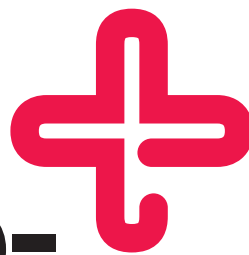


Česká dermato- venerologie



2014/4

TÉMA
ČÍSLA

Vitiligo

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Blaschkovy linie

str. 230

Nanovlákná v hojení
kožních ran

str. 234

DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY

Komplikace
dlouhodobé léčby
kortikosteroidy

str. 253

KAZUISTIKA

Nádory u pacienta
po transplantaci
ledviny

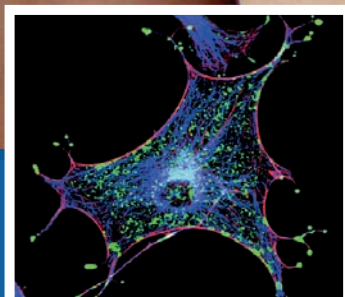
str. 256

VĚDOMOSTNÍ TEST

hodnocený
dvěma kredity
České lékařské komory

str. 269

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



VITILIGO -
KLINICKÝ OBRAZ
A MELANOCYT

PARTNEREM TOHOTO VYDÁNÍ JE:





Do diáře!

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
v příštím roce bude Česká akademie dermatovenerologie pořádat dvě významné odborné akce s mezinárodní účastí:

1. kongres: Vzácné kožní nemoci 1st Congress on Rare Skin Diseases

► **Praha, 17.-18. dubna 2015**

Témata:

- Vzácné nemoci – interdisciplinární spolupráce
- Vzácné nemoci kůže – klasifikace, diagnostika
- Genodermatózy
- Vzácné dermatózy u dětí a dospělých – možnosti léčby
- Kazuistiky
- Spolupráce s patientskými organizacemi

21. národní dermatologický kongres 21st National Dermatological Congress

Brno, 14.-15. listopadu 2015 ◀

Témata:

- Komplexní choroby
- Faktory podmiňující kožní nemoci
- Metabolický syndrom
- Nádory v dermatologii

Kredity ČLK dle Stavovského předpisu č. 16
Těšíme se na Vaši aktivní účast i v roce 2015!

Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
Předseda České akademie
dermatovenerologie

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
Vědecký sekretář České akademie
dermatovenerologie



Vážené kolegyně, vážení kolegové,
čtenáři našeho časopisu,

dovolte mi krátké adventní zamyšlení nad letošním rokem. Ať totiž chceme nebo ne, bilancování koncem roku se asi nikdo z nás nevyhne, jaksi vnitřně cítíme, že bychom se měli na chvíli zastavit, poklábovat s rodinou a přáteli, spolupracovníky, připomenout si společně, co se nám povedlo více a co méně. Bilance časopisu je pozitivní, a to jak v počtu čtenářů a autorů, tak nových nápadů redakční rady. Stále se zvyšuje počet článků, které nemůžeme otisknout pro nedostatek místa... a ekonomicky jsme v „černých číslech“. Co více si může šéfredaktor přát? Ale hlavní je vaše podpora a vaše pozitivní hodnocení.

Bilance České akademie dermatovenerologie je také pozitivní. Přes úspěšná opatření před rokem, včetně zásadního zvýšení členských poplatků, se nám daří velmi dobře – finančně můžeme trvale podporovat ty, kdo si to přejí (členství v EADV) nebo potřebují (vzdělávání postgraduálních studentů – rezidentů), můžeme zdarma distribuovat náš odborný časopis svým členům, pořádat kongresy střídavě v Brně a v Praze, pořádat kurzy pro rezidence, vydávat publikace, informační letáky pro pacienty, vydávat Zpravodaj pro Společnost atopiků a ekzematiků, pořádat Evropský den melanomu atd. Možná toho děláme až moc, proto budeme své aktivity více cílit na vás, naše členy.

Letošní rok byl pro mne osobně v mnohém přelomový, plný úžasných náhod a změn, ale i úzkostí, jak to v životě bývá. A hlavně stále děkuji za vaši podporu, díky níž jsem mohla po dobu dvou let stát v čele Evropské dermatologické akademie – jako první, ale asi i jako poslední z ČR. O pozici prezidenta EADV jsem opravdu usilovala, připadalo mi to velmi důležité ne osobně, ale jako projev uznání jiné než „západní“ dermatologie. Osobně je to totiž jen jeden řádek v profesním životopisu... Dvouleté období prezidentování předcházely dva roky „elévství“, kdy ale můžete jen diskutovat ve výkonném výboru a jezdit na zasedání s mezinárodními partnerskými společnostmi a příležitostně reprezentovat EADV tehdy, pokud nemůže prezident. Takže jsem si užila až své dva roky, nahlédla pod pokličku evropského řízení, a ačkoli jsem byla více než kritická (nebo právě proto?), za mého prezidentsví vzrostl počet členů o 16 %, nejvíce v historii a na nejvyšší počet v historii (4336). Na kongres do Amsterdamu, kde jste možná byli, při-

jelo neuvěřitelných 12 000 kolegů z celého světa! Takže jsem odešla z nejvyšší pozice v nejlepší kondici Evropské akademie.

Z Česka známe, že úspěch se neodpouští, takže se nemohu nezmínit o tom, že naše národní dermatologické celebrity (mimo ČADV) mne nikdy nepodpořily. Proto naše mezinárodní pozice je a bude slabá, i když ji budeme přikrašlovat velkými slovy. Neumíme táhnout za jeden provaz a radovat se z úspěchu „vlastního“, raději podpoříme „cizí“. Výsledkem jsou promarněné šance.

Jsem bohatší o neopakovatelné zkušenosti, o skutečné přátele i skutečné nepřátele. Mám to díky EADV jasně srovnáno. A to, co se děje v naší lokální dermatologické pseudopolitice, je jen odstínem mezinárodních aktivit. Stále ale existuje velký rozdíl – pokud se přete na mezinárodní úrovni, rozhodují fakta. U nás rozhodují prázdná slova, nebo je nám opravdu už všechno jedno. Máme své ambulance, oddělení, priváty, kliniky, fakulty, centra, své klinické studie, mediální akce, své webové stránky, konference, své zaměstnance, své pacienty a rodiny... je nám jedno, že někdo za nás rozhoduje, a přitom sleduje jen vlastní zájmy atd. Zkrátka je mi v listopadu smutno, i když máme co slavit. A zase je tady ta bilance. Před pár dny jsme si připomněli 25leté výročí sametové revoluce, od které žijeme svobodným životem, ve svobodné zemi, můžeme se sami rozhodnout, co chceme dělat, kam jít, o co usilovat, co číst.

Věřím, že i v příštím roce budete číst náš časopis a chodit na naše kongresy. Přeji vám jménem naší Akademie hodně zdraví a sil do nového roku, méně lhostejnosti k osudu druhých a radost ze života!

V úctě Vaše

Jana Hercogová

PS. Kandidaturu na 24. světový kongres ILDS v roce 2019 předložíme v červnu delegátům a věříme, že Praha delegáty osloví. Pokud se to podaří, celá nová generace českých dermatologů bude mít šanci získat to nejcennější v oboru – znalosti a kontakty pro svůj další odborný růst.



OBSAH

SUCCUS	209
CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ	
Sečnicková, Z., Hercogová, J. Vitiligo	211
DERMATOLOGIE – STUDIE	
Švecová, D. Liečba pemfigu intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIG)	221
POSTGRADUÁLNI VZDĚLÁVÁNÍ – KOREKTIVNÍ DERMATOLOGIE	
Jůzlová, K., Popelka P. Místní posuny	224
POSTGRADUÁLNI VZDĚLÁVÁNÍ	
Guren, L., Jedličková, H., Tomeckí, K. Blaschkovy linie	230
Krčhová S., Dzan L., Lukáš D., Mikeš P., Jenčová V., Horáková J., Pilařová K. Nanovlákná v hojení kožních ran	234
DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY	
Bajčiová, V. Primární nádory kůže a postižení kůže v dětské onkologii	241
Adámková, V. Dermatologické využití „kardiologických“ léků?	250
Broulík P., Broulíková, K. Komplikace dlouhodobé léčby kortikosteroidy	253
KAZUISTIKA	
Sečnicková, Z. Fialová, J., Džambová, M., Hercogová, J. Nádory u pacienta po transplantaci ledviny	256
Z HISTORIE ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE	
Kružicová, Z. Působení prof. Šambergera a asistenti na pražské kožní klinice	259
ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE	
Jůzlová, K., Kučera, J. Zpráva z workshopu profesora Thaci 12.-14. 5. 2014	266
Sečnicková, Z., Džambová, M. 14 th SCOPE Annual Meeting	267
ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE	
Kalendář akcí	268
VĚDOMOSTNÍ TEST	269

CONTENTS

SUCCUS	209
CONTINUOUS EDUCATION	
Secnikova, Z., Hercogova, J. Vitiligo	211
DERMATOLOGY – STUDY	
Svecova, D. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin (IVIG)	221
POSTGRADUATE EDUCATION – CORRECTIVE DERMATOLOGY	
Juzlova, K., Popelka, P. Local transfers	224
POSTGRADUATE EDUCATION	
Guren, L., Jedlickova, H., Tomecki, K. Lines of Blaschko	230
Krčhova, S., Dzan, L., Lukas, D., Mikes, P., Jencova, V., Horakova, J., Pilarova, K. Nanofibers in skin wound healing	234
DERMATOLOGY AND OTHER FIELDS	
Bajciová, V. Primary skin tumours and skin problems in paediatric oncology	241
Adamkova, V. A dermatological use for „cardiologic“ drugs?	250
Broulík, P., Broulíková, K. Complications of long term corticosteroid treatment	253
CASE REPORT	
Secnikova, Z., Fialova, J., Džambova, M., Hercogova, J. Tumours in a patient after a kidney transplant	256
FROM THE HISTORY CZECH DERMATOVENEROLOGY	
Krucicova, Z. Effect of prof. Samberger and assistants in Prague dermatology clinic	259
FROM THE DERMATOVENEROLOGY WORLD	
Juzlova, K., Kucera, J. Workshop Reports Professor Thaci 12 to 14 5 th 2014	266
Secnikova, Z., Džambova, M. 14 th SCOPE Annual Meeting	267
CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS	
Educational events schedule	268
TEST	269

Česká dermatovenerologie

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

ŠÉFREDAKTORKA MUDr. Michaela Lizlerová

EDITORKA PhDr. Edita Vitoušová

PRODUKČNÍ REDAKCE Jana Schrammová

REDAKČNÍ RADA

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

MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

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

GRAFICKÁ ÚPRAVA Petra Tejnická

INZERCE DIVIZE MEDICAL SERVICES František Bauer
tel. 225 276 393, e-mail: bauer@mf.cz



GENERÁLNÍ ŘEDITEL Ing. David Hurta

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES Karel Novotný, BA (Hons)

ART DIRECTOR Petr Honzátko

DTP

retuš Miloslav Pařík (vedoucí), Libor Horyna, Milan Kubička,
Zdeněk Němec, Petr Novák, Jan Mach

MARKETING

ŘEDITELKA MARKETINGU Hana Holková
BRAND MANAGER Veronika Zofová

DISTRIBUCE A VÝROBA

ŘEDITELKA DISTRIBUCE A VÝROBY Soňa Štarhová
KOORDINÁTOR VÝROBY
A DISTRIBUCE DIVIZE MEDICAL SERVICES Monika Šnaidrová

VYDÁVÁ Mladá fronta a. s. www.mf.cz

ADRESA REDAKCE:

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

DISTRIBUCE

Předplatné pro ČR využívá: A.L.L. production s. r. o.,
P. O. BOX 732, III 21 Praha 1
tel. 800 248 248, e-mail: mladafronta@predplatne.cz,
www.mf.cz

OBJEDNÁVKY DO ZAHRANIČÍ:

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

OBJEDNÁVKY DO SR:

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

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

Tisk EUROPRINT a. s.

Časopis vychází 12. 12. 2014
číslo 4/2014, ročník 4
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze se souhlasem vydavatele.



DLOUHODOBÁ LÉČBA EMOLIENTY ZLEPŠUJE SUCHOST KŮŽE U DĚTÍ S ATOPICKOU DERMATITIDOU

Atopická dermatitida se manifestuje v 80 % u dětí do pěti let, postihuje asi 18 % dětí. Přestože je pravidelná hydratace kůže pomocí emolientů základem léčby a je zmiňována v současných doporučených léčebných postupech, existuje velmi málo klinických studií, které by se věnovaly této problematice u nejčastější skupiny nemocných, tj. u pacientů s mírnou atopickou dermatitidou. Proto se autoři rozhodli provést randomizovanou, multicentrickou studii III. fáze, kontrolovanou vehikulem. Studie byla cílena na děti ve věku 2–6 let, které trpěly mírnou až těžkou atopickou dermatitidou. Jako emolient použili směs glycerolu a parafinu (glycerol 15%, parafin 10%, glycerol monostearát, kyselina stearová, polydimethylcyklosiloxan, silikonový olej, makrogol 600, trolamin, propyl parahydroxybenzoát a voda, tj. DEXERYL®), který se v jiné studii ukázal jako účinný u nemocných s ichthyózou.

Zpočátku byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 do dvou skupin po dobu 28 dnů, poté následovala 56denní doba sle-

dování. Pacientům, kteří na léčbu nereagovali, byl od 29. dne podáván emolient. Denní dávka emolientu byla 16 g, krém byl aplikován dvakrát denně. Pokud se objevilo akutní zhoršení ekzému, byl podáván 0,1% desonid lkrát denně večer do zhojení projevů. Výsledky byly hodnoceny pomocí škály SCOARD, svědění bylo hodnoceno vizuální analogovou škálou, hydratace kůže byla hodnocena Corneometrem®.

Autoři studie zařadili celkem 251 dětí, charakteristika pacientů léčených emolientem a vehikulem byla podobná. Na konci 28denní léčby autoři studie zjistili, že léčba studiovým emolientem byla statisticky významně účinnější (u 66,1 % pacientů) než léčba jen vehikulem (efekt byl přítomen u 45,6 % nemocných). Rozdíly byly patrné již na konci prvního týdne a postupně se efekt zvyšoval. Přerušení léčby vedlo ke zhoršení xerózy, ale opětovným používáním se účinnost vrátila a stav se zlepšil.

Lze tedy shrnout, že pravidelné používání emolientů je lékem první volby u malých dětí s atopickou dermatitidou.

BORALEVI, F., SAINT AROMAN, M., DELARUE, A., et al. Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. *J EADV*, 2014, 28, p. 1456–1462.



TOXICKÁ EPIDERMÁLNÍ DEKVEKCE A DIFERENCIACE PŮVODCŮ ONYCHOMYKÓZY V MODELU EX VIVO POMOCÍ RAMAN SPEKTROSKOPIE

Onychomykóza je nejčastější infekcí nehtu a její incidence celosvětově roste. Tento fakt se vysvětluje neúspěšnou léčbou, zvyšujícím se počtem nemocných s imunodefekty nebo je až třikrát častější u pacientů s diabetes mellitus. Navíc se vyskytuje více u starších lidí a vzhledem k prodlužování věku se stává významným zdravotním problémem. Nejčastějšími původci onychomykóz jsou druhy *Trichophyton rubrum* a *Trichophyton mentagrophytes*, dále se uplatňuje *Trichophyton tonsurans*, event. kvasinky rodu *Candida* či saprofyt *Scopulariopsis brevicaulis*.

