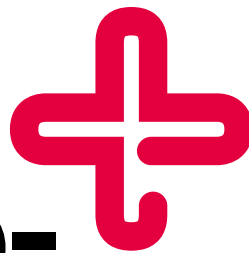


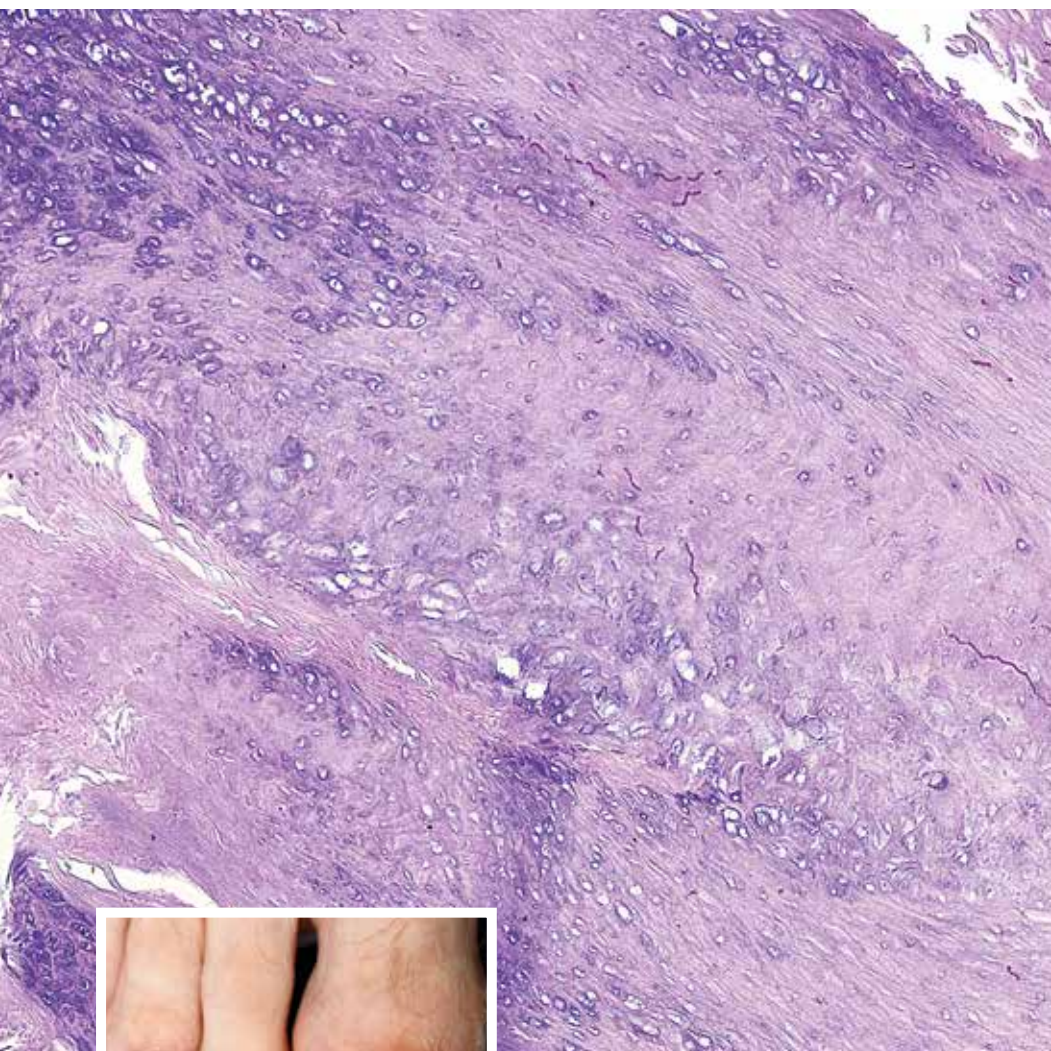
Česká dermato- venerologie



2014/3

TÉMA
ČÍSLA

Onychomykóza



DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY

Chirurgická léčba
nemelanomových
kožních nádorů

str. 155

Novinky v terapii

Ipilimumab v léčbě
pokročilého melanomu

str. 174

Kazuistika

Případ terapeuticky
rezistentní
leukocytoklastické
vaskulitidy

str. 193

VĚDOMOSTNÍ TEST

hodnocený
dvěma kredity
České lékařské komory

str. 200

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



ONYCHOMYKÓZA -
HISTOPATOLOGICKÝ
A KLINICKÝ OBRAZ

PARTNEREM TOHOTO VYDÁNÍ JE:





Vážení a milí čtenáři, milí kolegové,

zahajujeme 4. ročník České dermatovenerologie.

Ambiciózní projekt České akademie dermatovenerologie v podobě vydávání vlastního odborného časopisu neskončil, ale naopak. Právě vstupujeme do čtvrtého ročníku, posílení o zařazení mezi časopisy v „RIV“ (jež potřebují mj. kolegové, kteří jsou postgraduálními studenty), o vynikající reference a s chutí stále něco zlepšovat. Daří se nám věnovat se mezioborovým tématům, přinášet aktuální informace z mezinárodní literatury, předkládat zpracovaná souhrnná témata, která vycházejí z denní dermatovenerologické praxe, usnadňovat přípravu k atestacím, nahlížet do historie oboru atd. Dokonce máme tolik článků, že se nám pravidelně nevejdou do plánovaného čísla. To vše je díky excelentní spolupráci s MUDr. Michaelou Lízlerovou a PhDr. Editou Vitoušovou. Oběma patří náš velký dík! Hlavní slovo však máte vy, autoři článků a naši čtenáři. Dáváte našemu časopisu smysl a směřování, která jsou zavazující. Proto vám patří velké poděkování.

A jak si vede Česká akademie dermatovenerologie „na začátku letošního školního roku“? Výtečně, neboť naše řady již tvoří 617 členů. A to jsme od ledna 2014 významně zvýšili členské poplatky, které vás však neodradily. Zároveň i počet členství v mezinárodních odborných společnostech, zejména v Evropské akademii dermatologie a venerologie (EADV) neklesl, máme opět právo na dvě „křesla“ v téměř 50členném výboru EADV. Letos naše Akademie uspořádala v hotelu Marriot v Praze výroční 20. národní dermatologický kongres, který vznikl na půdě naší kliniky Na Bulovce v roce 1995 a původně se jmenoval „Pražská dermatologická konference“. Nikdy by mne tehdy nenapadlo, že zakládám nejdelší tradici národních odborných kongresů, protože prvotním úmyslem bylo upozornit na „moji“ kliniku a nabídnout pravidelnou vzdělávací akci, která tehdy chyběla. A protože projekt národního kongresu byl a je bezesporu úspěšný, přála bych podobný osud i České dermatovenerologii! To si ještě ale musíme počkat.

Na druhé straně čas měří všem stejně. Až neuvěřitelně rychle mi uběhlo dvouleté prezidentování EADV. Příští měsíc

v Amsterdamu, kdy poprvé v historii EADV je EADV prezident současně i prezidentem kongresu, si po zahrání této „dvojrole“ budu moci trochu oddechnout a předat pomyslné žezlo prof. Tschachlerovi. Nicméně ještě dva roky budu členkou 7členného výkonného výboru EADV, takže budu mít i nadále nejčerstvější informace z evropské politiky.

Současně věřím ve vaši loajalitu k České akademii dermatovenerologie, že budete hlasovat pro našeho kandidáta na právě volnou pozici člena výboru EADV. Máme dvě místa a nominovali jsme jménem České akademie jen pana profesora Vašků, a tak jsem přesvědčená, že to díky vám všem vyjde. Symbolicky mu tak můžeme popřát k jeho kulatým narozeninám, o kterých se dočtete na dalších stránkách. Nezapomeňte, prosím, elektronicky volit. Stačí opsat identifikační kód a označit jméno...

Kdyby to bylo v životě vždy vše tak jednoduché. Nejhorší jsou, alespoň pro mne, nejasné odpovědi. Ty si potom člověk může vykládat různě a nedorozumění je tady. Ptali jsme se opakovaně výboru naší České dermatologické společnosti, zda se společně budeme ucházet o pořádání 24. světového kongresu ILDS v roce 2019, psala jsem o tom i v editorialech. Dodnes odpověď nemáme, ani v zápisech ČDS jsem ji nenašla. A čas zase běží. V Amsterdamu si vás proto všichni, kdo budete přítomni, dovoluji pozvat na recepci, zatím jménem České akademie. Ale třeba, kdo ví? Ráda bych se dočkala situace, že hrstka českých dermatologů alespoň v cizině mluví jedním hlasem. Což nám nestačí dívat se na utopení za našimi hranicemi? Neměli bychom si vážit našeho blahobytu, možností, a konečně vystupovat jako dospělí, vzdělaní lékaři?

Přeji vám krásné babí léto, na setkání na dalších akcích se těší

Vaše Jana Hercogová



SUCCUS	141
CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ	
Kubátová, A., Zelenková, D., Hercogová, J. Onychomykóza	143
POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ – VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ	
Rajská, L. Ektodermální dysplazie	151
DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY	
Molitor, M., Měšťák, O., Kalinová, L., Matějovská, J., Krajcova, A., Popelka, P., Měšťák, J. Chirurgická léčba nemelanomových maligních kožních nádorů	155
POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ	
Krejsek, J. Psoriáza – imunopatogeneze a modulace poškozujícího zánětu biologickou terapií	165
NOVINKY V TERAPII	
Lakomý, R., Poprach, A. Ipilimumab v léčbě pokročilého melanomu	174
Litvik, R. Využití imiquimodu v dermatovenerologii	180
Jiráková, A. Lokální kortikosteroidy v dermatologii	184
AKTUALITA	
Trnková, B. Mikrobiom – „náš druhý genom“. Jsme více mikrobi, nebo lidé?	191
KAZUISTIKA	
Janků, J., Pock, L. Příklad terapeuticky rezistentní leukocytoklastické vaskulitidy	193
ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE	
Kalendář akcí	199
VĚDOMOSTNÍ TEST	200

SUCCUS	141
CONTINUOUS EDUCATION	
Kubatova, A., Zelenkova, D., Hercogova, J. Onychomycosis	143
POSTGRADUATE EDUCATION – ORPHAN	
Rajska, L. Ectodermal dysplasia	151
DERMATOLOGY AND OTHER FIELDS	
Molitor, M., Mestak, O., Kalinova, L., Matejovska, J., Krajcova, A., Popelka, P., Mestak, J. Surgical treatment of non-melanoma malign skin tumours	155
POSTGRADUATE EDUCATION	
Krejsek, J. Psoriasis – immunopathogenesis and modulation of immunopathological reaction by biological therapy	165
NEWS IN THERAPY	
Lakomy, R., Poprach, A. Ipilimumab in treatment of advanced melanoma	174
Litvik, R. Use of imiquimod in dermato-venereology	180
Jirakova, A. Topical corticosteroids in dermatology	184
ACTUALITY	
Trnkova, B. Microbiome – “our second genome”. Are we more human or microbes?	191
CASE REPORT	
Janku, J., Pock, J. Case of therapeutically resistant leukocytoclastic vasculitis	193
CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS	
Educational events schedule	199
TEST	200

LÉČBA TOXICKÉ EPIDERMÁLNÍ NEKROLÝZY ETANERCEPTEM

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) je těžká, vzácná léková reakce, charakterizovaná extenzivní nekrózou kůže a sliznic. Patří mezi akutní stavy v dermatologii s mortalitou 25–35 %. Její časné příznaky jsou nespecifické (horečka, dysfagie, pálení očí), následuje makulózní exantém se vznikem lividních splývajících skvrn. Postupně se objevují plíhvé puchýře, cárovité olupování kůže a hemoragické eroze na sliznicích. Nejčastěji vyvolávají TEN alopurinol, antibiotika, antikonvulzíva, nesteroidní antirevmatika. Žádná účinná léčba TEN není ověřena v klinických studiích, včetně systémových kortikosteroidů (které se užívají v této indikaci přes 20 let). V poslední době byly publikovány sporadické práce o efektu antagonistů TNF- α . Proto se autoři rozhodli léčit 10 pacientů s TEN jednou subkutánní injekcí 50 mg etanerceptu. Pacienti byli podrobně vyšetřeni, podepsali informovaný souhlas a byli léčeni za hospitalizace. Injekce etanerceptu byla podána do 6 hodin od přijetí. První příznaky onemocnění popisovali do 72 hodin před přijetím. U každého nemocného byla určena tíže TEN pomocí škály SCORTEN, za zhojení se považovala kompletní reepitelizace.



Lékový exantém

Výsledky. Všichni pacienti reagovali na léčbu rychle, dosáhli kompletní reepitelizace bez vedlejších nežádoucích účinků terapie. Doba do zhojení byla 7–20 dnů (průměrně 8,5 dne). Sami autoři poukazují na malý soubor a absenci kontrolní skupiny. Přesto se domnívají, že výsledky budou inspirací dalším pracovištím v léčbě tohoto závažného onemocnění.

PARADISI, A., ABENI, D., BERGAMO, F., RICCI, F., DIDONA, D., DIDONA, B. *Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis.* J Am Acad Dermatol, 2014, 71, p. 278–283.

TOXICKÁ EPIDERMÁLNÍ NEKROLÝZA U DÍTĚTE ÚSPĚŠNĚ LÉČENÁ INFLIXIMABEM

Autoři prezentují kazuistiku 7letého chlapce s těžkou toxickou epidermální nekrolýzou (TEN) po karbamazepinu. Horečka, vředy v ústní dutině a exantém v obličeji byly považovány za infekci horních dýchacích cest, ale po 24 hodinách se objevily puchýře na obličeji, trupu, končetinách, otok obličeje. Po přijetí do nemocnice byl karbamazepin vysazen a byla podána infúze imunoglobulinu (2 mg/kg), po které došlo k dalšímu zhoršení stavu a pacient musel být převezen na jednotku intenzivní péče a intubován. Pro dále se zhoršující stav během následujících 24 hodin byl se souhlasem rodičů podán jednorázově infliximab (5 mg/kg). Poté se okamžitě přestaly tvořit puchýře a během 10 dnů došlo k reepitelizaci sliznice dutiny ústní a kůže. Za pět týdnů byl chlapec propuštěn z nemocnice. Nedošlo ani k jizvení kůže či spojivek. Jedná se o první případ léčby TEN u malého pacienta, podobný efekt byl popsán u 17leté dívky. Autoři upozorňují, že budou potřeba další studie.

SCOTT-LANG, V., TIDMAN, M., MCKAY, D. *Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with infliximab.* Pediat Dermatol, 2014, 4, p. 532–534.

LÉKOVÉ EXANTÉMY: KORELACE TESTŮ PŘECITLIVĚLOSTI S HISTOLOGICKOU DIAGNÓZOU

Morbiliformní exantémy jsou nejčastější klinickou manifestací lékové přecitlivělosti nemediované IgE. A užije-li pacient nový lék, potom je tento fakt dáván do souvislosti se vznikem exantému jak pacientem, tak i lékařem. V případech pochybností řada dermatologů indikuje provedení probatorní excize a histopatologického vyšetření, třebaže jasná histopatologická pravidla

pro odlišení exantému působeného léky a vyvolaného jinou příčinou chybějí.

Autoři provedli retrospektivní studii mezi lety 2000–2009, do které zařadili 148 pacientů, kteří splňovali tato kritéria: 1. klinický obraz a průběh odpovídaly lékovému exantému, 2. v anamnéze byl jeden nový lék, 3. okamžitě po přijetí na kliniku byla provedena probatorní excize, 4. klinická a histopatologická diagnóza byla lékový exantém. Lékový exantém byl klasifikován jako mírný (postihující do 25 % povrchu těla), středně těžký (25–50 % povrchu těla) či těžký (více než 50 % povrchu těla nebo erythrodermie). Byly vyloučeny bulózní formy exantému. U nemocných byly provedeny tyto testy: prick a intradermální testy na předloktí a standardní epikutánní testy na záda, a to za 6 týdnů po odeznění exantému. Dále byly provedeny provokační testy, a to nejdříve za 6 týdnů od vymizení exantému. Histopatologické vyšetření bylo prováděno nezávisle dvěma dermatopatologi.

Výsledky. Z původně retrospektivně zařazených 148 nemocných bylo pro nekompletní testy nakonec hodnoceno 91 pacientů (63 žen a 28 mužů), průměrný věk vzniku lékového exantému byl 67 let (16–89 let). Alergologickými testy bylo vyřazeno 56 nemocných, histopatologicky byly posuzovány nálezy u 35 nemocných. Nejčastěji byl přítomen spongiotický a interface typ zánětlivé reakce, ale žádný nález nebyl specifický pro lékový exantém.

Autoři upozorňují, že podle jejich dostupných informací se jedná o první studii, která koreluje výsledky histopatologického vyšetření a alergologických testů. Navzdory některým limitům jsou zlatým standardem k diagnostice lékových alergií nemediovaných IgE provokační testy. Histopatologické rysy morbiliformního lékového exantému jsou považovány za nespecifické (mírná až středně těžká interface dermatitida, vakuolizace a místy dyskeratotické keratinocyty, někdy v kombinaci s fokální spongiózou). Autoři také citují prof. Ackermana, že při hodnocení suspektních lékových exantémů je vhodnější uvést popis a na závěr uvést „diferenciální diagnostika lékového exantému a virového exantému není možná“. Většina kliniků se též domnívá, že přítomnost eozinofilů ve tkáni nebo v krvi jsou typické pro lékové exantémy. Autoři práce popírají svými výsledky i tyto hypotézy, dříve zpochybněné jinými kolegy.

Závěrem je možné shrnout, že pozitivní léková anamnéza a histopatologické vyšetření bez dalších testů vedou k přehna-



Lékový exantém

né diagnostice non-IgE-mediované lékové přecitlivělosti. Tu je třeba vyloučit nebo potvrdit pomocí kožních alergologických testů (epikutánního a provokačního testu).

SEITZ, C., ROSE, CH., KERSTAN, A., TRAUTMANN, A. *Drug-induced exanthems: correlation of allergy testing with histologic diagnosis.* J Am Acad Dermatol, 2013, 70, p. 721–728.

MYCOSIS FUNGOIDES U DĚTÍ: ZKUŠENOSTI S 28 PACIENTY A ODPOVĚĎ NA FOTOTERAPII

Mycosis fungoides (MF) je nejčastější T-buněčný kožní lymfom, který postihuje typicky pacienty ve věku 55–60 let. U dětí je velmi vzácná, většina publikovaných případů se týká limitovaných forem MF (stadia IA a IB). Autoři popisují zkušenosti s léčbou 28 pacientů s MF, která začala v dětském věku. U 26 z nich použili fototerapii – v 18 případech UVB s úzkým spektrem a v 8 případech PUVA. Nemocné sledovali po dobu průměrně 43 měsíců.

Autoři prokázali účinnost a bezpečnost fototerapie v léčbě MF u dětí. Nejvíce pacientů mělo MF v podobě hypopigmentovaných skvrn, u této formy navíc nebyla popsána progresse onemocnění v dosud publikovaných pracích. Historicky se za neúčinnější metodu léčby považovala PUVA terapie, která sice vede k dlouhodobé remisi, ale je spojena s vyšším rizikem vzniku nemelanomových kožních karcinomů. Během posledních 15 let se do popředí léčby dostala fototerapie pomocí UVB s úzkým spektrem, protože je bezpečnější. Remise po UVB s úzkým spektrem je srovnatelná s remisí po PUVA terapii.

Léčba dětí s MF obvykle probíhá podle doporučení pro dospělé. Nicméně autoři doporučují postupovat individuálně, zvážit všechny faktory včetně ochoty spolupracovat, očekávání rodiny či vedlejších účinků. Evropská organizace pro výzkum a léčbu doporučuje ve svých postupech jako léčbu první volby pouze pozorování pacienta, PUVA, UVB pro iniciační stadium, topické kortikosteroidy, radioterapii, celotělové ozáření elektronovým svazkem, mechlorethamin, karmustin. Autoři publikace doporučují použít fototerapii ve stadiu IA a IB, pro stadium makul PUVA (2krát týdně) nebo úzké spektrum UVB (3krát týdně, s menším rizikem fotokarcinogeneze). Jedná se o největší studii dětí s MF v Severní Americe, která podporuje fakt příznivé prognózy MF začínající v dětství.

LAWS, PM., SHEAR, NH., POPE, E. *Childhood mycosis fungoides: Experience of 28 patients and response to phototherapy.* Pediat Dermatol, 2014, 4, p. 459–464.

KANTHARIDIN V LÉČBĚ MOLLUSCUM CONTAGIOSUM: PROSPEKTIVNÍ, DVOJITĚ ZASLEPENÁ STUDIE KONTROLOVANÁ PLACEBEM

Molluscum contagiosum (MC) je časté infekční onemocnění u předškolních dětí. Infekce je působena poxvirem, který se přenáší kontaktem s kůží a autoinokulací, infekce trvá obvykle několik měsíců až čtyři roky. Léčba mollusek zahrnuje kyretáž, kryoterapii, retinoidy, kyselinu salicylovou, fenoly, imiquimod, oxid dusíku,

cimetidin, hydroxid draselný aj., přitom účinnost je kontroverzní. Antivirotika jako cidofovir byla užita u dospělých s HIV a mollusky. Diskuse nad standardem terapie nejsou ukončeny vzhledem k tomu, že jde o spontánně se hojící léze. Ale s aktivním sledováním bez intervence nebývají rodiče spokojeni.

Kantharidin se užívá v léčbě MC od 50. let. Je to toxická látka obsažená v těle některých brouků (puchýřník lékařský), inhibuje *in vitro* protein-fosfatázu. Po aplikaci na kůži působí vznik intraepidermálního puchýře, který se hojí bez jizvy. Protože neexistuje randomizovaná klinická studie, autoři se ji rozhodli provést.

Šlo o prospektivní, dvojitě zaslepenou, randomizovanou studii kontrolovanou placebem k ověření účinnosti a bezpečnosti kantharidinu v léčbě MC u dětí ve věku 5–10 let. Použitý kantharidin byl ve formě kolodia (0,7% roztok acetonu, hydroxypropylcelulózy). Do studie bylo zařazeno celkem 29 dětí, 13 bylo léčeno kantharidinem, 16 placebem, léčba trvala u většiny pacientů 7–9 týdnů. Po této době neprokázal kantharidin větší efekt než placebo. Autoři se domnívají, že by byla vhodná delší doba sledování.

DOSAL, JC., STEWART, PW., LIN, AA., WILLIAMS, CHS., MORRELL, DS. *Cantharidin for the treatment of molluscum contagiosum: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial.* Pediat Dermatol, 2014, 4, p. 440–449.



Mollusca contagiosa

Výběr a překlad:
prof. MUDr. Jana Hercová, CSc.



Onychomykóza

Kubátová A.

Zelenková D., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 3, s. 143–150

SOUHRN

Onychomykóza je houbová infekce nehtů způsobená dermatofyty, kvasinkami nebo oportunními hyfomycetami. Příliš často je považována za pouhý kosmetický problém, což vede ke stále stoupající celosvětové incidenci a prevalenci tohoto onemocnění. Úspěch léčby onychomykóz závisí zejména na správné diagnostice lékaře, nastavení optimálního terapeutického schématu a dodržování preventivních hygienických opatření.

KLÍČOVÁ SLOVA

onychomykóza • klinické typy • diagnostika • terapie

SUMMARY

Kubatova, A., Zelenkova, D., Hercogova, J. *Onychomycosis*

Onychomycosis is a fungal infection of the fingernails, caused by dermatophytes, yeasts or opportunistic hyphomycetes. It is often considered to be merely a cosmetic problem, which leads to increasing global incidence and prevalence of this disease. Successful treatment depends mostly on properly diagnosing the disease, setting an optimal treatment regimen and compliance with preventive hygienic measures.

KEY WORDS

onychomycosis • clinical types • diagnostics • therapy

Onychomykóza je houbová infekce nehtů způsobená dermatofyty, kvasinkami nebo oportunními hyfomycetami a představuje asi 30 % ze všech mykotických kožních infekcí. Termín onychomykóza je odvozen z řeckých slov *onyx* = nehet a *mykes* = houba.

Onychomykóza je až příliš často považována za pouhý kosmetický problém, který pacienti v mnoha případech podcení a nevyhledají včas léčbu, to vede ke stále stoupající incidenci a prevalenci tohoto onemocnění na celém světě.

Rizikovými faktory jsou vyšší věk, nedostatečná periferní vaskulární cirkulace,

opakovaná traumata nehtu, diabetes, špatná nehtová hygiena, dlouhodobá expozice patogenním houbám, snížená imunita atd.

Nejčastějšími původci onychomykóz jsou dermatofyty (až 90 % všech onychomykóz): *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale* a *Epidermophyton floccosum*. Dalším původcem jsou kvasinky, které byly dříve považovány spíše za kontaminaci, nicméně dnes jsou stále více uznávány jako patogeny při infekcích nehtů. Patří sem *Candida albicans* a *Candida parapsilosis*. Vzácněji se můžou vyskytovat také oportunní hyfomycety jako *Scopulariopsis brevicaulis*, *Acremonium*, *Aspergillus* ad.⁽¹⁾

Klinický obraz se opírá kromě anamnézy o klinické příznaky, výsledky laboratorního vyšetření a jejich interpretaci.

Z hlediska nehtové ploténky samé se rozlišuje pět klinických typů:⁽²⁾

Distální laterální subungvální forma

Nejčastější forma. Začíná jako onycholýza na volném okraji nehtu, kdy houba postupně invaduje nehet proximálně, směrem k zadnímu nehtovému valu. Dochází tak ke vzniku podnehtových hyperkeratóz, ztlustění a deformaci nehtu. Vzniká rovněž žlutohnědá dyskolorace nehtu. Původcem bývá nejčastěji *T. rubrum*, nicméně občas lze vykultivovat i *T. mentagrophytes* či *T. tonsurans*. Postihuje zejména nehty prstů na nohou, více s postižením palců.

Proximální subungvální forma

Je méně častou formou v populaci, avšak běžně se vyskytuje u pacientů s AIDS a je považována za včasný ukazatel HIV infekce. V etiologii dominuje *T. rubrum* a dochází k šíření mikroorganismu směrem od zadního nehtového valu přes kutikulu na matrix a prorůstá nehtovou ploténkou distálně. Klinicky se projevuje jako subungvální hyperkeratóza, proximální onycholýza, leukonychie a dochází k destrukci proximálního nehtového valu.

Povrchová bílá forma (leukonychia trichophytica)

Méně častá forma. Onemocnění se manifestuje okrsky bílé barvy („white islands“), na povrchu nehtové ploténky. Nehet se tak stává drsným a měkkým. Nejčastější etiologické agens jsou *T. mentagrophytes* a kvasinky.

Onychomykóza typu endonyx

Méně častá léze, postihující mediální vrstvu nehtové ploténky, přičemž horní a spodní plocha nehtu jsou neporušené. Jde o masivní postižení celé nehtové ploténky. Hyponychium je normální a neobsaahuje hyfy.

Tzv. „žlutý proužek“ (yellow streak)

Podélný tunel v nehtové ploténce, vyplněný nahromaděnými spórami a deformovaným myceliem s nápadně silnými buněčnými stěnami („dermatofytom“). Vzácná forma onychomykózy, která nereaguje na systémovou léčbu.⁽²⁾

Časem se však může vyvinout ze všech výše popsaných forem nehtové mykózy tzv.

totálně dystrofická forma. Nicméně ve své nejtypičtější formě je charakteristická pro chronickou mukokutánní kandidózu.

Chronická mukokutánní kandidóza bývá způsobená infekcí *Candida albicans* – při postižení ztrácí nehet lesk, povrch je zdrsňelý a nepravidelně rozbrázděný („Beau’s lines“), může dojít až k odloučení nehtu od nehtového lůžka. Tato forma postihuje častěji nehty rukou. Na rozdíl od dermatofytických infekcí je současně patrný zánět a bolestivost nehtových valů.

V **diferenciální diagnostice** onychomykóz musíme pomýšlet na psoriasis vulgaris, lichen ruber planus, traumatické onychodystrofie, nádory nehtového lůžka, syndrom žlutých nehtů, idiopatickou onycholýzu, onychogryposis, unguis incarnatus, onychoschisis.⁽³⁾

K přesnému stanovení diagnózy slouží **vyšetření mikroskopické a kulturační.**⁽⁴⁾

ODBĚR MATERIÁLU

Materiál lze odebrat do prázdné Petriho misky či zkumavky nebo rovnou na půdy a na podložní sklo. Správné technice odběru je nutné věnovat velkou pozornost, protože významně ovlivňuje výsledek mikroskopického a kulturačního vyšetření.⁽²⁾

Pro odběr zpod nehtu se používá lopatkovitá lanceta s otupenou špičkou. K získání hodnotného vzorku je třeba proniknout pokud možno až k rozhraní mezi zdravou a klinicky změněnou částí nehtu, proto musíme většinou proniknout co nejhlouběji a oškrábat spodní plochu nehtu.



Je nutno počítat s tím, že za dermatofytem se táhnou oportunní hyfomycety. Kolonizují zejména sypkou podnehtovou drť, zatímco vlastní patogeny pronikají do pevné části nehtové ploténky.

MIKROSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ

Je vyšetřením k průkazu, zda je přítomna houba, či nikoliv. Je třeba počítat s falešně negativními výsledky v 5-15 %.

Klasickým mykologickým preparátem je nebarvený louhový preparát připravený macerací šupin ve 20% KOH. Zhotovený preparát se nechává macerovat v louhu 30-60 min, při pokojové teplotě či 10-15 min při teplotě 37 °C. Je možné jej ponechat ve vlhké komůrce až 24 h, aby nedošlo k vysychání. Prohlížíme při zvětšení 160-200krát, pro detaily 400-450krát. Preparát musí být prohlédnut meandrovitým pohybem celý. Ke zlepšení kvality rozlišení můžeme preparát přibarvit chitin-specifickou chlorazolovou černí či Parker blue inkoustem (u něj je potřeba vyčkat 2-8 h).⁽⁵⁾

Nejpřehlednější, ale technicky nejnáročnější je louhový preparát s fluorescenčním barvivem blankoforem nebo kalkoforem. K jeho hodnocení je zapotřebí fluorescenční mikroskop.

Mikroskopie zobrazuje velikost a tvar buněk, způsob větvení mycelia, tvar vláken, přítomnost sept, spor.

Základní dovedností je rozlišit houbové vlákno od artefaktu. Hyfa leží zpravidla napříč mezi keratinocyty, často v trochu jiné optické rovině, má výrazné hladké kontury a ostře useknuté konce. Uvnitř hyfy můžeme pozorovat septa, jádra, vakuoly a granulovanou cytoplazmu.

Artefakt má většinou nerovné kontury, rozřepené konce a neobsahuje žádné organely.

Kvasinky tvoří krátké řetězky z drobných, oválných, pučících blastospor, popř. krátké pseudohyfy se zaoblenými konci, řada kvasinek vytváří i pravé mycelium.

Scopulariopsis spp. lze někdy identifikovat podle silnostěnných kulatých až kapkovitých konidií s dvojitou konturou.⁽²⁾

KULTIVAČNÍ VYŠETŘENÍ

PRIMOKULTURY

Nejčastěji se používají růstové půdy. Šupiny z nehtů se kultivují na čtyřech zkumavkách se šikmým agarem: dvě obsahují 2% Sabouraudův glukózový agar s chloramfenikolem a dvě s chloramfenikolem a cykloheximidem. Cykloheximid zabraňuje růstu kontaminovaných kvasinek a oportunních hyfomycet.⁽⁶⁾

Dermatofyty se inkubují při pokojové teplotě 3-6 týdnů. Stěry na kvasinky se roztírají po povrchu Sabouraudova agaru s chloramfenikolem v Petriho miskách a inkubují při 37 °C po dobu 3-7 dnů.

Při prohlížení se narostlé kultury orientačně rozřídí podle systému D-K-O (dermatofyty-kvasinky-oportunní hyfomycety). Na narostlých půdách si všímáme vzhledu, velikosti a struktury kolonie, vztahu k pevné půdě, vrůstání kolonií či difundování pigmentu do půdy a dalších znaků.

K potvrzení růstu oportunních hyfomycet musí být splněna určitá kritéria: pozitivita mikroskopického preparátu, v kultuře musí růst masivně jen jeden druh oportunních hyfomycet, tentýž druh se najde i při opakované kultivaci.

MIKROKULTURY

Mikrokultivace je v podstatě kultivace houby přímo v mikroskopickém preparátu. To

umožňuje pozorovat fruktifikační struktury nenarušené manipulací. První použitou technikou byla kultivace ve visuté kapce. Mikrokultivace podle Ajella spočívá v naočkování čtverečku agaru umístěného mezi sterilní podložní a krycí sklo. Kultivuje se 1-2 týdny ve vlhké komůrce upravené Petriho misky.

Mikrokultivace kvasinek na rýžovém agaru se provádí tak, že kvasinky naočkujeme na Petriho misky obsahující agar s rýžovým extraktem, přikryjí se krycími sklíčky a inkubují 24-48 h při pokojové teplotě. Na nutričně chudé půdě a při snížené tenzi kyslíku pod sklíčky kvasinky typickým způsobem filamentují, popř. tvoří chlamydospory. Pozorují se mikroskopem přímo v Petriho misce.

HISTOPATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Využívá techniku odběru tkáně průbojníkem, s následným barvením metodou PAS či dle Grocotta-Gomoriho. Nicméně histopatologický obraz je necharakteristický a je více klinicky využit v diferenciální diagnostice než k určení přesného typu dermatofyt.⁽⁷⁾

Před vyšetřením musí být časová lhůta, kdy se pacient ničím neléčil – při lokální léčbě je to 6 týdnů, při systémové 3-9 měsíců podle zvoleného preparátu.⁽²⁾

KONFOKÁLNÍ MIKROSKOPIE

Nejmodernější diagnostickou metodou je v současné době konfokální mikroskopie, která má výbornou specifitu a její největší výhodou je rychlá a přesná diagnostika.⁽⁸⁾

Tab. 1

Lokální terapie onychomýkóz

Antimykotika	Účinná látka	Léková forma	Léčebný režim	
allylaminy	naftifin	Exoderil drm. sol.	2x denně	
imidazoly	bifonazol	Canespor sada na nehty drm. ung. ugc.	1x denně na nehty	do úplného odstranění nehtového lůžka (cca 2 týdny)
morfoliny	amorolfin	Loceryl 5% drm. ung. ugc.	1-2x týdně na celou plochu nehtu	celkově u nehtů rukou 6 měsíců, u nehtů nohou 9-12 měsíců
N-hydroxy-piridiny	cyklopiroxolamin	Batrafen drm. sol.	2x denně na nehty	celkově u nehtů rukou 3 měsíců, u nehtů nohou až 6 měsíců
	cyklopirox	Polinail 80 mg/g drm. lac. ugc.	1x denně na celou plochu postiženého nehtu + 5 mm okolní kůže	celkově 6 měsíců u nehtů rukou, 9-12 měsíců u nehtů nohou



TERAPIE

LOKÁLNÍ LÉČBA (TAB. 1)

Pozn.: Pro větší přehlednost jsou uvedeny i lékové formy k použití na kůži (nejen na nehty). Lokální léčba má u onychomykóz jen omezené uplatnění. Některé infekce lze léčit dlouhodobým používáním antimykotických laků; tato léčba má naději na úspěch v situacích, pokud není napadena více než 1/3 plochy nehtové ploténky. V ostatních případech je nutná systémová terapie.⁽⁹⁾

Imidazoly

● Bifonazol v kombinaci

Léková forma – Canespor sada na nehty drm. ung. ugc. (1% bifonazol, 40% urea v 1 g masti)

Mechanismem účinku je inhibice syntézy ergosterolu s následnou poruchou struktury a funkce fungální buněčné membrány a rozvratem nitrobuněčného prostředí. Další mechanismy fungicidního účinku jsou výsledkem postupné inhibice procesů zabezpečovaných HMG-CoA-reduktázou a cytochromem P450 a jsou závislé na aktuálním pH.

Bifonazol dobře penetruje do infikovaných kožních vrstev a všechny zjištěné koncentrace spolehlivě vykazují antimykotický účinek již 6 hodin po podání.

Spektrum účinku zahrnuje dermatofyta, kvasinky, plísňe i ostatní patogenní houby jako *Malassezia furfur*.

Z hlediska rezistence je situace příznivá. Bifonazol se aplikuje na postižená místa v **tenké vrstvě 1krát denně** a přelepí se vodotěsnou náplastí, nejlépe večer před spaním. Po 24 h se náplast sejme, nehet se namočí na 10 min do horké vody a změkklá vrstva se oškrábe přiloženou škrabkou. Po osušení znovu nanést mast. Takto se opakuje do úplného odstranění napadeného nehtu (**celkem dva týdny**). Poté se pokračuje v léčbě nehtového lůžka Canespor krémem po dobu čtyř týdnů. V místě aplikace se u 1–10 % pacientů může objevit nežádoucí lokální reakce (svědění, pálení, kontaktní dermatitida).

Allylaminy

Mechanismem účinku je přeměna skvalenu v lanosterol a tím zastavení biosyntézy ergosterolu mikrobiální buňky. Primární účinek je antifungicidní proti dermatofytům, plísním a *Sporothrix achenkii* a je v závislosti na síle fungicidní nebo fungistatický proti kvasinkám. Působí rovněž antibakteriálně proti gram pozitivním a gram negativním mikroorganismům, které mohou vyvolávat sekundární bakteriální infekci. Mimo to

má exoderil silný protizánětlivý účinek. Indikací jsou kromě léčby onychomykóz i tinea pedis, cruris, corporis vyvolané dermatofyty rodu *Trichophyton*, *Microsporium canis*, *Epidermophyton floccosum*, pityriasis versicolor, kandidózy a smíšené mykotické a bakteriální kožní infekce. V místě aplikace se může objevit nežádoucí lokální reakce (svědění, pálení, suchost).

● Naftifin

Léková forma – Exoderil drm. sol. 1% (naftifini hydrochloricum 1% v 1 ml kožního roztoku)

Exoderil drm. crm. (naftifini hydrochloricum 1% v 1 g krému)

Krém i roztok se nanáší na celou lézi u onychomykózy **2krát denně s půlcentimetrovým lemlem v okolní zdravé kůži**.

● Terbinafin

Lékové formy – Lamisil sprej drm. spr. sol. (1% terbinafinu v 1 g spreje)

Lamisil drm. crm. (1% terbinafinu v 1 g krému)

Lamisil 1% kožní roztok drm. sol. (1% terbinafinu v 1 g kožního roztoku)

Přípravek je určen k **jednorázovému použití**. S nanášením (v tenké vrstvě) se začíná mezi prsty a kolem prstů a dále se potřou plošky a obě strany nohy až do výšky 1,5 cm. Stejným způsobem se léčivý přípravek nanese **i na druhou nohu**. Poté se nechá po dobu 1–2 min zaschnout, než vytvoří tenký povlak. Pro dosažení nejlepších výsledků se ošetřená oblast nesmí po **dobu 24 h po aplikaci omývat**. Opakovaná léčba se nedoporučuje.

N-hydroxy-piridiny

● Cyklopiroxolaminy

Léková forma – Léková forma – Batrafen drm. sol. (1% cyklopiroxum v 1 g kožního roztoku)

Batrafen drm. crm. (1% cyklopiroxum v 1 g krému)

Polinail 80 mg/g drm. lac. ugc. (1% cyklopiroxum v 1 g léčivého laku na nehty)

Mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy proteinů buněčné membrány mikroorganismů.

Fungicidní působení je dáno snížením buněčného příjmu životně důležitých stavebních kamenů buňky a současně zvýšením vylučování jiných nezbytných buněčných součástí.

Cyklopiroxolamin se hromadí uvnitř mykotických buněk, přičemž se ireverzibilně váže k určitým strukturám, jako jsou buněčná stěna, buněčná membrána, mitochondrie atd.

Působí fungicidně na dermatofyty, kvasinky, kvasinkové mikromycety, anti-

mikrobiálně, na mykoplazmata a trichomonády.

Nežádoucím účinkem může být alergická kontaktní dermatitida.

Batrafen roztok a krém se nanáší **2krát denně na postižená místa** a lehce se vtře. Léčba se provádí dostatečně dlouhou dobu, tj. ještě minimálně 1–2 týdny po vymizení infekce.

Celková doba léčby je **tři měsíce u nehtů rukou a až šest měsíců u nehtů nohou**.

Délka léčby nemá přesáhnout 6 měsíců.

Polinail léčivý lak se doporučuje nanášet **1krát denně** v tenké vrstvě **na postižený nehet (celou ploténku)** a 5 mm okolní kůže. Lak je třeba nechat 30 sekund schnout. Takto ošetřené nehty se nesmí dalších 6 h mýt, proto se doporučuje nanášet večer. Lak poté stačí umýt. **Obvyklá délka léčby je 6 měsíců u nehtů rukou a 9–12 měsíců u nehtů nohou.**

Morfolinoly

● Amorolfin

Léková forma – Loceryl 5% drm. lac ung. (5% amorolfinum v 1 ml léčivého laku na nehty)

Amorolfin patří do morfolinové skupiny antimykotických látek a vykazuje široké fungicidní a fungistatické účinky. Fungicidní účinek je založen na poškození buněčné membrány hub, s cíleným ovlivněním biosyntézy sterolů. Dochází k hromadění nezvyklých monopolárních sterolů a k poškození buněčné membrány hub, obsah ergosterolu se snižuje.

Po aplikaci nehtového laku s obsahem 5 % amorolfinu dochází k prostupu skrz nehtovou ploténku do nehtového lůžka, kde koncentrace amorolfinu během prvního týdne mnohonásobně převyšuje koncentraci potřebnou k vyhubení 90 % dermatofytů. Po déletrvajícím používání laku na nehty se neprokáza akumulace léku v organismu.

Amorolfinový lak na nehty se nanáší na postižený nehet na ruce nebo noze **jednou nebo dvakrát týdně, celkově u nehtů rukou cca 6 měsíců, u nehtů nohou 9–12 měsíců**. V monoterapii u onychomykóz bez postižení nehtové matrix vykazují amorolfin 76% klinickou odpověď u infekcí nehtů na nohou a 80% klinickou odpověď u infekcí nehtů na rukou.

Nežádoucí účinky jsou vzácné, mohou se vyskytnout poruchy nehtů (zvýšená fragilita nehtových plotének, zbarvení nehtových plotének).

Nová lokální antimykotika

Velkou budoucnost v léčbě onychomykóz přináší nové lokální antimykotikum **efina-konazol 10%roztok**. Jedná se o triazolové



antimykotikum určené k léčbě distální a laterální subungvální onychomykózy. Efinakonazol je inhibitor sterolů 14 α -demetylázy a dle nejnovějších studií *in vitro* je účinnější než terbinafin, itraconazol, ciklopirox a amorolfín proti dermatofytům, kvasinkám a oportunním hyfomycetám. Efinakonazol vykazuje minimální nežádoucí účinky a díky jeho složení dochází ke zvýšení propustnosti přes nehtovou ploténku.

