Pravděpodobnější se jeví nepřímý a pouze přechodný efekt HPV infekce.<sup>(6)</sup> Mnohem vyšší virová nálož se zvýšenou replikací tohoto DNA viru v buňkách byla shledána v ložiscích aktinické keratózy. Intenzivnější replikace následně vede ke zvýšené proliferaci keratinocytů a nejspíše mechanismem „hit and run“ přispívá později k rozvoji SCC.<sup>(6, 12)</sup> Některé studie *in vitro* prokázaly, že protein E6, hlavní onkoprotein HPV, váže a napomáhá degradaci p53. Tím inhibuje kontrolní reparační mechanismy buněk poškozených UV zářením, které by za normálních podmínek vedly k buněčné apoptóze. Následná kumulace mutací může vést k maligní transformaci a posléze k rozvoji karcinomu. HPV infekce tedy pravděpodobně sehrává roli pouze v časných stádiích SCC, tj. ve stadiu aktinické keratózy, kdy narušuje především kontrolní mechanismy buněčného cyklu.<sup>(6, 12)</sup> V dalších fázích maligní transformace pravděpodobně dominuje vliv jiných mechanismů (např. UV záření).

Možnosti léčby HPV indukovaných aktinických keratóz jsou dosud omezené. V Austrálii v současnosti probíhá klinická

studie účinnosti vakcinace pacientů po orgánové transplantaci proti sérotypům HPV 5 a 8 – tedy nejčastějším sérotypům asociovaným se SCC.<sup>(13)</sup>

## HERPETICKÉ VIRY

První zmínka o tom, že lidský herpetický virus 8 (human herpes virus 8, HHV-8) se podílí na vzniku Kaposiho sarkomu (KS), pochází z roku 1994.<sup>(14)</sup> HHV-8 sehrává pravděpodobně klíčovou roli při vzniku všech typů KS (klasický, endemický, iatrogenní a KS asociovaný s AIDS).<sup>(15)</sup> HHV-8 patří mezi DNA viry. Primoinfekce se manifestuje nespecifickými příznaky, většinou febriliemi, přičemž virus infikuje B-lymfocyty a následně získává schopnost v nich latentně perzistovat. Většina pacientů má pozitivní protilátky proti HHV 8 již před transplantací, aniž by tito měli jakékoli klinické příznaky. Předpokládá se, že na reaktivaci a replikaci viru má přímý vliv imunosuprese v potransplantačním období. Oslabení imunitního systému jako spouštěcí faktor se předpokládá také u AIDS asociovaného typu KS. Infekce se může šířit pohlavním stykem, virové partikule mohou být přítomny také v moči a ve slinách, jelikož k replikaci viru dochází i v tonzilách. Další formy přenosu jsou možné tělesným kontaktem nebo u pacientů po transplantaci například infikovaným štěpem.

Při vzniku KS se zatím neprokázala role UV záření. Nejvýznamnějším faktorem rozvoje nemoci je stav imunitního systému organismu. U pacientů po transplantaci vede k regresi nádoru redukce systémově podávaných imunosupresivních léků, zejména kalcineurinových inhibitorů. Nádorové buňky mají schopnost perzistovat v organismu v tzv. atrofickém stadiu a při oslabení imunitní odpovědi si zachovávají schopnost reaktivace.

Infekce HHV-8 je v klinické praxi léčena nejčastěji gancyklovirem a cidofovirem, které tlumí replikaci virové DNA. Zároveň se v rámci terapie doporučuje redukce imunosupresivní medikace. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitory sice také patří mezi imunosupresivní léky, ale v pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že zpomalují angiogenezi prostřednictvím inhibice VEGF (vascular endothelial growth factor), který je pro nádorový růst zásadní. K regresi KS při léčbě mTOR inhibitory dochází také u pacientů netransplantovaných.<sup>(16)</sup>

## MERKEL CELL POLYOMAVIRUS

Karcinom z Merkelových buněk je vzácný neuroendokrinní nádor kůže, charakteristický poměrně agresivním průběhem.

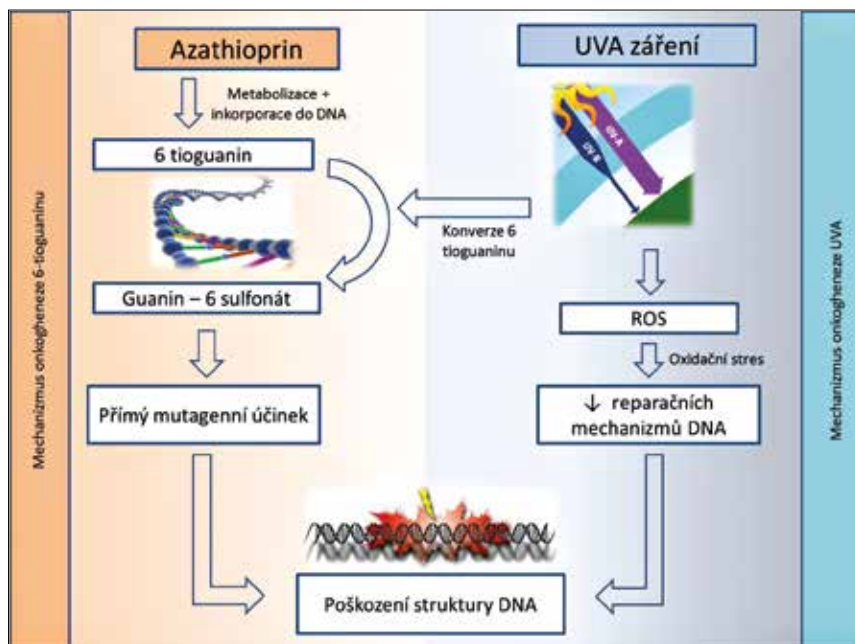
Tento nádor se častěji vyskytuje u pacientů po transplantaci orgánů, častější je u mužů než u žen, v poměru přibližně 2,4 : 1. V době klinické manifestace má více než 40 % pacientů po transplantaci metastatické postižení lymfatických uzlin.<sup>(17)</sup> Vyšší incidence tohoto nádoru u imunosuprimovaných pacientů vedla k myšlence, jestli se na jeho patogenezi nepodílí také virová infekce. Zvažovány byly virus Epstein-Barr (EBV) nebo infekce HPV. V roce 2008 byl Fengem et al. v lézích karcinomů z Merkelových buněk identifikován nový druh polyomaviru, který dostal název Merkel cell polyomavirus (MCV).<sup>(18)</sup> Předpokládá se, že k infekci a integraci do genomu hostitelských buněk dochází před vznikem samotného karcinomu, kdy virus v organismu latentně perzistuje. Současné studie demonstrují přítomnost MCV v 77–85 % karcinomů z Merkelových buněk, přičemž prevalence se liší podle geografických poměrů. V Austrálii se uvádí prevalence viru asi ve 24 % lézí, v USA v 69 % a v Evropě až v 84–89 % lézí.<sup>(19, 20)</sup> Tato skutečnost indikuje možnou souvislost s expozicí UV záření a s jeho vlivem na replikaci MCV.<sup>(21)</sup> V průkazu infekce MCV se využívá PCR, v praxi lze využít i stanovení tzv. anti-MCV protilátek. Virus lze izolovat také z některých SCC, ale pravděpodobně se v tomto případě nejedná o kauzální vztah. Karcinom z Merkelových buněk postihuje transplantované pacienty a vyskytuje se také u pacientů s chronickou lymfoblastickou leukémií, vícečetným myelomem a non-Hodgkinovým lymfomem, ale MCV se v postižených tkáních vyskytuje velmi zřídka a v nízké virové náloži. U těchto pacientů pravděpodobně více než virová infekce MCV sehrává roli stav imunitního systému.

## ROLE UV ZÁŘENÍ

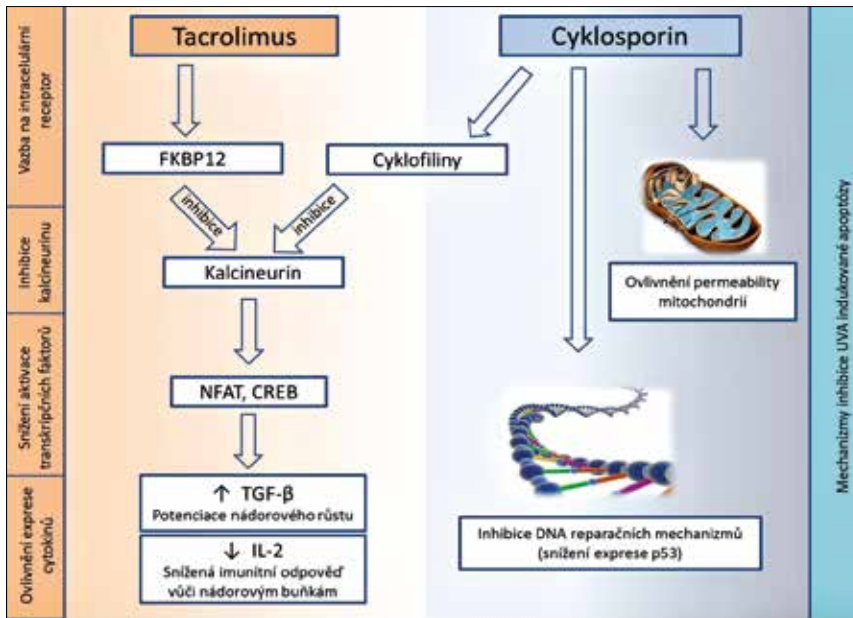
Vnímavost lidské populace k účinkům UV záření je velmi variabilní a individuální i v rámci jedné geografické oblasti. 99 % slunečního záření, které dopadá na zemský povrch, tvoří UVA záření s vlnovou délkou 320–400 nm. Penetruje na rozhraní koria a podkoží, přičemž vyvolává časnou pigmentaci přeměnou prekursorů melaninu na melanin. Nezpůsobuje sice přímé poškození DNA keratinocytů, nicméně může potencovat vznik volných kyslíkových radikálů, které s DNA interagují a mohou působit mutace. U pacientů po transplantaci, kteří se vystavují UV-záření, je navíc přítomen další účinek UVA. Je to zvýšení fotosenzitivity kůže vlivem léků, např. azathioprinu, který je běžnou součástí medikace pacientů v po-

transplantační péči. Nejpravděpodobnější mechanismus, kterým poškozuje DNA, tkví ve fotosenzibilizaci. Aktivní metabolit azathioprinu, 6-tioguanin, má schopnost inkorporace do DNA keratinocytů. Již při nízké expozici UVA záření dochází ke vzniku jednak volných kyslíkových radikálů (ROS), a také dochází ke konverzi 6-tioguaninu na guanin-6-sulfonát. Tato látka má přímý mutagenní účinek na DNA, zatímco ROS způsobují tzv. oxidační stres s následně sníženou aktivitou reparačních mechanismů v keratinocytech (Obr. 1).<sup>(22, 23)</sup> Podle některých studií azathioprin přibližně až dvojnásobně snižuje tzv. minimální erytémovou dávku (minimální množství záření, které vyvolá erytém), přičemž kůže je senzitivnější k UVA záření, nikoli k UVB.<sup>(24–26)</sup> UVB záření má rozsah vlnové délky 280–320 nm a je z velké části pohlcováno ozónovou vrstvou ve stratosféře. Proniká na rozhraní dermoepidermální junctce a způsobuje přímé poškození DNA keratinocytů, je tzv. přímým karcinogenem. Do jisté míry jsou buňky poškozenou DNA schopny opravit nebo za pomoci některých genů (p53) vstupují do apoptózy. U pacientů po transplantaci ale mohou být tyto reparační mechanismy omezeny (HPV infekce, imunosupresivní léčba, další karcinogeny). UVC záření má vlnovou délku kratší než 280 nm a disponuje největší energií. V etiopatogenezi kožních nádorů je mu ale věnována menší pozornost, protože prakticky neprochází atmosférou.

Kromě přímého kancerogenního vlivu UV záření se na vzniku kožních karcinomů podílí i jeho lokální imunosupresivní účinek. Za předpokladu, že je kůže pacientů kolonizována např. HPV, může vlivem UV záření docházet k intenzivnější replikaci virů v keratinocytech s následným rozvojem prekanceróz. Nejvýznamnější součástí prevence poškození buněk UV zářením je proto fotoprotekce. U pacientů po transplantaci by měly být dodržovány všechny složky fotoprotekce – vyhýbání se přímému slunečnímu záření, nošení ochranného oblečení a používání tzv. sun-screenů. Zatímco lokální fotoprotekce má jasně prokázaný význam v prevenci vzniku nemelanomových kožních nádorů, účinek systémové ochrany před škodlivými účinky UV záření zůstává nejasný. Efekt celkově podávaného betakarotenu se v pětiletém sledování pacientů s kožním karcinomem v osobní anamnéze nepotvrdil a jeho účinek v prevenci nemelanomových kožních nádorů se zdá být nedostatečný.<sup>(27)</sup> Slibně se jeví využití syntetických ligandů melanotropinových receptorů. Jedním z nich je afamelanotid, analog  $\alpha$ -MSH [Nle4-D-Phe7] $\alpha$ -MSH, který se po subkutánní aplikaci pozvolna uvolňuje a zajišťuje asi dva měsíce trvajícím systémovou ochranu před poškozením UV zářením. Melanocyty obsahují receptory pro melanotropin, na které se syntetický analog – afamelanotid váže, a následně urychlená



**Obr. 1** Předpokládaný mechanismus proonkogenního účinku azathioprinu v kombinaci s UV zářením



**Obr. 2** Předpokládaný imunosupresivní a onkogenní účinek kalcineurinových inhibitorů

syntéza melaninu způsobuje ztmavnutí kůže. Jako jeho vedlejší účinky jsou popisovány nauzea, bolesti hlavy, flush nebo závratě. V současnosti v Evropě a v USA probíhají klinické studie II. a III. fáze.<sup>(28)</sup> Vzhledem k tomu, že syntetické ligandy vedou ke stimulaci melanocytů, nabízí se také otázka, jestli nezpůsobí vyšší riziko vzniku melanomu. Zatím ve studiích převažuje jejich antiproliferativní efekt,

něméně tato problematika zůstává předmětem dalšího zkoumání.<sup>(6, 29)</sup>

### ROLE IMUNOSUPRESIVNÍCH LÉKŮ

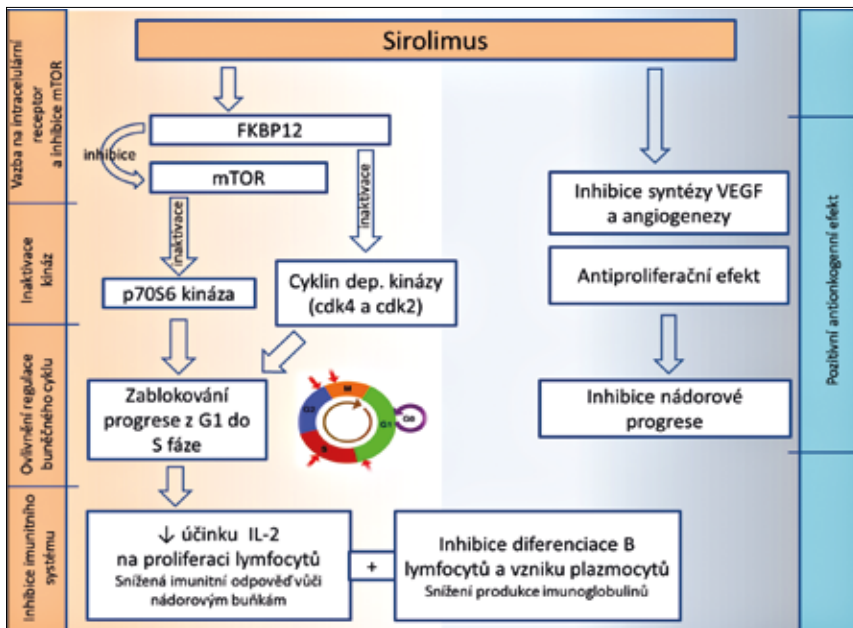
I když se na onkogenezi podílí více faktorů, imunosupresivní léčba sehrává v tomto procesu klíčovou roli. Všechny typy imunosupresivních léků obecně umožňují

maligní proliferaci tím, že tlumí úlohu imunitního systému v přirozených eliminačních mechanismech buněk s poškozeným genomem a usnadňují jejich přežívání v organismu. Dosud není zcela jednoznačné, který konkrétní lék je pro vznik karcinomů kůže nejrizikovější. Azathioprin působí na vznik nádorů zejména svým fotosenzibilizujícím účinkem vůči UVA záření. Následkem je vznik mutagenních produktů ve formě guanin-6-sulfonátu a ROS. Pacienti užívající azathioprin mají dle studií asi 65násobně vyšší riziko vzniku kožních nádorů v solární lokalizaci, ale také v oblasti sliznic, kam např. UV záření nedopadá. V současnosti se azathioprin užívá mnohem méně než v minulosti a byl zčásti nahrazen jiným antimetabolitem, např. mykofenolát mofetilem.

Za léky podílející se na nejvyšší prevalenci kožních nádorů jsou považovány kalcineurinové inhibitory (cyclosporin, takrolimus), které zvyšují riziko nádorů kůže až 200násobně.<sup>(30)</sup> Kauzální vztah podporuje i fakt, že počet a velikost nádorů se zvyšuje přímo úměrně s dávkou léčiva. Cyclosporin se váže na svůj intracelulární receptor, cyklofilin, se kterým vytváří heterodimerický komplex. Tento komplex inhibuje kalcineurin (kalcium stimulovanou fosfatázou), následkem čehož dochází k inhibici transkripčních faktorů nezbytných pro adekvátní imunitní odpověď a tvorbu prozánětlivých cytokinů, zejména IL-2 (NFAT, CREB). Cyclosporin navíc podle posledních studií inhibuje expresi p53 a mitochondriální permeabilitu, což vede k redukcí buněčných kontrolních apoptotických mechanismů.

Cyclosporin má selektivní inhibiční účinek na T-lymfocyty, potlačuje časnou odpověď na antigenní a regulační stimuly. Na rozdíl od cyclosporinu takrolimus permeabilitu mitochondrií neovlivňuje. Vazbou na intracelulární receptor FKBP 12 také vytváří kalcineurin inhibující komplex, ale inhibice kalcineurinu je z důvodu nižší buněčné koncentrace FKBP12 v porovnání s cyklofilinem méně potentní (Obr. 2).

Inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) riziko vzniku kožních nádorů snižují. Mezi tato v praxi používaná imunosupresiva patří sirolimus a everolimus. Sirolimus (rapamycin) je makrolidové antibiotikum produkované kmenem *Streptomyces hygroscopicus*, poprvé byl izolován ze vzorku půdy z Velikonočních ostrovů. Kromě svého antimykotického účinku se využívá zejména jako imunosupresivum. Sirolimus má podobnou



**Obr. 3** Předpokládaný mechanismus imunosupresivního a antiangiogenního účinku mTOR inhibitorů





strukturu jako takrolimus a váže se na intracelulární receptor FKBP12. Další mechanismus účinku je však odlišný. Komplex sirolimus-FKBP12 inhibuje mTOR a ribosomální kinázy, což vede k zablokování IL-2 mediované proliferaci lymfocytů. K zablokování lymfocytárního dělení vede i inhibice cyklin dependentních kináz nezbytných v G1 fázi buněčného cyklu. Sirolimus inhibuje i protilátkovou imunitu zablokováním maturace B-lymfocytů v plazmatické buňce a produkci protilátek. Kromě imunosupresního (potenciálně proonkogenního) efektu má podle řady prací i účinek antionkogenní (antiproliferativní a antiangiogenní blokací VEGF), který podle dostupných dat převažuje (Obr. 3).<sup>(31)</sup> Kauffman et al. ve své komparativní studii potvrdil, že při léčbě sirolimem došlo během 2,6letého sledování pacientů po transplantaci ledvin k 60 % snížení rizika vzniku jakéhokoli nádoru.<sup>(32)</sup> Mathew et al. potvrdil snížení rizika pro vznik kožních nádorů, kdy porovnával skupiny pacientů po transplantaci ledvin léčených sirolimem a cyklosporinem. Ve skupině pacientů léčených sirolimem mělo kožní nádor 2,3 % pacientů, zatímco u pacientů léčených cyklosporinem se kožní nádor objevil ve 4,7 %.<sup>(33)</sup>

Mykofenolát mofetil (MMF) svým zavedením do praxe částečně nahradil azathioprin. Jeho aktivní metabolit kyselina mykofenolová inhibuje inosin-monofosfát dehydrogenázu, důležitou pro syntézu purinových bází, a tím potlačuje proliferaci lymfocytů a tvorbu protilátek. Kromě transplantační medicíny se MMF využívá v léčbě Behčetovy nemoci, pemfigu nebo systémového lupus erythematoses. Inhibuje rejekci, prodlužuje přežívání transplantátu (zejména srdce) a má anti-oxidační účinky. Podobně jako azathioprin patří mezi antimetabolity, ale na rozdíl od něj riziko vzniku SCC dle více studií snižuje.<sup>(6)</sup> Existují ale také publikace, které potvrzují opačnou závislost,<sup>(34)</sup> anebo je vztah mezi MMF a SCC bez statisticky významné korelace.<sup>(35)</sup>

Všechny imunosupresivní léky zvyšují riziko vzniku nádorů svým inhibičním účinkem na kontrolní antionkogenní mechanismy. Nejeftektivnějším přístupem, jak docílit snížení incidence kožních nádorů (zejména SCC), se jeví racionálně vedená redukce celkové dávky. Dalším důležitým krokem v prevenci vzniku SCC se zdá být co nejčasnější zařazení mTOR inhibitorů do léčby (resp. substituce kalcineurinových inhibitorů sirolimem) a také redukce užívání azathioprinu nebo jeho náhrada mykofenolátem.

### ROLE ZÁNĚTU

V posledních letech se v kancerogenezi zvažuje podíl zánětlivé reakce. Dlouhou dobu se předpokládalo, že zánětlivá odpověď organismu je v boji proti nádorovým buňkám žádoucí a protektivní. Nyní se objevují názory, že zejména dlouhý chronický zánět může současně iniciovat a podporovat formaci nádorových buněk.<sup>(6, 36)</sup>

### ZÁVĚR

Problematika nádorových komplikací u pacientů po transplantaci za poslední léta prošla značným vývojem. Je potvrzen nesporný proonkogenní účinek některých imunosupresiv, ví se o nežádoucích účincích UV záření. Snad největší posun poznání byl zaznamenán v problematice virových infekcí a jejich podílu na vzniku kožních nádorů. Zdokumentován a potvrzen je kauzální vztah mezi HHV-8 a Kaposiho sarkomem. U ostatních virů (HPV a nově MCV) se předpokládá velmi úzká spojitost se vznikem nemelanomových kožních nádorů, zejména SCC. Na zvýšené prevalenci kožních nádorů u pacientů po transplantaci se pravděpodobně podílí všechny tři faktory současně - imunosuprese, UV záření a virové infekce. Jednotlivé faktory se navzájem ovlivňují a potencují, přičemž výsledkem je zejména vyšší riziko vzniku SCC. Všechny patofyziologické mechanismy vzniku kožních nádorů u pacientů po transplantaci ale zdaleka nejsou známy, lze předpokládat roli dalších.<sup>(37)</sup> Právě interakce mezi jednotlivými faktory jsou předmětem dalších výzkumných prací, které v budoucnosti snad přinesou nové poznatky s cílem snížit u pacientů po transplantaci prevalenci nádorů, včetně nádorů kůže.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 14203.

Prohlášení: autorka v souvislosti s tématem práce v posledních 12 měsících nespolečně pracovala s žádnou farmaceutickou firmou.

### Literatura:

1. TAYLOR, DO., EDWARDS, L., MOCEK, MM., et al. Registry of the international Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official Adult heart Transplant report. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24, p. 945-955.
2. ALBERŮ, J. *Clinical Insights for Cancer Outcomes in Renal Transplant Patients*. *Transplant Proc*, 2010, 42, p. 36-40.

3. HOŠKOVÁ, L., MÁLEK, I., PODZIMKOVÁ, M., et al. Výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci srdce. *Onkologie*, 2008, 2, s. 126-127.
4. JENSEN, A., SVAERKE, C., FARKAS, D., PEDERSEN, L., KRAGBALLE, K., SORESEN, HT. *Skin Cancer Risk Among Solid Organ Recipients: A Nationwide Cohort Study in Denmark*. *Acta Derm Venereol*, 2010, 90, p. 474-470.
5. De VILLIERS, EM., FAUQUET, C., BROKER, TR., et al. *Classification of papillomaviruses*. *Virology*, 2004, 324, p. 17-27.
6. HOFBAUER, GFL., BAVINCK, JNB., EUVRARD, S. *Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives*. *Experiment Dermatol*, 2010, 19, p. 473-482.
7. ORTH, G. *Genetics of epidermodysplasia verruciformis. Insights into host defense against papillomaviruses*. *Semin Immunol*, 2006, 18, p. 362-374.
8. ASGARI, MM., KIVIAT, NB., CRITCHLOW, CV., et al. *Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals*. *J Invest Dermatol*, 2008, 128, p. 1409-1417.
9. De KONING, MN., STRUIJK, L., BAVINCK, JN. *Betapapillomaviruses frequently persist in the skin of healthy individuals*. *J Gen Virol*, 2007, 88, p. 1489-1495.
10. FORSLUND, O., IFTNER, T., ANDERSSON, K., et al. *Cutaneous Human Papillomavirus Found in Sun-Exposed Skin: Beta- papillomavirus Species 2 Predominates in Squamous Cell Carcinoma*. *J Invest Dermatol*, 2007, 196, p. 876-883.
11. STRUIJK, L., HALL, L., van der MEIDEN E., et al. *Markers of Cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses and squamous cell carcinoma*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15, p. 529-535.
12. WEISENBORN, SJ., NINDL, I., PURDIE, K., et al. *Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers*. *J Invest Dermatol*, 2005, 125, p. 93-97.
13. GROSE, S. *HPV researchers set sights on preventing skin cancers*. *Nat Med*, 2009, Jan;15(1):5. doi: 10.1038/nm0109-5a.
14. CHANG, Y., CESARMAN, E., PESSIN, MS., et al. *Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma*. *Science*, 1994, 266, p. 1865-1869.
15. SCHWARTZ, RA., MICALI, G., NASCA, MR., SCUDERI, L. *Kaposi sarcoma: a continuing conundrum*. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 59, p. 179-206; quiz 207-208.
16. ARRON, ST., JENNINGS, L., NINDL, I., ROSL, F., BAVINCK, JNB., et al. *Viral oncogenesis and its role in nonmelanoma skin cancer*. *B J Dermatol*, 2011, 164, p. 1201-1213.
17. SULOWITZ, J. *Merkel cell carcinoma*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 1997, 1, p. 5-10.
18. FENG, H., KWANG, HJ., LIU, X., GJOERUP, O., STOLZ, DB., CHANG, Y., MOORE, PS. *Cellular and viral factors regulativ Merkel cell polyomavirus replication*. *PLoS One*, 2011, 6.
19. BECKER, JC., HOUBEN, R., UGUREL, S., et al. *MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell*



- carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol*, 2009, 129, p. 248–250.
- 20. GARNESKI, KM., WARCOLA, AH., FENG, Q., et al.** Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors. *J Invest Dermatol*, 2009, 129, p. 246–248.
- 21. CHANG, Y., CASERMAN, E., PESSIN, MS., et al.** Identification of herpesvirus like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Science*, 1994, 266, p. 1865–1869.
- 22. ZHANG, X., JEFFS, G., REN, X., et al.** Novel DNA lesions generated by the interaction between therapeutic thiopurines and UVA light. *DNA Repair (Amst)*, 2007, 6, p. 344–354.
- 23. HARWOOD, CA., ATTARD, NR., O'DONOVAN, P., et al.** PTCH mutations in basal cell carcinomas from azathioprine-treated organ transplant recipients. *Br J Cancer*, 2008, 99, p. 1276–1284.
- 24. O'DONOVAN, P., PERRETT, CM., ZHANG, X., et al.** Azathioprine and UVA light generation mutagenic oxidative DNA damage. *Science*, 2005, 309, p. 1871–1874.
- 25. De GRAAF, YG., ELGHALBZOURI, A., et al.** More epidermal p53 patches adjacent to skin carcinomas in renal transplant recipients than in immunocompetent patients: the role of azathioprine. *Exp Dermatol*, 2008, 17, p. 349–355.
- 26. PARRISH, JA.** Immunosuppression, Skin Cancer and Ultraviolet Radiation. *N Engl J Med*, 2005, p. 2712–2714.
- 27. GREENBERG, ER., BARON, JA., STUKEL, TA., et al.** A clinical trial of beta carotene to prevent basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *The Skin Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med*, 1990, 323, p. 789–795.
- 28. FABRIKANT, J., TOULOEI, K., BROWN, SM.** A review and update on melanocyte stimulating hormone therapy: *afamelanotide*. *J Drugs Dermatol*, 2013, 12, p. 775–779.
- 29. DORR, R., ERTL, G., LEVINE, N.** Effects of superpotent melanotropic peptide in combination with solar UV radiation on tanning of the skin in human volunteers. *Arch Dermatol*, 2004, 140, p. 827–835.
- 30. KUSCHAL, C., THOMS, KM., SCHUBERT, S., et al.** Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Experimental Dermatology*, 2011, 21, p. 2–6.
- 31. LEBLANCK, KG., HUGHES, MP., SHEEHAN, DJ.** The Role of Sirolimus in the Prevention of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. *Dermatol Surg*, 2011, 37, p. 744–649.
- 32. KAUFFMAN, HM., CHERIKH, WS., CHENG, Y., et al.** Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*, 2005, 80, p. 883–889.
- 33. MATHEW, T., KREIS, H., FRIEND, P.** Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant*, 2004, 18, p. 446–449.
- 34. COLEGIO, OR., BILLINGSLEY, EM.** Skin Cancer in Transplant Recipients, *Out of the Woods. Scientific Retreat of the ITSCC and SCOPE. Am Journal Transplant*, 2011, 11, p. 1584–1591.
- 35. De GRUIJL, FR., KOEH, L, GE., et al.** Early and late effects of the immunosuppressants rapamycin and mycophenolate mofetil on UV carcinogenesis. *Int J Cancer*, 2009, 127, p. 796–804.
- 36. MANTOVANI, A., ALLAVENA, P., SICA, A., BALKWILL, F.** Cancer related inflammation. *Nature*, 2008, 454, p. 436–444.
- 37. KEMPF, W., MERTZ, KD., HOFBAUER, GF., TINGUELY, M.** Skin cancer in organ transplant recipients. *Pathobiology*, 2013, 80, p. 302–309.