Průkaz dermatofyt se obvykle provádí mikroskopicky nebo kultivačně, mikroskopické vyšetření (louhový preparát) vyžaduje zkušenost a kultivace na Sabouraudově agaru trvá několik týdnů. Mnoho center dnes provádí histopatologické vyšetření a barvení PAS (periodic acid-Schiff), které je vysoce senzitivní a specifické. Novější vyšetřovací metody zahrnují *in vivo* konfokální mikroskopii, PCR, optickou koherentní tomografii, digitální onychoskopii a „matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry“ (MALDI-TOF MS). Nicméně průkaz původce onychomykózy stále není optimální, rychlý, citlivý a neinvazivní. Možností může být Ramanova spektroskopie. Vyžaduje minimální množství vzorku a umožňuje studovat jeho molekulární složení. Studie je první cílená na vyšetřování dermatofyt v nehtu nebo jiném materiálu obsahujícím keratin.

Autoři studovali izoláty *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton ton-*



surans, *Candida albicans* a *Scopulariopsis brevicaulis* a odstřížené kousky nehtů pomocí Ramanovy spektroskopie (model 2500) a popsali charakteristická spektra jednotlivých původců, dermatofytů a mikrokonidií v nehtové ploténce. Shrnují, že tato vyšetřovací metoda je rychlá, jednoduše proveditelná, a proto by mohla být podnětem k dalším velkým studiím, včetně studií cílených k hodnocení efektu léčby antimykotiky.

SMIJS, TG., JACHTENBERG, JW., PAVEL, S., et al. *Detection and differentiation of causative organisms of onychomycosis in an ex vivo nail model by means of Raman spectroscopy.* JEADV, 2014, 28, p. 1492-1499.

POUŽÍVÁNÍ FOTOPROTEKTIVNÍCH PROSTŘEDKŮ OD PRVNÍHO DNE PO OMLAZENÍ KŮŽE ABLAČNÍM FRAKČNÍM LASEREM

Nejčastější komplikací po omlazení kůže laserem jsou pozánětlivé hyperpigmentace, které se vyskytují až u 30 % pacientů s fototypem III. Preventivně se proto doporučuje používat bělicí krémy před a po ošetření, předejít poškození epidermis teplem pomocí chladicích systémů a aplikovat sunscreen po ošetření. Obecná doporučení po ošetření kůže ablačním laserem zahrnují aplikaci vazelíny 4-5krát denně po dobu 7 dnů, poté používání fotoprotektivního prostředku s SPF nejméně 30 poté, co se odloučí stroupky, a to po dobu jednoho měsíce. Důvodem, proč dermatologové nedoporučují aplikovat sunscreen již od prvního dne po ošetření, je obava z iritační reakce. Nyní je však k dispozici i sunscreen s protizánětlivým účinkem (daným obsahem likochalkonu-A), který je účinný u rozacey a erytému obličeje a příznivě ovlivňuje i hojení ran. Dá se proto předpokládat, že by se takovýto sunscreen mohl používat již od prvního dne po omlazení kůže.

Autoři studie se rozhodli studovat, zda použití fotoprotektivního prostředku s protizánětlivým účinkem od prvního dne po provedení ošetření kůže frakčním CO₂ laserem sníží výskyt pozánětlivých hyperpigmentací. Celkem 30 pacientů ošetřili frakčním CO₂ laserem, následně ošetření bylo rozdílné na různých polovinách obličeje. Jedna byla ošetřována jen vazelínou min. 4krát denně, druhá polovina byla navíc ošetřena ráno fotoprotektivním prostředkem s širokým spektrem. Současně byly měřeny hodnoty transepidermální ztráty vody, index melaninu a index erytému, a to do doby tří měsíců po ošetření.

Výsledky: 26 pacientů dokončilo studii. Hodnoty transepidermální ztráty vody se na obou polovinách nelišily, podobně jako hodnoty indexu erytému. Statisticky významné rozdíly však byly zjištěny v hodnotách indexu melaninu za jeden týden po ošetření, na straně ošetřované fotoprotektivním prostředkem byly hodnoty indexu významně nižší. Autoři doporučují používání širokospektrého fotoprotektivního prostředku již od prvního dne po ošetření ablačním laserem jako prevenci vzniku pozánětlivých hyperpigmentací. Zároveň upozorňují na nutnost provedení rozsáhlejších studií.

WANITPHAKDEECHA, R., PHUARDCHANTUK, R., MANUSKIATTI, W. *The use of sunscreen starting on the first day after ablative fractional skin resurfacing.* JEADV, 2014, 28, p. 1522-1528.

MELANOM KŮŽE U PACIENTŮ LÉČENÝCH INHIBITORY TNF: RETROSPEKTIVNÍ STUDIE 15 PACIENTŮ

Inhibitory TNF α se využívají v léčbě zánnětlivých nemocí, jako jsou revmatoidní artritida, Crohnova nemoc a psoriáza. Zpočátku jejich užívání panovaly obavy z možnosti indukovat tumory vzhledem k protinádorovému působení TNF. Byly provedeny jak metaanalýzy randomizovaných studií, tak analýzy registrů nemocných s cílem zjistit možnost výskytu nádorů u pacientů léčených TNF α . Krátkodobé studie přinesly jen kontroverzní výsledky, dlouhodobé sledování pacientů s revmatoidní artritidou neprokázalo zvýšené riziko vzniku nádorů, ale byl popsán zvýšený výskyt nemelanomových kožních karcinomů (NMSC). V nedávné době byl pozorován zvýšený výskyt invazivně rostoucích melanomů u nemocných s revmatoidní artritidou léčenou TNF α a některé publikované kazuistiky předpokládají možnost změny chování melanomu v agresivní. Autoři studie zjišťovali, jak je to s výskytem melanomů u pacientů léčených TNF α v západní části Francie. Studovali všechny nemocné léčené TNF α , u kterých byl histo-

patologicky verifikován maligní melanom. Byli to pacienti dermatologů, revmatologů a gastroenterologů.

Výsledky: autoři odhalili melanom u 15 pacientů. Sedm pacientů mělo fototyp III, osm mělo fototyp II, nikdo nebyl v minulosti léčen UVB ani PUVA terapií. Prvních deset pacientů mělo diagnostikováno melanom po zahájení léčby TNF α v průměru za 48,7 měsíce a dva z nich zemřeli na metastázy melanomu. Jednalo se o nemocné průměrného věku 55,6 roku, muži a ženy byli zastoupeni stejně, průměrná tloušťka melanomu byla 1,8 mm dle Breslowa. Histopatologické typy melanomu byly superficiálně se šířící melanom u sedmi a nodulární u tří nemocných. Pacienti byli léčeni etanerceptem (n = 5), adalimumabem (n = 4) a infliximabem (n = 3).

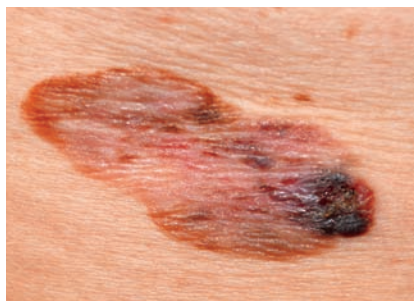
U čtyř nemocných (tři ženy a jeden muž) byl melanom v anamnéze a tito byli léčeni průměrně 10,8 měsíce, bez klinické progresse. Historie melanomu byla průměrně 99 měsíců před zahájením biologické léčby. Jednalo se o superficiálně se šířící melanom (n = 3) nebo lentigo maligna melanom (n = 1), průměrná tloušťka podle Breslowa byla 0,42 mm.

U jedné nemocné byl melanom v anamnéze (superficiálně se šířící, Breslow 0,6 mm v roce 1992), přesto byla pacientka léčena infliximabem pro revmatoidní artritidu od roku 2005. Léčba byla ukončena pro kardiální insuficienci a za 21 měsíců poté, v roce 2011, byl diagnostikován druhý superficiálně se šířící melanom, Breslow byl 1 mm.

Autoři v závěru upozorňují na fakt, že se jedná o největší studii provedenou v regionu. Připomínají, že v roce 2012 bylo ve Francii diagnostikováno celkem 11 176 případů maligního melanomu u nemocných průměrného věku 61 let. Průměrný věk nemocných s melanomy byl tedy nižší.

Autoři si jsou vědomi limitů této studie, jejího retrospektivního charakteru a způsobu získávání informací pomocí dotazníků. Doporučují, aby se všichni nemocní před zahájením léčby TNF α podrobili vyšetření dermatologem. K ověření hypotézy o agresivnějším průběhu melanomu nebo o vyšším výskytu melanomu u nemocných léčených TNF α je třeba provést velké studie.

CHABBERT, C., ADAMSKI, H., GUILLET, G., et al. *Cutaneous melanoma in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors: a retrospective series of 15 patients.* JEADV, 2014, 28, p. 1540-1544.



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



Vitiligo

Sečnicková Z.

Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 4, s. 211–220

SOUHRN

Vitiligo je získané onemocnění charakteristické poruchou pigmentace následkem selektivní ztráty funkčních melanocytů. Etiopatogeneze tohoto onemocnění není dosud zcela objasněna, nejpravděpodobnější se jeví autoimunitní původ nemoci. Vitiligo bývá asociováno s dalšími nemocemi, proto je vhodné v pravidelných intervalech pacienty sledovat a laboratorně vyšetřovat s cílem časně detekce sdružených onemocnění. I přesto, že léčba je zdlouhavá a těžce předvídatelná, je toto onemocnění léčitelné.

KLÍČOVÁ SLOVA

vitiligo • melanocyty • přidružená onemocnění • léčba

SUMMARY

Sečnickova, Z., Hercogova, J. Vitiligo

Vitiligo is an acquired disorder characterized by abnormal pigmentation due to selective loss of functional melanocytes. Aetiopathogenesis of this disease is not completely understood, the most probable origin appear to be an autoimmune causes. Vitiligo tends to be associated with other diseases. Therefore it is appropriate to monitor the patient periodically and perform laboratory tests with the aim of early detection of any associated disease. Even though the treatment is lengthy and unpredictable, vitiligo has to be considered as treatable disease.

KEY WORDS

vitiligo • melanocytes • associated disease • treatment

ÚVOD A EPIDEMIOLOGIE

Vitiligo je získaná porucha pigmentace způsobená ztrátou funkčních melanocytů. Onemocnění je charakteristické přítomností depigmentovaných makul na kůži a sliznicích, přítomná může být depigmentace vlasového porostu. Jedná se o časté onemocnění, postihuje přibližně 0,5–2 % populace, bez výraznějších rozdílů

v závislosti na etnické příslušnosti nebo pohlaví. Asi v 50 % případů se onemocnění vyskytuje před dosažením 20. roku života, do 8 let věku se nemoc objeví ve 25 % případů.⁽¹⁾

ETIOPATOGENEZE

Vitiligo je považováno za multifaktoriální onemocnění se složitou a dosud ne zcela objasněnou patogenezi. Melanin, základní kožní barvivo, je syntetizován v melanocytech epidermis a v melanocytech vlasových folikulů. Jedná se o specifické buňky s dendritickými výběžky pocházející z buněk neurální lišty. Syntéza melaninu je jedinečný a velmi komplexní metabolický proces kontrolovaný řadou genů a hormonů. U lidí se vyskytují dva typy melaninu – tmavě hnědý eumelanin a žlutočervený feomelanin, které se liší nejenom v barvě, ale také ve velikosti, tvaru a obsahu melanosomů.⁽²⁾ Základním charakteristickým znakem vitiliga je úbytek až kompletní ztráta funkčních melanocytů v bazální vrstvě epidermis a chybění melaninu v keratinocytech. Destrukce melanocytů je pravděpodobně pomalý proces s tendencí k progresi, jehož příčiny nejsou přesně známy. Vzhledem k tomu, že se vitiligo vyskytuje častěji v rodinách, existuje předpoklad, že na vzniku nemoci se mohou podílet genetické vlivy. Dědičnost je pravděpodobně polygenní a relativní riziko propuknutí nemoci pro příbuzné prvního stupně se odhaduje jako 7–10násobně vyšší.^(3,4) Velmi vzácně byla popsána autosomálně dominantní dědičnost s inkompletní penetrancí. U jednovaječných dvojčat je v případech, že jedno z nich trpí vitiligem, pravděpodobnost nemoci u druhého dvojčete 23 %.⁽⁵⁾ Kromě genetických aspektů existuje v současnosti několik teorií vysvětlujících ztrátu melanocytů:

- Autoimunitní (AI) teorie – tato teorie se v současnosti jeví jako nejpravděpodobnější v patogenezi nemoci, přičemž předpokládá podíl jak humorální, tak i buněčné imunity. Roli specifických cirkulujících protilátek proti melanocytům podporuje výsledek studií na myších, u kterých po vstříknutí séra pacienta s vitiligem dochází k rozvoji nemoci.^(6,7) Autoreaktivní CD8+ T-lymfocyty repre-

zentují v patogenezi vitiliga buněčnou složku. Aktivované T-lymfocyty byly prokázány přímo v lézích postižené kůže a také v periferní krvi pacientů. AI teorii v patogenezi vitiliga podporuje fakt, že s vitiligem je spojena řada dalších AI nemocí. Jako nejčastější jsou uváděny tyreopatie (Hashimotova tyreoiditida, Gravesova-Basedowova nemoc), dále diabetes mellitus, perniciózní anémie nebo nespecifické střevní záněty (Tab. 1).⁽⁸⁾

- Autodestruktivní teorie – opírá se o vnitřní poruchu antioxidačního systému melanocytů, vedoucí k jejich destrukci. Předpokládá se, že akumulace volných radikálů kyslíku, zejména peroxidu vodíku, vede ke zničení melanocytů. Tuto teorii zkoumaly studie, které se zabývaly měřením hladin superoxidodismutázy a katalázy v lézích zdravé kůže a kůže postižené vitiligem. Podle měření byly hladiny těchto enzymů v místech depigmentací vyšší, což podporuje určitý podíl oxidačního stresu v patogenezi nemoci.⁽⁹⁾
- Neurální teorie – vychází z pozorování, že depigmentace u pacientů s vitiligem se častěji objevuje v dermatomech, tj. oblastech kůže inervované jedním senzitivním nervem. Lze předpokládat, že uvolňování určitých chemických mediátorů z nervových zakončení může také vést k destrukci melanocytů. V kůži postižené vitiligem byly zaznamenány vazokonstrikce a vyšší potivost, což indikuje zvýšenou adrenergní aktivitu v těchto lokalizacích.