Efinakonazol 10% roztok na nehty je efektivním řešením v lokální monoterapii u distální a laterální formy subungvální onychomykózy, který s sebou nese do budoucna velký potenciální využití jako doplněk systémové terapie.⁽¹⁰⁾ V současné době je distribuován v USA a Kanadě.

SYSTÉMOVÁ LÉČBA (TAB. 2)

Vzhledem ke složité diferenciální diagnostice nehtových onemocnění je žádoucí, aby byla diagnóza onychomykózy před zavedením perorální léčby verifikována mykologickým vyšetřením (pozitivita buď v mikroskopickém, nebo kultivačním vyšetření).

Existuje více než 100 000 druhů kvasinek a plísní. Jsou to eukaryotické organismy, s jádrem, jadernou membránou a buněčnou stěnou, která obsahuje chitin. Achillovou patou těchto mikroorganismů je ergosterol, obsažený v buněčné stěně, a všechna současná celková antimykotika vedou k ovlivnění syntézy ergosterolu. Dříve využívané preparáty jako flukonazol (nepoužívá se pro svou nižší efektivitu a nutnost podávat lék po celou dobu odrůstání nehtů) a ketokonazol (není pro svou významnou hepatotoxicitu k léčbě onychomykóz vhodný) nahradily nyní novější léky jako itraconazol a terbinafin.⁽⁵⁾

U systémové terapie antimykotiky je – kromě pulzní terapie itraconazolem – zapotřebí pravidelně kontrolovat jaterní testy.

● Ketokonazol

Léková forma – Nizoral por. tbl. nob. (1 tbl. – 200 mg)

Ketokonazol je imidazolové antimykotikum určené k léčbě dermatofytických, kvasinkových a dimorfních hub a eumycet. Méně citlivé jsou *Aspergillus* spp., *Sporothrix schenckii* a některé fykomykety.

Ketokonazol inhibuje biosyntézu ergosterolu mykotické buňky a mění složení dalších lipidových komponent membrány. Po perorálním podání se dobře vstřebává z trávicího traktu, lépe je podávat současně s jídlem. Po vstřebání z trávicího traktu je konvertován na několik neúčinných metabolitů. Hlavní eliminační cesta je extrakce žlučí do intestinálního traktu. Asi 13 % se vylučuje močí. *In vitro* se váže z 99 % na plazmatické proteiny.

U všech pacientů léčených ketokonazolem v tabletách by měly být monitorovány jaterní funkce v krátkých intervalech, před zahájením a v průběhu léčby. **Při dlouhodobém podávání byla častěji zjištěna hepatotoxicita! Proto byl ketokonazol vyřazen z dlouhodobého podávání v terapii onychomykóz a při profylaktické indikaci.**⁽¹¹⁾

Současné podávání induktorů enzymů (rifampicin, karbamazepin, izoniazid) snižuje biologickou dostupnost ketonazolu. Ketokonazol může inhibovat metabolismus léků biotransformovaných systémem jaterních enzymů P450, zejména izoenzymu CYP3A4 (např. klaritromycin).

Podávání následujících léků je kontraindikováno: terfenadin, astemizol, mizolastin, cisaprid, dofetilid, chinidin, pimozid, domperidon, triazolam, perorální midazolam, HMG-CoA-reduktázy (simvastatin, lovastatin), triazolam, perorální midazolam, dihydroergotamin,

ergometrin, ergotamin a methylerometrin, nisoldipin, eplerenon, irinotekan, everolimus.

Nejčastější nežádoucí účinky byly nauzea, zvracení, dyspepsie, bolest břicha, průjem. Méně časté bolesti hlavy, reverzibilní zvýšení hladin jaterních enzymů, závratě, fotofobie a alergické reakce.

Obvyklé trvání léčby u onychomykóz:

1-2 tbl. (200-400 mg) 1krát denně, průměrně čtyři týdny.

● Flukonazol

Léková forma – Fluconazol 100, 150 aurobindo por. tbl. nob.

Mycamax 100, 150 por. cps. dur.

APO-fluconazol 100 mg, 150 mg por. cps. dur.

Mycosyst 150 mg por. cps. dur.

Mykohexal 100 por. cps. dur.

DiFlucan 50, 100, 150 por cps. dur.

Forcan 150 por. cps. dur.

Flukonazol je triazolové antimykotikum. Mechanismus účinku spočívá ve specifické inhibici syntézy ergosterolu v membránách mikromycet prostřednictvím blokády fungálního cytochromu P450.

Flukonazol má široké spektrum účinnosti. Nejcitlivější jsou *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp., dále je účinný i na blastomykety jako *Blastomyces dermatitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Coccidioides immitis*.

Absorpce je velmi dobrá. Vazba na plazmatické bílkoviny je malá, 11-12 %. Vztah mezi dávkou a plazmatickou koncentrací je lineární. Proniká dobře do tkání i tělesných tekutin. Účinných koncentrací dosahuje v mozkomíšním moku, v moči, střevním luminu, vaginálním sekretu, slinách a nitroočních tekutinách. Vysokých koncentrací dosahuje v kůži a v potu.

Exkreční cestou jsou ledviny, 80 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Dlouhý

Tab. 2		Systémová terapie onychomykóz		
Antimykotikum	Účinná látka	Léková forma	Léčebný režim	
triazoly	itraconazol	Prokanazol por. cps. dur.	pulzní režim: 200 mg/den ve dvou dávkách 1 týden, pulzy se opakují po 3 týdnech	2krát opak. pulzy při postižení nehtů rukou, 3-4krát opak. u postižení nehtů nohou
			kontinuální podávání: 200 mg 1x denně	3 měsíce
allylaminy	terbinafin	Lamisil 250 mg por. tbl. nob.	250 mg 1x denně	celkově u nehtů rukou 6 týdnů, u nehtů nohou až 3-4 měsíců
		Terbinafin Actavis 250 mg por. tbl. nob.		
		Terfimed 250 mg por. tbl. nob.		



Tab. 3

Rozdělení antimykotik dle chemického složení a hlavní indikace

Antimykotika	Účinná látka	Léková forma	Hlavní indikace
Antimykotická antibiotika	nystatin	Fungicidin drm. ung.	slizniční, lokální
	amfotericin B	Abelcet inf. cnc. sus.	systémové
	natamycin	Pimafucin drm. crm.	slizniční, lokální
Imidazoly	klotrimazol	Candibene drm. crm.	lokální, slizniční
		Candibene 1% spray drm. spr. sol.	lokální, slizniční
		Candimax drm. crm.	lokální
		Candifug drm. crm.	lokální, slizniční
		Candifug - Losung 1% drm. spr. sol.	lokální
		Clotrimazol AL 1% drm. crm.	lokální, slizniční
		Clotrimazol HBF drm. crm.	lokální, slizniční
		Clotrimazol AL spray 1% drm. spr. sol.	lokální, slizniční
		Imazol krém pasta drm. pst.	lokální
	ekonazol	Pevaryl drm. crm.	lokální, slizniční
	ketonazol	Ketokonazole MD-Pharm 20mg/g drm. sat.	lokální, slizniční
		Nizoral drm. sat.	lokální
	bifonazol	Canespor drm. crm.	lokální
		Canespor drm. sol.	lokální
	bifonazol kombin.	Canespor sada na nehty drm. ung. ugc.	lokální
	oxikonazol	Myfungar drm. crm.	lokální
flutrimazol	Micetal drm. crm.	lokální	
	Micetal drm. gel.	lokální	
	Micetal drm. spr. sol.	lokální	
Triazoly	flukonazol	APO-Fluconazol 100 mg, 150 mg por. cps. dur.	systémové, slizniční
		Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg por. cps. dur.	systémové, slizniční
		Fluconazol 100 mg, 150 mg AUROBINDO por. cps. dur.	systémové, slizniční
		Fluconazol PMCS 100 mg por. cps. dur.	systémové, slizniční
		Forcan 150 mg por. cps. dur.	systémové, slizniční
		Mycomax 100, 150 mg por. cps. dur.	systémové, slizniční
		Mycost 150mg por.cps.dur.	systémové, slizniční
	Mykohexal 100 mg por. cps. dur.	systémové, slizniční	
	itrakonazol	Prokanazol por. cps. dur.	systémové, slizniční
		Sporanox por. sol.	systémové, slizniční
	vorikonazol	Vfend 50 mg, 200 mg por. tbl. flm.	systémové, slizniční
Vfend 40 mg/ml por. plv. sus.		systémové, slizniční	
posakonazol	Noxafil 40 mg/ml por. plv.sus.	systémové, slizniční	
Echinokandiny	kaspofungin	Candidas 50 mg, 70 mg in. plv. sol.	systémové
	anidulafungin	Ecalta 100 mg inf. plv. csl.	systémové
	mikafungin	Mycamine 50 mg, 100 mg inf. plv. sol.	systémové
Allylaminy	terbinafin	Lamisil drm. crm.	lokální
		Lamisil 1% drm. sol.	lokální
		Lamisil sprej drm. spr.sol.	lokální
		Terbistad 1% krém drm. crm.	lokální
		Lamisil 250 mg por.tbl.nob.	systémové
		Terbinafin Actavis 250 mg pro. tbl. nob.	systémové
		Terfimed 250 mg por. tbl. nob.	systémové
	naftifin	Exoderil drm. crm.	lokální
Exoderil drm. sol.		lokální	
Morfoliny	amorolfin	Loceryl 5% drm. lac. ugc.	lokální
N-hydroxy-pyridinové deriváty	cyklopiroxolamin	Batrafen drm. crm.	lokální
		Batrafen drm. sol.	lokální
		Polinail 80 mg/g drm. lac. ugc. (cyklopirox)	lokální
		Stieprox drm. sat.	lokální



poločas eliminace z plazmy, až 27 h, umožňuje podání 1krát denně.

Kontraindikováno je jeho podání s astemizolem, terfenadinem a cisapridem, kvůli inhibici biotransformace enzymu CYP3A4, protože tak dochází k prodloužení QT intervalu i k rozvoji torsade de pointes.

Při současném podání některých léčiv dochází ke zvýšení jejich plazmatických hladin a ke zvýšení jejich toxicity (blokádý kalciového kanálu, cyklosporin, orální koagulantia, takrolimus, teofylin, orální kontraceptiva, zidovudin atd.).

Nejčastějšími nežádoucími účinky mohou být zažívací obtíže, nevolnost, bolesti v břiše, průjem, kožní exantém, zvýšení AST a ALT cca ve 20 %.

Doporučené dávkování je 150–300 mg týdně, celkem 3–6 měsíců. Celková doba léčby trvá do té doby, než je poškozený nehet nahrazen novým. U nehtů palců to může být až 6–12 měsíců. Růst nehtů je individuální.⁽¹¹⁾

● Itrakonazol

Lékové formy – Prokanazol 100 mg por. cps. dur.

Itrakonazol je triazolové širokospektré antimykotikum určené k léčbě dermatofytických, kvasinkových a oportunně hyfomycetárních infekcí nehtového aparátu. Itrakonazol narušuje v buňkách syntézu ergosterolu a důležité membránové komponenty.

Po perorálním užití se itraconazol rychle absorbuje, je dostupný v kapslích či v suspenzi. Biologická dostupnost je kolem 55 %; z 99,8 % je itraconazol vázán na plazmatické proteiny. Vrcholových plazmatických hladin je dosaženo za 2–5 h po perorálním podání. Itrakonazol má vysokou afinitu ke keratinu, proto se rychle a dobře váže k nehtovému lůžku a dlouhodobě, až 9 měsíců, perzistuje v nehtu, což je déle než flukonazol či terbinafin. Metabolismus itraconazolu probíhá v játrech, neúčinné metabolity jsou do 7–10 dnů vylučovány z 54 % stolicí, z 35 % močí. Hlavním izoenzymem zodpovědným za metabolismus itraconazolu je CYP3A4, z čehož vyplývají lékové interakce.

Do nehtové ploténky se itraconazol dostává difúzí z nehtového lůžka a z matrix nehtu. Z nehtové ploténky je itraconazol eliminován jejím odrůstáním.⁽¹²⁾

Oproti ostatním azolovým antimykotikům vykazuje itraconazol tvorbu depa v keratinizovaných kožních adnexech, proto je možné itraconazol podávat intermitentně **v pulzním režimu: 200 mg denně ve dvou dávkách po dobu jednoho týdne. Pulzy se opakují vždy po třech týdnech,**

k vyléčení jsou potřeba 2krát pulzy při postižení nehtů rukou a 3–4krát při postižení nehtů nohou. Další terapeutickou možností je **kontinuální podávání 200 mg 1krát denně, celkem tři měsíce.**⁽¹²⁾

Itrakonazol bývá velmi dobře tolerován, u méně než 7 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky zahrnující gastrointestinální potíže, jako jsou nauzea, zvracení, bolesti břicha a průjem, bolesti hlavy.

Z důvodu inhibice izoenzymu CYP3A4 je kontraindikováno podání s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, dofetilidem, levacetylem, metadolem, chinidinem, terfenadinem, levostatinem, simvastatinem, triazolamem, ergotaminem atd.

Při léčbě itraconazolem je nutno snížit dávku antidepressiv ze skupiny SSRI (citalopram, fluoxetin a jiné), antibiotik a chemoterapeutik (klaritromycin, fluorované chinolony), inhibitorů HIV proteáz (indinavir, lopinavir a jiné), imunosupresiv (cyklosporin, takrolimus, sirolimus, budesonid, dexametazon, metylprednizolon), digoxinu, kalciových blokátorů (verapamil, dihydropyridiny), perorálních antikoagulantů, cytostatik (vinkristin, busulfan, docetaxel, trimetrexát) a dalších farmak, která se metabolizují izoformou CYP3A4. Hladinu itraconazolu snižují antacida, inhibitory protonové pumpy a blokátory H₂-receptorů.

Zvýšená opatrnost je třeba u pacientů s jaterním poškozením, se zvýšenými hodnotami jaterních testů nebo akutním jaterním onemocněním, při indikaci u těchto pacientů je nutné pozorně monitorovat jaterní funkce. Dále je třeba opatrnost i u pacientů s městnavou srdeční slabostí, se srdečním onemocněním (ICHS, chlopní vady), se závažným plicním či renálním onemocněním.

● Terbinafin

Léková forma – Lamisil 250 mg por. tbl. nob.

Terbinafin Actavis 250 mg por. tbl. nob.

Terfimed 250 mg por. tbl. nob.

Terbinafin je antifungální léčivo, které ve srovnání s fungistatickými azolovými antimykotiky působí fungicidně blokádou skvalenepoxidázy při syntéze fungálního ergosterolu. Spektrum jeho antimykotické aktivity postihuje veškerá dermatofyta rodů *Trichophyton*, *Epidermophyton* a *Microsporum*, terapie kandidóz a pityriasis versicolor nepatří mezi indikace léčby terbinafinem pro nižší účinnost terbinafinu na kvasinky.

Po perorálním podání dosahuje terbinafin maximálních plazmatických koncentrací 1 mg/ml za dvě hodiny. Terbinafin vykazuje silnou vazbu na plazmatické bílkoviny

(99 %). Biologická dostupnost je kolem 70 % a není ovlivněna současným podáním potravy. Při renálním nebo hepatálním postižení dochází k prodloužení eliminace terbinafinu z plazmy. Terbinafin je z více než z 90 % biotransformován v játrech, 75 % metabolitů bez antifungální aktivity se vylučuje ledvinami, zbytek stolicí.

Terbinafin vykazuje významnou lipofilii a keratofilii, do nehtového lůžka a nehtové ploténky se dostává difúzí z kapilárních kliček nehtového lůžka a z matrix nehtu. Dosavadní výsledky s perorální aplikací terbinafinu ukazují, že ke zhojení onychomykózy nehtů na rukou dochází v průměru za 6 měsíců, na nohou za 12 měsíců. Je ovšem zřejmé, že vyléčení může být dosaženo i dříve. Terbinafin lze prokázat v nehtové ploténce již po několika týdnech od začátku léčby a rychlost, s jakou k tomu dochází, naznačuje, že účinná látka difunduje postupně celým nehtem od nehtového lůžka až k povrchu nehtové ploténky.

Nežádoucí účinky terbinafinu se vyskytly u 11 % pacientů a zahrnují zejména gastrointestinální příznaky, jako jsou nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem. Při terapii terbinafinem může dojít ke vzniku cefaley, únavy, k poruchám soustředění či k erektilní dysfunkci. Z kožních nežádoucích účinků se popisuje výsev urtikariálních exantémů, svědění kůže a fotosenzitivních kožních reakcí. Závažnou kožní manifestací je terbinafinem indukovaný subakutní lupus erythematodes a zhoršení psoriázy s možným rozvojem její pustulózní formy.

Terbinafin má nezanedbatelný potenciál inhibice a s léčivými přípravky s izoenzymy cytochromu P450, jako jsou antiarytmika (např. flekainid, propafenon), tricyklická antidepressiva, beta-blokátory (metoprolol), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory monoaminoxidázy (MAO) typu B. Plazmatická clearance terbinafinu může být urychlena (např. rifampicin) či zpomalená (např. cimetidin) léčivými ovlivňujícími metabolické procesy. Při současném podání těchto léčiv s terbinafinem je nutná úprava dávky terbinafinu.

Systémová terapie terbinafinem je v dávce **250 mg denně po dobu 6 týdnů u onychomykózy rukou a 3–4 měsíců u onychomykózy nohou.**

Z posledních studií vyplývá, že pokud je patogenem dermatofyt, nejlepší terapeutický výsledek je dosažen při celkové terapii terbinafinem. Pro léčbu onychomykóz způsobených kandidou či oportunními hyfomycetami se doporučují spíše azolová antimykotika – itraconazol.⁽¹³⁾



Dle nejnovějších srovnávacích studií vyplývá, že optimálně zvolená **celková terapie terbinafinem 250 mg tbl., podávaným denně po dobu 12 týdnů, a pulzní léčba itraconazolem 400 mg denně po dobu 1 týdne, následuje 3 týdny pauza, celkem tři měsíce**, vykazuje výrazně lepší výsledky proti lokální terapii. ⁽¹⁴⁾ (Tab. 3). Vhodnou alternativou pro pacienty, kteří nemohou užívat systémová antimykotika (lékové kontraindikace, hepatotoxicita atd.), by mohla být v budoucnu neinvazivní terapie pomocí laserových metod (870/930 nm, 1064 nm NdYAG) či využití PDT. V současné době probíhá několik studií, zatím však bez relevantního výsledku. ⁽¹⁵⁾

Největšího předcházení relapsů dosáhneme správnou edukací pacienta o používání hygienické obuvi, zejména v místech se zvýšeným výskytem mykóz. Úspěch léčby onychomykóz závisí zejména na správné diagnostice dermatologa, compliance pacienta a nastavení optimálního terapeutického schématu. ⁽⁴⁾

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

Literatura

- 1. ELEWSKI, BE.** *Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis and Management.* Clinical Microbiology Rev July, 1998, 11, p. 415–429.
- 2. SKOŘEPOVÁ, M.** *Dermatomykologie v obrazech.* Praha : Galén, 2008, 95 s.
- 3. BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL, RAPINI, RP.** *Dermatology.* Elsevier Mosby, 2008, 2584 p.
- 4. GROHOVÁ, H., HERCOGOVÁ, J.** *Dermatomykózy.* Postgraduální medicína, 2010, 12, s. 455–465.
- 5. KAUR, R., KASHYAP, B., BHALLA, P.** *Onychomycosis – epidemiology, diagnosis and management.* Indian J Med Microbiol, 2008, 108–116.
- 6. ELEWSKI, BE.** *Diagnostic techniques for confirming onychomycosis.* J Am Acad Dermatol, 1996, 35, p. S6–S9.
- 7. SINGAL, A., KHANNA, D.** *Onychomycosis: Diagnosis and management.* Indian J Dermatol Venerol Leprol, 2011, 77, p. 659–672.
- 8. PHARAON, M., GARI-TOUSSAINT, M., KHE-**
- MIS, A., et al.** *Diagnosis and treatment monitoring of toenail onychomycosis by reflectance confocal microscopy: prospective cohort study 58 patients.* J Am Acad Dermatol, 2014, 71, p. 56–61.
- 9. HERCOGOVÁ, J.** *Farmakoterapie onychomykóz.* Remedia, 2004, 14, 5, s. 415–418.
- 10. GUPTA, AK., SIMPSON, FC.** *Eficonazole (Jublia) for the treatment of onychomycosis.* Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12, p. 743–752.
- 11. JEDLIČKOVÁ, A., MAŠATA, J., SKOŘEPOVÁ, M.** *Lokální mykózy.* Praha : Jessenius Maxdorf, 2008, 176 s.
- 12. KELLEROVÁ, J., ROZEHNALOVÁ, Z., SCHMIEDBERGEROVÁ, R., HERCOGOVÁ, J.** *Itraconazol.* Farmakoterapie, 2007, 3, s. 225–227.
- 13. DE SÁ, DC., LAMAS, AP., TOSTI, A.** *Orals therapy for onychomycosis: an evidence based review.* Am J Clin Dermatol, 2014, 15, p. 17–36.
- 14. GUPTA, AK., DAIGLE, D., PAQUET, M.** *Therapies for Onychomycosis: A systematic review and network Meta-Analysis of Mycological cure.* J Am Podiatr Med Assoc, 2014, Jul 17 [Epub ahead of print].
- 15. BRISTOW, IR.** *The effectiveness of lasers in the treatment of onychomycosis: a systemic review.* J Foot Ankle Res, 2014, 7, p. 34.



Obr. 1 Distálně laterální forma – HIV pozitivní pacient, *Trichophyton rubrum*



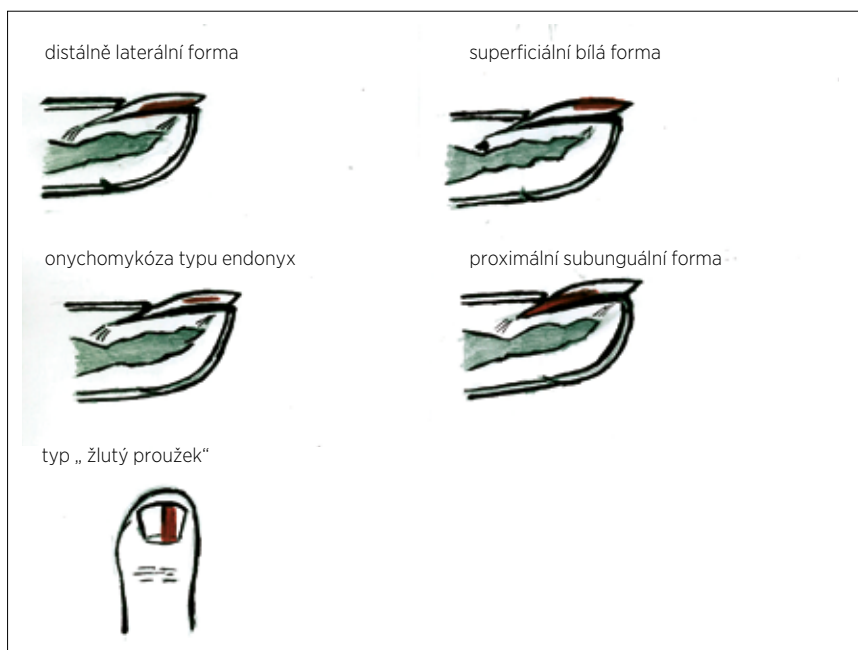
Obr. 2 Totálně dystrofická forma – *Trichophyton rubrum*



Obr. 3 Onychomykóza rukou – kvasinky, saprofyté



Obr. 4 Distálně laterální forma – *Trichophyton rubrum*



Obr. 5 Klinické typy postižení nehtové ploténky



Obr. 6 Distální forma – poranění nehtu v minulosti



Ektodermální dysplazie

Rajská L.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 3, s. 151–154

SOUHRN

Ektodermální dysplazie tvoří velkou heterogenní skupinu dědičných poruch, které jsou definovány primárními defekty ve vývoji dvou nebo více tkání odvozených od ektodermu. Jedná se o onemocnění se silnou dědičnou zátěží.

KLÍČOVÁ SLOVA

ektodermální dysplazie • formy ektodermální dysplazie • charakteristika

SUMMARY

Rajská, L. Ectodermal dysplasia

Ectodermal dysplasia accounts for a large heterogeneous group of inherited disorders that are defined by the primary defects in the development of two or more tissues derived from the ectoderm. It is a disease with strong hereditary predisposition.

KEY WORDS

ectodermal dysplasia • forms of ectodermal dysplasia • characteristic

Ektodermální dysplazie (ED) poprvé klasifikoval Freire-Maria v roce 1971.⁽¹⁾ ED tvoří velkou heterogenní skupinu dědičných poruch, které jsou definovány primárními defekty ve vývoji dvou nebo více tkání odvozených od ektodermu. To se týká především vlasů (hypotrichóza, částečné nebo univerzální alopecie), nehtů (dystrofické, hypertrofické, abnormálně zrohovatělé), ekrinních potních žláz (hypoplazie, aplazie) a zubů (atypický tvar, hypodoncie, anodoncie) nebo ektodermní části oka. V klasifikaci ED se někdy používá číselná kombinace postižení jednotlivých složek. Tedy vlasy 1, zuby 2, nehty 3 a potní žlázy 4, ke kterým jsou jednotlivé syndromy přiřazovány.⁽²⁾

Jedná se o onemocnění se silnou dědičnou zátěží. V současnosti je popsáno asi 191 různých syndromů, které se dělí podle síře a kombinace postižení (Tab. 1).

HYPOHIDROTICKÁ (ANHIDROTICKÁ) EKTODERMÁLNÍ DYSPLAZIE (CHRIST-SIEMENS-TOURAINÉ SYNDROM)

Jedná se o nejběžnější formu ektodermální dysplazie. Toto vzácné recesivní genetické onemocnění spojené s chromosomem X je typické chyběním ekrinních potních žláz a je charakterizováno tepelnou nesnášenlivostí a nadměrnou suchostí kůže.⁽³⁾ Anhidróza je často spojená s poruchami termoregulace. Pacient extrémně netoleruje horka, v letním období bývá často práce neschopný následkem hromadění tepla s horečkou, tachykardií, hyperpnoe a se sklony ke kolapsu.⁽³⁾ Dalším typickým znakem jsou abnormálně špičaté nebo zcela chybějící zuby. Ve stálé dentici jsou hypodoncie výrazně vyjádřeny až k anodoncím. Obličej postižených jedinců je bledý, kůže má šedobílou barvu, je jemná, suchá, citlivá, vlasy, obočí a řasy jsou řídké. Vzhled určuje hlavně nepřítomnost zubů, vývoj chrupu bývá výrazně opožděn. Nadočnicové oblouky jsou vystouplé, rty prominují, jsou odulé a mají často hluboké ragády. Sliznice dutiny nosní je atrofická, přítomné jsou také poruchy čichu, porucha slzné a slinné sekrece s poruchami chuti, dysfonie a dysfagie.⁽⁵⁾ Duševní vývoj jedinců je opožděn, často bývají poruchy inteligence. Někdy je přítomná snížená reprodukční schopnost, délka života však nemusí být primárně podstatně snižena. Jedinci mají eunu-



Obr. 1 Hypohidrotická ektodermální dysplazie. Jemná a řídké vlasy na hlavě, obočí a řasy s vrásčitou hyperpigmentovanou kůží periorbitálně.⁽⁷⁾

choidní vzhled, pohlavní žlázy jsou ale dostatečně velké, v ejakulátu je málo spermií. Hladina luteinizačního hormonu (LH) je nízká, což způsobuje nízkou produkci testosteronu, která nestačí k rozvoji sekundárních pohlavních znaků. Tvorba testosteronu ve varlatech ale stačí alespoň k částečné spermiogenezi.^(5, 6) (Obr. 1, 2)

PACHYONYCHIA CONGENITA (POLYKERATOSIS CONGENITA)

Pachyonychia congenita (PC) je ektodermální dysplazie se ztluštěním nehtových plotének a jinými poruchami rohovatění na kůži, vlasech, sliznicích a na rohovce. Vyskytuje se zejména u mužského pohlaví. Izolovaný výskyt onemocnění svědčí o recesivní dědičnosti nebo o spontánní mutaci. Patogeneze není známá, jedná se o dědičnou poruchu rohovatění s proliferací keratózou ve smyslu od orto- k parakeratóze. Výjimku netvoří ani folikulární poruchy rohovatění.

Poměrně častá je také porucha růstu kostí či mentální poruchy. Typické je drápkovité ztluštění nehtových plotének na všech prstech. Ostře a ztluštělé nehty rostou šikmo, distálním směrem a nahoru. Změny jsou vrozené.

KONGENITÁLNÍ EKTODERMÁLNÍ DYSPLAZIE S KATARAKTOU

Toto onemocnění s extrémně nízkým výskytem se zařazuje přibližně mezi



Obr. 2 Hypohidrotická ektodermální dysplazie. Zuby jsou typického kuželovitého tvaru.⁽⁷⁾



Tab. 1 Klasifikace ektodermálních dysplazií⁽³⁾

Onemocnění	Dědičnost	Gen	Protein	Funkce
Skupina 1				
TNF/TNFR pathway				
hypohidrotická ektodermální dysplazie	XLR	<i>ED1</i>	ectodysplasin (EDA)	membránový ligand
hypohidrotická ektodermální dysplazie	AD, AR	<i>EDAR</i>	EDA receptor	receptor EDA
hypohidrotická ektodermální dysplazie	AD, AR	<i>ADARADD</i>	EDAR-associated death domain	adaptorová molekula
NF-κβ inhibitory				
hypohidrotická ektodermální dysplazie s imunitním defektem (muži) + osteopetróza (muži)	XLR	<i>NEMO/IKKγ</i>	NF-κβ essential modulator	NF-κβ inhibitor
incontinentia pigmenti (ženy)	XLD	<i>NEMO/IKKγ</i>	NF-κβ essential modulator	NF-κβ inhibitor
hypohidrotická ektodermální dysplazie s imunitním defektem	AR	<i>IκBα</i>	IκBα	NF-κβ inhibitor
Transkripční faktory				
ektrodaktylie-ektodermální dysplazie-clefting syndrom	AD	<i>p63</i>	p63	transkripční faktor
Rapp-Hodgkin syndrom	AD	<i>p63</i>	p63	transkripční faktor
ankyloblefaron-ektodermální dysplazie-clefting syndrom	AD	<i>p63</i>	p63	transkripční faktor
acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth (ADULT)	AD	<i>p63</i>	p63	transkripční faktor
limb-mammary syndrom	AD	<i>p63</i>	p63	transkripční faktor
tricho-dento-oseo syndrom	AD	<i>DLX3</i>	DLX3	transkripční faktor
Witkop syndrom	AD	<i>MSX1</i>	MSX1	transkripční faktor
Ellis van Creveld syndrom	AR	<i>EVC, EVC2</i>	EVC, EVC2	neznámá
Skupina 2				
Clouston syndrom	AD	<i>GJB6</i>	connexin 30	mezibuněčné spojení
okulo-dento-digitální dysplazie	AD	<i>GJA1</i>	connexin 43	mezibuněčné spojení
clefting-ectodermal dysplazie	AD	<i>PVRL1</i>	nectin 1	těsný spoj/membránová stabilita
ektodermální dysplazie: syndrom kožní fragility	AR	<i>PKP1</i>	plakophilin 1	desmosomální spoje/stability
ektodermální dysplazie, ektrodaktylie a makulární dystrofie	AR	<i>CDH3</i>	cadherin3	adhezivní molekula pro mezibuněčnou komunikaci
odonto-onycho-dermální dysplazie	AR	<i>WNT10A</i>	WNT10A	zprostředkovaná β-catenin signalizace

AD – autosomálně dominantní, AR – autosomálně recesivní, XLD – dědičnost vázaná na X chromosom

Podle PALLER, A., MANCINI, A.J., HURWITZ, S. *Hurwitz clinical pediatric dermatology*. 4th ed., New York : Elsevier Sanders, c2011, p. 140.

Rothmundův syndrom a kongenitální ektodermální dysplazii anhidrotického typu a do určité míry je samostatné. Podstatná je kombinace síťové poikilodermie, katarakty, zubních defektů, hypoplazie nehtů, malého vzrůstu. Duševní vývoj nemocných je opožděn, přítomna je aplazie nebo dysplazie vlasových folikulů, mazových a potních žláz.⁽⁸⁾

KONGENITÁLNÍ EKTODERMÁLNÍ A MEZODERMÁLNÍ DYSPLAZIE (GOLTZŮV-GORLINŮV SYNDROM, FOKÁLNÍ DERMÁLNÍ HYPOPLAZIE – FDH)

Jedná se o vzácné vrozené ektomezodermální onemocnění charakterizované kombinací kožních defektů, abnormalit ske-

letu a očních anomálií. U těchto pacientů jsou typické řídké a lámavé vlasy, poměrně časté jsou onychodystrofie a jizevnatá alopecie, které jsou vyvolány hlubšími defekty ve tkáni. Zásadním charakteristickým znakem tohoto onemocnění je ohraničená atrofie kůže, která je patrná ihned po narození, případně se vcelku rychle vyvíjí. Atrofie jsou částečně uspořádány nepravidelně, zčásti retikulárně a pásovitě



Obr. 3 Goltzův-Gorlinův syndrom⁽⁹⁾

nebo systematicky. Jednotlivá atrofická místa dosahují velikosti čočky a splývají do větších ploch. V těchto místech je kůže atroficky ztenčená a mírně vtažená. Někdy jsou atrofická místa kůže vyklenutá atrofickými tkáněmi.

V oblastech rtů, sliznic, genitálu a anu se vyskytují papilomy. Klinicky se podobají condylomata acuminata, ale histologicky představují angiofibromy.

Asi u 50 % postižených je hned po narození patrná změna skeletu. Syndaktylie současně s hypoplazií nebo aplazií prstů na ruku a nohou se nazývá račí klepeta. Často se vyskytuje skolióza, hypo- a aplazie klavikuly nebo žeber nebo také deformace hrudního koše. Původním příznakem je také osteoporóza nebo regrese osifikace.

Anomálie zubů se týkají retence a chybějícího zubního základu, defektu skloviny

a poruch postavení zubů v pozdním věku. Oční poruchy zahrnují mikrooftalmii nebo anoftalmii jako strabismus a nystagmus. Terapie je pouze symptomatická⁽⁹⁾ (Obr. 3).

EKTRODAKTYLIE, EKTODERMÁLNÍ DYSPLAZIE, ROZŠTĚP RTU/PATRA (EEC SYNDROM)

Termín EEC syndrom byl poprvé použit v roce 1970. Jedná se o komplex několika pleiotropních vrozených vad.

Typické pro toto onemocnění jsou řídké a kudrnaté vlasy, malé a vysoce kariézní zuby, široký nos a prominentní brada. Častým jevem je mentální retardace. EEC syndrom může existovat ve dvou formách: s rozštěpem rtu s/ nebo bez rozštěpu patra, případně samotný rozštěp patra⁽¹⁰⁾ (Obr. 4, 5).



Obr. 4, 5 EEC syndrom⁽¹⁰⁾

HIDROTICKÁ EKTODERMÁLNÍ DYSPLAZIE (CLOUSTON SYNDROME)

Clouston syndrom je autosomálně dominantní onemocnění charakterizované dystrofií nehtových plotének, alopecií a palmo-plantární hyperkeratózou.⁽¹¹⁾

Na rozdíl od hypohidrotické ektodermální dysplazie mají pacienti s touto chorobou normální vzhled obličeje, a nevykazují potíže s pocením, ačkoli poruchy potních žláz byly v souvislosti s těmito případy také popsány.

Zuby jsou vývojově v pořádku, ale jsou náchylnější ke vzniku kazů. Jedním z hlavních znaků je dystrofie nehtových plotének. Ty jsou buď ztenčené, nebo naopak ztlustělé, povrch je nerovný, často bývá žlutavá dyskolorace, růst je velmi pomalý. Časté jsou také infekce, které mnohdy vedou až ke kompletní destrukci nehtové matrix.

Vlasy mohou být po narození a během dětství normální, ale v pozdějším věku často řídnou, ztenčují se a může dojít až k totální alopecii. Ochlupení bývá řídké, obočí často chybí úplně.

Oční abnormality zahrnují strabismus, konjunktivitidu nebo předčasnou kataraktu.⁽³⁾

ZÁVĚR

Ektodermální dysplazie je skupina onemocnění, která je typická abnormálním vývojem kůže, vlasů, nehtů, zubů nebo potních žláz. Nejznámější forma ED je anhidrotická ektodermální dysplazie, která postihuje nejčastěji mužské pohlaví. Ostatní syndromy bývají často přítomny u obou pohlaví stejně.

Specifická terapie neexistuje. Pouze nošením paruky, implantací zubů nebo používáním umělých slz při extrémním vysychávání očí se dá kvalita života zlepšit. S ED není běžná délka života zkrácena, ale je nutné neustále věnovat pozornost regulaci teploty. Ideálně se jeví život v chladnějším podnebí. Je-li v rodinné anamnéze zmínka o ED, je nutné před plánovaným rodičovstvím udělat pečlivé genetické vyšetření.

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

Literatura

1. COELHO GUTENBERG, TM., Jr., CALDAS, AF. Jr., SORIANO, EP., et al. Christ Siemens Touraine syndrome: a case report. *Cases J*. 2009, 2, p. 38.



Chirurgická léčba nemelanomových maligních kožních nádorů

Molitor M.

Měšťák O., Kalinová L., Matějovská J., Krajcová A., Popelka P., Měšťák J.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 3, s. 155–164

SOUHRN

Nemelanomové kožní nádory jsou nejčastější nádory vůbec. Každoročně je na celém světě léčeno několik miliónů pacientů a náklady na léčbu převyšují náklady na léčbu jiných nádorů. Za nejúčinnější je považována léčba chirurgická, která přináší nejvyšší šanci na vyléčení. Ostatní léčebné modalitty jsou většinou vyhrazeny pro nádory superficiální a mnohočetné, chirurgicky neřešitelné, nebo se používají jako doplněk léčby chirurgické. Chirurgická léčba má svá pravidla, která je nutno respektovat a která jsou uvedena ve vypracovaných léčebných doporučeních. Pro léčbu NMSC (Non-Melanoma Skin Cancers) se jeví jako nejvhodnější použití každoročně aktualizovaných doporučení NCCN ze Spojených států amerických.

KLÍČOVÁ SLOVA

nemelanomové nádory kůže •
chirurgická léčba • rekonstrukce

SUMMARY

Molitor, M., Mestak, O., Kalinova, L., Matejovska, J., Krajcova, A., Popelka, P., Mestak, J. Surgical treatment of non-melanoma malign skin tumours

Non-melanoma skin tumours are among the most common tumours in general. There are millions of patients treated for these every year and the treatment expenses are higher than for most other types of tumours. The most effective therapeutic modality is surgery, which has the highest chances of the patient being fully treated. Other therapeutic options are generally reserved for superficial or multiple tumours, or they can be used to supplement surgical treatment. The surgical treatment has its rules which need to be respected and which are listed in exi-

sting therapeutic recommendations. For treatment of NMSC (Non-Melanoma Skin Cancers), the annually updated NCCN recommendations from the USA seem to be the most suitable ones.

KEY WORDS

non-melanoma skin tumours •
surgical treatment • reconstruction

Nemelanomové zhoubné nádory kůže (Non-Melanoma Skin Cancers - NMSC) jsou nejčastější nádory vůbec, svým výskytem se dostávají na hranici epidemie a hrozivý je taky nárůst incidence. V Austrálii byl zjištěn nárůst NMSC mezi léty 1997–2010 o 86 %. I když léčba jednotlivého pacienta je ve srovnání s jinými tumory poměrně levná, v celkovém objemu jsou NMSC ekonomicky nejdražším nádorem. V r. 2010 bylo v Austrálii léčeno 767 347 pacientů s celkovými náklady 511 miliónů dolarů. Odhaduje se, že v r. 2015 bude v Austrálii léčeno 938 991 pacientů s náklady 703 miliónů dolarů.⁽¹⁾ V roce 2006 bylo v USA léčeno 2 152 500 osob⁽²⁾ a v r. 2001 se na jejich léčbu vynaložilo 426 miliónů dolarů.⁽³⁾ Současné náklady budou nejspíše několikanásobně vyšší. Pozitivní skutečností u NMSC ale je, že mortalita je nízká, tvoří cca 1 % úmrtnosti na nádorové onemocnění a cca 0,3 % úmrtnosti ze všech příčin.⁽⁴⁾ Progresivní rychlý nárůst výskytu kožních tumorů spolu s hrozivými ekonomickými konsekvencemi vedly k tomu, že ve vyspělých zemích jsou pro sledování frekvence výskytu, účinnosti a ekonomické nákladnosti léčby ustanoveny speciální komise, které v pravidelných intervalech vypracovávají souhrnné zprávy a doporučení pro léčbu. Asi nejdokonalejší systém je NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology v USA s aktualizací každý rok.⁽⁵⁾

TYPY NMSC

Termínem NMSC označujeme skupinu nozologických jednotek zahrnující bazaliom (bazocelulární karcinom, basal cell carcinoma, BCC), spinaliom (spinoceleulární karcinom, squamous cell carcinoma, SCC), dále prekancerózy (Bowenova choroba a bowenoidní papulomatóza) a podle některých autorů také aktinickou keratózu (solární keratóza), která je považována za spinoceleulární karcinom omezený na epidermis.⁽⁶⁾

Vedle tumorů, jež mají svůj původ v keratinocytech epidermis, je kůže místem výskytu zhoubných nádorů vzniklých proliferací řady jiných buněčných typů. V širším slova smyslu lze mezi zhoubné NMSC řadit tumory adnexální vycházející z apokrinních a ekkrinních žláz (tubulární, mikrocystický, smíšený, mucinózní karcinom, porokarcinom, Pagetova choroba a další), tumory žláz s folikulární diferenciací (trichomatrikální karcinom), tumory žláz se sebaceózní diferenciací (sebaceózní karcinom), tumory vaskulárního původu (angiosarkom, Kaposiho sarkom), tumory vzniklé maligní transformací buněk hladké svaloviny kožních cév a žláz (leiomyosarkom) či fibroblastů (maligní histiocytom, fibrosarkom, dermatofibrosarkoma protuberans - DFSP), tumory buněk neurální lišty - nejčastěji Merkelův karcinom (Merkelom, neuroendokrinní kožní karcinom, trabekulární karcinom, Merkel cell carcinoma MCC), a jiné (extraskelální Ewingův sarkom, primitivní neuroektodermální tumor - PNET). Kůže je také místem manifestace řady lymfoproliferativních onemocnění včetně primárních kožních lymfomů. V neposlední řadě je nutno uvést kožní metastázy tumorů jiných orgánů.^(7, 8) Většina těchto nádorů je poměrně vzácná, některé z nich se ale vyskytují často nebo si zasluhují pozornost z důvodu svého chování, a proto je probereme blíže.