**MUDr. Zuzana Sečnicková, MUDr. Martina Džambová, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.**  
e-mail: [z.secnikova@gmail.com](mailto:z.secnikova@gmail.com)

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



# Psoriáza v praxi

Fialová J.

Jůzlová K., Vojáčková N., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 2, s. 94–100

## SOUHRN

Psoriáza je chronické zánětlivé multisystémové onemocnění, které je spojeno se sníženou kvalitou života. Pacienti častěji trpí i jinými onemocněními, jejichž znalost je důležitá pro nastavení vhodné léčby vedoucí k dlouhodobé remisi onemocnění.

## KLÍČOVÁ SLOVA

psoriáza • diagnostika • asociovaná onemocnění

## SUMMARY

Fialova, J., Juzlova, K., Vojackova, N., Hercogova, J. *Psoriasis in practice*

Psoriasis is a chronic inflammatory multi-systemic disease, which causes a decreased quality of life. The patients often suffer from other diseases as well, the knowledge of which is important for setting up a suitable course of treatment leading to a long-term remission of the disease.

## KEY WORDS

psoriasis • diagnostics • associated diseases

Psoriáza je chronické zánětlivé multisystémové onemocnění vyskytující se u 1,4–3,3 % populace. Postihuje v 79 % jen kůži, současný výskyt s psoriatickou artritidou (PsA) můžeme vidět u 21 % pacientů. Je spojena se sníženou kvalitou života.<sup>(1)</sup> Pacienti trpí častěji i jinými onemocněními, jejichž znalost je důležitá pro nastavení vhodné léčby vedoucí k dlouhodobé remisi onemocnění. Léčebné postupy vypracované autoritami v tomto oboru dermatologům významně usnadnily práci.<sup>(2, 3, 4, 5)</sup> Sdělení má za cíl ukázat konkrétní případ pacienta s analýzou důležitých aspektů onemocnění a problematiky léčby.

## POPIS PŘÍPADU

Pacient, ročník 1957, trpí psoriázou od svých 30 let, tedy od roku 1987. První ma-

nifestaci psoriázy popisuje v období několika dní po apendektomii, kdy udává predilekčně plaky s postupnou diseminací na celé tělo. Zpočátku byl léčen lokálními kortikosteroidy, postupně i fototerapií, kterou absolvoval většinou každoročně až do roku 2012, a to obvykle 2krát týdně tři měsíce v roce nepřetržitě. Odhadujeme počet ošetření na 400, a to pravděpodobně UVB fototerapie. Efekt fototerapie nebyl stoprocentní, pacient nebyl nikdy kompletně zhojen, navíc po ukončení fototerapie došlo většinou do dvou měsíců k exacerbaci onemocnění. Během tohoto období byl pacient systémově léčen několik týdnů cyklosporinem, který byl vysazena po několika týdnech pro nízký efekt a dekompenzační hypertenze. Léčba acitretinem byla rovněž po krátké době ukončena pro elevaci sérových lipidů. K nám se pacient dostavil v květnu 2013 na doporučení spádové dermatoveneroložky ke zvážení dalšího postupu. Pacient přichází ve špatném psychickém stavu. Stěžuje si na zhoršující se bolesti kolene a přibývajících projevy na trupu a hýždích, které ho omezují nejen v osobním životě, ale výrazně ho limitují ve výkonu jeho zaměstnání obchodního zástupce a prodejce v automobilovém průmyslu. Vyšetřením u pacienta zjišťujeme negativní rodinnou anamnézu. Vážné nemoci v osobní anamnéze pacient neguje. Je nekuřák a alkohol pije příležitostně. V 80. letech podstoupil blíže nespecifikované operace pravého ramene a kolene pro obtíže spojené s aktivním sportováním. V roce 1987 měl apendektomii. Od roku 1992 se léčí s hypertenzí, užívá ACE-inhibitor. V posledních letech má bolesti pravého kolenního kloubu. Je léčen na ortopedii, dlouhodobou medikaci nemá, pouze při bolestech užívá analgetika, či ortoped provádí intraartikulární aplikaci steroidů. Vyšetřením pacienta zjišťujeme výšku 198 cm, váhu 105 kg, krevní tlak je 140/80 mmHg. Stanovujeme fototyp III. Vyšetřením kůže zjišťujeme kromě postižení trupu (Obr. 1) a končetin našupenými růžovými splývajícími plakami i distální nehtovou onycholýzu. BSA je 30 a PASI 15. Ve kštici, intertriginózně ani na sliznicích projevy nedetekujeme. Patrný je otok pra-

vého kolene (Obr. 2). Provádíme histopatologickou verifikaci, která potvrzuje klinickou diagnózu. V laboratorním vyšetření nacházíme zvýšenou hodnotu cholesterolu na 6,53 mmol/l, LDL-cholesterolu na 3,60 mmol/l a triglyceridů na 4,02 mmol/l. Ostatní vyšetřované laboratorní parametry (krevní obraz s diferenciálem, C-reaktivní protein, bilirubin, jaterní enzymy, glykémie, urea, kreatinin, chemická analýza moči a vyšetření močového sedimentu) byly bez patologického nálezu. Na základě výsledků těchto vyšetření odesíláme pacienta k praktickému lékaři s žádostí o výměnu antihypertenzíva a řešení dyslipidémie. Doporučujeme revmatologické vyšetření. Nasazujeme pacientovi perorálně metotrexát v úvodní dávce 5 mg a vzhledem k fyziologickým hodnotám v krevním obraze za pět dní pokračujeme dávkou 10 mg týdně se suplementací kyselinou listovou v dávce 10 mg, kterou podáváme za 24 hodin po metotrexátu. Po třech týdnech léčby metotrexátem se objevuje akutní zánět kolenního kloubu. Pacient si také stěžuje na únavu, třes a na úporné bolesti hlavy vázané na užití metotrexátu. Proto metotrexát vysazujeme. Doplnujeme laboratorní vyšetření (RPR, TPPA, HIV, HBsAg, anti HBC total, anti HAV, anti HCV, ANA, ENA, anti ds-DNA, Quantiferon TB Gold) a plicní vyšetření. V červnu 2013 zahajujeme terapii adalimumabem v iniciační dávce 80 mg, dále za týden již v dávce 40 mg, a dále podáváme vždy 40 mg po 14 dnech subkutánně. Po 6 týdnech léčby pacient dosahuje remise jak kožní, tak kloubní formy, která přetrvává do současné doby (Obr. 3, 4). Terapii adalimumabem pacient snáší dobře. Kromě navýšení hmotnosti o 10 kg nepozorujeme jiné vedlejší účinky léčby.

## DISKUSE

### STANOVENÍ DIAGNÓZY

I přes charakteristickou anamnézu a klinický obraz ložiskové psoriázy (papuly červené barvy s ulpívajícími stříbřité bělavými šupinami v predilekčních lokalizacích) je třeba v rámci diferenciální





**Obr. 1** Stav před zahájením léčby adalimumabem



**Obr. 3** Stav po 6 týdnech léčby adalimumabem



**Obr. 2** Stav před zahájením léčby adalimumabem



**Obr. 4** Stav po 6 týdnech léčby adalimumabem

diagnózy zvažovat další dermatózy (sebo-roická dermatitida, tinea, lichen simplex chronicus včetně mycosis fungoides). Histopatologické vyšetření postižené kůže v případě psoriázy ukáže specifické změny (hyperkeratóza a parakeratóza epidermis, protažení epidermálních čepů

a papil koria, subkorneálně polymorfonukleáry), a zpřesní tak naši klinickou diagnózu.<sup>(6)</sup> Histopatologické vyšetření u našeho pacienta jsme provedli při prvním vyšetření na našem pracovišti a potvrdilo klinickou diagnózu psoriázy.

#### URČENÍ ZÁVAŽNOSTI ONEMOCNĚNÍ

Pro objektivizaci závažnosti onemocnění se vžilo měření PASI (Psoriasis Area Severity Index). K jeho stanovení je třeba zhodnotit procentuální postižení jednotlivých oblastí těla, stupeň erytému,



deskvamace a infiltrace jednotlivých lézí. Na základě těchto údajů se vypočítá hodnota PASI. K zjednodušení výpočtu používáme kalkulátory. Závažná psoriáza je charakterizována hodnotou PASI větší než 10. Dalším měřítkem závažnosti psoriázy je hodnota BSA (Body Surface Area). Udává se v procentech postižené plochy těla. Tyto parametry stanovujeme a zaznamenáváme ideálně při každé kontrole pacienta. K objektivizaci vlivu choroby na kvalitu života pacienta slouží DLQI (The Dermatology Life Quality Index), získaný dotazníkem s deseti otázkami týkajícími se ovlivnění denních aktivit, práce a partnerského vztahu projevy onemocnění. Skóre má rozsah od 0 do 30, více než 10 představuje závažný vliv onemocnění na kvalitu života pacienta. Hodnotu PASI a BSA stanovujeme při každé návštěvě pacienta, což se nám jeví jednoduché a velmi praktické pro monitoraci vývoje onemocnění. DLQI stanovujeme před léčbou a následně při klinickém zlepšení stavu pacienta. K objektivizaci nálezu je nejpřehlednější provádět fotodokumentaci. Nevýhodou je její časová, technická i prostorová náročnost. Provádíme ji obvykle při výrazných změnách klinického stavu.

### ASOCIOVANÉ CHOROBY

Kardiovaskulární onemocnění (ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda, ateroskleróza), hypertenze, obezita, diabetes, nealkoholická steatóza (NAFLD), deprese a zánětlivá střevní onemocnění (IBD) se vyskytují s vyšší prevalencí u pacientů s psoriázou v porovnání s běžnou populací.<sup>(7, 8, 9, 10)</sup> Psoriáza jako systémové zánětlivé onemocnění disponuje nadprodukcí zánětlivých buněk (Th1) a prozánětlivých cytokinů (TNF alfa, IL-1, IL-6). Ty se uplatňují v patogenezi nejen psoriatického plaku, ale i aterosklerotického plátu. Uvažuje se i o jejich roli při aktivaci inzulínové rezistence, která dále podporuje akumulaci lipidů v játrech a přispívá tak ke vzniku NAFLD. Dokonce pravděpodobně prozánětlivé cytokiny působí i jako neuromodulátory, a proto se uvažuje o jejich úloze při aktivaci deprese, ke které u pacientů s psoriázou přispívá i zhoršená kvalita života a psychosociální stres. Tyto cytokiny rovněž přispívají ke vzniku dyslipidémie, kdy alterací funkce hepatocytů a buněk hladkých svalů dochází ke změně ve složení lipoproteinů. Ukázalo se, že prozánětlivé cytokiny (TNF alfa, IL-6), které hrají významnou roli v patogenezi psoriázy, produkuje i tuková tkáň – to vysvětluje asociaci s obezitou. Přesný mechanismus vztahu psoriázy a hypertenze, která se vyskytuje až u 40 %

pacientů se závažnou psoriázou, známení. Souvislost psoriázy s idiopatickými střevními záněty je vysvětlována jednak produkcí interleukinu 23 Th17 lymfocyty, který je esenciální v patogenezi střevního zánětu, jednak identickým umístěním rizikových genických lokalizací pro psoriázu PSORS1 a pro zánětlivé střevní choroby IBD3 na krátkém raménku 6. chromosomu.<sup>(11)</sup>

Při znalosti výše uvedených faktů to znamená, že se dermatologové musí zaměřit nejen na kůži, ale pacientovi, obzvláště se závažnou psoriázou, provést další vyšetření (anamnéza střevních obtíží, body mass index, event. obvod pasu, krevní tlak, glykémie, jaterní enzymy, bilirubin, sérové lipidy, event. sonografie karotid, sonografie jater), která tato přidružená onemocnění odhalí. Často je totiž dermatolog prvním lékařem pacienta a může být rovněž tím, který časně diagnostikuje některé z přidružených onemocnění. Navíc léčba asociovaných chorob může zlepšit i stav psoriázy. Příznivý vliv na psoriázu byl popsán u statinů či u anti-diabetika pioglitazonu, stejně tak má pozitivní efekt redukce hmotnosti. Naopak léčba beta-blokátory či ACE-inhibitory může mít na psoriázu nepříznivý vliv, jak je uvedeno dále.

Již při prvním vyšetření všech pacientů se závažnou psoriázou měříme krevní tlak a dále kontrolujeme přibližně jedenkrát za 6 měsíců, u pacientů léčených cyklosporinem pak 1krát měsíčně. Sledujeme také body mass index (BMI). Obvykle provádíme u všech pacientů, vyjma případů s lehkou formou psoriázy, laboratorní vyšetření. Do základního vyšetření patří glykémie, jaterní enzymy, cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy. Dále vyšetřujeme krevní obraz s diferenciálem, C-reaktivní protein, provedeme mikrobiologické vyšetření tonzil, chemické vyšetření moče a močového sedimentu. V případě akutní exantematické psoriázy, či pokud je pacient hospitalizován i RPR a TPPA. Pokud plánujeme systémovou léčbu, ať už konvenční či biologickou, vyšetření doplňujeme o doporučené parametry pro jednotlivé preparáty (např. albumin u metotrexátu, Quantiferon TB Gold či sérologii hepatitid a vyšetření HIV u biologické léčby). Vzhledem k narůstajícímu počtu kožních nádorů obecně v populaci nesmíme u psoriatických pacientů, kde toto riziko dané četnějšími expozicemi UV záření je vyšší, zapomenout na vyšetření kůže k vyloučení kožních nádorů a na edukaci pacienta o fotoprotekci. Na základě údajů o fototerapii v anamnéze, s přihlédnutím

k expozici přirozenému světlu, stanovujeme četnost pravidelných preventivních onkologických vyšetření kůže.

Z hlediska onkologické prevence s přihlédnutím k fototypu III a ročnímu pobytu v rovníkové Africe doporučujeme u našeho výše zmíněného pacienta preventivní kontroly s vyšetřením celého povrchu kůže jedenkrát za 6 měsíců.

### PSORIATICKÁ ARTRITIDA

Psoriatická artritida (PsA) patří do skupiny spondylartritid. Spolu s psoriázou se vyskytuje až ve 42 %. PsA obvykle následuje projevy kožní, může jim ale i předcházet. Může se objevit již v dětství, průměrně se však kloubní obtíže objeví za 12 let po manifestaci kožních projevů. Neléčená artritida vede často k závažným nevratným mutujícími změnám. V roce 2006 byla publikována nová klasifikační kritéria s akronymem CASPAR. Jako hlavní kritérium je kromě artritidy přidáno kritérium postižení axiálního skeletu a entezí. Z dalších kritérií je uvedeno kromě psoriázy kůže a kštice nové postižení nehtů, otok celého prstu (daktylitida) a rentgenový průkaz juxtaartikulární kostní novotvorby, nikoliv přítomnost erozí. Kromě typických klinických příznaků (paprskové postižení kloubů prstu, párkovitý prst) si pacient v případě přítomnosti izolované entezitidy může stěžovat na bolesti v nejrůznějších mimokloubních oblastech, jako jsou hýždě, hrudník, pánev, paty či záda.<sup>(12)</sup> Dermatologové tak opět stojí v první linii, jim se pacient často svěřil s bolestmi kloubů, či cíleným dotazem sami přispějí k odhalení tohoto postižení. Vyšetření revmatologem s využitím nových diagnostických metod, např. magnetické rezonance, je tedy v případě podezření na postižení pohybového aparátu nezbytné, neboť přítomnost PsA je důležitá při volbě terapeutického postupu.<sup>(13)</sup>

Náš pacient je nyní objednan k revmatologickému vyšetření. Dosud byl léčen s kloubními obtížemi ortopedem.

### PROVOKAČNÍ FAKTORY

Znalost provokačních faktorů a vyvážení se jim může významně přispět k průběhu onemocnění. Mezi provokační faktory, kterým se může pacient vyhnout, patří mechanické dráždění, alkohol, prudké oslunění, kouření a stres. Již více než 50 let je známa souvislost psoriázy a infekce beta-hemolytickými streptokokem či kmeny *Staphylococcus aureus*. Proto se doporučuje provádět vyšetření tonzil a vyloučení kolonizace těmito bakteriemi, dokonce je některými autory zvažována i tonzilektomie.<sup>(14)</sup>

# Remicade® INFLIXIMABUM Országos forgalmazó



## Páciens pedig jól kontrollozott

Remicade® (infiximab) egy olyan gyógyszer, amely a rheumatoid arthritis (RA) kezelésére szolgál. A RA egy olyan betegség, amelyben az ízületek gyulladnak, ami fájdalom, duzzanat és mozgáskorlátozást okozhat. A Remicade a TNF-gátló, amely csökkenti a TNF-szintet a szervezetben, ezáltal csökkentve a gyulladást és a fájdalomot. A Remicade-t általában intravénásan adják, és a kezelést rendszeresen kell ismételni. A Remicade hatékonyan csökkenti a RA tüneteit, és javítja a betegek életminőségét. A Remicade-t a következő betegségek kezelésére is használják: Crohn-betegség, ulceratív colitis, ankylosing spondylitis, psoriasis, psoriasis arthritis, hidradenoma, és a szemhéjrák megelőzése. A Remicade-t a következő betegségek megelőzésére is használják: Crohn-betegség, ulceratív colitis, ankylosing spondylitis, psoriasis, psoriasis arthritis, hidradenoma, és a szemhéjrák megelőzése. A Remicade-t a következő betegségek megelőzésére is használják: Crohn-betegség, ulceratív colitis, ankylosing spondylitis, psoriasis, psoriasis arthritis, hidradenoma, és a szemhéjrák megelőzése.







Problematika provokace psoriázy léky je poměrně složitá a zůstává stále ne úplně vyjasněná. Nejčastějšími léky spojenými s provokací psoriázy jsou betablokátory, lithium a antimalarika. Dále některé práce uvádí antibiotika (tetracykliny, penicilinová antibiotika, makrolidy), nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, interferon, terbinafin, benzidiazepiny, digoxin a další.<sup>(15)</sup>

Pacienta již při první návštěvě poučíme o vyvarování se mechanického dráždění psoriatických ložisek, jako je snášení šupin pemzou či jinými abrazivními nástroji, které je obzvláště pacientům se silně našupenými projevy vlastní. Dále upozorňujeme na možnost zhoršení onemocnění po expozici UV záření – obzvláště tam, kde pacienti plánují drahý a dlouhodobý léčebný přímořský pobyt.

V případě užívání betablokátorů či inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, antimalarik či nesteroidních antiinflatorních léků apelujeme na specializované lékaře s prosbou o jejich vysazení, resp. výměnu za preparát s jinou účinnou dávkou.

### TERAPIE LOKÁLNÍ

Lokální terapii využíváme u lehkých forem ložiskové psoriázy většinou samostatně, u středně těžkých až těžkých forem v kombinaci s léčbou systémovou. V první linii léčby je nutné projevy zbvavit šupin keratolytiky (salicyláty, urea, kyselina mléčná ve vehikulu), neboť tím se zvýší prostupnost dalších účinných látek (deriváty vitamínu D, kortikosteroidy, ichtamol, dehet, cignolin). Důležitá je správná volba lékové formy externa, která se řídí formou psoriázy a její lokalizací. U akutní exantematické formy jsou indikovány nedráždivá externa ve formě emulzí, krémů, tekutého pudru či pasty.<sup>(16)</sup>

### FOTOTERAPIE

Fototerapie představuje účinnou léčebnou metodu v terapii psoriázy – jak forem lehkých, tak středně těžkých i těžkých. Úzkopásmové UVB záření o vlnové délce 311 nm je považováno za 1. volbu, vzhledem k bezpečnosti, v porovnání s metodou s použitím spektra UVA v kombinaci s lokálními či systémovými oxsoaleny (PUVA terapie), která je účinnější, ale riziko spálení či pozdějšího výskytu nemelanomových kožních nádorů je vyšší.<sup>(3)</sup> V současné době nemůžeme v České republice PUVA terapii využít kvůli zrušení registrace oxsoalenu. U malého rozsahu ložiskové formy (do 10 % povrchu) lze využít i cílené ozáření 308 nm (Excimer

světlo či Excimer laser) nebo 311 nm (Bioskin, Daavlin TL), které díky možnosti působení pouze na postiženou plochu snižuje kumulativní dávku záření.<sup>(17)</sup> Fototerapie neovlivňuje artritidu.

U pacientů s opakovanou fototerapií v anamnéze doporučujeme vypočítat zpětně kumulativní dávku záření či počet ošetření, pokud tak nebylo provedeno, a v případě dalších fototerapií zaznamenávat taktéž. Z hlediska další léčby byla u pacienta fototerapie UVB nevhodná z hlediska neúčinnosti.

### TERAPIE SYSTÉMOVÁ

Systémová léčba metotrexátem, cyklosporinem či acitretinem se používá u středně závažné až závažné psoriázy, kde lokální terapie nestačí a fototerapii pacient netoleruje nebo je neúčinná či nedostupná. Výhodná se jeví systémová léčba u lehké formy psoriázy, ale s postižením částí kůže problematických pro lokální terapii (ovlasená část hlavy, pubická oblast, dlaně, plosky) nebo při postižení nehtů, kde lokální terapie obvykle selhává. V případě současně probíhající psoriatické artritidy je metodou volby léčba metotrexátem (MTX). Ten patří v psoriázy k nejčastějším a nejdéle podávaným systémovým lékům na světě. Podávání metotrexátu mohou komplikovat nežádoucí účinky typu bolesti hlavy, nauzey, únavy či nechutenství. Závažnými nežádoucími účinky jsou jeho dobře známá hepatotoxicita, myelosuprese a pulmonární fibróza. Riziko hepatotoxicity a vývoje jaterní fibrózy a cirhózy je vyšší u pacientů s rizikem, které zde představuje obezita, diabetes, konzumace alkoholu, jaterní onemocnění v anamnéze či elevace jaterních enzymů, tedy většína asociovaných chorob psoriázy. U rizikových pacientů je pak doporučeno provádět biopsii jater v případě kumulativní dávky 1 až 1,5 g (při dávce 10 mg týdně odpovídá době cca 2 roky). Pokud toto riziko není, je třeba zvážít biopsii až při kumulativní dávce 3,5–4 g. Jestliže lze vyšetřit N-terminální peptid prokolagenu III (PIIINP), doporučuje se provést vyšetření jedenkrát za tři měsíce. Nicméně tyto postupy mají svá úskalí v podobě komplikací při biopsii či falešně zvýšené hodnoty PIIINP např. u kuřáků. Nejzávažnější komplikací léčby MTX je myelosuprese. Pacienty, kterým nasazujeme tuto léčbu, informujeme o časných symptomech pancytopenie (suchý kašel, nauzea, horečka, dušnost, cyanóza, stomatitida, krvácení), abychom včas tuto komplikaci diagnostikovali. Úvodní dávka MTX by měla být 2,5–5 mg, a pokud je kontrolní vyšetření krevního obrazu za 5–6 dní bez patologie, navyšujeme na obvyklou tý-

denní dávku (10–20 mg). Podávání kyseliny folové snižuje riziko výskytu nežádoucích účinků. Jednotný postup suplementace foláty není, v České republice se obvykle podává 10 mg za 24 hodin po poslední tabletě MTX.

Další volbou systémové léčby je cyklosporin, používá se k celkové terapii psoriázy od roku 1993. Jeho účinek nastupuje velmi rychle (2–4 týdny). Je metabolizován prostřednictvím intestinálního transportního proteinu p-glykoproteinu (P-gp) a izoenzymů CYP3A4 a CYP3A5, jejichž aktivita je daná geneticky či je ovlivněná současným podáváním jiných léků. S ohledem na psoriázu a její komorbiditity jsou nejvýznamnější interakce se statiny a blokátory kalciových kanálů, které mohou hladinu cyklosporinu zvyšovat, a tím umocňovat toxicitu léku. Hlavními nežádoucími účinky léčby cyklosporinem jsou hypertenze, nefrotoxicita, které jsou závislé na dávce a délce podávání. Se snížením denní dávky či s vysazením léku tyto nežádoucí účinky vymizí. Riziko nemelanomových kožních karcinomů u pacientů na dlouhodobé léčbě ciklosporinem je až 6krát vyšší v porovnání s běžnou populací, významný faktor zde ale hraje PUVA terapie v anamnéze. U pacientů léčených cyklosporinem musí k režimovým opatřením patřit důsledná fotoprotekce. Dalším lékem vhodným k terapii psoriázy je acitretin. Vykazuje pozvolný nástup účinku, efekt lze očekávat po 1–3 měsících terapie. Největším úskalím jeho použití zůstává teratogenita. Vzhledem k dlouhodobému přetrvávání léku v organismu je ženám v produktivním věku ukládána povinnost kontracepce po dobu užívání a následně až tři roky. V kombinaci s fototerapií vykazuje vyšší účinnost. Je vhodný k dlouhodobé léčbě, dále u pacientů s anamnézou maligního onemocnění či u HIV pacientů. V použití jsme limitováni u pacientů s dyslipidemií a NAFLD, protože častým nežádoucím účinkem acitretinu je elevace jaterních enzymů, triglyceridů, cholesterolu. Je třeba pečlivě vyšetření pacienta před léčbou a pravidelné kontroly sérových lipidů a jaterních enzymů i během léčby.<sup>(2, 3)</sup>

Dyslipidémie a hypertenze byla onemocnění, která nám zabránila v podání cyklosporinu a acitretinu u našeho pacienta. Jako další volbu systémové léčby jsme zvolili metotrexát.

### BIOLOGICKÁ LÉČBA

Biologika představují nejmodernější formu léčby psoriázy. V České republice je léčba psoriázy biologiky schválena od roku 2005 a její preskripce je vázaná na tzv.



Centra pro biologickou léčbu. Pacienti obvykle přicházejí do center na doporučení terénních dermatologů. Znalost indikačních kritérií je tedy i pro terénní dermatology, kteří s biologiky nepracují, důležitá, protože správné načasování odeslání pacientů do Centra pro biologickou léčbu sníží počet návštěv pacientů v centrech, která jsou často vzdálená jejich bydlišti. V současné době se s psoriázou v České republice léčí kolem 1200 pacientů, jak uvádí data z Registru Biorep. K podání biologické léčby je indikován pacient se závažnou psoriázou (středně těžkou až těžkou), tedy s hodnotou PASI větší než 10 (nebo BSA větší než 10 %), a DLQI větší než 10. Výjimečně můžeme u pacientů s nižšími výše uvedenými parametry indikovat biologickou léčbu, způsobuje-li onemocnění značné funkční i psychické potíže, jako je např. psoriáza lokalizovaná ve dlaních a na ploškách, ve kstici, na obličejí a na genitálu. Současně musí být splněna kritéria týkající se předchozí léčby, kdy konvenční systémová terapie (cyklosporinem, metotrexátem, acitretinem) v doporučeném dávkování po dobu minimálně tři měsíce, PUVA terapie nebo fototerapie UVB jsou neúčinné nebo provázené časnými relapsy, či jsou kontraindikovány nebo komplikovány nežádoucími účinky. Jestliže pacient trpí současně psoriatickou artritidou, je z konvenční léčby indikován pouze metotrexát, a tedy jeho selhání je indikací k nasazení biologické léčby.<sup>(5)</sup> Všechny současně dostupné preparáty, tj. inhibitory TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab) a protilátka proti podjednotce p40 interleukinu 12 a 23 (ustekinumab), jsou indikovány i k léčbě psoriatické artritidy. U pacientů do 18 let je v České republice schváleno použití pouze etanerceptu, ačkoli v revmatologii a gastroenterologii se u dětí používají i infliximab a adalimumab.<sup>(18)</sup> Klinický efekt nastupuje nejrychleji u infliximabu, a většina pacientů dosahuje PASI 75, tedy 75% zlepšení již v 10. týdnu.<sup>(19)</sup> U ostatních je nástup klinického efektu pozvolnější.<sup>(20, 21, 22)</sup> Ve vztahu k asociovaným chorobám je zajímavé, že TNF alfa inhibitory mohou paradoxně indukovat psoriázu u pacientů léčených pro Crohnovu chorobu či ulcerózní kolitidu.<sup>(23)</sup> A naopak výjimečně se při léčbě psoriázy biologiky objevují střevní obtíže (průjem či nechutenství). Několik studií u adalimumabu, etanerceptu i infliximabu zaznamenalo nárůst hmotnosti pacientů, pravděpodobně způsobený uvolněním leptinu z adipocytů, který aktivuje chuť k jídlu.<sup>(11)</sup> Biologická léčba se podává u psoriázy obvykle samostatně. Výhodná se jeví kombinace infliximabu

s metotrexátem, protože pravděpodobně snižuje riziko vzniku neutralizačních antichimerických protilátek, které snižují účinnost terapie a vedou k vyššímu výskytu infúzních reakcí. Ostatní biologika lze kombinovat s metotrexátem u psoriázy doprovázené psoritickou artritidou k posílení účinnosti na klouby. Biologika obecně nevykazují žádné lékové interakce. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby biologiky patří infekční onemocnění, někdy se závažnějším průběhem, hlavně na počátku léčby (infekce horních cest dýchacích, cystitidy, otitidy). Dalším vedlejším účinkem může být lokální reakce (subkutánní podání léku), kdy 1–2 dny po injekci se v místě vpichu objeví ohraničený erytém a edém. Obvykle během několika dní spontánně ustupuje. S touto reakcí se můžeme setkat při několika prvních aplikacích biologické léčby. Do 24 hodin po podání léku mohou u pacienta nastoupit chřipkové příznaky (třesavka, horečka, bolest hlavy). Ty trvají krátce, většinou 1 den, a velkou úlevu přináší užití běžných antipyretik. Ze závažných nežádoucích účinků vedoucích k vysazení léku byla popsána trombocytopenie. Významným rizikem spojeným s biologickou terapií je infekce tuberkulózou nebo její reaktivace. Ve spolupráci s pneumology jsou pacienti vyšetřeni (skiagram hrudníku, Mantoux test, Quantiferon TB Gold) jak před zahájením terapie, tak jsou monitorováni během léčby, obvykle 1krát ročně, neurčí-li pneumolog jinak.