KLINICKÝ OBRAZ

Typickou klinickou manifestací vitiliga je amelanotická makula křídově bílé nebo mléčné barvy, dobře ohraničená zdravou kůží. Ohraničení skvrn bývá konvexní, léze se zvětšují centrifugálně. Skvrny mívají různou velikost – od milimetrů po centimetry. Počáteční léze se objevují na rukách, předloktích, chodidlech a na obličeji, často se nacházejí perorálně a periokulárně. Skvrny mohou být lokalizované či generalizované, což je častější.⁽¹⁰⁾ U pacientů se světlým fototypem mohou být projevy vitiliga diskrétnější a hůře rozpoznatelné. V těchto případech léze



Tab. 1 Nejčastější nemoci sdružené s vitiligem	
Onemocnění sdružená s vitiligem	Frekvence
tyreopatie	20–40 %
alopecia areata	1,3–16 %
perniciózní anémie	0,4–8 %
diabetes mellitus I. typu	2–7 %
Addisonova nemoc	0,3–2 %
AI polyendokrinní syndromy	chybí data
AI střevní záněty	chybí data
myasthenia gravis	chybí data
lupus erythematoses	chybí data

ozřejmí vyšetření Woodovou lampou. Mezi amelanotickou a zdravou kůží lze někdy detekovat přechodovou oblast hypopigmentované kůže, přičemž vzniká obraz tzv. „trichrome vitiligo“. Vzácně, zejména v časných stádiích nemoci, se na periférii depigmentovaných makul může objevovat světle růžový zánětlivý lem, někdy lehce svědící. V případech perifolikulární repigmentace je popisován obvykle tmavě hnědý odstín barvy kůže, který vytváří tzv. „quadrichrome vitiligo“. Byl popsán i případ pentachromatického vitiliga, tj. s pěti odstíny barev.⁽¹¹⁾ Modré vitiligo je charakteristické namodralým odstínem kůže postižené vitiligem. Vzniká v místech původně pozánětlivých hyperpigmentací, ve kterých se následně objevila depigmentace. Pro vitiligo je také charakteristický Koebnerův fenomén (vznik projevů v místech mechanické iritace). Vzniká například po poškrábání, spálení, ale také se může objevit po různých terapeutických zákrocích (abraze, kryalizace, excize), na což je v klinické praxi potřeba pamatovat. Depigmentace

vlasů a vlasového porostu se označuje jako polióza (poliosis).

Vitiligo lze klasifikovat do několika typů, nejčastěji se rozděluje podle rozsahu postižené kůže na:

- Lokalizované vitiligo, které postihuje jednu oblast a dále se rozděluje na:
 - fokální – je charakteristické přítomností jedné nebo více makul v rámci jedné menší oblasti;
 - segmentální – vyznačuje se přítomností jedné nebo více makul respektujících jeden dermatom (někdy mohou léze dermatom lehce přesahovat). Je nejčastějším typem vitiliga u dětí. Více než polovina pacientů se segmentálním typem vitiliga má poliózu. Tento typ nevyskytuje asociaci s dalšími AI nemocemi, na rozdíl od dalších typů vitiliga;
- mukózní – je charakteristické postižením sliznic.
- Generalizované vitiligo, které postihuje víc než jednu oblast a dále se rozděluje na:
 - akrofaciální – je typické postižením akrálních částí těla (prstů, rukou, nártů, periorificiální oblast);

- vulgární – nejčastější typ, charakteristický postižením různých částí těla;
- smíšený – kombinace dvou předchozích typů.
- Univerzální vitiligo je charakteristické postižením prakticky celého kožního krytu a je často spojené s různými endokrinopatiemi a AI nemocemi. Podle průběhu, prognózy a terapeutické odpovědi se někdy vitiligo klasifikuje pouze do dvou typů (Tab. 2):⁽¹²⁾
 - segmentální – charakteristické náhlým nástupem obvykle v mladším věku, rychle progreduje, poté se vývoj zastaví a léze perzistují beze změny dlouhou dobu (někdy celoživotně);
 - nesegmentální – zahrnuje všechny ostatní typy kromě segmentálního.

DIAGNOSTIKA

Vitiligo obvykle nečiní diagnostické potíže a většinou je klinický obraz dostačující. V případech nejasností je možné provést biopsii s histopatologickou verifikací, pro kterou je typický snížený počet nebo chybění melanocytů v bazální vrstvě epidermis a absence pigmentace keratinocytů. Dalším nálezem může být zvýšený počet Langerhansových buněk, perivaskulární a perifolikulární lymfocytární infiltráty nebo ztenčení bazální membrány. V některých případech lze v diagnostice využít vyšetření Woodovou lampou (např. rozlišení vitiliga od pityriasis versicolor, léze u vitiliga obvykle fluoreskují modře, u pityriasis versicolor žlutozeleně). Diagnózu vitiliga podporuje pozitivní rodinná anamnéza, přítomnost sdružených onemocnění (tyreopatie, perniciózní anémie, alopecia areata). Vzhledem k tomu, že vitiligo může tato onemocnění časově předcházet, je vhodné 1krát ročně provést soubor laboratorních vyšetření zaměřený na časnou detekci těchto nemocí (Tab. 3).

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

I přesto, že vitiligo je častá klinická diagnóza, v některých případech může dělat diagnostické obtíže. Spektrum nemoci v diferenciální diagnostice s vitiligem může být poměrně široké a zahrnuje jednak jiné vrozené poruchy pigmentace (albinismus, piebaldismus), ale také infekce (pityriasis versicolor) a další klinické jednotky (pityriasis alba, lichen sclerosus et atrophicus, morphea, hypomelanosis guttata idiopatica, leukoderma pozánětlivá nebo z exogenních příčin). Nemoci a klinické rozdíly jsou znázorněny v Tab. 4.

Tab. 2 Porovnání klinické manifestace segmentálního a nesegmentálního vitiliga		
	Nesegmentální vitiligo	Segmentální vitiligo
nástup	pozdní	dětský věk
vývoj nemoci	trvale progresivní	rychlá progresse na začátku, poté stabilizace
postižení vlasové krajiny	vlasý postižené později	vlasý postižené na začátku nemoci
rodinná anamnéza	častěji pozitivní	obvykle negativní
sdružené AI nemoci	často	méně časté



Tab. 3 Laboratorní vyšetření u pacientů s vitiligem	
Onemocnění	Laboratorní vyšetření
tyreopatie	TSH, event. anti TPO, anti TG
perniciózní anémie	krevní obraz, Hb
diabetes mellitus	glykémie, event. oGTT a specifické protilátky
ostatní AI onemocnění	ANA, ENA, ANCA, anti ds DNA

VITILIGO – ASOCIOVANÉ NEMOCI

OČNÍ POSTIŽENÍ

Uvea a pigmentový epitel sítnice obsahují pigmentové buňky. Abnormality cévnatky jsou popsány až u 30 % pacientů a vady duhovky byly hlášeny přibližně u 5 % pacientů s vitiligem. Exoftalmus se může rozvinout v rámci Gravesovy-Basedowovy nemoci. Uveitida je nejvýznamnější oční abnormalita spojená s vitiligem. Nejzávažnější forma uveitidy je pozorována v rámci Vogt-Koyanagi-Harada syndromu. Tento syndrom je charakterizován přítomností vitiliga, uveitidy, aseptické meningitidy, dysakuze, tinitu, poliózy a alopecie. Alezzandrinio syndrom je velmi vzácné

onemocnění, které zahrnuje vitiligo v oblasti obličeje, poliózu, hluchotu a unilaterální degenerativní změny retiny. I když se barva duhovky u pacientů s vitiligem obvykle nemění, depigmentované oblasti pigmentového epitelu retiny a cévnatky se mohou objevit až u 40 % pacientů s vitiligem.⁽¹³⁾

POSTIŽENÍ SLUCHU

Membranózní labyrint vnitřního ucha taktéž obsahuje melanocyty, přičemž nejintenzivnější pigmentace je přítomna v oblasti scala vestibuli. Vzhledem k tomu, že u vitiliga mohou být postiženy také melanocyty vnitřního ucha, mohou se u pacientů objevit dysakuze. Několik studií popsalo rodinný výskyt vitiliga spojeného

se sluchovými abnormalitami a zhoršení sluchu až u 16 % pacientů s vitiligem mladších než 40 let.^(14, 15)

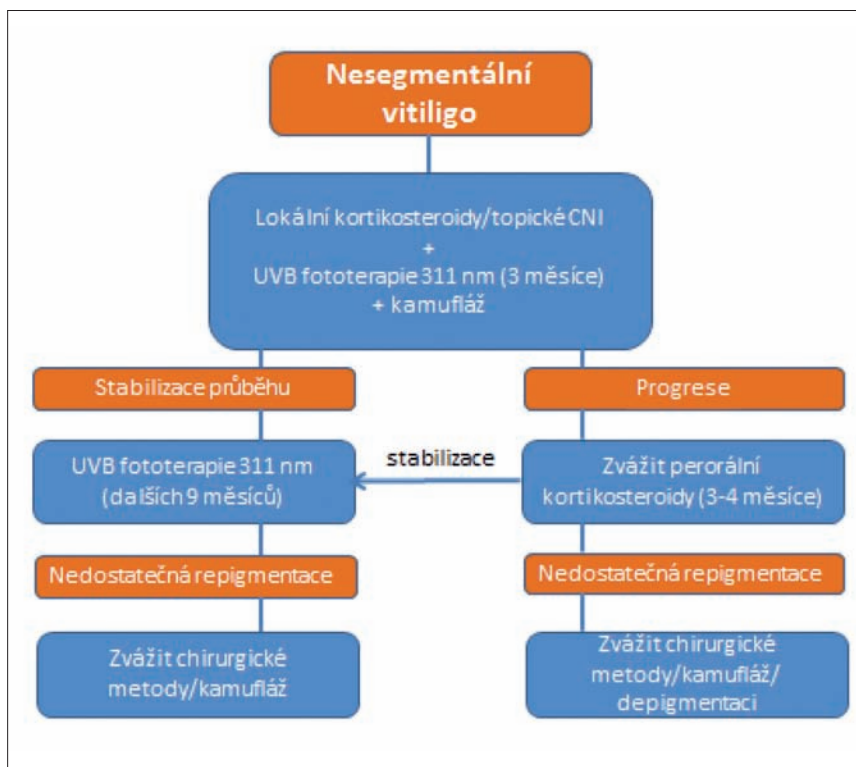
ASOCIOVANÉ AI NEMOCI

Vitiligo je onemocnění často asociované s dalšími AI nemocemi, zejména s poruchami štítné žlázy, které se uvádí až u 40 % pacientů. Častěji se vyskytují zejména Hashimotova tyreoiditida a Gravesova-Basedowova nemoc, přičemž vitiligo obvykle těmto tyreopatiím předchází. Významně vyšší výskyt dysfunkce štítné žlázy byl zjištěn u pacientů s nesegmentálním vitiligem. Společně s vitiligem se kromě tyreopatií vyskytují častěji například perniciozní anémie, diabetes mellitus I. typu, nespecifické střevní záněty, Addisonova nemoc nebo AI polyendokrinní syndromy. Z kožních onemocnění se s vyšší frekvencí u pacientů s vitiligem mohou objevit alopecie areata, lupus erythematoses, psoriáza, Suttonův névus nebo lichen planus (Tab. 1)

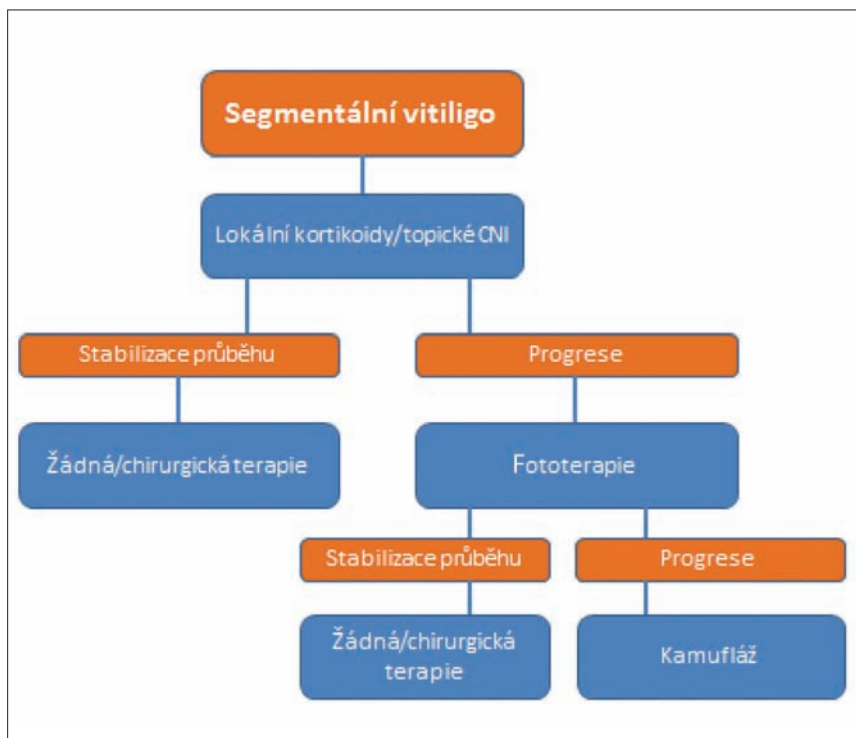
MELANOM A NEMELANOMOVÉ KOŽNÍ NÁDORY

Výsledky nedávných klinických studií a genetické poznatky naznačují u pacientů s vitiligem nižší náchylnost ke vzniku melanomu v porovnání s běžnou populací. Nemelanomové nádory kůže (NMSC) byly rovněž zkoumány, ale výsledky studií jsou rozporuplné. Podle studie Paradisi et al. byl na vzorci více než 10 000 pacientů s vitiligem potvrzen nižší výskyt kožních malignit, a to i přes fakt, že tyto pacienti jsou častěji vystavováni UV záření v rámci léčebné fototerapie.⁽¹⁶⁾ Podle jiné studie bylo toto riziko dokonce kvantifikováno jako trojnásobně nižší, a to jak pro melanom, tak i pro NMSC. Opět se nepotvrdila vyšší prevalence těchto nádorů v závislosti na fototerapii (UVB 311 nm a PUVA).⁽¹⁷⁾ Depigmentace podobná vitiligu se může objevit také u pacientů s melanomem. Patofyziologický mechanismus tohoto procesu není dosud zcela znám, ale nejpravděpodobněji se jedná o imunitní reakci namířenou proti s melanomem asociovaným antigenům, které jsou současně exprimovány v buňkách melanomu i normálních melanocytech (například MART-1, tyrozináza GP100, tyrozináza-asociované proteiny 1 a 2).⁽¹⁸⁾ Tato zkřížená imunitní reaktivita může vést k destrukci nádorových buněk a zároveň normálních melanocytů, což nakonec vede ke vzniku vitiliga. I když mechanismus není přesně objasněn, zdá se, že dostupné údaje podporují hypotézu o T-lymfocytech závislé imunitní odpovědi.^(19, 20)

Tab. 4 Diferenciální diagnostika vitiliga a jiných nemocí	
Onemocnění	Klinické a diagnostické rozdíly
Vrozená	
albinismus	AR dědičný defekt tyrozinázy, bílá kůže a vlasy, červené nebo světlemodré oči
piebaldismus	AD dědičná porucha migrace melanoblastů, depigmentované makuly na čele, trupu, končetinách a bílý pramen vlasů nad čelem (patognomický)
tuberózní skleróza	stabilní bílé skvrny, téměř čistě bílé, v rámci AD fakomatózy s postižením CNS, mentální retardací, angiofibromy
Získaná	
pityriasis alba	neostře ohraničené léze, deskvamace, anamnéza atopické dermatitidy
pityriasis versicolor	horní partie trupu, hyperhidróza, červenohnědé makuly před depigmentací, vyšetření Woodovou lampou
lichen sclerosus et atrophicus	kůže lesklá, zvrátněná, neostře ohraničená
morphea	kůže palpačně tužší, na periférii někdy zánětlivý lem
hypomelanosus guttata idiopatica	věk nad 50 let, oválné depigmentované makuly s atrofickým povrchem, předloktí a bérce, nepostiženy krk a obličej
leukoderma	anamnéza působení fyzikální nebo chemické noxy, event. zánětlivé onemocnění v anamnéze (psoriáza, lupus erythematoses, lues, lepra)



Obr. 1 Doporučený postup pro léčbu nesegmentálního vitiliga
Podle: <http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/algorithm.pdf>



Obr. 2 Doporučený postup pro léčbu segmentálního vitiliga
Podle: <http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/algorithm.pdf>

TERAPIE

Vitiligo je onemocněním terapeuticky náročným s těžce předvídatelným průběhem, přičemž odpověď na léčbu je velmi individuální. Bez léčby má toto onemocnění obvykle progresivní charakter, i když spontánní repigmentace byla popsána asi v 10-20 % případů. Z léčebného hlediska je rozdíl mezi segmentálním a nesegmentálním vitiligem (Obr. 1, 2). Segmentální vitiligo má rychlý nástup, spíše vleklý průběh, bez výraznějších změn během 1. roku trvání nemoci. Nesegmentální typ je nepředvídatelný, bez léčby obvykle progresivní, s epizodami exacerbací. Obecně nejhorší terapeutická odpověď bývá na akrálních částech těla. Při posuzování pacienta s vitiligem a navrhování terapie je důležité zvážit věk, preexistující onemocnění, zejména AI, současnou medikaci, rozsah, stupeň a aktivitu nemoci.