BAZOCELULÁRNÍ KARCINOM

Bazaliom vyrůstá ze stratum basale epidermis a je nejčastějším nádorem kůže a také nejčastějším nádorem vůbec.^(9, 10) Tvoří kolem 20 % všech nádorů u mužů a 10–15 % všech nádorů u žen.⁽¹¹⁾ Riziko onemocnění BCC v průběhu života je 28–33 %. Meziroční nárůst incidence v Evropě, Kanadě a Austrálii je od roku 1964 cca 3–8 %.⁽¹²⁾ Na celém světě ročně nově onemocní přibližně 3 000 000 osob.⁽¹³⁾ Mortalita je velice malá,⁽¹⁴⁾ ale ojediněle může nádor růst velice agresivně a destruktivně.⁽¹⁵⁾ V literatuře se objevuje název „horrfying basal cell carcinoma“ u velkých agresivních bazaliomů kůže křtice – nebo taky „horror tumor.“⁽¹⁶⁾

Riziko metastáz je velice nízké: 0,1–0,3 %.⁽¹⁷⁾ Příčinou, proč je tomu tak, může být nízký angiogenní potenciál⁽¹⁸⁾ a stromální závislost BCC.⁽¹⁹⁾ Pokud se ale metastáza objeví, 50 % pacientů umírá do osmi měsíců.⁽²⁰⁾ Histologický typ BCC je důležitý, infiltrativní, mikronodulární, morfeaformní a multifokální bazaliom mají větší prav-



Obr. 3 Bazaliom prorůstající do orbity – stav pro radikální excizi s exenterací orbity a krytí mikrochirurgickým lalokem m. rectus abdominis



Obr. 5 Spinaliom temporálně, stav po excizi a krytí defektu temporální fascií a kožním štěpem

děpodobnost lokální recidivy, metatypický bazaliom má vyšší riziko metastáz. BCC se může subklinicky šířit několik centimetrů od klinicky zřejmého nádoru⁽²¹⁾ (Obr. 1–3).

SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM

Spinaliom vychází ze stratum spinosum epidermis. Je to druhý nejčastější kožní nádor s výskytem 4–5krát méně častým než BCC. Vzniká *de novo* nebo z aktinické keratózy, Bowenovy choroby, vzácněji i z prekanceróz jiných. Incidence SCC v Austrálii je 380/100 000 osob ročně a během posledních dvaceti let se zdvojnásobil.⁽⁵⁾ Studie z Austrálie prokazují, že cca 60–72 % SCC se vyvíjí z lézí předtím diagnostikovaných jako solární keratóza.⁽²²⁾ Solární keratóza je ale poměrně stabilní, přibližně jenom 1 % solárních keratóz se maligně transformuje na spinaliom.⁽²³⁾ Svým chováním je SCC agresivnější než BCC a má větší metastatický potenciál (Obr. 4, 5).

BAZOSKVAMÓZNÍ KARCINOM

Bazoskvamózní karcinom (metatypický karcinom) byl poprvé popsán v r. 1910 MacCormacem.⁽²⁴⁾ Bylo sporné, zda se jedná o jeden nádor, nebo o kolizi dvou nádorů vedle sebe. Potvrzení existence této histologické jednotky bylo provedeno po průkazu bazaliomu se spinaliomelem s přechodnou zónou – intermediárními buňkami.⁽²⁵⁾ Má se za to, že primárním nádorem je BCC, jehož pluripotentní buňky se časem diferencují na více agresivní skvamózní buňky. Tento typ nádoru je lokálně agresivní s tendencí ke tvorbě metastáz. Tvoří kolem 2 % všech kožních nádorů (Obr. 6–8).



Obr. 1 Bazaliom prorůstající do orbity



Obr. 2 Bazaliom prorůstající do orbity – stav pro radikální excizi s exenterací orbity



Obr. 4 Spinaliom temporálně



Obr. 6 Rozsáhlý metatypický karcinom obličeje s prorůstáním do očnice a nosu



Obr. 7 Rozsáhlý metatypický karcinom obličeje s prorůstáním do očníce a nosu – stav po radikální excizi



Obr. 8 Rozsáhlý metatypický karcinom obličeje s prorůstáním do očníce a nosu – stav po radikální excizi a krytí mikrochirurgickým lalokem m. latissimus dorsi

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) je vzácný sarkom s nízkým stupněm malignity, vycházející z fibroblastů s incidencí cca pět případů na milión obyvatel ročně.⁽²⁶⁾ Trojrozměrná rekonstrukce představuje tumor s vysoce nepravidelnými okraji a dlouhými prstovými výběžky.⁽²⁷⁾ Recidivy jsou

popsány až v 60 % případů, metastázy se ale vyskytují vzácně, přibližně v 1–4 %.⁽²⁸⁾ Diagnóza je možná pouze z histologického vyšetření, v případě potíží s histologickým obrazem se dá upřesnit použitím imunohistochemického vyšetření s CD34, faktorem XIIIa nestinem, apolipoproteinem D, katepsinem K apod.^(29–32) (Obr. 9–11).

MERKELŮV KARCINOM

Je to raritní, agresivní a velice zhoubný nádor, který vychází z Merkelových buněk kůže. Tyto buňky se nachází v bazální vrstvě epidermis a jsou propojeny s mechanoreceptory kůže.⁽³³⁾ Jeho chování kombinuje možnost lokální recidivy jako u rozsáhlého infiltrujícího melanomu a možnost metastáz jako u pokročilého nodulárního melanomu.⁽³⁴⁾ Pětileté přežívání je 34–



Obr. 9 Recidiva dermatofibrosarkomu zad



Obr. 10 Recidiva dermatofibrosarkomu zad, stav po radikální excizi



Obr. 11 Recidiva dermatofibrosarkomu zad, stav po radikální excizi a krytí lalokem s musculus latissimus dorsi

65 %, mortalita je vyšší než u melanomu. Primární diagnostika je obtížná, protože tumor nevykazuje žádné charakteristické znaky a diagnóza je většinou stanovena až histologickým vyšetřením. Kromě klasického barvení je možné použít k verifikaci zejména cytokeratin 20, který je vysoce specifický⁽³⁵⁾ (Obr. 12–14).

MOŽNOSTI TERAPIE NMSC

V současnosti existuje celá řada způsobů léčby NMSC s více nebo méně prokázanou účinností. Jsou to metody konzervativní i invazivní, včetně radikální chirurgické léčby, a taky léčba kombinovaná. Všechny metody jsou klinicky používány a jejich užití závisí, kromě prokázané účinnosti v dané indikaci, taky na preferencích lékaře nebo pracoviště a stavu a přání pacienta.



Obr. 12 Recidiva MCC


Obr. 13 Recidiva MCC po resekcí

Obr. 14 Recidiva MCC po resekcí a krytí volným lalokem m. latissimus dorsi

FOTODYNAMICKÁ TERAPIE (PDT – PHOTODYNAMIC THERAPY)

Používá se k léčbě aktinické keratózy. Principem je kombinace fotosenzibilizátoru (kyselina delta aminolevulonová nebo metylester kyseliny delta aminolevulonové) a aktivace světlem viditelné oblasti pro tento účel – nejčastěji světlem červeným. Nejvíce kontroverzní u této metody je obrovské spektrum aplikačních schémat a postupů v literatuře i v klinické praxi, což ji činí proti jiným metodám těžko srovnatelnou. U superficiálních tumorů se léčebný efekt popisuje 75–90 %, nicméně hranice 75 % se jeví jako spolehlivější.⁽³⁶⁾ U nádorů tlustších než 2 mm je efekt pouze 50%, a proto se doporučuje před aplikací PDT provádět debulking tumoru (snesení nádorových hmot různými metodami). Tato metoda se pro invazivní tumory spíše nedoporučuje. PDT je nejvhodnější pro superficiální tumory,⁽³⁷⁾ pro aktinickou keratózu je velice vhodná a u některých NMSC, jako je topická

varianta erythroplasia Quera, je téměř nezastupitelná.

5-FLUOROURACIL

Je to pyrimidinový analog, kterého toxické metabolity se inkorporují do DNA a RNA a indukují apoptózu. Při léčbě kožních afekcí se používá ve formě masti koncentrace 1–30%, aplikované dvakrát denně po dobu dvou a více týdnů. Vzhledem k nižší účinnosti proti chirurgické terapii a vzhledem k tomu, že ve vysokém procentu byla histologicky prokázána perzistence nádoru, i když klinicky byla léze eradikována, došlo k výraznému ústupu od použití této léčby. Nicméně nedávné menší studie prokazují až 90% histologické vyléčení BCC.⁽³⁸⁾ Největší nevýhodou metody je nutnost pravidelné aplikace po dlouhou dobu.⁽³⁷⁾

IMIQUIMOD

Tento lék stimuluje lokálně imunitní systém s produkcí a uvolňováním gama-interferonu T-lymfocyty. Pětiprocentní krém se nanáší 2–5krát týdně po dobu 6–16 týdnů. Ohledně účinnosti terapie jsou nesourodá data, účinnost u superficiálního BCC se popisuje mezi 43–94 %, u nodulárního mezi 50–64 %. U Bowenovy dermatózy a invazivního SCC je účinnost popsána 57–80 %; jednalo se ale o malé studie s limitovaným počtem pacientů. Dle současných poznatků je aplikace imiquimodu vhodná pro superficiální bazaliom.⁽³⁷⁾

DIKLOFENAK

Je to nesteroidní antiinflamatorní lék, který snižuje tvorbu prostaglandinů inhibicí cyklooxygenázy 2. Studií je prokázán jeho topický efekt při léčbě aktinické keratózy⁽³⁹⁾ u imunokompromitovaných pacientů. Pro léčbu BCC nebo jiného NMSC je minimum referencí, proto se pro tento účel nedoporučuje.⁽³⁷⁾

INGENOL MEBUTÁT

Je výtazek z mízy rostliny *Euphorbia Peplus*. Má kombinovaný účinek zahrnující mj. cytotoxický efekt s následnou aktivací systému specifické i nespecifické buněčné imunity. Lék byl uznán FDA v USA k léčbě aktinické keratózy v r. 2012. Studie, která se zabývala jeho účinkem na superficiální BCC, prokázala, že jenom nejvyšší koncentrace (0,05%) byla účinnější než placebo.⁽⁴⁰⁾ Pro použití léku k terapii NMSC není t. č. dostatek údajů,⁽³⁷⁾ avšak pro aktinickou keratózu má velký potenciál.

INTERFERON-ALFA2

Perilezionální a intralezionální aplikace interferonu-alfa2 je dle studie při léčbě BCC spojena s vysokou účinností a až 98%

vyléčením při dlouhodobém sledování. Nevýhodou je ale nutnost opakované aplikace a vysoká cena.⁽⁴¹⁾

VISMODEGIB

Pro léčbu rozsáhlých BCC, které již nelze řešit chirurgicky, byl s úspěchem použit vismodegib, inhibitor „hedhog pathway“. Tento lék je schválen FDA v USA jako první systémový lék pro léčbu BCC. Současné výsledky jsou slibné, ukazují objektivní odpověď u metastatického BCC u 30,3 % pacientů a u pokročilého lokalizovaného BCC u 42,9 % pacientů. Dlouhodobé přežívání však zatím nelze zhodnotit.⁽⁴²⁾

KRYOTERAPIE

Je levná, rychlá a jednoduchá metoda. Kožní tumory mají větší obsah vody a vyšší metabolismus než ostatní tkáň, jsou proto citlivější na destrukční účinky chladu. Aplikuje se tekutý dusík různými metodami. Všeobecně se doporučuje zmrazení léze rychlostí 100 °C/min, zchlazení na minimálně -25 °C a aplikace 40–60 sekund minimálně ve dvou sezeních. I když se účinnost této terapie popisuje až 94%, interpretace výsledků je velice obtížná z důvodů velké variability terapeutického protokolu a většinou nedostatečné metodologie bez histologického ověření tumoru. Vzhledem k těžké interpretaci účinnosti terapie, vedlejším účinkům a často nepříznivým kosmetickým výsledkům se kryoterapie nedoporučuje provádět u tumorů, kde je možná chirurgická léčba.⁽³⁷⁾

KYRETÁŽ A ELEKTRODESİKACE (ELEKTROTHERAPIE)

Používá se pro léčbu superficiálních forem NMSC. Principem léčby je kyretáž tumoru a následná elektrodesikace spodiny s indukci povrchové nekrózy a spontánním dohojením vzniklého povrchového defektu. Některé studie popisují výborný efekt této léčby.⁽⁴³⁾

LASER

První zmínka o použití laseru při léčbě BCC je z roku 1964.⁽⁴⁴⁾ Přestože je laserová terapie superficiálních kožních lézí velice jednoduchá a s výhodnou kontrolou dávky, hloubky aplikace a jejího rozsahu, je v poslední dekádě o této léčebné modalitě v odborné literatuře překvapivě málo informací. Laserová terapie NMSC je ve studiích referována sporadicky a bez spolehlivě prokázané účinnosti. V současnosti je tato metoda méně používána a nahrazena místní léčbou imiquimodem nebo fotodynamickou terapií s lepším kosmetickým výsledkem při srovnatelné účinnosti. Nicméně laserová terapie je stále alternati-



vou u mnohočetných superficiálních lézí, zejména BCC.⁽⁴⁵⁾

RADIOTERAPIE

Přestože studie prokazují vyšší riziko recidivy, je radioterapie vhodná k primární léčbě NMSC – musí však být dobře zvládnuta metodika, tedy přesně dodržena technika záření a dávka. Radioterapie je aplikována frakcionovaně s využitím ortovoltážního záření nebo svazku elektronů. Ozáření by mělo zasáhnout lem 1–2 cm zdravé tkáně kolem tumoru a nemělo by se aplikovat u verukózního karcinomu, u kterého několik studií prokázalo vyšší riziko metastáz po radioterapii. Využití radioterapie je rezervováno zejména pro lidi starší 60 let. Jako největší nevýhoda radioterapie se uvádí možnost pozdních následků jako atrofie kůže, ztráta kožních adnex, změna pigmentace, fibróza až možnost radionekrózy a ulcerace (riziko 2–5 %).⁽⁵⁾

K léčbě NMSC se zkouší další léky jako tazaroten, cidofovir, cyklopamin, kalcium dobesilát, vorinostat, GDC-0449 a kapecitabin. Všechny ale vyžadují doplnění o kvalitní studie k prokázání účinku a pro klinickou praxi je t. č. nelze využít.⁽³⁷⁾

CHIRURGICKÁ LÉČBA NMSC

Radikální chirurgická excize je jednoznačně prokázána jako léčba nejúčinnější, s nejnižším výskytem reziduí a recidiv a často i s nejlepším kosmetickým výsledkem. Považuje se proto za zlatý standard léčby. Cílem chirurgické terapie je bezpečně a definitivně odstranění tumoru, ošetření spádového lymfatického systému a event. vzdálených metastáz a rekonstrukce vzniklého defektu. Je nutné dodržovat základní onkochirurgické zásady, tj. atraumatickou „no-touch“ manipulaci s tumorem a dodržování radikality, tedy bezpečných hranic excize s přiměřeným lemem makroskopicky zdravé tkáně. U rozsáhlých kožních tumorů je zvláště důležité myslet na možnost implantačních metastáz a provádět rekonstrukční výkony pomocí kožních štěpů nebo lalokových plastik způsobem, který tato rizika eliminuje.

Přestože chirurgická léčba je nejúčinnější a doporučována jako léčba primární, je vždy nutné zohlednit zachování funkce, kosmetický výsledek, a taky přání pacienta. V případě potřeby se lze od chirurgické léčby odklonit a použít alternativní terapii, zejména radioterapii, ale i léčbu topickou (5-fluorouracil, imiquimod, PDT, kryoterapie apod.).⁽⁵⁾

MOHSOVA MIKROGRAFICKÁ EXCIZE

Je to technika, při které se provede v místní anestézii excize tumoru s minimálním lemem zdravé tkáně a s kontrolou všech okrajů histologickým vyšetřením. Preparát je pečlivě značen a histologický nález je zanesen do diagramu, tzv. Mohsovy mapy. V případě pozitivity některého okraje je provedena širší excize uvedeného místa až do dosažení čistých okrajů. Mohsova metoda dosahuje nejlepších výsledků, co se týče eradikace kožních tumorů. U BCC se popisuje pětileté vyléčení v 98–99 % při excizi primárních nádorů a 95 % při excizi recidivujících tumorů.⁽⁴⁶⁾ Nicméně tato metoda má své limity a nevýhody. Předně výkon trvá několik hodin zejména u složitějších tumorů, což je pro pacienty zatěžující a nemalé jsou i finanční náklady. Randomizovaná studie srovnávající 612 pacientů s BCC prokázala, že ve srovnání klasické radikální chirurgické excize a Mohsovy excize nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v úspěšnosti mezi těmito metodami. Mohsova mikrografická excize je ale významně dražší (406 eur vs. 217 eur), a proto tato studie uzavírá, že Mohsova metoda se nehodí pro širší klinické využití a je vhodná spíše pro řešení obtížných recidiv.^(47, 48)

RADIKÁLNÍ CHIRURGICKÁ EXCIZE

Klasická radikální excize NMSC je vysoce účinná. Při excizi nerizikových BCC a SCC s lemem 2–5 mm je úspěšnost 95–99 %. Jako nerizikový tumor je popisovaný primární nádor nodulární nebo cystický, menší než 1,5 cm a lokalizovaný na chirurgicky dobře řešitelném místě.^(21, 49) Studie s peroperačním histologickým vyšetřením prokazují, že při hranici 3 mm zdravé tkáně je kompletní eradikace tumoru dosažena v 85 % případů. Rozšíření okrajů na 4–5 mm zvyšuje účinnost terapie na 95 %. Logicky z toho vyplývá, že přibližně u 5 % nekomplikovaných NMSC se tumor subklinicky šíří do vzdálenosti větší než 4–5 mm. U agresivních infiltrujících recidivujících tumorů je k dosažení eradikace v 95 % případech potřeba dodržet lem 13–15 mm zdravé tkáně.⁽⁵⁰⁾

POMA, CCPDMA

V souvislosti s chirurgickou léčbou NMSC se v literatuře objevují ještě pojmy POMA a CCPDMA, co jsou zkratky anglických výrazů. POMA (pooperační vyšetření okrajů – Postoperative Margin Assessment) znamená zvyklé histologické pooperační vyšetření okrajů preparátu. CCPDMA (kompletní obvodové vyšetření okrajů a spodiny – Complete Circumferential Peripheral and

Deep Margin Assessment) je kompletní vyšetření všech okrajů a spodiny preparátu „na zmrzlo“ nebo pooperačně klasickou metodou.⁽⁵⁾

CHIRURGICKÁ LÉČBA BAZOCELULÁRNÍHO A SPINOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

Pro léčbu bazaliomů a spinaliomů vytvořila NCCN komise společné doporučení.⁽⁵⁾ Je potřebné zhodnocení rizikových faktorů nádoru, které jsou přesně definovány. Pokud je přítomen jeden rizikový faktor, pak je nutno tumor považovat za rizikový a takto přistupovat i k terapii. Za rizikové jsou považovány tumory recidivující, v terénu chronického zánětu nebo předchozí radioterapie, tumory u lidí s imunosupresivní terapií, tumory rychle rostoucí, špatně ohraničené nebo s neurologickou symptomatikou (perineurálním šířením). Dle velikosti jsou za rizikové považovány nádory větší dvou centimetrů na trupu a končetinách, větší jednoho centimetru v lícni oblasti, na čele, ve kšticí, krku nebo na přední straně bérce a tumor větší než 6 mm na nose, v periorbitální a periaurikulární oblasti, v oblasti genitálu, rukou a nohou.

Jako léčba, která má nejvyšší pravděpodobnost eradikace nádoru, je doporučena excize s lemem 4 mm u BCC a 4–6 mm u SCC, u nádorů rizikových s lemem větším (větší lem byl v r. 2013 definovaný jako 10 mm, v r. 2014 však tato přesná instrukce v doporučení není a je na zvážení chirurga, jak široký lem zvolí). U rizikových tumorů je doporučena odložená rekonstrukce až po histologickým ověření okrajů (POMA, CCPDMA).

U rizikových pacientů (pacienti s imunosupresivní terapií, xeroderma pigmentosum, Gorlinovým syndromem nebo pacienti s mnohočetnými výskyty NMSC) je velká pravděpodobnost opakovaných a mnohočetných tumorů. Proto lze jako primární terapii místo radikální excize použít méně destruktivní metody, například kryoterapii nebo kyretáž s elektrodesikací. Je vhodné provést biopsii tumoru k vyloučení rizikového typu nádoru. U těchto pacientů lze rovněž při chirurgické excizi volit menší bezpečnostní lem a v případě excize v terénu rizikového nálezu (solární keratóza, Bowenova papulomatóza) lze provést excizi bez odstranění přilehlé tkáně, která je následně ošetřena některou metodou místní terapie.

U nedostatečné primární excize je jako následná terapie doporučena další chirurgická excize s POMA nebo CCPDMA, nebo Mohsova metoda vždy, pokud je

to možné. Pokud to možné není, pak je vhodné pokračování v léčbě radioterapií. Stejně se postupuje i u recidivy tumoru, zde je ale doporučený širší lem zdravé tkáně.

Panel NCCN nedoporučuje u BCC a SCC vyšetření sentinelové uzliny. V případě pozitivního klinického nálezu na uzlinách doporučuje biopsii uzliny a při pozitivitě zvážení disekce spádové oblasti nebo radioterapii. Dle Dineharta je sentinelová uzlina u spinaliomu na zvážení u tumorů hlubších 8 mm a na rtu 6 mm, avšak opodstatněnost této biopsie není verifikována.⁽⁵¹⁾

Pokud se jedná o rizikový tumor nebo v případě perineurálního šíření nádoru, lze i v případě negativního nálezu v okrajích po chirurgické excizi zvážit adjuvantní radioterapii. Cancer Council Australia/Australia Cancer Network doporučuje rovněž jako primární léčbu radikální chirurgickou excizi, u nerizikových BCC odstranění s bezpečnostním lemem 2–3 mm, u rizikových s lemem 3–4 mm. U spinaliomů doporučuje excizi s lemem minimálně 4 mm. Jako dostačující histologický bezpečnostní lem je u BCC považováno 0,5 mm, u SCC 1 mm.

CHIRURGICKÁ LÉČBA DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Široká excize se zdá být dostačující a při dodržení doporučených zásad není nutné provádět Mohsovu excizi, která je pro pacienta zatěžující. U DFSP (dermatofibrosarcoma protuberans) je průměrná doba k dosažení čistých hranic při použití této metody dva dny.⁽⁵²⁾ Autoři ve své práci popisují soubor 20 pacientů operovaných jedním chirurgem v průběhu 10 let. U všech pacientů byla provedena prostá široká excize s okamžitým krytím defektu kožním štěpem nebo lalokovou plastikou. Chirurgická excize byla provedena s klinickým bezpečnostním lemem 20–30 mm. Histologicky byl periferní lem zdravé tkáně v průměru 17 mm (8–20 mm) široký a na spodině 9 mm (0–30 mm) široký. V celém souboru nebyla pozorována žádná recidiva, s průměrným sledováním 5,6 roku. Autoři uzavírají, že klinické a histologické hranice navzájem nesouhlasí přibližně o 1 cm, což naznačuje, že tumor roste subklinicky, cca 1 cm za makroskopické hranice a chirurg většinou rozsah tumoru podceňuje. K podobným závěrům dospěli i další studie.⁽⁵³⁾ Široký bezpečnostní lem je důležitý zejména v oblasti hlavy a krku. Hersant a kol. zjistili, že pro eradikaci DFSP v této oblasti je potřeba signifikantně širší excize (30 mm vs. 25 mm).⁽⁵⁴⁾

NCCN panel doporučuje jako primární léčbu excizi s lemem 2–4 cm. Je naprosto nutné dosáhnout bezpečných okrajů excize. V případě positivity okrajů je doporučeno další chirurgické řešení vždy, pokud je to možné. Stejně se má postupovat i u recidivy tumoru. U DFSP by mělo být provedeno kompletní vyšetření okrajů preparátu (CCPDMA). Při rekonstrukci defektu se nedoporučuje mobilizovat kůži s využitím laloků z důvodu možných implantačních metastáz a maskování časté recidivy. Ke krytí defektu je nejvýhodnější použití kožního štěpu, což je výhodné i z hlediska místního sledování.⁽⁵⁾

CHIRURGICKÁ LÉČBA MERKELOVA KARCINOMU

NCCN panel doporučuje pro primární léčbu lokalizovaného Merkelova karcinomu (MCC) chirurgickou excizi s lemem 1–2 cm zdravé tkáně. Rekonstrukce by měla být co nejjednodušší, pokud možno bez větší mobilizace a přesunu tkáně. V žádném případě by odložená rekonstrukce neměla oddálit adjuvantní radioterapii, která snižuje riziko lokoregionální recidivy.⁽⁵⁵⁾ Proto je vhodné provést okamžité krytí defektu vždy, pokud lze. V případě, že z funkčního nebo kosmetického důvodu je potřebné šetřit tkáň, lze provést limitovaný radikální výkon s kompletním vyšetřitelným okrajem (Mohs, CCPDMA). Pro staging MCC je nezbytné nutně provést biopsii sentinelové uzliny.⁽⁵⁾ V případě positivity uzliny je nutné zvážit disekci spádových uzlin s následnou radioterapií. Pokud jsou klinicky suspektní uzliny, pak je nutná biopsie a při pozitivitě je postup stejný jako v případě pozitivní sentinelové uzliny. Při recidivě tumoru je optimální postupovat stejně jako u primárního výskytu.

REKONSTRUKČNÍ VÝKONY PO RESEKCI KOŽNÍCH TUMORŮ

Chirurgická terapie NMSC má svá úskalí. Prvním je nutnost zvážení mutilace v místě resekce. Často i rozměrově malý nádor v nepříznivé lokalitě může znamenat devastující výkon, zejména jde o oblast obličeje a jeho estetické a funkční dominanty, jako jsou nos, boltec, víčka a rty. Druhým úskalím je obtížnost rekonstrukce po odstranění rozsáhlého tumoru s velkým defektem nebo s obnažením důležitých struktur (skeletu, šlach, nervů, cév apod.) i v méně esteticky náročné oblasti. K řešení složitých defektů má plastická chirurgie vypracované široké spektrum postupů, které lze sjednotit do tzv. rekonstrukčního žebříku dle jejich složitosti a komplexnosti. Podmínkou úspěchu při

použití jednotlivých metod je detailní znalost anatomie, zejména cévního zásobení tkání, a fyziologické techniky operování, tedy techniky, která minimalizuje traumatizaci tkání během operace.

PŘÍMÁ SUTURA

Často i poměrně velké defekty lze řešit přímou suturou. Podmínkou je optimální volba směru excize, mobilizace kůže v nezbytně nutném rozsahu se zachováním cévního zásobení okrajů rány. Řezy je potřeba vést tak, aby následné jizvy svým tahem nedeformovaly okolní tkáň nebo neomezily funkci (Obr. 15, 16).



Obr. 15 Stav po excizi bazaliomu boku



Obr. 16 Stav po excizi bazaliomu boku a přímé sutuře

AUTOTRANSPLATACE KOŽNÍHO ŠTĚPU

Je to poměrně jednoduchá metoda krytí defektů. Principem je odebrání povrchové vrstvy kůže speciálním odběrovým nožem z vhodného místa a všíť do defektu, kam se kožní štěp přihojí. Kožní transplantát může mít různou sílu od nejtenčího (epi-



dermální blána, tzv. Thierschova plastika) až po štěp plně tloušťky kůže. Většinou se odebrává kožní štěp středně silný, který obsahuje epidermis a tenkou povrchovou část papilární vrstvy koria. Kožní štěp je první dny živěn difúzí, postupně do něj prorůstají kapiláry. Za optimálních podmínek lze sledovat průtok krve kapilárami v kožním štěpu cca 72 hodin po transplantaci. Podmínkou hojení je adekvátní přilnutí štěpu ke spodině defektu. Tenké kožní štěpy mají nízké nároky na přihojení, po zhojení se ale retrahují, jsou poměrně křehké a málo odolné vůči zátěži. Kožní štěp plně tloušťky se obtížněji přihojuje, má ale nejlepší funkční i estetické vlastnosti. Při transplantaci kůže, zejména v obličejí, je nutné zohlednit i různou barvu, cévní kresbu a texturu kůže, a je proto vhodné odebrat kůži co nejbližší obličejí, aby tyto změny nebyly nápadné. Nejvíce se hodí kůže krku nebo oblasti klíční kosti (Obr. 17, 18).



Obr. 17 Spinaliom čela po radikální excizi



Obr. 18 Spinaliom čela po radikální excizi a krytí kožním štěpem

LALOKOVÉ PLASTIKY

Pojem lalok (angl. flap) pochází z 16. století z dánského slova flappe, co znamená cokoliv volně visícího, připojeného jenom na jedné straně. Lalok je tkáň mající své vlastní cévní zásobení, které přichází do laloku přes jeho stopku. Tím se lalok liší od štěpu, tedy tkáně bez vlastního cévního zásobení. Lalok obsahuje nejméně kůži a podkoží, může ale obsahovat různé tkáně (sval, kost, šlachy, chrupavky apod.).

Po resekci kožních nádorů se nejčastěji využívají laloky místní, to znamená laloky z okolí defektu, které jsou živěny cévní sítí v kůži a podkoží (random pattern flap), nebo mají svou vlastní cévní stopku (axial pattern flap). Tyto laloky můžeme do defektu posouvat, rotovat nebo transponovat (Obr. 19–22). Vzdálené laloky jsou laloky, které mají svůj původ v místě vzdáleném od defektu. Nejčastěji se těmito lalokům říká Filatovův lalok podle ruského oftalmologa, který tento lalok v roce 1916 použil jako první.



Obr. 19 Recidiva bazaliomu horního rtu po excizi a mobilizaci random pattern V-Y lalůčku



Obr. 20 Recidiva bazaliomu horního rtu po operaci



Obr. 21 Defekt po excizi SCC nosu a mobilizaci axiálního čelního laloku



Obr. 22 Defekt po excizi SCC nosu a krytí axiálním čelním lalokem

Vzdálené laloky využívají schopnost prorůstání cév z okrajů defektu přes jizvu do laloku a tento proces trvá cca 3–4 týdny. Po zhojení po třech týdnech je možné kompletně odpojit stopku laloku a tento zůstává prokrven na cévách, které do něj přes jizvu prorostly. Vzdálené laloky se používají v případech, kdy v okolí defektu není dostatek vhodných tkání. Nejčastěji se využívají laloky z břicha (tříselný lalok), hrudníku (axilární lalok), ale i prstů (cross finger flap). Tyto laloky se v současnosti používají méně a jsou vytěšňovány laloky volnými – mikrochirurgickými.

Principem volného laloku je to, že okrsek tkáně živěné definovanou cévní stopkou se vypreparuje, uvolní a cévní stopka se odpojí. Pak se lalok volně vzduchem (odtud název volný lalok) přenesou do defektu, kde se cévy laloku mikrochirurgickou technikou našijí na cévy v okolí defektu a obnoví se cirkulace krve lalokem. Tímto způsobem lze přenést vlastně jakoukoliv tkáň na jakékoliv místo



Obr. 23 Stav po radikální resekci rozsáhlého spinaliomu čela



Obr. 24 Odebraný mikrochirurgický lalok m. latissimus dorsi



Obr. 25 Rozsáhlý spinaliom čela – výsledek po rekonstrukci mikrochirurgickým lalokem m. latissimus dorsi a kožním štěpem

těla. Tato metoda se používá k řešení rozsáhlých defektů nebo defektů komplexních, kde kromě kožního krytu je nutné rekonstruovat sliznici, kost apod. (Obr. 23–25)

HISTOPATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ PREPARÁTU

Pro pochopení možné diskrepance mezi chirurgickým nálezem, histologickým nálezem a klinickým výsledkem je pro chirurga užitečné znát limitace histologického vyšetření, změny preparátu, které vznikají jeho zpracováním, a taky možné procesní chyby nebo variace. V podstatě není v možnostech patologů vyšetřit kompletně všechny preparáty, které jsou zaslány k histologickému zpracování. Odhaduje se, že za optimálních podmínek je vyšetřeno přibližně 44 % preparátu, co vysvětluje možnou recidivu u tumoru s histologickým nálezem kompletní elize.⁽⁵⁰⁾ Klasické krájení preparátu bochníkovým způsobem kolmým na dlouhou osu se vzdáleností jednotlivých řezů 2 mm vyšetří dokonce pouze 1 % okrajů vzorku.⁽⁵⁶⁾ Různé může být i zpracování histologického preparátu patologem. Průzkum mezi jedenácti americkými patology zjistil významné variace v rutinním zpracování preparátu z kožní excize. Krájení vzorků probíhalo třemi zcela rozdílnými způsoby a žádný z nich rutinně nevyšetřoval okraje preparátu, pouze čtyři z nich zvažovali vyšetření okrajů u větších excizi. Různé bylo i jejich chápání termínu „těsně k hranicím preparátu“, kde užívali tři možnosti – 0,1, 0,5 a 1 mm.⁽⁴⁹⁾ K zabránění této velké variability vydala The Royal American College of Pathologists doporučení popisovat vzdálenost tumoru od okrajů preparátu v milimetrech.⁽⁵⁷⁾ The Royal Australian College of Pathologists doporučuje zahrnout do patologického nálezu navíc popis perineurální, vaskulární nebo lymfatické invaze tumoru. Při zpracování preparátu dochází k jeho velikostním změnám. Vlivem pružnosti kůže dojde již po prosté excizi k retrakci preparátu cca o 16–22 %, signifikantně více se preparát retrahuje v dlouhé ose než v ose krátké. Retrakce nezávisí na pohlaví a s věkem schopnost retrakce klesá každým rokem o 0–3 %. Signifikantně více se preparát kontrahuje na končetinách a trupu v porovnání s ostatními částmi těla a rovněž signifikantně více se retrahuje preparát s benigní lézí než s maligním tumorem. K další kontrakci preparátu, přibližně o 11 %, dochází při fixaci a dalším zpracování. Celková retrakce preparátu je tedy cca 31 %. To je, kromě možnosti subklinického šíření nádoru, další důvod, proč je velmi častá diskrepance mezi chirurgickým a histologickým popisem lemu zdravé tkáně.^(58–60)

ZÁVĚR

Diagnostika a léčba NMSC nemůže být v rukou jednoho medicínského oboru. S výjimkou menších nádorů je potřebný multioborový přístup. Stežejní je vyšetření dermatologem, který nejkvalitovaněji zhodnotí lokální nález i míru rizika a stanoví optimální léčbu. V případech potřeby se k procesu připojují onkolog, radiolog, patolog a v neposlední míře onkochirurg. Existuje poměrně široké spektrum léčebných metod, které jsou k léčbě NMSC doporučeny. Z neinvazivních léčebných modalit se nejčastěji využívá léčba kryoterapií, laserem, fotodynamickou terapií, imiquimodem, ingenol mebutátem nebo 5-fluorouracilem a radioterapií. Při léčbě chirurgické jsou, vzhledem k nutnosti použití speciálních postupů při krytí větších defektů, ke spolupráci často přizváni plastičtí chirurgové. Na dispenzarizaci se pak podílí všichni zúčastnění specialisté, nejvíce ale dermatologové.

Přestože NMSC jsou nejčastější nádory vůbec, je jejich léčbě věnována poměrně neousouzená pozornost. Je to nejspíše dáno tím, že velká část je málo nebezpečná a je vyléčena radikální excizí nebo jinou neinvazivní místní metodou.

Asi nekomplexnější srovnání dostupných léčebných modalit u BCC bylo provedeno v roce 2004. Výsledky lze nejspíše transferovat i na SCC. Ve své práci provedli autoři metaanalýzu randomizovaných kontrolovaných studií registrovaných v Cochrane Skin Group. Tyto studie srovnávaly různé léčebné postupy. Závěry lze shrnout následovně:

Chirurgická excize: spolehlivá metoda s dobrým kosmetickým výsledkem a nejnižším rizikem recidivy. Radioterapie: její léčebný efekt není spolehlivě prokázán. Je vyšší výskyt recidivy než po chirurgické excizi a více než 65 % pacientů má dyspigmentaci, teleangiectázie a radiodystrofii.

Kryoterapie: výskyt recidivy je vyšší u kryoterapie než po chirurgické excizi a radioterapii. Kosmetický výsledek je horší než po chirurgické excizi a dyskomfort je stejný jako u radioterapie. Fotodynamická terapie: byla srovnána s kryoterapií. Recidiva po roce byla vyšší u fotodynamické terapie, kosmetický efekt byl lepší. Léčba intralézionálním interferonem: selhání léčby bylo ve 20–50 % případů. Všichni pacienti měli symptomy chřipky, které vedly i k přerušení léčby.

Fluorouracil: selhání léčby bylo 10–43 %, jako nežádoucí účinky se objevovaly bolesti, lokální podráždění, zarudnutí a ulcerace.

Pro další léčebné modality jako laser, kyretáž apod. a pro kombinace metod nebyly k dispozici žádné hodnotné studie.

Jako spolehlivé závěry této metaanalýzy lze říci pouze to, že radikální excize s kontrolou



okrajů (Mohsova metoda) je spolehlivější než radioterapie a kosmetický efekt po radioterapii je horší než po excizi.⁽⁶¹⁾

Vzhledem k tomu, že tato studie je nyní již poměrně zastaralá a je těžké orientovat se v často rozporných závěrech publikovaných studií, doporučujeme pro klinickou praxi při léčbě NMSC převzít léčebná doporučení NCCN. Tato doporučení jsou každoročně aktualizovaná širokým panelem odborníků různých specializací a zhodnocují nejnovější poznatky. Navíc tato doporučení zohledňují individuální přístup dle nálezu i přání pacienta, a lze proto při volbě terapie léčebný postup modifikovat adekvátně aktuální potřebě.

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

Literatura

1. FRANSEN, M., KARAHALIOS, A., SHARMA, N., et al. *Non Melanoma Skin Cancer in Australia*. MJA, 2012, 197, p. 565–568. doi:10.5694/mja12.10654
2. ROGERS, HW., WEINSTOCK, MA., HARRIS, AR., et al. *Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006*. Arch Dermatol, 2010, 146, p. 283–287.
3. CHEN, JG., FLEISCHER, AB., JR., SMITH, ED., et al. *Cost of nonmelanoma skin cancer treatment in the United States*. Dermatol Surg, 2001, 27, p. 1035–1038.
4. Australian Institute of Health and Welfare and Cancer Australia. *Non-melanoma skin cancer: General practice, consultations, hospitalisation and mortality*. September 2008. Dostupné na: <https://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442454591>
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2014. Dostupné na: <http://www.nccn.org/default.aspx>
6. HEAPHY, MRJR., ACKERMAN, AB. *The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective*. J Am Acad Dermatol, 2000, 43, p. 138–150.
7. LEBOIT, PE., BURG, G., WEEDON, D., et al. (Ed). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours*. IARC Press : Lyon, 2006, p. 10–33.
8. FEIT, J., JEDLIČKOVÁ, J., VLAŠÍN, Z., et al. *Atlas dermatopatologie*. Dostupné na https://atlases.muni.cz/atlas/kuze/atl_cz/sect_main.html.
9. MARKS, R. *An overview of skin cancers: incidence and causation*. Cancor, 1995, 75, p. 607–612.
10. MUDIGONDA, T., PEARCE, DJ., YENTZER, BA. *The Economic Impact of Non-melanoma Skin Cancer: a Review*. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8, p. 888–896.
11. COPCU, E., AKTAS, A. *Simultaneous two organ metastase of the giant basal cell carcinoma of the skin*. International Seminars in Surgical Oncology, 2005, 2, p. 1–6.
12. DIEPGEN, TL., MAHLER, V. *The epidemiology of skin cancer*. Br J Dermatol, 2002, 146(Suppl. 61), p. 1–6.
13. GLOSTER, HM., BRODLAND, DG. *The epidemiology of skin cancer*. Dermatol Surg, 1996, 22, p. 217–226.
14. LEFFEL, DJ., HEADINGTON, JT., WONG, DS., et al. *Agressive growth basal cell carcinoma in young adults*. Arch Dermatol, 1991, 127, p. 1663–1667.
15. LEIBOVITCH, I., HUILGOL, SC., SELVA, D., et al. *Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up*. Am Acad Dermatol, 2005, 53, p. 452–457.
16. JACKSON, RT., ADAMS, RH. *Horrifying basal cell carcinoma: a study of 33 cases and a comparison with 435 nonhorror cases and a report on 4 metastatic cases*. J Surg Oncol, 1973, 5, p. 431–463.
17. TAVIN E., PERSKY MS., JACOBS J. *Metastatic basal cell carcinoma of the head and neck*. Laryngoscope, 1995, 105, p. 814–817.

Inzerce A141009862

**Spolehlivá pomoc
při ekzému
či psoriáze**

**altermed
Leciderm**

Léčba atopického ekzému,
lupénky a extrémně
suché pokožky.

Přípravky altermed Leciderm jsou účinné
pro každodenní ošetření pokožky
s oslabenou regenerací.