Studie zaměřená na bezpečnost a maligní potenciál biologické léčby neprokázala signifikantní rozdíl ve výskytu solidních tumorů u pacientů s revmatoidní artritidou v období s konvenční léčbou v porovnání s léčbou inhibitory TNF alfa. Riziko nemelanomových kožních nádorů u pacientů s psoriázou na této léčbě je však je 2krát vyšší.<sup>(24)</sup> V pětileté studii s ustekinumabem, kde bylo hodnoceno 317 pacientů, z toho 838 pacientů bylo léčeno déle než pět let, nebyl signifikantní rozdíl v mortalitě a výskytu malignit v porovnání s běžnou populací.<sup>(25)</sup>

## ZÁVĚR

Přibývající poznatky v oblasti psoriázy znamenají, že práce dermatologa je složitější než před několika lety. Na druhou stranu ale pacientům přináší zlepšení kvality a prodloužení délky života. Ve 21. století psoriatický pacient není pouze ten s estetickými změnami, ale pacient se systémovým onemocněním. A dermatolog je lékař, který se komplexně o pacienta s psoriázou postará.

Foto: archiv Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce.

Prohlášení: autorka v souvislosti s tématem práce v posledních 12 měsících nespolupracovala s žádnou farmaceutickou firmou.

## Literatura

1. **LEBWOHL, MG., et al.** *Patient perspectives in the management of psoriasis: Result from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey.* J Am Acad Dermatol, 2014, 70, p. 871–881.
2. **MENTER, A., et al.** *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guideline of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents.* J Am Acad Dermatol, 2008, 58, p. 451–484.
3. **PATHIRANA, D., ORMEROD, AD., SAIAG, P.** *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(Suppl. 2), p. 1–70.
4. **HERCOGOVÁ, J.** *Psoriasis.* Čes Dermatovenerol, 2011, 1, s. 8–22.
5. **CETKOVSKÁ, P., KOJANOVÁ, M.** *Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy.* Čes-slov Der, 2012, 87, 1, s. 1–22.
6. **ŠTORK, J., a kol.** *Dermatovenerologie.* Praha: Galén, 2008, s. 190.
7. **VOTRUBOVÁ, J., JUZLOVA, K., SMERHOVSKÝ, Z., FIALOVÁ, J., GOPFERTOVA, D., VOJACKOVA, N., HERCOGOVA, J.** *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub,* 2013(Sep 27), doi: 10.5507/bp.2013.062.
8. **JUZLOVÁ, K., VOTRUBOVÁ, J., ŠMERHOVSKÝ, Z., FIALOVÁ, J., et al.** *Prevalence komorbidit psoriázy s doporučením sekundárně preventivních postupů.* Čes Dermatovenerol, 2013, 1, s. 27.
9. **PIETRZAK, A., BARTOSINSKA, J., BLASZCZYK, R., et al.** *Increased serum level of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide as a possible biomarker of cardiovascular risk in psoriatic patients.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, Apr 15. doi: 10.1111/jdv.12528. [Epub ahead of print].
10. **PIETRZAK, A., BRZOWSKA, A., LOTTI, T., et al.** *Future diagnosis, today's treatment – cardiomyopathy in the course of psoriasis: a case report.* Dermatol Ther, 2013, 26, p. 489–492.
11. **NI, C., CHIU, MW.** *Psoriasis and comorbidities: links and risks.* Clin Cosmet Investig Dermatol, 2014, 7, p. 119–132.
12. **ŠTOLFA, J.** *Psoriatická artritida – novější poznatky o patogenezi, prognóze, hodnocení a terapii.* Interní med, 2009, 11, s. 395–401.
13. **GOTLIEB, A., et al.** *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics.* J Am Acad Dermatol, 2008, 58, p. 851–864.
14. **PĚČ, J., CHROMEJ, I., MARTINÁSKOVÁ, K.** *Chronická ložisková psoriáza.* DalíBB, 2006, 140 s.



- 15. KIM, GK., DEL ROSSO, JQ.** *Drug-Provoked Psoriasis: Is it drug induced or drug aggravated?* J Clin Aesthetic Dermatol, 2010, 3, p. 32–38.
- 16. FIALOVÁ, J., HERCOGOVÁ, J.** *Psoriáza.* Postgrad Med, 2010, 12, s. 435–442.
- 17. BRAZZINI, B., MAVILIA, L., HERCOGOVA, J., LOTTI, T.** *Excimer light: pearls from around the world.* Int J Immunopathol Pharmacol Sec Dermatol, 2002, 13(Suppl. 1), p. 22–24.
- 18. FIALOVÁ, J., VOJÁČKOVÁ, N., VAŇOUSOVÁ, D., HERCOGOVÁ, J.** *Juvenile generalized pustular psoriasis treated with etanercept.* Dermatol Ther, 2014, 27, p. 105–108.
- 19. REICH, K., NESTLE, FO., PAPP, K.** *Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial.* Lancet, 2005, 366, p. 1367–1374.
- 20. MENTER, A., TYRING, SK., GORDON, K.** *Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial.* J Am Acad Dermatol, 2008, 58(1), p. 106–115.
- 21. Van de KERKHOF, PC., SEGAERT, S., LAHFA, M.** *Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension.* Br J Dermatol, 2008, 159, p. 1177–1185.
- 22. LEONARDI, CL., KIMBALL, AB., PAPP, KA.** *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).* Lancet, 2008, 371, p. 1665–1674.
- 23. TICHY, M., HERCOGOVA, J.** *Manifestation of Crohn's disease in a young woman during the course of treatment for severe form of chronic plaque psoriasis with etanercept.* Dermatol Ther, 2014, Feb 18. doi: 10.1111/dth.12119. [Epub ahead of print].
- 24. ASKLING, J., FAHRBACH, K., NORDSTROM, B., et al.** *Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011, 20, p. 119–130.
- 25. PAPP, KA.** *Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up.* Br J Dermatol, 2013, 168, p. 844–854.

MUDr. Jorga Fialová, MUDr. Kateřina Jůzlová, MUDr. Naděžda Vojáčková, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.  
e-mail: [fialova.jorga@seznam.cz](mailto:fialova.jorga@seznam.cz)

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





# Možnosti přenosu autologní tukové tkáně

Měšťák O.

Molitor M., Měšťák J.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 2, s. 101-108

## SOUHRN

Přenos autologní tukové tkáně přináší nové možnosti do estetické i rekonstrukční části plastické chirurgie. Autologní tuk disponuje spoustou výhod oproti jiným materiálům užívaným k augmentaci měkkých tkání. Jedná se o výplň vlastní, tedy 100% biokompatibilní. Navíc obsahuje faktory, díky kterým působí regeneračně na tkáně poškozené stárnutím nebo radiací. Metoda spočívá v odběru podkožní tukové tkáně, nejčastěji v oblasti břicha a boků, jejím zpracování a aplikaci do určeného místa. Při správně provedené technice můžeme dosáhnout výborných výsledků u augmentace prsů, rekonstrukci prsů po mastektomii nebo výplni v oblasti obličeje. Indikace k užití fatgraftingu však nejsou nekonečné a stejně jako u ostatních výkonů musíme pečlivě zvážit očekávaný přínos a rizika pro každého pacienta.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**přenos tukové tkáně • fatgrafting • rejuvenace obličeje • rekonstrukce prsu • augmentace prsů**

## SUMMARY

*Mestak, O., Molitor, M., Mestak, J. The possibilities for autologous fat tissue transfer*

Autologous tissue transfer brings new possibilities for aesthetic and reconstructive plastic surgery. Fat tissue represents autologous filler, therefore it is 100% biocompatible. In addition it positively affects regeneration of tissue that was harmed by aging or irradiation. The technique consists of harvesting fat from subcutaneous tissues, most frequently the abdominal wall and flanks, fat processing and its application in designated areas. We are able to achieve excellent results with breast augmentation, breast reconstruction and with facial area fillers. Nevertheless, indications for this technique are not limitless and we have to weigh up the expected

outcome and risks for each patient just like with any other surgical procedures.

## KEY WORDS

**fat tissue transfer • fat-grafting • facial rejuvenation • breast reconstruction • breast augmentation**

Fatgrafting (autologní přenos tukové tkáně) je jednou z nejdiskutovanějších disciplín plastické chirurgie současnosti. Jedná se o metodu, která spočívá v odběru tukové tkáně z podkoží kdekoli na těle, jejím zpracování a následné transplantaci do potřebné oblasti. V minulosti jsme se domnívali, že tuková tkáň má pouze metabolickou funkci. O tuku, hlavně nadměrném, se často mluví s despektem a „zbavování“ se tuku je fenomén současné doby. Ale v posledních letech se náhled na tukovou tkáň podstatně mění. Tuková tkáň obsahuje mnohonásobně více kmenových buněk než kostní dřev. Jedná se o mezenchymální kmenové buňky, které se nacházejí v takzvané stromální frakci štěpu. Vzhledem k tomu, že je tuková tkáň poměrně dobře dostupná, v budoucnu může hrát hlavní úlohu v oblasti regenerační medicíny. V oblasti plastické chirurgie, břišní chirurgie, v neurologii a kardiologii nacházíme pro kmenové buňky stále nová potenciální uplatnění. Prokazuje se klinická účinnost při terapii chronických ran, rekonstrukcí defektů měkkých tkání, hojení tkání chronicky poškozených radiací<sup>(1)</sup> nebo hojení střevních píštělí. Tyto buňky je možné diferencovat kromě adipocytů také v osteocyty, chondrocyty, myocyty příčně pruhovaného nebo srdečního svalu, neurony a keratinocyty<sup>(2)</sup> *in vitro* i v animálních modelech.

Přenosy tuku se provádějí již více než 100 let; přesto v žádné jiné oblasti plastické chirurgie neexistuje více mýtů a kontroverzí. V anglické literatuře můžeme tuto metodu najít pod různými názvy – fat transfer, lipofilling, fat grafting, autologous fat transplantation, fat injections.

V roce 1908 publikoval Eugen Holländer své poznatky s injekcemi lidského tuku do oblasti obličeje. Zavedení liposukce do praxe v 80. letech 20. století pomohlo tuto metodu ještě více zpopularizovat. Ovšem v plasticko-chirurgické obci donedávna převládá negativní postoj k těmto metodám, který se zakládal na publikaci špatných pooperačních výsledků (vznik nekróz, kolikvace a především rychlé vstřebání celého štěpu). Od 90. let 20. století dochází ke zdokonalení technik, účinnost byla ověřena dlouhodobou praxí a experimentálními i klinickými studii (Sterm, Joseph, Erška, Caraway, Fournier, Coleman et al.) a ve své praxi začíná tuto metodu užívat stále více plastických chirurgů. Tuk totiž představuje výplňový materiál s ideálními vlastnostmi – přirozeně se integruje do tkání, je autologní, a tedy kompletně biokompatibilní. Navíc se objevuje stále více publikací prokazujících regenerační působení autologní tukové tkáně.<sup>(3)</sup> Výjimečných efektů se dosahuje při užití v oblastech poradiačního postižení měkkých tkání, např. po terapii karcinomu prsu (zřetelné změknutí jizvy, snížení až vymizení bolestivosti, zlepšení vzhledu jizvy). Při kosmetickém užití v oblasti obličeje má schopnost omladit stárnoucí kůži, zlepšuje elasticitu, pevnost a celkovou kvalitu. Přenesený tuk obsahuje kromě kmenových buněk také množství cytokinů (růstové faktory atd.) a kombinací těchto faktorů pravděpodobně dochází k regeneračnímu působení. Tomu napovídají klinické i experimentální studie.<sup>(4-6)</sup>

## METODIKA

Přenos vlastní tukové tkáně se skládá z několika fází. Začíná odběrem tukové tkáně, která se následně zpracovává a nakonec aplikuje do místa určení.

## ODBĚR TUKOVÉ TKÁNĚ

Odběr tukové tkáně je obdobou klasické liposukce s tím, že by měl být šetrný. Při studiích viability štěpu nebylo prokázá-

no, že by některá z oblastí na těle byla výhodnější pro odběr.<sup>(7)</sup> Při odběru se tedy můžeme řídit pouze kosmetickými potřebami. U ženy se nejčastěji jedná o boky, zevní stehna a břicho. Lepší volbou pro liposukci jsou boky, spíše než břicho, a to z několika důvodů. Tuk z břicha je často obtížnější odsát, bývá křehčí, a tudíž má větší obsah volného tuku. Při odběru většího množství tkáně z oblasti břicha může také dojít k nechtěnému kožnímu nadbytku. Pokud je to nutné, provedeme liposukci i z lýtek, kolen, vnitřních stehien a gluteální oblasti.

Oblasti liposukce se mohou infiltrovat tumescenčním roztokem (1 ampule adrenalinu na 1 l fyziologického roztoku) pomocí infiltrační kanyly. Dle současných znalostí složení tohoto roztoku neovlivňuje viabilitu buněk ve štěpu. Tuk odsá-

váme s použitím speciálních liposukčních kanyl (Obr. 1). Ke stříkačkám je možné přidat „zámky“, které aretací stříkačky velmi usnadňují manipulaci při liposukci. Možné je také užití odsávačky s menším podtlakem a sběrem do sterilního kanystru (Obr. 2).

### ZPRACOVÁNÍ TUKOVÉ TKÁNĚ

Po odběru tukové tkáně následuje její čištění. To je nutné k získání štěpu, který bude stejnorodý – odstraní se zbytky volného tuku, tumescenční tekutiny a krve (Obr. 3). Jenom při aplikaci stejnorodého materiálu můžeme dosáhnout konzistentních výsledků – pokud by různé části aplikovaného štěpu obsahovaly různý podíl viabilního tuku, bylo by obtížné odhadnout objem potřebný k aplikaci (to platí zejména pro fatgrafting v oblasti obličeje). V posledních

letech nicméně přibývá chirurgů, kteří aplikují tukovou tkáň bez zpracování. Tito často při odběru neužívají tumescenční roztok. Tento postup výrazně zjednoduší práci a urychlí celý proces fatgraftingu. Existuje několik odlišných postupů čištění tukové tkáně, každý má své výhody a nevýhody. Tukovou tkáň můžeme nechat pouze „odstát“ a přebytečnou tekutinu odpustit. Někteří autoři užívají cedění tukové tkáně přes síto. Existuje rozšířený názor, že by tukový štěp neměl přijít do dlouhodobého kontaktu se vzduchem, přestože v současné době pro tento závěr nejsou dostatečné důkazy.

Nejčastější metodou užívanou pro čištění tukové tkáně je její odstředění centrifugou (Obr. 4).<sup>(3)</sup> Centrifugace umožní separaci těžších komponent od těch lehčích (olejnaté a vodné frakce od tukových buněk)



**Obr. 1** Zleva: infiltrační kanyla na tumescenční roztok; liposukční kanyla na toomey stříkačku; dvě velikosti aplikačních kanyl



**Obr. 2** Liposukce tukové tkáně k přenosu



**Obr. 3** Odebraná tuková tkáň a tukový štěp po čištění ve filtračních sáčcích Puregraft



**Obr. 4** Centrifuga ke zpracování tukové tkáně



**Obr. 5** Promývání tukové tkáně v sáčku Puregraft

a vytvoří vrstvy. Do sterilizovatelného rotoru centrifugy vkládáme 10ml stříkačky uzavřené Luer-Lok čepičkou. Po centrifugaci (3000 ot./min po dobu tří minut) vznikne sediment tří vrstev: horní s olejem z rozpadlých adipocytů, střední s celistvými tukovými buňkami a dolní s krví a tumescenčním roztokem. Pro aplikaci se užívá střední vrstva vzniklého sedimentu, která obsahuje největší množství živých tukových buněk, kmenových buněk a cytokinů. Vrchní vrstvu oleje odsajeme sterilním čtvercem, spodní vrstvu vypustíme odstraněním Luer-Loku.

Další možností čištění tukové tkáně je užití sáčků Puregraft®. Jedná se o sáček se speciální membránou, která propustí pouze volný olej, krev a tumescenční tekutinu. Puregraft® naplníme tukem, 2krát propláchneme 150 ml ringerového roztoku (Obr. 5). Štěp, který zůstane před membránou, můžeme snadno nasát zpět



**Obr. 6** Tři typy hrotů aplikačních kanyl

do stříkaček. Tím rychle a snadno získáme větší množství zpracované tukové tkáně.

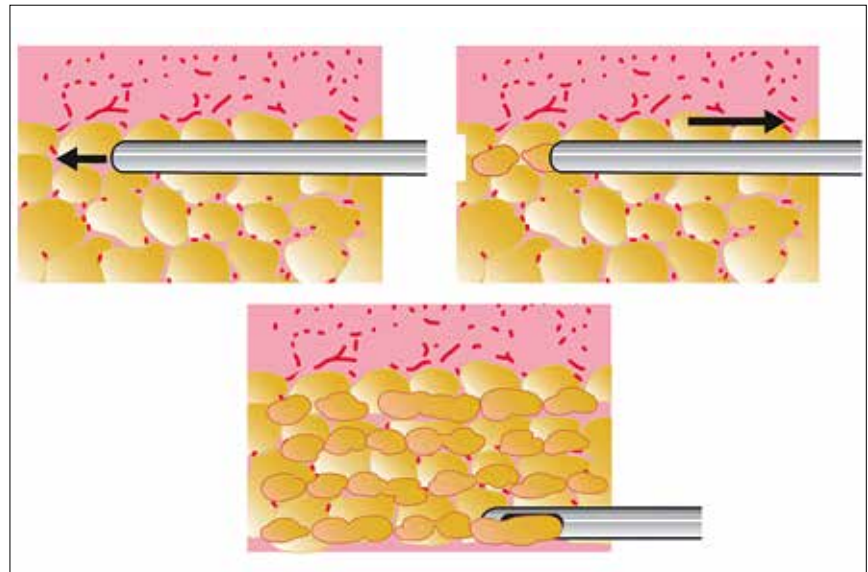
### APLIKACE TUKOVÉ TKÁNĚ

Dodržení správné techniky aplikace je nejdůležitější fází celého fatgraftingu. Aplikaci provádíme 1ml stříkačkami pro oblast obličeje a menší defekty, 10ml stříkačkami pro augmentaci prsů a hýždí. K injekci používáme tupé aplikační kanyly, které se vyrábějí v mnoha tvarech a velikostech (Obr. 6). Měli bychom se vyvarovat užití ostrých kanyl zejména v oblasti obličeje. Tyto kanyly snadno prostoupí cévní stěnou, což může vést až k embolizaci tuku a nekróze tkáně. Pro aplikaci je nejužitečnější Coleman style III kanyla. Pro obličej užíváme kanyly 17G o délce 5–9 cm, menší kanyly užíváme např. v oblasti dolních víček. Na trhu je také k dispozici jednorázové instrumentarium pro tzv. mikrofatafting, které obsahuje všechny kanyly potřebné na odběr i aplikaci do oblasti obličeje. Pro oblast trupu užíváme kanyly v délce 9–15 cm. Štěp aplikujeme z minimálně dvou vpichů. Tuk by se měl aplikovat do cesty vytvořené kanylou až při jejím vytahování. Důležité je aplikovat štěp difúzně vějířovou technikou v mnoha průchodech a vrstvách (tzv. sendvičová technika) (Obr. 7) s velmi malým množstvím (asi 0,1 ml) při každém zpětném průchodu. V některých oblastech, jako jsou dolní víčka, je množství aplikované při jednom zpětném průchodu až pětkrát menší. O něco větší množství můžeme aplikovat při augmentaci prsů a hýždí. Malé rozměry aplikovaných kapek a jejich rozmístění do velké oblasti by mělo zaručit

dostatečný kontakt s okolní tkání, a s tím související dobré zásobení celého štěpu difúzí. Zachování tkáňové struktury, v níž se uchytí štěp, předejde migraci a zajistí jeho stabilitu v místě. Přesnost aplikace je velmi důležitá, protože následná manipulace a tvarování štěpu jsou obtížné a rozmasírovány mohou být pouze drobné nerovnosti. Odhadnout správné množství aplikovaného tuku do jednotlivých oblastí, především v oblasti obličeje, není snadné a vyžaduje zkušenost. Je dobré aplikovat nejdříve menší objemy a po získání zkušeností množství postupně navyšovat. Odběr a aplikaci můžeme provést v lokální nebo v celkové anestézii. Vhodný typ anestézie většinou volíme podle délky výkonu. U delšího výkonu je vzhledem ke komfortu pacienta lepší zvolit anestézii celkovou. Infiltrační anestézie, včetně užití adrenalinu, není u tohoto výkonu kontraindikovaná. V obličejí můžeme kombinovat s blokem 2. a 3. větve trigeminu.

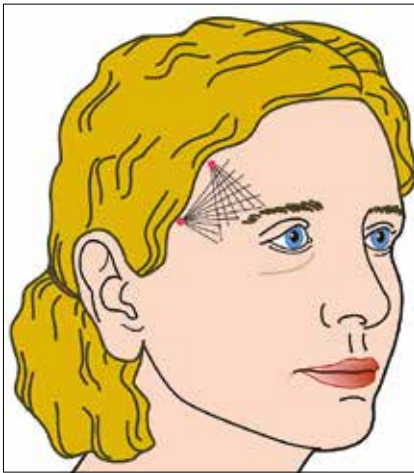
### AUGMENTACE A REJUVENACE OBLIČEJE

Indikací k fatgraftingu obličeje je nedostatečná výplň různých oblastí, vrozená nebo získaná procesem stárnutí. Kromě obličeje můžeme dosáhnout dobrých výsledků také při rejuvencii dorza rukou. K projevům stárnutí obličeje dochází několika různými mechanismy. 1. Jde jednak o změny povrchní vrstvy kůže projevující se drobnými vráskami. 2. Ztráta elasticity a vytahání kůže vede k jejímu nadbytku a ptóze. 3. Dalším mechanismem projevu stárnutí obličeje je atrofie



**Obr. 7** Tukový štěp je nezbytné aplikovat v mnoha vrstvách





**Obr. 8** Aplikace tukového štěpu do oblasti spánku

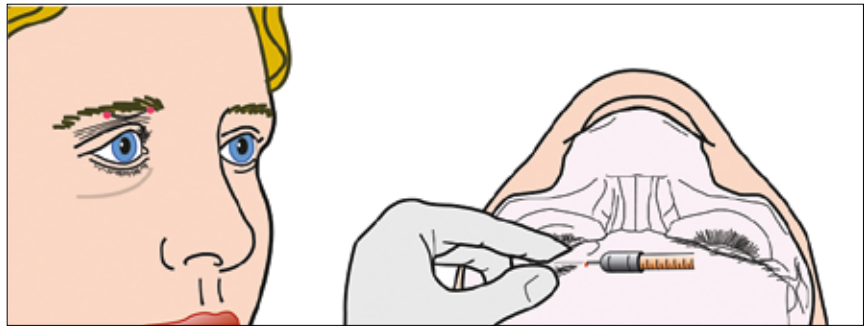
a lipodystrofie ve specifických oblastech. K atrofii dochází především v oblasti spánku, horního víčka, dolního víčka a tváře. Prohlubují se vrásky v oblasti nazolabiální rýhy, geniomandibulární rýhy a v periorální oblasti. Pacientům s povrchnějšími změnami kůže pomůže laserové ošetření, botulotoxin nebo výplňové materiály s dobrým efektem. Facelift volíme při nálezu nadbytku a ptózy kůže, je to technika s největším efektem, ale také nejvíce invazivní. Pro pacienty s výraznější atrofii tuku ve specifických oblastech není užití povrchových ošetření a liftingu zcela dostatečné. V těchto případech výrazně pomůže fatgrafting daných oblastí. Buď samostatně, nebo ve spojení s faceliftem, kde v indikovaných případech vede k lepším výsledkům než samostatný facelift. Pro oblast obličeje užíváme převážně kanyly se šířkou 0,7, 0,9 a 1,2 mm a sendvičovou aplikaci štěpu v mnoha vrstvách. V místech silnější kůže a podkoží aplikujeme v celé tloušťce od periostu až do oblasti subdermální.

#### OBLAST SPÁNKU

Výplň provádíme povrchně v subkutánní vrstvě ze dvou incizí u hranice vlasů. 1,2mm širokou kanylou aplikujeme 3-5 ml na každou stranu (Obr. 8).

#### OBLAST HORNÍHO VÍČKA

Při stárnutí může dojít k propadnutí horního víčka. Vyplněním tohoto prostoru můžeme docílit mladistvějšího vzhledu. Užíváme 0,7 nebo 0,9mm kanylu a štěp aplikujeme do subkutánní vrstvy, pod m. orbicularis a do subseptální vrstvy. Musíme pamatovat na to, že kůže je



**Obr. 9** Aplikace tukového štěpu do oblasti horního víčka

v těchto místech velmi tenká a jakékoli nerovnosti jsou významně patrné. Incize volíme v oblasti obočí a zpravidla aplikujeme 2-3 ml štěpu do každé strany. Při aplikaci do víček existuje riziko poranění bulbu. To snížíme, když bude kanyla procházet paralelně s bulbem (Obr. 9).

#### OBLAST DOLNÍHO VÍČKA

Vlivem stárnutí dochází ke zvýraznění přechodu mezi dolním víčkem a tváří. Fatgraftingem docílíme zjemnění tohoto přechodu a získáme mladistvější vzhled. Tuk injikujeme subkutánně (u zkušeného operátora), submuskulárně, preperiostálně. Principy jsou obdobné jako u horního víčka. Na každou stranu aplikujeme asi 3 ml štěpu. Rozdílem je směr aplikace, který je nejlepší vést kolmo k okraji orbity. Přitom bychom měli chránit oční bulbus druhou rukou. S oblastí dolního víčka je také spojena oblast mezi dolním víčkem a nosem, v anglické literatuře nazývaná Tear Trough. Tuto oblast musíme vnímat souběžně s dolním víčkem a v případě

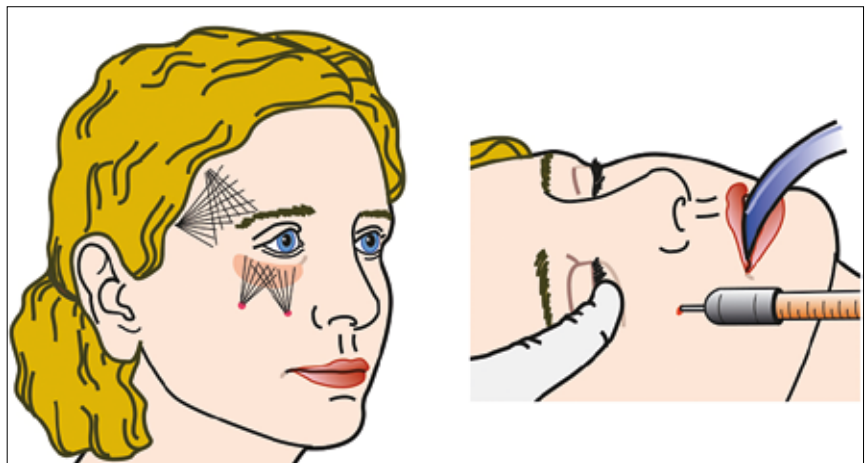
vpadnutí ji také vyplnit. Zde aplikujeme asi 1 ml štěpu pod orbikulární sval a preperiostálně, po dostatečné zkušenosti i subkutánně (Obr. 10).

#### OBLAST TVÁŘE

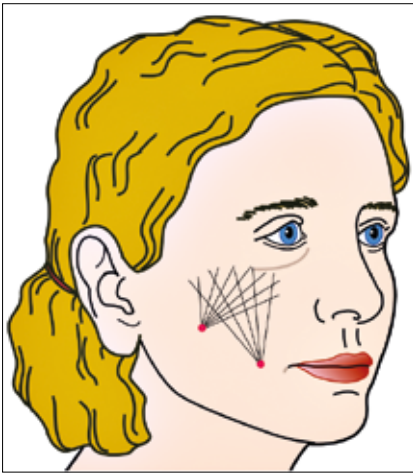
V oblasti tváře dochází stárnutím ke ztrátě maxilární prominence a ke zvýraznění prominencí tukových váčků dolních víček. Augmentací zygomatické oblasti docílíme více atraktivního a mladistvého vzhledu (trojúhelníkový tvar obličeje) a zároveň korigujeme přechod tváře a dolních víček, někdy s lepším efektem než blefaroplastikou dolních víček. K infiltraci užíváme 0,9 nebo 1,2mm kanylu a aplikujeme 4-7 ml štěpu v mnoha vrstvách od periostu až do subdermis na každou stranu s tím, že maximum štěpu ponecháváme v nejhlubších vrstvách (Obr. 11).