Vzhledem k tomu, že onemocnění má zdlouhavý a těžce odhadnutelný průběh, je potřeba patřičnou část péče věnovat edukaci pacientů. Častěji se může objevit frustrace z neúspěchu terapie, psychická zátěž je součástí této nemoci. Také je před zahájením terapie nutné pacienty informovat, že některé formy léčby nejsou pro vitiligo licencovány a lék může být předepsán pouze „off-label“.⁽²¹⁾ Léčebné metody můžeme rozdělit na lokální a celkové.

LOKÁLNÍ TERAPIE

Lokální kortikosteroidy

Topické kortikoidy se používají v léčbě vitiliga od 50. let minulého století pro jejich protizánětlivý a imunomodulační efekt. Až 75% úspěšnost repigmentace je popsána v případech aplikace na osluněné partii těla (obličej, krk), v případě, že se jedná o čerstvé léze a tmavší kůži.⁽²²⁾ Akrální lokalizace repigmentují špatně. V praxi se používají topické kortikosteroidy III. a IV. třídy (mometazon, klobetazon), doporučena je aplikace jak u dětí, tak u dospělých 1krát denně na léze mimo obličej po dobu maximálně tří měsíců, nebo s aplikací ob den po dobu 6 měsíců. Systémová absorpce může být problémem v případech postižení velkých oblastí kožního krytu, s tenkou kůží a v případě dětských pacientů. V těchto případech jsou preferovány kortikosteroidy se zanedbatelnými systémovými účinky, například mometazonfuroát nebo metylprednizolon aceponát.

Topické imunomodulátory

Kalcineurinové inhibitory (CNI) se v léčbě vitiliga používají od roku 2002, především v lokalizacích, kde je prolongovaná apli-



kace kortikosteroidů kontraindikována. Takrolimus a pimekrolimus jsou topické imunomodulační látky, které inhibují kalcineurinu ovlivňují aktivaci a maturaci T-lymfocytů, a dále inhibují produkci různých cytokinů, zejména TNF-alfa. Příznivý léčebný efekt byl popsán u dospělých i u dětí, zejména v oblasti hlavy a krku. Kombinace s expozicí UV záření během terapie CNI vykazuje synergický účinek.⁽²³⁾ Horší výsledky v léčebném efektu mají oblasti chráněné před UV zářením nebo oblasti nad kloubními prominencemi. V porovnání s kortikosteroidy (klobetazonem) je efekt lokálních CNI zcela porovnatelný.^(24, 25) Při porovnání takrolimu vs. pimekrolimu s monoterapií Lotti et al. potvrdili o něco vyšší terapeutickou odpověď ve prospěch takrolimu (61 % vs. 54,6 %).⁽²⁶⁾ Nejčastější vedlejší účinky aplikace topických CNI se objevují v prvních dnech aplikace v podobě pálení, svědění a erytému. Doporučován frekvence aplikace je 2krát denně po dobu 6 měsíců, v případě příznivého efektu lze pokračovat do 12 měsíců. Během aplikace se doporučuje expozice dennímu UV záření. V České republice jsou lokální CNI v léčbě vitiliga považovány za „off label“ indikaci a nejsou zatím na tuto diagnózu hrazeny zdravotní pojišťovnou.

5-fluorouracil

Několik studií popisuje příznivý efekt intradermální aplikace 5-fluorouracilu (50 mg/ml, 1 aplikace 0,01–0,02 ml) v kombinaci s následnou UVB fototerapií 311 nm v léčbě nesegmentálního vitiliga. 5-fluorouracil byl aplikován ve dvoutýdenních intervalech po dobu čtyř měsíců, bez výraznějších vedlejších účinků. Problémovými zůstávají akralní partie těla, kde byla repigmentace nedostatečná.⁽²⁷⁾ Efekt působení 5-fluorouracilu lze potencovat předchozí laserovou ablací.⁽²⁸⁾

FOTOTERAPIE

Fotochemoterapie – PUVA

PUVA fotochemoterapie kombinuje účinek psoralenu a UVA záření (320–340 nm). Psoralen může být aplikován lokálně (roztoky, krémy, koupele) nebo systémově (perorálně, 8-metoxypsoralen, 0,6 až 0,8 mg/kg). PUVA-indukovaná stimulace melanogeneze zahrnuje konjugaci psoralenu s DNA melanocytů, s následnou proliferací melanocytů, zvýšenou tvorbou melaninu, transferem melanosomů do keratinocytů a aktivací a zvýšenou syntézou tyrozinázy přes stimulaci cAMP.⁽²⁹⁾ Repigmentace je popsána u 70–80 % pacientů, ale kompletní repigmentace pouze

u 20 %. Nedoporučuje se u dětí do 10–12 let. PUVA terapii lze v současnosti doporučit k léčbě dospělých pacientů s generalizovaným vitiligem jako metodu 2. volby, zejména pro vyšší riziko vzniku NMSC. Aby se dosáhlo maximální repigmentace, délka terapií se doporučuje alespoň 12–24 měsíců. V porovnání s UVB fototerapií má nižší účinnost a vyšší riziko nežádoucích účinků.

Fotochemoterapie – KUVA

Další alternativou fotochemoterapie v léčbě vitiliga je tzv. KUVA, která využívá jako fotosenzibilizátor khellin, furanchrom získávaný z rostliny *Amni visnaga*. Hlavní výhodou oproti PUVA terapii je možnost domácí terapie s využitím denního světla. Frekvence aplikací je individuální, lze ji využívat až 1krát denně. Khellin se užívá celkově v dávce 100 mg dvě hodiny před fototerapií (UVA nebo přirozené denní světlo). Aplikace je možná také ve formě krémů. V současnosti se v léčbě vitiliga využívá v některých slunečních krajinách po dobu přirozeného slunečního světla, ve většině krajin je od ní ale upouštěno. V porovnání s PUVA terapií se jeví stejně efektivní, hlavní limitací širšího využití je zejména vysoké riziko hepatotoxicity (30 % případů).⁽³⁰⁾

Úzkopásmové UVB záření (311 nm)

Zavedení úzkopásmového UVB záření (311 nm) do praxe v 80. letech 20. století znamenalo výrazný posun v léčbě vitiliga i dalších nemocí. V současnosti představuje UVB záření 311 nm metodu první volby v léčbě generalizovaného vitiliga. V porovnání s PUVA terapií je stejně efektivní a má méně nežádoucích účinků. Pro dosažení optimálního efektu je nezbytné dodržování vhodného dávkování záření. Pacienti s vitiligem je nutné považovat za pacienty s fototypem I, u kterých by iniciální dávky UVB záření neměly překračovat 150–250 mJ/cm². Nejčastějším nežádoucím účinkem je erytém, pálení nebo svědění v místech aplikace. Kromě komorové UVB fototerapie nebo paravanu lze s výhodou u vitiliga využít fokusovanou fototerapii, cílenou pouze na postižené oblasti kůže. Frekvence aplikací se doporučuje 2–3krát týdně bez přerušování, dokud repigmentace pokračuje. Pokud jde o délku terapie, neexistuje jednotný konsenzus. V případě, že se neobjeví žádné známky depigmentace, doporučuje většina autorů léčbu UVB 311 nm po třech měsících ukončit. Při částečném efektu se doporučuje pokračovat po dobu 6 měsíců. V případě, že pigmentace i po 6 měsících pokračuje, lze fototerapii UVB 311 nm prodloužit na 1–2 roky.

Zvýšenou pozornost je nutné věnovat UVB fototerapii u dětí vzhledem k tomu, že data zabývající se bezpečností této metody u nich jsou limitována.⁽³¹⁾

Excimerové světlo/laser (308 nm)

Excimerový laser využívá ke své funkci excitovaných dimerů. Jde o nestabilní molekuly, které vznikají jen na přechodnou dobu v důsledku vzájemného působení excitovaného atomu (nebo excitované molekuly) a atomu (molekuly) v základním stavu. Ultrafialové záření z excimerového laseru je velmi dobře absorbováno organickými sloučeninami a biologickými látkami. Hlavní výhodou využití excimerového laseru je možnost selektivní léčby pouze postižených ploch, přičemž okolní zdravá kůže je ušetřena. V porovnání s UVB terapií je repigmentace rychlejší, s potřebou nižšího počtu aplikací k dosažení stejného léčebného efektu.⁽³⁰⁾ Nejlepších výsledků je dosahováno v léčbě centrálních oblastí těla, jako jsou obličej, krk a trup, a to v režimu ošetření 3krát týdně. S výhodou menšího počtu potřebných ošetření lze tuto metodu využít u dětských pacientů.

SYSTÉMOVÁ TERAPIE

Perorální kortikosteroidy

Ačkoli efekt lokálních kortikosteroidů je v literatuře dobře zdokumentován, studii podporujících efekt systémové kortikosteroidní terapie v léčbě vitiliga není mnoho. Limitující pro jejich rozšířenější použití je zejména častý výskyt nežádoucích účinků (nárůst hmotnosti, akné, poruchy menstruačního cyklu, agitovanost, hypertrichóza, dyspeptické obtíže). Ve studiích dosud provedených s použitím betametazonu a dexametazonu perorálně bylo repigmentace dosaženo u 80 % případů, ale u žádného z nich nedošlo k repigmentaci kompletní.^(32, 33) Obecně platí, že systémové podávání kortikosteroidů nezlepšuje repigmentaci stabilního vitiliga. Za zvýšení v případech rychle progredujícího vitiliga stojí tzv. víkendová terapie dexametazonem v iniciální dávce 2,5 mg/den (s postupným navyšováním cca do 10 mg/den). Optimální délka léčby je 3–6 měsíců. Benefit kombinace s fototerapií zatím nebyl jednoznačně prokázán.

Další imunosupresiva

V léčbě vitiliga byla kromě kortikosteroidů zkoušena i jiná imunosupresiva. Cyklofosamid (2krát 50 mg/den) měl částečný repigmentační účinek, z nežádoucích účinků se objevily ztráta vlasů, cytopenie nebo nauzea.⁽³⁴⁾ Žádná nebo velmi diskrétní repigmentace byla zazna-



Tab. 5 Kombinované možnosti terapie vitiliga

Kombinace metod	Výhody	Délka kombinované terapie
lokální kortikosteroidy + UVB	snížení kumulativní dávky UVB	3 měsíce
lokální CNI + UVB	rychlejší nástup repigmentace	zatím neomezena, chybí data o potenciální kancerogenitě
chirurgické metody + UVB/PUVA	rychlejší nástup repigmentace	první 3-4 týdny po zákroku
antioxidanty + fototerapie	snížení nežádoucích účinků fototerapie	chybí data
deriváty vitamínu D + fototerapie	nedoporučuje se	-

menána u pacientů léčených cyklosporinem.⁽³⁵⁾ Etanercept neprokázal žádný repigmentační účinek, o něco lepších výsledků bylo dosaženo při použití infliximabu.^(36, 37) Dosud neexistuje žádné doporučení týkající se využití jiných imunosupresiv kromě kortikosteroidů v léčbě vitiliga.

ANTIOXIDANTY

Přítomnost buněčného oxidačního stresu během progresu vitiliga je dobře zdokumentována. Pseudokataláza, vitamíny C a E, *Polypodium leucotomos* nebo *Ginkgo biloba* se mohou užívat samostatně nebo v kombinaci s fototerapií, kde s výhodou snižují míru oxidačního stresu způsobenou zářením. Další výhodou užívání je nízké riziko nežádoucích účinků.

CHIRURGICKÉ METODY

Chirurgické metody mají v léčbě vitiliga za cíl nahradit chybějící melanocyty v depigmentovaných oblastech kůže melanocyty získanými z normálně pigmentovaných autologních odběrových míst. Některé typy transplantací melanocytů mohou být prováděny v lokální anestézii ambulantně. Nicméně, transplantace rozsáhlých oblastí kůže vyžadují celkovou anestezii a plně vybavený operační sál. Existuje několik technik:

- grafting - nejjednodušší a finančně nej přijatelnější metoda, ale nevhodná pro velké oblasti s nízkým stupněm depigmentace;
- „epidermal blister grafting“ - s přenosem epidermálních štěpů pomocí vytvoření puchýře (kryoterapií nebo vakuovým zařízením), časově náročná, nevhodná pro velké oblasti;
- ultratenké řezy epidermis - technicky náročné, ale s možností léčby rozsáhlejších oblastí;

- buněčné štěpy - pozůstávají z autologní suspenze bazální vrstvy epidermis obsahující melanocyty a keratinocyty. Metoda vyžaduje kvalitní laboratorní zařízení pro zpracování buněk a vyškolený personál. Za splnění těchto předpokladů je buněčná suspenze připravena za méně než jednu hodinu;

- transplantáty kultivovaných melanocytů - *in vitro* metoda vyžadující kvalifikovaný personál, časově náročná.

Z nežádoucích účinků se mohou objevit jizvení, zejména v dárcovské lokalitě (grafting), přechodné nebo trvalé hypopigmentace, hypertrofické jizvy (při využití ultra tenkých řezů epidermis). Posuny pigmentace jsou rizikem i při tvorbě puchýřů u blister graftingu. Obecně lze chirurgické metody doporučit pro pacienty se segmentálním vitiligem, bez známek progresu za poslední dva roky, bez přítomnosti Koebnerova fenoménu, v případech, že byly vyčerpány jiné možnosti terapie. Pro dosažení lepšího efektu lze tyto metody kombinovat s fototerapií. Pacienta je nutné upozornit na možnou recidivu onemocnění.

KOMBINOVANÉ METODY

Kombinací předchozích léčebných postupů lze dosáhnout časnějšího nástupu repigmentace, zvýšit efektivitu a omezit riziko potenciálních nežádoucích účinků jednotlivých metod. Typy jednotlivých kombinací jsou znázorněny v Tab. 5.