- ◆ potlačuje svědění a pálení
- ◆ intenzivně promazává a hydratuje
- ◆ obnovuje a posiluje přirozenou ochrannou bariéru
- ◆ neobsahuje parabeny ani parafiny
- ◆ vhodné pro děti i dospělé

Zdravotnický prostředek.

www.omega-pharma.cz



18. **BRENNAN, PA., UMAR, T., WILSON, AW., et al.** Nitric oxide synthase expression is down regulated in basal cell carcinoma of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2000, 38, p. 633–636.
19. **WEEDON, D.** *Skin Pathology*. Churchill Livingstone, 1997, p. 647–651.
20. **SNOW, SN., SAHL, WJ., LO, J., et al.** Metastatic basal cell carcinoma: report of 5 cases. *Cancer*, 1994, 3073, p. 328–335.
21. **BREUNINGER, H., DIETZ, K.** Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*, 1991, 17, p. 574–578.
22. **CZARNECKI, D., MEEHAN, CJ., BRUCE, F, et al.** The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg*, 2002, 6, p. 207–209.
23. **HOLMES, C., FOLEY, P., FREEMAN, M., et al.** Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol*, 2007, 48, p. 67–74.
24. **MacCORMAC, H.** The relation of rodent ulcer to squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Middlesex Hosp*, 1910, 19, p. 172–183.
25. **MALONEY, ML.** What is basosquamous carcinoma? *Dermatol Surg*, 2000, 26, p. 505–506.
26. **ROUHANI, P., FLETCHER, CD., DEVESA, SS., et al.** Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in U.S.: an analysis of 12 114 cases. *Cancer*, 2008, 113, p. 616–627.
27. **RATNER, D., THOMAS, CO., JOHNSON, TM.** Mohs Micrographic Surgery for treatment of fibrosarcoma protuberans. Results of a multiinstitutional series with an analysis of extent of microscopic spread. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 37, p. 600–613.
28. **VIDIMOS, AT., HELM, TN., PAPAY, FA.** Dermatofibrosarcoma protuberans. In *Cutaneous Oncology. Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Malden, MA-Blackwell Scientific, 1998.
29. **AIBA S., TABATA N., ISHII, H.** Dermatofibrosarcoma protuberans is a unique fibrohistiocytic tumor expressing CD34. *Br J Dermatol*, 1992, 127, p. 9–84.
30. **SELLHYER, K., NELSON, P., KRAHL, D.** Dermatofibrosarcoma protuberans: a tumour of nestine-positive cutaneous mesenchymal stem cells? *Br J Dermatol*, 2009, 161, p. 1317–1322.
31. **LISOVSKI, M., HOANG, MP., DRESSER, KA.** Apolipoprotein K in CD34 positive and CD34 negative cutaneous neoplasms: a useful marker in differentiating superficial acral fibromyxoma from dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol*, 2008, 21, p. 31–38.
32. **YAN, X., TAKAHARA, M., XIE, L.** Cathepsin K expression: a useful marker for the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology*, 2010, 57, p. 486–488.
33. **TAI, P.** A practical update of Surgical Management of Merkel cell carcinoma of the skin. *ISRN Surgery Volume 2013*, Article ID 850797, 17 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/850797>.
34. **BECKER, JC.** Merkel cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2010, Suppl 7:viii81–viii85.
35. **SCOTT, MP., HELM, KF.** Cytokeratin 20: a marker for diagnosing Merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*, 1999, 21, p. 16–20.
36. **CHRISTENSEN, E., MORK, C., SKOGVOLL, E.** High and sustained efficacy after two sessions of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for basal cell carcinoma: a prospective, clinical and histological 10-year follow-up study. *Br J Dermatol*, 2012, 166, p. 1342–1348.
37. **BAHNER, JD., BORDEAUX, JS.** Non-melanoma skin cancers: Photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 2013, 31, p. 792–798.
38. **GROSS, K., KIRCIK, L., KRICORIAN, G.** 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg*, 2007, 33, p. 433–439. [discussion 40].
39. **MARTIN, GM., STOCKFLETH, E.** Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol*, 2012, 11, p. 600–608.
40. **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.
41. **TUCKER, SB., POLASEK, JW., PERRI, AJ.** Long-term follow-up of basal cell carcinomas treated with perilesional interferon alfa 2b as monotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54, p. 1033–1038.
42. **CIRRONE, F., HARRIS, CS.** Vismodegib and hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. *Clin Ther*, 2012, 34, p. 2039–2050.
43. **MOTLEY, R., KERSEY, P., LAWRENCE, C.** Multi-professional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Plast Surg*, 2003, 56, p. 85–91.
44. **GOLDMAN, L., WILSON, RG.** Treatment of basal cell epithelioma by laser irradiation. *JAMA*, 1964, 1989, p. 773–775.
45. **ZEITOUNI, NC., SHIEH, S., OSEROFF, AR.** Laser and Photodynamic Therapy in the Management of Cutaneous Malignancies. *Clinics in Dermatology*, 2001, 19, p. 328–339
46. **LEIBOWITZ, I., McNAB, A., SULLIVAN, T. et al.** Orbital Invasion by Periocular Basal Cell Carcinoma. *Ophthalmology*, 2005, 112, p. 717–723.
47. **MOSTERD, K., KREKELS, GA., NIEMAN, FH., et al.** Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol*, 2008, 9, p. 1149–1156.
48. **SMEETS, NW., KREKELS, GA., OSTERTAG, JU., et al.** Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 19, p. 1766–1772.
49. **ABIDE, JM., NAHAI, F., BENNETT, RG.** The meaning of surgical margins. *Plast Reconstr Surg*, 1984, 73, p. 492–497.
50. **KIMYAI-ASADI, A., GOLDBERG, LH., JIH, MH.** Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53, p. 469–474.
51. **DINEHART, SM., PETERSON, S.** Evaluation of the American Joint Committee on cancer Staging System for cutaneous squamous cell carcinoma and proposal of a new staging system. *Dermatol Surg*, 2005, 31, p. 1379–1384.
52. **KOKKINOS, C., SORKIN, T., POWELL, B.** To Mohs or not to Mohs. *J Plast Rec Aest Surg*, 2013, 67, p. 23–26.
53. **FARMA, JM., AMORI, JB., ZAGER, JS.** Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide should we resect? *Ann Surg Oncol*, 2010, 17, p. 2112–2118.
54. **HERSANT, B., MAY, P., BATTISTELLA, M., et al.** Reducing surgical margins in dermatofibrosarcoma protuberans using the pathological analysis technique 'vertical modified technique': a 5-year experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66, p. 617e22.
55. **RUSH, Z., FIELDS, RC., LEE, N., et al.** Radiation therapy in the management of Merkel cell carcinoma: current perspectives. *Expert Rev Dermatol*, 2011, 6, p. 395–404.
56. **DIXON, AY., LEE, SH., MCGREGOR, DH.** Histologic features predictive of basal cell carcinoma recurrence: results of a multivariate analysis. *J Cutan Pathol*, 1993, 20, p. 137–142.
57. **SALDANHA, G., FLETCHER, A., SLATER, DN.** Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol*, 2003, 148, p. 195–202.
58. **DAUENDORFFER, JN., BASTUJI-GARIN, S., GUE'RO, S., et al.** Shrinkage of skin excision specimens: formalin fixation is not the culprit. *Br J Dermatol*, 2009, 160, p. 810–814.
59. **KERNS, MJJ., DARST, MA., OLSEN, TG.** Shrinkage of cutaneous specimens: formalin or other factors involved? *J Cutan Pathol*, 2008, 35, p. 1093–1096.
60. **HUDSON-PEACOCK, MJ., MATTHEWS, JNS., LAWRENCE, CM.** Relation between size of skin excision, wound, and specimen. *J Am Acad of Dermatol*, 1995, 32, p. 1010–1015.
61. **BATH-HEXTALL, F., BONG, J., PERLINA, W., et al.** Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ*, 2004, 329, p. 705–710.

MUDr. Martin Molitor, Ph.D., MUDr. Ondřej Měšťák, MUDr. Lucie Kalinová, Ph.D., MUDr. Jana Matějovská, MUDr. Aneta Krajcová, MUDr. Pavel Popelka, doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.
e-mail: martin.molitor@seznam.cz

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



Psoriáza – imunopatogeneze a modulace poškozujícího zánětu biologickou terapií

Krejsek J.

SOUHRN

Psoriáza je chronická systémová imunopatologická nemoc s převahou projevů v kůži. Psoriatická léze je výsledkem mnohočetných patologických interakcí mezi dendritickými buňkami, T-lymfocyty a keratinocyty, které jsou příčinou hyperproliferace keratinocytů. Genetická predispozice, určená zvláště genovými polymorfismy, je studována genomicky. Podíl faktorů vnějšího světa, které působí epigenetickými mechanismy, je v patogenezi psoriázy zatím málo doložen. Je přijímáno, že abnormální kožní mikrobiota prostřednictvím svých vzorů PAMP vede k uvolnění antimikrobiálních peptidů, jakým je cathelicidin LL-37, který dále působí jako „alarmin“ a aktivuje kožní dendritické buňky. Dendritické buňky zpracovávají exogenní PAMP a endogenní DAMP. Následně stimulují T-lymfocyty k aktivaci, expanzi a terminální diferenciaci do imunoregulačních subsetů. U nemocných s psoriázou jsou narušeny homeostatické mechanismy. Je abnormálně zesílena aktivita subsetů Th17 a Th1. Aktivita subsetu Treg je snížena. Poškozující zánět u nemocných s psoriázou je charakterizován zesílenou tvorbou iniciačních cytokinů, např. interferonů α , γ , IL-12, 23, 17 a efektorových cytokinů TNF α . Biologika, která neutralizují působení TNF α , jsou dlouhodobě úspěšně používána v léčbě psoriázy. Biologická terapie zacílená na časně fáze imunopatogeneze psoriázy, především na osu IL-12/IL-23, přináší ještě lepší výsledky. V klinických pokusech je testováno několik dalších biologik s odlišnými cílovými strukturami se slibnými předběžnými výsledky.

KLÍČOVÁ SLOVA

psoriáza • patogeneze • dendritické buňky • alarminy • subsety T-lymfocytů • biologická terapie

SUMMARY

Krejsek, J. Psoriasis – immunopathogenesis and modulation of immunopathological reaction by biological therapy

Psoriasis is a chronic systemic immunopathological disease in which skin symptoms are the most prominent. Psoriasis plaque formation is largely driven by cell-to-cell contact and cytokine mediated interactions among dendritic cells, T-cells and keratinocytes, leading to altered differentiation and extensive keratinocytes proliferation. Hereditary predisposition caused by genetic polymorphism is largely studied by genome-wide approach. However, the contribution of environmental epigenetic factors the psoriasis pathogenesis is still elusive. It is assumed that alternation in skin microbiota PAMP is the cause for release of antimicrobial peptides such as LL-37 cathelicidin which can consequently serve as “alarmins” activating various populations of skin dendritic cells. Dendritic cells, which are processing both exogenous PAMP and endogenous DAMP, are stimulating T cells for their activation, expansion and terminal differentiation into immunoregulatory subsets. Homeostatic balance is upset in psoriasis patients in terms of upregulated Th17, Th1 subsets and diminished Tregs. Immunopathological inflammation in psoriasis patients is characterized by overproduction of both initiation cytokines such as interferon α , γ , IL-12, 23, 17 and effector cytokine TNF α . Anti-TNF therapy has been proven to be very effective in treatment of patients with psoriasis. However, biological therapy targeting earlier steps in psoriasis pathogenesis, e. g. IL-12/IL-23 axis could be even better approach. Biological therapy targeting p40 subunit which is shared by IL-12R/IL-23R is the first among other emerging biologicals acting in the core of immunopathogenesis of psoriasis

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 3, s. 165-173

which has already yielded an excellent clinical response.

KEY WORDS

psoriasis • pathogenesis • dendritic cells • alarmins • T cell subsets • biological therapy

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění, jehož etiopatogeneze je známa pouze částečně. Jedná se v principu o systémové onemocnění s dominancí projevů na kůži. S ohledem na rozdíly v prevalenci mezi etnickými skupinami i zřetelnou rodinnou vazbu lze předpokládat genetickou predispozici pro vznik psoriázy. Stejně jako u jiných imunopatologických onemocnění je i psoriáza výsledkem mnohočetných interakcí jedince s precipitujícími faktory vnějšího světa, které zatím nelze na individuální úrovni identifikovat. Výsledkem je ztráta homeostatických regulací, vznik a rozvoj poškozujícího zánětu s převahou projevů v kůži. Charakteristickým histopatologickým nálezem z biopsie psoriatického plaku je hyperproliferace keratinocytů v epidermis (akantóza) a přítomnost velkého počtu buněk zánětu. Dominují T-lymfocyty, dendritické buňky a makrofágy. Mikroabscesy jsou tvořeny akumulovanými neutrofilními granulocyty. Důkazy, třebaže nepřímé, o zásadní úloze abnormálně regulovaných T-lymfocytů v patogenezi psoriázy lze odvodit z terapie cílící na T-lymfocytární populaci, která má obvykle dobrý léčebný účinek. Úloha poškozující zánětové reakce je jednoznačně doložena dobrými klinickými zkušenostmi s různými biologiky.⁽¹⁾

GENETICKÁ DISPOZICE PRO PSORIÁZU

Zaměříme se pouze na geny, jejichž produkty určují fungování složek imunity



v rámci imunopatologického procesu. Mnohé podrobné studie sledují individuální genetickou dispozici až na úrovni jednotlivých nukleotidů (Genome Wide - GW). Byla prokázána asociace s polymorfismy SNP v genech regulujících tvorbu pluripotentních prozánětových cytokinů TNF α a IL-1 β . Další významná vazba byla prokázána pro SNP v genech kódujících pro psoriázu významnou patofyziologickou osu IL-17/IL-22/IL-23. Významné polymorfismy SNP byly určeny pro geny regulující aktivitu subsetu Th1, konkrétně pro interferon γ , IL-12, IL-2, produkci antiinflatorního cytokinu IL-10, inhibiční molekuly CTLA-4, a tvorbu chemokinových působků CCL3/MIP1 α , CCL5/RANTES. Diskutovaná úloha aktivního vitamínu D v patogenezi psoriázy může být podmíněna polymorfismy jeho intracelulárního receptoru VDR. S ohledem na šíři problematiky odkazujeme pouze na jednu recentní přehledovou práci, která je dostupná veřejně.⁽²⁾

Poznatky získané analýzou genových polymorfismů, které se implicitně vyjadřují k úloze jednotlivých genů v patogenezi psoriázy, jsou potvrzeny a rozšířeny analýzou již přepsaných genů, tj. souboru mRNA, který označujeme jako transkriptom. V rozsáhlé a metodicky náročné studii, která zahrnuje 163 pacientů s psoriázou, prokázali Swindell et al.⁽³⁾ ovlivnění transkripce 2210 genů. Zesílená transkripce byla nalezena u 1233 genů. Snížený přepis byl prokázán u 977 genů. Výsledky jsou v mnoha ohledech překvapivé a vedle ověření bude nutné i zhodnocení podílů různých tělních kompartmentů v patogenezi psoriázy. Většina (54 %) genů se zesílenou transkripcí se týkala aktivity keratinocytů. Pouze cca 14 % zesílené transkripční aktivity souviselo s T-lymfocyty a cca 11 % s makrofágy. Překvapivě, negativně regulované geny souvisí s adipocyty (63 %), epidermis (14 %) a dermis (4 %). S aktivitou imunitního systému *sensu stricto* souvisí přepis genů v ose interferon γ , IL-17 a IL-1/TNF α .

Komplexnost genetické determinace pro rozvoj psoriázy je enormní. Váha genetické predispozice je dále významně ovlivněna epigenetickými vlivy, jejichž úlohu v imunopatologických onemocněních teprve začínáme nahlížet. Jako epigenetické jsou označovány vlivy prostředí, které regulují přepis genů ve smyslu buď pozitivním (zesílení), nebo negativním (tlumení). Dobře popsány jsou tři základní epigenetické mechanismy.⁽⁴⁾

Prvním je metylace/demetylace (tlumení/zesílení transkripce) nukleotidů cytosinu a guanosinu (úseky CpG). Genový přepis určují posttranslační modifikace histonů, především jejich acetylace/deacetyla-

ce (tlumení/zesílení transkripce). Třetím způsobem je tvorba umlčovacích miRNA, které interagují s komplementární mRNA. Komplexy mRNA/miRNA jsou následně degradovány. Zkoumání lidského epigenomu je v začátcích. Je obtížně představitelné, že 70 % genů je regulováno promotory s CpG úseky a genom obsahuje celkem 10⁷ úseků CpG, které mohou být epigeneticky regulovány. V genomu se nachází 10⁸ histonových úseků, které mohou být modifikovány. Postupy „genome wide“ analýzy stanovila Robersonová et al.⁽⁵⁾ úroveň metylace téměř 28 000 úseků CpG v DNA izolované z postižení kůže nemocných s psoriázou a porovnávala je s nepostiženou kůží a kůží zdravých osob. Nalezla rozdíly v cca 1100 úsecích CpG, které lokalizovala do genové oblasti „diferenčního epidermálního komplexu“. U nemocných po měsíční terapii anti-TNF α prokázali změny v úrovni metylace úseků CpG svědčící pro normalizaci.

SIGNÁLY „POŠKOZENÍ/ NEBEZPEČÍ“ A INIČIACE POŠKOZUJÍCÍHO ZÁNĚTU

Zásadně nový vhléd do našeho porozumění obrannému a poškozujícímu zánětu přineslo před krátkou dobou formulované paradigma „bezpečné“ versus „poškozené/nebezpečné“. Velmi zkratkovitě lze toto paradigma popsat jako schopnost buněčných i humorálních složek těla odlišit mezi situacemi, které nenarušují homeostázu, tj. „bezpečným“, na které tělo nebude reagovat zánětovou reakcí. Naproti tomu přítomnost signálů „poškozené/nebezpečné“ (DAMP/PAMP) narušuje homeostázu a noxy musí být eliminovány prostřednictvím zánětu. Významnými signály nebezpečí vnějšího světa jsou molekulové vzory patogenních mikroorganismů PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Vzory PAMP jsou vlastně klasickými faktory patogenity. Za ještě významnější příčinu zánětu považujeme vzory „poškození“ DAMP (Damage Associated Molecular Patterns). Vzory DAMP vznikají v našich vlastních buňkách a tkáních z mnoha příčin. Tvorba DAMP je indukována abnormální buněčnou smrtí (nekróza, pyroptóza...), oxidačním a nitračním stresem, enzymatickým, oxidačním či konformačním poškozením makromolekul, přítomností agregátů, krystalů solí, uvolněním ATP nebo iontů kalia z buňky a mnoha dalšími důvody. Přítomnost signálů DAMP/PAMP identifikují všechny buněčné elementy těla prostřednictvím počtem omezeného souboru membránových a nitrobuňkových receptorů označovaných jako receptory PRR

(Pattern Recognition Receptors). Receptory PRR členíme do několika skupin, mezi kterými je nejvíce informací známo o tzv. TLR receptorech. Interakce receptorů TLR s konkrétním vzorem DAMP/PAMP vede k aktivaci nitrobuňkových signálních cest, kterými jsou aktivovány kinázy MAPK, a zvláště transkripční faktor NF κ B. Ten po translokaci do jádra buňky stimuluje přepis genů, jejichž produkty iniciují a amplifikují zánětovou reakci. Receptory PRR jsou vyjádřeny na všech buňkách těla, včetně strukturních elementů kůže. V nejvyšší kvalitě i kvantitě exprimují receptory PRR dendritické buňky.^(6, 7, 8)

DENDRITICKÉ BUŇKY (DC) V PATOGENEZI PSORIÁZY

DC jsou nejúčinnějšími buňkami schopnými prezentovat antigenní fragmenty T-lymfocytům a zajistit tak jejich klonální expanzi a konečnou diferenciaci do jednotlivých imunoregulačních subsetů s odpovídajícími efektorovými i regulačními funkcemi. DC vznikají v řadě komplikovaných diferenciacních kroků, které jsou určeny momentální potřebou organismu. Z tohoto důvodu se diferencují do mnoha odlišných subsetů co do lokalizace, membránové výbavy a spektra tvořených cytokinů a funkční heterogenity. Stejně heterogenní je i populace DC lokalizovaná v klidové kůži, kde lze v zásadě odlišit tři rezidentní subsety DC; epidermální Langerhansovy buňky (LC), dermální myeloidní (mDC) a plazmocytoidní (pDC) dendritické buňky.⁽⁹⁾

LC jsou lokalizovány v suprabazální epidermis, kde vytvářejí vzájemně propojenou síť. Typicky exprimují molekuly CD207 (C-lektin langerin) a CD1a. V jejich cytoplazmě lze identifikovat Biberbeckova granula. Předpokládá se, že mají sebeobnovitelný potenciál. Existují domněnky, že LC, v závislosti na lokální podnět, stimuluje buď proliferaci Treg, a přispívají tak k fyziologické úrovni neodpovídacivosti kůže, nebo aktivují paměťové T-lymfocyty a stimuluje specifickou odpověď na pronikající noxu.

Dermální mDC jsou lokalizovány v horních vrstvách dermis. Stejně jako myeloidní DC v jiných kompartmentech exprimují β integrin CD11c. Specificky exprimují CD1c (BDCA-1). Funkčně se jeví jako málo aktivní, avšak s potenciálem rychle se diferencovat v plně funkční prezentující buňky. Na základě exprese CD141 (BDCA-3) lze odlišit malou frakci buněk s ne zcela definovanou funkcí.

Plazmocytoidní pDC nenesou CD11c a exprimují CD123 (IL-3R), CD303 (BDCA-2)



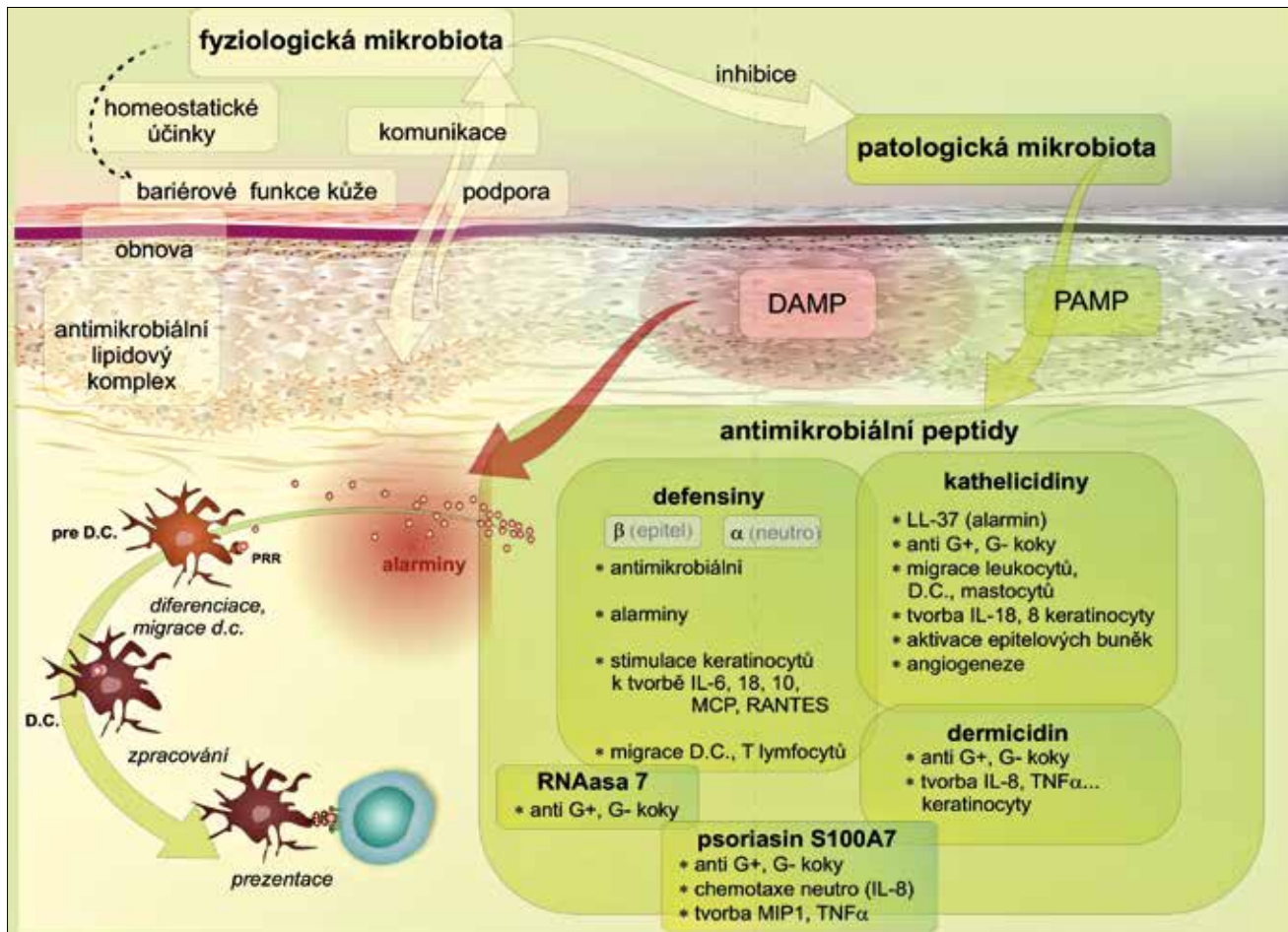
a CD304 (BDCA-4). Jejich primární funkcí není prezentace antigenních fragmentů, ale tvorba interferonů I. typu. Ty tvoří po identifikaci signálů PAMP virového (mikrobiálního) původu prostřednictvím endosomálních TLR 7 a 9. Regulují zánětovou reakci prostřednictvím subsetu Treg T-lymfocytů, který efektivně stimuluje. V kůži postižené psoriázou se v dermis nacházejí ve zvýšeném počtu mDC (CD11c⁺), které se podílejí na poškozujícím zánětu. Jsou heterogenní co do míry maturace. Vytvářejí agregáty s paměťovými efektorovými T-lymfocyty. Jsou vydatným zdrojem chemokinů CCL19 a CCL20, které vykazují své působení na migraci T-lymfocytů prostřednictvím receptorů CCR7 a CCR6. Na iniciační fázi psoriatického procesu se podílejí pDC, jejichž počet je v psoriatické lézi zvýšen. pDC tvoří interferony I. typu, identifikované jako tzv. „podpis

interferonu α“, který v experimentu předchází rozvoji léze. Stimulem pro abnormální aktivaci pDC v psoriatické kůži je přítomnost signálů DAMP, kterými jsou komplexy antibakteriálního peptidu LL-37 s fragmenty vlastních DNA a RNA uvolněných z nekrotických kožních elementů. V přítomnosti DAMP pDC vyzrávají, což je potvrzeno přítomností molekuly DC-LAMP (DC - Lysosomal Associated Membrane Protein). Považujeme-li pDC za iniciátory poškozujícího zánětu v psoriatické kůži, potom efektorovou populací zánětu jsou mDC, jejichž zastoupení je v psoriatické dermis až 30krát vyšší než ve zdravé kůži. Tato populace se dále funkčně rozrůžňuje. Subset mDC, který je hlavním zdrojem TNFα a iNOS, patří k nejlépe charakterizovaným. Tvoří rovněž IL-12, který reguluje vyzrávání do subsetu Th1, a IL-23, nezbytný

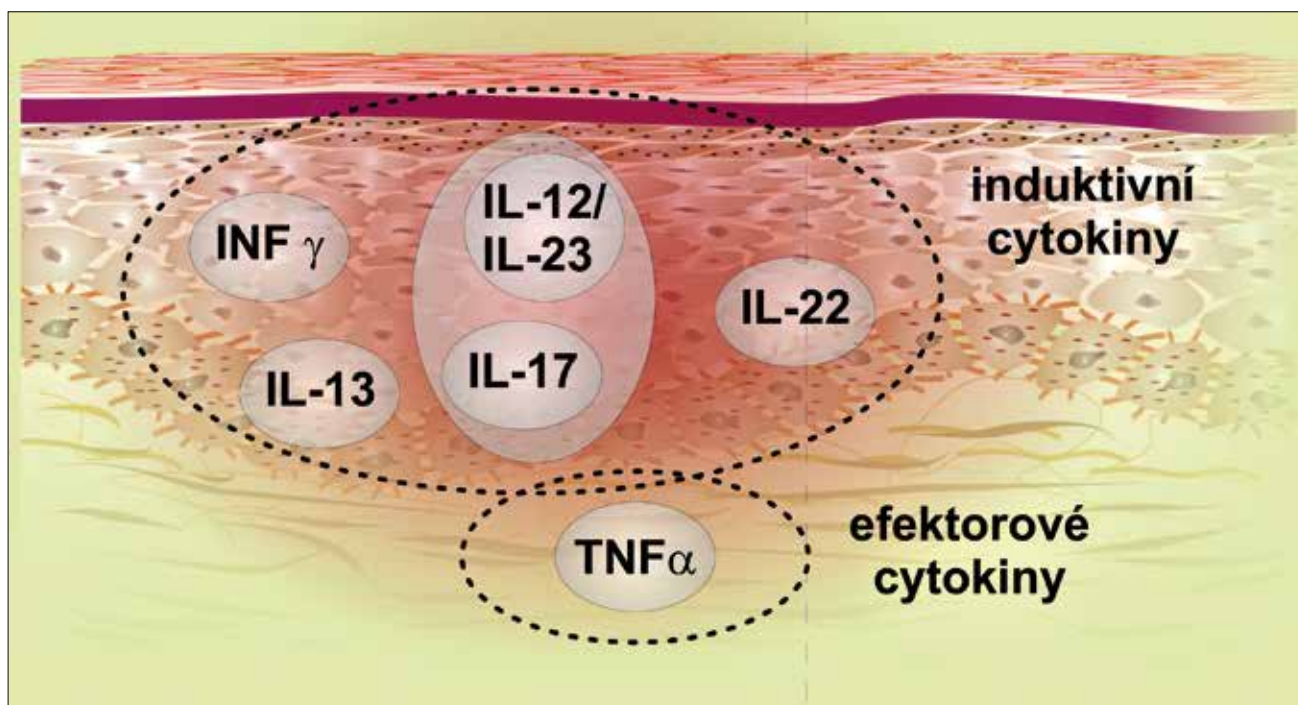
pro úplnou diferenciaci do subsetu Th17. Zásadní úloha Th17 a Th1 v patogenezi psoriázy je dostatečně doložena experimentálními nálezy, a především klinickým efektem biologik cílených proti sdílené podjednotce receptoru IL-12/23, tj. molekule p40. Bezprostřední kontakt mezi mDC a Th17/Th1 je zajištěn prostřednictvím chemokinů CLL19/CLL20 tvořených DC.

ANTIMIKROBIÁLNÍ PEPTIDY V PATOGENEZI PSORIÁZY

Kůže představuje komplexní orgán, jehož primární funkcí je ochrana vnitřních struktur těla před škodlivými vnějšími činiteli. Zdravá kůže představuje fyziologickou bariéru, na které se ve vzájemných interakcích podílejí buněčné i humorální složky kůže a imunity. Významnou součástí vrozené imunity kůže je produk-



Obr. 1 Fyziologická mikrobiota pozitivně moduluje bariérové funkce kůže, stimuluje její obnovu. Patologická mikrobiota prostřednictvím svých faktorů patogenity PAMP poškozují kožní buňky, ze kterých jsou následně uvolňovány endogenní vzory poškození DAMP. Buňky kůže odpovídají tvorbou antimikrobiálních peptidů, zvláště defenzinů a katelicidinů, které působí jako alarminy a aktivují dendritické buňky. Dendritické buňky kůže identifikují vzory DAMP/PAMP, které následně zpracovávají během své migrace do lymfatických orgánů. Zde stimuluje T-lymfocyty a indukují jejich vyzrávání do imunoregulačních subsetů.



Obr. 2 Časná fáze poškozujícího zánětu u nemocných s psoriázou jsou charakterizovány zvýšenou expresí induktivních cytokinů, mezi kterými ústřední postavení mají interferony I. typu, interferon γ a cytokiny IL-12/IL-23/IL-17. Následně je zesílena tvorba efektorových cytokinů, zvláště $\text{TNF}\alpha$. Klasická biologická terapie cílí na efektorový cytokin $\text{TNF}\alpha$.

ce peptidů s antimikrobiálními účinky (PAM). Jedná se o evolučně starou větev imunity, která u savců vykazuje duální funkci. Primárně jsou PAM určeny k likvidaci invadujících patogenů. Odvozené slouží jako alarminy. Jejich aktivní produkce z buněk v průběhu obranné reakce nebo jejich uvolnění z poškozených buněk vede následně k aktivaci a diferenciaci DC. DC se stávají zdrojem prozáněťových cytokinů, zpracovávají signály PAMP/DAMP během své cílené migrace do lymfatických orgánů. V nich prezentují antigenní fragmenty v kontextu molekul HLA I/II, a stimulují tak klonální expanzi a buněčnou diferenciaci T-lymfocytů. PAM lze právem nazvat alarminy. Rozsáhlou skupinu PAM členíme na několik velikostí a funkcí odlišných podskupin, z nichž některé sehrávají významnou roli v patogenezi psoriázy.⁽¹⁰⁾ PAM jsou peptidy tvořené 20–100 aminokyselinami. Společným rysem PAM je kladný náboj, hydrofobicita a amfipatická struktura, které spolu umožňují interakce s negativně nabitými biomembránami mikrobů viry počínaje a parazity konče. V kůži jsou hlavními zdroji PAM keratinocyty a fagocyty. Kromě primární antimikrobiální aktivity modulují záněťovou reakci, slouží jako angiogenní, chemotaktické složky. PAM regulují buněčnou proliferaci, diferenciaci a hojení ran. Jako

alarminy zajišťují funkční vazbu mezi vrozenou a specifickou imunitou.

Nejvíce informací o úloze PAM v psoriáze máme o katelicidinu, konkrétně o karboxy/terminálním peptidu LL-37, který vzniká proteolytickým štěpením katelicidinu. LL-37, který není detekovatelný ve zdravé kůži, je vysoce exprimován v psoriatických lézích. Je tvořen keratinocyty, monocyty, T-lymfocyty, NK buňkami a mastocyty. Baktericidní účinky LL-37 mohou vysvětlit odolnost psoriatické kůže vůči infekci. LL-37 se v patogenezi psoriázy negativně podílí schopností vázat se na vlastní fragmenty DNA a RNA s výslednou tvorbou vysoce potentních DAMP. Tyto komplexy jsou identifikovány TLR7, 9 pDC a mDC, ale i keratinocyty s výslednou prozáněťovou aktivitou charakterizovanou tvorbou INF I. typu působící synergicky s Th17/Th22 cytokiny⁽¹¹⁾ Obr. 1.

Do množství DAMP, které mají charakteristiky alarminů, lze zahrnout vedle katelicidinu také bílkoviny řazené do rodiny S100, která zahrnuje okolo 20 bílkovin. Tyto proteiny mají m. h. 9000–13 000 a ve své struktuře obsahují domény vázající vápník. Jsou zapojeny do fundamentálních metabolických pochodů v buňce, buňčné proliferaci, diferenciaci a adhezi. Významně se podílejí na regulaci zánětlivé odpovědi, ve které ovlivňují transkripční

faktory, a cytoskelet. Některé z nich mají i antimikrobiální účinky.

Psoriasin (S100A7) a koebnerisin (S100A15) jsou ve zvýšené míře přítomny v psoriatických lézích. Příznačně jsou kódovány z chromosomu 1q21, konkrétně z lokusu, kde jsou lokalizovány geny tzv. epidermálního diferenciačního komplexu. Koebnerisin je tvořen epidermálními keratinocyty, Langerhansovými buňkami a melanocyty. V dermis ho exprimují dendritické buňky, buňky hladké svaloviny a endotelu. U psoriatické léze jsou iniciačními a amplifikačními činiteli poškozujícího zánětu. Psoriasin je identifikován spolu s řadou dalších DAMP prostřednictvím receptoru RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products). Expres psoriasinu a koebnerisinu je indukována cytokinovým mikroprostředím Th17, Th22, Th1. Oba proteiny stimulují keratinocyty k produkci prozáněťových cytokinů $\text{TNF}\alpha$, IL-6, 8. Působí chemotakticky na monocyty a granulocyty. Stejně jako keratinocyty stimulují i granulocyty k uvolnění prozáněťových cytokinů a uzavírají tak poškozující reakci. Další členové rodiny S100, konkrétně kalgranuliny A, B, vykazují v poškozující zánětlivé reakci u nemocných s psoriázou podobné účinky jako psoriasin a koebnerisin.



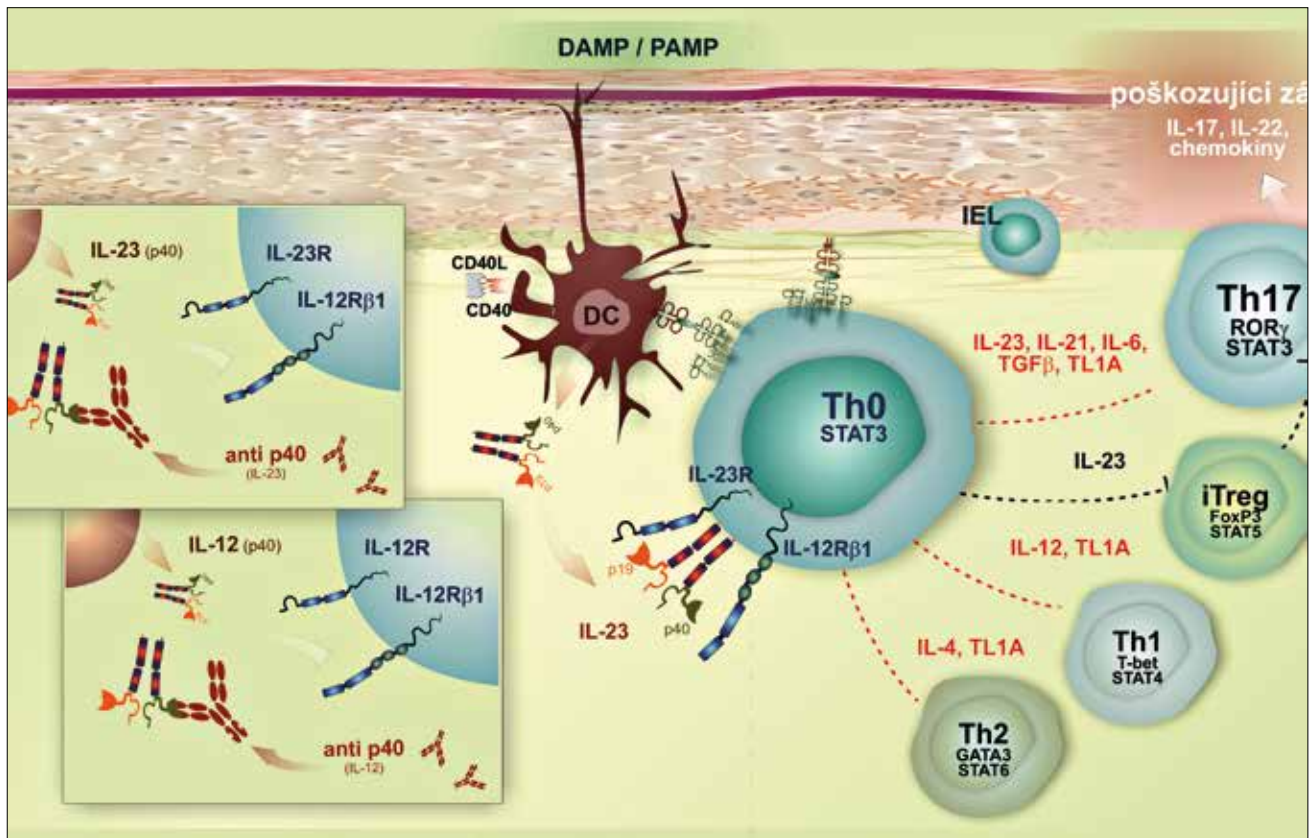
Poslední skupinou antimikrobiálních peptidů, o kterých je doloženo, že jsou součástí poškozujícího zánětu u nemocných s psoriázou, jsou defenziny. V psoriatických lézích jsou ve zvýšené míře prokazovány α -defenziny HNP1-4, jejichž zdrojem jsou infiltrující granulocyty. Zdrojem β -defenzinů HBD1-4 v kůži jsou epitelie. Jejich exprese je zesílena vlivem prozáněťových působků, např. TNF α a IL-1 β , IL-17A, IL-22, tvořených poškozujícím zánětem regulovaným subsety Th1, Th17. Funkčně vykazují zřetelnou alarminovou aktivitu, působí chemotakticky pro paměťové T-lymfocyty a DC. Ve shodě s katelicidinem váží endogenní fragmenty nukleových kyselin. Tyto komplexy následně stimulují pDC k produkci INF I. typu s výraznými patofyziologickými dopady.⁽¹²⁾ Závěrem lze konstatovat, že myšlenkové zavazetí antimikrobiálních peptidů do našich představ o patofyziologii psoriázy vytvořilo spojení mezi poškozujícími faktory,

pravděpodobně mikrobiálního původu, uvolněním alarminů a aktivací keratinocytů a DC. Tak jsou vytvořeny podmínky k aktivaci a diferenciaci T-lymfocytů, která v případě nemocných s psoriázou vede k abnormální funkci subsetů Th17 a Th1.⁽¹³⁾

SIGNÁLY NEBEZPEČÍ/ POŠKOZENÍ, OXIDAČNÍ STRES A INFLAMASOM

Keratinocyty lze bez nadsázky považovat za páteřní systém bariérových funkcí kůže. Jsou vybaveny membránovými receptory PRR pro identifikaci extracelulárních signálů PAMP/DAMP. V endosomálním kompartmentu lokalizované TLR-7, 9, 3 identifikují virové PAMP, ale také fragmenty vlastních nukleových kyselin. Zvláštní postavení zaujímá početná rozsáhlá skupina receptorů rodiny NLR umístěných v cytoplazmě. Ta je schopna identifikovat široké rozmezí PAMP/DAMP, které buď pronikly do cytoplazmy, nebo v buňce

vznikly. Jsou to např. krystaly solí kyseliny močové nebo extracelulární akumulované molekuly nukleotidů ATP, které otvírají membránové kanály za úniku iontů draslíku. Tyto proměnné jsou identifikovány receptory NLR s následným sestavením multimolekulových komplexů zvaných inflamatomy. Jejich úkolem je aktivovat latentní prokaspázu za vzniku kaspázy 1, která štěpí latentní formy pro IL-1 β , pro IL-18. Výsledkem je tvorba pluripotentních prozáněťových cytokinů IL-1 β a IL-18. Sestavení inflamatomu tedy představuje časný iniciační krok v obranném i poškozujícím zánětu v kůži, na kterém keratinocyty významně participují.⁽¹⁴⁾ Oxidační stres byl po dlouhá léta považován za důsledek zánětlivé reakce. Nyní je zřejmé, že oxidační stres není jen důsledkem aktivity NADPH oxidázy fagocytujících buněk, ale naše tělní struktury jsou permanentně vystaveny oxidačnímu stresu, který je neoddělitelnou součástí oxidativní fosforylace v mitochondriích.



Obr. 3 Poškozující zánět u nemocných s psoriázou je typický nevyvážeností aktivity imunoregulačních subsetů T-lymfocytů. Vyrábění Th0 T-lymfocytů do imunoregulačních subsetů je určeno působením dendritických buněk, které na základě charakteristiky zpracovaných a prezentovaných signálů nebezpečí DAMP/PAMP vytváří cytokinové mikroprostředí a mezibuněčné interakce, které směřují Th0 T-lymfocyty do konkrétního imunoregulačního subsetu. U nemocných s psoriázou dendritické buňky produkují ve zvýšené míře IL-23, který vede k preferenčnímu vyrábění do subsetu Th17, jenž je považován za hlavní poškozující činitel. Interleukin 23 je stejně jako IL-12 tvořen dvěma řetězci. Řetězec p40 je sdílen oběma cytokiny, které se negativně podílejí na rozvoji poškozujícího zánětu u nemocných s psoriázou. Biologika, která cílí na podjednotku p40, IL-23/IL-12, jsou vysoce účinná v terapii psoriázy.