#### NAZOLABIÁLNÍ RÝHA

V této oblasti je fatgrafting alternativou často užívaných výplňových alomateriálů, v dnešní době většinou kyseliny



**Obr. 10** Aplikace tukového štěpu do oblasti dolního víčka



**Obr. 11** Technika výplně oblasti zygomatické

hyaluronové. Výsledky jsou dlouhodobější, ale jedná se o výkon náročnější, který indikujeme spíše u kombinovaných procedur.

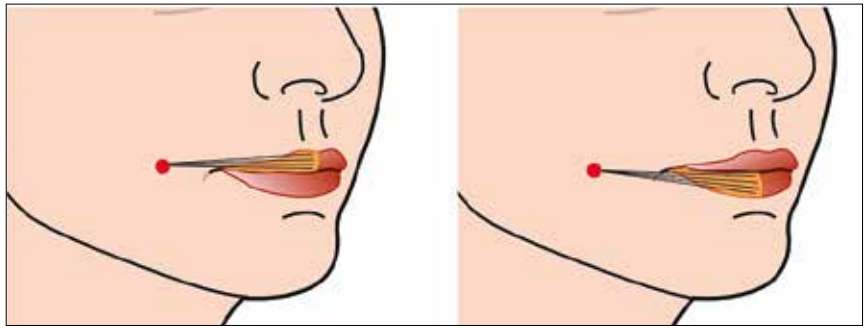
Korekci vrásky v oblasti nazolabiální rýhy provádíme s užitím Coleman style II kanyly sendvičovou technikou od periostu až do subdermis. Celkem aplikujeme 1–5 ml štěpu dle hloubky rýhy na každou stranu, s maximem v piriformní oblasti.

#### RTY

Zde je fatgrafting také alternativou k syntetickým výplňovým materiálům. Tuk vytváří přirozené a měkké rty s dlouhodobým efektem. Nevýhodou oproti jiným výplňovým materiálům je vznik výrazných, pomalu se resorbujících otoků. K infiltraci uijeme 0,7–1,2mm Coleman style III kanylu. Aplikujeme 2–4 ml do každého rtu do oblasti submukózní a subkutánně do oblasti červeně (Obr. 12). Incize pro infiltraci horního i dolního rtu je nejlépe umístit do kůže laterálně od ústního koutku. Zvláštní pozornost bychom měli věnovat hloubce a oblasti, do které tuk aplikujeme. Cílem zvětšení rtů je vysunutí červeně a vytvoření více atraktivního vzhledu rtu. Ústa mohou být zdrojem infekce, pokud provádíme v jedné době fatgrafting více oblastí, rty necháváme na konec.

#### GENIOMANDIBULÁRNÍ RÝHA

Výplň této oblasti provádíme z vpichů laterálně od ústního koutku a v oblasti mandibuly (Obr. 13). Infiltrujeme všechny vrstvy od periostu až ke kůži. Většinou aplikujeme 1–3 ml tuku na každou stranu.



**Obr. 12** Technika aplikace tukového štěpu do horního a dolního rtu

### AUGMENTACE A REKONSTRUKCE PRSŮ FATGRAFTINGEM

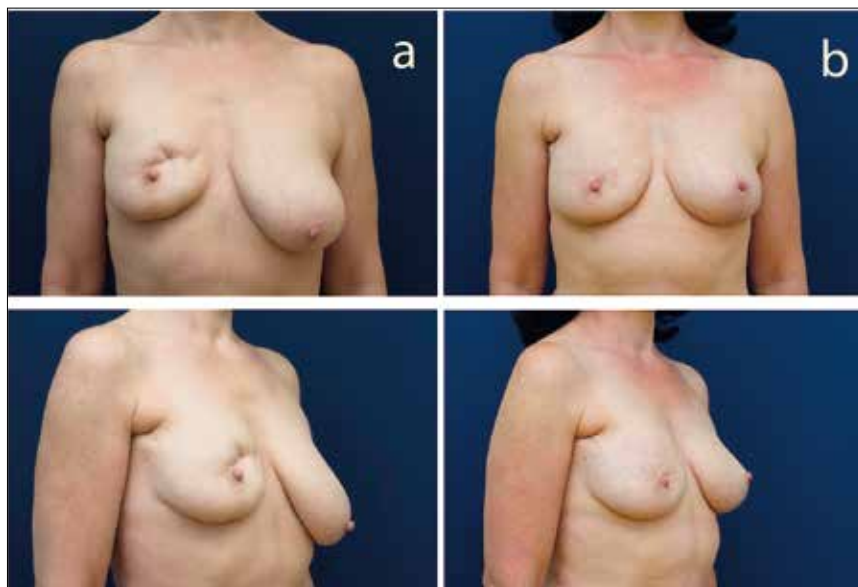
První pokusy o fatgrafting do oblasti prsů v polovině 80. let 20. století spustily vlnu negativních reakcí z obav, že může dojít ke vzniku mikrokalcifikací, které by mohly znesnadňovat detekci karcinomu prsu. Následně byla metoda v USA bez významnějších vědeckých důkazů na několik let zakázána. V mnohem větší míře vznikají mikrokalcifikace při jiných operacích prsů – např. redukční mamoplastice.<sup>(8)</sup> Kalcifikace po fatgraftingu jsou v případě užití správné techniky lokalizovány v jiných oblastech a mají jiný radiologický obraz než mikrokalcifikace u karcinomu prsu. Zkušeným radiologům by neměly způsobovat problémy při diferenciální diagnostice. Nejlepší je provést zobrazovací vyšetření před vlastním zákrokem, abychom zjistili přítomnost již existujících lézí. U rizikových pacientek (fibrocystická mastopatie, BRCA pozitivita) fatgrafting do prsů raději neprovádíme. Kontrolní zobrazovací vyšetření k porovnání nálezu je dobré zopakovat rok po provedení zákroku. Indikace k provedení fatgraftingu se liší od indikací k augmentaci prsů implantátem. Tato metoda je vhodná pro pacientky, které žádají spíše menší zvětšení objemu prsů. Ideální pacientka je žena se štíhlou horní polovinou těla a menšími prsy, která má dostatečné množství adipozity v dolní části těla. Nejlepších výsledků dosáhneme u pacientek původně s velmi malými prsy, u kterých již malé zvětšení vede k viditelné změně. Zcela nový pohled na augmentaci prsů přináší kombinace silikonového implantátu a přenosu vlastní tukové tkáně, tzv. kompozitní augmentace. Silikonové implantáty dodají jakýkoli objem a tuková výplň, zejména v dekoltu, implantáty zakryje. Můžeme tak provést i větší augmentace s velmi přirozenými výsledky.

Kromě augmentací prsů můžeme tuto techniku použít při rekonstrukcích prsů. Metodou první volby se stává u pacientek po parciálních mastektomiích, která je vždy následována ozářením.<sup>(9)</sup> Ozářením dochází k retrakci prsu a často vznikají tuhé, táhnoucí a bolestivé jizvy. Aplikací tukové tkáně do místa jizvy docílíme kromě lokalizované augmentace také regenerace tkáně díky regenerační schopnosti tukové tkáně (Obr. 14).

Situace u pacientek po mastektomii je o něco složitější. Často u nich není dostatek kožního krytu pro umístění většího množství tukové tkáně. Proto jen zřídka indikujeme pacientky po mastektomii k rekonstrukci prsu pouze fatgraftingem. Spíše ho užíváme jako doplněk k rekonstrukci prsu implantátem. Jednou z mála možností rekonstrukce prsu fatgraftingem v případě nedostatečného kožního krytu je užití vakuové podprsenky BRAVA (Obr. 15).<sup>(10)</sup> Výborné výsledky má metoda fatgraftingu u operací vrozených vad hrudníku – např. při terapii deformity hrudníku v rámci Polandova syndromu.



**Obr. 13** Aplikace tukového štěpu do oblasti geniomandibulární rýhy



**Obr. 14** Pacientka po segmentektomii a radioterapii pravého prsu. Rekonstrukce pravého prsu přenosem vlastní tukové tkáně. Modelace levého prsu.

Důležité je, aby pacientka měla realistické představy o možnosti maximálního zvětšení prsů, maximálně o jedno číslo. Dostatečné prokrvení štěpu je alfou a omegou úspěšnosti operace - proto zvětšení prsu fatgraftingem u silných kuřáček raději neindikujeme.

#### TECHNIKA FATGRAFTINGU PRSŮ

Výkon provádíme v celkové anestézii. Užíváme výše popsanou techniku odběru a zpracování štěpu. Aplikaci provádí-

me z minimálně dvou na sebe kolmých vpichů, lépe z většího množství vpichů cirkulárně kolem prsu. Pokud pacientka nemá výraznou tendenci k hypertrofickým nebo keloidním jizvám, nemusíme mít obavy při vytváření drobných vpichů pro aplikační kanyly v dekoltu. Jizvy jsou většinou po zhojení neviditelné. Tuk aplikujeme do podkoží, nad žlázou, pod žlázou a event. do pektorálního svalu. Snažíme se neaplikovat do žlázy - jednak může být zdrojem infekce, jed-

nak nechceme, aby vznikaly kalcifikace uvnitř žlázy.

Maximální množství aplikovaného tuku do jednoho prsu je 300 ml. Záleží samozřejmě na ploše, resp. na původní velikosti prsu, do kterého štěp aplikujeme. Při větších objemech postupně dochází k „přesycení tkáně“ a k ischemii až nekróze štěpu s rizikem vzniku kalcifikace. Pokud při vpichu kanyly necítíme odpor tkáně, měli bychom v tomto místě s aplikací přestat. Pokud je výplň v této oblasti nedostatečná, nesnažíme se místo „přeplnit“ a raději naplánujeme další operaci. Při odhadování výsledného objemu musíme počítat asi s 50% resorpcí štěpu.

Pooperačně neuvžíváme elastickou bandáž ani podprsenku, postačí pouze zalepení vpichů náplastí. Poučíme pacientku, že by po operaci měla držet stabilní hmotnost, jelikož po zhubnutí by došlo ke snížení objemu tukem zvětšených prsů.

#### UŽITÍ SYSTÉMU BRAVA PŘI AUGMENTACI PRSŮ

Systém BRAVA byl původně vyvinut jako zevní expandér ke zvětšení prsů. Systém, který se nosí jako podprsenka, se skládá z dvou kopolů s okrajem z měkkého silikonu a malé podtlakové pumpy. Podle závěrů z konference IPRES 2012 je užití podtlakové expanze nejučinnější metodou pro zvýšení podílu přijatého tukového štěpu nejen neovaskularizací, ale také aktivací kmenových buněk přímo ve tkáni prsu. Vzhledem k potřebě dlouhodobé aplikace systému v perioperačním období je compli-



**Obr. 15** Pacientka po bilaterální mastektomii. Rekonstrukce prsů přenosem autologní tukové tkáně v kombinaci se systémem BRAVA.





Jak vlastně tento systém funguje? Při nošení tři týdny před fatgraftingem dojde až k trojnásobnému zvětšení prsů jen díky aplikovanému podtlaku. Tento efekt ale dlouhodobě bez fatgraftingu nevydrží. Zevním podtlakem dochází kromě expanze také k neovaskularizaci. Tím se docílí zvětšení prokrveného prostoru pro fatgrafting a umožní se aplikovat větší množství mikrokapek. Platí pravidlo, že čím lepší je předoperační expanze, tím větší je možná augmentace. Jednou z hlavních výhod a principů účinnosti po operaci je, že aplikovaný tuk nepůsobí jako vnitřní expandér (jako u klasického fatgraftingu), ale tuto úlohu přebírá expandér zevní. Snižuje se tím vnitřní tlak na štěp, a tím se zajistí prokrvení v maximální možné míře. Před operací by pacientky měly standardně nosit systém tři týdny, ale více než na čase záleží na velikosti objemové expanze. Některé pacientky expandují rychleji, některé pomaleji. U pacientek s menšími tuhými prsy je preexpanze BRAVA obtížnější. Musí užívat vyšší podtlaky a občas se u nich může vyvinout „double-bubble“ deformita důsledkem nestejnomyerné expanze periareolární oblasti a zbytku prsu. Je nutné, aby pacientky nepřestaly s expanzí ve chvíli, kdy dosáhnou požadované velikosti prsu. Je dobré prs o něco přexpandovat, abychom měli dostatečnou „obálku“ na aplikaci tuku. Při užití tohoto systému spolu s fatgraftingem můžeme zvětšit prsa až o 300 ml za jedno sezení. Po operaci pacientky nosí systém BRAVA 24 hodin denně po tři dny. Následně 12 hodin denně po dobu minimálně čtyř, nejlépe osmi týdnů. Možné je i dlouhodobější nošení, které vede k ještě lepším výsledkům. Většina žen preferuje nošení systému BRAVA na noc.<sup>(11)</sup>

## GLUTEÁLNÍ AUGMENTACE AUTOLOGNÍM TUKEM

Augmentace gluteální oblasti zahrnuje kromě zvětšení také přemodelování a konturování. Kromě silikonových implantátů můžeme s výhodou užít k augmentaci této oblasti také fatgrafting. Přemodelování oblasti provádíme liposukcí a objem přenášíme do kosmeticky více atraktivní oblasti. Nespornou výhodou této metody je zamezení komplikací spojených se silikonovým implantátem, jako jsou infekce, dehiscence, kapsule, serom a herniace. Riziko je u silikonových implantátů tím větší, čím větší implantát potřebujeme k augmentaci. U fatgraftingu tato rizika odpadají a je metodou volby u všech pacientů, kteří mají dostatek tukové tkáně k získání štěpu. Silikonové implantáty už-

jeme u hubenějších jedinců, kde můžeme užít menší implantát s menším rizikem komplikací. Při této metodě někteří autoři udávají odběry a aplikace velkých objemů (3–5 l) tukové tkáně. Množství štěpu nutného k augmentaci závisí na habitu jedince – je někde mezi 500 a 1000 ml na každou stranu.

## UŽITÍ OBOHACENÍ TUKOVÉHO ŠTĚPU KMENOVÝMI BUNĀKAMI

Obohacení tukového štěpu ADSC (Adipose Derived Stem Cells) je další možností, jak můžeme zvýšit procento přijetí tukového štěpu v oblasti prsů. Jakým způsobem z tukové tkáně izolujeme ADSC? V minulosti k tomu bylo třeba rozsáhlé laboratorní vybavení. Firma Cytori<sup>™</sup> vyvinula přístroj Celution<sup>®</sup>, který přináší revoluci v možnosti užití ADSC (Obr. 16). Možnost izolace a okamžitá aplikace přímo na operačním sále nesmírně zjednodušují užití jak po stránce technické, tak administrativní. Přesto je současné době nutné registrovat pracoviště jako tkáňové zařízení. Do přístroje Celution<sup>®</sup> vpravíme 200–350 ml odsátého tuku. Při zpracování se tuk opakovaně promývá ringerovým roztokem, kolagenázou se uvolní ADSC z tukových částic a centrifugací se oddělí od zbytku směsi. Na konci procesu získáme z přístroje 5 ml koncentrovaného roztoku ADSC. Tento roztok smícháme s tukovou tkání vycištěnou PureGraftem<sup>®</sup> a vzniklou směs použijeme pro augmentaci nebo rekonstrukci prsů. Při augmentaci prsů autologní tukovou tkání má obohacení štěpu o ADSC vliv na lepší „uchycení“ tukového štěpu pravděpodobně cestou zlepšeného prokrvení a sníženou tendencí tukových buněk k apoptóze. Firma Cytori<sup>™</sup> udává, že se uchytí až 90 % štěpu.

## POOPERAČNÍ PRŮBĚH A KOMPLIKACE

Po provedení fatgraftingu dochází k výrazným otokům s maximem kolem třetího pooperačního dne. Otoky můžeme zmírnit chlazením ošetřených oblastí v prvních dnech po výkonu. Podle některých autorů dochází při chlazení ke snížení prokrvení, a tím k horšímu přijetí štěpu. Finální výsledek fatgraftingu se nedostaví dříve než za tři měsíce od operace. Dlouhodobý regenerační efekt (stem cell effect) se zlepšením kvality kůže se začíná projevovat až kolem jednoho roku po operaci. Komplikace po správném fatgraftingu jsou našťastí ve srovnání s jinými kosmetickými operacemi vzácné. Mezi ty, se kterými se můžeme setkat, patří nerovnosti v ob-



Obr. 16 Přístroj k peroperační izolaci mezenchymálních kmenových buněk z tukové tkáně

lasti liposukce, asymetrie a nedostatečná nebo naopak přehnaná výplň. Olejové cysty mohou vzniknout nedodržením „techniky mikrokapek“. Možnou, ale extrémně vzácnou komplikací je embolizace tuku po aplikaci do cévy při užití ostrých kanyl. Asymetrie a nedostatečná výplň nemusí být způsobené technickou chybou, ale skutečností, že poměr mezi přijmutím a vstřebáním štěpu není vždy zcela předvídatelný.

## ZÁVĚR

Metoda fatgraftingu přináší revoluci do plastické chirurgie. Výborných výsledků s minimálním rizikem komplikací můžeme dosáhnout jak v estetické chirurgii obličeje, prsů a jiných částí těla, tak v rekonstrukční chirurgii. Autologní tuk disponuje spoustou výhod oproti jiným materiálům užívaným k augmentaci měkkých tkání. Je absolutně biokompatibilní a disponuje regeneračním efektem. Indikace k užití fatgraftingu však nejsou nekonečné a stejně jako u ostatních výkonů musíme pečlivě zvážit očekávaný přínos a rizika pro každého pacienta.

Obr. 1–6, 14–16 z archivu autorů.

Obr. 7–13 převzaty se souhlasem z **BRYCHTA, P., STANEK, J., a kol.** *Estetická plastická chirurgie a korektivní dermatologie*. Praha : Grada Publishing (v tisku).

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce v posledních 12 měsících nespouštěl spolupracoval s žádnou farmaceutickou firmou.



### Literatura:

- 1. RIGOTTI, G., MARCHI, A., GALIE, M., et al.** *Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipospiate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells.* *Plast Reconstr Surg.* 2007, 119, p. 1409–14; discussion p. 1423–1424. doi:10.1097/01.prs.0000256047.47909.71.
- 2. STREM, BM., HEDRICK, MH.** *The growing importance of fat in regenerative medicine.* *Trends biotechnol.* 2005, 23, p. 64–66. doi:10.1016/j.tibtech.2004.12.003.
- 3. COLEMAN, SR.** *Structural fat grafting: more than a permanent filler.* *Plast Reconstr Surg.* 2006, 118(Suppl. 1), p. 108S–120S. doi:10.1097/01.prs.0000234610.81672.e7.
- 4. YOSHIMURA, K., SUGA, H., ETO, H.** *Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation.* *Reg Med.* 2009, 4, p. 265–273. doi:10.2217/17460751.4.2.265.
- 5. ZIMMERLIN, L., DONNENBERG, VS., PFEIFER, ME., et al.** *Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue.* *Cytometry Part A: The journal of the International Society for Analytical Cytology.* 2010, 77, p. 22–30. doi:10.1002/cyto.a.20813.
- 6. GIMBLE, JM., KATZ, AJ., BUNNELL, BA.** *Adipose-derived stem cells for regenerative medicine.* *Circ Res.* 2007, 100, p. 1249–1260. doi:10.1161/01.RES.0000265074.83288.09.
- 7. ROHRICH, RJ., SOROKIN, ES., BROWN, SA.** *In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site.* *Plast Reconstr Surg.* 2004, 113, p. 391–395; discussion p. 396–397. doi:10.1097/01.PRS.0000097293.56504.00.
- 8. RUBIN, JP., COON, D., ZULEY, M., et al.** *Mammographic Changes After Fat Transfer to the Breast Compared With Changes After Breast Reduction: A Blinded Study.* *Plast Reconstr Surg.* 2012, doi:10.1097/PRS.0b013e31824a2a8e.
- 9. MĚŠŤÁK, O., ZIMOVJANOVÁ, M.** *Breast reconstruction by autologous fat transfer.* *Rozhledy v chirurgii.* 2012, 91, s. 373–377.
- 10. MESTAK, O., MESTAK, J., BOHAC, M., EDRISS, A., SUKOP, A.** *Breast Reconstruction after a Bilateral Mastectomy Using the BRAVA Expansion System and Fat Grafting.* *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open KW.* 2013, 1.
- 11. KHOURI, RK., EISENMANN-KLEIN, M., CARDOSO, E., et al.** *Brava and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative: results of a 6-year, 81-patient, prospective multicenter study.* *Plast Reconstr Surg.* 2012, 129, p. 1173–1187. doi:10.1097/PRS.0b013e31824a2db6.

MUDr. Ondřej Měšťák, MUDr. Martin Molitor, Ph.D., doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.  
e-mail: mestak@gmail.com

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Klinika plastické chirurgie



# Diagnóza a léčba psoriatické artritidy pro dermatology

Suchý D.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 2, s. 109–113

## SOUHRN

Psoriatická artritida je zánětlivá artritida asociovaná s psoriázou. Patří do skupiny séronegativních spondylartropatií a vyvine se u asi 15 % pacientů s kožní psoriázou. Nicméně, může se objevit i u pacientů bez kožní psoriázy, zejména těch s pozitivní rodinnou anamnézou. K rozvoji artritidy u dospělých dochází zpravidla mezi 30. a 50. rokem života a riziko vzniku onemocnění se neliší u mužů a žen. Psoriatická artritida může postihovat jakýkoliv kloub v těle a příznaky se individuálně mohou lišit. Perzistující kloubní zánět může vést k těžkému kloubnímu poškození s poklesem funkčních schopností pacienta a disabilitou. Dostupné léky zahrnují nesteroidní antirevmatika, intraartikulárně aplikované glukokortikoidy, konvenční i biologické choroby modifikující léky.

## KLÍČOVÁ SLOVA

psoriatická artritida • klinický obraz • léčba

## SUMMARY

Suchy, M. *Diagnosis and management of psoriatic arthritis for dermatologists*

Psoriatic arthritis is an inflammatory arthritis that is associated with psoriasis. It is one of the five types of spondylarthropathies that occurs in about 15 percent of patients who have skin psoriasis, but can occur in people without skin psoriasis, particularly in those who have relatives with psoriasis. Psoriatic arthritis usually develops between ages 30 to 50, men and women are at risk equally. Psoriatic arthritis can affect any joint in the body, and symptoms vary from person to person. Persistent joint inflammation can lead to severe joint damage, functional decline

and disability. Available treatments include non steroidal antirheumatic drugs, intra-articular corticosteroids and conventional and biologic disease modifying antirheumatic drugs.

## KEY WORDS

psoriatic arthritis • clinical presentation • treatment

Psoriatická artritida (PsA) je onemocnění ze skupiny séronegativních spondylartropatií spojené s lupénkou.<sup>(1)</sup> U pacientů s psoriázou se údaje o celkové prevalenci PsA pohybují v rozmezí 11–24 %.<sup>(2, 3)</sup> PsA se může u nemocných s psoriázou vyvinout kdykoliv v průběhu onemocnění<sup>(4)</sup> a příznaky se obvykle objevují u pacientů s předcházejícími kožními projevy lupénky, nicméně asi u jednoho ze sedmi pacientů se vyvine artritida před nástupem kožního onemocnění. K rozvoji artritidy dochází nejčastěji v rozmezí 7–12 let po stanovení diagnózy psoriázy, přičemž pravděpodobnost vzniku PsA koreluje s dobou trvání klinické psoriázy.<sup>(5, 6, 7)</sup> Asi u 14–20 % pacientů dojde k rozvoji PsA před objevením se kožních změn (PsA sine psoriasis) a tito pacienti jsou často klasifikováni jako tzv. nediferencovaná spondylartritida, a to v zejména v případech, kdy není spolehlivě zjištěna rodinná anamnéza.<sup>(8, 9, 10)</sup> Prevalence PsA se mění i v závislosti na rozsahu a místě postižení kůže. V jedné studii byla PsA pozorována u 6 % pacientů

s minimální psoriázou, u 18 % pacientů s postižením v rozmezí 3–10 % tělesného povrchu a u 56 % pacientů s postižením více než 10 % tělesného povrchu. Důležité je, že rozsah postižení kůže nekoreluje se závažností kloubních projevů.<sup>(11, 12)</sup> Dystrofie nehtů, postižení křtice, intergluteální nebo perianální umístění psoriatických lézí jsou spojeny se zvýšenou pravděpodobností PsA.<sup>(13, 14)</sup> Další studie prokázala pozitivní vztah mezi výskytem artritidy drobných ručních kloubů a onycholýzou.<sup>(15, 16)</sup>

Průběh PsA je velmi variabilní, na jedné straně se setkáváme s pacienty s dlouhodobě mírnou aktivitou onemocnění, a na druhé straně s rychlým rozvojem destruktivních až mutilujících kloubních změn a značným funkčním omezením.<sup>(11)</sup>

V jednom prospektivním sledování udávalo 39 % pacientů s PsA z artritidy vyplývající výrazná omezení v každodenním životě.<sup>(2)</sup> Srovnání PsA s revmatoidní artritidou (RA) ukázalo, že přestože poškození periferních kloubů je při srovnatelném trvání onemocnění u RA vnímáno jako závažnější než u PsA, funkční postižení a skóre kvality života byly téměř totožné v obou dvou skupinách.<sup>(17)</sup> Tyto údaje naznačují, že by PsA měla být vnímána jako závažná artropatie. K charakteristickým rysům PsA (Tab. 1) patří postižení distálních interfalangeálních (DIP) kloubů především u pacientů, kdy je přítomno psoriatické postižení nehtů. Mezi další charakteristické rysy patří daktylitida (otok celého

Tab. 1 Charakteristické rysy psoriatické artritidy

postižení distálních interfalangeálních kloubů (DIP)
daktylitida (tenosynovitida flexoru prstu – Obr. 1)
jednostranný otok končetiny
entezitida
teleskopické prsty (Obr. 1)



Tab. 2	Klasifikační kritéria PsA podle CASPAR <sup>(23)</sup>
zánětlivé muskuloskeletální onemocnění (klouby, páteř, enteze)	+ ≥ 3 body
průkaz psoriázy	2 body
psoriáza v osobní nebo rodinné anamnéze	1 bod
typické postižení nehtů psoriázou zahrnující onycholýzu, dolíčkování a hyperkeratózu, pozorované lékařem	1 bod
nepřítomnost revmatoidního faktoru	1 bod
průkaz daktylitidy nebo anamnéza daktylitidy, pozorované lékařem	1 bod
rtg nález juxtaartikulární kostní novotvorby (mimo osteofyty) na rtg snímku rukou nebo nohou	1 bod

prstu) a úponové záněty (entezitidy), typicky v oblasti úponů Achillovy šlachy nebo plantární aponeurózy.<sup>(11)</sup> Aktuální klasifikační kritéria (classification of psoriatic arthritis – CASPAR) jsou uvedena v Tab. 2. Diagnóza PsA je splněna, pokud je přítomno zánětlivé muskuloskeletální onemocnění (klouby, páteř, enteze) plus skóre ≥ 3 body.<sup>(23)</sup>

**Dle klinické manifestace PsA lze onemocnění rozdělit do pěti podskupin:**

- **symetrická polyartikulární forma:** postižení velmi podobné symetrické artritidě u revmatoidní artritidy

- **asymetrická, oligoartikulární forma:** je charakterizována možným postižením všech kloubů jednoho prstu paprskovitě; bývá provázena daktylitidou

- **klasická forma:** s postižením distálních interfalangeálních kloubů a současnou psoriázou nehtů

- **mutilující artritida:** je charakterizována rozvojem těžkých deformací na podkladě destrukce kloubů (osteolýza hlaviček kloubů) se zkrácením prstů a řasením přebytné kůže

- **axiální postižení:** se sakroileitidou a spondylitidou, klinicky i rentgenologicky velmi podobné nálezy jako u ankylozující spondylitidy. Příslušnost k určité podskupině onemocnění nemusí být trvalá, v průběhu onemocnění se může prolínat nebo změnit. Začátek je typicky mono- nebo oligoartikulární.

**Extraartikulární manifestace:**

**Oční postižení:** výskyt očních zánětů u pacientů s PsA je udáván ve 30 %, nejčastěji se objevuje prostá konjunktivitida (20 %), poměrně častý je i výskyt iritidy (7 %).

**Postižení aortálních chlopní:** výskyt aortální insuficience se udává u méně než 4 % pacientů.<sup>(11)</sup>

## KARDIOVASKULÁRNÍ A METABOLICKÉ RIZIKO

Pacienti s PsA mají zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárních (KV) onemocnění a metabolického syndromu. Prevalence metabolického syndromu u pacientů s PsA

byla zjištěna 58,1 % ve srovnání s 35,2 % z celkové populace.<sup>(18)</sup> Přítomnost metabolického syndromu předurčuje pacienty k rozvoji diabetu a aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění s vysokým rizikem úmrtí na KV onemocnění.<sup>(19)</sup> Hlavní příčiny smrti u pacientů s psoriázou jsou infarkt myokardu, respirační příčiny, zápal plic, chronická obstrukční plicní nemoc a neoplastická onemocnění. Kožní a kloubní projevy onemocnění mají u pacientů s PsA významný dopad v **psychosociální oblasti**. Byla dokumentována i pozitivní korelace mezi postižením lupénkou a úrovní konzumace alkoholu, kouřením cigaret a užíváním psychiatrických léků.<sup>(20)</sup> Závažnost periferní a axiální PsA koreluje se špatným duševním stavem.<sup>(21)</sup> Stupeň snížení kvality života u PsA je podobný jako u jiných chronických a život ohrožujících onemocnění včetně nádorových, diabetes mellitus a deprese s výsledným zvýšeným procentem sebevražd. **Laboratorní projevy:** neexistuje laboratorní abnormalita, která by byla typická pro psoriatickou artritidu. Charakteristická je absence revmatoidních faktorů a anticitrulinových protilátek v séru nemocných. Za nejlepší ukazatel aktivity PsA je považována sedimentace erytrocytů. Zvýšená sedimentace je zaznamenána u 40–60 % pacientů s PsA, zejména s polyartikulární formou. Existují však případy závažně probíhající artritidy s normálními hodnotami sedimentace erytrocytů i ostatních reaktantů akutní fáze. Rozbor synoviální tekutiny ukazuje zánětlivý výpotek s převahou polymorfonukleárů. Přítomnost HLA B 27 antigenu je asociována s axiální manifestací onemocnění.<sup>(11)</sup>

## OBECNÉ OTÁZKY LÉČBA PsA

Vzhledem k možným dlouhodobým následkům neléčené či špatně léčené PsA představuje včasná a účinná léčba naprostou nutnost. Dermatologové a revmatologové hrají klíčovou roli v identifikaci a léčbě pacientů s PsA. Jelikož kožní onemocnění většinou předchází artritické symptomy až o 12 let, měli by dermatologové cíleně pátrat po projevech kloubního postižení a případně pacienta včas odeslat k revmatologovi.<sup>(22)</sup>

Ideální léčba PsA by měla snížit nebo zcela zastavit aktivitu artritidy i entezytivy včetně vertebrogenních manifestací onemocnění, zastavit nebo omezit rentgenovou progresi a současně omezit kožní i nehtové projevy nemoci. Bohužel, léčba, která působí na psoriatické léze, mnohdy neovlivňuje kloubní syndrom a naopak.