DALŠÍ METODY

Kamufláž

Vzhledem k možnému nepříznivému dopadu nemoci na sebevědomí pacienta jsou maskovací techniky důležitou součástí léčby. Existuje několik způsobů, jak zakrýt malé i větší okrsy depigmen-

tované kůže. Samoopalovací prostředky (ve formě gelů, krémů, sprejů, mlék) dodají kůži přirozený odstín, trvající cca 3-5 dnů. Vyžadují pravidelnou a pečlivou aplikaci, s výhodou lze použít kvalitní voděodolné prostředky, které mají trvalejší efekt a nebarví oblečení. Pigmentované krycí krémy jsou lehké, snadno použitelné, a téměř vždy bez parfemace. Jejich voděodolnost umožňuje kontakt s vodou během sprchování nebo plavání. Pro deltrvající efekt je možné použít fixační sprej. Nezbytnou součástí používání těchto přípravků je kvalitní a šetrné večerní odličení, abychom předešli možné koebnerizaci. Kosmetické tetování lze zvážit při depigmentaci rtů nebo prsních bradavek.

Depigmentace

U pacientů s univerzálním vitiligem refrakterním k léčbě lze zvážit depigmentaci jako léčebnou metodu. V praxi se využívá monobenzon (4-(benzyloxy) fenol), který způsobuje ireverzibilní depigmentaci kůže. Vhodnými kandidáty jsou buď pacienti s tmavým fototypem (V-VI), nebo naopak s velmi světlým (I-II). Látka se nanáší ve formě 20% krému na pigmentované oblasti 2-3krát denně. Během působení je vhodné omezit expozici UV záření. Depigmentace je obvykle dosaženo v průběhu 1-4 měsíců; pokud se efekt do čtyř měsíců nedostaví, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud se požadovaná depigmentace objeví, vhodná je udržovací léčba monobenzonem 2krát týdně. Z vedlejších účinků byly popsány pálení a svědění lézí. Jako alternativu k chemické depigmentaci lze z fyzikálních metod použít rubinový laser 755 nm, buď samostatně, nebo v kombinaci s metoxyfenolem. Jako levná a nenáročná metoda vedoucí k depigmentaci byla popsána i kryoterapie, ale pro vysoké riziko jizvení není v běžné praxi používána.

Psychologická péče

Vitiligo je častá porucha pigmentace, která sice nezpůsobuje tělesné postižení, nicméně pacienti mohou pociťovat variabilní stupeň psychosociálního znehodnocení.⁽³⁶⁾ Depigmentace působí negativní dopad na pacientův vzhled a sebevědomí. Výskyt psychických obtíží ve spojitosti s vitiligem se pohybuje od 25-30 % v západní Evropě, převážně u pacientů světlé pleti, a u 56-75 % pacientů v Indii, s převahou tmavé pleti.^(38, 39) Subjektivní hodnocení psychologického dopadu nemoci by mělo být zahrnuto jako součást hodnocení závažnosti onemocnění. V současnosti lze využít k posouzení psychického dopadu i dotazníky týkající se kvality života pacien-



tů s vitiligem (DLQI). V případě potřeby je možná psychologická, event. psychiatrická intervence.

ZÁVĚR

Vitiligo je onemocnění charakteristické poruchou pigmentace následkem ztráty funkčních melanocytů. Vzhledem k tomu, že bývá asociováno s dalšími nemocemi, je vhodné v pravidelných intervalech pacienty sledovat a laboratorně vyšetřovat s cílem časně detekce sdružených onemocnění. Důležitou součástí terapie pacientů s vitiligem jsou psychologická podpora a péče. I přesto, že léčba je zdlouhavá a těžce předvídatelná, je toto onemocnění léčitelné a v budoucnosti lze očekávat další nové terapeutické možnosti. Zajímavá je například problematika korelace sérových koncentrací vitamínu D a závažnosti vitiliga, které se v poslední době věnuje hodně pozornosti. Podle dosavadních výsledků se zdá, že vitamín D nemá vliv na průběh vitiliga, ale jeho nízké koncentrace mohou predikovat vznik autoimunitních onemocnění.⁽⁴⁰⁾ V budoucnosti lze předpokládat v léčbě vitiliga testování dalších imunosupresivních léků (metotrexát) nebo využití melanotropního hormonu. Recentní studie se zabývají možností využití prekurzorů melanocytů ve vlasových folikulech a ovlivnění jejich migrace do epidermis. Novým příslibem v repigmentaci se zdají být i He-Ne laser, prostaglandin E2 nebo další zdokonalované chirurgické technik.^(41, 42)

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

Literatura

1. HALDER, RM., GRIMES, PE., COWAN, CA., et al. *Childhood vitiligo*. J Am Acad Dermatol, 1987, 16, p. 948–954.
2. SLOMINSKI, A., TOBIN, DJ., SHIBAHARA, S., WORTSMAN, J. *Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation*. Physiol Rev, 2004, 84, p. 1155–228.
3. BHATIA, PS., MOHAN, L., PANDEY, ON., et al. *Genetic nature of vitiligo*. J Dermatol Sci, 1992, 4, p. 180–184.
4. NATH, SK., MAJUMDER, PP., NORDLUND, JJ. *Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross – validated*. Am J Hum Genet, 1994, 55, p. 981–990.
5. CZAJKOWSKI, R., MĘCIŃSKA-JUNDZIŁŁ, K. *Current aspects of vitiligo genetics*. Postepy Dermatol Alergol, 2014, 31, p. 247–255.
6. TOUSSAINT, S., KAMINO, H. *Noninfectious pa-*

pular and squamous diseases. In ELDER, DE (Ed.), *Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1997, p. 154–155.

7. SCHALLREUTER, KU., WOOD, JM., PITTELKOW, MR., et al. *Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin*. Science, 1994, 263, p. 1444–1446.
8. VAN GEEL, N., SPEECKAERT, M., BROCHEZ, L., et al. *Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases*. J Eur Acad Dermatol Venerol, 2014, 28, p. 741–746.
9. SRAVANI, PV., BABU, NK., GOPAL, KV., et al. *Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin*. Indian J Dermatol Venerol Leprol, 2009, 75, p. 268–271.
10. AMIRI, A., HERCOGOVÁ, J. *Vitiligo*. Postgraduální medicína, 2010, 8, s. 894.
11. KOVACS, SO. *Vitiligo*. J Am Acad Dermatol, 1998, 38, p. 647–666.
12. HANN, SK. *Clinical variants of vitiligo*. In LOTTI, T., HERCOGOVA, J., (Eds), *Vitiligo: Problems and Solutions*. New York : NY: Marcel Dekker, 2004, p. 159–173.
13. ORTONNE, J. *Vitiligo and other disorders of Hypopigmentation*. In BOLOGNIA, J., JORIZZO, J., RAPINI, R., (Eds), *Dermatology*. Vol. 1, 2nd, Spain : Elsevier, 2008, p. 65.
14. AYDOGAN, K., TURAN, OF., ONART, S., et al. *Audiological abnormalities in patients with vitiligo*. Clin Exp Dermatol, 2006, 31, p. 110–113.
15. ARDIÇ, FN., AKTAN, S., KARA, CO., SANLI, B. *High-frequency hearing and reflex latency in patients with pigment disorder*. Am J Otolaryngol, 1998, 19, p. 365–369.
16. PARADISI, A., TABOLLI, S., DIDONA, B., et al. *Markedly reduced incidence of melanoma and non-melanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo*. J Am Acad Dermatol, 2014, Sep 19. [Epub ahead of print].
17. TEULINGS, HE., OVERKAMP, M., CEYLAN, E., et al. *Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners*. Br J Dermatol, 2013, 168, p. 162–171.
18. BOASBERG, P., HOON, D., PIRO, L., et al. *Enhanced survival associated with vitiligo expression during maintenance biotherapy for metastatic melanoma*. J Invest Dermatol, 2006, 126, p. 2658–2663.
19. GARBELLI, S., MANTONVANI, S., PALERMO, B., et al. *Melanocyte-specific cytotoxic T cell responses in vitiligo: the effective variant of melanoma immunity?* Pigment Cell Res, 2005, 18, p. 234–242.
20. LUITEN, RM., KUETER, EW., GALLEE, MP., et al. *Immunogenicity, including vitiligo, and feasibility of vaccination with autologous GM-CSF-transduced tumor cell in metastatic melanoma patients*. J Clin Oncol, 2005, 23, p. 8978–8991.
21. WHITTON, ME., PINART, M., BATCHELOR, J., LUSHEY, C., LEONARDI-BEE, J., GONZALES, U. *Interventions for vitiligo*. Cochrane Database of Systematic reviews, 2010, Issue 1, Art. No.: CD003263.

22. SCHAFFER, JV., BOLOGNIA, JL. *The treatment of hypopigmentation in children*. Clin Dermatol, 2003, 21, p. 296–310.
23. OSTOVARI, N., PASSERON, T., LACOUR, JP., ORTONNE, JP. *Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure*. Arch Dermatol, 2006, 142, p. 252–253.
24. HO, N., POPE, E., WEINSTEIN, M., GREENBERG, S., et al. *A double-blind randomized placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% versus clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo*. Br J Dermatol, 2011 Apr 1. [Epub ahead of print].
25. COSKUN, B., SARAL, Y., TURGUT, D. *Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo*. Eur J Dermatol, 2005, 15, p. 88–91.
26. LOTTI, T., BUGGIANI, G., TROIANO, M., et al. *Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects*. Dermatol Ther, 2008, 21, S20–S26.
27. ABD EL-SAMAD, Z., SHAABAN, D. *Treatment of localized non-segmental vitiligo with intradermal 5-fluorouracil injection combined with narrow-band ultraviolet B: a preliminary study*. J Dermatolog Treat, 2012, 23, p. 443–8. Epub 2011, Jul 24.
28. ANBAR, TS., WESTERHOF, W., ABDEL-RAHMAN, AT., EWIS, AA., EL-KHAYYAT, MA. *Effect of one session of ER: YAG laser ablation plus topical 5Fluorouracil on the outcome of short-term NB-UVB phototherapy in the treatment of non-segmental vitiligo: a left-right comparative study*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2008, 24, p. 322–329.
29. CARRASCOSA, JM., GARDEAZABAL, J., PEREZ-TERRIO, LS., et al. *Consensus document on phototherapy: PUVA therapy and narrow-band UVB therapy*. Actas Dermosifiliogr, 2005, 96, p. 635–658.
30. <http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/Guideline-on-Vitiligo.pdf>
31. LOTTI, T., HERCOGOVÁ, J. *Vitiligo: Problems and Solutions*. New York : Marcel Dekker, 2004, 619 p., ISBN 0-8247-4305-9.
32. PASRICHA, JS., KHAITAN, BK. *Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease*. Int J Dermatol, 1993, 32, p. 753–757.
33. RADAKOVIC-FIJAN, S., FIRNSINN-FRIEDL, AM., HONIGSMANN, H., et al. *Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo*. J Am Acad Dermatol, 2001, 44, p. 814–817.
34. GOKHALE, BB. *Cyclophosphamide and vitiligo*. Int J Dermatol, 1979, 18, p. 92.
35. GUPTA, AK., ELLIS, CN., NICKOLOFF, BJ., et al. *Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis*. Arch Dermatol, 1990, 126, p. 339–350.
36. RIGOPOULOS, D., GREGORIOU, S., LARIOS, G., et al. *Etanercept in the treatment of vitiligo*. Dermatology, 2007, 215, p. 84–85.



- 37. SMITH, DI., HEFFERNAN, MP.** *Vitiligo after the resolution of psoriatic plaques during treatment with adalimumab.* J Am Acad Dermatol, 2008, 58, S50–S51.
- 38. LINTHORST HOMAN, MW., SPULS, PI., DE KORTE, J., et al.** *The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life.* J Am Acad Dermatol, 2009, 61, p. 411–420.
- 39. KOSTOPOLOU, P., JOUARY, T., QUINTARD, B., et al.** *Objective vs. subjective factors in the psychological impact of vitiligo: the experience from a French referral centre.* Br J Dermatol, 2009, 161, p. 128–133.
- 40. SILVERBERG, JI., SILVERBERG, AI., MALKA, E., SILVERBERG, NB.** *A Pilot Study Assessing the Role of 25 Hydroxy Vitamin D Levels in Patients With Vitiligo Vulgaris.* J Am Acad Dermatol, 2010, 62, p. 937–941.
- 41. LAN, CC., WU, CS., CHIOU, MH., et al.** *Low-energy helium-neon laser induces locomotion of the immature melanoblasts and promotes melanogenesis of the more differentiated melanoblasts: recapitulation of vitiligo repigmentation in vitro.* J Invest Dermatol, 2006, 126, p. 2119–2126.
- 42. TAKAHASHI, K., TANABE, K., OHNUKI, M.** *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors.* Cell, 2007, 131, p. 861–872.

MUDr. Zuzana Sečnicková, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
e-mail: z.secnikova@gmail.com

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



Vitiligo v různých lokalizacích



Diferenciální diagnostika vitiliga



pityriasis versicolor



pozánětlivé hypopigmentace



morphea



pozánětlivé hypopigmentace



lichen sclerosus et atrophicus



Liečba pemfigu intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIg)

Švecová D.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 4, s. 221–223

SÚHRN

Intravenózne imunoglobulíny (IVIg) predstavujú biologickú liečbu obsahujúcu intaktné molekuly IgG s podskupinami IgG zodpovedajúcimi normálnemu pomeru zdravých jedincov. Získavajú sa z objemu plazmy 3000–10 000 darcov- dobrovoľníkov. Podliehajú dôkladnému screeningu proti vírusovým infekciám. Primárne sa používajú na liečbu primárnej a sekundárnej imunodeficiencie. Môžu sa použiť na liečbu terapeuticky ťažko zvládnuteľných dermatologických diagnóz, ako je toxická epidermálna nekrolýza, autoimunitné dermatózy (dermatomyozitída, lupus erythematosus, autoimunitné bulózne dermatózy, rôzne vaskulitídy), vrátane pemphigus vulgaris. Mechanizmus aktivity zahŕňa komplex účinkov zasahujúcich viaceré stupne vrodenej aj získanej imunity, ktoré nie sú presne známe. V liečbe pemfigu majú okamžitý účinok s výborným vplyvom na kožné lézie, a slizničné lézie. Podávajú sa v dávke 2 g/kg telesnej hmotnosti, rozdelené do 3–5 intravenózných aplikácií. Podávajú sa v 3 a viacerých cykloch v 4týždňových intervaloch v závislosti od klinického nálezu. Sú liekom 2. voľby. Majú kortikosteroidy šetriaci účinok a dlhodobý imunomodulačný účinok.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

intravenózne imunoglobulíny • IgG • autoimunitné bulózne dermatózy • pemfigus vulgaris • imunomodulačná liečba

SUMMARY

Svecova, D. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin (IVIg)

Intravenous immunoglobulins (IVIg) is a biological agent that contains intact molecules IgG with subgroups of molecules

IgG corresponding with the normal rate in healthy population. IVIg is obtained from pooled plasma of 3,000–10,000 individual donors. IVIg undergoes screening against viral infections. It is used mainly to treat primary and secondary immunodeficiency. However, IVIg can be used to treat refractory dermatologic diagnoses as toxic epidermal necrolysis, autoimmune skin diseases (dermatomyositis, lupus erythematosus, autoimmune blistering diseases and various vasculitic syndromes), including pemphigus vulgaris. Mechanism of its action includes a complex of native and acquired immunity activities which are not accurately understood. In pemphigus vulgaris, IVIg acts immediately with special efficacy on skin and mucous membrane lesions. It is administered in a dose of 2 g/kg of body weight, divided into 3–5 infusions. It is used in 3 or more cycles every 4 weeks according to the clinical involvement. IVIg is indicated as second-line treatment in pemphigus vulgaris. It has corticosteroids sparing effect and long-acting immunomodulatory effect.