Do současné koncepce fungování imunity dobře zapadá fakt, že vysoce reaktivní kyslíkové produkty oxidují bílkoviny, nukleové kyseliny i lipidy a přeměňují je tak z „bezpečných“ forem do vzorů DAMP. Jimi indukovaná zánětová reakce má zajistit návrat homeostázy. Oxidačně-redukční nerovnováha v buňce může přímo aktivovat signální dráhy, např. aktivaci transkripčního faktoru NFκB. Zcela nově je doloženo, že oxidační stres může být samotnou příčinou, ne pouze důsledkem zánětové reakce. Vlivem oxidačně-redukční nerovnováhy v buňce je disociován fyziologický komplex dvou molekul; thioredoxin (TX) – thioredoxin vázající protein (TXBP). Volný TXBP je v dalším kroku identifikován NLRP3 s postupným sestavením inflamasomu a tvorbou prozánětových cytokinů IL-1β a IL-18.⁽¹⁵⁾

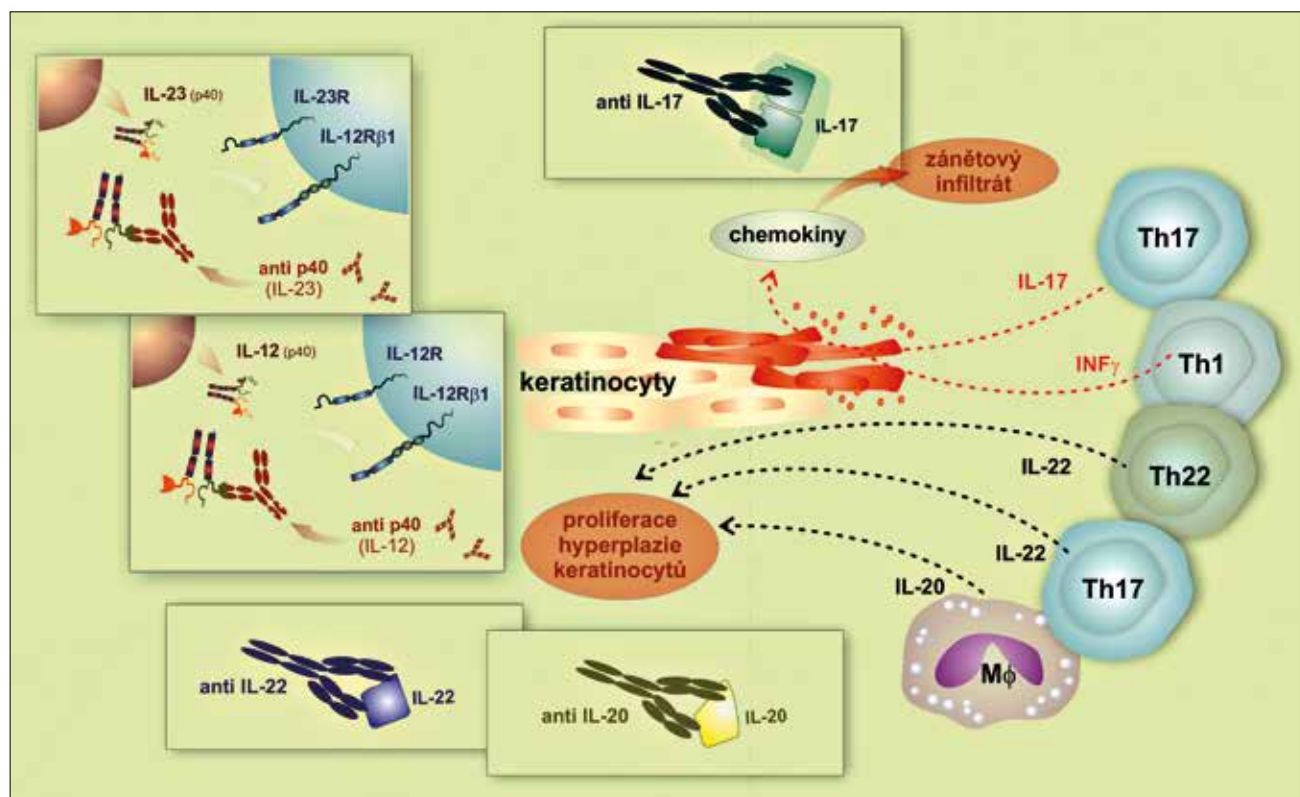
Kůže vystavená přímo poškozujícím prvkům vnějšího světa je vybavena systémem udržujícím oxidačně-redukční rovnováhu. Ta je nezbytná pro všechny fyziologické procesy v kůži. Stejně komplexně jsou v tomto ohledu regulovány i buňky imunity přítomné v kůži. Ke klasickým systémům, které regulují oxidačně-re-

dukční rovnováhu, nově přiřazujeme transkripční systém Nrf2-Kelch. Uvedený heterodimer je v buňce nevystavené oxidačně-redukční nerovnováze řízeně degradován v proteasomu. V přítomnosti oxidačně-redukční nerovnováhy se tento heterodimer rozpadá. Transkripční faktor Nrf2 je následně translokován do jádra, kde stimuluje přepis cca 600 genů s anti-oxidačními, protizánětovými, detoxikačními a homeostatickými účinky. Aktivita tohoto systému je pozitivně modulována rostlinnými polyfenoly – např. katechiny čaje, resveratrol v červeném víně, barevném ovoci či zelenině, tj. v doporučené zdravé stravě. Ochranný homeostatický význam Nrf2 v kůži jasně dokládá dobrá klinická odpověď dosažená u nemocných s psoriázou léčbou deriváty kyseliny fumarové, které přímo modulují transkripční faktor Nrf2.

IMUNOREGULAČNÍ SUBSETY T-LYMFOCYTŮ V PATOGENEZI PSORIÁZY

Integrální součástí obranných mechanismů kůže je početná populace T-lymfocytů.

V epidermis se nachází fenotypově heterogenní populace T-lymfocytů, ve které převažují CD8⁺ paměťové T-lymfocyty lokalizované v blízkosti LC ve vrstvě bazálních keratinocytů. V dermis T-lymfocyty ve zhruba vyrovnaném poměru CD4⁺/CD8⁺ obklopují postkapilární venuly. Opět převažují paměťové buňky exprimující molekulu CLA. Subpopulace pomocných induktorových T-lymfocytů, a stejně lze omezeně konstatovat i o subpopulaci CD8⁺ T-lymfocytů, se v normální kůži rozpadá do funkčně rozmanitých imunoregulačních subsetů. Nejvíce informací jak o fyziologickém, tak patofyziologickém působení je dostupných o subsetech Th1, Th2, Th17, Treg, Th22. Jejich výčet není konečný, protože jsou postupně charakterizovány další imunoregulační subsety. K diferenciaci naivního T-lymfocytu subsetu Th0 do konkrétního subsetu dochází po antigenní stimulaci dle momentálních potřeb organismu. Diferenciace je regulována mnoha proměnnými, ze kterých zdůrazníme původ prezentovaných antigenů, typ dendritické buňky, cytokinové mikroprostředí, úroveň kostimulačních interakcí a v neposlední řadě konkrétní



Obr. 4 Imunoregulační subsety T-lymfocytů a další buněčné elementy produkují celé spektrum cytokinů, které v psoriatické kůži stimulují keratinocyty k proliferaci a hyperplazii. Regulují rovněž akumulaci buněčných elementů poškozujícího zánětu. Tyto regulační cytokiny jsou terčem biologik, které jsou zkoušeny v klinických pokusech.

365

-4

Zůstává 361 dnů na jiné důležité věci v životě¹

Vazbou sdílené podjednotky p40 IL-12
a IL-23 může ustakinumab uplatnit své
klinické účinky jak u psoriázy tak
u psoriatické artritidy¹



Stelara⁺
ustakinumab

Stelara⁺ (ustakinumab) je léčivý přípravek určený k léčbě psoriázy a psoriatické artritidy. Stelara⁺ je biologický léčivý přípravek, který působí na specifické cytokiny (IL-12 a IL-23) a pomáhá snížit zánět a zlepšit stav kůže a kloubů. Léčba Stelara⁺ je prováděna intravenózními infuzemi. Před zahájením léčby je důležité informovat lékaře o všech onemocněních a lécích, které užíváte. Stelara⁺ může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně infekcí, onemocnění srdce a plic. Léčba Stelara⁺ je dlouhodobá a vyžaduje pravidelné kontroly u lékaře. Stelara⁺ je dostupná v České republice pod obchodním názvem Stelara⁺ (ustakinumab) v podání injekčních ampulí. Pro více informací o Stelara⁺ a jeho použití se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka.

Stelara⁺ (ustakinumab) je biologický léčivý přípravek, který působí na specifické cytokiny (IL-12 a IL-23) a pomáhá snížit zánět a zlepšit stav kůže a kloubů. Léčba Stelara⁺ je prováděna intravenózními infuzemi. Před zahájením léčby je důležité informovat lékaře o všech onemocněních a lécích, které užíváte. Stelara⁺ může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně infekcí, onemocnění srdce a plic. Léčba Stelara⁺ je dlouhodobá a vyžaduje pravidelné kontroly u lékaře. Stelara⁺ je dostupná v České republice pod obchodním názvem Stelara⁺ (ustakinumab) v podání injekčních ampulí. Pro více informací o Stelara⁺ a jeho použití se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka.



Ustakina, s.r.o.



transkripční faktor, který je ve stimulovaném T-lymfocyту zapojen do genomového přepisu. Celý systém imunoregulačních subsetů vytváří extrémně komplikovanou regulační síť udržovanou homeostatickými mechanismy, které mají snížit riziko nežádoucí reakce. Lze je charakterizovat jako postmoderní mozaiku, kde podstatnou úlohu sehrává „kontext“. Vše se dále komplikuje novými experimentálními zjištěními, že dřívější předpoklad, že diferencované subsety představují nevratný činitel, již neplatí zcela. Terminálně diferencované subsety mohou za určitých podmínek přecházet do jiných subsetů.

Ztráta homeostatických regulací, jejímž výsledkem je abnormální reaktivita imunoregulačních subsetů T-lymfocytů, je nyní považována za klíčový důvod pro rozvoj imunopatologického procesu u nemocných s psoriázou. Je to dobře doloženo řadou laboratorních nálezů v kůži a v tělních tekutinách nemocných. Významný důkaz o jejich úloze získáváme i v klinické praxi, kde jsou s vynikajícím léčebným efektem aplikována biologika cílící přímo na biologické aktivity regulačních subsetů.⁽¹⁶⁾

Je nutné podtrhnout neoddělitelné vazby regulačních subsetů T-lymfocytů na složky vrozené imunity i integrální buněčné elementy kůže, o kterých jsme již stručně pojednali. Jejich působením jsou abnormálně zesíleně regulovány subsety Th17 a Th1, považované za klíčovou součást poškozuujícího zánětu u nemocných s psoriázou. Abnormálně, ve snížené míře, jsou regulovány homeostaticky působící subsety Treg a Th2. Lymfocyty Th17 a Th1, které byly v lymfatických orgánech stimulovány prostřednictvím DC antigeny, klonálně se zmnožily a terminálně diferencovaly, vcházejí do kůže přes postkapilární venuly. Podmínkou je gradient chemotaktických látek (chemokinů) a interakce mezi adhezními molekulami T-lymfocytů (integriny $\alpha_4\beta_1$ VLA) a jejich ligandy (VCAM-1) na aktivovaných endotelových buňkách doplněné o interakce mezi molekulou CLA, která reguluje cílenou migraci (homíng) do kůže a cukernými zbytky glykosylovaných membránových molekul endotelu.

Th17 exprimují receptory CCR4 a CCR6, Th1 exprimují CXCR3 a rovněž CCR4. Oba subsety jejich prostřednictvím vstupují do kůže v gradientu chemokinů CXCL9, CXCL16, CXCL11 a CCL20 tvořených aktivovanými keratinocyty. Výsledkem je jejich akumulace v psoriatickém ložisku. Ve zkratce, Th1 T-lymfocyty zde abnormálně tvoří INF γ , který stimuluje makrofágové elementy k tvorbě IL-12, 18 i zvýšené produkci TNF α . Th17 produkují IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23, C-CSF, GM-CSF, jež stimuluji keratinocyty

k proliferaci, tvorbě chemokinů odpovědných za akumulaci neutrofilů (CXCL-8, 1, 3, 5), IL-22, antimikrobiálních peptidů, molekul S100, IL-1 α sloužících jako alarmíny. Uzavírá se tak *circulus viciosus* poškozuující reakce u nemocných s psoriázou, doplněné o početní i funkční deficienci subsetu Treg. Treg tvorbou IL-10 a TGF β kontrolují zvláště aktivity subsetu Th17. Vykazují však vysoce pleiotropní homeostatické účinky na všechny složky poškozuujícího zánětu u nemocných s psoriázou.⁽¹⁷⁾

Pro ucelení celkového pohledu pouze stručně dodáváme, že zánětová reakce u nemocných s psoriázou vytváří podmínky pro angiogenetické procesy tvorbou angiopoietických cytokinů, jejichž výsledkem je pro psoriázu typická patologická novotvorba cév - to v důsledku umožní zesílený průnik buněčného substrátu zánětu a prohloubení poškozuující reakce.

POZNÁNÍ POŠKOZUJÍCÍHO ZÁNĚTU U NEMOCNÝCH S PSORIÁZOU - NUTNÁ PODMÍNKU ÚSPĚCHU BIOLOGICKÉ LÉČBY

Dermatologové po dlouhá desetiletí hledají způsoby, jak léčebně ovlivnit průběh psoriázy. Z mnohých vyzkoušených postupů připomeneme pouze Goeckermanovu léčbu, která je i v současnosti účinnou a velmi levnou terapií. Zmiňujeme ji proto, že prokazatelně cílí na podstatné složky poškozuujícího zánětu, konkrétně na subsety Th1/Th17/Treg a angiogenezi a homeostatické mechanismy regulující zánět, jak jsme, mimo jiné prokázali v našich studiích.^(18, 19, 20, 21) V porovnání s Goeckermanovou terapií má použití biologické léčby u nemocných s psoriázou velmi krátkou historii, která však postačila k získání obrovského množství experimentálních dat a především vedla k rozsáhlé klinické zkušenosti. Z ní jasně vyplývá, že biologika účinně zasahují do poškozuujícího zánětu a u podstatné části nemocných, včetně těžkých forem, vede aplikace biologik k významné klinické odpovědi.⁽²²⁾

Testovány byly s různou mírou klinické odezvy monoklonální protilátky (MoAb), namířené proti membránovým receptorům T-lymfocytů (α podjednotka IL-2R), kostimulačním molekulám a adhezním molekulám. Prvním skutečně účinným terčem je cytokin TNF α s komplexním pluripotentním prozánětovým působením, který je efektivně neutralizován MoAb nebo fúzním proteinem obsahujícím vazebnou část receptoru. TNF α je však možno považovat především za efektorový cytokin.

Biologickou terapii by tedy bylo vhodné zacílit na časnější fáze patofyziologického procesu, které předcházejí tvorbě TNF α . S použitím metod genomových arrays byly vytipovány terče, které regulují subsety Th17/Th1, a byla zkonstruována biologika, která zasahují v ose IL-12/Th1/IL-23/Th17 (Obr. 2). Konkrétně se jedná o humánní protilátku, která reaguje s podjednotkou p40, sdílenou klíčovými cytokiny IL-12 a IL-23. Po jejím podání dochází k modulaci signálních drah s výsledným tlumením poškozuujícího zánětu vedoucí k vynikající klinické odpovědi (Obr. 3).

V klinickém zkoušení jsou MoAb neutralizující samotný IL-17A nebo IL-17R. Za významnější směr však lze považovat rozpracování konceptu ovlivňujících IL-12/IL-23. Modulace tak významného segmentu zánětové odpovědi může vzbuzovat otázky o negativních účincích terapie, třeba ve směru zvýšené náchylnosti k infekcím. Z tohoto důvodu byla konstruována a klinicky testována MoAb, která míří na podjednotku p19, jež je výlučně součástí IL-23R. Je prokázáno, že toto biologikum má srovnatelnou účinnost s terapií neutralizující p40 IL-12/23/R. Význam těchto nálezů bude mít širší platnost, protože signalizace prostřednictvím IL-23/IL-23R je podstatnou součástí poškozuujícího zánětu i u jiných imunopatologických nemocí (Crohnova nemoc). Výsledky klinických zkoušek biologika cílícího na další, v patogenезi psoriázy významný cytokin, IL-22, zatím nepřinesly povzbudivé výsledky. To však neznamená, že nemá budoucí potenciál (Obr. 4).⁽²³⁾

Poděkování: práce vznikla s podporou firmy Janssen, Česká republika (PHCZ/STE/0814/0001).

Literatura

1. YAMAMOTO, M., IMAI, Y., SAKAGUCHI, Y., et al. Serum cytokines correlated with the disease severity of generalized pustular psoriasis. *Disease Markers*, 2013, 34, p. 153-161.
2. PRIETO-PÉREZ, R., CABALEIRO, T., DAUDÉN, E., et al. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis*, 2013, 13 p, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/613086>.
3. SWINDELL, WR., JOHNSTON, A., VOORHEES, JJ., et al. Dissecting the psoriasis transcriptome: inflammatory- and cytokine-driven gene expression in lesions from 163 patients. *BMC Genomics*, 2013, 14, p. 527-553.
4. TROWBRIDGE, RM., PITTELKOW, MR. Epigenetics in the pathogenesis and pathophysiology of psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13, p. 118-118.



- 5. ROBERSON, EDO., LIU, Y., RYAN, C., et al.** *A subset of methylated CpG sites differentiate psoriatic from normal skin.* J Invest Dermatol, 2012, 132, p. 583–592.
- 6. KREJSEK, J., KUNEŠ, P., ANDRÝS, C., et al.** *Přirozená imunita, receptory pro exogenní a endogenní nebezpečné vzory v imunopatogenezi aterosklerózy. I. část: Přirozená imunita, rozlišení signálů nebezpečí.* Čas Lék Čes, 2005, 144, s. 785–789.
- 7. KREJSEK, J., KUNEŠ, P., ANDRÝS, C., et al.** *Přirozená imunita, receptory pro exogenní a endogenní nebezpečné vzory v imunopatogenezi aterosklerózy. II. část: Receptory TLR, význam polymorfizmu receptorů pro nebezpečné vzory.* Čas Lék Čes, 2005, 144, s. 790–794.
- 8. SWEENEY, CHM., TOBIN, AM., KIRBY, B.** *Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis.* Arch Dermatol Res, 2011, 303, p. 691–705.
- 9. KIM, TG., KIM, DS., KIM, HP., et al.** *The pathophysiological role of dendritic cell subsets in psoriasis.* BMB Rep, 2014, 47, p. 60–68.
- 10. BROGDEN, NK., MEHALICK, L., FISCHER, CL., et al.** *The emerging role of peptides and lipids as antimicrobial epidermal barriers and modulators of local inflammation.* Skin Pharmacol Physiol, 2012, 25, p. 167–181.
- 11. DOMBROVSKI, Y., SCHAUBER, J.** *Cathelicidin LL-37: a defense molecule with a potential role in psoriasis pathogenesis.* Exp Dermatol, 2012, 21, p. 327–330.
- 12. BATYCKA-BARAN, A., MAJ, J., WOLF, R., et al.** *The new insight into the role of antimicrobial proteins-alarmins in the immunopathogenesis of psoriasis.* J Immunol Res, 2014, 10 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/628289>.
- 13. HARDER, J., SCHRÖDER, JM., GLÄSER, R.** *The skin surface as antimicrobial barrier: present concepts and future outlooks.* Exp Dermatol, 2013, 22, p. 1–5.
- 14. MENU, P., VINCE, JE.** *The NLRP3 inflammasome in health and disease: the good, the bad and the ugly.* Clin Exp Immunol 2011, 166, p. 1–5.
- 15. WAGENER, FADTG., CARELS, CE., LUNDEVIG, DMS.** *Targeting the redox balance in inflammatory skin conditions.* Int J Mol Sci, 2013, 14, p. 9126–9167.
- 16. NESTLE, FO., DI MEGLIO, P., QIN, JZ., et al.** *Skin immune sentinels in health and disease.* Nat Rev Immunol, 2009, 9, p. 679–691.
- 17. MATTOZZI, C., SALVI, M., D'EIPIRO, S., et al.** *Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: Review of the literature.* Dermatol, 2013, 227, p. 134–145.
- 18. KONĎELKOVÁ, K., VOKURKOVÁ D., KREJSEK, J., et al.** *Regulatory T cells (Treg) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders.* Acta Medica (Hradec Králové), 2010, 53, p. 73–77.
- 19. POHL, D., ANDRÝS, C., BORSKÁ, L., et al.** *Serum level of a soluble form of endoglin (CD105) is decreased after Goeckerman's therapy of psoriasis.* Acta Medica (Hradec Králové), 2011, 54, p. 59–62.
- 20. BORSKÁ, L., ANDRÝS, C., KREJSEK, J., et al.** *Serum levels of the pro-inflammatory cytokine interleukin-12 and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with psoriasis treated by the Goeckerman regime.* Int J Dermatol, 2008, 47, p. 800–805.
- 21. KONDELKOVA, K., KREJSEK, J., BORSKÁ, L., et al.** *Expression of soluble sCD163 in serum of psoriatic patients is modulated by Geockerman therapy.* Allergol Immunopathol (Madr), 2013, 41, p. 158–162.
- 22. PINTO-ALMEIDA, T., TORRES, T.** *Biologic therapy for psoriasis – still searching for the best target.* An Bras Dermatol, 2014, 89, p. 365–367.
- 23. RAYCHAUDHURI, SP.** *Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis.* Clinic Rev Allerg Immunol, 2013, 44, p. 183–193.

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

e-mail: jan.krejsek@fnhk.cz

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Ústav klinické imunologie a alergologie



Ipilimumab v léčbě pokročilého melanomu

Lakomý R.

Poprach A.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 3, s. 174-179

SOUHRN

Moderní imunoterapie zásadně změnila prognózu pacientů s pokročilým melanomem. Použitím vysokodávkovaného interleukinu 2 můžeme u některých nemocných dosáhnout dlouhodobé kompletní remise, ale za cenu významné toxicity. Ipilimumab, monoklonální protilátka proti CTLA-4 receptoru (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4), prodloužil celkové přežití u předléčených i nepředléčených pacientů, s přijatelným profilem toxicity. Pacienti, kteří byli léčeni ipilimumabem a žijí tři roky od započetí léčby, mají šanci na dlouhodobou kontrolu onemocnění, případně i vyléčení. U moderní imunoterapie se můžeme setkat s novými typy léčebných odpovědí a imunitně podmíněnými vedlejšími účinky. K tomu, abychom mohli zvýšit účinnost léčby a překonat její limity, potřebujeme znát více informací o prediktivních biomarkerech, optimálních lékových kombinacích a sekvencích (cílená léčba a další checkpoint inhibitory). Za velmi nadějně je dnes považováno současné podání ipilimumabu a nivolumabu, anti-PD-1 (programmed cell death-1) protilátky. Aktuálně je tato kombinace zkoušena v klinické studii 3. fáze.

KLÍČOVÁ SLOVA

melanom • imunoterapie • anti-CTLA-4 • ipilimumab • anti-PD-1 • nivolumab

SUMMARY

Lakomy, R., Poprach, A. Ipilimumab in treatment of advanced melanoma

The modern immunotherapy has radically changed prognosis of patients with advanced melanoma. Treatment with high-dose interleukin-2 is associated with long-term complete remission in some patients, but it has significant toxicity. Ipilimumab, monoclonal antibody against CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4), has prolonged overall survival in pre-tre-

ated and treatment-naive patients, with an acceptable side-effect profile. Patients, who have been treated with ipilimumab and are alive three years since the beginning of the treatment, have a perspective of long-term survival or even permanent recovery. There are new types of therapeutic responses and immune-related adverse events in modern immunotherapy. We need to know more about predictive biomarkers, optimal combinations and sequences of therapeutic agents (targeted drugs and other checkpoint inhibitors) to maximize efficacy and overcome limitations of current treatment. The concurrent therapy with ipilimumab and nivolumab, anti-PD-1 (programmed cell death-1) antibody appears to be very promising. This perspective combination is currently investigated in a phase 3 trial.

KEYWORDS

melanoma • immunotherapy • anti-CTLA-4 • ipilimumab • anti-PD-1 • nivolumab

Maligní melanom patří k onkologickým onemocněním s celosvětově nejrychlejším růstem incidence. V roce 2010 bylo v České republice hlášeno 2058 nových případů melanomu, což je téměř 4krát více než před 30 lety.⁽¹⁾ Nejde o tak časté onemocnění, jako jsou nádor prsu, plic, tlustého střeva nebo prostaty, ale svojí agresivitou a zákeřností tato onemocnění často předčí. I přes pokroky v léčbě, kterých bylo dosaženo, musíme na melanom pohlížet jako na závažné a život ohrožující onemocnění. Nejlepší léčbou je stále prevence. A to jak primární, která je zaměřena na omezení rizikových faktorů, tak i sekundární, jejímž cílem je záchyt onemocnění v časném stadiu.

V minulosti proběhlo mnoho klinických studií, ve kterých byla zkoušena různá cytostatika a jejich kombinace s imunoterapií (interleukin 2, interferon alfa, protinádorové vakcíny), bohužel bez zásadního ovlivnění přežití pacientů. K základním

cytostatikům určeným pro léčbu pokročilého melanomu stále patří dakarbazin s četností léčebných odpovědí do 10–20%.⁽²⁾ Kombinace dakarbazinu s dalšími cytostatiky a/nebo imunoterapií dosahují častějších léčebných odpovědí, ale za cenu vyšší toxicity, bez benefitu v prodloužení přežití ve srovnání s dakarbazinem samotným. Moderní léčba pokročilého onemocnění se dnes ubírá dvěma směry. Prvním je cílená léčba, namířená proti různým hyperaktivním proteinům (kinázám), které vedou k trvalé aktivitě nitrobuňkových signálních drah (MAPK signální dráha, PI3K-Akt-mTOR signální dráha a další). Ty jsou pak příčinou nekontrolovaného dělení buněk a jejich maligního chování. Nejvíce prozkoumanou je dnes BRAF kináza, která je důležitou součástí MAPK (mitogen-activated protein kinase) signální dráhy. Mutace genu pro BRAF kinázu se vyskytuje asi u 40–50% pacientů s pokročilým melanomem. Častěji se jedná o mladší pacienty s melanomem, který vznikl na kůži bez chronické expozice UV záření.⁽³⁾ V klinické praxi, mimo studie, zatím užíváme jen selektivní inhibitor mutované BRAF kinázy – vemurafenib.⁽⁴⁾ V brzké době snad bude k dispozici i jemu podobný dabrafenib a inhibitor MEK kinázy – trametinib.^(5, 6) Druhou a pravděpodobně perspektivnější cestou, z pohledu větší šance na dlouhodobou kontrolu onemocnění, případně i vyléčení, je imunoterapie.

IMUNOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ

První pokusy zaměřené na stimulaci protinádorové imunity se objevují již koncem 19. století. V roce 1893 americký chirurg William Bradley Coley publikoval své zkušenosti s léčbou nádorů pomocí vakcíny z usmrcených bakterií (*Streptococcus pyogenes*, *Serratia marcescens*).⁽⁷⁾ V 80. a 90. letech byly velké naděje vkládány do cytokinové léčby (interferon alfa a interleukin 2). Cytokiny byly podávány v monoterapii nebo v kombinovaných režimech s chemoterapií.



Dílčích úspěchů (cca 6 % dlouhodobých kompletních remisí) dosáhl jen vysoko-dávkový (HD) interleukin 2 (IL-2), ale za cenu poměrně významné toxicity, která zabránila širokému použití.⁽⁸⁾ Kromě cytokinů probíhá již mnoho let intenzivní výzkum v oblasti protinádorových vakcín, a to jak s nádorovými antigeny (glykoprotein 100, MAGE-3, PRAME), tak i s buňkami imunitního systému (TIL – tumor infiltrující lymfocyty, dendritické buňky). Zajímavou myšlenkou je i aplikace „vakcín“ s geneticky upraveným herpetickým virem (T-VEC) nebo Cocksackie virem přímo do metastázy melanomu, s cílem usmrcení nádorových buněk, uvolnění specifických antigenů a následně sekundární stimulace protinádorové imunity.⁽⁹⁾ Všechny výše uvedené možnosti bohužel zatím zásadně neovlivnily prognózu pacientů s melanomem v širším měřítku. Buď je benefit léku hraniční (cytokiny, vakcíny s nádorovými antigeny), nebo je příprava technologicky náročná a nákladná (vakcíny s TIL).

„CHECKPOINTS“ INHIBITORY

Reakce imunitního systému na nádorové onemocnění je značně složitý a komplexní proces. Dle dnešních znalostí hrají centrální úlohu v řízení protinádorové imunity především T-lymfocyty. Objevením receptorů na T-lymfocytech (immune checkpoints) začala nová éra imunoterapie. Prostřednictvím cílených protilátek proti těmto receptorům nebo jejich ligandům (např. nádorovým antigenům) jsme schopni ovlivňovat imunitní odpověď organismu. Regulačních molekul (receptorů a ligandů) je obrovské množství, některé jsou stimulační (např. CD 28), jiné inhibiční (CTLA-4, PD-1 a další).⁽¹⁰⁾ I přes pokroky, kterých jsme zatím dosáhli, stojíme stále na počátku dlouhé cesty. Z moderní imunoterapie ze skupiny tzv. checkpoints inhibitorů máme zatím nejvíce zkušenosti s monoklonální protilátkou ipilimumabem, namířeným proti negativním regulačním receptorům na T-lymfocytech – CTLA-4 (T lymphocyte-associated antigen-4).^(11, 12) Již ale probíhají klinické studie s dalšími velice nadějnými protilátkami, a to jak proti inhibiční molekule PD-1 (programmed cell death-1) na T-lymfocytech (nivolumab a lambrolizumab), nebo proti jejímu ligandu PD-L1 (programmed cell death ligand 1), což je transmembránový protein nacházející se na nádorových nebo antigen prezentujících buňkách (MPDL3280A).⁽¹³⁻¹⁵⁾ Za velmi slibnou je dnes považována kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátek (ipilimumab a nivolumab).⁽¹⁶⁾

IPILIMUMAB (YERVOY)

Ipilimumab je IgG1 lidská monoklonální protilátka proti CTLA-4 receptoru na T-lymfocytech. Úloha CTLA-4 receptoru je inhibiční, tlumí stimulovanou imunitní odpověď na různé antigenní podněty a brání rozvoji imunitní reakce proti vlastním tkáním. Na druhou stranu, patologicky zvýšená aktivita tohoto receptoru může přispívat k toleranci nádorových buněk, a tudíž k selhávání imunitní ochrany. Cílená blokáda této inhibiční molekuly umožňuje T-lymfocytům setrvávat v aktivovaném stavu, což může vést k zesílení protinádorové imunity, ale za cenu určitého rizika vzniku autoimunitní reakce (dermatitida, kolitida, hepatitida, autoimunitní endokrinní patologie a další). Účinnost ipilimumabu byla ověřena ve dvou velkých randomizovaných klinických studiích 3. fáze, které byly publikovány v roce 2010 a 2011.^(17, 18) První studie byla zaměřena na chemoterapii předléčené pacienty (studie MDX010-020, dávka 3 mg/kg, ipilimumab vs. ipilimumab + vakcína gp100 vs. vakcína gp100), druhá studie pak probíhala u nepředléčených nemocných (studie CA184-024, dávka 10 mg/kg, ipilimumab s dakarbazinem vs. dakarbazin v monoterapii). Ipilimumab v obou studiích i přes relativně nízké počty léčebných odpovědí (10–15 %) a stabilizací onemocnění (15–20 %) signifikantně prodloužil medián celkového přežití pacientů (kolem 10–11 měsíců). Nástup účinku léčby může být ve srovnání s klasickou chemoterapií nebo cílenou léčbou relativně pomalý, v řádech týdnů až měsíců. Důležitější ale je, že u významného počtu pacientů může být efekt léčby dlouhodobý.

DLOUHODOBÝ LÉČEBNÝ EFEKT IPILIMUMABU

Dle křivek přežití z dlouhodobých sledování je zřejmé, že cca po 2–3 letech dochází k fázi plateau.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Na ESMO 2013 v Amsterdamu byly prezentovány výsledky dlouhodobého přežití z pětiletého sledování klinické studie 3. fáze u nepředléčených pacientů (ipilimumab 10 mg/kg + dakarbazin vs. dakarbazin). Dle této recentní analýzy se v rámci ipilimumabem pěti let dožívá 18 % pacientů, v rámci se samotným dakarbazinem pouze necelých 9 %.⁽²²⁾ Zajímavá jsou také data o tříletém přežití z metaanalýzy klinických studií 2. a 3. fáze (1861 pacientů, různé dávky, nejčastěji 3 mg/kg a 10 mg/kg) a expanded access programů (2985 pacientů).⁽²³⁾ I zde křivky přežití potvrzují, že po třech letech dochází k fázi plateau. Dle této nejnovější metaanalýzy s celkem 4846 pacienty se tříleté přežití pohybovalo kolem 21 %, po

7 letech žilo 17 % pacientů, a poté již nikdo nezemřel. V době hodnocení byla nejdelší doba sledování až 9,9 roku. Ipilimumab tímto změnil pohled na léčbu a prognózu pacientů s pokročilým melanomem.

NOVÉ TYPY LÉČEBNÝCH ODPOVĚDÍ

Ipilimumab na rozdíl od chemoterapie nebo cílené léčby nepůsobí přímo na nádorovou buňku, ale prostřednictvím buněk imunitního systému. U pacientů léčených ipilimumabem byly pozorovány dlouhodobé stabilizace onemocnění s následnou regresí metastáz, ale také zcela nové typy léčebných odpovědí. Stávající metastázy se mohou následkem infiltrace buňkami imunitního systému přechodně zvětšit nebo se mohou objevit ložiska nová a k ústupu onemocnění dochází s určitou časovou prodlevou. Progrese podle WHO (World Health Organization) nebo RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kritérií proto nemusí vždy znamenat selhání léčby.^(24, 25) Až 10 % pacientů s progresí choroby podle standardních kritérií poté dosáhne léčebné odpovědi nebo stabilizace onemocnění během dalších přešetření. Proto byla navržena nová kritéria, která tuto realitu zohledňují (ir-RC kritéria – immune-related Response Criteria).⁽²⁶⁾ V případě ipilimumabu platí, že základním parametrem pro hodnocení účinnosti léčby je celkové přežití, ne počet léčebných odpovědí nebo čas bez progresse onemocnění.

VEDLEJŠÍ ÚČINKY LÉČBY

Rizika léčby s ipilimumabem jsou spojená s podstatou jeho účinku. Nadměrná stimulace imunitního systému může paradoxně vést k rozvoji nebo zhoršení autoimunitních onemocnění. Proto musíme být opatrní v indikaci léčby a u pacientů s vážnými autoimunitními chorobami (např. Crohnova choroba) ipilimumab nepodávat. Nejčastěji se setkáváme s kožním exantémem, průjmy na podkladě autoimunitní kolitidy, elevací jaterních testů a poruchou endokrinních žláz (hypofýza, štítná žláza).⁽²⁷⁾ Závažnější autoimunitní reakce (3. a 4. stupeň) můžeme očekávat u 10–20 % pacientů. Většina z nich se objeví během prvních 12 týdnů, ale mohou se vyskytnout i později. Kožní a gastrointestinální toxicita nejčastěji začíná mezi 3.–5. týdnem, jaterní a endokrinní toxicita později, mezi 6.–8. týdnem od započetí léčby. Pokud jsou dodržována léčebná doporučení těchto autoimunitních reakcí (časné nasazení kortikoidů, případně dalších imunosupresiv – infliximab, mykofenolát mofetil), lze tyto projevy bezpečně zvládnout.⁽²⁸⁾



Důležité je pomalé vysazování kortikosteroidů při rozvoji vážné autoimunity, a to během 4–6 týdnů. Rychlé vysazení je spojeno s rizikem návratu potíží a rezistencí k opětovné kortikosteroidní léčbě. Zásadním kritériem pro léčbu ipilimumabem je proto spolupracující pacient, věk není kontraindikací k léčbě. Musíme ale brát v úvahu přidružená onemocnění, která by mohla komplikovat průběh autoimunitní reakce či toleranci potřebné imunosupresivní léčby.

LABORATORNÍ PREDIKTORY LÉČEBNÉ ODPOVĚDI

Aktuální nevýhodou ipilimumabu je zatím absence jasného a snadno dostupného laboratorního prediktoru léčebné odpovědi. Dle publikovaných retrospektivních analýz lze častěji očekávat odpověď u pacientů, u kterých při léčbě ipilimumabem dochází k poklesu laktátdehydrogenázy (LDH), C-reaktivního proteinu (CRP), cirkulujících T-regulačních lymfocytů, či ke vzestupu absolutního počtu lymfocytů nebo zvýšené expresi kostimulační molekuly ICOS na T-buňkách. Jde ale jen o časné markery léčebné odpovědi, jejichž dynamiku před zahájením léčby nelze předvídat.^(29–31) Predikce léčebné odpovědi ještě před nasazením ipilimumabu je předmětem intenzivního výzkumu. Vysoká vstupní hodnota laktátdehydrogenázy (LDH) odráží velikost nádorové masy a je spíše negativním prognostickým faktorem. Dle recentní publikace, založené na retrospektivním hodnocení, je dlouhodobé přežívání po léčbě ipilimumabem méně pravděpodobné u pacientů, kteří mají vstupní elevaci LDH nad dvojnásobek horní hranice normy.⁽³²⁾ Za perspektivní prediktor se dnes považuje aktivní imunita proti NY-ESO-1 antigenu (protilátková i buněčná). Pacienti s nedostatečnou imunitou proti tomuto antigenu mají menší šanci na léčebnou odpověď.⁽³³⁾ Aktuálně probíhá klinická studie 1. fáze s vakcínou založenou na NY-ESO-1 antigenu v kombinaci s ipilimumabem (NCT01810016). Dalším zajímavým biomarkerem by mohla být předléčebná hladina cirkulujícího VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Pacienti s nízkou hladinou VEGF mají větší pravděpodobnost, že díky ipilimumabu bude dosaženo léčebné odpovědi nebo kontroly onemocnění.⁽³⁴⁾ Zda pacienti s vysokou hladinou VEGF budou profitovat z kombinace bevacizumab + ipilimumab, ukáží až další studie.

VÝBĚR VHODNÉHO PACIENTA K LÉČBĚ IPILIMUMABEM

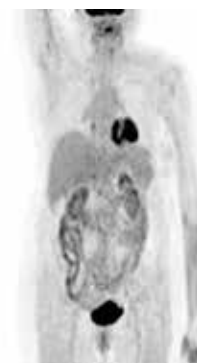
Na onkologických kongresech a v odborném tisku je opakovaně řešena otázka výběru



Obr. 1 PET scan před započatím léčby s ipilimumabem



Obr. 2 PET scan tři měsíce po započetí léčby s ipilimumabem, výrazná parciální regrese



Obr. 3 PET scan 22 měsíců po započetí léčby s ipilimumabem, trvá kompletní remise

vhodného pacienta pro léčbu ipilimumabem. Ve velkých klinických studiích byl zaznamenán benefit z léčby napříč všemi podskupinami (včetně pacientů s elevací LDH a Mlc postižením – kromě plic další viscerální orgány jako játra, mozek, kosti).^(17, 18) U mozkových metastáz je vhodná selekce pacientů. Ideálně by měly předcházet operační výkon nebo stereotaktická radioterapie. Byla ale publikována práce s pozitivními výsledky i u nepředléčených asymptomatických pacientů s malými mozkovými metastázami.⁽³⁵⁾ Z praxe a ze zahraničních specifických léčebných programů s ipilimumabem je známo, že největší šanci na léčebný úspěch mají pacienti s méně agresivním, méně rozsáhlým, asymptomatickým nebo málo symptomatickým onemocněním, bez elevace LDH (Obr. 1–3).⁽³²⁾ Imunoterapie s ipilimumabem často potřebuje řádově týdny až měsíce, než se plně rozvine léčebná odpověď, což u pacientů s rychlou progresí není zaručeno. Důležitá je totiž aplikace všech čtyř cyklů imunoterapie, nedokončená léčba je často spojena s neúspěchem. Dilema řešíme

hlavně v případech, kde je zjištěna aktivační mutace BRAF V600 v nádorových buňkách, a pacient je tak současně i kandidát pro cílenou léčbu s BRAF inhibitory. Zde se řeší otázka optimální sekvence cílené léčby a imunoterapie.^(36, 37) Od cílené léčby můžeme očekávat vysokou četnost léčebných odpovědí (50–60 %), rychlý nástup účinku (do dvou měsíců), ale ve většině případů brzký vývoj rezistence (cca během 6–7 měsíců) (Obr. 4–6).^(4, 5) Velmi zjednodušeně se dá dnes říct, že cílená léčba bude mít přednost před imunoterapií s ipilimumabem u hodně pokročilých, agresivních a symptomatických onemocnění s elevací LDH, případně CRP. Tedy tam, kde je nutná rychlá odpověď na léčbu, s cílem potlačit symptomy onemocnění. K aktivaci imunitního systému ipilimumabem u těchto pacientů nemusí dojít (pomalejší nástup účinku, silný imunosupresivní vliv velké nádorové masy) (Obr. 7–9). Zbývající pacienti s mutací BRAF mohou být i kandidáty pro imunoterapii. Ta sice nabízí nižší šanci na léčebnou odpověď ve srovnání s cílenou léčbou, ale zato větší



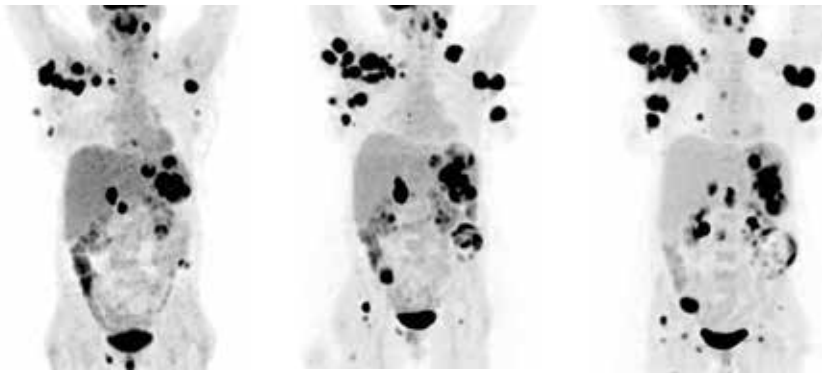
Obr. 4 PET scan před započatím léčby s BRAF inhibítorem



Obr. 5 PET scan 2 měsíce po započetí léčby s BRAF inhibítorem, výrazná parciální regrese



Obr. 6 PET scan 6 měsíců po započetí léčby s BRAF inhibítorem, výrazná progresie



Obr. 7 PET scan před započítím léčby s ipilimumabem

Obr. 8 PET scan tři měsíce po započítím léčby s ipilimumabem

Obr. 9 PET scan 6 měsíců po započítím léčby s ipilimumabem, další velikostní a početní progrese metastáz

pravděpodobnost jejího dlouhodobého trvání. Jde o velice hrubou orientaci v problému, která se opírá především o klinický stav pacienta před léčbou a jeho základní laboratoř. Dynamika onemocnění bývá v řadě případů překvapivá. Odhadnout vývoj onemocnění, zachyceného v pokročilejší fázi, s orgánovými metastázami, ale zatím s minimálními symptomy a normální hladinou LDH, není vždy lehké. Předpovědět efekt léčby s dnešními znalostmi je téměř nemožné. Zatím máme bohužel málo informací, především v oblasti léčebných prediktorů, které by nám pomohly hraniční případy snadněji vyřešit. Identifikace laboratorních prediktorů je proto více než žádoucí. Zásadní budou výsledky z prospektivních klinických studií.