**Obr. 1** Psoriatická artritida drobných ručních kloubů, digiti telescopici

365  
-4  
-----

# Zůstává 361 dnů na jiné důležité věci v životě<sup>1</sup>

Vazbou sdílené podjednotky p40 IL-12  
a IL-23 může ustekinumab uplatnit své  
klinické účinky jak u psoriázy tak  
u psoriatické artritidy<sup>1</sup>



**Stelara**<sup>®</sup>  
(ustekinumab)

## Zkrácené informace o léčivém přípravku STELARA

**Název přípravku a léčivá forma:** STELARA 45 nebo 90 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

**Léčivá látka:** Ustekinumab 45 mg v 0,5 ml nebo ustekinumab 90 mg v 1,0 ml.

**Indikace\*:** Léčba středně těžké až těžké plakové psoriázy dospělých, u kterých selhaly jiné systémové léčby, včetně podávání cyklosporinu, MTX nebo PUVA, nebo kteří tyto léčby nesnášejí nebo jsou u nich kontraindikovány. Léčba psoriatické artritidy u dospělých pacientů, buď samostatně nebo v kombinaci s MTX, pokud odpověď na předchozí léčbu DMARD nebyla dostatečná.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. STELARA nesmí být podávána pacientům s klinicky závažnou aktivní infekcí.

**Zvláštní upozornění:** Může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. Před zahájením léčby přípravkem STELARA musí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. STELARA nesmí být podána pacientům s aktivní tuberkulózou. Ustekinumab je selektivní imunosupresivum a může mít potenciál zvyšovat riziko malignit. Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je BCG) nebyly podávány souběžně s přípravkem STELARA. Vzácně se vyskytly anafylaktické reakce a angioedém. Více viz SmPC.

**Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí. U souběžně podávaných léčivých přípravků (paracetamol/acetaminofen, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) nebyly náznačky interakcí.

**Těhotenství a kojení:** Doporučuje se vyvarovat podávání přípravku STELARA v těhotenství. Alespoň 15 týdnů po ukončení léčby by měly ženy ve fertilním věku používat efektivní metodu antikoncepce. Užívání přípravku STELARA během kojení by mělo být posouzeno na základě přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

**Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluhu strojů:** STELARA nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

**Dávkování a způsob podání\*:** Plaková psoriáza a psoriatická artritida: Dospělí a starší pacienti: 45 mg subkutánně v týdnu 0, následovaná dávkou 45 mg v týdnu 4 a dále pak každý 12. týden.

Pacienti s tělesnou hmotností více než 100 kg: 90 mg subkutánně v týdnu 0, následovaná dávkou 90 mg v týdnu 4 a dále pak každý 12. týden. U pacientů, u kterých nebyla po 28 týdnech pozorována odpověď na léčbu, by se mělo uvažovat o ukončení léčby. Děti a mláďatví (< 18 let): nedoporučuje se. Zhoršená funkce ledvin a jater: nesledovalo se, a proto nemůže být dávka doporučena. Místa vpichu injekce by neměla být v oblasti kůže postižené psoriázou.

**Nežádoucí účinky a předávkování:** Nejčastější: nasofaryngitida, bolest hlavy a infekce horních dýchacích cest. Nejzávažnější: závažné reakce z precitlivělosti včetně anafylaxe. Jednotlivé dávky až do 6 mg/kg nebyly omezeny toxicitou. Více viz SmPC.

**Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgie.

**Registrační číslo:** EU/1/08/494/003; EU/1/08/494/004

**Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce, chráňte před mrazem a světlem. Doba použitelnosti 2 roky.

**Velikost balení:** 1 předplněná injekční stříkačka

**Datum poslední revize textu:** 02/2014

Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SmPC), která je dostupná na vyžádání. Úplná informace o přípravku je k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) nebo na adrese: Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5, Tel: +420 227 012 254, fax: +420 227 012 328; www.janssen-cilag.cz

\*prosím všimněte si vyznačených nových změn v SPC



**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson



Léčba PsA v posledních dvou desetiletích významně pokročila, a to zejména s ohledem na úspěch biologicky cílené léčby, zejména inhibitorů TNF (TNFi). Nicméně, léčebné režimy používané při PsA mají tendenci kopírovat ty, které byly původně etablovány v léčbě revmatoidní artritidy. Proto extrapolace a uplatňování výsledků z randomizovaných studií v indikaci RA nejsou mnohdy dostatečně vědecky podloženy.<sup>(22)</sup> K řešení těchto problémů byla konstituována mezinárodní pracovní skupina pro výzkum a hodnocení psoriázy a psoriatické artritidy (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis-GRAPPA) sdružující revmatology a dermatology.

GRAPPA publikovala v roce 2009 doporučení léčby PSA na základě důkazů ze systematických přehledů a konsenzu 70 revmatologů a dermatologů specializovaných na psoriázu.<sup>(24,25)</sup> Doporučení mají komplexní charakter a zahrnují všechny aspekty PsA, včetně periferní artritidy, axiálních projevů, onemocnění kůže a nehtů, entezitid a daktylitid.

Nesteroidní antirevmatika (NSAID) jsou doporučena k terapii mírné periferní artritidy a chorobu modifikující antirevmatické léky (DMARDs), jako sulfasalazin (SSZ), leflunomid, metotrexát (MTX) a cyklosporin, jsou doporučeny pro léčbu středně těžké a těžké artritidy. Terapie TNFi je doporučena jako léčba druhé volby po selhání alespoň jednoho DMARD, ale lze je použít v první linii léčby pacientů s negativními prognostickými ukazateli (polyartikulární onemocnění, zvýšená rychlost sedimentace erytrocytů a rentgenologické změny). K léčbě mírných až středně závažných onemocnění páteře jsou doporučena nesteroidní antirevmatika (NSA), fyzioterapie, intraartikulární injekce do sakroiliakálních kloubů, pro léčbu středně těžkého až těžkého axiálního postižení je vyhrazena terapie TNFi. K terapii mírné entezitidy byly doporučeny NSA, rehabilitace a kortikosteroidy. Ačkoliv existuje jen malá opora v datech z klinických hodnocení, jsou DMARDs doporučeny pro středně závažné projevy entezitidy. Robustnější důkazy jsou k dispozici pro použití TNF inhibitorů. Podobně existují důkazy pro použití infliximabu u pacientů s daktylitidou a slabší důkazy pro NSAID, steroidy nebo použití DMARDs.<sup>(24, 25)</sup> Evropská liga proti revmatismu (EULAR) zveřejnila svá doporučení pro terapii PsA v roce 2012. Definované léčebné cíle jsou dosažení remise jako absence známek a příznaků PsA, nebo alespoň nízké aktivity onemocnění. Při selhání antiTNF

Tab. 3 Léčba psoriatické artritidy podle typu postižení	
periferní artritida	NSA intraartikulární steroidy DMARDs (metotrexát, leflunomid, cyklosporin, sulfasalazin) biologické léky: TNFi
postižení kůže a nehtů	lokální léčba PUVA/UVB DMARDs (metotrexát, cyklosporin) biologické léky: TNFi, ustekinumab
axiální postižení	NSA fyzikální léčba biologická terapie (TNFi)
daktylitida	NSA injekce steroidů biologická terapie (TNFi)
entezitida	NSA fyzikální léčba biologická terapie (TNFi)

Upraveno podle GRAPPA treatment recommendations.<sup>(25)</sup> DMARDs – chorobu modifikující antirevmatické léky, NSA – nesteroidní antirevmatika, TNFi – inhibitory TNF

terapie je doporučen switch na jiný TNF inhibitor.<sup>(26)</sup>

Část pacientů nereaguje na terapii TNFi (primární selhání léčby) nebo po určité periodě účinnost léčby klesá (sekundární selhání). To podtrhuje potřebu hledání dalších terapeutických modalit s jinými mechanismy účinku. Ačkoliv proběhla řada klinických studií s biologickými preparáty s mechanismem účinku odlišným

od blokády TNF alfa, kromě ustekinumabu nebyl žádný z nich schválen regulačními autoritami k použití v této indikaci. V září 2013 bylo Federálním úřadem pro léky a potraviny (FDA) schváleno použití ustekinumabu (Stelara) v léčbě psoriatické artritidy dospělých (v ČR je ustekinumab schválen pro léčbu středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospělých, u kterých selhaly jiné systémové léčby, včetně podává-



Obr. 2 Daktylitida





ní cyklosporinu, metotrexátu nebo PUVA, nebo nejsou tolerovány či kontraindikovány). Ustekinumab je plně humánní monoklonální IgG protilátka proti společnému p40 řetězce interleukinu (IL)-12 a IL-23 podávaná subkutánně. IL-12 a IL-23 jsou produkovány buňkami prezentujícími antigen, jako jsou dendritické buňky. Byla prokázána účinnost monoterapie ustekinumabem u středně těžké až těžké psoriázy po dobu tří let, kdy u více než dvou třetin účastníků studie došlo k poklesu v Psoriasis Area Severity Index (PASI75) o 75 % ve srovnání s 3–4 % v placebové skupině.<sup>(27)</sup> Studie fáze III PSUMMIT 1 byla zaměřena na terapii pacientů s PsA s primárním selháním terapie DMARD. Pacienti ve skupině léčené ustekinumabem vykazovali oproti placebu výrazně lepší výsledky v léčbě artritidy podle axiálního postižení ve všech primárních a sekundárních endpointech. Tyto odpovědi byly zachovány až do 52. týdne.<sup>(27)</sup> Budoucí studie týkající se použití ustekinumabu v klinické praxi budou muset řešit zachování účinnosti za 52 týdnů, vliv na radiografickou progresi, účinnost u selhání léčby TNFi a kombináční léčbu s DMARDs (Tab. 3).

## ZÁVĚR

Psoriatická artritida je závažné zánětlivé revmatické onemocnění s možným progresivním průběhem vedoucím k významnému poklesu funkčních schopností a disabilitě. Diagnóza má být stanovena co nejdříve, léčba má být vedena pod odborným dohledem revmatologa ve spolupráci s dermatologem a má účinně postihovat jak kloubní, tak i kožní symptomy.

Foto: archiv autora.

Prohlášení: článek vznikl za podpory společnosti Janssen.  
PHCZ/STE/0514/0002.

## Literatura

- GOTTLIEB, A.** Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58, p. 851–864.
- GELFAND, JM.** Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53, p. 573.
- PREY, S.** Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(Suppl. 2), p. 31–35.
- GURESHI, A.** Psoriatic arthritis and psoriasis: need for a multidisciplinary approach. *Semin Cutan Med Surg*, 2005, 24, p. 46–51.
- GOTTLIEB, AB.** Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat*, 2006 17, p. 279–287.
- CHRISTOPHERS, E.** The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24, p. 548–554.
- CARNEIRO, C., VERADINO, G., RAMOS-E-SILVA, M., CARNEIRO, S.** Psoriasis: Correlation between joint and unguis involvement, extension and duration of cutaneous disease, and quality of life. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(Suppl. 1), AB139.
- OLIVIERI, I., PADULA, A., D'ANGELO, S., CUTRO, MS.** Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol*, 2009, Suppl. 83, p. 28–29.
- GOTTLIEB, AB.** Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatolog Treat*, 2006, 17, p. 343–352.
- GLADMAN, DD., CHANDRAN, V.** Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50, p. 25–31.
- ŠTOLFA, J., ŠTORK, J.** Psoriatická artritida a psoriáza. 1 vydání, Praha: Maxdorf, 2007, s. 22–42.
- WITTKOWSKI, KM.** Clinical symptoms of skin, nails, and joints manifest independently in patients with concomitant psoriasis and psoriatic arthritis. *PLoS ONE*, 2011, 6, e20279.
- WILSON, FC.** Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2009, 61, p. 233–239.
- McGONAGLE, D.** Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, 23(Suppl. 1), p. 9–13.
- LOVE, TJ., GUDJONSSON, JE., VALDIMARSSON, H., GUDBJORNSSON, B.** Small joint involvement in psoriatic arthritis is associated with onycholysis: the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Scand J Rheumatol*, 2010, 39, p. 299–302.
- GLADMAN, DD., ANTONI, C., MEASE, P., CLEGG, DO., NASH, P.** Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(Suppl. 2), ii14–ii17.
- SOKOLL, KB., HELLIWELL, PS.** Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2001, 28, p. 1842–1846.
- RAYCHAUDHURI, SK.** Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*, 2010, 8, p. 331–334.
- BUCKLEY, C.** Mortality in psoriatic arthritis—a single-center study from the UK. *J Rheumatol*, 2010, 37, p. 2141–2144.
- GUPTA, MA., GUPTA, AK.** The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. *Acta Derm Venereol*, 1995, 75, p. 240–243.
- SCHMID-OTT, G., SCHALLMAYER, S. CALLISS, IT.** Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience. *Clin Dermatol*, 2007, 25, p. 547–554.
- CHAN, CA., GOTTLIEB, AB., LIZZUL, P.** Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist. *Nature Reviews Rheumatology*, 2011, 7, p. 588–598.
- TAYLOR, W., GLADMAN, D., HELLIWELL, P., MARCHESONI, A., MEASE, P., MIELANTS, H., CASPAR Study Group.** Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 2006, 54, p. 2665–2673.
- KAVANAUGH, AF., RITCHLIN, CT.** Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol*, 2006, 33, p. 1417–1421.
- RITCHLIN, CT.** Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68, p. 1387–1394.
- GOSSEC, L., SMOLEN, JS., GAUJOUX-VIALA, C.** European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71, p. 4–12.
- GOTTLIEB, A., NARANG, K.** Ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013, 5, p. 277–285.

MUDr. David Suchý, Ph.D.  
e-mail: suchyd@fnpiizen.cz

Fakultní nemocnice Píseň, Oddělení klinické farmakologie



# Optická koherentní tomografie s vysokým rozlišením – nová diagnostická dimenze

Vráblová M.

Jarošíková D., Faustmannová O., Vašků V.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 2, s. 114–119

## SOUHRN

V moderní medicíně posledních let je patrné směřování k minimalizaci invazivních postupů v diagnostice i terapii. Výjimkou není ani obor dermatologie.

Využití principů optické koherentní tomografie (OCT) je jednou z možností, jak neinvazivním způsobem vizualizovat struktury v epidermis, v juncční zóně a v papilární dermis.

Byly publikovány četné práce pojednávající o využití OCT v dermatologii. Výhodná je zejména v diagnostice epitelálních kožních tumorů (např. bazocelulárních karcinomů, event. aktinických keratóz). Bylo popsáno také využití této metody při zobrazení zánětlivých a bulózních dermatóz, případně parazitárních kožních onemocnění. V současné době probíhají další studie.

Na naší dermatovenerologické klinice máme od léta 2013 možnost pracovat s přístrojem Skintell, který nám byl zapůjčen firmou Agfa Healthcare. Skintell je zařízení, které využívá principů optické koherentní tomografie s vysokým rozlišením (hd-OCT) k zobrazení morfologie kůže až do oblasti střední dermis. V korelaci s klinickým vyšetřením nám umožňuje *in vivo* sledovat morfologii kožních změn a dynamiku jejich vývoje.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**optická koherentní tomografie (OCT)**  
• optická koherentní tomografie s vysokým rozlišením (hd-OCT) • neinvazivní vyšetření

## SUMMARY

Vráblová, M., Jarošíková, D., Faustmannová, O., Vašků, V. High definition optical coherence tomography – a new diagnostic dimension

In recent years modern medicine has shown advance towards minimizing of

invasive procedures in the diagnosis and therapy. Dermatology is no exception.

Using principles of optical coherence tomography (OCT) is one of non-invasive ways how to visualize the structure of the epidermis, junctional zone and papillary dermis.

There are numerous studies available that are reporting about the application of the OCT in dermatology.

This method is successfully used in diagnostics of epithelial skin tumors (e. g. basal cell carcinomas or actinic keratoses). The use of this method was also described in imaging of inflammatory and bullous dermatoses or parasitic skin diseases. Currently further studies are performed. Since summer 2013 we have opportunity to work with Skintell device that was lent us by Agfa Healthcare company. Skintell is a device which uses high definition optical coherence tomography (HD-OCT) to display the morphology of the skin up to the mid-dermis. Skintell allows us to monitor changes in skin morphology and dynamics of their development.

## KEY WORDS

**optical coherence tomography (OCT)**  
• high definitiv-optical coherence tomography (hd-OCT) • non-invasive diagnostics

V posledních letech roste zájem o neinvazivní vyšetřovací metody, které je možné využít v klinické dermatologii i v rámci výzkumných projektů. Mezi tyto metody nesporně patří dermatoskopie, z dalších také sonografie, konfokální mikroskopie, multifotonová tomografie, optická koherentní tomografie<sup>(1)</sup> a řada dalších. Každá z těchto metod má své výhody i limity. Optická koherentní tomografie (OCT) je neinvazivní vyšetřovací metoda, která byla vyvinuta v 90. letech minulého sto-

letí. Poprvé byla využita v oftalmologii k *in vivo* zobrazení struktur oka, zejména předního očního segmentu a sítnice.<sup>(2)</sup> Postupně se uplatnila také v dalších oborech – v intervenční kardiologii,<sup>(3)</sup> urologii,<sup>(4)</sup> gynekologii.<sup>(5)</sup> atd.

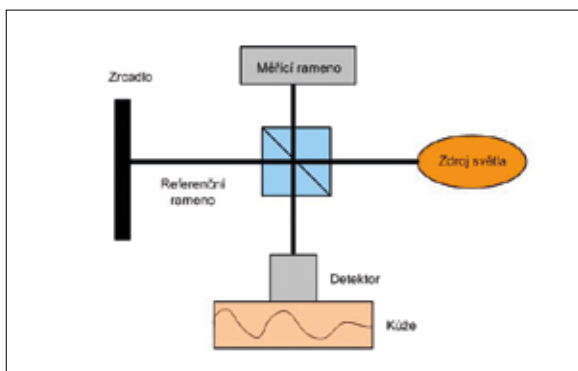
Další technický rozvoj OCT jako zobrazovací metody vedl k rozšíření jejího využití také v dermatologii. Umožňuje neinvazivní *in vivo* zobrazení morfologie kůže a sledování změn u jednotlivých patologických stavů – u kožních nádorů, ale i u zánětlivých dermatóz, případně k objektivizaci efektu topické terapie. Jedná se o metodu, která pacienta nezatěžuje a vyšetření lze kdykoliv opakovat.<sup>(6)</sup>

## TECHNICKÝ PRINCIP

Princip zobrazení tkáně OCT je obdobný ultrazvukovému vyšetření. Místo zvukových vln využívá infračervené světlo s přesně definovanou vlnovou délkou. Světelný paprsek se ve vyšetřované tkáni na základě jejích optických vlastností odráží, absorbuje, láme atd.

Jelikož rychlost šíření světla je na rozdíl od rychlosti šíření zvuku vysoká, není možné přímo elektronicky měřit rozdíl mezi vyslaným a odraženým světelným paprskem. Metoda OCT tedy využívá principu nízko-koherentní interferometrie.

Paprsek, který je vyslán ze zdroje, přechází přes polopropustné zrcadlo a je rozdělený na dvě části. Jedna část je vedena k vyšetřované tkáni, druhá část je vedena k referenčnímu zrcadlu. Po přechodu různými médii jsou obě části paprsku opět svedeny dohromady a dochází ke vzniku interference vlnění, která je následně změřena. Díky principu nízké koherence dokáže přístroj měřit interferenci odražených paprsků z různých hloubek tkáně, a tím i světelné vlastnosti v jednotlivých vrstvách (Obr. 1). Spojením a srovnáním naměřených hodnot vzniká tzv. A-scan (jednorozměrný



**Obr. 1** Schéma technického principu optické koherentní tomografie

vertikální obraz). Z jednotlivých A-scanů vzniká dalším zpracováním dvourozměrný obraz vyšetřované tkáně (B-scan).<sup>(7)</sup> Dalším technickým zlepšením byla vyvinuta optická koherentní tomografie s vysokým rozlišením (hd-OCT), která umožňuje kromě vertikálního a horizontálního obrazu získat také třírozměrné zobrazení dané oblasti, s vysokým laterálním i axiálním rozlišením (3 μm).

Je to dáno synchronizovaným pohybem čočky a optického referenčního systému („tzv. dynamic focus training“).<sup>(7, 8)</sup> Přístroj Skintell pracuje na principu hd-OCT. Využívá zdroj infračerveného světla o vlnové délce 1300 nm. Oblast kůže, kterou je přístroj schopen vizualizovat, má rozměry 1,8krát 1,5 mm, hloubka průniku tkání je cca 570 μm. Laterální a axiální rozlišení jsou 3 μm, což je hraniční hodnota pro rozlišení na úrovni buněk.

Výsledné zobrazení je v režimu vertikálním („slice mode“) a horizontálním („en-face mode“), ale přístroj umožňuje získat také třírozměrný obraz.

Systém pracuje v přímém kontaktu s kůží vyšetřované oblasti. Vzhledem k tomu, že ze povrch kůže je zvrásněná a více odráží

světlo, je potřebné použít médium, které zlepšuje optické vlastnosti kůže a snižuje povrchovou odrazivost. K tomuto slouží Skintell® optický gel. Jeho složení je podobné ultrazvukovému gelu, vyplňuje kožní póry a ostatní nerovnosti kožního povrchu.

Postup při vyšetření je následující. Ze stojanu vyjmeme sondu přístroje. Na vyšetřovací okénko sondy nanese optický gel (množství asi 10 μl). Poté sondu přiložíme na kůži a mírně zatlačíme.

Skenování automaticky začíná ve vertikálním obrazu. Interferenční signál, který při skenování vzniká, je zachycen senzorem a následně je v digitalizované podobě převeden na obrazovku počítače. Zobrazení je možné v škále šedé nebo v jiném z dalších barevných módů dle volby.

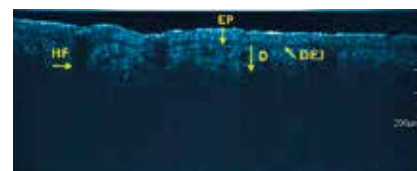
V průběhu skenování lze pomocí nožního pedálu přepínat mezi vertikálním a horizontálním zobrazením. Získaný obraz lze kdykoliv v průběhu vyšetření uložit.

Stlačením 3D tlačítka zaznamená přístroj za méně než sekundu třírozměrný obraz vyšetřované oblasti. Včetně přenosu dat do počítače trvá proces vytvoření třírozměrného obrazu, který je možno prohlížet, cca 35 sekund. Délka celého vyšetření je v rozsahu 3–5 minut.<sup>(9)</sup> (Obr. 2a, b, c)

Podrobně byly studovány korelace zobrazení kůže pomocí optické koherentní tomografie ve srovnání s klasickou histologií.<sup>(7, 10)</sup>

## VYUŽITÍ

V přehledu dále uvádíme dosud publikované zkušenosti s vyšetřovací metodou hd-OCT.



**Obr. 3** Vertikální řez kůže, EP – epidermis, D – dermis, DEJ – dermoepidermální junkce, HF – vlasový folikul

## ZOBRAZENÍ ZDRAVÉ KŮŽE

Při vyšetření metodou hd-OCT se zdravá kůže zobrazuje konstantním způsobem – v závislosti na anatomické lokalizaci a fototypu. Dle optických vlastností a odrazivosti jednotlivých struktur v kůži je vytvořen výsledný obraz v režimu vertikálním, horizontálním, případně třírozměrně.

Struktury s vyšší odrazivostí vytváří obraz s vyšší intenzitou signálu a jsou světlejší. Ve vertikálním obrazu se jako první vykresluje světlý pruh odpovídající stratum corneum. Distálně pod ním je o něco tmavší, téměř homogenní vrstva, která koreluje s viabilní epidermis. Jelikož horní dermis poskytuje více intenzivní signál než epidermis, je světlejší. Lze rozlišit také oblast dermoepidermální junkce, která odděluje epidermis od dermis. V dermis nacházíme nepravidelné tmavé dutiny nebo nepravidelné pruhy, které odpovídají krevním a lymfatickým cévám.

Intenzita signálu z hlubších partií dermis postupně klesá, vzhledem k omezené penetraci světla vícevrstevnou strukturou kůže s opticky různorodými vlastnostmi. Je možné odlišit také struktury odpovídající vlasovým folikulům a vývodům potních žláz (Obr. 3).

Při použití horizontálního zobrazení se liší uspořádání struktur a buněk v jednotlivých vrstvách. Ve stratum corneum jsou bezjaderné korneocyty seskupené do světlých ostrovů, které jsou navzájem odděleny tmavými kožními záhyby. Keratin působí jako přirozený kontrast, protože má relativně vysoký index lomu. Stratum granulosum obsahuje 2–4 vrstvy buněk. Buněčná jádra odpovídají tmavším hyporeflektivním terčíkům, které jsou obklopené světlou cytoplazmou. Stratum spinosum má pravidelnou voštinatou strukturu, která je přirovnávána k včelímu plástu (Obr. 4). Hluběji se dostáváme k oblasti dermoepidermální junkce – tmavší, hyporeflektivní oválné struktury odpovídají dermálnímu papilám a jsou obklopeny prstencem světlých buněk bazální vrstvy (Obr. 5). V dermis je pak zachycena síť kolageních vláken a krevních a lymfatických cév (Obr. 6).<sup>(8, 9, 10, 11)</sup>



**Obr. 2** Přístroj Skintell. a) hlavice přístroje, b) pipeta, Skintell optický gel



Byly publikovány práce pojednávající o využití OCT k měření tloušťky epidermis.<sup>(12, 13, 14, 15)</sup>

Další možností výzkumného využití OCT u zdravé kůže je hodnocení změn při ovlivnění různými zevními podněty,<sup>(16)</sup> a také sledování změn při stárnutí kůže, jako jsou snížení maximální tloušťky epidermis, oploštění dermoepidermální junkce, změny uspořádání kolagenních fibril v dermis atd. Výhodné je srovnání obrazů získaných OCT a reflexní konfokální mikroskopii (RCM).<sup>(17)</sup>

Obdobné možnosti využití předpokládáme také u hd-OCT. Jelikož se jedná o novou metodu, je na tomto poli prostor k dalším výzkumným projektům.<sup>(18)</sup>

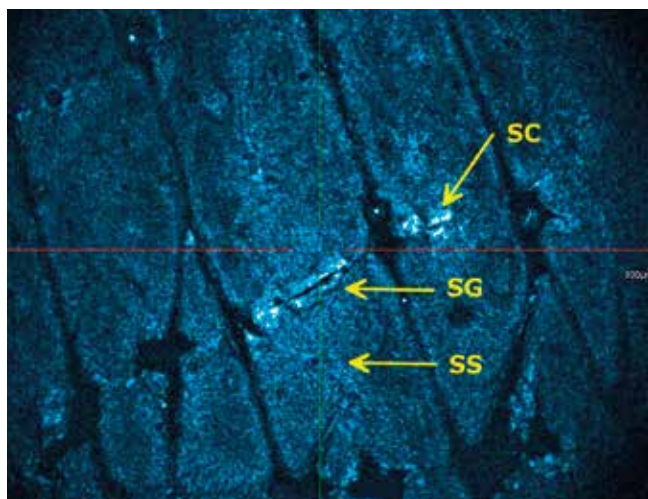
Zajímavá je například práce španělských autorů, ve které popisují korelaci zobrazení hd-OCT a RCM s histologickým obrazem zdravé sliznice dolního rtu.<sup>(19)</sup>

### AKTINICKÁ KERATÓZA

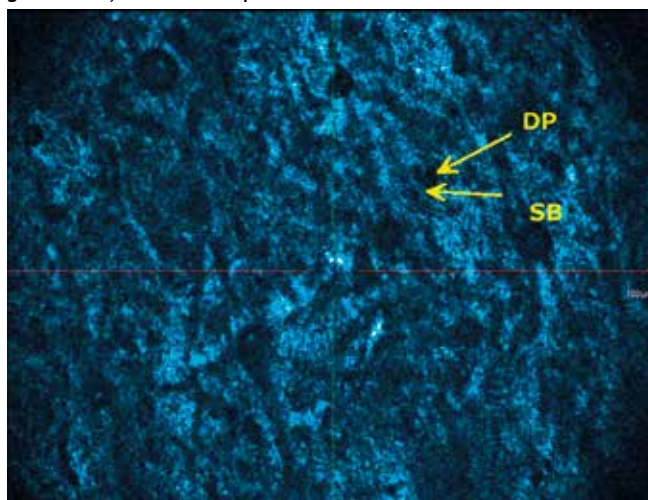
Incidence aktinické keratózy (AK) v populaci celosvětově stoupá. AK je považována za prekancerózu - u přibližně 10 % pacientů dochází v průběhu desetiletí k malignímu zvratu ve spinocelulární karcinom (SCC).<sup>(20)</sup>

Diagnostika AK je založená zejména na typickém klinickém obrazu, případně lze využít dermatoskopii. Zlatým standardem, zejména při podezření na SCC, zůstává ale histologické vyšetření. Tím, jak se postupně rozšiřují možnosti neinvazivní léčby AK, nabývá na důležitosti také neinvazivní diagnostika.