KEY WORDS

intravenous immunoglobulins • IgG • autoimmune bullous diseases • pemphigus vulgaris • immunomodulatory effect

Vysoké dávky intravenózných imunoglobulínov (IVIg) sa používajú v dermatológii na liečbu ťažkých autoimunitných chorôb a toxickéj epidemálnej nekrolýzy. IVIg sa získavajú z plazmy od 3000 až 10000 dobrovoľných zdravých darcov. Príprava podlieha prísny predpisom korešpondujúcim s európskymi predpismi, ktoré usmerňujú odber, screening získanej plazmy, ochranu pred vírusovou infekciou, metódy biologickej a farmakologickej prípravy a na koniec testovanie klinickej účinnosti.⁽¹⁾

Získaná plazma od darcov nesmie obsahovať HBs antigén, protilátky proti HCV, ako aj protilátky proti HIV-1 a HIV-2 vírusom. Plazma donorov sa odkladá 60 dní, pre prípad serokonverzie niektorého z darcov. Ak serokonverzia nastane, plazma sa ihneď znehodnotí. Na detekciu vírusovej infekcie sa používa polymerázová reťazová reakcia (PCR) zameraná na RNA pochádzajúcu z vírusu HCV, DNA z vírusu HBV, RNA z vírusu HIV, RNA z vírusu HAV (hepatitis A) a DNA z parvovirusu B19.⁽²⁾ Čisté plazmy podliehajú ďalej procedúre inaktivácie vírusov s obalom alebo bez obalu. Tieto bezpečnostné procedúry sú viacstupňové a môžu sa odlišovať v jednotlivých prípravovniach. Každý produkt obsahuje certifikát o biologických a farmakologických vlastnostiach, stupni čistoty a spektre protilátok. IVIg pozostávajú z intaktných molekúl IgG s poddriedami IgG zodpovedajúcimi normálnemu rozloženiu v zdravej populácii.⁽³⁾ Počas rozpadu IVIg je približne 3 týždne. Mechanizmus účinku je komplexný a nie presne jasný. Imunoglobulíny sa používajú viac ako 25 rokov na liečbu primárnych a sekundárnych imunodeficientných stavov.⁽⁴⁾ Publikované sú viaceré štúdie, ich nedostatkom je predovšetkým to, že vyhodnocujú len malé súbory. Problémy sa vyskytujú predovšetkým pre rôznorodosť klinického priebehu chorôb, ako aj prídavnej liečbe, ktorá je potrebná aj pri aplikácii IVIg. Vysoká finančná nákladovosť je ďalší limitujúci moment pri výbere tejto liečby. V r. 2009 Komisia európskej dermatológie (the European Dermatology Forum Guideline Subcommittee) pod vedením profesora Alexandra Enka z Heidelbergu v Nemecku vypracovala príručku použitia vysokej dávky IVIg v dermatológii.⁽¹⁾ Táto komisia sa zamerala na indikácie IVIg, použitie v prvej a druhej línii liečby, trvaním liečby, intervalmi medzi cyklami a dávkami IVIg. Dermatologickými indikáciami sú predovšetkým autoimunitné

choroby s produkciou autoprotilátok. IVIG znižujú hladinu autoprotilátok rýchle a selektívne v závislosti od dávky a majú kortikosteroidy šetriaci účinok.^(6,7) Používajú sa v liečbe dermatomyozitídy, autoimunitných bulózných dermatóz, lupus erythematoses a iných chorôb spojivového tkaniva, vaskulitíd postihujúcich rozličné orgány, pričom u Kawasakiho choroby sa IVIG odporúčajú za liečbu prvej voľby.⁽¹⁾ Toxická epidermálna nekrolýza predstavuje zvláštnu diagnostickú jednotku, u ktorej skoré podanie IVIG predstavuje život zachraňujúcu liečbu, pričom sa podáva ako monoterapia a indikuje sa ihneď ako sa stanoví diagnóza. Súčasné podávanie kortikosteroidov alebo iných imunosupresív sa v literatúre uvádza ako kontraverzné. Na rozdiel od autoimunitných chorôb sa používa na liečbu toxického epidermálneho nekrolýza len jeden cyklus podávaný počas 3–5 dní, odporúča sa dávka 3 g/kg telesnej hmotnosti.⁽⁷⁾ Podľa odporúčania Európskej komisie sa IVIG môžu použiť aj na liečbu ťažkých stavov atopickej dermatitídy, autoimunitnej urtikárie, skleromyxedému a pyoderma gangrenosum.⁽¹⁾ Indikácie sa opierajú o pozitívne výsledky liečby väčšinou kauzistických prípadov. Cieľom tejto práce je zistiť účinnosť vysokej dávky IVIG a bezpečnosť v liečbe refrakterného pemphigus vulgaris.

MATERIÁL A METODIKA

Pomocou prospektívnej analýzy sme zisťovali účinnosť a vedľajšie účinky vysokej dávky IVIG u 7 pacientov s refrakterným pemphigus vulgaris (PV), ktorí boli v starostlivosti Bulóznej ambulancie Dermatovenerologickej kliniky Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Staré mesto a Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v období od februára 2008 do decembra 2013. Zahrňujúce kritéria: potvrdená diagnóza PV histologickým vyšetrením, priamym imunofluorescenčným vyšetrením (DIF), nepriamym imunofluorescenčným vyšetrením (IIF). Klinický náález sme vyhodnocovali pomocou PDAI (Pemphigus Disease Area Index).⁽⁸⁾ PDAI skóre zahŕňa hodnoty od 0–263, a pozostáva zo skóre postihnutia kože (skóre 0–120), postihnutia slizníc (skóre 0–120), postihnutia kapilícia (skóre 0–10) pozápalovom poškodení – hyperpigmentácie (0–13). Závažnosť choroby podľa skóre sme rozdelili do troch úrovní: slabý PV (skóre 1–10), mierny PV (skóre 11–100) a ťažký PV (skóre 101–263). Pacienti boli liečení vysokou dávkou IVIG, v dávke 2 g/kg telesnej hmotnosti, rozdelenej do 5 dní. Každý pacient dostal 3 cykly IVIG. Po každom

cykle sme vyhodnocovali účinnosť liečby na základe hodnotenia pomocou PDAI skóre, IIF. Po 6 mesiacoch sme vyhodnocovali klinický náález pomocou PDAI a IIF. DIF sme robili, ak bol pacient bez klinických prejavov PV dlhšie ako 3–6 mesiacov. Zisťovali sme prítomnosť vedľajších a nežiaducich účinkov. V prípade postihnutia príslušných slizníc boli pacienti vyšetrení otolaryngologicky, oftalmologicky, gynecologicky a rektoskopicky.

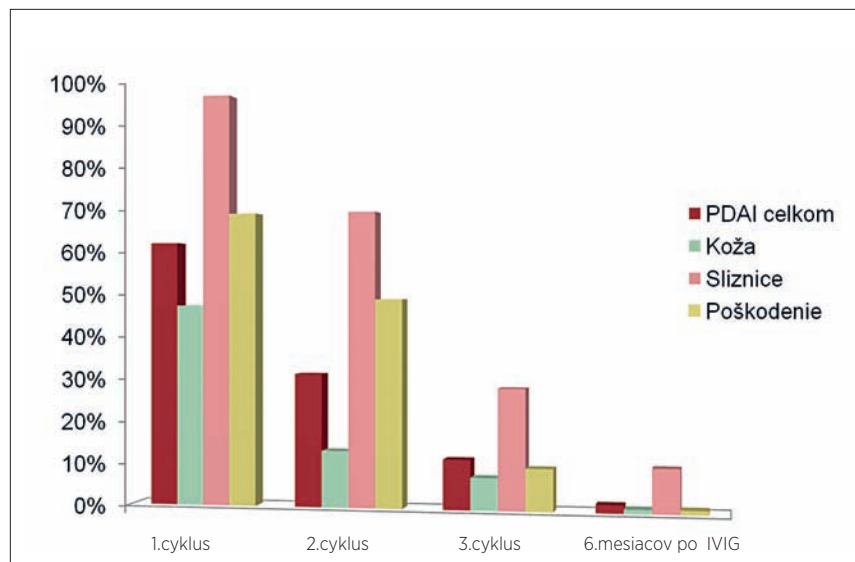
VÝSLEDKY

V súbore 7 pacientov s PV bolo 6 žien a 1 muž, priemerný vek 48,4 ± 15,0 rokov. Ochorenie u nich začalo v 39,4 ± 17,5 roku života. Všetci pacienti trpeli na ťažký PV celkový PDAI 132,3 ± 20,7; kožné postihnutie 82,5 ± 22,6; slizničné 30,6 ± 12,9. Piatich pacientov mali v ústnej dutine viac ako 4 lokality postihnuté eróziami. Erózie na genitálii mali 4 pacienti, v rekte 2 pacienti, v laryngu 1 pacient, konjunktívy boli nastrieknuté u 2 pacientov, poškodenie rohovky nebolo prítomné ani v jednom prípade. Ušnica a vonkajší zvukovod javil erózie u 3 pacientov. Po 3 cykloch sa celkový PDAI znížil na 12,8 ± 7,6, kožné PDAI na 4,1 ± 3,1, slizničné 6,6 ± 2,4. Sliznice ústnej dutiny vykazovali reziduálne erózie v menšom počte ako 4 u 2 pacientov. Došlo k úplnému zhojeniu genitálu, rekta aj ušnice, včítane vonkajšieho zvukovodu. Nedošlo k úplnému zhojeniu konjunktívy u 1 pacienta a laryngu u 1 pacienta. Na konci 3. cyklu bolo u všetkých pacientov pozitívne IIF a preto sme DIF nerobili. Obr. zobrazuje hodnoty PDAI pri liečbe vysokými dávkami IVIG. Po

6 mesiacoch od skončenia liečby bolo celkové PDAI 0,71 ± 0,76, u jedného pacienta pretrvávali erózie v ústnej dutine (PDAI 1,0), ostatní pacienti mali zhojené všetky sliznice. Po 12 mesiacoch od skončenia liečby sa aj u tohto pacienta zhojili všetky erózie v ústnej dutine. Po 6 mesiacoch bolo IIF negatívne u 5 pacientov a pozitívne u 2 pacientov. DIF bolo negatívne u 1 pacienta a pozitívne u 4 pacientov, a u 1 sa nerobilo. Z vedľajších účinkov sme zistili bolesť hlavy u 2 pacientov, zvýšený krvný tlak u 2 pacientov, kandidózu v ústnej dutine u 5 pacientov. Závažné nežiaduce účinky sme nezistili u žiadneho chorého.

DISKUSIA

Vysoká dávka IVIG je nová liečebná metóda, ktorá sa v dermatológii používa ako liečba 2. voľby v liečbe predovšetkým autoimunitných chorôb, včítane bulózných dermatóz, predovšetkým v liečbe pemphigus vulgaris.^(9, 10) Pre jej vysokú finančnú nákladovosť je nám umožnené používať túto liečbu len v prípadoch keď imunosupresívna liečba je málo účinná, má nežiaduce účinky, alebo adjuvantná terapia je málo účinná prípadne kontraindikovaná. Na zahraničných pracoviskách, predovšetkým v USA, sa uvažuje aj o zavedení vysokej dávky IVIG ako liečby 1. voľby, nakoľko liečba je vysoko účinná a bezpečná. Mnohé literárne zdroje poukazujú na dobrú účinnosť IVIG, imunomodulačný účinok a bezpečnosť a kortikosteroidy šetriaci účinok.^(5, 6, 11, 12) V našom súbore sme zaznamenali vysokú účinnosť a 6 mesiacov po liečbe sme u pacientov sledovali temer



Obr. Hodnoty PDAI pri liečbe IVIG



úplné zhojenie, čo nasvedčuje pre dlhodobý imunomodulačný účinok. Po jednom roku po skončení IVIG došlo u jednej pacientky k úplnému zhojeniu slizničných lézií v ústnej dutine, ktoré pred tým neboli zahojené dlhšie ako 10 rokov. Oceňujeme skórový systém PDAI, ktorý umožňuje objektivizovať účinnosť liečby, v našom prípade IVIG u PV.

ZÁVER

Vysoká dávka IVIG je účinnou liečbou 2. voľby u PV s dobrým bezpečnostným profilom. Podáva sa 2 g/kg telesnej hmotnosti, rozdelenej do 3–5 dní, vhodné sú najmenej 3 cykly. Podľa klinického nálezu sa môže podať 3–5 cyklov, v prípade potreby aj viac. IVIG má dlhodobý imunomodulačný a kortikosteroidy šetriaci účinok.

Štúdia bola prednášaná ako pozvaná prednáška na podujatí: 20. národný dermatologický kongres, ktorý sa konal 11. a 12. 4. 2014 v Prahe.

Konflikt záujmov: autorka prehlasuje, že nemá žiaden relevantný finančný konflikt v súvislosti s predkladanou štúdiou.

Etika: každý pacient súhlasil s účasťou v štúdiu podľa Helsinkej deklarácie z 1964.

Literatúra

- 1. ENK, A., et al.** *Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology.* Eur J Dermatol, 2009, 19, p. 90–98.
- 2. ŠVECOVÁ, D.** *Pemphigus.* Vyd. Bonus, Bratislava, 2009, 105 s. ISBN 978-80-969733-3-0.
- 3. KHAN, S., SIMS, S., RAINE, D., SEWELL, WA.** *Both autoantibodies and pathogen-specific antibodies are present in immunoglobulin preparations and reflect characteristic of the donor population.* J Am Acad Dermatol, 2008, 59, p. 1089–1090.
- 4. SHIEN- NING, CH., MURRELL, DF.** *The use of intravenous immunoglobulins in autoimmune bullous diseases.* Dermatol Clin, 2011, 39, p. 565–570.
- 5. SEIDLING, V., HOFFMANN, JHO., ENK, AH.** *Analysis of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in 16 patients with refractory autoimmune blistering skin disease: high efficacy and no serious adverse events.* Acta Derm Venereol, 2013, 93, p. 346–349.
- 6. GÜRCAN, HM., JEPH, S., AHMED, AR.** *Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety.* Am J Clin Dermatol, 2010, 11, p. 315–326.
- 7. LEE, HY., LIM, YL., THIRUMOOTHY, T., PANG, SM.** *The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre.* Br J Dermatol, 2013, 169, p. 1304–1309.
- 8. DANIEL, BS., HERTL, M., WERTH, VP., et al.** *Severity score indexes for blistering diseases.* Clin Dermatol, 2012, 30, p. 108–113.
- 9. CZERNIK, A., BEUTNER, EH., BYSTRYN, JC.** *Intravenous immunoglobulin selectively decreases circulating autoantibodies in pemphigus.* J Am Acad Dermatol, 2008, 58, p. 796–801.
- 10. MIGNOGNA, MD., LEUCI, S., FEDELE, S., RUOPPO, E., ADAMO, D., RUSSO, G., PAGLIUCA, R.** *Adjuvant high-dose intravenous immunoglobulin therapy can be easily and safely introduced as an alternative treatment in patients with severe pemphigus vulgaris: a retrospective preliminary study.* Am J Clin Dermatol, 2008, 9, p. 323–331.
- 11. TSURUTA, D., ISHII, N., HASHIMOTO, T.** *Diagnosis and treatment of pemphigus.* Immunotherapy, 2012, 4, p. 735–745.
- 12. SEGURA, S., IRANZO, P., MARTINEZ, P., et al.** *High-dose intravenous immunoglobulins for treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. Evacuation of its use in 19 cases.* J Am Acad Dermatol, 2007, 56, p. 960–967.