OTÁZKY PRO KLINICKÉ STUDIE

I přes dosažené pokroky stále potřebujeme znát odpovědi na řadu otázek:

- prediktory léčebné odpovědi,
- dávka ipilimumabu (3 mg/kg vs. 10 mg/kg), význam udržovací a reindukční léčby,
- účinnost u okulárních a slizničních melanomů,
- optimální kombinace ipilimumabu s jinými preparáty – protinádorové vakcíny, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), nové checkpoint inhibitory (nivolumab, lambrolizumab), cílená léčba (BRAF, MEK inhibitory) a další,
- optimální sekvence ipilimumabu s cílenou léčbou a novými checkpoint inhibitory,
- další možnosti potenciace léčebné odpovědi u pokročilých onemocnění za podmínky přijatelné toxicity,
- uplatnění v adjuvantní léčbě u rizikových pacientů.

Velmi nadějnou by mohla být kombinace ipilimumabu a nivolumabu, což je mo-

noklonální protilátka IgG4 zacílená proti receptoru programované smrti 1 (PD-1) na T-lymfocytech. Na rozdíl od ipilimumabu působí nivolumab převážně na T-lymfocyty přímo v nádoru. Dle klinické studie 1. fáze byla při kombinaci obou léků zaznamenána léčebná odpověď u 40 % pacientů, při dávce nivolumabu 1 mg/kg a ipilimumabu 3 mg/kg i. v. až u 53 %. Kromě vysoké četnosti odpovědi byl popsán i rychlý nástup účinku a často velká regrese nádoru (> 80 %), čímž se efekt kombinace blíží cílené léčbě.⁽¹⁶⁾ Na rozdíl od cílené léčby jsou ale odpovědi dlouhodobé, po jednom roce od započítím léčby žilo 82 %, po dvou letech 75 % pacientů.⁽³⁸⁾ Aktuálně probíhá klinická studie 3. fáze. Pokud se zde potvrdí vysoká účinnost kombinace těchto preparátů s přijatelnou toxicitou, čeká nás v horizontu několika málo let opravdový průlom v léčbě pokročilého melanomu.

Ipilimumab se u melanomu nyní zkouší také v kombinaci s chemoterapií (systémovou i regionální – izolovaná končetinová perfúze s melfalanem), radioterapií (sterotaktická radioterapie u mozkových metastáz), onkolytickou imunoterapií (T-VEC), cytokiny (GM-CSF, pegylovaný interferon alfa-2b). Zatím jde většinou o studie 1. a 2. fáze. Nicméně výsledky těchto časných studií jsou zajímavé.

SOUČASNÉ DOPORUČENÍ

Ipilimumab je dnes v EU doporučen k léčbě pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem, zatím v dávce 3 mg/kg i. v. (4krát, v intervalu tři týdny). Od listopadu 2013 je podobně jako v USA schválena indikace i pro nepředléčené pacienty. V ČR od 1. 8. 2013 zatím platí indikační omezení úhrady z veřejného zdravotního pojištění jen pro předléčené pacienty (www.sukl.cz). Léčba ipilimumabem, vemurafenibem a dabra-

fenibem (po stanovení úhrady) může být zatím indikována jen v komplexních onkologických centrech v režimu VILP (vysoce inovativní léčivý přípravek).

AKTUÁLNÍ SITUACE V SYSTÉMOVÉ LÉČBĚ POKROČILÉHO MALIGNÍHO MELANOMU (CÍLENÁ LÉČBA, IMUNOTERAPIE, CHEMOTERAPIE)

Základem systémové léčby pokročilého maligního melanomu je cílená léčba (vemurafenib a po stanovení úhrady i dabrafenib u nemocných s mutací BRAF V600) a moderní imunoterapie (ipilimumab). V případech BRAF inhibitorů léčba probíhá do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. U ipilimumabu léčba spočívá ve čtyřech nitrožilních aplikacích jednou za tři týdny, následuje sledování, reindukce nebo udržovací léčba zatím nejsou možné. Předmětem výzkumu jsou nyní otázky týkající se kombinací a sekvencí stávajících léků. Registrace je aktuálně očekávána u trametinibu (MEK inhibitor). Kombinací BRAF a MEK inhibitoru (duální inhibice MAPK dráhy) lze dle studií dosáhnout vyšší léčebné odpovědi, oddálení vývoje rezistence a redukci kožních nežádoucích účinků léčby. Další oblastí zájmu je cílená léčba slizničních melanomů, které se vyznačují C-KIT mutací – zde aktuálně probíhají klinické studie s C-KIT inhibitory (imatinib, nilotinib). Zvláštní kapitolou jsou pak přibývající oční melanomy, kde se účinná léčba stále hledá. Pokud nelze indikovat cílenou léčbu nebo moderní imunoterapii (interkurence, podmínky úhrady) nebo jsou jejich možnosti vyčerpané, tak stále můžeme pacientovi nabídnout paliativní chemoterapii. Na rozdíl od předchozích preparátů jsou všechny režimy chemoterapie účinné jen omezeně a nebyl zde prokázán benefit v prodloužení celkového přežití. Můžeme ale v některých případech dosáhnout přechodné kontroly onemocnění se zmírněním příznaků.

ZÁVĚR

Ipilimumab je prvním lékem, který dokázal prodloužit život pacientům s pokročilým melanomem. Relativně malý počet odpovědí je kompenzován dlouhodobým účinkem s šancí na trvalé vyléčení. Musíme počítat s novými typy léčebných odpovědí. Vzhledem k riziku rozvoje autoimunitních vedlejších účinků je nutno dodržovat doporučené postupy, zásadní je maximální spolupráce pacienta. Hledání prediktorů léčebné odpovědi, optimálních



kombinací a sekvencí s dalšími novými léky je předmětem probíhajících klinických studií. Melanom je i přes velké pokroky v léčbě závažné a život ohrožující onemocnění a stále platí, že nejlepší léčbou je prevence. Podpořeno MZ ČR - RVO (MOÚ, 00209805).

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce v posledních 12 měsících spolupracoval s firmou BMS (placená konzultace, přednáška, studie), firmou GSK (studie), firmou Roche (studie).

Literatura

1. DUSEK, L., MUZIK, J., KUBASEK, M., et al. Epidemiology of malignant tumours in the Czech Republic [online]. Masaryk University, 2005. Available from: <http://www.svod.cz>.
2. SERRONE, L., ZEULI, M., SEGA, FM., et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res*, 2000,19, p. 21-34.
3. HENEBERG, P. Advances in clinical treatment of malignant melanoma: B-RAF kinase inhibition. *Klin Onkol*, 2011, 24, p. 256-264.
4. CHAPMAN, PB., HAUSCHILD, A., ROBERT, C., et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011, 364, p. 2507-2516.
5. HAUSCHILD, A., GROB, JJ., DEMIDOV, LV., et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 380, p. 358-365.
6. FLAHERTY, KT., ROBERT, C., HERSEY, P., et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2012, 367, p. 107-114.
7. COLEY, WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci*, 1893, 105, p. 487-511.
8. ATKINS, MB., LOTZE, MT., DUTCHER, JP., et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*, 1999,17, p. 2105-2116.
9. KAUFMAN, HL., BINES, SD. OPTIM trial: a Phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma. *Future Oncol*, 2010, 6, p. 941-949.
10. KIRKWOOD, JM., TARHINI, AA., PANELLI, MC., et al. Next generation of immunotherapy for melanoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26, p. 3445-3455.
11. O'DAY, SJ., HAMID, O., URBA, WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer*, 2007,110, p. 2614-2627.
12. ROBERT, C., GHIRINGHELLI, F. What is the role of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma? *Oncologist*, 2009, 14, p. 848-861.
13. HAMID, O., ROBERT, C., DAUD, A., et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 2013, 369, p. 134-144.
14. TOPALIAN, SL., SZNOL, M., McDERMOTT, DF., et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 2014, Mar 3. [Epub ahead of print]
15. TOPALIAN, SL., HODI, FS., BRAHMER, JR., et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366, p. 2443-2454.
16. WOLCHOK, JD., KLUGER, H., CALLAHAN, MK., et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2013, 369, p. 122-133.
17. HODI, FS., O'DAY, SJ., McDERMOTT, DF., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010, 363, p. 711-723.
18. ROBERT, C., THOMAS, L., BONDARENKO, I., et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011, 364, p. 2517-2526.
19. LEBBE, C., WEBER, JS., MAIO, M., et al. Long-term survival in patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in four phase II trials. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (suppl; abstr 9053).
20. WOLCHOK, JD., WEBER, JS., MAIO, M., et al. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials. *Ann Oncol*, 2013, 24, p. 2174-2180.
21. McDERMOTT, D., HAANEN, J., CHEN, TT., et al. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol*, 2013, 24, p. 2694-2698.
22. MAIO, M., BONDARENKO, I., ROBERT, C., et al. Survival analysis with 5 years of follow-up in a phase III study of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma. Program and abstracts of the 2013 European Cancer Congress; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 3704.
23. SCHADENDORF, D., HODI, FS., ROBERT, C., et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. Program and abstracts of the 2013 European Cancer Congress; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 24.
24. MILLER, AB., HOOGSTRATEN, B., STAQUET, M., et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 1981, 47, p. 207-214.
25. EISENHAEUER, EA., THERASSE, P., BOGAERTS, J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45, p. 228-247.
26. WOLCHOK, JD., HOOS, A., O'DAY, S., et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*, 2009, 15, p. 7412-7420.
27. FECHER, LA., AGARWALA, SS., HODI, FS., et al. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist*, 2013, 18, p. 733-743.
28. WEBER, JS., KAHLER, KC., HAUSCHILD, A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*, 2012, 30, p. 2691-2697.
29. SIMEONE, E., GENTILCORE, G., GIANNARELLI, D., et al. Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, Apr 3. [Epub ahead of print].
30. ASCIERTO, PA., KALOS, M., SCHAEER, DA., et al. Biomarkers for immunostimulatory monoclonal antibodies in combination strategies for melanoma and other tumor types. *Clin Cancer Res*, 2013, 19, p. 1009-1020.
31. Di GIACOMO, AM., CALABRO, L., DANIELLI, R., et al. Long-term survival and immunological parameters in metastatic melanoma patients who responded to ipilimumab 10 mg/kg within an expanded access programme. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62, p. 1021-1028.
32. KELDERMAN, S., HEEMSKERK, B., van TINTE-REN, H., et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63, p. 449-458.
33. YUAN, J., ADAMOW, M., GINSBERG, BA., et al. Integrated NY-ESO-1 antibody and CD8+ T-cell responses correlate with clinical benefit in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108, p. 16723-16728.
34. YUAN, J., ZHOU, J., DONG, Z., et al. Pretreatment serum VEGF is associated with clinical response and overall survival in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2, p. 127-132.
35. MARGOLIN, K., ERNSTOFF, MS., HAMID, O., et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13, p. 459-465.
36. ASCIERTO, PA., SIMEONE, E., GIANNARELLI, D., et al. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med*, 2012,10, p. 107.
37. ASCIERTO, PA., SIMEONE, E., CHIARION-SILENI, V., et al. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: Data from the Italian cohort of ipilimumab expanded access programme (EAP). *J Clin Oncol*, 2013, 31(suppl; abstr 9035).
38. SZNOL, M., KLUGER, HM., CALLAHAN, MK., et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol*, 2014, 32:5s (suppl; abstr LBA9003*).

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D., MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
e-mail: lakomy@mou.cz

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče, Brno



KOMENTÁŘ

Ipilimumab v léčbě pokročilého melanomu

Krajsová I.

Incidence melanomu se desítky let trvale zvyšuje a stejně tak se stále zvyšuje pozornost věnovaná tomuto nádoru laickou i odbornou veřejností.

V době, kdy jsem se začínala problematice melanomu věnovat, tedy někdy před 30–35 lety, stál tento nádor zcela na okraji zájmu onkologů a bylo pouze několik dermatologů specializujících se na toto onemocnění. Na velmi nízké úrovni byly také znalosti laické veřejnosti a vysvětlit některým nemocným, že chirurgické odstranění melanomu je opravdu nutné, stálo velké úsilí. Toto rané období bylo postupně nahrazeno zlepšením klinické i histopatologické diagnostiky a zaváděním edukačních programů pro laickou veřejnost, což podstatně zvýšilo záchyt časných prognosticky příznivých melanomů. Vyšetřování sentinelových uzlin a využití interferonu alfa v adjuvantní léčbě pokročilých melanomů byly na několik let jediné významné počiny v léčbě tohoto onemocnění. Metastazující melanom byl považován za velmi rezistentní nádor, u kterého žádná léčebná metoda včetně chemoterapie nedokáže, i při vyvolání léčebné odpovědi, prodloužit celkové přežívání nemocných.

Mezi možnými a zkoušenými terapeutickými postupy u melanomu měla vždy své nezastupitelné místo imunoterapie. Základem byly často pozorované spontánní regrese primárních nádorů i metastáz. Také pozorování, že lokálně intralezionálně aplikovaná imunoterapie dokáže vyvolat regresi vzdálených a dosud neléčených metastatických ložisek, podporovala předpoklad velkého významu systémové imunitní reakce v kontrole onemocnění. Nespecifická stimulace imunitního systému pomocí skarifikace BCG, DNCB nebo systémovou aplikací interferonu alfa či interleukinu 2 dokázaly u některých pacientů vyvolat sta-

bilizaci onemocnění a u některých dokonce částečnou nebo kompletní léčebnou odpověď. Jednalo se ale o nahodilé reakce, které nebylo možné předem odhadnout, a nebylo možné prokázat konkrétní mechanismus protinádorového působení.

Teprve pochopení toho, jakým způsobem je imunitní systém aktivován a které molekuly ovlivňují jeho funkci, umožnilo přechod od nespecifické imunoterapie ke specifické cílené léčbě. Objev významných kontrolních bodů imunitního systému, zejména receptorů CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) a PD-1 (programmed death 1) a jejich inhibiční úlohy v protinádorové imunitě, umožnil lepší pochopení vzniku nádorové tolerance a byl základem pro změnu a rozšíření spektra léčebných možností u melanomu. Vývoj monoklonálních protilátek proti molekulám CTLA-4 (ipilimumab) a PD-1 (nivolumab) otevřel nové perspektivy pro nemocné s metastazujícím melanomem. Nejčastěji zkoušeným a nyní již i v ČR pro klinickou praxi schváleným lékem je ipilimumab s firemním názvem Yervoy. Blokuje receptor CTLA-4, čímž umožňuje aktivaci a proliferaci T-lymfocytů s následnou protinádorovou imunitní reakcí. Yervoy je lék vyvolávající léčebnou odpověď u 10–15 % nemocných a u dalších 15 % dosahuje stabilizace onemocnění. Předpokládá se, že v těchto případech dokáže udržovat rovnovážný stav mezi nádorem a jeho hostitelem, což nedovolí další progresi onemocnění. V takto stabilizovaném stavu může melanom po léčbě ipilimumabem zůstat mnoho měsíců i let a ukazuje se, že pokud pacienti přežijí tři roky, mají dokonce výrazně vyšší šanci na mnohaleté přežití. Nevýhodou léku je nízké procento léčebných odpovědí, a neznalost prediktivních faktorů léčebné

odpovědi, což znemožňuje přesnější výběr nemocných, kteří by mohli z této léčby profitovat. Přesto se zdá, že vyšší účinnost ipilimumabu je možné pozorovat u pacientů, jejichž imunitní systém ještě není vyčerpaný progredujícím nádorem nebo jiným chronickým onemocněním. Jednou z možností zvýšení léčebného účinku by tak mohlo být schválení jeho podávání již v první linii léčby. Ipilimumab je lék, který jednoznačně znamená pokrok v terapii metastazujícího melanomu. Vzhledem k tomu, že mechanismus jeho protinádorového účinku se zcela liší od mechanismu chemoterapie, můžeme pozorovat i významně odlišnou dynamiku léčebných odpovědí. Typický je často pozdní nástup léčebného účinku, který může způsobit minimálně nejistotu v hodnocení efektu terapie. U mnoha nemocných se objevuje zmenšení metastáz i v odstupu mnoha týdnů až měsíců. V těchto případech se často stává, že i pacient již přestává léčbě věřit a je úkolem lékaře mu problematiku podrobně vysvětlit.

Se schválením Yervoye se významně zlepšily možnosti léčby metastazujícího melanomu. Přesto to je stále teprve začátek dlouhé cesty nejen pro lékaře, ale také pro nemocné s metastazujícím melanomem. Jak naznačují výsledky nových klinických studií, v imunoterapii melanomu bude dalším krokem kombinace ipilimumabu s monoklonální protilátkou proti PD-1 nivolumabem, která má velikou šanci zvýšit četnost léčebných odpovědí. Mimo imunoterapii dochází k dalšímu pokroku v cílené léčbě BRAF pozitivních melanomů a otevřenou a zatím zcela nezodpovězenou otázkou zůstává možnost kombinace dvou dosud neúspěšnějších léčebných modalit u metastazujícího melanomu – imunoterapie a cílené léčby.

MUDr. Ivana Krajsová
e-mail: ivana.krajsova@vfn.cz

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice,
Dermatovenerologická klinika





Využití imiquimodu v dermatovenerologii

Litvik, R.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 3, s. 180–183

SOUHRN

Imiquimod je dlouhodobě používán pro antivirový účinek v léčbě akuminátních kondylomat. Je vhodný k léčbě mnohočetných nemelanomových kožních nádorů zejména v obličeji a na vertexu pleši. Eliminuje též subklinické, okem nedetekovatelné léze a má vynikající kosmetický efekt. Je doporučován jako lék první volby v léčbě nemelanomových kožních nádorů, který si pacient aplikuje sám doma.

KLÍČOVÁ SLOVA

imiquimod • akuminátní kondylomata • bazocelulární karcinom • aktinická keratóza

SUMMARY

Litvik, R. Use of imiquimod in dermatovenerology.

Imiquimod has been used for a long time for its antiviral effects in treatment of acuminated condyloma. It is suitable for treatment of multiple non-melanoma skin tumours, especially on the face and patches caused by vertex baldness. It also eliminates sub-clinical lesions, undetectable by the unaided eye and it has remarkable cosmetic effects. It is recommended as the first choice of treatment for non-melanoma skin tumours that can be self-applied by the patients at their own homes.

KEY WORDS

imiquimod • acuminated condyloma • basocellular carcinoma • actinic keratosis

Imiquimod je lokální imunomodulátor, který je využíván v dermatovenerologii k léčbě 1. anogenitálních akuminátních kondylomat, 2. malých, superficiálních bazocelulárních karcinomů, 3. klinicky typických, nehyperkeratotických, nehyperfotických aktinických keratóz obličeje a kůže dospělých pacientů, u kterých byla

kryoterapie nebo jiná léčebná metoda neúčinná a/nebo nepřijatelná z důvodů jejich velikosti nebo počtu projevů.

MECHANISMUS ÚČINKU

Imiquimod je derivátem imidazochinolinu a je řazen spolu s resiquimodem do nové skupiny modifikátorů imunitní reakce. Vykazuje významné antivirotické a antitumorózní účinky. Tyto účinky imiquimodu nejsou přímé, ale jsou dány stimulací imunitního systému kůže. Mechanismus účinku imiquimodu: imiquimod se váže na toll like receptory (TLR), a to na sedmý podtyp tohoto receptoru (TLR-7) na imunitních buňkách kůže. Po vazbě imiquimodu na TLR-7 dochází k aktivaci tohoto receptoru s následnou indukcí transkripčního faktoru NF-κB a produkcí prozánětlivých cytokinů (IFN-α, IFN-β, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12), které jsou zodpovědné za komplexní antivirový a antitumorózní účinek.

ZPŮSOB APLIKACE, NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Imiquimod je dostupný v 5% krému (Aldara®), dodáván je v balení obsahujícím 12 sáčků, jeden sáček obsahuje 12,5 mg imiquimodu ve 250 mg krému. Obsah sáčku po otevření nelze znovu použít. Jeden sáček stačí k ošetření plochy 20 cm². Na každou lézi se krém s obsahem imiquimodu nanáší po omytí a osušení kůže v tenké vrstvě a vtírá se až do vstřebání. U bazocelulárního karcinomu včetně okolí do 1 cm, v ostatních indikacích se nanáší jen na lézi samotnou. Po doporučené době nanesení na kůži (obvykle na noc po dobu 8–10 hodin) je nezbytné ložisko omyt vodou s mýdlem. Po celou dobu terapie je nutné ošetřované partie chránit před sluncem. Aplikace je volná, nevyužívá se aplikace pod okluzivní obvazy. Nežádoucí účinky topické terapie imiquimodem jsou převážně lokálního charakteru (erytém, otok, eroze, madidace, šupinatění, pálení a bolestivost v místě aplikace, posuny pigmentu v léčené oblasti), hlá-

šeny byly v malém procentu i systémové reakce (bolesti hlavy, myalgie a příznaky podobné chřipce).

INDIKACE LÉČBY IMIQUIMODEM, REŽIMY LÉČBY U JEDNOTLIVÝCH ONEMOCNĚNÍ A KLINICKÁ ÚČINNOST

AKUMINÁTNÍ KONDYLOMATA

Imiquimod se využívá k léčbě papilomavirových anogenitálních akuminátních kondylomat. Preparát není určen k léčbě uretrálních či cervikálních akuminátních kondylomat. V případě léčby perigenitálních akuminátních kondylomat nebyl prokázán vliv imiquimodu na reprodukční schopnosti jedince, přesto léčba akuminátních kondylomat imiquimodem není v těhotenství doporučena. Krém je aplikován na projevy akuminátních kondylomat 3krát týdně (např. pondělí – středa – pátek) na 6–10 hodin s následným omytím vodou a mýdlem. Maximální doba terapie 5% imiquimodem je 16 týdnů. Více než 2/3 pacientů vykazuje vymizení akuminátních kondylomat okolo 10. týdne terapie imiquimodem. Sedmdesát sedm procent žen s akuminátními kondylomaty vykazovalo po léčbě imiquimodem kompletní vymizení projevů, u neobřízaných mužů s akuminátními kondylomaty léčenými imiquimodem bylo procento kompletního vymizení 62%. Pacienti léčení imiquimodem vykazují nejnižší riziko rekurence akuminátních kondylomat: 8,8–13%. Incidence nežádoucích účinků za terapie imiquimodem je 28%. Nežádoucí účinky představují především lokální účinky v místě aplikace, jako jsou svědění, pálení a bolestivost kůže. Tyto nežádoucí účinky jsou přechodného charakteru.

Pacienti v léčbě akuminátních kondylomat upřednostňují léčbu, kterou si sami aplikují, neboť je tato domácí léčba pro ně pohodlnější než léčba ablativní či cytotoxická. Imiquimod a podofylotoxin jsou jedinou variantou léčby aplikovanou samotným pacientem, která je doporučo-



Akuminátní kondylomata před léčbou



Akuminátní terapie 10. týden léčby imiquimodem



Aktinická keratóza před terapií



Aktinická keratóza, pacient po jednom cyklu 4týdenní terapie imiquimodem, stav 2. týden od ukončené léčby

vána jako léčba první linie. Metaanalýzy dostupných údajů z klinických studií prokázaly, že imiquimod poskytuje pacientům vyšší procento kompletního vyléčení (imiquimod: ženy 75,5 % a neobřezaní muži 61,8 % vs. podofylytoxin: ženy 50 %, neobřezaní muži 70–90 %), nižší riziko rekurencí (9–14 % imiquimod vs. 10–60 % podofylytoxin) než podofylytoxin a léčba imiquimodem je ekonomicky výhodnější než terapie podofylytoxinem. Proto je imiquimod lékem první linie v domácí terapii akuminátních kondylomat.

AKTINICKÁ KERATÓZA

Krém s obsahem imiquimodu se v léčbě aktinických keratóz (AK) aplikuje 3krát týdně (např. pondělí – středa – pátek) po dobu čtyř týdnů. Po ukončení léčby následuje měsíční pauza, po které se vyhodnotí výsledný efekt terapie. V případě, že nedošlo k úplnému vymizení projevu AK, se léčba ještě jednou opakuje. Maximálně jsou povoleny dva cykly terapie, každý po dobu čtyř týdnů s měsíční pauzou mezi cykly. Účinek imiquimodu v léčbě AK byl opakovaně potvrzen experimentálními i klinickými studiemi. Stockflethova studie uvádí úplné nebo částečné vymizení projevů AK u 64,5 % pacientů po prvním cyklu terapie a u 85,4 % pacientů po druhém cyklu terapie. Dvě třetiny pacientů dosáhnou kompletního vyhojení již po prvním cyklu léčby imiquimodem. Nejčastějším nežádoucím účinkem terapie imiquimodem byla lokální iritační reakce, jejíž závažnost přímo koreluje s vymizením projevu AK, resp. čím výraznější je lokální iritační reakce, tím lepší je výsledný efekt léčby. Klinické vymizení projevů AK koreluje s jeho histologickým vymizením.

Zajímavá zjištění přineslo srovnání tří nejčastěji používaných postupů v léčbě AK: kryoterapie, 5-fluorouracilu a imiquimo-



Bazaliom nosního křídla před terapií



Bazaliom nosního křídla po ukončené terapii imiquimodem, stav 10. týden od ukončení léčby

du. Pacienti s histologicky verifikovanými AK byli léčeni uvedenými modalitami a sledováni 12 měsíců od ukončení terapie. Klinické/histologické vymizení projevů AK bylo u imiquimodu 85/73 %, u 5-fluorouracilu 96/67 % a u kryoterapie 68/32 %. Riziko recidivy po 12 měsících od ukončení terapie bylo u imiquimodu 27 %, u 5-fluorouracilu 46 % a u kryoterapie 72 %.

BAZOCELULÁRNÍ KARCINOM

Povrchové bazocelulární karcinomy jsou imiquimodem léčeny skrát týdně (např. pondělí až pátek) po dobu 6 týdnů. Klinický účinek léčby imiquimodem se hodnotí za 12 týdnů od ukončení terapie. Vymizení projevů bazocelulárního karcinomu je v 83,2 %, větší efekt je popisován u bazocelulárních karcinomů menších než 2 cm², u projevů lokalizovaných na obličeji (84 %) než na bolteci (72,7 %) nebo dolních končetinách (72,7 %). Byla zaznamenána významná souvislost mezi intenzitou lokálních kožních reakcí během terapie a úplným vymizením bazocelulárního karcinomu.

ZÁVĚR

Imiquimod je dlouhodobě používán pro antivirový účinek v léčbě akuminátních kondylomat a stal se již standardem léčby. V léčbě nemelanomových kožních nádorů (NMSC, non-melanoma skin cancer; aktinických keratóz a bazocelulárního karcinomu) působí imiquimod selektivně na mutované buňky aktivací normální imunitní reakce. Vykazuje vyšší dlouhodobou účinnost než kryoterapie nebo 5-fluorouracil. Je vhodný k léčbě mnohočetných NMSC, zejména v obličeji a na vertexu

pleši. Velmi důležitou vlastností imiquimodu je skutečnost, že eliminuje rovněž subklinické, okem nedetekovatelné, léze a má vynikající kosmetický efekt. Proto je imiquimod doporučován jako lék první volby v léčbě NMSC, kterou si pacient aplikuje sám doma, tzv. domácí léčba NMSC.

Prohlášení: autor dlouhodobě spolupracuje s firmou MEDA PHARMA.

Literatura

- BEUTNER, KR., FERENCZY, A.** *Therapeutic approaches to genital warts.* Am J Med, 1997, 102, p. 28–37.
- BORECKÁ, D.** *Súčasně možnosti léčby aktinických keratóz.* Derma, 2008, 2, s. 32–33.
- BUCK, HW., FORTIER, M., KNUDSEN, J., PAAVONEN, J.** *Imiquimod 5% cream in the treatment of anogenital warts in female patients.* Int J Gynaecol Obstet, 2002, 77, p. 231–238.
- DAUDÉN, E.** *Effectiveness and satisfaction with imiquimod for the treatment of superficial basal cell carcinoma in daily dermatological practise.* JEADV, 2011, 25, p. 1304–1310.
- GOLLNICK, H., BARASSO, R., et al.** *Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day.* Int J STD AIDS, 2001, 12, p. 22–28.
- KORANDOVÁ, H.** *Imiquimod v terapii kožních nemocnění.* Dermatol praxi, 2007, 1, s. 188–190.
- KRAWTCZENKO, N., ROEWERT-HUBER, J., ULRICH, M., et al.** *A randomised study of topical 5% imiquimod cream vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up.* Br J Dermatol, 2007, 157(Suppl. 2), p. 34–40.

LIBBY, E., FERENCZY, A., et al. *Self-administrated topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts.* Arch Dermatol, 1998, 134, p. 25–30.

MENTON, M., NEESER, E., WALKER, S. *Condylomata acuminata in pregnancy. Is there an indication for Cesarean section?* Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1993, 53, p. 681–683.

POLÁKOVÁ, K. *Imiquimod versus ostatné terapeutické modality v liečbe aktinických keratóz – výhoda liečby rakovinového poľa.* Derma, 2008, 3, s. 42–43.

ROZEHNALOVÁ, Z., HERCOGOVÁ, J. *Možnosti využití imiquimodu v dermatologii.* Remedia, 2008, 18, p. 229–232.

SANDER, DN., SKINNER, RB., FOX, TL., OWENS, ML. *Topical imiquimod cream, 5%, as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations.* Sex Trans Dis, 2003, 30, p. 124–128.

SCHÖN, MP., SCHÖN, M. *Imiquimod: mode of action.* Br J Dermatol, 2007, 157(Suppl. 2), p. 8–13.

STOCKFLETH, E., STERRY, W., CAREY-YARD, M., BICHEL, J. *Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head.* Br J Dermatol, 2007, 157(Suppl. 2), p. 41–46.

URBANČEK, S. *Imiquimod rozšiřuje liečebné spektrum aktinických keratóz.* Derma, 2008, 4, s. 40–41.

VATVE, M., ORTONNE, JP., BIRCH-MACHIN, MA., GUPTA, G. *Management of field change in actinic keratosis.* Br J Dermatol, 2007, 157(Suppl. 2), p. 21–24.

VILATA, JJ., BADIA, X. *Effectiveness, satisfaction and compliance with imiquimod in the treatment of external anogenital warts.* Int J STD AIDS, 2003, 14, p. 11–17.

Von KROGH, G., LACEY, CJN., GROSS, G., et al. *European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts.* Sex Trans Inf, 2000, 76, p. 162–168.

VOOG, E., LOWHAGEN, GB. *Follow up of men with genital papilloma virus infection: psychosexual aspects.* Acta Derm Venereol (Stockh.), 1992, 72, p. 185–186.

MUDr. Radek Litvik
e-mail: radek.litvik@fno.cz

Fakultní nemocnice Ostrava, Kožní oddělení



Lokální kortikosteroidy v dermatologii

Jiráková A.

SOUHRN

Lokální kortikosteroidy jsou nejčastěji používanými léky v dermatovenerologii. Poprvé byly k terapii ekzému použity v roce 1952. Kortikosteroidy mají výrazný protizánětlivý, antiproliferativní a atrofogenní efekt, který se využívá k terapii různých dermatóz – například atopické dermatitidy, psoriázy, bulózních dermatóz a některých autoimunitních chorob pojivové tkáně. Na druhou stranu antiproliferativní a atrofogenní účinek lokálních kortikosteroidů může způsobit nežádoucí účinky. Ve většině případů se jedná o nezávažné lokální nežádoucí účinky reverzibilního charakteru. V posledních letech stoupá počet publikací týkajících se problematiky kortikofobie. Lékař by měl vždy před zahájením terapie lokálními kortikosteroidy pacienta poučit o jejich správné a bezpečné aplikaci. Komunikace mezi lékařem a pacientem se zdá být základem úspěchu této léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

lokální kortikosteroidy • atrofie kůže • tachyfylaxe

SUMMARY

Jirakova, A. Topical corticosteroids in dermatology

Topical corticosteroids remain the most commonly used drugs in dermato-venereology. They were first used for treatment of eczema in 1952. They have anti-inflammatory, antiproliferative and atrophogenic effects, which are utilised in treatment of different skin diseases, for example atopic dermatitis, psoriasis, bullous diseases and some of the autoimmune diseases. On the other hand, the antiproliferative and atrophogenic effects can cause side effects. In majority of the cases these are mild, local side effects of reversible character. In the last years there is a visible increase in the total number of publications about corticophobia. Before starting treatment

with topical corticosteroids, the physician should explain to the patient their correct and safe usage. Good communication between a doctor and a patient seems to be of significant importance in the final success of the treatment.

KEY WORDS

topical corticosteroids • skin atrophy • tachyphylaxis

Kortikosteroidy jsou nadále nejčastěji předepisovanými léky v dermatologii a celé medicíně. Používají se od 50. let minulého století. V roce 1950 byla Henchovi a jeho spolupracovníkům udělena Nobelova cena za práce týkající se pozitivních a toxických efektů systémových kortikosteroidů na lidský organismus se zaměřením na revmatickou artritidu. V roce 1951 Sulzberger a spol. poprvé použili k terapii zánětlivých kožních onemocnění systémově kortizon a adrenokortikotropní hormon (ACTH). O rok později Sulzberger a Witten poprvé úspěšně léčili ekzém lokálním hydrokortizonem. Tento moment se stal přelomem v dějinách světové dermatologie.⁽¹⁾ Krátce poté byly uvedeny na trh fluoro-hydrokortizon a prednizon (1955), triamcinolon acetonid (1958) a fluorometholon (1959).⁽²⁾ V roce 1961 Reichling a Kligman poprvé použili systémové kortikosteroidy k terapii kožních onemocnění. Následujících pět desetiletí výzkumu, zkušeností a uvádění na trh vedlo k vývoji stále rostoucího seznamu lokálních kortikosteroidů. Čím dál tím více se ví o jejich farmakologii, farmakokinetice a správné lokální aplikaci, minimalizující nežádoucí účinky.

FARMAKOKINETIKA

Klinická účinnost lokálně aplikovaných kortikosteroidů závisí na třech vzájemně propojených faktorech: 1. struktuře molekuly kortikosteroidu, 2. druhu vehikula a 3. aktuálním stavu kůže.⁽³⁾

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 3, s. 184–190

STRUKTURA MOLEKULY KORTIKOSTEROIDŮ

Chemickým základem glukokortikoidů, stejně jako dalších steroidů, je steranové jádro (cyklopentanoperhydrofenantren) složené ze 17 uhlíků. Struktura hydrokortizonu je považována za skelet většiny molekul lokálních kortikosteroidů. Přidáváním různých funkčních skupin, jako například hydroxylových, uhlovodíkových, ketonových či esterových v určité poloze, lze výrazně ovlivnit farmakokinetiku molekuly. Například odstranění hydroxylové skupiny či její zastoupení mění lipofilitu, rozpustnost, perkutánní penetraci a schopnost vazby na kortikosteroidní receptor (GCR) molekuly. Dvojná vazba v první pozici zvyšuje aktivitu glukokortikosteroidů. Halogenace v pozici 6-alfa anebo 9-alfa zvyšuje vazbu kortikosteroidu na receptor molekuly.

DRUH VEHIKULA

Vehikulum a stabilita kortikosteroidu v lékovém základě výrazně ovlivňuje penetraci, a z toho plynoucí terapeutickou účinnost. Optimální vehikulum zajišťuje dobrou rozpustnost kortikosteroidu i jeho uvolňování, a tím schopnost penetrovat do hlubších vrstev epidermis.⁽⁴⁾ Přidaná emolienca zpomalují transepidermální ztrátu vody a zvyšují pružnost kůže. Emulgátory jsou nutné k vytvoření emulzního systému typu olej/voda (o/v) a napomáhají v distribuci kortikosteroidu na povrchu kůže. Rozpouštědla jako propylenglykol či etanol výrazně zvyšují rozpustnost molekuly kortikosteroidu ve vehikulu a v kůži, což následně zvyšuje jeho penetraci do hlubších vrstev epidermis. Výrazné mastné základy také zvyšují absorpci kortikosteroidu, nespíš v důsledku zvýšení hydratace stratum corneum.⁽⁵⁾

AKTUÁLNÍ STAV KŮŽE

Aktuální stav kůže má velký vliv na biologickou dostupnost lokálně aplikovaných kortikosteroidů. Penetrace lokálně aplikovaného léku přímo koreluje s tloušťkou epidermis.⁽⁶⁾ K místům s nejtenčí epider-



mis, a tudíž s vysokou penetrací lokálně aplikovaného přípravku patří obličej, oční víčka, krk, loketní a podkolenní jamky, intertriginózní lokalizace (axily, třísla, oblast pod prsy, genitální oblast). V těchto místech je také vyšší riziko vzniku nežádoucích účinků po dlouhodobé aplikaci silně účinných lokálních kortikosteroidů. Penetrace léku se také zvyšuje v případě porušené kožní bariéry a narušené anebo zeslabené epidermis, u zánětlivých kožních chorob, při zvýšené kožní teplotě, ale také při zvýšené hydrataci stratum corneum.⁽⁶⁾ Po strippingu (odstranění stratum corneum lepicí páskou) stoupá penetrace kortikosteroidu 3krát.⁽⁷⁾ Fakt, že zvýšená teplota a hydratace zvyšují penetraci kortikosteroidů do hlubších vrstev epidermis, se prakticky využívá ve formě okluzivního krytí (překrytí ložiska ošetřovaného lokálním kortikosteroidem polyetylénovou fólií). Podle posledních studií zvyšuje okluzi penetraci kortikosteroidu do kůže minimálně 10krát.^(8, 9) Stratum corneum může také působit jako rezervoár lokálně aplikovaného kortikosteroidu až do pěti dnů. Depotní funkce epidermis umožňuje postupné uvolňování kortikosteroidu do hlubších vrstev kůže a závisí na koncentraci a složení lokálního kortikosteroidu.⁽¹⁰⁾ Ideální lokální kortikosteroid by měl mít maximální depotní účinek na kůži, následkem čehož

bude mít vyšší lokální účinnost s minimální absorpcí do krevního oběhu.⁽¹¹⁾

MECHANISMUS ÚČINKU

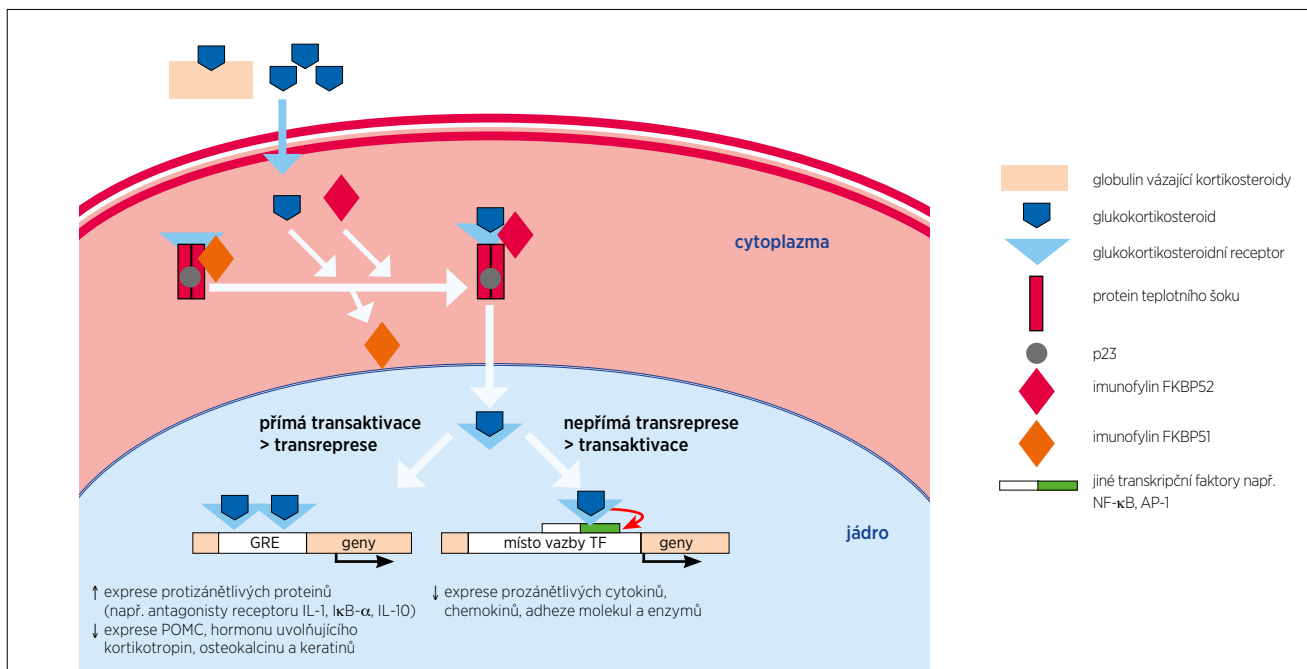
Lokální kortikosteroidy mohou stimulat nebo inhibovat genovou transkripci 1. přímo vazbou glukokortikosteroidního receptoru (GCR) na specifické struktury DNA (GREs), nebo 2. nepřímo prostřednictvím regulace aktivity transkripčních faktorů.

- Ad 1. Kortikosteroidy difundují přes plazmatickou membránu do nitra buněk a váží se na kortikosteroidní receptorový globulin, který je téměř ve všech buňkách lidského organismu. Tento komplex se v cytoplazmě váže na GCR (Obr.). Samotný receptor pro steroidy je tvořen dvěma molekulami proteinu teplotního šoku (heat shock protein 90 kDa-hsp 90) a molekulou imunofylinu, FKBP51. Po vazbě steroidu na receptor dochází k náhradě FKBP51 molekulou FKBP52. Umožňuje to proniknutí kortikosteroidního komplexu přes jadernou membránu do jádra. Tam, v oblasti promotora cílových genů, se váže na specifické responzivní struktury DNA označované jako glucocorticoid response elements (GREs), což aktivuje transkripci. V důsledku toho dochází k syntéze proteinů citlivých na glukokortikoidy – např. lipokortinu, který inhibuje uvolňování metabolitů kyseliny

arachidonové (prostaglandinů, leukotrienů, tromboxanů). Lipokortin navíc inhibuje tvorbu faktoru aktivujícího trombocyty (PAF) a následně tvorbu trombfů a vzplanutí kožních projevů. Dochází ke zvýšení syntézy vazokortinu a vazoregulinu, které snižují permeabilitu cév v zánětlivém ložisku.⁽¹⁾

- Ad 2. Kortikosteroidní receptory mohou nepřímo, prostřednictvím regulace a inhibice aktivity transkripčních faktorů AP-1 (aktivační protein 1) a NF-kappa-β inhibovat genovou transkripci. V důsledku toho dochází k útlumu transkripce genů pro tvorbu prozánětlivých cytokinů, např. IL-1 (interleukin 1), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-α (faktor nádorové nekrózy α), GM-CSF (granulocytární a makrofágové kolonie stimulující faktor), COX-2 (cyklooxygenáza II. typu).⁽¹⁾

Studie z posledních 5-10 let ukazují, že kortikosteroidy inhibují tvorbu zánětlivých cytokinů (IL-12, IFN-γ, IFN-α, TNF-α) přes APCs (antigen prezentující buňky) a Th₁-lymfocyty a podporují tvorbu protizánětlivých cytokinů (IL-4, IL-10, IL-13) přes Th₂-lymfocyty. V důsledku tohoto mechanismu mohou vysoké koncentrace kortikosteroidů spíše než generalizovanou imunosupresi způsobovat selektivní potlačení Th₁-buněčné imunity a posun směrem k Th₂-zprostředkované humorální imunitě.⁽¹²⁾



Obr. Mechanismus účinku kortikosteroidů

GRE – responzivní struktury DNA označované jako glucocorticoid response elements, TF – transkripční faktory, POMC – proopiomelanokortyna



PROTIZÁNĚTLIVÝ ÚČINEK

Zdá se, že lokální kortikosteroidy ovlivňují všechny aspekty zánětlivé reakce. Jejich aktivita může být nespecifická (bezprostřední) anebo cílená na specifické buňky, které se účastní zánětu.