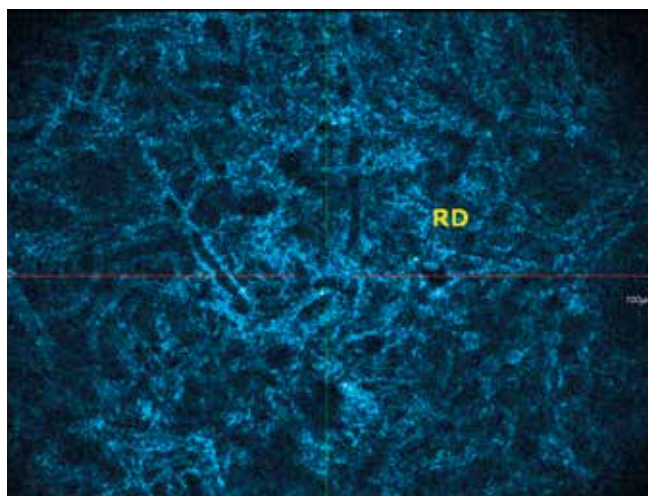
Bylo publikováno několik studií, ve kterých jsou definovány znaky typické pro zobrazení AK s využitím hd-OCT. Maierová a kolektiv ve své práci srovnávají horizontální a vertikální obraz při vyšetření hd-OCT s klasickým histologickým vyšetřením na souboru 20 lézí. Byly zjištěny následující rysy: v horizontálním („en-face“) módu se u AK zobrazují nepravidelné



**Obr. 4** Horizontální řez epidermis, SC – stratum corneum, SG – stratum granulosum, SS – stratum spinosum



**Obr. 5** Horizontální řez – epidermis, dermoepidermální junkce, SB – stratum basale, DP – dermální papila



**Obr. 6** Horizontální řez dermis, RD – retikulární dermis

praskliny ve stratum corneum, architektonické změny v uspořádání buněk stratum spinosum s následnou změnou typické voštinovité struktury, dále buněčný a jaderný polymorfismus – změny tvaru a velikosti keratinocytů a jejich jader. V horní části dermis popisují světlé nepravidelné pruhy. Ve vertikálním („slice“) módu je patrné porušení pravidelné vrstevnaté struktury ve srovnání se zdravou kůží.<sup>(21)</sup>

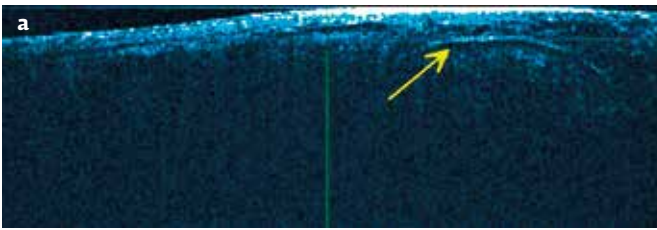
V další studii Boone a spolupracovníci také hodnotí histomorfologickou korelaci zobrazení AK s použitím hd-OCT na souboru 17 pacientů. Kromě již výše zmíněných znaků navíc popisují perivaskulární zánětlivý infiltrát v papilární dermis a obraz korespondující se solární degenerací. Zajímavá je také možnost implementace obrazu AK při RCM s nálezy v en-face módu hd-OCT.<sup>(22)</sup> Ke zhodnocení senzitivity a specifity hd-OCT v diagnostice AK budou nutné ale ještě další studie.

### NEMELANOCYTÁRNÍ KOŽNÍ TUMORY – BAZOCELULÁRNÍ KARCINOM

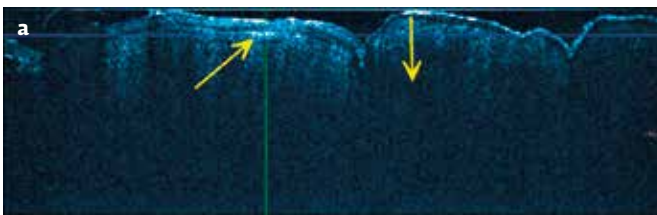
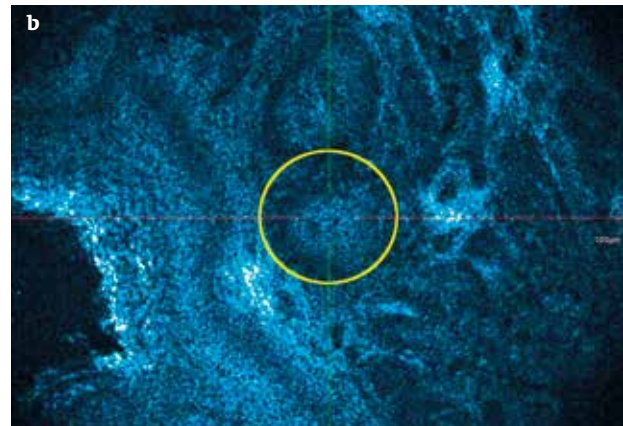
Bazocelulární karcinom (BCC) jako nejčastější maligní nádor v populaci je trvale předmětem zájmu dermatologů v rámci výzkumu i v klinické praxi. Byly testovány různé neinvazivní zobrazovací metody, které mají ulehčit a zpřesnit diagnostiku BCC. Mezi běžně dostupné a výhodné metody patří dermatoskopie. Z dalších metod jsou to například vysokofrekvenční ultrazvuk a OCT, které lze využít i k určení tloušťky nádoru. Specifita těchto metod v diagnostice BCC ale není dostatečná.<sup>(23)</sup>

S využitím techniky konvenční OCT se BCC zobrazuje jako skupení šedých nebo tmavých ovoidních struktur.<sup>(24, 25)</sup>

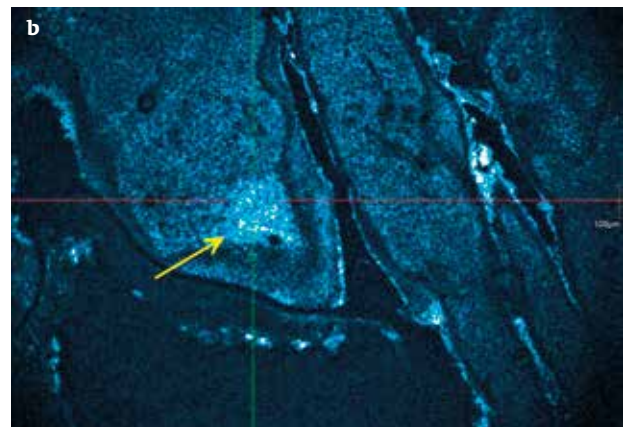
Novější metoda hd-OCT, která má lepší laterální rozlišení, umožnila podrobně specifikovat znaky BCC. Skupina německých autorů uvádí následující patologické struktury BCC:



**Obr. 7a, b** Bazocelulární karcinom, změna architektury epidermis, dilatované peritumorální cévy, shluk nádorových buněk



**Obr. 8a, b** Psoriasis vulgaris, hyperkeratóza, akantóza, dermální edém – snížena intenzita signálu z papilární dermis, parakeratóza



změna architektury epidermis, subepidermální, event. intradermální shluky nádorových buněk, které vytvářejí šedé lobulární nádorové struktury obklopené hyporeflexním lemem, peritumorální světlé reflexní stroma a hojně, dilatované, peritumorální cévy (Obr. 7a, b).<sup>(26)</sup>

Uvedené nálezy potvrzují ve své práci také Boone a kolektiv. Znak typické pro zobrazení BCC s použitím hd-OCT jsou porovnatelné s výsledky získanými vyšetřením RCM a klasickou histologií. Publikovaná data naznačují, že s použitím hd-OCT je *in vivo* možná i subklasifikace typů BCC.<sup>(27)</sup>

Srovnáním vyšetření hd-OCT a histologického vyšetření zmrazených řezů vzorků odebraných při mikrografické chirurgii bylo ale prokázáno, že vzhledem k limitované hloubce penetrace nelze metodou hd-OCT spolehlivě určit tloušťku nádoru. Masivnější sonda přístroje neumožňuje ani exaktní mapování okrajů BCC.<sup>(28)</sup>

Na základě výše uvedeného se metoda hd-OCT v současnosti jeví výhodná spíše pro potvrzení klinického podezření na BCC než pro přesné mapování okrajů nádoru a hloubky invaze.

## MELANOCYTÁRNÍ LÉZE

Konvenční OCT zobrazuje hnízda névocytů jako tmavší okrouhlé struktury, které jsou obklopeny rozšířenými a elongovanými dermálními papilami.<sup>(8)</sup>

Dosud byla publikována pouze pilotní studie, které popisuje zobrazení melanocytárních lézí metodou hd-OCT. Srovnáním dermatoskopického vyšetření, RCM a klasické histopatologie bylo zjištěno, že hd-OCT umožňuje identifikovat architektonické znaky pigmentových buněk v epidermis, dermoepidermální junkci a v horní dermis.<sup>(29)</sup>

Byly popsány také rozdíly mezi benigními a maligními melanocytárními lézemi, tyto jsou charakterizovány: poruchou pravidelného uspořádání hnízd névocytů a rozostřením hranice dermoepidermální junkce. U maligního melanomu byla navíc častěji v oblasti papilární a horní retikulární dermis pozorována difúzní a nerovnoměrná odrazivost.<sup>(30, 31)</sup> Nicméně diagnostický potenciál hd-OCT je ve vztahu k malignímu melanomu hodnocen jako nedostatečný.<sup>(29)</sup>

Hd-OCT je možné využít doplňkově k RCM vzhledem k možnosti třírozměrného

zobrazení a větší hloubce penetrace (cca 570  $\mu\text{m}$  u hd-OCT proti 250  $\mu\text{m}$  u RCM).

## ZÁNĚTLIVÉ KOŽNÍ NEMOCI

Dosud byla publikována pouze jedna pilotní studie, která popisuje korelaci dermatohistopatologických znaků zánětlivých dermatóz se zobrazením změn v epidermis a dermis, které můžeme pozorovat pomocí hd-OCT. Studii provedli Boone a spolupracovníci na 160 subjektech. Do studie byli zařazeni pacienti s následujícími nozologickými jednotkami – alergická kontaktní dermatitida, atopická dermatitida, lichen planus, erythema multiforme, diskoïdní lupus erythematoses a psoriasis vulgaris. Metoda hd-OCT umožnila identifikovat četné základní histopatologické znaky, jako jsou spongióza, akantóza, hyperkeratóza, parakeratóza, buněčné infiltráty, perivaskulární změny, dermální edém atd. (Obr. 8a, b).<sup>(32)</sup> Budou samozřejmě nutné další podrobnější studie se zaměřením na určení specifity a senzitivity zjištění pilotního projektu.

V diagnostice zánětlivých dermatóz je rozhodující klinický obraz, případně při pochybnostech doplněn histopatologick-





kým vyšetřením. Neinvazivní zobrazovací metody, jako je hd-OCT, se jeví výhodně při sledování průběhu a vývoje těchto onemocnění, případně umožňují hodnotit efekt zvolené terapie.

### PARAZITÁRNÍ KOŽNÍ CHOROBY

OCT a hd-OCT je možné využít také v diagnostice parazitárních kožních onemocnění.

Byla popsána vizualizace kožních změn a zákožky svrabové u pacientů se scabies. *In vivo* vyšetření kromě potvrzení přítomnosti parazita umožňuje sledovat podrobněji jeho anatomii, případně pohyb.<sup>(8, 33)</sup> S úspěchem byla použita metoda hd-OCT také k detekci *Demodex folliculorum*. V infundibulu vlasového folikulu se roztoči zobrazují jako skupinky světlých okrouhlých terčů. Lepší hodnocení při vyšetření poskytuje horizontální mód. Třírozměrné zobrazení umožňuje určit počet roztočů ve vyšetřované oblasti.<sup>(8, 34)</sup> Demodex může být přítomen na kůži i u zdravých jedinců, ale předpokládá se, že při vyšším počtu roztočů ve folikulu stoupá jejich patogenetický potenciál.<sup>(35)</sup> Neinvazivní diagnostika hd-OCT tedy může být přínosem v rozhodování o adekvátním terapeutickém postupu u konkrétního pacienta.

### ZÁVĚR

Zobrazovací metoda hd-OCT patří mezi novinky v diagnostických možnostech oboru dermatologie.

Přístroj Skintell pracuje na principu hd-OCT, k zobrazení vyšetřované oblasti využívá zdroj infračerveného světla o vlnové délce 1300 nm.

Vyšetření tímto přístrojem je neinvazivní a umožňuje *in vivo* vizualizovat kůži do oblasti horní až střední dermis. Laterální a axiální rozlišení je 3 μm, což je hraniční hodnota pro zobrazení jednotlivých buněk. Kromě vertikálního a horizontálního obrazu navíc umožňuje vytvořit třírozměrný snímek vyšetřované oblasti.

Dosud bylo publikováno úspěšné využití hd-OCT zejména u nemelanocytárních kožních tumorů, aktinických keratóz, parazitárních kožních onemocnění. Další pilotní studie proběhly v souvislosti s možností sledování zánětlivých dermatóz a melanocytárních lézí. Vyšetření metodou hd-OCT lze kdykoliv opakovat, nezatěžuje pacienta a je časově méně náročné například ve srovnání s RCM.

Mezi limitace této metody patří hloubka zobrazení (570 μm) a malá velikost zobrazeného pole (1,8x 1,5 mm). Vzhledem k designu sondy nelze některé anatomické

lokality vyšetřit (např. okolí očí a nosu, meziprstní prostory).

Přesto má zobrazovací metoda hd-OCT potenciál stát se významným nástrojem, který umožní redukovat invazivní diagnostiku.

Foto: archiv autorů.

Prohlášení: autorka v souvislosti s tématem článku spolupracovala s firmou AGFA Healthcare.

Firma AGFA Healthcare bezplatně zapůjčila přístroj Skintell na Dermatovenerologickou kliniku Fakultní nemocnice Brno Bohunice.

### Literatura

1. KOEHLER, MJ., LANGE-ASSCHENFELDT, S., KAATZ, M. *Non-invasive imaging techniques in the diagnosis of skin diseases*. Expert Opin Med Diagn, 2011, 5, p. 425-440.
2. GABRIELE, LM., WOLLSTEIN, G., ISHIKAWA, H., et al. *Optical Coherence Tomography: History, Current Status, and Laboratory Work*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52, p. 2425-2436.
3. BARLIS, P. *Use of optical coherence tomography in interventional cardiology*. Intervent Cardiol, 2009, 1, p. 63-71.
4. ZAGAYNOVA, EV., GLADKOVA, ND., STRELTSOVA, OS., et al. *Optical Coherence Tomography in Urology, Biological and Medical Physics*. Biomedical Engineering, 2008, p. 1241-1268.
5. ASCENCIO, M., COLLINET, P., COSSON, M., MORDON, S. *The role and value of optical coherence tomography in gynecology*. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2007, 36, p. 749-755.
6. WELZEL, J. *Optical coherence tomography in dermatology: a review*. Skin Res Technol, 2001, 7, p. 1-9.
7. GAMBICHLER, T., JEADICKE, V., TERAS, S. *Optical coherence tomography in dermatology: Technical and clinical aspects*. Arch Dermatol, 2001, 303, p. 457-473.
8. MAIER, T. *Optische Kohärenztomografie: Innovative Bildgebung in der Dermatologie*. Derm, 2013, 19, p. 146.
9. BOONE, M., JEMEC, GB., Del MARMOL, V. *High-definition optical coherence tomography enables visualization of individual cells in healthy skin: comparison to reflectance confocal microscopy*. Exp Dermatol, 2012, 21, p. 740-744.
10. BECHARA, FG., GAMBICHLER, T., STÜCKER, M., et al. *Histomorphologic correlation with routine histology and optical coherence tomography*. Skin Res Technol, 2004, 10, p. 169-167.
11. WELZEL, J. *Optical Coherence Tomography Non Invasive Diagnostic Techniques in Clinical Dermatology*. Springer Berlin Heidelberg, 2014, p. 35-40.
12. WEISSMAN, J., HANCEWICZ, T., KAPLAN, P. *Optical coherence tomography of skin for measurement of epidermal thickness by shapelet-based image analysis*. Opt Express, 2004, 12, p. 5760-5769.
13. GAMBICHLER, T., BOMS, S., STÜCKER, M., et al. *Epidermal thickness assessed by optical coherence tomography and routine histology: preliminary results of method comparison*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006, 20, p. 791-795.
14. GAMBICHLER, T., BOMS, S., STÜCKER, M., et al. *Comparison of histometric data obtained by optical coherence tomography and routine histology*. J Biomed Opt, 2005, 10, p. 440-448.
15. JOSSE G., GEORGE J., BLACK D. *Automatic measurement of epidermal thickness from optical coherence tomography images using a new algorithm*. Skin Res Technol, 2011, 17, p. 314-319.
16. WELZEL, J., REINHARDT, C., LANKENAU, E., et al. *Changes in function and morphology of normal human skin: evaluation using optical coherence tomography*. Br J Dermatol, 2004, 150, p. 220-225.
17. NEERKEN, S., LUCASSEN, GW., BISSCHOP, MA., et al. *Characterization of age-related effects in human skin: A comparative study that applies confocal laser scanning microscopy and optical coherence tomography*. J Biomed Opt, 2004, 9, p. 274-281.
18. GAMBICHLER, T., VALAVANIS, K., PLURA, I., et al. *In vivo determination of epidermal thickness using high-definition optical coherence tomography*. Br J Dermatol, 2013, 170, 3, p. 737-739.
19. GARCÍA-HERNÁNDEZ, A., ROLDÁN-MARÍN, R., IGLESIAS-GARCIA, P., et al. *In Vivo Noninvasive Imaging of Healthy Lower Lip Mucosa: A Correlation Study between High-Definition Optical Coherence Tomography, Reflectance Confocal Microscopy, and Histology*. Dermatol Res Pract, 2013, Article ID 205256.
20. SALASCHÉ, SJ. *Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol, 2000, 42, p. 4-7.
21. MAIER, T., BRAUN-FALCO, M., LAUBENDER, RP., et al. *Actinic keratosis in the en-face and slice imaging mode of high-definition optical coherence tomography and comparison with histology*. Br J Dermatol, 2013, 168, p. 120-128.
22. BOONE, MA., NORRENBURG, S., JEMEC, GB., Del MARMOL, V. *Imaging actinic keratosis by high-definition optical coherence tomography. Histomorphologic correlation: a pilot study*. Exp Dermatol, 2013, 22, p. 93-97.
23. MOGENSEN, M., NÜRNBERG, BM., FORMAN, JL., et al. *In vivo thickness measurement of basal cell carcinoma and actinic keratosis with optical coherence tomography and 20-MHz ultrasound*. Br J Dermatol, 2009, 160, p. 1026-1033.
24. MOGENSEN M., THRANE L., JØRGENSEN TM., et al. *OCT imaging of skin cancer and other dermatological diseases*. J Biophotonics, 2009, 2, p. 442-451.
25. MOGENSEN, M., JOERGENSEN, TM., NÜRNBERG, BM., et al. *Assessment of optical coherence tomography imaging in the diagnosis of non-melanoma skin cancer and benign lesions versus normal skin: observer-blinded evaluation by dermatologists and pathologists*. Dermatol Surg, 2009, 35, p. 965-972.





- 26. MAIER, T., BRAUN-FALCO, M., HINZ, T., et al.** Morphology of basal cell carcinoma in high definition optical coherence tomography: en-face and slice imaging mode, and comparison with histology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27, p. 97–104.
- 27. BOONE, MA., NORRENBURG, S., JEMEC, GB., Del MARMOL, V.** Imaging of basal cell carcinoma by high-definition optical coherence tomography: histomorphological correlation. A pilot study. *Br J Dermatol*, 2012, 167, p. 856–864.
- 28. MAIER, T., KULICHOVÁ, D., RUZICKA, T., et al.** Ex vivo high-definition optical coherence tomography of basal cell carcinoma compared to frozen-section histology in micrographic surgery: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28, p. 80–85.
- 29. BOONE, MA., NORRENBURG, S., JEMEC, GB., Del MARMOL, V.** High-definition optical coherence tomography imaging of melanocytic lesions: a pilot study. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306, p. 11–26.
- 30. GAMBICHLER, T., REGENITER, P., BECHARA, FG., et al.** Characterization of benign and malignant melanocytic skin lesions using optical coherence tomography in vivo. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57, p. 629–637.
- 31. PICARD, A., TSILIKA, K., LONG-MIRA, E., et al.** Use of high-definition optical coherent tomography (HD-OCT) for imaging of melanoma. *Br J Dermatol*, 2013, 169, p. 950–952.
- 32. BOONE, M., NORRENBURG, S., JEMEC, G., Del MARMOL, V.** High-definition optical coherence tomography: adapted algorithmic method for pattern analysis of inflammatory skin diseases: a pilot study. *Arch Dermatol Res*, 2013, 305, p. 283–297.
- 33. BANZHAF, CA., THEMSTRUP, L., RING, HC., et al.** In vivo Imaging of *Sarcoptes scabiei* Infestation Using Optical Coherence Tomography. *Case Rep Dermatol*, 2013, 5, p. 156–162.
- 34. MAIER, T., SATTLER, E., BRAUN-FALCO, M., RUZICKA, T., BERKING, C.** High-definition optical coherence tomography for the in vivo detection of demodex mites. *Dermatology*, 2012, 25, p. 271–276.
- 35. LACEY, N., DELANEY, S., KAVANAGH, K.** Mite-related bacterial antigens stimulated inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol*, 2007, 157, p. 474–478.

MUDr. Monika Vráblová  
e-mail: [monika.vrablova@fnbrno.cz](mailto:monika.vrablova@fnbrno.cz)

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Dermatovenerologická klinika

Inzerce A141005050

**MediClinic**  
nová tvář medicíny

Nestátní zdravotnické zařízení  
přijme do zaměstnaneckého poměru:

**dermatovenerologa  
do ambulance v Lounech**

**Nabízíme:**

- nástup dohodou
- nadstandardní mzdové ohodnocení
- týden dovolené navíc
- týden na vzdělávání
- 3 dny na zotavenou
- příspěvek na IŽP
- možnost ubytování

**Požadujeme:**  
VŠ, odbornou/specializovanou způsobilost  
v daném oboru

**Kontakt:**  
733 679 578, [kariera@mediclinic.cz](mailto:kariera@mediclinic.cz)



# Lupus erythematodes subacutus se současně přítomným adenokarcinomem žaludku

Palečková T.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 2, s. 120–122

## SOUHRN

Pacient dosud léčený jen pro metabolická onemocnění je v péči naší ambulance od začátku července 2013 pro projevy zprvu se jeví jako polymorfní světelná erupce. Následně ale pro zhoršení lokálního stavu a špatnou reakci na lokální terapii bylo doplněno histologické vyšetření s výsledkem lupus erythematodes subacutus. I po nasazení celkové léčby ale došlo k exacerbacím lokálního nálezu. Pro progresi anémie byl pacient vyšetřen ve spolupráci s praktickým lékařem, revmatologickou a chirurgickou ambulancí s nálezem adenokarcinomu žaludku s nutností chemoterapie a následným chirurgickým výkonem.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**autoimunitní onemocnění • lupus erythematodes subacutus • paraneoplastický projev**

## SUMMARY

*Palečkova, T. Lupus erythematodes subacutus appearing concurrently with gastric adenocarcinoma*

A patient treated so far only for metabolic diseases has been in care of our outpatient facility since July 2013 for symptoms which initially appeared to be a polymorphic photo-reactive eruption. Because the condition worsened locally and because of the adverse reaction to local treatment, a histological examination was performed, diagnosing the patient with lupus erythematodes subacutus. Even though systemic treatment was commenced, the local findings became exacerbated.

Following progression of anaemia, the patient was examined in cooperation with a general practitioner and a rheumatologic and surgical outpatient facility, diagnosing the patient with adenocarcinoma of the stomach with the necessity of chemotherapy and a follow-up surgery.

## KEY WORDS

**autoimmune disease • lupus erythematodes subacutus • paraneoplastic symptom**

## POPIS PŘÍPADU

Muž narozen r. 1942. V osobní anamnéze léčen pro hyperlipoproteinémii a hyperurikémií, operace: apendektomie, cholecystektomie, operace hypertrofie prostaty. Z farmakologické anamnézy užívá acidum acetylsalicylicum 100 mg tbl., alopurinol 100 mg tbl., arorvastatin 20 mg tbl., alergie udává na kodein. V rodinné anamnéze matka zemřela na infarkt myokardu, jinak bez pozoruhodností. Z pracovního anamnézy – důchodce, dříve pracoval jako obráběč kovů.

Pacient byl poprvé vyšetřen v naší ambulanci v rámci pohotovosti 4. 7. 2013 pro dva dny trvající svědění v oblasti ramen, paží a mírně i na předloktí. Udával práci na zahrádce za slunečného počasí bez fotoprotektivních přípravků. Zhruba týden před kožním výsevem měl kašel a užíval mukolytikum ambroxol v sirupu. Objektivně se jednalo o drobné papuly místy se splýváním v červené plochy, ojediněle s vezikulami. Službu konajícím lékařem byla diagnóza uzavřena jako v. s. polymorfní světelná erupce, v dif. dg. zvažována iritační dermatitida. K lokálnímu ošetření

byl předepsán betametazon s gentamicinem v krému a doporučena fotoprotekce. Ke kontrole se pacient dostavil 11. 7. 2013, kdy po doporučené lokální léčbě došlo k ústupu pruritu, ale papuly s červenými plochami přetrvávaly. Pro nelepšící se nález byl aplikován depotní kortikoidní preparát betametazon i. m. Lokální terapie byla změněna na měkkou pastu s kalcielem. Při další kontrole po týdně došlo k odhojení většiny popisovaných projevů na kůži. Lokálně byla doporučena dále měkká pasta s kalcielem a na noc do zhojení betametazon s gentamicinem v krému.

Přibližně po třech týdnech pacient přichází znovu pro výrazné zhoršení stavu se silným pruritem. Objektivně se jednalo v seboroické lokalitě o papuly, které místy splývaly do semicirčních obrazců v centru s hemoragickou složkou, ve kštici pak byl nález drobných papul. Pro celkově zhoršený lokální nález a urputný pruritus byla doporučena hospitalizace k celkovému vyšetření, se kterou pacient souhlasil. Byla provedena základní biochemická laboratorní vyšetření včetně krevního obrazu, vyšetření moči a stěry z krku i z nosu k vyloučení možného patologického fokusu. Z patologických hodnot jsme v biochemickém vyšetření séra zjistili hypokalcémii 3,2 mmol/l (norma 3,8–5,3 mmol/l) a hyperglykémii 7,0 mmol/l (norma 3,3–5,6 mmol/l). Ostatní hodnoty jako ionty, renální funkce, jaterní testy, kyselina močová a CRP byly v normě. V krevním obrazu byly z patologických hodnot hemoglobin 132 g/l (norma 135–170 g/l), hematokrit 0,39 l (norma 0,40–0,53 l), MCV 81 fl (norma 84–98 fl), neutrofilů 0,44 l (norma 0,45–0,70 l). Kvalitativní vyšetření moči se sedimentem bylo v pořádku. Výtěr z nosu: *Staphylococcus aureus* spp. s citlivos-

tí na oxacilin, klindamycin, cefalotin, tetracyklin, trimetoprim + sulfonamid. Výtěr z krku: *Streptococcus beta-haemolyticus* bez určení skupiny s citlivostí na penicilin a erytromycin. Na doporučení ORL konzilia byl pacientovi podán penicilin 1 tbl. á 8 h na 7 dní.

Při kontrolním odběru krve bylo zjištěno zlepšení anémie, hemoglobin se navýšil na 134 g/l (norma 135–170 g/l), MCV 81 fl (norma 84–98 fl). Další nálezy z biochemie: iontogram v normě i s úpravou hodnot kalia, po jeho předchozí substituci, glukóza 6,7 mmol/l (norma 3,3–5,6 mmol/l) – řešeno diabetickou dietou. Ve spolupráci s chirurgickým oddělením byly odebrány dva vzorky z oblasti pravého ramene a paže k dermatohistologickému vyšetření a odeslány do Biopické laboratoře Plzeň, kde histologický vzorek odečítal doc. MUDr. Lumír Pock, CSc. První excize – nález by nejlépe odpovídal benigní lichenoidní keratóze. Hypoteticky by bylo možné brát v úvahu i případný Koebnerův fenomén v místě seboroické veruky, náležející např. lupus erythematodes subacutus. Druhý vzorek – nález je podobný částce 1, v centru je však prakticky úplná nekróza epidermis, v krajích afekce nemá verukózní charakter, a tím více se blíží subakutnímu lupusu.

Po klinicko-patologické korelaci uzavíráme jako lupus erythematodes subacutus. Pacient byl na vlastní přání dimitován 8. den hospitalizace.

Dne 19. 8. 2013 přichází pacient ke kontrole do naší ambulance a byl mu také sdělen výsledek histologického vyšetření. Před zahájením léčby antimalariky bylo doplněno oční vyšetření. Oční nález odpovídal věku a nebyl kontraindikací nasazení antimalarik (hydroxychlorochin v dávce 200 mg, 1krát 1 tbl.). Doplníme vyšetření na autoprotilátky: ASLO a LATEX negativní, ANA screening pozitivní, ve kterém pozitivita SS-A a Ro-52, dále pozitivní ENA screen, dsDNA negativní.