Doc. MUDr. Danka Švecová, Ph.D.

e-mail: danka.svecova@fmed.uniba.sk

Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica Staré mesto, Dermatovenerologická klinika

Místní posuny

Jůzlová K.

Popelka P.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 4, s. 224–228

SOUHRN

Některé větší, hlubší nebo nepříznivě lokalizované defekty vyžadují náročnější přístup v podobě kožních posunů pomocí laloků nebo volných kožních transplantátů. Podle vztahu k lokalizaci defektu rozlišujeme laloky na místní a vzdálené.

KLÍČOVÁ SLOVA

kožní lalok • přenos • lalokový posun

SUMMARY

Juzlova, K., Popelka, P. Local transfers

Some larger, deeper or problematically located surgery wounds require a more complex approach in terms of skin transfers, using either skin flaps or skin grafts. According to their relation to the location of the surgery wound, we classify flaps as either local or distant.

KEY WORDS

skin flap • transfer • flap transfer

Většina operačních defektů se uzavírá lineárně nebo se zahojí per secundam. Některé větší, hlubší nebo nepříznivě lokalizované defekty ovšem vyžadují náročnější přístup v podobě kožních posunů pomocí laloků nebo volných kožních transplantátů. Podle vztahu k lokalizaci defektu dělíme laloky na laloky místní a vzdálené. Laloky místní jsou laloky z blízkého okolí defektu. Vzdálené laloky se přenášejí do místa defektu ze vzdálené části těla na cévní nebo na cévní a nervové stopce.⁽¹⁾

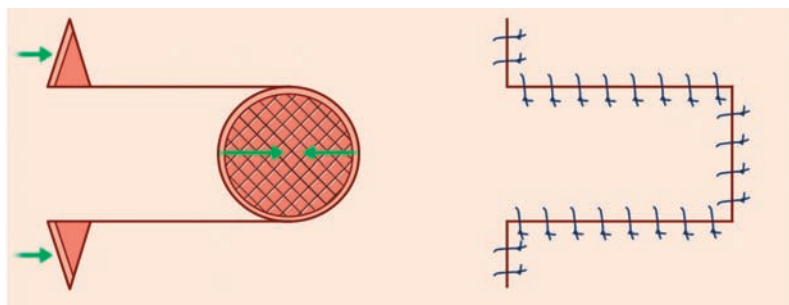
Kožní lalok je oblast tkáně složená z kůže a podkožního tuku, která je přesunuta ze svého původního místa na nové místo za účelem uzavření operační rány.^(1, 2) Na rozdíl od transplantátu má lalok definovanou stopku – místo, kterým je vyživován.⁽³⁾ Místní laloky jsou zásobovány z okolí. Rozlišujeme axiální lalok, který je vyživován anatomicky definovanými cévami, a tzv. náhodný lalok, který je zásoben přirozeně se větvcími kapilárami dermálního a subdermálního plexu (v anglické literatuře se pro tento typ místního laloku užívá pojem random pattern flap). U laloku

s náhodným cévním zásobením je potřeba respektovat základní pravidlo, že délka laloku nesmí přesáhnout dvojnásobek jeho šířky, tedy poměr 2 : 1.⁽³⁾ Výhodou místního laloku je to, že je kůže přesouvána z okolí defektu, a má tedy podobné vlastnosti. Lalok je vhodné vést tak, aby většina incizí byla orientována v průběhu ohybových linií a jizvy byly méně nápadné. Nevýhodou místního laloku je nutnost vedení více incizí a přesunů tkáně, které mohou způsobovat více komplikací při operaci a v průběhu hojení. Mezi hlavní komplikace kožních posunů patří krvácení, hematomy, dehiscence, nekróza laloku, bolestivost a infekce. Posun kůže může zakrytím spodiny rány oddálit rozpoznání eventuální recidivy nádoru.⁽²⁾

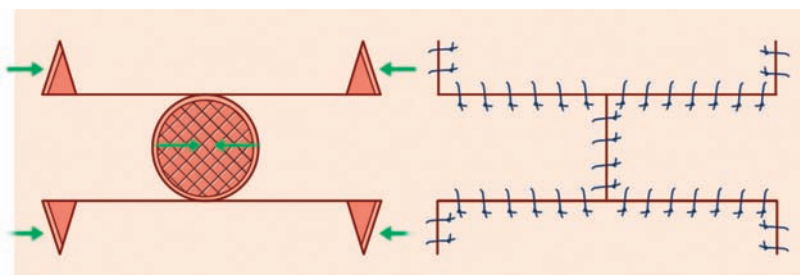
DEFINICE JEDNOTLIVÝCH KOMPONENT LALOKU

Lalok je oblast kůže, která je posunována, rotována nebo importována do místa primárního defektu. Pedikl neboli stopka obsahuje cévní zásobení, které zůstane v průběhu posunu kůže intaktní a udrží

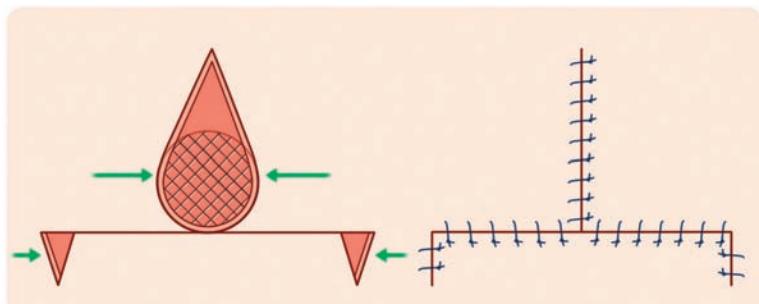
vaskularizaci laloku během operace a krátce po operaci. Primární defekt je rána, která má být rekonstruována kožním posunem. Sekundární defekt je rána, které vznikne posunutím kůže do oblasti původní rány. Primární lalokový posun je posun laloku do defektu. Sekundární lalokový posun je posun tkáně nezbytný k zakrytí rány vzniklé primárním posunem.⁽⁴⁾ Místní laloky lze dělit z několika hledisek, nejčastěji to bývá podle primárního pohybu během posunu. Rozlišujeme tedy posuvný, rotační a transpoziční lalok.⁽¹⁾ Posuvný lalok patří mezi nejjednodušší typy laloků⁽¹⁾ a je založen na principu uzavěru rány lineárním posunem, který využívá elasticity nebo nadbytku kůže v dárcovském místě.⁽²⁾ Při tomto posunu vzniká obdélník.⁽¹⁾ Posuvný lalok existuje v několika variantách: U-lalok (Obr. 1), H-lalok (Obr. 2), A-T lalok (Obr. 3).⁽²⁾ U a H laloky jsou vhodné zejména k uzavěru ran v oblasti obočí, kde horizontální i vertikální jizvy jsou méně nápadné. Tento typ posunu lze také užít k uzavěru ran v oblasti čela, ale v této oblasti jsou jizvy velice markantní.



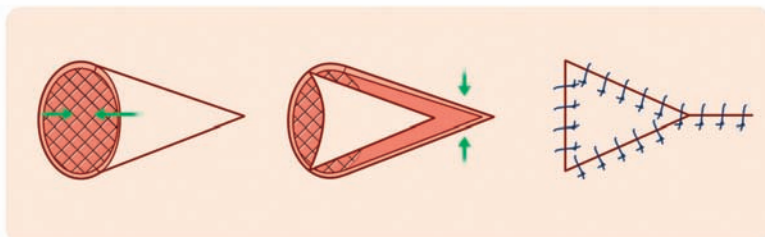
Obr. 1 U-lalok



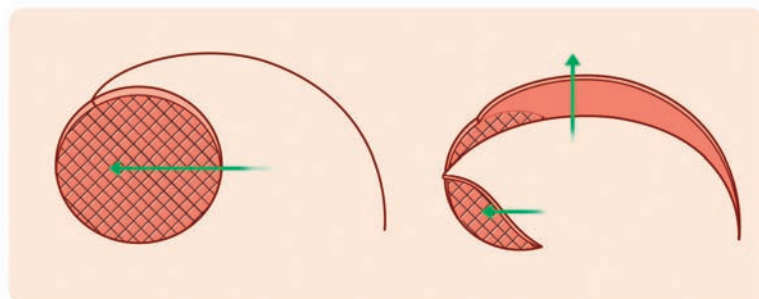
Obr. 2 H-lalok



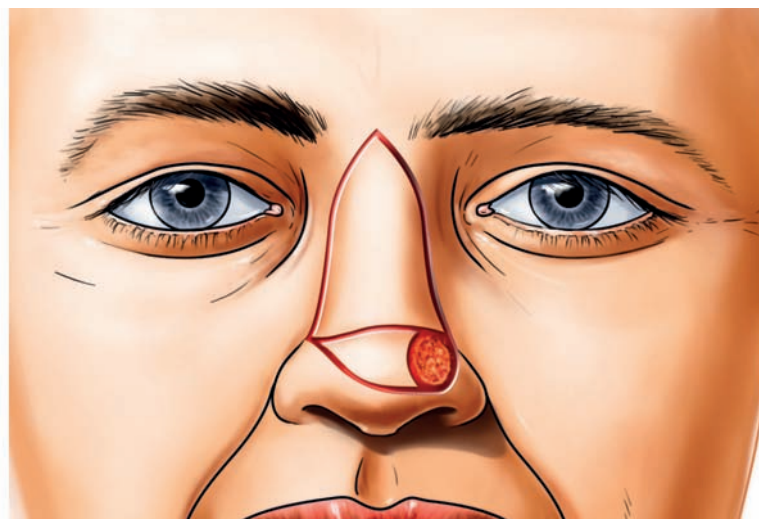
Obr. 3 A-T lalok



Obr. 4 Podkožní stopkatý lalok



Obr. 5 Rotační lalok

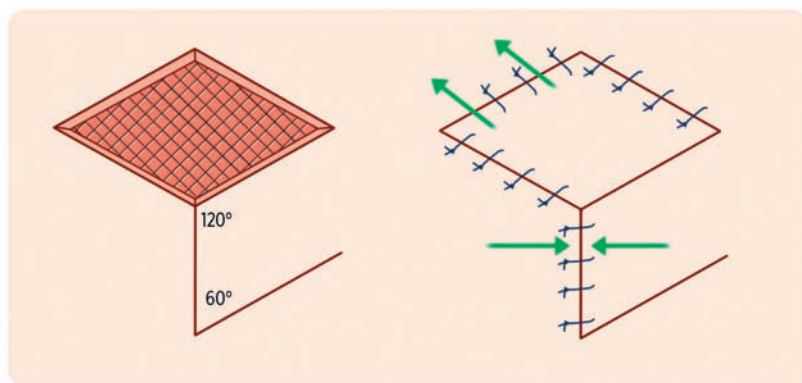


Obr. 6 Rotační lalokový posun dorza nosu

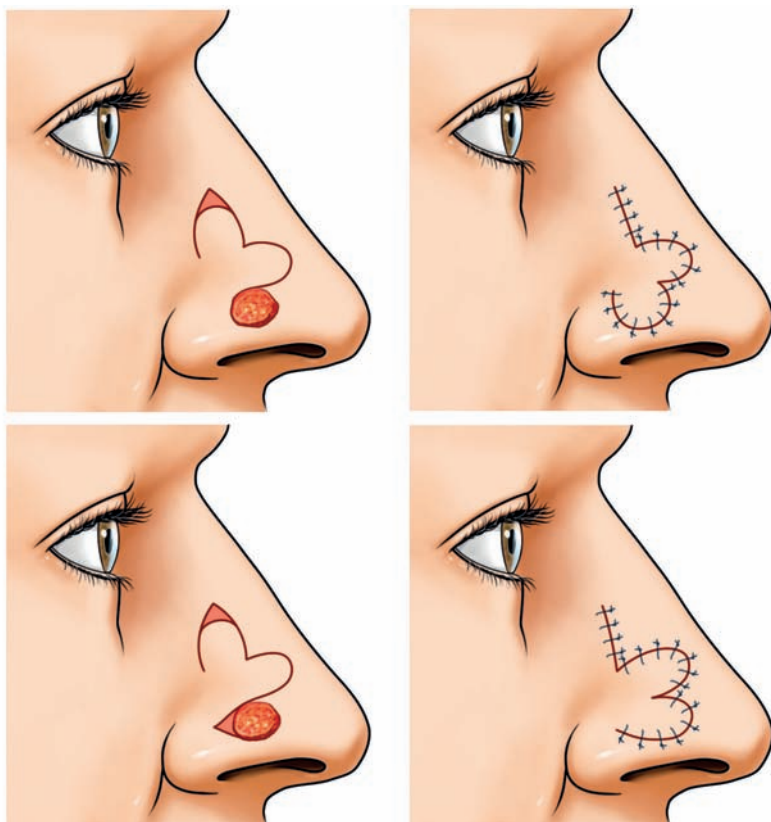
A-T lalokový posun se využívá především v obličejí například v oblasti nosních křídel, kdy vertikální jizva je skryta v nazolabiální rýze a horizontální jizva koresponduje se záhyby v alární oblasti nosu. Tento postup lze využít k uzávěru ran v oblasti čela, kde horizontální jizva je maskována obočím nebo je v místě vrásek.⁽¹⁾ Vedení laloku podle Burowa spočívá v excizi rány ve tvaru rovnostranného trojúhelníku s odstraněním menšího trojúhelníku na kontralaterálním konci excize. Modifikovanou variantou je tzv. výměna trojúhelníků.⁽²⁾ Podkožní stopkatý lalok je zvláštní typ posuvného laloku,⁽¹⁾ který je zásobován vertikální krevní perfúzí ve stopce, kdežto horizontální perfúze je incizemi přerušena.⁽²⁾ Tento typ laloku se využívá při uzávěru ran v oblasti horního rtu blízko rozhraní nos-ret-tvář, laterálních partií nosu a v obočí.⁽¹⁾ Jako příklad lze uvést V-Y lalok, při kterém je trojúhelníkový ostrůvek kůže přesunut do oblasti rány a původní incize tvaru V je uzavřena suturou ve tvaru Y (Obr. 4).⁽²⁾

Rotační lalok vytvoříme v okolí rány obloukovitým názevem od jejího okraje v průměru asi dvojnásobku rozměru rány nebo větším, ukončeným radiálním názevem směrem k ráně (tzv. back-cut).⁽³⁾ Tímto typem posunu dochází k uzávěru rány posunem kůže v oblouku. Na rozdíl od posuvného laloku dochází k redistribuci určitého napětí z primárního defektu na defekt sekundární (Obr. 5). Tento lalok může mít jedno i více ramen (lalok větrného mlýna).⁽²⁾ Většinou se rotační lalokový posun využívá k uzávěru ran v oblastech vlasaté části hlavy, kde je kůže pouze minimálně pohyblivá a následně jizvy jsou zde dobře maskovány. Rotační lalok lze také uplatnit při uzávěru ran v oblasti spánku, tváře a v některých mimoobličejových partiích. Někdy se využívá tohoto typu posunu k uzávěru rány na nose (tzv. dorsal nasal rotation flap), jedná se o středně velké rány, které jsou příliš velké k uzávěru dvoulalokovým transpozičním posunem nebo malé k užití podkožního stopkatého laloku. Tento lalok popsal Rieger, jedná se o rotační lalokový posun dorsa nosu s názevem typu back-cut v oblasti glabely (Obr. 6).⁽¹⁾