V nespecifické reakci stabilizují lokální kortikosteroidy lyzozomální membrány, a tím zabraňují uvolňování lyzozomálních enzymů a fosfolipidů – prekurzorů k syntéze prostaglandinů a PAF. Zvyšují cévní odpověď na katecholaminy a snižují citlivost cévního hladkého svalstva na histamin a bradykinin. Inhibují senzibilizaci žírných buněk indukovanou IgE a brzdí uvolňování histaminu.

Primární protizánětlivý účinek, který je společný jak pro nespecifickou, tak i získanou imunitní odpověď, spočívá zřejmě v redukci celkového počtu Langerhansových buněk a buněk prezentujících antigen v epidermis. Polymorfonukleární leukocyty mají sníženou schopnost adherence ke kapilární stěně a jejich celkový počet v místě zánětu je výrazně snížený. Jejich fagocytární a antibakteriální schopnosti jsou sníženy. Také počet monocytů je výrazně zredukovaný a jejich fungicidní schopnost snížena. Lymfocyty mají výrazně snížené cytotoxické schopnosti a aktivitu „natural killer cell“.⁽³⁾

Výše popsané reakce jsou základem k vysvětlení imunosupresivního efektu kortikosteroidů. S imunosupresivním účinkem souvisí i snížení obranyschopnosti proti bakteriální, virové a mykotické infekci. Kortikosteroidy potlačují zánětlivou odpověď na infekci a vazokonstrikce snižuje mobilizaci obranných mechanismů, což se klinicky projevuje maskováním infekce, která je pak obtížně diagnostikovatelná.⁽⁴⁾ Příkladem takové situace je „tinea incognito“.

ANTIPROLIFERATIVNÍ A ATROFOGENNÍ ÚČINEK

Lokální kortikosteroidy snižují mitotickou aktivitu v epidermis, což vede ke zplštění stratum basale a ztenčení stratum corneum a stratum granulosum.⁽¹³⁾ Způsobují pokles hladin opioidových peptidů a enkefalinů, které regulují proces epidermální diferenciace. Ultrastruktura keratinocytů (keratinové filamenty, keratohyalinové granule) a bazální membrány není ovlivněna.⁽¹⁴⁾ Atrofie dermis, kterou způsobují lokální kortikosteroidy, může mít časný a pozdní charakter. V časné atrofii dochází k útlumu proliferace, migrace a chemotaxe fibroblastů a syntézy proteinů. Dochází k redukci objemu dermis hlavně

v důsledku sníženého obsahu vody a ztráty glykosaminoglykanů (GAG). Kolagenní a elastická vlákna jsou intaktní. V pozdní atrofii (následek dlouhodobé lokální aplikace kortikosteroidů) pokračuje redukce objemu dermis. Kolagenní a elastická vlákna jsou nesprávně agregovaná a jejich celkový počet klesá.⁽¹⁵⁾ Cévy v dermis se stávají více křehké. Po dlouhodobé léčbě lokálními kortikosteroidy dochází také k útlumu pigmentace. Tato blokáda tvorby pigmentu je neúplná a vždy zůstávají některé melanocyty aktivní. Po přerušení léčby se tvorba pigmentu obnovuje.⁽¹⁾ Antiproliferativní a atrofogenní účinek lokálně aplikovaných kortikosteroidů je využíván v terapii psoriázy, kde je mitotická aktivita epidermis urychlena 4–8krát. Na druhou stranu antiproliferativní a atrofogenní účinek lokálních kortikosteroidů může způsobit nežádoucí účinky, které nastupují, pokud jsou tyto preparáty aplikovány na nesprávně stanovenou diagnózu, na nesprávnou oblast, v případě nevhodně zvolené síly kortikosteroidu anebo pokud jsou používány v nadměrném množství.

KLASIFIKACE LOKÁLNÍCH KORTIKOSTEROIDŮ

K hodnocení biologické aktivity lokálních kortikosteroidů se nejčastěji provádí výbledový (vazokonstrikční) test Stoughtona. Princip tohoto testu vychází z farmakodynamického účinku lokálních kortikosteroidů, a to schopností vyvolat vazokonstrikci povrchových kožních cév po jeho lokální aplikaci. Tímto způsobem je možné hodnotit perkutánní absorpci ve vztahu k účinné látce, její koncentraci i k použitému vehikulu.⁽⁴⁾ Testovaný kortikosteroid se připravuje v 95% alkoholu a aplikuje na zdravou kůži předloktí dobrovolníka. Jakmile se alkohol vypaří, na testované místo je aplikováno okluzivní krytí na přibližně 16 hodin. Po této době a důkladném umytí testovaného místa se hodnotí intenzita a rozsah výbledu v určených časových intervalech a podle předem stanoveného skóre.⁽¹⁶⁾

Lokální kortikosteroidy se podle intenzity účinku zařazují do jednotlivých tříd. V současné době neexistuje mezinárodní standard týkající se klasifikačních systémů. Používány jsou dva odlišné systémy. Americký systém má sedm skupin, přičemž v první skupině jsou nejsilnější účinné lokální kortikosteroidy jako beta-metazon dipropionát a klobetasol propionát. Účinnost klesá a v sedmé skupině jsou lokální kortikosteroidy s nejslabším účinkem jako hydrokortizon, dexametazon, prednizolon.⁽²⁾ V Evropě se používá

čtyřstupňová klasifikace, přičemž první skupina obsahuje lokální kortikosteroidy s nejslabším účinkem a ve čtvrté skupině jsou velmi silně účinné kortikosteroidy (Tab. 1).⁽¹⁷⁾ Americká klasifikace bere ohled nejen na účinnost kortikosteroidního přípravku, ale i na vliv vehikula a bezpečnost tohoto přípravku.⁽²⁾ Evropská klasifikace se zdá být pro každodenní praxi jednodušší. Do I. skupiny patří kortikosteroidy, které mají slabý protizánětlivý účinek. Jsou indikovány na zánětlivé procesy bez hyperproliferace. Jsou vhodné i do oblastí, kde je jejich penetrace vyšší, jako obličej a intertriginózní oblast. Preparáty z této skupiny mohou používat i děti a krátkodobě i gravidní ženy.

II. skupinu reprezentují kortikosteroidy středně účinné. Jsou vhodné pro zánětlivé dermatózy a mají i mírný antiproliferativní účinek, takže jsou určeny i k léčbě hyperproliferativních dermatóz. U dětí, gravidních pacientek, na obličej i do intertriginózní oblasti se doporučuje jejich aplikace jen krátkodobě.

Do III. skupiny patří kortikosteroidy silně účinné s výrazným protizánětlivým a antiproliferativním účinkem. Jsou indikovány k léčbě zánětlivých a hyperproliferativních dermatóz – např. chronického ekzému, psoriázy, lichen ruber. Neměly by se používat déle než 2–4 týdny.

Do IV. skupiny patří kortikosteroidy s velmi silným protizánětlivým a antiproliferativním účinkem. Mohou být aplikovány jen krátkodobě. Doba aplikace by neměla přesáhnout jeden týden a plocha 3% kožního povrchu. Léky z této skupiny se doporučují hlavně k terapii psoriázy, lichen ruber planus a granuloma annulare. Z důvodu rizika většího vstřebávání by se zásadně neměly aplikovat u dětí, starých lidí, na obličej i do intertriginózních oblastí.

Velmi výhodné jsou kombinované preparáty lokálního kortikosteroidu s dalšími účinnými látkami (Tab. 2). Mohou to být lokální antibiotika (neomycin, gentamicin), antiseptika (hexamidin, kloroxin a karbetopendecin) anebo antimykotika (natamycin a klotrimazol). Tyto preparáty mají hlavní účinek u dermatóz s bakteriální anebo mykotickou superinfekcí.⁽¹⁸⁾

INDIKACE K LOKÁLNÍ TERAPII KORTIKOSTEROIDY

Tab. 3 zahrnuje nejčastější kategorie kožních chorob a samotné choroby, k jejichž léčbě se používají lokální kortikosteroidy. Velmi důležitá je pečlivá volba kortikosteroidního přípravku stejně jako volba lékové formy podle lokalizace projevů a délky jejich trvání.



Tab. 1 Rozdělení lokálních kortikosteroidů podle intenzity účinku (AISLP 2014)				
Skupina a intenzita účinku	Generický název kortikosteroidu	Výrobní název preparátu	Léková forma	
I. slabě účinné	hydrokortizon acetát 1%	hydrokortizon	mast	
	metylprednizolon, prednizolon			
II. středně účinné	hydrokortizon butyrát 0,1%	Locoid Locoid lotion Locoid crelo Locoid lipocream	krém, mast roztok lotion krém	
	triamcinolon acetonid 0,1%	Triamcinolon Teva Triamcinolon Léčiva Triamcinolon HBF	lotion, roztok krém, mast krém	
	alklometazon dipropionát 0,05%	Afloderm	krém, mast	
	klobetazon, flumetazon, fluokortin, fluperolon, fluorometolon, flupredniden, desonid, hydrokortizon-buteprát, dexametazon, klokortolon			
	betametazon dipropionát 0,05%	Diprosone Beloderm Kuterid	krém, mast krém, mast, roztok mast	
III. silně účinné	betametazon valerát 0,1% betametazon valerát 2,250 mg	Betnovate Betesil	krém, mast náplast	
	fluocinolon acetonid 0,025%	Flucinar Gelargin	gel, mast gel	
	mometazon furoát 0,1%	Elocom	krém, mast, roztok	
	metylprednizolon aceponát 0,1%	Advantan krém Advantan mastný krém Advantan mléko	krém krém lotion	
	flutikazon propionát 0,05%	Cutivate	krém, mast	
	prednikarbát 0,25%	Dermatop	krém, mast	
	fluklorolon, deoximetazon, fluokortolon, diflukortolon, fluoxykortid, fluocinonid, budesonid, diflorason, amcinonid, halometazon, beklometazon, hydrokortizon-aceponát, difluprednát, ulobetazol			
	IV. velmi silně účinné	klobetazol propionát 0,05%	Dermovate	krém, mast
		halcinonid 0,1%		

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LOKÁLNÍCH KORTIKOSTEROIDŮ

Nežádoucí účinky vzniklé po lokální aplikaci kortikosteroidů jsou nejčastěji způsobené samotnou molekulou kortikosteroidu. Nicméně vehikulum může tento efekt potencovat. Velmi důležitý je způsob aplikace kortikosteroidu, počet ošetření, délka léčby a také stav pacienta. Nežádoucí účinky můžeme rozdělit na lokální a systémové po resorbci lokálního kortikosteroidu do krevního oběhu.

SYSTÉMOVÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY
Lokální kortikosteroidy mohou být absorbovány kůží v množství, které může způsobit systémové nežádoucí účinky stejně jako po systémové aplikaci těchto

Tab. 2 Kombinace lokálních kortikosteroidů s antimikrobiálními látkami (AISLP 2014)	
Výrobní název preparátu, léková forma	Složení
Fucidin H krém	hydrokortizon acetát 1% + acidum fusidicum 2%
Pimafucort krém, mast	hydrokortizon acetát 1% + natamycin 1% + neomycin sulfát 0,35%
Imacort krém	prednizolon acetát 0,5% + hexamidin disethionát 0,25% + klotrimazol 1%
Triamcinolon Teva roztok	triamcinolon acetonid 0,2% + acidum salicylicum 2% + carbethopendecinium bromid 0,05%
Triamcinolon E Léčiva mast	triamcinolon acetonid 0,1% + kloroxin 1%
Belogent krém, mast	betametazon dipropionát 0,05% + gentamicin sulfát 0,1%
Fucicort krém	betametazon valerát 0,1% + acidum fusidicum 2%



Tab. 3 Indikace k terapii lokálními kortikosteroidy⁽³⁾

Indikace k lokální terapii kortikosteroidy	Kontraindikace k lokální terapii kortikosteroidy
Dermatitidy, papuloskvamózní dermatózy 1. dermatitidy různé etiologie: atopická, kontaktní alergická, iritativní, seboroická, solární, dyshydrotický ekzém, numulární ekzém 2. erythrodermie 3. lichen planus 4. lichen simplex chronicus 5. psoriasis vulgaris, palmoplantaris, inversa 6. lékové exantémy 7. polymorfní světelná erupce 8. kožní reakce po bodnutí hmyzem 9. popáleniny malého rozsahu, I. a II. stupně	Absolutní 1. známá přecitlivělost na lokální kortikosteroid 2. známá přecitlivělost na vehikulum lokálního kortikosteroidu Relativní 1. bakteriální infekce kůže (pyodermie) 2. mykotické kožní infekce (tinea, kandidózy) 3. virové kožní infekce (herpes simplex, herpes zoster, molluscum contagiosum, verruca vulgaris, varicella) 4. parazitární kožní choroby (scabies) 5. ulcerace 2. dermatitis perioralis 7. rosacea, acne vulgaris
Bulózní dermatózy 1. choroby ze skupinu pemfigoidu (pemphigoid bullosus, pemphigoid cicatricans, pemphigoid gestationis, epidermolysis bullosa acquisita) 2. choroby ze skupiny pemfigu (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans, pemphigus herpetiformis, pemphigus foliaceus, pemphigus erythematodes, pemphigus paraneoplasticus, IgA pemphigus) 3. Morbus Hailey-Hailey 4. Morbus Grover	
Autoimunitní choroby pojivové tkáně 1. lupus erythematosus 2. dermatomyozitida	
Další indikace 1. Behçetův syndrom 2. pyoderma gangrenosum 3. alopecia areata 4. acne keloidalis nuchae 5. mycosis fungoides premykotické stadium 6. granuloma annulare 7. lichen planopilaris 8. lichen sclerosus et atrophicus 9. morphea 10. pruritus 11. sarcoidosis 12. vitiligo 13. Wellsův syndrom	

léků. Hlavním nežádoucím příznakem může být útlum osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin (HPA), Cushingův syndrom iatrogenní etiologie a retardace růstu u kojenců a dětí. Celkový počet případů s tak vážnými nežádoucími účinky je v literatuře velmi malý a týká se hlavně případů extrémního zneužití těchto léků. Například Cushingův syndrom se vyskytl u pacienta, který si denně aplikoval 38 g 0,1% triamcinolonu acetonidu v okluzi po dobu čtyř let.⁽¹⁹⁾ Retardace růstu byla zaznamenána u kojence, kterému byl denně po dobu tří let aplikován 0,1% betametazon 17-valerát v množství 30 g.⁽²⁰⁾ Laboratorní důkazy jasně nasvědčují, že lokální terapie kortikosteroidy obnáší riziko vzniku systémových nežádoucích účinků. Silně účinné kortikosteroidy při aplikaci na 80 %

povrchu těla v množství 50–60 g denně způsobují hyperglykémii a zvýšení glykemického indexu během 24 hodin.⁽²¹⁾ U pacientů s psoriázou a ekzémem po aplikaci 50 g 0,05% klobetazol propionátu v krému/masti jednou denně po dobu jednoho týdne byl zaznamenán výrazný pokles ranní hladiny endogenního kortizolu v plazmě. Aplikace více než 100 g způsobila hluboké potlačení ranní hladiny kortizolu.⁽²²⁾ Hlavními riziky vzniku systémových nežádoucích účinků jsou: mladý věk pacienta, onemocnění jater a ledvin, množství aplikovaného kortikosteroidu, rozsah chorobné plochy, na kterou je kortikosteroid aplikován, frekvence aplikace, délka léčby, síla kortikosteroidů a použití okluzy. U dětí mezi hlavní příčiny patří nepoměr mezi velkým kožním povrchem a nízkou

hmotností těla, nedostatečně vyvinutá bariérová funkce epidermis a zvýšená hydratace epidermis.

U chronických onemocnění je při dlouhodobé terapii lokálními kortikosteroidy vždy nutný pečlivý dohled doktora.

LOKÁLNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Výskyt lokálních nežádoucích účinků je častější v porovnání se systémovými nežádoucími účinky, ale přesto není příliš vysoký. V největší dosud provedené studii na 2349 pacientech byl celkový výskyt lokálních nežádoucích účinků nízký, srovnatelný s účinky po samotném vehikulu.⁽²³⁾

Nežádoucí účinky po lokální aplikaci kortikosteroidů jsou vzácné a mají lehký a většinou přechodný charakter.



Atrofie kůže

Je nejčastějším nežádoucím účinkem lokální terapie kortikosteroidy.⁽²⁴⁾ Kůže je tenčí, svažštelá s prosvítajícími teleangiektáziemi, mohou být přítomny i hypopigmentace. Atrofie kůže může být viditelná už po sedmi dnech každodenní aplikace silně účinného kortikosteroidu z III. a IV. skupiny.⁽²⁵⁾ Významnější atrofie a strie vznikají až po mnoha týdnech či měsících časté aplikace lokálních kortikosteroidů. Rizikovými faktory pro vznik kožní atrofie jsou: použití silně účinných kortikosteroidů III. a IV. skupiny, použití okluze, kojenecký/dětský věk, lokalizace aplikace se slabší stratum corneum a epidermis (např.: obličej, krk, oblast genitálu, intertriginózní lokalizace, horní vnitřní strana stehen). Absorpce kortikosteroidů v oblasti genitálu může být až 40násobně větší než jinde na těle. Většina příznaků kožní atrofie mizí spontánně od 1 do 4 týdnů po přerušení aplikace kortikosteroidu.⁽³⁾ Potvrzují to i první výsledky studie s názvem „Vliv lokální terapie na kvalitu života pacientů s atopickou dermatitidou“, probíhající v současné době na Dermatovenerologické klinice na Bulovce za podpory grantu IGA Ministerstva zdravotnictví České republiky NT13465-4.

Jiné kožní příznaky (purpury, ekchymózy, akneiformní exantém, přesuny pigmentu)

Purpury a ekchymózy mohou často vzniknout v místech exponovaných slunečnímu záření.

Akneiformní exantém může vzniknout v místě lokální aplikace kortikosteroidu stejně jako po systémové léčbě kortikosteroidy. Přesuny pigmentu charakteru hyper- nebo hypopigmentace mohou vzniknout po lokální aplikaci kortikosteroidu.

Oční nežádoucí účinky

Penetrace a absorpce lokálního kortikosteroidu v oblasti očního víčka je 36–40krát rychlejší než absorpce kortikosteroidu na patě anebo ve dlaní. Avšak případy zvýšeného nitroočního tlaku, glaukomu s následnou slepotou nebo katarakty jsou velmi vzácné. Glaukom s atrofií očního nervu se vyskytl u pacienta po 12leté intermitentní aplikaci 1% hydrokortizonu v krému do oblasti očních víček a periorbitálně z důvodu atopické dermatitidy vyskytující se v těchto místech.

Rebound syndrom, dermatitis perioralis

Rebound syndrom je charakterizován počátečním zlepšením kožních projevů po zahájení terapie kortikosteroidy. Při dé-

letrující terapii přestávají kožní projevy reagovat na léčbu a po jejím náhlém přerušení dochází k rapidnímu zhoršení dermatózy. V místě aplikace může být kůže atrofická a zarudlá. Pacienti často udávají pocit pálení v místě aplikace. Tento jev se vyskytuje především při léčbě dermatóz v obličejí, na rukou a v oblasti genitálu. Nejznámějším příkladem rebound syndromu je perorální dermatitida, jejíž výskyt je velmi často spojen s chronickou aplikací kortikosteroidu na obličejí. Velmi podobně lokální kortikosteroidy počátečně zlepšují kožní nález, a potom ho rapidně zhoršují v případě akné, rosacey, scabies a infekce dermatofyty (tinea incognita).⁽²⁷⁾

Tachyfyaxe

Znamená akutní vytvoření tolerance a zeslabení terapeutické účinnosti lokálně aplikovaného kortikosteroidu v krátkce po sobě jdoucích intervalech. Vyskytuje se především při chronické terapii a projevuje se zeslabením protizánětlivého i antiproliferativního účinku.⁽²⁸⁾

Kontaktní alergická dermatitida

První případ kontaktní alergické dermatitidy po hydrokortizonu byl popsán jen 7 let od jeho prvního použití.⁽²⁹⁾ V posledních letech výrazně roste incidence výskytu kontaktních alergických reakcí po lokálních kortikosteroidech. Jejich prevalence je od 0,2 % do 4,8 %.⁽³⁾ Kontaktní alergická dermatitida na lokální kortikosteroidy se nejčastěji jeví jako ekzém rezistentní na léčbu anebo postupně se zhoršující. Zvýšené riziko vzniku této alergie se vyskytuje u pacientů, u kterých již je prokázána kontaktní alergie na další externa, kteří mají ekzém rezistentní na léčbu, ulcerace dolních končetin nebo stasis dermatitis. U těchto pacientů bývá také často prokazatelná alergie na další kontaktní alergen, na externí léky nebo na vehikula. Z tohoto důvodu je důležité při podezření na kontaktní alergii na kortikosteroidní externa testovat nejen samotný kortikosteroid, ale i všechny složky vehikula.^(4, 30)

VŠEOBECNÉ ZÁSADY PRO LÉČBU KORTIKOSTEROIDNÍMI EXTERNY⁽³¹⁾

1. Frekvence ošetření

Doporučuje se aplikace 1krát denně, zcela výjimečně 2krát denně. Opakovaná aplikace není účinnější.

2. Doba ošetření

Proliferační kinetika epidermis má denní rytmus s maximem v ranních hodinách a minimem kolem 18. hodiny. Pokud chceme dosáhnout převážně protizánětlivého

působení kortikosteroidu, je nevhodnější aplikace během dne (např. u ekzému). Při potřebě antiproliferativního efektu je vhodná aplikace večer (např. u psoriázy).

3. Intervalová terapie

Hlavním cílem intervalové terapie je omezení nežádoucích účinků. Je proto doporučována obvykle krátkodobá, třídnenní terapie kortikosteroidními externy, následovaná nesteroidní léčbou, například lokálním imunomodulátorem (takrolimus, pimekrolimus).

4. Sestupná terapie

Další možnost vedoucí k omezení nežádoucích účinků kortikosteroidu je zahájení terapie silněji účinným preparátem a postupný přechod na preparáty s nižší účinností. Jako kombinovaná terapie se označuje kombinace sestupné a intervalové terapie.

5. Ředění kortikosteroidních preparátů je zásadně nevhodné.

Každý kortikosteroid potřebuje ke svému nejlepšímu účinku vlastní optimální vehikulum. Při ředění dochází k porušení této optimální rovnováhy a konečný efekt je nepředvídatelný, protože není jasné, jak je kortikosteroid v novém základu rozpuštěn a jak po svém uvolnění penetruje do kůže.

LOKÁLNÍ KORTIKOSTEROIDY A GRAVIDITA

Lokální kortikosteroidy jsou předepisovány 6 % gravidních žen. V současné době je dle příbalového letáku jejich použití v těhotenství dovoleno pouze v případech, kdy je potenciální přínos větší než potenciální riziko pro plod. US Food and Drug Administration (FDA) zařazuje lokální kortikosteroidy do kategorie léků C. V roce 2013 vznikla první větší studie hodnotící vliv lokálních kortikosteroidů na plod, která byla provedena na 2658 gravidních pacientkách.⁽³²⁾ Podle jejich výsledků neexistuje souvislost mezi lokální aplikací kortikosteroidů gravidní ženě a výskytem orofaciálního rozštěpu, předčasného porodu anebo smrti plodu. Bylo také prokázáno, že pokud celkové množství lokálně aplikovaného kortikosteroidu přesahuje 300 g v průběhu celého těhotenství, je výrazně zvýšené riziko nízké porodní váhy novorozence. Podle posledních doporučení mohou gravidní pacientky v případě výskytu kožních chorob krátkodobě používat slabé až středně účinné lokální kortikosteroidy.⁽³²⁾

LOKÁLNÍ KORTIKOSTEROIDY A KORTIKOFOBIE

Jedním z problémů, který doprovází lokální aplikaci kortikosteroidů a se kterým se



setkáváme v době internetu a s ním spojené popularity různých diskusních fór čím dál tím častěji, je kortikofobie. Velmi zajímavý souhrnný článek na toto téma se objevil v loňském roce. Potvrzuje, že kortikofobie je přítomna u 43 % pacientů s atopickou dermatitidou.⁽³³⁾ V další studii, které se zúčastnilo 1558 pacientů s atopickou dermatitidou v anamnéze, jen 16 % z nich souhlasilo s podstoupením léčby lokálními kortikosteroidy.⁽³⁴⁾ Tyto výsledky potvrzují, jak důležitá je edukační role ošetřujícího doktora. Před zahájením terapie by měl lékař pacientovi vysvětlit, že správně aplikovaná terapie lokálními kortikosteroidy je velmi efektivní a hlavně bezpečná. Informační brožury a edukační programy, jako například škola atopie v případech atopické dermatitidy, nám mohou být nápomocny.

ZÁVĚR

Lokální kortikosteroidy zůstávají nadále nejčastěji používanými léky v dermatovenerologii. Výběr vhodného preparátu by měl být stanoven podle diagnózy, věku pacienta, lokalizace, na kterou bude aplikován, a preference pacienta ohledně druhu vehikula. Ačkoli lokální aplikace kortikosteroidů může být spojena s nežádoucími účinky, jako jsou kožní atrofie, vznik teleangiektázií a strií, jejich výskyt může být výrazně omezen v důsledku správné a bezpečné aplikace. Důležitá je krátkodobá aplikace lokálního kortikosteroidu a intervalový charakter léčby v kombinaci s jinými, nekortikosteroidními preparáty. Pečlivá edukace pacienta může zabránit vzniku kortikofobie a následně přispět k finálnímu efektu léčby.

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

Literatura

1. JACKSON, SM., NESBITT, LT. Glucocorticosteroids. In JORIZZO, JL., SCHAFFER, JV. *Dermatology*. 3rd ed, Bologna: Elsevier Saunders, 2012, p. 2075–2088.
2. ROSSO, J., FAOCD, DO., FRIEDLANDER, SF. *Corticosteroids: Options in the era of steroid-sparing therapy*. J Am Acad Dermatol, 2005, 53, p. 850–858.
3. WARNER, MR., CAMISA, CH. Topical corticosteroids. In WOLVERTON, SE. *Comprehensive dermatology drug therapy*. 3rd ed, Indianapolis: Elsevier, 2013, p. 487–504.

4. VIKTORINOVÁ, M. *Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii I*. Klinická farmakologie a farmacie, 2006, 4, s. 202–210.
5. YOHN, JJ., WESTON, WL. *Topical glucocorticosteroids*. Curr Probl Dermatol, 1990, 2, p. 38–63.
6. VICKERS, CFH. *Existence of the reservoir in the stratum corneum*. Arch Dermatol, 1963, 88, p. 20–23.
7. WIEDERSBERG, S., LEOPOLD, CS., GUY, RH. *Dermatopharmacokinetics of betamethasone 17-valerate: influence of formulation viscosity and skin surface cleaning procedure*. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 71, p. 362–366.
8. KIRCIK, LH. *A study to assess the occlusivity and moisturization potential of three topical corticosteroid products using the skin trauma after razor shaving (STARS) bioassay*. J Drugs Dermatol, 2014, 13, p. 582–585.
9. BRAHAM, SJ., PUGASHETTI, R., KOO, J., MAIBACH, HI. *Occlusive therapy in atopic dermatitis: overview*. J Dermatolog Treat, 2010, 21, p. 62–72.
10. ABIDI, A., AHMAD, F., SINGH, SK., KUMAR, A. *Study of reservoir effect of clobetasol propionate cream in an experimental animal model using histamine-induced wheal suppression test*. Indian J Dermatol, 2010, 55, p. 329–333.
11. ABIDI, A., AHMAD, F., SINGH, SK., KUMAR, A. *Comparison of reservoir effect of topical corticosteroids in an experimental animal model by histamine-induced wheal suppression test*. Indian J Pharmacol, 2012, 44, p. 722–725.
12. ELENKOV, IJ. *Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance*. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1024, p. 138–146.
13. LEHMAN, P., ZHENG, P., LAVKER, RM., et al. *Corticosteroids atrophy in human skin. A study by light, scanning and transmission electron microscopy*. J Invest Dermatol, 1983, 81, p. 169–176.
14. NISSEN, JB., AVRACH, WW., HANSEN, ES., et al. *Decrease in enkephalin levels in psoriatic lesions after calcipotriol and mometasone furoate treatment*. Dermatology, 1999, 198, p. 11–17.
15. THOMAS, KS., ARMSTRONG, S., AVERY, A., et al. *Randomized controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroids versus prolonged use of a mild preparations for children with mild or moderate atopic dermatitis*. Brit Med J, 2002, 324, p. 768.
16. STOUGHTON, RB., WULLICH, K. *Relation of application time to bioactivity of a potent topical glucocorticoid formulation*. J Am Acad Dermatol, 1990, 22, p. 1038–1041.
17. VIKTORINOVÁ, M. *Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii*. Dermatologie pro praxi, 2010, 4, s. 78–82.
18. DE BOULLE, K. *General positioning of topical corticosteroids: classifications, formulations and overview indications*. J Eur Acad Derm Vener, 1995, 5, p. 56.

19. MAY, P., STEIN, EJ., RYTER, RJ., et al. *Cushing syndrome from percutaneous absorption of triamcinolone cream*. Arch Intern Med, 1976, 136, p. 612–613.
20. MUNRO, DD. *Percutaneous absorption in humans with particular reference to topical steroids and their systemic influence*. Thesis for doctorate in medicine, University of London, 1975.
21. DRAKE, LA., DINEHART, SM., FARMER, B., et al. *Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids*. J Am Acad Dermatol, 1996, 35, p. 615–619.
22. CARRUTHERS, WJ., AUGUST, PJ., STAUGHTON, RCD. *Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (Dermovate)*. BMJ, 1975, 4, p. 203–204.
23. AKERS, WA. *Risks of unoccluded topical steroids in clinical trials*. Arch Dermatol, 1980, 116, p. 786–788.
24. HABBEMA, L. *Local side effect of topically applied corticosteroids*. J Eur Acad Derm Vener, 1995, 5, p. 56.
25. THOMAS, KS., ARMSTRONG, S., AVERY, A., et al. *Randomized controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema*. Brit Med J, 2002, 324, p. 768.
26. AGGARWA, RK., CHONG, NHV., POTAMITIS, T., et al. *Extensive visual loss with topical facial steroids*. Eye, 1993, 7, p. 664–666.
27. RAPAPORT, MJ., RAPAPORT, V. *Eyelid dermatitis to red face syndrome to cure. Clinical experience in 100 cases*. J Am Acad Dermatol, 1999, 41, p. 435–442.
28. MILLER, JJ., ROLING, D., MARGOLIS, D., et al. *Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis*. J Am Acad Dermatol, 1999, 41, p. 546–549.
29. BURCKHARDT, W. *Kontaktekzem durch Hydrocortison*. Hautarzt, 1959, 10, S. 42–43.
30. SEMRÁDOVÁ, V., DASTYCHOVÁ, E., NAVRÁTILOVÁ, Z. *Frekvence senzibilizace na kortikosteroidní sloučeniny, používané k terapii dermatóz*. Čs Derm, 2000, 75, s. 213–218.
31. DRAKE, LA., a spol. *Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids*. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol, 1996, 35, p. 615–619.
32. CHI CHI, CH., WANG, SH., MAYON-WHITE, R., WOJNAROWSKA, F. *Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids*. JAMA Dermatol, 2013, 149, p. 1274–1280.
33. ZUBERBIER, T., MAURER, M., AUGUSTIN, M. *Use of topical steroids is largely restricted by irrational emotions concerns in both patients and physicians*. Allergy, 2008, 63, p. 1559–1565.
34. FUKAYA, M. *Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids?* Dermatology, 2000, 201, p. 242–245.

MUDr. Anna Jiráková, Ph.D.
e-mail: annajirakova@seznam.cz

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



Mikrobiom – „náš druhý genom“ Jsme více mikrobi, nebo lidé?

Trnková B.

Čes. Dermatovenrol., 2014, 4, č. 3, s. 191–192

SOUHRN

Lidské tělo obsahuje velké množství buněk mikroorganismů, které jsou jen výjimečně patogenní, naopak jsou užitečné pro příjem potravy, udržování imunitního systému a ochranu proti škodlivým organismům. Lidský mikrobiom obsahuje osm miliard genů, což je až 300krát více, než je genů v buňkách vlastního lidského těla.

KLÍČOVÁ SLOVA

mikrobiom • mikrobiota • změny mikrobiomu • imunitní systém

SUMMARY

Trnkova, B. Microbiome – “our second genome” Are we more human or microbes?

The human body contains a huge number of microbial cells, only few of which are pathogenic, quite to the contrary – they are useful for digestion, the immune system and for defence against harmful organisms. The human microbiome contains up to eight million genes, which can be 300x more than the number of genes in the actual human body cells.

KEY WORDS

microbiome • microbiota • microbiota changes • immune system

Je známo již několik desetiletí, že lidské tělo, podobně jako tělo jiných živočichů, obsahuje velké množství buněk mikroorganismů, které jsou jen výjimečně patogenní, naopak jsou užitečné pro příjem potravy, udržování imunitního systému a ochranu proti škodlivým organismům. Ukazuje se, že lidský mikrobiom obsahuje osm miliard genů, což je až 300krát více, než je genů v buňkách vlastního lidského těla. Dá se říci, že pouze jedna z deseti buněk člověka jako takového náleží skutečně buňkám *Homo sapiens*. V jednotlivých částech těla je přítomno 2260 druhů mikroorganismů v nose, 2379 druhů na kůži,

v lokalizaci za ušima, 4159 druhů v krku, 7950 druhů na jazyku, 2000 v loketní jamce a např. 33 600 druhů v lidském střevě. Naše vlastní buňky jsou tedy v lidském organismu v menšině. Každý z nás má ve střevě okolo 1,3 kg bakterií.

MIKROBIOM (HMP)

Dokončení sekvenace lidského genu v rámci Projektu lidského genu (Human Genome Project, HGP) v roce 2004 vyvolalo mnoho dalších projektů, které se zabývají zkoumáním konkrétních funkcí částí lidského genu, příbuzenskými vztahy člověka k jeho nejbližším rodinným příslušníkům, podstatou genetiky nádorových onemocnění a genetickou proměnlivostí současného lidstva. Projekt lidského mikrobiomu je logickým navázáním na HGP se snahou o celkové shrnutí mikrobiálních genů a genomů, a to v nejdůležitějších místech mikrobiálního osídlení člověka. Koncept projektu poprvé navrhl v roce 2001 Joshua Lederberg, americký molekulární biolog, který poprvé použil pojem „lidský mikrobiom“, aby pojmenoval ekologickou společnost komenzálních, symbiotických a patogenních mikroorganismů.

Mnoho vědeckých prací rozlišuje „mikrobiom“ a „mikrobiotu“, aby popsaly buď společný genom všech organismů, které přebývají v určitém prostoru, nebo jednotlivé organismy. Oba termíny jsou však v podstatě synonyma (Obr.).

V minulosti se mikrobiologové přednostně zaměřili na zkoumání jednotlivých mikroorganismů, které bylo možné snadno kultivovat za laboratorních podmínek, nebo těch mikroorganismů, které způsobovaly infekční onemocnění. Odhaduje se, že až 60 % všech mikroorganismů z lidského mikrobiomu nelze kultivovat v současných laboratorních podmínkách, a proto je vyšetření jejich genetické informace zatím jediným dostupným a efektivním přístupem ke studiu.

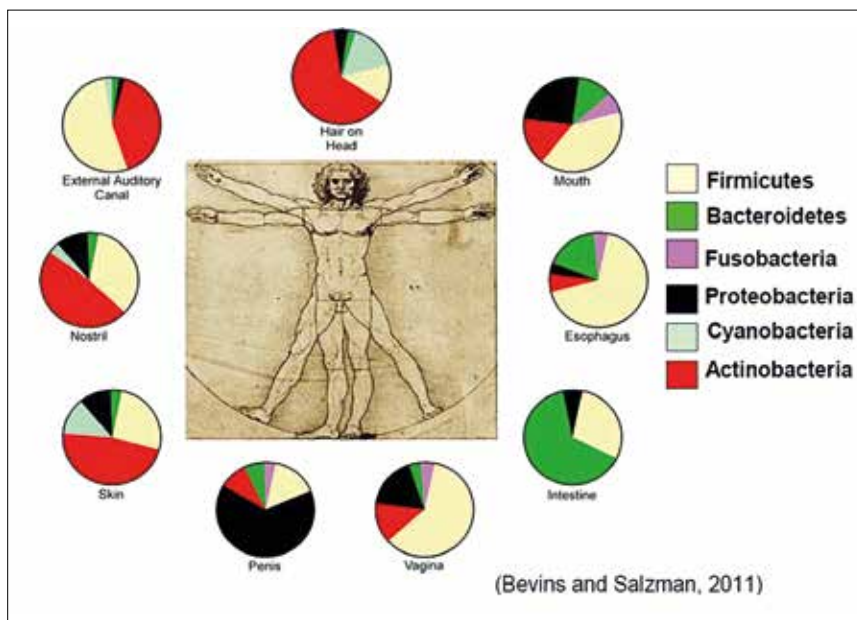
V roce 2008 zahájil „Americký národní institut zdraví“ studii Projekt lidského

mikrobiomu (viz <https://commonfund.nih.gov/hmp>), s celkovým rozpočtem 115 miliard USD. Hlavním cílem tohoto projektu je otestovat, jak jsou změny v lidském mikrobiomu spojeny s lidským zdravím a s nemocemi. V rámci projektu byla založena databáze vzorků od 242 zdravých dobrovolníků (vzorků bylo více než pět tisíc, z 15–18 míst na lidském těle). Odborníci zjistili, že lidské tělo osídluje více než 10 tisíc mikrobiálních druhů, z nichž byla identifikována pouze část. Hlavní snahou těchto projektů je prokázat souvislost mezi změnami mikrobiomu a zdravím/nemocí člověka, nikoliv prokázat jejich vlastní příčinu.

Lidský mikrobiom může hrát roli u autoimunitních nemocí, revmatoidní artritidy, diabetes mellitus, roztroušené sklerózy i u dalších onemocnění, jako jsou celiakie, některá alergická onemocnění, ateroskleróza atd. Otázkou je vztah mikrobiomu a obezity, běžná obezita tak může být také znásobena špatnou kombinací mikrobů ve střevě.⁽¹⁾

Schopnost bakteriálních patogenů ovlivňovat chování hostitele je známa již několik desítek let. Ukazuje se, že změna skladby mikrobiomu může zapříčinit imunitní reakci hostitele s uvolněním cytokinů a zánětlivých mediátorů, které mají známé cíle jak v centrálním nervovém systému, tak ve střevním nervovém systému. Je možné, že mikrobiom, který je v neustálém spojení s neurofyziologickým systémem hostitele, by mohl sám syntetizovat a rozpoznávat neurotransmitery hostitele. Tato úroveň komunikace mezi hostitelem a mikrobiomem naznačuje, že „oni nás sledují“ a „my je monitorujeme“.⁽²⁾

V současné době se největší zájem soustřeďuje na gastrointestinální trakt, kde je koncentrace mikrobů nejvyšší. Ve zdravém lidském střevu jsou přítomny především tři hlavní bakterie rodů *Firmicutes*, *Actinobacteria* a *Bacteroides*. Většina bakterií je však zatím nekultivovatelných.⁽³⁾ Střevní mikrobiom je pro každého jedince zcela individuální. Důležitou otázkou je vliv změn ve složení střevního mikro-



(Bevins and Salzman, 2011)

Obř. Složení bakteriální mikrobioty na různých anatomických lokalitách zdravého člověka

biomu na rozvoj různých onemocnění. Změny se nalézají u Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy a kolorektálního karcinomu. Ve vzorcích střevních mikrobiomů u pacientů s Crohnovou chorobou jsou nejčastěji zastoupeny bakteriální skupiny *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae* a *Fusobacteriaceae*, naopak nižší zastoupení mají např. bakterie skupin *Bacteroidales* a *Clostridiales*. Tyto nálezy úzce korelují se závažností onemocnění.⁽⁴⁾

Řada dalších studií sleduje složení mikrobiomu kůže. Kůže je ekosystém s mikrobiálními společenstvy, která žijí ve fyziologicky a topograficky odlišných prostředích (např. vlhké podpaží vs. suché předloktí). Z celkových vzorků odebraných z dvaceti různých kožních míst u deseti zdravých lidí bylo odhaleno 19 bakteriálních kmenů, ale většina sekvenací byla přiřazena ke čtyřem kmenům: *Actinobacteria* (51,8 %), *Firmicutes* (24,4 %), *Proteobacteria* (16,5 %) a *Bacteroidetes* (6,3 %). V rámci tohoto výzkumu byla porovnána relativní početnost hlavních bakteriálních skupin, které se vztahovaly ke třem odlišným typům mikrobiálního prostředí (např. předloktí). Druhy *Propionibacteriae* a *Staphylococcus* převládaly v mazových místech. Druhy *Corynebacteriae* se převážně nacházely na vlhkých místech kůže, ačkoliv stafylokoky byly také přítomny. Smíšená populace bakterií obývala su-

chá místa kůže, a to s větším zastoupením druhů - *Proteobacteria* a *Flavobacteriales*. Na rozdíl od dospělých bylo zjištěno, že u dětské kůže dominuje kmen *Firmicutes*.^(5, 6, 7) Včasné a správné stanovení zdravého kožního mikrobiomu během tohoto období může významně ovlivnit složení mikrobiomu až do dospělosti. Úprava kožního mikrobiomu společně s obnovou kožní bariéry se pak například ukazuje jako klíčový faktor v léčbě atopické dermatitidy. Na obnovení rovnováhy kožního mikrobiomu pozitivně působí používání některých emoliencií (např. Lipikar Balm AP+).

Imunitní systém zabraňuje pronikání infekčních a imunogenních složek do sliznic a do cirkulace. Má tedy bariérovou funkci, antiinfekční úlohu, zároveň ale zajišťuje nereaktivnost imunitního systému vůči neškodným složkám potravy a mikrobioty přítomným na sliznicích (orální, slizniční tolerance). Kožní povrch činí okolo 2 m², slizniční povrchy zažívacího, dýchacího a urogenitálního traktu okolo 200–300 m². Na sliznicích se vyskytují základní buňky přirozené imunity - neutrofilů, makrofágy, NK buňky (natural killer cells), buňky dendritické, žírné a další. Hlavními úkoly buněk přirozené imunity je poznat, pohlcovat a zpracovávat antigeny a předkládat je buňkám adaptivní (specifické) imunity, která je tvořena lymfatickou tkání sliz-

nic MALT (mucosa-associated lymphoid tissue), důležitými produkty jsou imunoglobulin A a cytokiny. Ke komplexu přirozených mechanismů, které zabezpečují odolnost organismu proti patogenním mikroorganismům, patří komenzální bakterie, které v symbiotickém soužití s makroorganismem osidlují sliznice a brání uchycení a pomnožení patogenních mikroorganismů.⁽⁸⁾

Pokroky v mikrobiologii a imunologii mění naše pochopení molekulárních mechanismů mikrobiální patogenicity a specifických dějů zahrnujících interakce mezi hostitelem a mikroboem.