Pro pozitivitu autoprotilátek byl pacient odeslán na revmatologii. Zde byla doplněna další vyšetření: rtg S + P s přiměřeným nálezem, rtg srovnávající ruce – zachycen skelet bez průkazných patologických i degenerativních změn, rtg nohy – lehké artritické změny v PIP a DIP kloubech bilat., rtg kyčle: koxartróza II-III bilat, odběry ANCA IF negativní, CK, LD, Ca, P, myoglobin v normě, hemoglobin 130 g/l (norma 135–170 g/l). Na revmatologii byl stav uzavřen jako v. s. SLE pouze s kožní symptomatologií.

Další kontrola v naší ambulanci proběhla 9. 9. 2013, kdy došlo k výraznému zhoršení lokálního nálezu. I přes zákaz pobytu



**Obr. 1, 2** Stav při přijetí v červenci 2013



**Obr. 3, 4** Zhojení kožních projevů



**Obr. 5, 6** Exacerbace v září 2013



na slunci strávil pacient několik hodin na zahradě, i když ve stínu. Lokálně se jednalo o splývající erytematoskvamózní ložiska, místy s mírně navalitými okraji, nejvíce v oblasti horních končetin a ramen s přesahem i na lumbosakrální oblast, erytém v obličeji s postižením nazolabiálních rýh. Hydroxychlorochin byl navýšen na 2krát 1 tbl. a současně byl aplikován depotní kortikoid-betametazon i. m. Lokálně na projevy na trupu a horních končetinách byl předepsán dexametazon v ambidermanu a hydrokortizon-butyrát v krému

na obličej a opět zdůrazněna přísná fotoprotekce. 2. 10. 2013 přichází pacient ke kontrole, kde je již patrné hojení projevů s posuny pigmentu. Pro dobrý nález snížen hydroxychlorochin na 1krát 1 tbl.

14. 11. 2013 pacient telefonicky informuje o několikadenním průjmu, projevy na těle jsou dle pacienta zhojeny, proto domlouváme vysazení antimalarik a další vyšetření u praktického lékaře.

28. 11. 2013 – pacient přichází k další kontrole, již je bez průjmovitých potíží, ale má naplánované vyšetření v chirurgické





ambulanci pro progresi anémie, a dále je objednan na kolonoskopii a fibroskopii pro nejasný nález na provedeném CT břicha, kde je popsáno cirkulární rozšíření stěny céka a colon ascendens v délce asi 9 cm s těsným vztahem k terminální kličce ilea – susp TU., patologické ložisko ventrálně od hlavy pankreatu velik. 28krát 24 mm – susp. zvětšená uzlina. Lokální nález na kůži byl t. č. zcela zhojen. Zatím poslední kontrola proběhla 30. 1. 2014, kdy pacient přinesl i zprávu z revmatologie, kde byl ten samý den na kontrole. Z laboratorních hodnot došlo k progresi anémie: hemoglobin 109 g/l (norma 135–170 g/l), MCV 70,7 fl (norma 84–98 fl). Z revmatologického hlediska jinak bez obtíží. Pacient 16. 1. 2014 absolvoval gastroscopické vyšetření, kde byl nalezen a histologicky verifikován adenokarcinom žaludku T3 N1 M0 velikosti 4krát 4 cm. Na kolonoskopii nalezeny a verifikovány pouze polypy, jinak bez průkazu patologie. Pacient je domluven na chirurgickém zákroku ve FN Motol, kterému bude předcházet chemoterapie ke zmenšení tumorózního ložiska. Kožní nález je t. č. dobrý.

## DISKUSE

Lupus erythematosus (LE) je autoimunitní zánětlivé onemocnění neznámé etiologie, které postihuje různé orgány (především pak kůži, klouby, cévy, srdce, ledviny, CNS a plíce). Postižené orgány mohou být postiženy jednotlivě či v kombinaci.<sup>(2)</sup> Etiologie onemocnění je multifaktoriální, kdy autoprotílátky poškozují struktury vlastní tkáně přímo nebo prostřednictvím imunokomplexů. Mezi faktory, které se mohou podílet na vzniku onemocnění, řadíme virové infekce (např. cytomegaloviry, herpes viry, retroviry), pohlavní hormony (estrogeny, prolaktin – více postižení u žen), genetické faktory (asociace s alelami HLA-A1, B8, DR3, DR52, DQ2, zvýšený výskyt v rodinách), abnormální imunitní regulační mechanismy, ultrafialové záření, léky (hydralazin, hydantoín, prokainamid, isoniazid, penicilamin, antikoncepce, sulfonamidy, blokátory TNF  $\alpha$  aj).<sup>(1)</sup>

Klinický obraz je rozdělen do tří forem, a to chronický kožní LE, který postihuje pouze kůži, dále systémový LE postihující vnitřní orgány a subakutní LE, který představuje intermediální klinický obraz předchozích dvou. Poměrně častý výskyt stejných klinických i laboratorních nálezů u různých forem, výskyt přechodných klinických obrazů a možnost přechodu chronického LE v systémový podporují domněnku, že kožní a systémové projevy LE představují opačné póly symptomatologie jednoho onemocnění.<sup>(1)</sup>

Subakutní lupus je fotosenzitivní nejjizvící papuloskvamózní nebo anulární dermatóza s pozitivitou anti-Ro/SSA protilátek až u 70 % nemocných, může vznikat i difúzní alopecie. Asi v 50 % může splňovat kritéria SLE, orgánové postižení (nejčastěji zánětlivé změny muskuloskeletálního systému) je zpravidla méně závažné.<sup>(2)</sup> V celkové terapii se uplatňují antimalarika, která ale nejsou vždy tak účinná jako u chronického lupus erythematosus a je nutné je kombinovat s glukokortikoidy.<sup>(3)</sup> Může být vyvolán i aplikací léků, nejčastěji: terbinafin, hydralazin a prokainamid. Obecně má subakutní lupus lepší prognózu než SLE, ale je třeba být na pozoru u pacientů s renálním onemocněním.<sup>(5)</sup> U žen s pozitivitou anti-Ro/SSA se mohou narodit děti s neonatálním lupus erythematosus a vznikem kongenitální arytmie.<sup>(4)</sup>

Výzkum tohoto onemocnění v posledních letech pomáhá objasnit nové aspekty patologie lupus erythematosus, který zahrnuje genetické asociace a poruchy imunoregulačních mechanismů. Díky tomuto výzkumu směřuje vývoj léčby k možnému využití cílených protilátek proti buňkám, které poškozují vlastní tkáně organismu při lupus erythematosus.<sup>(9,10)</sup>

Lupus erythematosus subacutus je také popisován jako paraneoplastický syndrom, a proto by měly být vyhledávány skryté malignity u pacientů, kteří nereagují na konvenční terapii (nejčastěji u bronchiálního karcinomu a karcinomu prsu, ale také u karcinomu žaludku, dělohy, jater, laryngu, a stejně tak byl zaznamenán i u lymfomů).<sup>(6,7,8)</sup>

## ZÁVĚR

Kazuistika má poukázat na původně zdánlivě banální kožní diagnózu, za kterou bylo ukryto závažné kožní, následně i onkologické onemocnění s nutností mezioborové spolupráce a pravidelných kontrol a samozřejmě i psychologické podpory u pacienta, který se doposud cítil naprosto zdráv.

Z dostupné literatury a vyhledaných článků v odborných časopisech může být LE subacutus ve velmi vzácných případech i paraneoplastickým projevem, po kterém je třeba pátrat při nedostatečné odpovědi na celkovou terapii a častých recidivách onemocnění, což je nejspíše i případ pacienta popisovaného v kazuistice.

Prohlášení: fotodokumentace ke kazuistice publikována po souhlasu pacienta.

## Literatura

1. **CETKOVSKÁ, P., a kol.** *Kožní změny u interních onemocnění.* Praha: Grada, 2010, s. 111–112.
2. **ŠTORK, J., et al.** *Dermatovenerologie.* Praha: Galén, 2013, s. 219–225.
3. **BRAUN, F., a kol.** *Dermatológia a venerológia.* Martin: Osveta, 2001, s. 667–680.
4. **WOLFF, K., et al.** *Fitzpatrick's Color atlas and synopsis of clinical dermatology.* Mc Graw Hill education, 2013, p. 332–343.
5. **RÖCKEN M., SCHALLER M., SATTLER E., BURG-DORF W.** *Color Atlas of Dermatology.* Stuttgart-New York: Thieme, 2012, p. 188–190, 308.
6. **VIKTORINOVÁ, M., DITRICHOVÁ, D.** *Kožní projevy interních chorob.* Int Med praxi, 2005, 5, s. 242–249.
7. **VIKTORINOVÁ, M., DITRICHOVÁ, D.** *Specifické a nespecifické dermatomy interních onemocnění č. 1 a č. 2.* Dermatol Praxi, 2008, 2, s. 55–59; s. 144–148.
8. **KUHN, A., STICHERLING, M., BONSMANN, G.** *Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus.* JDDG Academy, 2007, 5, p. 1124–1140.
9. **KUNZ, M.** *Lupus erythematosus part I: Epidemiology, Genetics and Immunology.* JDDG Academy, 2013, 8, p.709–720.
10. **WENZEL, J., BIEBER, T., UERLICH, M.** *Systemische therapie des kutanen Lupus erythematosus.* JDDG Academy, 2003, 9, p. 694–704.

MUDr. Tereza Palečková

e-mail: paleckova.t@seznam.cz

Oblastní nemocnice Kladno a. s., Kožní oddělení



# Česká dermatovenerologie v samostatném státě (1918–1939) a kožní klinika v Praze

Kružicová Z.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 2, s. 123–126

Vznik samostatného československého státu v říjnu 1918 po skončení I. světové války byl historickým přelomem v životě našich národů. Československo si během dvaceti let své existence získalo v Evropě postavení vyspělého kulturního státu. Státní samostatnost přinesla i řadu pozitivních změn pro naše školství a zdravotnictví.

Zásadně se změnilo i postavení pražských univerzit. Z jejich názvu zmizelo jméno Ferdinanda (Karlo-Ferdinandova univerzita), připojené v období pobělohorském. 19. 2. 1920 vyšel zákon o vztahu obou univerzit, který stanovil, že pouze česká univerzita je pokračovatelkou starobylého učení Karlova s právem nazývat se Karlovou univerzitou, zatímco druhá se stala pouhou Německou univerzitou v Praze.

V oblasti organizace zdravotnictví vyšly v letech 1920 a 1922 zákony, které převáděly péči o všechny zdravotní záležitosti, dosud obstarávané obcemi v samostatné i přenesené působnosti, do státní správy. Ve zdravotnickém ústavnictví nedošlo k zásadním změnám, vedle ústavů státních a městských nadále existovaly ústavy soukromé, patřící různým institucím a jednotlivcům. Počet nemocnic v republice stoupal, i když jejich počet stále nebyl dostatečný. Proto byly budovány nové nemocnice. Například v letech 1926–1934 bylo vybudováno několik nových pavilónů v Nemocnici Na Bulovce, která v roce 1938 disponovala 1384 lůžky, nebo roku 1922 byla postátněna vinohradská nemocnice tak, že měla v roce 1938 584 lůžek. Praha měla v té době něco kolem 900 000 obyvatel a předpokládala se potřeba 5–12 lůžek na tisíc obyvatel, čímž nadále chyběla nemocniční i klinická lůžka i díky tomu, že specialisté v nemocnicích Na Bulovce či vinohradské přitahovali pacienty z celé země. Na sklonku roku 1938 (12. 11.) vydalo ministerstvo zdravotnictví výnos, který se poprvé snažil centrálně regulovat příliv pacientů do pražských nemocnic. Praha

byla rozdělena na tři rajóny: Bulovka byla určena pro sever, vinohradská nemocnice pro východ a všeobecná nemocnice pro západ.

Postavení Karlovy univerzity se také změnilo tím, že přestala být jedinou univerzitou ve státě. V lednu 1919 byla založena univerzita v Brně, v červnu 1919 univerzita v Bratislavě. Pražská lékařská fakulta, podobně jako ostatní fakulty Karlovy univerzity, přispěla významnou měrou k tomu, že nové univerzity mohly brzy zahájit činnost tím, že pro ně uvolnila ze svých řad příslušné odborníky, jako tomu bylo například na brněnské dermatovenerologické klinice.<sup>(1)</sup>

## KLINIKA PRO CHOROBY KOŽNÍ A VENERICKÉ V BRNĚ A JEJÍ PŘEDNOSTA PROF. ANTONÍN TRÝB (1884–1960)

Přednostou brněnské nově zřízené Kliniky pro choroby kožní a venerické se stal – a byl jím s přestávkou za okupace až do roku 1956 – jeden z asistentů Janovského kliniky – Antonín Trýb (1884–1960), který se věnoval zejména histopatologii kůže. Kromě toho byl Trýb v letech 1927–1928 děkanem lékařské fakulty Masarykovy univerzity; za okupace v roce 1942 byl zatčen, vězněn, později propuštěn a penzionován, poté opět reaktivován v květnu 1945. V letech 1950–1952 byl prorektorem Masarykovy univerzity, v letech 1952–1953 opět děkanem lékařské fakulty zmíněné univerzity a od roku 1956 ředitelem laboratoře biochemie kůže lékařské fakulty v Brně. V květnu 1958 odešel do důchodu. Vedle své kariéry dermatovenerologické proslul i jako spisovatel, od dob studií publikoval básně a jeho literární tvorba vyvrcholila v roce 1953 historickým románem Císař chudých.<sup>(2)</sup> Spektrum dermatovenerologických onemocnění v té době tvořila hlavně mikrobiální a plísňová onemocnění kůže, tu-

berkulóza kůže reprezentována vulgárním lupusem a spojená se sociálními a společenskými dopady. I v tomto časovém období se vyskytovaly případy těžkých erytrodermií, neléčitelných puchýřnatých chorob, rozsáhlých dekubitů, pro které byl na kožní klinice v Brně zaveden po Hebrově vzoru speciální způsob ošetřování – tzv. vodní lůžka, umožňující celotělovou aplikaci různých stav upravujících roztoků a přípravků, jakož i snadnější manipulaci s pacientem. Společensky významné a zdravotnický závažné bylo epidemické šíření pohlavních chorob, které byly sice v dané době diagnostikovatelné jak mikroskopicky, tak sérologicky, nicméně stále léčebně obtížné ovlivnitelné. V případě syfilisu bylo nové a přínosné zavedení salvarsanu do terapie, s čímž měl Trýb zkušenosti získané za pobytu v Hamburku, a v praxi aplikované již v Praze. U kapavky přetrvávaly stále výplachy genitálního traktu antiseptickými roztoky a později se praktikovala populudová léčba genovakcínami. Vzhledem k velice omezeným možnostem léčení a prevence přenosu byla pohlavním chorobám věnována maximální intenzita zdravotně-osvětové, publikační i přednáškové činnosti jak v rámci lékařských institucí, tak i v laické veřejnosti a armádě. Prof. Trýb publikoval práci *Kožní a venerické choroby v sibiřské armádě*. Na sjezdu Ligy červených křížů přednášel *Metody populárního poučování, organizace tohoto poučování a výsledky*, přednášel i na V. světovém kongresu o sexuální výchově v Brně v roce 1932. Byl zakládajícím a aktivním členem Společnosti pro potlačování pohlavních chorob. Založením společnosti se vytvořily podmínky pro šíření dermatologických poznatků v lékařství, zejména mezi dermatology, a to hlavně vydáním Trýbovy učebnice *Praktická dermatologie I.–V.* (Praha 1937, 1941, 1949, 1950, 1953) a *Choroby sexuální a venerické I. a II.* (Praha 1925 a 1928), kterou velmi kladně hodnotil

prof. Gawalowski ve své rozsáhlé recenzi: „Autor doveďl přiblížit praktikovi patologicko-anatomický a patogenetický podklad kožních chorob způsobem velmi šťastným. Ještě větší zásluhu si však získal nevděčným pokusem zastavit záplavu speciálních léků vychvalovaných praktikovi většinou reklamou otevřenou i skrytou, jako léky specifické pro jednotlivé choroby. Postavil proti tomu jednoduchou logicky zdůvodněnou a fyziologicky citěnou recepturu magistraliter.“ V roce 1949 vydává Trýb informační leták *Zbytečné choroby* a pokládá za velmi pozitivní existenci Zákona o potlačování pohlavních chorob z roku 1922.<sup>(3)</sup>

Při příležitosti 50. narozenin přednosty dermatologické kliniky Masarykovy univerzity v Brně vyšel v České dermatologii článek o oslavenci. Autor článku píše: „Věda, umění, politika – tři mety lidských snah... Kdo z dnešních lidí může být zároveň i dobrým vědcem i umělcem i politikem? Byti však umělcem s dobrou politickou orientací, nebo politikem s vědeckou průpravou či vědcem s uměleckým založením, i toho jest tolik, že to stačí k vyplnění životního úkolu, a je jen málo těch, kterým se to podaří! Dobrý kliník, má-li to někam dopracovati, musí býti aspoň trochu umělcem. Osobnost Trýba nebyla by podána celá, kdybychom nevzpomněli jeho tvorby básnické a prozaické. Ať již kdokoli – literární kritik či medicus – bude posuzovati dílo A. Trýba z té či oné stánky, vždy narazí na obě složky – vědu a poezii – úzce spojené u něho v jediný harmonický celek. Kromě vědeckých prací, napsal ještě celou řadu knih a brožur populárně vědeckých, přednáší rád pro širší veřejnost jak v Brně, tak i v malých městech moravských a je účasten všeho kulturního dění mladé brněnské univerzity a uměleckého života moravského. Redakce České dermatologie přeje se mnou prof. Trýbovi, aby svou druhou padesátku prožil neméně bohatě a krásně jako tu první, kterou má právě za sebou.“<sup>(4)</sup>

### STUDENTSKÝ ŽIVOT NA KARLOVĚ UNIVERZITĚ PO I. SVĚTOVÉ VÁLCE

Ve způsobu klinické výuky na pražské lékařské fakultě nedošlo k významným změnám, protože v podstatě zůstal v platnosti rigorózní řád z roku 1903.

Počet posluchačů v prvých poválečných letech výrazně stoupl na české i německé univerzitě, zejména díky tomu, že se na studia hlásili i staří abiturienti po návratu z války. Na české fakultě bylo v zimním semestru 1920 zapsáno 2812 posluchačů, na německé 1656 studentů. Poté postupně jejich počet klesal zejména v souvislosti s vybudováním univerzit v Brně a Bratislavě. Ve 30. letech dochází ale opět ke zvýšení počtu studentů, zejména na české fakultě, na které bylo v roce 1936 zapsáno 3100 posluchačů. Vzrůstající

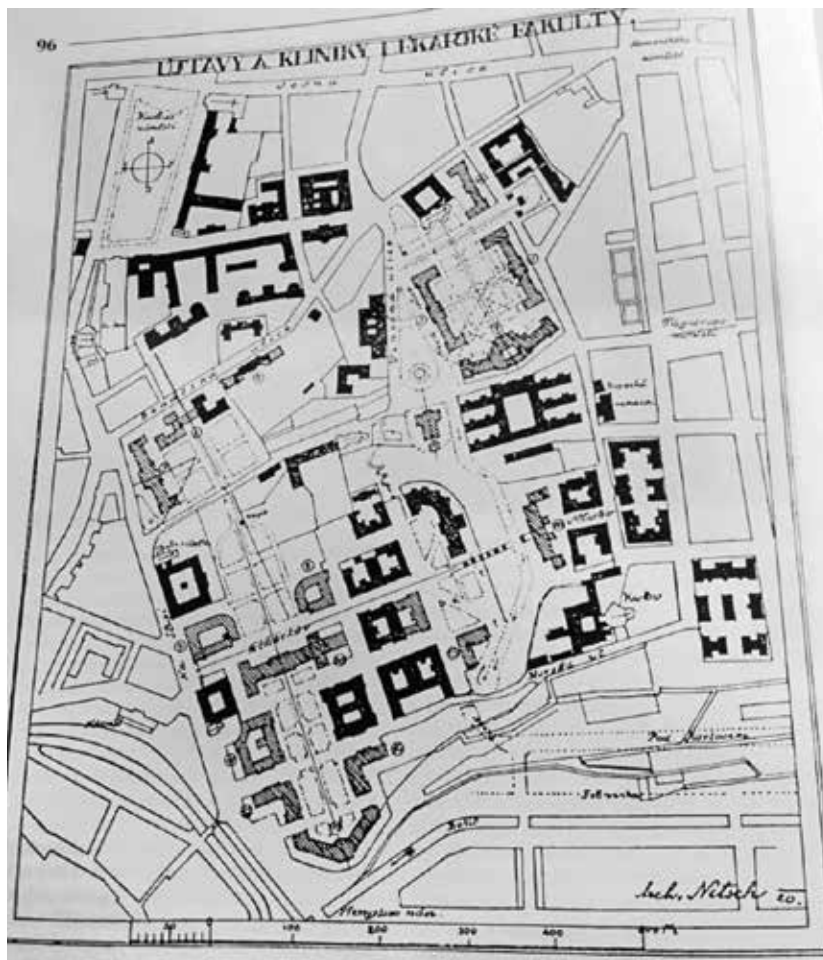
počet studentů nebyl však doprovázen odpovídajícím růstem klinických lůžek, jak v roce 1935 poukazoval například prof. Prusík – že počet interních lůžek ve všeobecné nemocnici stoupl o 25 %, zatímco počet posluchačů stoupl o 300 %. Prof. Hynek v roce 1938 vážně varoval před rozrůstajícím se způsobem studia medicíny „in absentia“.

Přeplněnost poslucháren byla kritizována i studenty. Věstník českých lékařů otiskl v roce 1929 projev medika J. Surového na valné hromadě Spolku českých mediků, v němž jsou konkrétně vypsány nedostatky a závady jednotlivých klinik. Například I. interní klinika měla kapacitu 150 osob, ale výuku zde mělo v zimním semestru 1927–1928 absolvovat 356 mediků a v letním semestru 1928 dokonce 443 mediků, což znamená, že pro dvě třetiny mediků nebylo v posluchárně místo. Posluchač, který se několikrát neúspěšně „pokoušel pro sebe urvat místo, přestane chodit na přednášku“.<sup>(1)</sup>

### DALŠÍ STAVEBNÍ A ÚSTAVNÍ VVOJ ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE NA KARLOVĚ UNIVERZITĚ

V novém státě došlo k budování nových ústavů či klinik (Obr. 1). Nejinak tomu bylo i v oblasti dermatovenerologie na pražské lékařské fakultě.

**ÚSTAV PRO SEXUÁLNÍ PATOLOGII**  
V roce 1919 založil prof. Ferdinand Pečírka (1869–1922) na dermatovenerologické klinice Ústav pro sexuální patologii, v jehož čele stál do roku 1921. Po jeho smrti byly zbytky zřízovaného ústavu uloženy na dermatologickém oddělení polikliniky. V roce 1934 byl prozatímní správou ústavu jmenován prof. Josef Hynie (1900–1989), který jej přemístil zpět na českou dermatologickou kliniku do všeobecné nemocnice a jehož přednostou byl až do roku 1974. Tento ústav je považován za nejstarší sexuologický ústav na světě.



Obr. 1 Plán na dostavbu areálu klinik a teoretických ústavů české lékařské fakulty z roku 1920





Prof. Hynie byl velmi aktivním dermatovenerologem, zabývajícím se zejména problematikou sexuální výchovy. Byl asistentem a od roku 1931 docentem na klinice prof. Šambergera. V roce 1923 přednesl a publikoval přednášku „Historie a způsoby boje proti pohlavním chorobám v Anglii“. V rámci akce královny Viktorie „Jak zabránit šíření pohlavních chorob“ byl Hynie oceněn za závěr svého příspěvku, že: „Nejlepší prevencí šíření pohlavních chorob je včasná a dokonalá sexuální výchova.“<sup>(3)</sup>

V roce 1924 byly schváleny stavební plány Ing. arch. Kysely na přístavbu české dermatologické kliniky prof. Šambergera. Při schvalovacím řízení bylo ovšem oprávněně poukazováno na to, že nekoordinované přístavby a zvětšování pavilónů v areálu nemocnice vedou k celkovému zhoršení situace tím, že mezi pavilóny ubývá prostoru, vzduchu a světla. Dermatologický pavilón byl v roce 1925 prodloužen o 10 metrů směrem k západu ve všech podlažích a byla k němu vybudována přístupová lávka.<sup>(4)</sup>

Z června 1928 byla datována žádost o zřízení poradny pro veneriky na klinice prof. Šambergera, která byla povolena již v červenci téhož roku.<sup>(5)</sup>

## NÁSTUPCE PROF. JANOVSKÉHO – FRANTIŠEK ŠAMBERGER (1871–1944) A DALŠÍ VÝVOJ DERMATOVENEROLOGIE V MEZIVÁLEČNÉM OBDOBÍ

Po smrti prof. Janovského se jeho nástupcem v čele pražské české dermatovenerologické kliniky stal jeden z jeho asistentů, František Šamberger (1871–1944) (Obr. 2). František Šamberger se narodil 12. února 1871 v Koutě na Šumavě, maturoval v roce 1890 na gymnáziu v Domažlicích a titul MUDr. získal v červnu 1896 na české lékařské fakultě.

Od konce června 1896 pracoval jako externista chirurgického oddělení všeobecné nemocnice, od října téhož roku působil jako vojenský lékař v Josefově. V letech 1898–1900 byl externistou polikliniky, na což navázal jeho studijní pobyt v roce 1900 ve Vídni na gynekologické a chirurgické klinice. Od 1. 9. 1900 již působil jako sekundář všeobecné nemocnice na kožním a očním oddělení a od 1. 10. 1901 se stává asistentem na kožní klinice prof. Janovského. Z dermatovenerologie byl Šamberger habilitován 16. 9. 1905, vedl soukromou praxi na Václavském náměstí a od roku 1907 byl primářem dermatovenerologického oddělení nemocnice milosrdných bratří v Praze Na Františku, poté působil jako ordinář a od roku 1911 jako



Obr. 2 František Šamberger (1871–1944)

primář kožního oddělení nemocnice na Vinohradech. 29. 5. 1911 mu byl udělen titul mimořádného profesora, 19. 9. 1914 titul skutečný mimořádný profesor a 2. 9. 1918 titul řádný profesor dermatovenerologie. V roce 1918 se stává přednostou kliniky chorob kožních a pohlavních na Karlově univerzitě, kterou vedl 21 let až do svého odchodu na odpočinek 28. 2. 1939. Obdržel jihoslovanský řád sv. Sávy III. třídy, bulharské čestné vyznamenání Červeného kříže a byl členem Výboru pro budování Lékařského domu.<sup>(6)</sup>

Z doby, kdy jako mladý lékař procházel různými odděleními nemocnice, se traduje historika, která ukazuje, jak se i tehdy dávaly ostatní obory na dermatovenerologii s despektem. Šamberger působil delší dobu u Thomayera na poliklinice. Když mu oznámil, že se chce věnovat kožním a pohlavním nemocem, usmál se jeho dočasný šéf Thomayer a ironicky prohodil: „Člověče, vždyt vám žádná pořádná matka dceru nebude chtít dát.“ Byl to žert, či skutečný Thomayerův názor?<sup>(7)</sup>

Šamberger po experimentálních pracích z endokrinologie věnoval svůj vědecký zájem především patogenezi mnoha kožních onemocnění (psoriáze, ekzémům, kopřivce a jiným), vyzdvihl úlohu lymfatického systému při patogenezi kožních chorob. Vypracoval vlastní systém klasifikace kožních nemocí, který později doplnil a přepracoval. Vytvořil místo dosud převážně užívaného systému patologico-anatomického systém patogenetický. Vycházel ze zásady, že napřed je poškozena funkce, teprve poté se mění tkáň.

Šamberger měl velké zásluhy o českou dermatologii a venerologii i o spolkový lékařský život. Byl členem mnoha lékařských spolků tuzemských: Spolku lékařů českých, čestným členem Spolku českých mediců, České dermatologické společnosti, České balneologické společnosti, dále byl členem i mnoha zahraničních spolků a společností, například ve Švédsku, Dánsku, Jugoslávii, Itálii, Bulharsku, Německu, Rumunsku, Francii, Rusku a Polsku (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne) i členem společnosti Interstate Postgraduate Medical Association. Díky jeho mezinárodním stykům čile kvetla spolupráce tuzemských a zahraničních dermatovenerologů. Díky svým kontaktům s prof. Almkvistem,<sup>(8)</sup> zakladatelem švédských Acta Dermatovenerologica, se stal prof. Šamberger spoluredaktorem tohoto časopisu, a tím umožnil českým dermatovenerologům navázat a udržovat kontakt se švédskými kolegy.

Byl nesmírně aktivní při organizování odborného a spolkového života. Spolu s Ladislavem Haškovicem a Vítězslavem Janovským založil v roce 1918 Československou společnost pro potírání chorob pohlavních, a zákonem č. 241 z roku 1922, jehož byl hlavním iniciátorem, byla předstížena i cizina. Jeho pojetí venerických chorob jako sociálně lékařského problému výrazně přispělo k zintenzívnění protivenerického boje u nás, do čela kterého se postavil. Vydal i knížku věnující se sexuální výchově mládeže.

Pěstování každého vědního oboru potřebuje také zázemí, kde se sdělují zásadní výsledky a v diskusi se hodnotí jejich kvalita. Tak vznikla Československá společnost dermatovenerologická, u jejíhož zrodu Šamberger stál, a v letech 1925–1940 byl po dobu 15 let jejím předsedou. Rovněž stál u zrodu Svazu slovanských dermatologů v roce 1929.

Intenzivní vědecká práce a výměna nabytých poznatků z našeho oboru a jejich zveřejňování si žádaly přirozené publikační možnosti. A tak Šamberger záhy založil, ve spolupráci s prof. Janovským, v roce 1919 odborný časopis Česká dermatologie, jejímž šéfredaktorem byl od konce I. ročníku po dobu 39 let prof. Trýb a Šamberger se aktivně podílel na redakční práci. Dodnes je tento měsíčník základem postgraduálního vzdělávání československých dermatovenerologů.

## ROZŠÍŘENÍ DERMATOVENEROLOGICKÉ KLINIKY POD VEDENÍM PROF. ŠAMBERGERA

Když v roce 1918 přejímal prof. Šamberger kliniku prof. Janovského, dostal ústav, který již nevyhovoval potřebám doby (jed-



na ambulance, sérologická a histologická laboratoř, světloléčebná místnost, knihovna v kanceláři přednosta). Nestačili ani lékaři, ani místnosti. Šamberger se tehdy obklopil novými silami a prosadil stavbu nového křídla. Postupně vznikl ústav s oddělením světloléčebným, kosmetickou ambulancí, dobře fungující sérologickou laboratoří s čilým provozem, mykologickým oddělením a konečně i sexuologickou ordinací. Nebylo ale snadné pro všechna tato místa nalézt vhodné síly. Šamberger se proto obklopil řadou schopných lékařů, díky nimž udržel a dále vyvíjel moderní kliniku a s energií sobě vlastní prosadil výstavbu nového křídla.

Sám Šamberger byl žákem prof. P. G. Unny (1850–1929), slavného německého dermatologa, patologa a chemika, který v roce 1882 zavedl ichtyol do terapie kožních nemocí a v roce 1849 vydal klasické dílo *Die*

*Histopathologie dern Hautkrankheiten*, a proto Šamberger umožnil i svým podřízeným (prof. Trýb, prof. Hübschmann) nabýt u tohoto velikána dermatologické zkušenosti. Prof. Hübschmann vzpomínal na plný provoz všech tří pater Šambergerovy kliniky a uvědomoval si, jak bylo vše zaměřeno ve prospěch vědy i nemocných.

### Literatura

1. HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P., BRÍZA, J. *Dějiny všeobecné fakultní nemocnice v Praze 1790–2010*. Praha, 2011, s. 114–140.
2. HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P. *BSPLF, díl II. L-Ž.*, Praha 1993, s. 335–336.
3. ZÁHEJSKÝ, J. *Obor dermatovenerologie v poválečných obdobích po 1. a 2. světové válce*, ČLČ, 2011, 150, s. 112–113.

4. JANDA, J. Prof. MUDr. Antonín Trýb. *Česká dermatologie*, 1934, 15. ročník, 2. sešit, s. 33–35.

5. ZÁRUBA, F. *Všeobecná nemocnice v Praze a historie kožních klinik*. Čs. Dermatologie, 1994, 69, s. 162–164.

6. HLAVÁČKOVÁ, J., SVOBODNÝ, P. *BSPLF, díl II. L-Ž.*, Praha, 1993, s. 303–304.

7. JIRÁSKOVÁ, M. *Česká dermatologie přelomu 19. a 20. století*, Referátový výběr z dermatovenerologie, 1/2010, s. 9–14.

8. Johan Reinhold Almqvist (1869–1945) studoval ve Stockholmu filosofii a poté medicínu, promoval v roce 1903. V roce 1913 byl na Karolinském institutu jmenován profesorem syfilidologie a v roce 1927 profesorem dermatologie a syfilidologie. Věnoval se zejména venerickým nemocem – léčbě ženské kapavky, patologii syfilis a její léčbě, ulcus molle. Stál v čele sociálních reforem v boji s pohlavními nemocemi ve Švédsku. In FISCHER, I. *Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte der letzten fünfzig Jahre*, Vídeň, 1933, S. 23–24.



# 10<sup>th</sup> EADO

## European Association of DermatoOncology

Vojáčková N.

Kongres Evropské asociace dermatologické onkologie EADO se konal ve dnech 7.-10. 5. 2014 v litevském hlavním městě Vilniusu. Sešli se zde všichni zájemci o problematiku kožních nádorů z řad dermatologů, onkologů, radiologů a chirurgů nejen z Evropy, ale z celého světa. Přednášky byly mezioborové, interaktivní. Součástí kongresu byly také zajímavé kurzy: kurz dermatoskopie a základy chirurgie – pig foot training, které byly beznadějně obsazené.

Velká část přednášek byla zaměřena na melanom a jeho léčbu. Presentována byla řada ukončených i probíhajících studií se slibnými výsledky. Ze srovnání B RAF inhibitorů, v praxi již používaného vemurafenibu a novějšího dabrafenibu, vyplývá, že dabrafenib není na rozdíl od vemurafenibu fotosenzitivní, ale vyvolává febrilní reakce a působí příznivě na mozkové metastázy. Byly provedeny studie se zaměřením na kvalitu života pacientů, kterou tato léčba zlepšuje. V prezentaci Vemurafenib u dětí nás prof. Hauschild seznámil s probíhající studií podávání vemurafenibu u dětí od 12 do 17 let s melanomem ve stadiu III-IV. Do studie bylo dosud celosvětově zařazeno 27 dětí s B RAF pozitivní mutací bez průkazu mozkových metastáz. Studie z poslední doby se zaměřují na nové možnosti léčby, kombinaci inhibitorů. Prof. Shadendorfová prezentovala studii kombinované léčby B RAF inhibitorem (dabrafenib) a inhibitorem MEK (trametinib). Předpokládá se synergické působení těchto inhibitorů a pozitivní léčebná odpověď byla zaznamenána i u předchozí rezistence při monoterapii vemurafenibem. Kombinace prodlužuje dobu přežití a snižuje indukci sekundárních nádorů. Běží i porovnávací studie s dabrafenibem + placebo nebo vemurafenibem v monoterapii. Přednáška Vemurafenib update byla zaměřena na pokračování výzkumu

vemurafenibu ve smyslu sledování bezpečnostních dat a monitoraci vedlejších účinků, především závažných, kam se řadí spinocelulární karcinom, keratoakantom, rash, alterace jaterních funkcí, přičemž incidence jiných sekundárních nádorů se zdá být nízká.

Druhý den pokračovaly přednášky v několika paralelních sekcích. V sekci biologie melanomu a signální cesty se přednášející zabývali výsledky kombinované terapie – imunoterapie a cílené léčby, například kombinace ipilimumabu a vemurafenibu, u které byla zaznamenána zvýšená hepatotoxicita, kombinace B RAF inhibitorů a MEK inhibitorů. NRAS mutace byla spojena s vyšším věkem, vyšší expozicí UV záření, větší tloušťkou nádoru. Mutace RAS vede k iniciaci melanomových onkogenů. Další zajímavý blok byl věnován kožním nežádoucím účinkům a strategii jejich léčby. Nejznámější a nejvíce zdokumentované jsou anti EGFR (erlotinib, gefitinib, cetuximab). Kožní toxicita je na dávce závislá reakce, zahrnující zánět pilosebaceózní jednotky, alteraci kožní bariéry a ovlivnění kožních adnex. Papulopustulózní exantém může být 1.-4. stupně, vyskytuje se u více než 80 % pacientů, je monofonní, svědí a pálí a výrazně ovlivňuje kvalitu života pacientů. Nejdůležitější je správná a včasná edukace nemocných, prevence a léčba symptomů. Prevence zahrnuje používání emoliencií, fotoprotekci, vynechání alkoholu, horké koupele a dalších provokujících faktorů. Léčba je dle stupně postižení lokální: emoliencia, kortikosteroidy, antiseptika a antibiotika. Při vyšším stupni postižení je nutná léčba celková: minocyklin 100 mg 1krát denně, doxycyklin 100 mg 2krát denně. U 20-30 % pacientů se v prvních třech měsících objeví xeróza kůže, kterou je třeba ošetřovat emoliencií, kortikosteroidy a antiseptiky za dodržování režimových opatření. Deset

až třicet procent pacientů má paronychia v prvních dvou měsících, postihující jeden nebo více prstů, zánět je aseptický, sekundárně dochází k superinfekci, subjektivně bolí. V léčbě se používají kortikosteroidní a antibiotická externa, případně antibiotika celkově. Granulace léčíme krytalizací nebo chirurgicky. Pozdním nežádoucím účinkem je alopecie, kterou léčíme lokálně minocyklinem a kortikosteroidy. Slizniční změny ve smyslu mukozitidy a aftů léčíme výplachy, kortikosteroidy a anestetiky.

U anti MEK inhibitorů je situace podobná, brzkým nežádoucím účinkem je papulopustulózní exantém, pozdní nežádoucí účinky jsou paronychia, fisury, ragády, xeróza, změny vlasů a pruritus. Prevence a léčba jsou obdobné. U B RAF inhibitorů dochází k výsevu exantému, projevuje se výraznou fotosenzitivitou, objevují se změny vlasů, cysty, verucky, byl zaznamenán zvýšený výskyt SCC, eruptivních névů a může vzniknout sekundární melanom. Inhibitory angiogeneze mají nejčastější nežádoucí účinky na kůži dlaní a plosek, hyperkeratózy s erytémem v okolí. Dále můžeme u pacientů najít subungvální hemoragie, depigmentaci vlasů, periorbitální edém, žluté zbarvení kůže, další hyperkeratotické léze, eruptivní névy, změny vlasů, mukozitidu a afity, skrotální erytém a fimózu.

Velká diskuse se vedla kolem guidelineů sledování i léčby melanomu a metastazujícího melanomu. **Guidelines** jsou národní, evropské i světové, vzhledem k velmi rychlému vývoji vědeckých poznatků o melanomu a nových terapeutických možnostech by bylo třeba doporučení obnovovat ročně. Nutné je přihlídnout ke kvalitě života pacientů na jedné straně a k ekonomické stránce na straně druhé.

Třetí den programu byl stejně obsáhlý. Ranní blok byl věnován lokální léčbě primárního melanomu i metastáz. K této léč-





bě se používají intralezionálně aplikované látky: adenoviry, herpetické viry a IL-2. Provedené studie ukazují slibné individuální výsledky v závislosti na délce podávání a toleranci léčby.

Mezinárodní standardy péče o pacienty s diagnózou melanomu přednášel prof. Hauschild. Tyto standardy se v poslední době nemění, pouze jsou do nich zařazeny nové léky imunoterapie a cílené léčby.

Satelitní sympozium firmy Roche se věnovalo novému léku vismodegibu, který je určen k léčbě pokročilého a metastazujícího bazocelulárního karcinomu (BCC). Jedná se o první lék k systémovému použití, který způsobuje regresí nádorových buněk u stavů, u nichž byly vyčerpány standardní možnosti léčby, jako jsou chirurgie, radioterapie, lokální kryoterapie, léčba imiquimodem či fotodynamická terapie. Většina zkušeností vychází ze studií, které proběhly a probíhají po celém světě.

Poslední den kongresu zněl v duchu témat kožních lymfomů, vzácných kožních nádorů a celá sekce byla věnována BCC a spinozellulárnímu karcinomu (SCC).

Z oblasti lymfomů je pro dermatology nejdůležitější indikace lokální terapie, která je vhodná pro stadia IA a IB. Lokální terapie je zastoupena kortikosteroidními externy, dále sem patří bexaroten, tazartoten, imiquimod, z nových molekul resiquimod. Další léčebné postupy zahrnují fototerapii úzkopásmovým UVB, dříve velmi rozšířená PUVA terapie, excimerový laser na méně přístupná ložiska 2krát týdně minimálně 15 ošetření. Radioterapie a celotělové ozáření elektrony již patří do rukou radiologů.

Metastazující BCC se vyskytuje v 0,0028–0,55 % případů, metastazuje do lymfatických uzlin, vzdáleně nejčastěji do kostí, plic a jater. Pětileté přežití se udává 8–14 %. Vismodegib je první cílený lék, jehož indikací je symptomatický metastazující BCC a pokročilý BCC, který není vhodný k chirurgické léčbě a k radioterapii. Sonidegib je nový inhibitor SMO v rámci Hedgehog signální cesty. Probíhají studie fáze I a II, podává se perorálně a nežádoucí účinky jsou podobné jako u vismodegibu – svalové spazmy, ztráta chuti, úbytek na váze. Inhibitory SMO se také zkouší v kombinaci s chi-

urgickou léčbou a s radioterapií. Byla zmíněna léčba druhé linie – intrakonazol v dávce 200 mg 2krát denně jeden měsíc nebo 100 mg 2krát denně 2–3 měsíce, u léčených pacientů byla zaznamenána stabilizace tumoru i částečná regrese.

SCC metastazuje v 3,7–5 %. Negativní prognostické faktory jsou velikost nad 2 cm, Clark větší než IV, perineurální invaze, lokalizace na uchu, případně v oblasti kštiny a temporálně. Další rizikové faktory jsou histologický subtyp (adenoskvamózní, dezmozplastický, akantolytický), podávání léků (vorikonazol), nádor zasahující do okraje excize. U HIV pacientů se SCC objevuje v mladším věku, je vyšší riziko rekurence, vyšší mortalita, přičemž stav nekoreluje s hladinou CD4. U pacientů po transplantaci je 100krát vyšší riziko vzniku SCC, riziko metastáz je v 7–13 %. Vyšší incidence je s dobou od transplantace a s tíží imunosuprese.

Prohlášení: účast autorky byla sponzorována firmou Roche.

**MUDr. Naděžda Vojáčková**  
e-mail: [nadezda.vojackova@bulovka.cz](mailto:nadezda.vojackova@bulovka.cz)

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





# Zpráva z 20. národního dermatovenerologického kongresu

**Sečnicková Z.****Rob F.**

Jubilejní 20. národní dermatovenerologický kongres se nesl ve slavnostním duchu, jak se k takovému významnému výročí sluší. Poprvé se také konal v prostorách krásného hotelu Marriott, přímo v centru Prahy, který přednášejícím i účastníkům kongresu potěšil i jejich estetické cítění. Na úvod dostali prostor rezidenti a doktorandi, kteří prezentovali zajímavé případy ze své praxe, a také přednášky na témata svých doktorandských prací. Záběr těchto přednášek byl opravdu široký a poukázal na přesah dermatovenerologie do ostatních lékařských oborů, jako jsou transplantací medicína, onkologie či virologie. Následné slavnostní zahájení všem připomnělo nejenom počátky Československé akademie dermatovenerologie a předcházejících 19 kongresů, které začaly v již v roce 1995 pod názvem Pražská dermatologická konference v přednáškové místnosti Nemocnice Na Homolce, ale také postupný rozvoj a důležitost této organizace, nejenom na poli české a slovenské medicíny. Mezi významnými evropskými dermatology, kteří přijali pozvání, nechyběl již tradiční host profesor Lotti z Říma, doktor Ionescu z Paříže, ale nechyběli také prezidenti ostatních evropských dermatologických společností, profesor Tzankov ze Sofie, prezident bulharské dermatologické společnosti či profesorka Kazandjieva ze Sofie, nově zvolená prezidentka maďarské dermatologické společnosti. Důležité postavení této akce potvrdila i četná sympozia a rozsáhlá prezentace produktů nejvýznamnějších farmaceutických firem, které se dermatologií zabývají.

Úvodní přednáškou hlavního programu byla historie dermatovenerologie na pražských dermatologických fakultách od MUDr.

Kružicové, která velmi pěkně popsala začátky dermatologie až do poválečného období. Následný blok věnovaný novinkám a výzkumu v dermatologii měl výrazné mezinárodní zastoupení přednášejících, profesor Lotti z Itálie se věnoval novinkám laserové UVA terapie a možným novým indikacím. Přednášející z USA, Německa a také České republiky prezentovali nejnovější metody neinvazivní diagnostiky kožních chorob, která znamená pro pacienty významný benefit. Tento nový podobor dermatovenerologie velmi rychle roste a různé metody využívané optické či ultrazvukové vyšetření kůže se stávají nejenom experimentálními metodami, ale také součástí klinického vyšetření ve specializovaných centrech. Odpoledním tématem byly transplantace a následné kožní projevy imunosupresivní léčby u pacientů, své mnohaleté zkušenosti s touto problematikou prezentovala profesorka Cetkovská z Plzně a profesorka Hercogová, která prezentovala výsledky spolupráce Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce a transplantacího centra IKEM. Za tuto významnou instituci přišel přednášet profesor Viklický, který zasvětil velmi srozumitelně přítomné do základů transplantací ledvin a následné péče o tyto pacienty. Poslední blok akcentoval jeden z nejčastějších problémů v dermatologických ordinacích, a to urtikárie – nesměly proto chybět přednášky o terapii antihistaminiky, a také o nově dostupné biologické léčbě chronické formy tohoto onemocnění omalizumabem. Své již rozsáhlejší zkušenosti s tímto preparátem u pacientů s astmatem prezentoval profesor Pohunek z Pediatrické kliniky Fakultní nemocnice v Motole a 2. LF UK. Slavnostní večer byl

zahájen ve Velké aule Karolina koncertem smyčcového kvarteta, předáním čestných ocenění Československé akademie dermatovenerologie a poděkováním partnerům, díky kterým se kongres mohl uskutečnit, a pokračoval gurmánskou večeří v restauraci Art Nouveau v Obecním domě. Po sobotním ranním plenárním zasedání akademie byl zahájen odborný program druhého dne kongresu. V bloku věnovaném infekčním chorobám a venerologii přednášel například profesor Buchvald z Bratislavy, a také nestor české dermatovenerologie, profesor Štokr z 1. lékařské fakulty, který se podělil o své dlouholeté zkušenosti s léčbou atypických mykobaktérií.

Poledním tématem byla onkologie, nové molekulárně-biologické poznatky u kožních lymfomů přednesl profesor Vašků a profesor Pěč se věnoval nesexuálně vyvolaným nádorovým proliferacím HPV etiologie.

Poslední dva bloky kongresu byly věnovány terapii v dermatologii a kosmetické dermatologii. Inspirativní přednášky na téma systémové a biologické léčby u nejzávažnějších kožních chorob byly doplněny i případy jednotlivých modelových pacientů. Všechny přednášky jak tuzemských, tak i zahraničních přednášejících měly vysokou odbornou kvalitu a prakticky vždy byla prezentace doplněna velmi názornou obrazovou dokumentací. V neposlední řadě je třeba se zmínit i o sesterském sympóziu, které probíhalo paralelně s hlavním programem.

Výroční 20. národní dermatologický kongres tak opět zvýšil laťku pro budoucí akce, a to nejenom v rovině odborné kvality přednášek, tak doprovodného společenského programu.

MUDr. Zuzana Sečnicková, MUDr. Filip Rob  
e-mail: z.secnikova@gmail.com

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





# Kalendář vzdělávacích akcí

**3.–6. 9. 2014**

**XV. WORLD CONGRESS ON CANCERS OF THE SKIN**

MÍSTO KONÁNÍ: **Edinburgh (Velká Británie)**

KONTAKT: [www.eadv.org/calendar](http://www.eadv.org/calendar)

**4.–7. 9. 2014**

**22<sup>ND</sup> INTERNATIONAL PIGMENT CELL CONFERENCE**

MÍSTO KONÁNÍ: **Singapur**

KONTAKT: [www.ipcc2014.org](http://www.ipcc2014.org)

**18.–20. 9. 2014**

**XXVII. IUSTI EUROPE CONGRESS**

MÍSTO KONÁNÍ: **Valletta (Malta)**

KONTAKT: [www.iustimalta2014.org](http://www.iustimalta2014.org)

**18.–20. 9. 2014**

**5<sup>TH</sup> WORLD CONGRESS OF TELEDERMATOLOGY**

MÍSTO KONÁNÍ: **Barcelona (Španělsko)**

KONTAKT: [www.eadv.org/calendar](http://www.eadv.org/calendar)

**18.–21. 9. 2014**

**1<sup>ST</sup> EURO-ASIA MELANOMA CONGRESS**

MÍSTO KONÁNÍ: **Sarajevo (Bosna Hercegovina)**

KONTAKT: [www.eadv.org/calendar](http://www.eadv.org/calendar)

**8.–12. 10. 2014**

**23<sup>RD</sup> EADV CONGRESS**

MÍSTO KONÁNÍ: **Amsterdam (Nizozemí)**

POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology

KONTAKT: [eadv.org](http://eadv.org)

**7.–8. 11. 2014**

**ALP – ADRIA – DANUBE CONGRESS ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS**

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**

POŘADATEL: ADA STI Association, ČADV, ČDS ČLS JEP

KONTAKT: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermis.cz](http://www.dermis.cz)

**15.–18. 11. 2014**

**XX. CILAD**

MÍSTO KONÁNÍ: **Rio de Janeiro (Brazílie)**

KONTAKT: [www.cilad-rio.com](http://www.cilad-rio.com)

**26. 11. 2014**

**PRAŽSKÝ KAZUISTICKÝ SEMINÁŘ (14:00)**

MÍSTO KONÁNÍ: **Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB Praha**

KONTAKT: [www.dermatology@bulovka.cz](mailto:www.dermatology@bulovka.cz)

**28. 11. 2014**

**TRÝBŮV DEN**

MÍSTO KONÁNÍ: **Brno**

POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika MU, FN U Sv. Anny a FN Brno a ČADV

KONTAKT: [vladimir.vasku@fnusa.cz](mailto:vladimir.vasku@fnusa.cz), [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz)



# Otázky k tématu Bazocelulární karcinom

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

**1. Mezi rizikové faktory vzniku BCC patří:**

- a) UV záření,
- b) expozice arzenu,
- c) imunosuprese,
- d) expozice antimonu.

**2. Mezi klinické formy BCC nepatří:**

- a) nodulární,
- b) superficiálně se šířící,
- c) bazaliom s pigmentem,
- d) bazoskvamózní karcinom.

**3. Klinická manifestace BCC může být:**

- a) nejčastěji v solární lokalizaci,
- b) nejčastěji perigenitálně,
- c) nehojící se eroze,
- d) krvácející nodulus.

**4. Mezi klinické syndromy spojené s BCC nepatří syndrom:**

- a) Gorlinův,
- b) Basexův,
- c) Rombův,
- d) Peutzův-Jeghersův.

**5. Gorlinův syndrom je:**

- a) AR geneticky vázaný,
- b) spojen s vyšším výskytem meduloblastomu,
- c) spojen s častější kalcifikací falx cerebri,
- d) X-geneticky vázaný.

**6. Pro dermatoskopický obraz BCC jsou charakteristické:**

- a) struktury javorového listu,
- b) keratinové pseudocysty,
- c) teleangiectázie,
- d) šedomodrý závoj.

**7. Mezi indikace Mohsovy mikrochirurgie patří:**

- a) lokalizace BCC v centrální části obličeje,
- b) velikost nádoru menší než 0,5 cm,
- c) perineurální infiltrace,
- d) perivaskulární šíření.

**8. Mezi možnosti lokální léčby BCC nepatří:**

- a) imiquimod,
- b) radioterapie,
- c) kryodestrukce,
- d) balneoterapie.

**9. Vismodegib:**

- a) je indikován k léčbě metastazujícího BCC,
- b) patří mezi retinoidy,
- c) medián léčby je obvykle 10 měsíců,
- d) aplikuje se intradermálně.

**10. BCC u imunosuprimovaných:**

- a) je nejčastější kožní nádor,
- b) se téměř nevyskytuje,
- c) vyžaduje vždy celkovou terapii,
- d) jeho incidence je asi 10krát vyšší ve srovnání s běžnou populací.

**11. Mezi komplikace chirurgických zákroků nepatří:**

- a) jizvy,
- b) dermatitidy,
- c) infekce,
- d) krvácení.

**12. Keloidy:**

- a) mohou vznikat i měsíce po iniciálním traumatu,
- b) přesahují rozsah původního poranění,
- c) spontánně regredují,

- d) špatně reagují na terapii s vysokou mírou rekurencí.

**13. K možnostem terapie hyperplastických jizev patří:**

- a) kryoterapie,
- b) intralezionální aplikace kortikosteroidů,
- c) chemický peeling,
- d) antibiotická terapie.

**14. Intralezionální aplikace kortikosteroidů:**

- a) nejčastěji se aplikuje methylprednisonol acetat a betamethason dipropionat,
- b) aplikují se intramuskulárně,
- c) aplikace je nebolestivá,
- d) mezi její nežádoucí účinky patří atrofie kůže, vznik angiektázií a pigmentací.

**15. Dyskolorace:**

- a) vznikají důsledkem zánětu po kosmetickém výkonu,
- b) nezávisí na fototypu pacienta,
- c) hypopigmentace komplikují bělící postupy, chemický peeling, kryolizace,
- d) nemůžeme ovlivnit správným výběrem ročního období pro prováděný výkon.

**16. K terapii hyperpigmentací se využívá:**

- a) k. azelaová,
- b) hydrochinon,
- c) povrchová kryolizace,
- d) Q-switched laser.

**17. K zástavě peroperačního krvácení se využívá:**

- a) elektrokoagulace,
- b) kryolizace,
- c) radioterapie,



d) chirurgická ligace.

**18. Hemostatické látky:**

- a) aktivují agregaci krevních destiček,
- b) biologická lepidla obsahují koagulační faktory (fibrin, trombin),
- c) biologická lepidla přilnou k okolním tkáním a ztuhnou,
- d) fyzikální hemostatika obsahují koagulační faktory.

**19. Postoperační infekce:**

- a) nejčastěji způsobují *S. aureus*, *S. epidermidis* a beta-hemolytické streptokoky,
- b) u imunosuprimovaných pacientů se téměř nevyskytují,

- c) jako prevence slouží příprava operačního pole,
- d) vyskytují se ve 20 % případů.

**20. V prevenci vzniku operačních komplikací je důležité:**

- a) nepoužívat dezinfekční přípravky vzhledem k častým alergickým reakcím,
- b) výběr adekvátního výkonu pro daného pacienta,
- c) poučení pacienta o režimových opatřeních po výkonu,
- d) kontrola hojení a včasný zásah v případě komplikací.

**Třemi nejrychlejšími řešitelkami** testu z čísla 1/2014 jsou MUDr. Iva Blümelová, MUDr. Eva Henzlová a MUDr. Dana Šmejkalová, které získaly registraci na 20. národní dermatologický kongres.

**Vážení kolegové,**

své odpovědi zasílejte e-mailem nejpozději do konce července 2014 na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci na Trýbův den – 28. 11. 2014.

Výherce oznámíme v následujícím čísle.

**Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 2/2014**

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: .....  
 PSC: .....

Pracoviště: .....  
 Obor: .....  
 Telefon, e-mail: .....

Vyplněný odpovědní lístek oskenujte a zašlete elektronicky na adresu:

dermatology@bulovka.cz

**Všechny tyto položky jsou povinné.**





VELMI VYSOKÁ OCHRANA  
PRO CITLIVOU KŮŽI



Skin Cancer Foundation  
(Nadace Kožních Nádorů) doporučuje tyto  
produkty jako účinnou  
ochranu proti UV záření

# Avène 50+

Sluneční ochrana Avène byla vytvořena tak, aby poskytla tu nejlepší ochranu před UVB-UYA. Spojení exkluzivních účinných látek je výsledkem výzkumu laboratoří Pierre Fabre:

- Fotoprotekční komplex, který je fotostabilní a účinný během dlouhodobého slunění.
- Pre-tokoferyl (prekurzor vitamínu E), účinný antioxidant, chrání buňky před působením volných radikálů.
- Termální voda Avène: zklidňuje a působí proti podráždění.

Nové složení je transparentní při aplikaci a rychle se vsřebává.

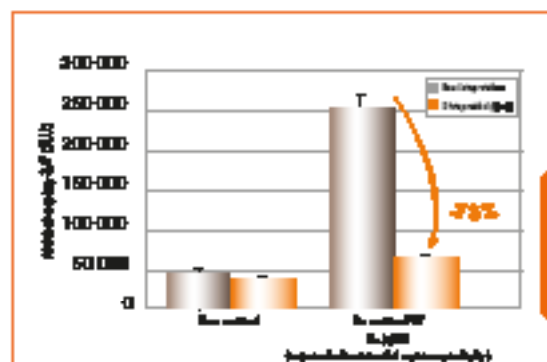
## Účinná ochrana proti UV záření\*

Farmakologické studie potvrdily, že složení sluneční ochrany Avène SPF 50+ účinně chrání kůži před škodlivými účinky slunečního záření, zejména před UVB a UVA zářeními.

- Snížení cytotoxicity – test životaschopnosti buněk MTT
- Snížení apoptózy buněk – aktivita kaspázy 3
- Snížení poškození DNA – pyrimidinové díveny



- Fotostabilní
- Voděodolné
- Bez parabenů



ZHODNOCENÍ  
BUNĚČNÉ  
APOPTÓZY

Redukce  
apoptózy buněk  
Aktivita kaspázy 3

\*Tedy ochrana apoptózy a řízení úč. výs. Chování glomerulárního aparátu Pierre Fabre.

Laboratoires dermatologiques  
**Avène**  
PARIS

www.avene.cz

Pierre Fabre

EAU THERMALE  
**Avène**  
Inovace v dermatologii



# Daylong™

**Spezialgel entwickelt exklusiv für die empfindliche  
Haut von Kindern & gilt bis zu 8 Stunden ab.**

Neu gel entwickelt für die empfindliche, feine Haut & ist eine voll-  
ständige Schutzbarriere. Spezialgel enthält keine Alkohol &  
pflanzliche Öle. **FRÖHE ALTE + NEUER GUT IN DER  
SOMMERSUNNE** [www.daylong.at](http://www.daylong.at)



**NEU!  
GEL**

*Die Sommerzeit ist da!*



**QUALIFERMA**  
SUN CARE

[www.daylong.at](http://www.daylong.at)