Úzké soužití mikrobioty a lidí je výsledkem dlouhodobého vývoje a vzájemné adaptace obou neoddělitelných složek, které určují naši schopnost přizpůsobení i obrany prostředí, ve kterém žijeme. Studium faktorů ovlivňujících mikrobiom - postnatální kolonizace, lékařské zákroky, výživa, stres - jsou stále na začátku svého výzkumu. Tento výzkum může být přínosem při léčbě různých onemocnění.⁽⁸⁾

Literatura

1. DING SCHLOSS, T. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome, what is a healthy microbiome? *Nature*, 2012, 486 p. 207–214.
2. LYTE, M. Microbial endocrinology in microbiome-gut-brain axis; 2013 *Microbial Endocrinology in the Microbiome-Gut-Brain Axis: How Bacterial Production and Utilization of Neurochemicals Influence Behavior*, 2013. doi: 10.1371/journal.ppat.1003726.
3. TLÁSKALOVÁ HOGENOVÁ, H. Mikrobiom - stále ještě nerozluštěná záhada. *Lékařské listy*, 2013.
4. HOFER, U. Microbiom Bacterial imbalance in Crohn's disease. *Nat Rev Microbiol*, 2014, p. 312–313.
5. GRICE, E., et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science* [online], 2009, 324, p. 1190–1192.
6. CAPONE, K., et al. Diversity of the Human Skin Microbiome Early in Life. *J Inv Dermatol*, 2011, 131, p. 2026–2032.
7. TURNBAUGH, P., LEY, R., MAHOWALD, M., et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444, p. 1027–1103.
8. KREJSEK, J., KUDLOVÁ, M., KOLÁČKOVÁ, M., et al. *Nutrice, probiotika a imunitní systém II. Část: nutrice, přirozená slizniční mikrobiota a individuální imunitní reaktivita*. *Pediatric pro praxi*, 2007, 3, s. 156–162.



Případ terapeuticky rezistentní leukocytoklastické vaskulitidy

Janků J.

Pock L.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 3, s. 193–197

SOUHRN

Vaskulitidy patří mezi nepřiliš vzácná, zánětlivá onemocnění cév, která vedou k zúžení až uzávěru postižených cév. Ischemické poškození tkání, které podmiňuje klinické příznaky, závisí na velikosti průměru postižených cév, na stupni a rozsahu jejich poškození.⁽¹⁾ Autoři popisují případ dnes již 73leté ženy s komplikovaným, terapeuticky rezistentním průběhem leukocytoklastické vaskulitidy.

KLÍČOVÁ SLOVA

leukocytoklastická vaskulitida • terapie • nežádoucí účinky léčby

SUMMARY

Janku, J., Pock, J. Case of therapeutically resistant leukocytoclastic vasculitis

Vasculitis are relative frequent inflammatory disease of blood vessels, leading to narrowing or to closure of the blood vessels. Ischemic tissue damage, which makes the clinical symptoms, depends on the diameter of the affected blood vessels, the degree and extent of disability.⁽¹⁾ The author presents the case of a 73 year old woman with therapeutically refractory course of leucocytoclastic vasculitis.

KEY WORDS

leukocytoclastic vasculitis • therapy • side effects

Leukocytoklastická vaskulitida je řazena mezi sekundární imunokomplexové vaskulitidy a patří k nejčastěji se vyskytujícím typům vaskulitid.⁽²⁾ V anglosaské literatuře se setkáváme častěji s pojmem hypersenzitivní angiitida, který zavedla Dr. Perla Zeek v první klasifikaci vaskulitid z roku 1952.^(2, 3, 4) Etiologie tohoto

onemocnění je velmi různorodá, jako antigeny působí nejčastěji infekční mikroorganismy, léky, tumory či autoantigeny.⁽¹⁾ Vznikají cirkulující imunokomplexy, které se ukládají ve stěnách postkapilárních venul. Následně dochází k aktivaci komplementu, chemotaxi leukocytů, uvolnění cytokinů a lyzosymálních enzymů, které způsobí poškození cévní stěny.⁽⁵⁾ Histopatologickým podkladem je leukocytoklastická vaskulitida, při které dochází k segmentálnímu zánětu cévní stěny doprovázenému otokem endotelu, tvoří se infiltráty neutrofilů s rozpadem jader. Další specifické rysy představují fibrinoidní nekroza cévní stěny a extravazáty erytrocytů. V práci je uveden popis případu terapeuticky rezistentní vaskulitidy s nejasnou etiologií.

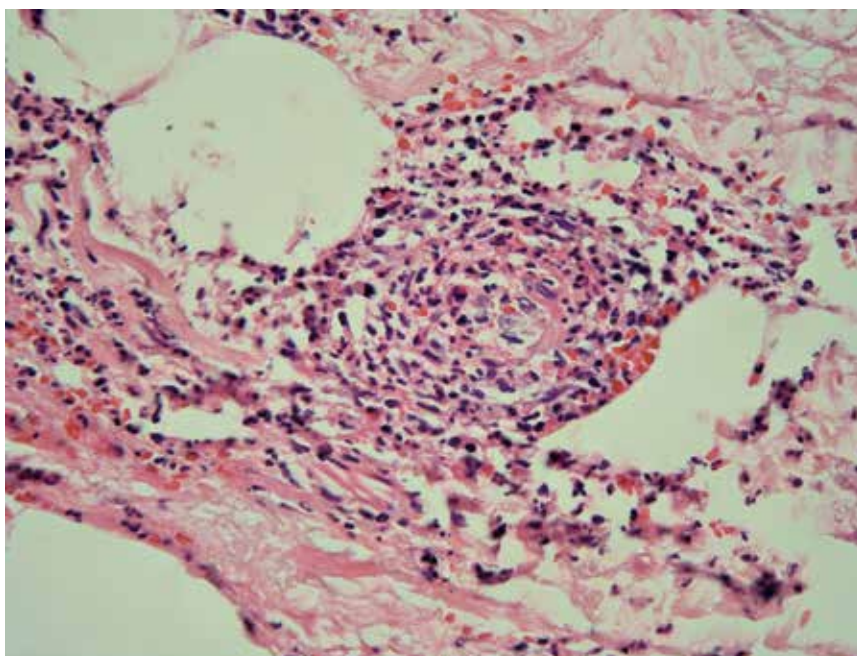
POPIS PŘÍPADU

26. 4. 2011 byla přijata k hospitalizaci na Kožní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem 70letá žena pro rozsáhlé projevy vaskulitidy postihující zejména dolní končetiny. Osobní anamnéza pacientky byla bez pozoruhodností, pacientka negovala jakékoli interní onemocnění, neužívala žádné léky či potravinové doplňky. Byla ve starobním důchodu, ale nadále pracovala na částečný úvazek jako zdravotní sestra u praktického lékaře. Přes tuto skutečnost však nebyla více než 15 let vyšetřena žádným lékařem včetně gynekologa. Matka pacientky zemřela v 74 letech na infarkt myokardu, otec v 57 letech na plicní embolii, obě dospělé děti jsou zdravé. Pacientka popisovala zhruba dva týdny trvající výsev erytémových až lividních makul a makulopapul, které se postupně rozšířily z nártů na bérce, stehna a následně také na horní končetiny. Kožní nález u pacientky poměrně rychle progredoval. Na bérkách vznikaly následně nové lividní papuly a tmavě červené noduly, které se

brzy rozpadaly v rozsáhlé vředy. Přes zhoršující se klinický stav však pacientka lékařskou pomoc nevyhledala. Projevy ošetřovala doma obklady s heřmánkem a nadále docházela do zaměstnání. Teprve zesilující se bolestivost vředů donutila pacientku navštívit chirurgickou ambulanci v místě bydliště, odkud byla ještě týž den odeslána k hospitalizaci na kožní oddělení. Při příjmu byla pacientka subfebrilní 37,3 °C, na obou nártách a bérkách, více vpravo, byly přítomny v terénu lividních splývajících terčovitých makulopapul a nodulů členité, silně zapáchající, bolestivé, hojně secernující vředy, kryté pevně lpícími nekrozy a žlutavými povlaky. Diseminované na obou bérkách, stehnech, rukou a předloktí se nacházely lividní projevy palpovatelné purpury, kůže trupu byla intaktní (Obr. 1). Ve vstupních laboratorních odběrech byla přítomna elevace zánětlivých parametrů (leukocyty 15,9x 10⁹/l, CRP 88 mg/l), hyperglykémie (6,8 mmol/l), jaterní testy, renální parametry byly v mezích normy. Před zahájením terapie byla provedena probatorní excize z čerstvé lividní papuly na ventrální ploše levého stehna. Histopatologické vyšetření prokázalo infiltráty polynukleárů s leukocytoklastií a extravazáty erytrocytů kolem cév horního koria, endotelie některých cév byly zduřelé, místy se nacházela fibrinoidní nekroza cévní stěny, závěr: leukocytoklastická vaskulitida (Obr. 2). Vyšetření přímou imunofluorescencí bylo negativní (IgA, IgM, IgG, C3, fibrinogen – vše negativní). Pro rozsah poškození byla zahájena celková terapie prednizonem v dávce 60 mg/den, do medikace byl vzhledem k předpokladu dlouhodobé kortikosteroidní terapie přidán rovněž přípravek s obsahem kalcia, vitamínu D3 a inhibitor protonové pumpy. Vzhledem k lokálnímu nálezu a elevaci zánětlivých parametrů byla zahájena parenterální antibiotická terapie (amoxicilin klavulanát 2,4 g/den i. v.). Dle výsledku



Obr. 1 Stav pacientky při příjmu na kožní oddělení 26. 4. 2011



Obr. 2 V centru je zachycena větší céva s obturovaným lumen, zduřelými endoteliemi, v jejíž stěně se nacházejí polymorfonukleáry, kolem cévy jsou patrné extravazáty erytrocytů (zvětšení 400x)

kultivačního vyšetření z vředu (*Staphylococcus beta* laktamáza pozitivní, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*) byla upravena antibiotická terapie na ciprofloxacin 400 mg á 12 h i. v. Vředy byly nejprve ošetřovány obklady s roztokem 0,1% rivanolu, po demarkaci nekrotického materiálu byl opakovaně prováděn mechanický debridement a aplikováno hydrogelové krytí Viacell® s frekvencí převazů 1krát za 2–3 dny (Obr. 3). Pacientka byla během hospitalizace celkově vyšetřena za účelem vyloučení přítomnosti infekčního fokusu, malignity a systémové vaskulitidy. Rtg vyšetření hrudních orgánů, vedlejších dutin nosních, ortopantomogram (přehledný panoramatický rentgenový snímek zachycující dentici, obě čelisti, čelistní klouby, část nosní dutiny a část maxilárních dutin vyšetřovaného) byly bez průkazu patologického nálezu. Oftalmologické vyšetření vyloučilo vaskulitické postižení očních cév. Ultrazvukové vyšetření břicha odhalilo pouze sludge ve žlučníku a suspektní myom dělohy. Dále bylo doplněno gynekologické vyšetření s průkazem hyperplazie endometria a potvrzením přítomnosti děložního myomu. Pacientce bylo doporučeno hysteroskopické vyšetření v místě bydliště po zlepšení celkového stavu. Pacientka byla vyšetřena rovněž imunologem, laboratorně byl zachycen pokles IgG (4,78 g/l), ANCA, ACLA, ANA, ENA, CIK, C3, C4 složky komplementu byly negativní, provedené elfo bílkovin prokázalo naznačenou polyklonální hypogamaglobulinémii. 13. 5. 2011 byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie azathioprinem v dávce 100 mg/den. Kontrolní laboratorní odběry však prokázaly pokles hodnot hemoglobinu (129...94x 10⁹/l), proto jsme v nucení dávku azathioprinu zredukovali na 50 mg/den. Následně došlo k normalizaci hodnot krevního obrazu a dávka prednisonu mohla být postupně snížena na 20 mg/den. Při této terapii docházelo pozvolna ke zlepšení klinického stavu pacientky. Vředy na obou dolních končetinách se zcela vyčistily, spodina vykazovala bohaté granulace, od okrajů i ostrůvkovitě se masivně rozrůstaly četné epitelizace. 25. 5. 2011 došlo náhle ke zhoršení stavu pacientky. Znovu se dostavily subfebrilie, laboratorní odběry prokázaly vzestup závažných parametrů, proto byla pacientka přeložena na infekční oddělení Masarykovy nemocnice. Z vředu na pravém bérce byl vykultivován methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus*, dle zjištěné kultivační citlivosti byla pacientka léčena parenterálně dvojkombinací antibiotik (gentamicin, linkomycin). Po zlepšení celkového stavu byla pacientka 6. 6. 2011 propuštěna



s doporučením ambulantních kontrol. Následně docházela na pravidelné kontroly do poradny pro bérkové vředy Masarykovy nemocnice a nadále probíhaly pravidelné imunologické kontroly. Při vyšetření 22. 8. 2011 udávala pacientka opakované zvracení, jež připisovala užívání azathioprinu, který proto sama vysadila. Pacientce byla navržena terapie metotrexátem, kterou však odmítla. Vzhledem k postupnému zlepšování kožního nálezu (ulcerace na levém bérce byly zcela zhojeny, vpravo v oblasti mediálního kotníku byl přítomen vřed o velikosti 5krát 2 cm a další v oblasti nad Achillovou šlachou velikosti 3krát 1,5 cm), bylo pokračováno v léčbě prednizonem v dávce 15 mg/den (Obr. 4). V červnu 2012 byla u pacientky nově zachycena arteriální hypertenze, pacientka si opakovaně stěžovala na přírůstek hmotnosti (15 kg/2 roky). Klinický vzhled pacientky vykazoval známky cushingoidního syndromu. Současně v tuto dobu došlo k opětovné progresi kožního nálezu, kdy se na pravém nártu tvořily nové ulcerace. Pacientka proto nyní souhlasila s léčbou metotrexátem, která byla zahájena v dávce 7,5 mg týdně, s postupným navýšením na 15 mg/týdně. Dávka prednizonu musela být ponechána dlouhodobě v dávce 20 mg denně. 5. 6. 2013 se pacientka dostavila k akutnímu vyšetření pro erysipel levého bérce. Během hospitalizace byl pacientce parenterálně aplikován prokain benzylpenicilin v dávce 3 MIU denně i. m., celkem 10 dnů, následně byl podán jednorázově benzathin benzylpenicilin 1,5 MIU i. m. Vzhledem k dlouhodobému nedostatku benzathin benzylpenicilinu v ČR byl následně profylakticky podáván azitromycin v dávce 500 mg denně 1krát denně po tři dny v měsíci, po dobu půl roku. Při kontrole 16. 7. 2013 však byla zjištěna flegmóna levého palce nohy, která se rozvinula po drobném poranění při zakopnutí. Provedený rtg snímek levé nohy zobrazil akutní osteomyelitidu s destrukcí distálního článku palce. Pacientka byla proto opět hospitalizována na infekčním oddělení Masarykovy nemocnice, kde byla léčena parenterálně dvojkombinací antibiotik (gentamicin, prostaflin). Zároveň byl u pacientky nově zjištěn diabetes mellitus 2. typu s nutností zahájení inzulinoterapie. Změklé kostní úlomky distálního článku levého palce nohy byly postupně chirurgicky odstraněny. 15. 8. 2013 byla pacientka propuštěna domů, další kontroly požadovala pouze na chirurgické ambulanci v místě bydliště. 21. 11. 2013 se však znovu akutně dostavila na kožní ambulanci pro opětovnou tvorbu petechií na obou ploskách.



Obr. 3 Odloučení nektró, 23. 5. 2011



Obr. 4 Stav pacientky 27. 1. 2012

Pacientka udávala předchozí přechodné zlepšení kožního nálezu, na základě čehož koncem září 2013 sama ukončila léčbu metotrexátem a nyní užívá pouze prednizon 20 mg denně. Po dohodě s pacientkou byla opět navýšena dávka prednizonu na 60 mg/den, což vedlo k velmi rychlé regre-

si kožních projevů a dávka mohla být postupně snížena na 20 mg/den. Dle poslední imunologické kontroly připadá u pacientky pro nižší hodnoty IgG v úvahu léčba gamaglobulinem. Tato terapie nebyla dosud pro opětovné zlepšení kožního nálezu zatím zahájena.



DISKUSE

Leukocytoklastická vaskulitida představuje nejčastější typ vaskulitidy.^(1, 2, 3) Postihuje zejména postkapilární veny, v jejichž stěnách dochází k ukládání cirkulujících imunokomplexů s následnou aktivací komplementu a destrukcí cévní stěny, která podmiňuje klinické příznaky. Extraktánní manifestace tohoto onemocnění není běžná, ale je nutné ji vždy vyloučit.⁽¹⁾ Onemocnění může postihovat děti i dospělé,^(6, 7, 8) incidence onemocnění je 15,4–29,7 případu na milión obyvatel za rok.⁽⁸⁾ Ve většině případů se setkáme se vznikem leukocytoklastické vaskulitidy jako následkem nedávno proběhlé infekce^(9, 10) či v souvislosti s užitím léků.^(6, 11, 12, 13, 14) Mezi další příčiny mohou patřit maligní či autoimunitní onemocnění,^(7, 15, 16, 17) zhruba ve 45–55 % případů zůstává příčina, stejně jako v případě prezentovaného případu, neobjasněna.⁽⁴⁾ Klinický obraz vaskulitid je velmi pestrý. Kožní příznaky nacházíme nejčastěji symetricky na dolních končetinách, především na bérkách. To je dáno zejména vyšším hydrostatickým tlakem a výraznějším vinutím krevních cév v této oblasti.⁽¹⁾ Typickým klinickým rysem je palpovatelná purpura ve formě hmatných lividních papul či nodulů velikosti od 1 mm do několika centimetrů.^(6, 18, 23) Dalšími projevy jsou purpurické makuly, papuly, noduly, vezikuly, plaky a pomfy, v závažnějších případech také buly či pustuly. Sekundární změny představují ulcerace, nekrózy a pozánětlivé hyperpigmentace.⁽²⁾ Projevy jsou obvykle subjektivně asymptomatické. Pocity pálení či bolesti doprovázené celkovými příznaky, jako jsou subfebrilie, artralgie, myalgie, hematurie či gastrointestinální obtíže, mohou vést k podezření na orgánové postižení způsobené jiným typem vaskulitidy.^(2, 4, 18) Diagnózu onemocnění stanovíme na základě klinického obrazu, v anamnéze pátráme po předchozím infektu, užívaných lécích, projevech systémového onemocnění pojiva či malignitě.^(15, 16, 17, 19) Materiál k histologickému vyšetření odebíráme z čerstvého projevu, jehož stáří nepřesahuje 24 hodin. V bioptickém vzorku nacházíme známky leukocytoklastické vaskulitidy charakterizované neutrofilním infiltrátem s karyorexi, zduřením endotelií, fibrinoidní nekrozou cévní stěny a extravazátý erytrocytů.^(1, 5, 18, 20) Tento nález se zcela shodoval s histologickým vyšetřením u naší pacientky, vyšetření přímou imunofluorescencí však bylo negativní. V typických případech nalézáme intravaskulární a perivaskulární depozita

C3 složky komplementu, IgG a IgM protilátka.⁽⁵⁾ V diferenciální diagnóze musíme vzít v úvahu purpura pigmentosa progressiva, erythema exsudativum multiforme, při tvorbě lividních nekrotických papul také pityriasis lichenoides acuta et varioliformis či papulonekrotický tuberkulid. Obdobné projevy může způsobit i subakutní bakteriální endokarditida či meningokoková sepe.⁽⁵⁾

Léčba mírně probíhající leukocytoklastické vaskulitidy není bezpodmínečně nutná, je třeba eliminace zjištěných vyvolávajících příčin.⁽⁴⁾ Pacientům doporučujeme elastickou bandáž a elevaci dolních končetin, vhodný je klid na lůžku. Místně jsou často doporučovány lokální přípravky s obsahem kortikosteroidů a antibiotik, ačkoliv nejsou u této choroby k dispozici údaje o jejich účinnosti.⁽²⁾ Celkově lze doporučit nesteroidní analgetika a antihistaminika. U závažnějších případů, jako u naší pacientky, volíme celkovou terapii kortikosteroidy v dávce odpovídající 60–80 mg prednizonu denně.^(1, 2) Tato dávka by měla být ponechána do jasných známek regrese kožních projevů, a teprve poté zvolna snižována během 3–6 týdnů, aby se předešlo opětovnému vzplanutí onemocnění.⁽²⁾ Současně je třeba monitorovat vznik nežádoucích účinků provázející dlouhodobou celkovou léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (především arteriální hypertenzi, steroidní diabetes mellitus, vředovou chorobu gastroduodena, osteoporózu, infekční komplikace). V literatuře se objevují zmínky o použití kolchicinu v dávce 0,6 mg dvakrát denně, dapsone (50–150 mg denně).^(21, 22, 23) U refrakterních případů je vhodná kombinace s imunosupresivou (azathioprin 2 mg/kg/den, metotrexát v dávce do 25 mg týdně, cyklosporin A, cyklofosfamid 100 mg/den, mykofenolát mofetil).^(1, 18, 20, 21) Alternativně lze u rezistentních případů využít vysokodávkovanou léčbu intravenózními imunoglobuliny (0,5–1 g/kg i. v. 28 dní).^(2, 21) Rovněž jsou známy případy úspěšné léčby rituximabem.^(23, 24)

ZÁVĚR

Průběh vaskulitid postihující malé kožní cévy bývá obvykle příznivý, možné jsou však i recidivy či chronický průběh choroby. V prezentovaném případě byla vzhledem k rozsahu a tíži postižení použita kombinovaná imunosupresivní terapie, která však byla provázena četnými nežádoucími účinky a infekčními komplikacemi. Léčba naší pacientky je dlouhodobá, během tří let nedošlo dosud k úplnému zhojení. Roli hraje z části i snížená compliance, neboť pacientka si léčbu

často sama upravuje či zcela ukončuje. Imunologem navrhovaná léčba intravenózními imunoglobuliny nebyla zatím vzhledem k současnému zlepšení klinického stavu pacientky zahájena.

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

Literatura

1. ŠTORK, J., et al. *Dermatovenerologie*. Praha : Galén a Karolinum, 2008, s. 313–318.
2. BARHAM, KL., JORIUIUO, JL., GRATTAN, B., COX, NH. *Vasculitis and Neutrophilic Vascular Reaction*. Rook's Textbook of dermatology, Volume free, 7th ed., Blackwell Science, 2004, p. 49.1–49.46.
3. BARBADO-HERNÁNDEZ, F.J., DÍAZ-DÍAZ, RM., RÍOS-BLANCO, JJ., et al. *Historical Perspective on the Classification of Vasculitis*. *Actas Dermosifiliogr*, 2007, 98, p. 627–638.
4. CARLSON, JA., CHEN, KR. *Clinical Approach to Cutaneous Vasculitis*. *Am J Clin Dermatol*, 2008, 9, p. 71–92.
5. BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLFF, HH. *Dermatología a venerología*. 1. vyd., Martin : Osveta, 2001, s. 739–742.
6. GUERRIERO, C., PERINO, F., FAVORITI, N., et al. *Paracetamol-induced hypersensitivity vasculitis in a 10-year-old child*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17, p. 3405–3406.
7. NIKKILÄ, K., MÄKISALO, H., VIROLAINEN, S. *Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in a patient with an adenocarcinoma of the colon*. *Duodecim*, 2013, 129, p. 609–614.
8. TING, TV. *Diagnosis and management of cutaneous vasculitis in children*. *Pediatr Clin North Am*, 2014, 61, p. 321–346.
9. VIALA, B., LEBLAY, P., CASANOVA, ML. *Recent HIV infection complicated with leukocytoclastic vasculitis and oligoarthritis*. *Med Mal Infect*, 2014, 44, p. 284–285.
10. WOLLINA, U., SCHÖNLEBE, J. *Segmental leukocytoclastic vasculitis in herpes zoster*. *Int J Dermatol*, 2012, 51, p. 1351–1352.
11. PÄMIE, A., CASTRO, S., POVEDA, M.J., FONTOVA, R. *Leukocytoclastic vasculitis associated with golimumab*. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52, p. 1921–1923.
12. PEUVREL, L., QUEREUX, G., BROCARD, A., et al. *Atypical cutaneous vasculitis under lapatinib*. *Eur J Dermatol*, 2013, 23, p. 540–541.
13. RIBEIRO, CO., MAGRIN, PF., VILAR, EA., et al. *Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in the presence of methimazole therapy*. *An Bras Dermatol*, 2013, 88, p. 283–286.
14. SHETTY, RK., MADKEN, M., NAHA, K., et al. *Leukocytoclastic vasculitis as a late complication of clopidogrel therapy*. *BMJ Case Rep*, 2013, Jan 17, pii: bcr2012007861.doi: 10.1136/bcr-2012-007861.
15. KOBAK, S., YIMAZ, H., KARAAZLAN, A.,



YALCIN, M. *Leukocytoclastic vasculitis in a patient with ankylosing spondylitis.* Case Rep Rheumatol, 2014, 2014:653837. doi: 10.1155/2014/653837. Epub 2014 Feb 5.

16. LORICERA, J., CALVO-RÍO, V., ORTIZ-SANJUÁN, F., et al. *The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features.* Medicine (Baltimore), 2013, 92, p. 331–343.

17. MARZANO, AV., VEZZOLI, P., BERTI, E. *Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis.* Autoimmun Rev, 2013, 12, p. 467–476.

18. FIORENTINO, DF. *Cutaneous vasculitis.* J Am Acad Dermatol, 2003, 48, p. 311–340.

19. CARLSON, JA., CHEN, KR. *Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes.* Am J Dermatopathol, 2006, 28, p. 486–506.

20. CARLSON, JA., NG, BT., CHEN, KR. *Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis.* Am J Dermatopathol, 2005, 27, p. 504–528.

21. BALL, GV., BRIDGES, SL. Jr. *Vasculitis second edition.* Oxford University Press, 2008, p. 503–528.

22. CARLSON, JA., CAVALIERE, LF., GRANT-KELS, JM. *Cutaneous vasculitis: diagnosis and management.* Clin Dermatol, 2006, 24, p. 414–429.

23. EL-RESHAID, K., MADDA, JP. *Rituximab therapy for severe cutaneous leukocytoclastic angiitis refractory to corticosteroids, cellcept and cyclophosphamide.* Case Rep Dermatol, 2013, 5, 1, p. 115–119.

24. CHUNG, L., FUNKE, AA., CHAKRAVARTY, EF., et al. *Successful use of rituximab for cutaneous vasculitis.* Archives of Dermatology, 2006, 142, p. 1407–1410.

¹MUDr. Jaromíra Janků, ²doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.
e-mail: jaromirajanku@seznam.cz

¹Masarykova nemocnice Ústí nad Labem o. z., Krajská zdravotní a. s., Kožní oddělení,

²Dermatohistopatologická laboratoř, Praha 8

Inzerce A141009861

NOVINKA

EXPERT NA KRÁSNÉ RUCE A NOHY





Zdravotnický prostředek

STAČÍ APLIKOVAT 1x ZA 3 DNY

Lak na prevenci a léčbu nehtové mykózy



www.omega-pharma.cz



Významné životní jubileum prof. Vladimíra Vašků, CSc.



V letošním roce oslaví pan profesor významné „kulatiny“ – 60 let. Narodil se totiž 5. září 1954. Pan profesor Vašků se nesporně zařadil mezi významné a nepřehlédnutelné postavy naší dermatovenerologie. Odpromoval v roce 1979 na lékařské fakultě UJEP v Brně a po absolvování vojenské prezenční služby nastoupil jako sekundární lékař na oddělení ARO Fakultní nemocnice v Brně Bohunicích. Tam však působil pouze krátce a záhy přešel do Fakultní nemocnice u sv. Anny, kde od roku 1983 do roku 2003 pracoval jako odborný asistent na I. dermatovenerologické klinice FN u sv. Anny v Brně. Zde se pod vedením prof. Záhejského a dalších věnoval zpočátku zejména studiu fyziologie kůže, a to zejména kožní bariéry a vodivosti a jejich ovlivnění různými patologickými stavy. Po složení atestace I. a II. stupně z dermatologie v roce 1983 resp. 1988 se zaměřil především na světloléčbu v dermatologii a pod jeho vedením ambulance pro fototerapii doslova „rozkvetla“. Na téma fototerapie také v roce 1996 úspěšně obhájil kandidátskou dizertační práci s názvem: „Vliv fototerapie a fotochemoterapie na některé složky humorální imunity a funkční vlastnosti trombocytů“. V roce

2003 potom předložil a obhájil habilitační práci na téma „Některé etiopatogenetické aspekty psoriázy“. Jeho skutečně komplexní přístup k psoriáze od genetických souvislostí (zde úzce spolupracoval a stále spolupracuje s Ústavem patologické fyziologie LF MU v Brně) až po moderní biologickou léčbu je příkladný. Podobně intenzivně se věnuje kožním – především T-buněčným lymfomům, kde především jeho zásluhou je I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně vyhlášeným centrem pro léčbu kožních lymfomů. V roce 2005 se stal přednostou kliniky u sv. Anny, kde vystřídal ve funkci paní profesorku Semrádovou, a v roce 2011 byl jmenován profesorem v oboru dermatovenerologie. Navíc je od roku 2011 také přednostou II. dermatovenerologické kliniky ve FN Brno, což je jistě velmi časově náročné.

Významná a bohatá je také pedagogická činnost pana profesora – již od začátku své profesionální kariéry se intenzivně věnuje výuce mediků – v roce 1996 se stal zástupcem přednosty kliniky pro školství a v současné době je obávaným, ale spravedlivým examinatorem. Podílel se také na výuce v rámci magisterského a postgraduálního studijního programu LF MU a v rámci NCO NZO Brno a IPVZ Praha. Pan profesor je také předsedou oborové rady dermatovenerologie v Brně a členem oborové rady v Plzni. Dále je členem „Expertního panelu vlády ČR pro hodnocení výsledků výzkumu a vývoje – lékařské vědy“, členem vědecké rady LF MU, České dermatovenerologické společnosti, Fotobiologické komise při výboru České dermatovenerologické společnosti, členem České onkologické společnosti resp. její dermatoonkologické sekce, členem Společnosti pro laserovou a estetickou medicínu ČLS JEP a také členem řady prestižních evropských i světových organizací jako např. European Academy of Dermatology and Venereology (byl členem Honors and Awards Committee EADV a recentně byl zvolen za člena Membership Committee EADV), je též členem American Academy of Dermatology. Dále je členem International Society of Dermatology (ISD) a jejího Mentorship Committee. Kromě toho působí v redakčních radách řady od-

borných časopisů (např. Česko-slovenská dermatovenerologie, Česká dermatovenerologie, Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica, Journal of Pigmentary Disorders aj.) a pracuje jako recenzent pro časopisy Česká dermatovenerologie, Česko-slovenská dermatovenerologie, Dermatologie pro praxi, Remedia, Farmakoterapie, Vnitřní lékařství, Postgraduální medicína, British Journal of Dermatology, Archives of Dermatological Research, Journal of Investigative Dermatology, Experimental Dermatology, Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology, Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica, Dermatological Therapy, Mycoses a řadu dalších). S tím souvisí i jeho bohatá publikační a přednášková činnost: během své profesionální kariéry napsal 120 publikací vč. prací v časopisech s IF, je spoluautorem jedné monografie a odpřednášel přes 250 přednášek v ČR i v zahraničí. Nejenže udržel tradici Regionálních seminářů pořádaných klinikou u sv. Anny (a později oběma brněnskými klinikami), ale je i duchovním otcem a předsedou tří velice úspěšných brněnských dermatologických dnů Antonína Trýba i s mezioborovým přesahem a mezinárodní účastí.

Ve výčtu aktivit pana profesora by se jistě dalo dlouze pokračovat, je však nezbytné také vyzdvihnout jeho podíl na zrodu a fungování České akademie dermatologie, jejímž je momentálně předsedou. Pod jeho vedením získala naše Akademie kredit odborné společnosti, která se orientuje na vzdělávání a hledá to, co nás – dermatovenerology – spojuje, nikoli rozděluje. Jeho kulturní rozhled a všeobecné široké vzdělání jsou pro nás příkladem.

Milý Vladimíre, přejeme Ti, abys měl radost a pohodu v osobním i profesním životě, aby Tě „poslouchaly“ obě brněnské kliniky a aby laťka odbornosti kongresů, které pořádáš, stále stoupala.

**Hodně zdraví přejí jménem
spolupracovníků
Miroslav Nečas
a jménem Akademie Jana Hercogová**



Kalendář vzdělávacích akcí

18.–20. 9. 2014

XXVII. IUSTI EUROPE CONGRESS

MÍSTO KONÁNÍ: **Valletta (Malta)**

KONTAKT: www.iustimalta2014.org

18.–20. 9. 2014

5TH WORLD CONGRESS OF TELEDERMATOLOGY

MÍSTO KONÁNÍ: **Barcelona (Španělsko)**

KONTAKT: www.eadv.org/calendar

18.–21. 9. 2014

1ST EURO-ASIA MELANOMA CONGRESS

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

KONTAKT: www.eadv.org/calendar

17.–18. 10. 2014

LYMFO 2014

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**

KONTAKT: www.amca.cz

8.–12. 10. 2014

23RD EADV CONGRESS

MÍSTO KONÁNÍ: **Amsterdám (Nizozemí)**

POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology

KONTAKT: eadv.org

24.–25. 10. 2014

KURZ DERMATOHISTOPATOLOGIE PRO REZIDENTY

MÍSTO KONÁNÍ: **Plzeň**

POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Bioptická laboratoř s. r. o.

KONTAKT: dermatology@bulovka.cz

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, www.dermis.cz

7.–8. 11. 2014

XXXIV. FLEBOLOGICKÉ DNY

MÍSTO KONÁNÍ: **Hradec Králové**

KONTAKT: www.phlebology.cz

15.–18. 11. 2014

XX. CILAD

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

KONTAKT: 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

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, dermatology@bulovka.cz

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

(akce pořádané nebo podporované Českou akademií dermatovenerologie)

Portál moderní dermatologie
pro laickou veřejnost:

www.dermanet.cz

Portál pro odbornou veřejnost:
www.dermanet.eu



Otázky k tématu Onychomykóza

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

1. Onychomykóza je působena:

- a) kvasinkami,
- b) dermatofyty,
- c) korynebaktérii,
- d) houbami.

2. Onychomykóza:

- a) patří mezi vzácné nemoci,
- b) představuje 30 % všech mykotických onemocnění kůže,
- c) postihuje hlavně děti,
- d) nevyskytuje se u diabetiků.

3. Mezi dermatofyta patří:

- a) *Epidermophyton floccosum*,
- b) *Aspergillus*,
- c) *Candida parapsilosis*,
- d) *Scopulariopsis brevicaulis*.

4. Leukonychia trichophytica je:

- a) idiopatická onychomykóza,
- b) nejčastěji působena aspergily,
- c) proximální subungvální forma onychomykózy,
- d) povrchová bílá forma onychomykózy.

5. Proximální subungvální forma onychomykózy:

- a) vede k destrukci nehtového valu,
- b) začíná od volného okraje nehtu,
- c) je způsobena nejčastěji *Candida parapsilosis*,
- d) vyskytuje se u AIDS.

6. Hyponychium při formě endonyx:

- a) je normální,
- b) je deformované,
- c) obsahuje hyfy,
- d) neobsahuje hyfy.

7. Žlutý proužek - forma onychomykózy:

- a) je častý,
- b) je snáze léčitelný antimykotiky v laku,
- c) nereaguje na systémovou léčbu,
- d) je velmi vzácný.

8. V diferenciální diagnostice onychomykózy musíme vyloučit:

- a) *tinea unguium*,
- b) *lichen planus*,
- c) *onychogryphosis*,
- d) *onychoschisis*.

9. Chronická mukokutánní kandidóza:

- a) je charakterizována syndromem žlutých nehtů,
- b) doprovází ji Beauovy linie,
- c) nehtové valy bolí,
- d) postihuje více nehty nohou.

10. K mikroskopickému vyšetření onychomykóz se využívá preparát s:

- a) 5% KOH,
- b) 10% KOH,
- c) 15% KOH,
- d) 20% KOH.

11. K mikroskopickému vyšetření onychomykóz se používá:

- a) světelný mikroskop se zvětšením 40-60krát,
- b) světelný mikroskop se zvětšením 140-160krát,
- c) světelný mikroskop se zvětšením 160-200krát,
- d) fluorescenční mikroskop.

12. Kultivace mikroskopických hub se provádí na:

- a) čokoládovém agaru,

- b) 2% Sabouraudově agaru,
- c) 2% Sabouraudově agaru s chloramfenikolem,
- d) 2% Sabouraudově agaru s chloramfenikolem a cyklohexidinem.

13. Kultivace dermatofytů trvá (týdnů):

- a) 1-2,
- b) 2-3,
- c) 3-4,
- d) 3-6

14. Kultivace kvasinek trvá (dny):

- a) 1-2,
- b) 2-3,
- c) 3-4,
- d) 3-7.

15. Lokální léčba onychomykózy:

- a) není účinná,
- b) má omezenou účinnost,
- c) hodí se při postižení všech nehtů na rukou,
- d) používá se při postižení nejvíce třetiny ploténky nehtu.

16. Lokální antimykotika vhodná k léčbě onychomykózy jsou ve formě:

- a) roztok,
- b) lak,
- c) tekutý pudr,
- d) zásyp.

17. Antimykotické laky obsahují:

- a) naftifin,
- b) terbinafin,
- c) amorolfin,
- d) cyklopirox.

18. Mezi systémová antimykotika patří:

- a) nystatin,
- b) natamycin,



- c) ekonazol,
- d) itraconazol.

19. Léčba onychomykózy trvá obvykle nejméně (měsíce):

- a) tři,
- b) šest,
- c) devět,
- d) dvanáct.

20. Při léčbě itraconazolem je třeba dávat pozor na:

- a) hepatopatie,
- b) migrénu,
- c) současné podávání antidepresiv,
- d) současné podávání imunosupresiv.

Řešení testu z čísla 2/2014: 1abc, 2b, 3acd, 4d, 5bc, 6ac, 7acd, 8d, 9ac, 10d, 11bd, 12ad, 13ab, 14ad, 15ac, 16abcd, 17ad, 18abc, 19ac, 20bcd.

Nejrychlejšími řešiteli testu z čísla 2/2014 jsou MUDr. Iva Blümelová, MUDr. Simona Jászberényiová a MUDr. Kateřina Hladíková, které získaly registraci na Trýbův den – 28. 11. 2014.



Inzerce A141011365

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 15. 10. 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 3/2014

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.

Inzerce A141010471
Inzerce A141011535



Medical Services



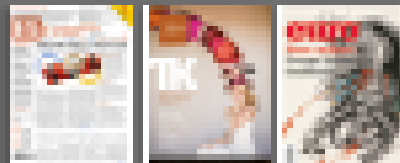
Časopisy



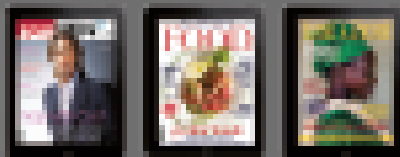
Online



Knihy



Euro E15



iPad



Klientské tituly



**STERILNÍ
KOSMETIKA**
0% PARABENŮ
KONZERVANTŮ

KŮŽE TRPÍCÍ SVĚDĚNÍM
KŮŽE SE SKLONEM K ATOPII

Petr trpí středně těžkou formou atopické dermatitidy. Ve fázích vzplanutí je jeho kůže vředy velmi suchá a svědí. S XeraCalm A.D Petr konečně našel emolenciurn, které rychle zklidní pocity svědění a dlouhodobě hydratuje jeho kůži.

XeraCalm A.D

Emolienční péče

Působí přímo proti svědění*

I-modulia®

INOVATIVNÍ AKTIVNÍ LÁTKA

Složení se širokým spektrem účinnosti

Relipidační řada XeraCalm A.D obsahuje komplex I-modulia - inovativní biotechnologickou aktivní látku, která byla objevena po 12 letech výzkumu. Snižuje pocity svědění, zklidňuje podráždění vzniklé v důsledku přecitlivělosti kůže a obnovuje kožní bariéru.

Mezinárodní klinická studie

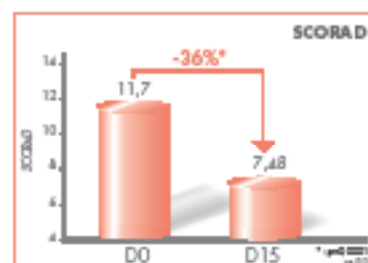
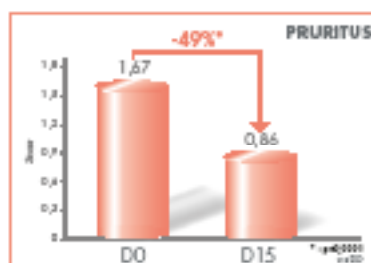
(Mén - Romanova)

(Výsledky studie - Prof. Patria)

- 55 dětí ve věku od 7 let do 4 let
- S těžkou až středně těžkou formou atopické dermatitidy (SCORAD >20)
- Aplikace emolienčního krému XeraCalm A.D 2x denně po dobu 15 dní

*Výsledky uvedené níže

Výrazné snížení klinických kritérií od 15. dne aplikace



LA ROCHE-POSAY LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INOVACE

pro pokožku se sklennou k stopě

LIPIKAR BAUME AP+

8 tonnární vskou z La Roche-Posay

Ukládá kůži z křídla.

Ukládá kůži z křídla. Ukládá kůži z křídla.

NOVÉ KOMPLEXNÍ SLOŽENÍ

Skvalen z kůži z křídla.
Skvalen z křídla

Ukládá kůži z křídla.

Skvalen z kůži z křídla.

Ukládá kůži z křídla.

Skvalen z kůži z křídla.

Ukládá kůži z křídla.

Skvalen z kůži z křídla.

Ukládá kůži z křídla.

Skvalen z kůži z křídla.
z La Roche-Posay

Ukládá kůži z křídla.

DIČE PÍL SPĚHU – DIČE PÍL PÍL PÍL

Skvalen z kůži z křídla.

Ukládá kůži z křídla. Ukládá kůži z křídla.

Skvalen z kůži z křídla.

Ukládá kůži z křídla.

Skvalen z kůži z křídla.
Ukládá kůži z křídla.

Skvalen z kůži z křídla.

Ukládá kůži z křídla. Ukládá kůži z křídla.