Transpoziční lalok patří mezi komplikované posuny,⁽¹⁾ využívá rotačního přesunu kůže z dárcovského místa na ránu nad úsekem neporušené kůže. Jeho hlavní výhodou je, že dokáže téměř kompletně přenést napětí sutury z primárního na sekundární defekt.⁽²⁾ Délka, šířka a tvar transpozičního laloku jsou určeny délkou a šíří defektu a limitovány úhlem rotace.⁽³⁾ Nejčastěji využívaným typem transpozičního laloku



Obr. 7 Limbergův lalok



Obr. 8 A) Dvoulalok dle Essera, B) modifikace dle Zitelliho

je rhombický lalok (Limbergův).⁽²⁾ Tento lalok je vhodné situovat do místa velké elasticity či nadbytku kůže.⁽²⁾ Limbergův lalok je vhodný k uzávěru defektů v oblasti vnitřního očního koutku, horní části nosu, dolního očního víčka, spánků a okraje tváří (Obr. 7).⁽¹⁾

Zvláštním typem transpozičního laloku je dvoulalok (bilobed flap), při kterém je principu transpozice využito dvakrát, a tím je tah dále rozložen. Tento typ lalokového posunu se nejčastěji využívá při uzávěru ran v oblasti distální části nosu. Dále je možné tohoto posunu využít při uzávěru některých komplikovaných ran v oblasti brady, tváří, rukou a ušního boltce (Obr. 8). Tento lalok popsal iniciálně Esser a následně tuto techniku modifikoval Zitelli zavedením Burrowova trojúhelníku (Obr. 8 A, B).^(1, 3)

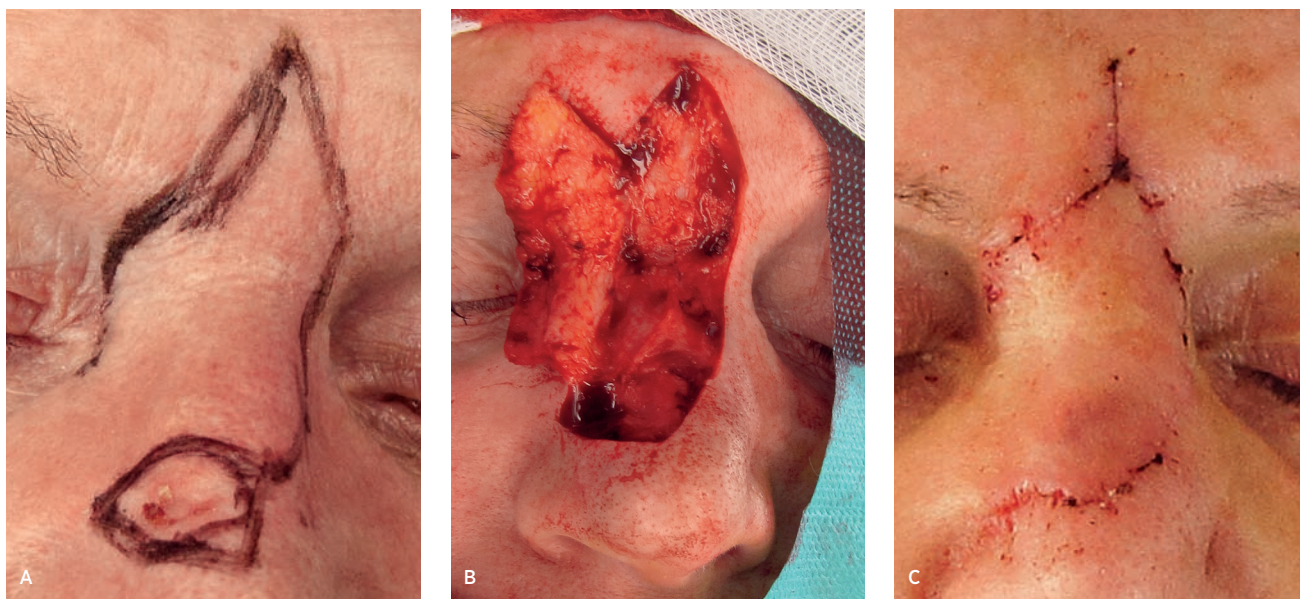
Při plánování kožních posunů je potřeba důkladná znalost anatomie dané oblasti, aby nedošlo k poškození některých vitálních struktur a následným závažným komplikacím. Při zákrocích v oblasti nosu je potřeba dávat pozor na nervus nasociliaris a arteria angularis. Při posunech v oblasti rtů je nutné pamatovat na mnohočetné větve arteria labialis, v oblasti čela na arteria a nervus supraorbitalis a supratrochlearis, v oblasti spánku na temporální větev nervus facialis a arteria temporalis superficialis.⁽⁴⁾

Autorem ilustrací podle⁽¹⁻³⁾ je Jiří Hlaváček.

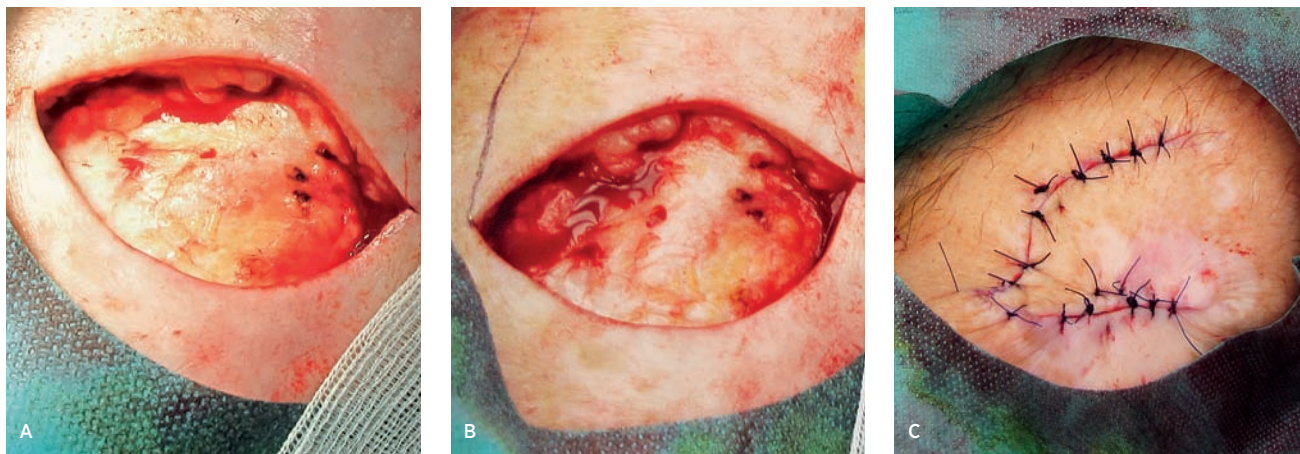
Prohlášení: autorka v souvislosti s tématem práce nespolečně pracovala v posledních 12 měsících s žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

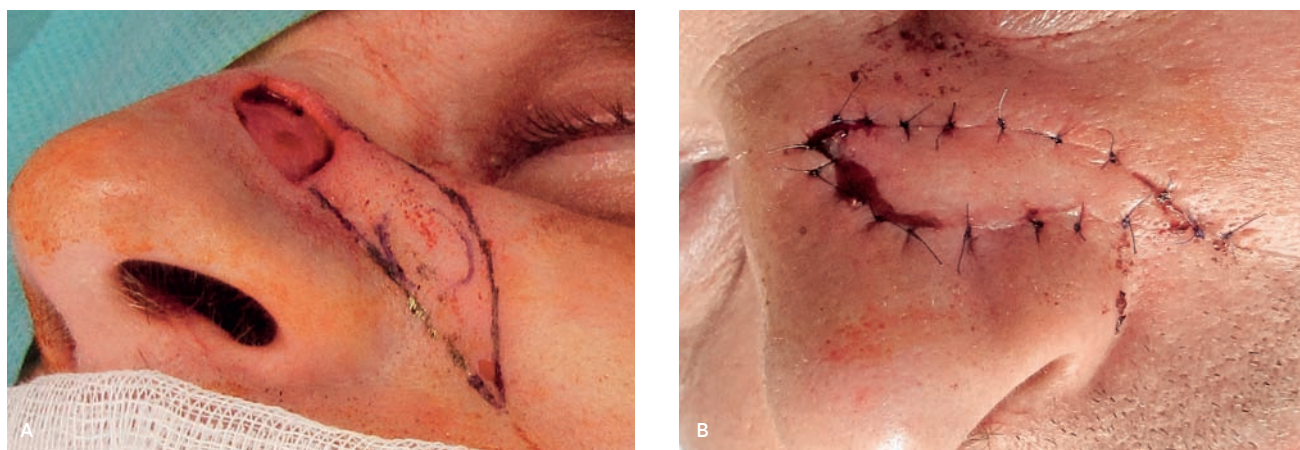
1. ROBINSON, JK., HANKE, CW., SENGLMANN, RD., SIEGEL, DM. *Random Pattern Cutaneous Flaps. In Surgery of the Skin.* Elsevier Mosby, 2005, p. 311-344.
2. FREY, T. *Korektivní dermatologie.* Česko-slov Derm, 2010, 85, 1, s. 5-12.
3. MĚŠTÁK, J., a kol. *Úvod do plastické chirurgie.* Karolinum, 2005, s. 19-20.
4. BRODLAND, DG., PHARIS, D. Flaps. In **BOLOGNIA, J., JORIZZO, JL., RAPINI, RP.** *Dermatology.* 2nd ed., Mosby, Elsevier, 2008, p. 2227-2243.



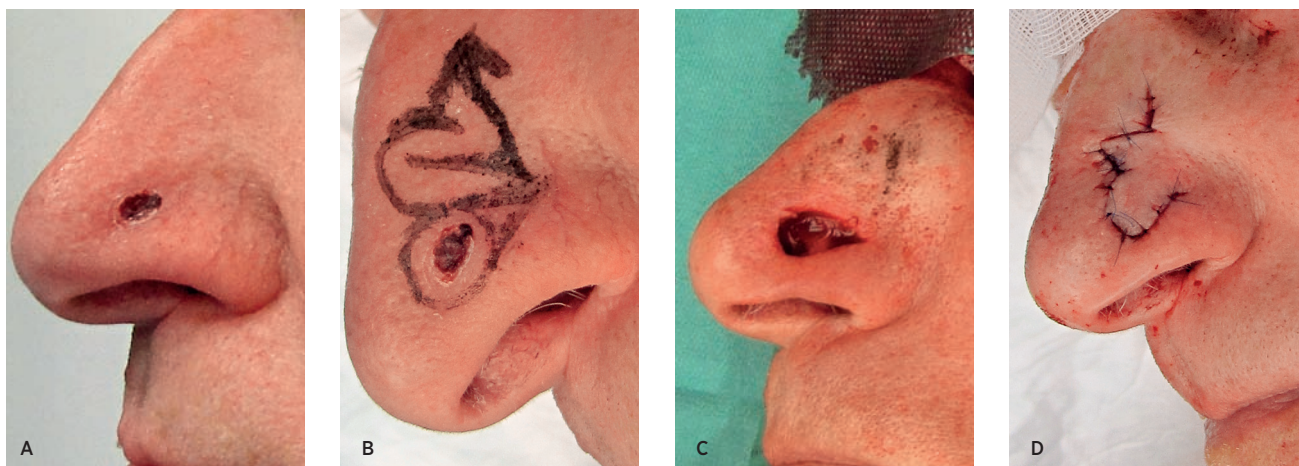
Obr. 9 Riegrův lalok



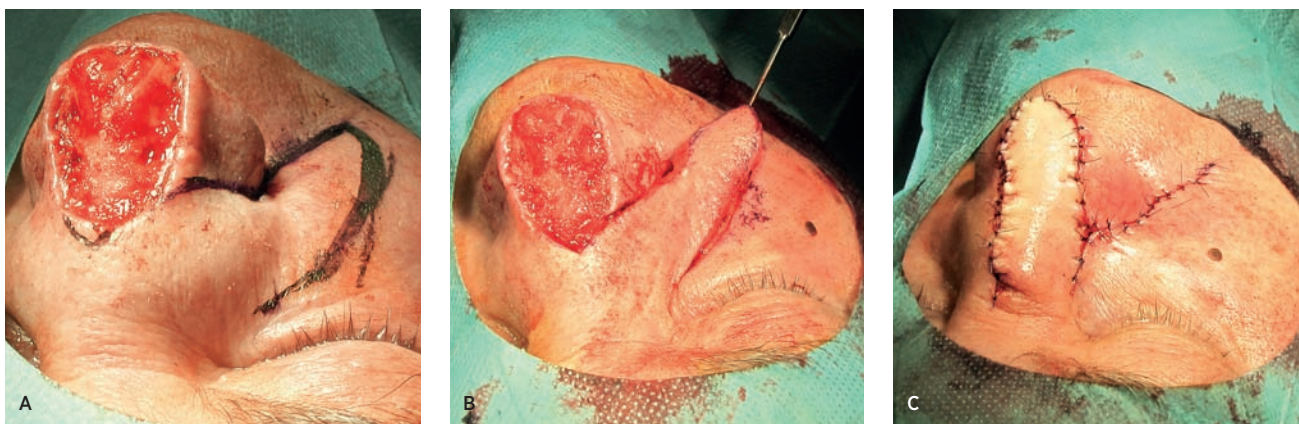
Obr. 10 Rotační lalok



Obr. 11 V-Y posun



Obr. 12 Dvoulalok



Obr. 13 Nazolabiální lalok

¹MUDr. Kateřina Jůzlová, ²MUDr. Pavel Popelka
e-mail: katerina.juzlova@gmail.com

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

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Klinika plastické chirurgie



Daivobet® Gel

calcipotriol / betamethasone dipropionate

Designed for compliance

První linie léčby psoriázy na těle a ve kšticí^{1,2}

1x denně³

Daivobet gel – pocítíte rozdíl



Reference: 1. Hercogová, J. Psoriasis. In: Česká dermatovenerologie, 2011, 1, s. 8-26. 2. Benáková N Lokální léčba psoriázy I: psoriasis vulgaris. Doporučené postupy České dermatologické společnosti ČLS JEP. Čes-slov Derm, 87,2012, No.1, p. XXIV-XXXII. 3. Souhrn údajů o přípravku Daivobet® gel, LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) – 21. 12. 2011

Zkrácená informace o přípravku Daivobet® gel

Název přípravku: Daivobet gel. **Složení:** jeden gram gelu obsahuje calcipotriolum 50 mikrogramů (jako monohydrát) a betamethasonum 0,5 mg (jako dipropionát). **Léková forma:** gel. **Indikace:** Topická léčba psoriázy v kapiliciu (kšticí) u dospělých. Lokální léčba lehkých až středně závažných ložisek psoriasis vulgaris na těle u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Daivobet gel se nanáší na postižená místa jednou denně. Doporučovaná délka léčby jsou 4 týdny v kapiliciu a 8 týdnů na místech mimo kapiliciu. V případě potřeby je možné v léčbě pokračovat nebo ji opakovat pouze pod pravidelným lékařským dohledem. Maximální denní dávka nemá přesáhnout 15 g. Plocha povrchu těla tímto léčená léčivým přípravkem nemá být větší než 30 %. Při použití v kapiliciu obvykle postačuje množství 1 až 4 g denně (4 g odpovídají 1 čajové lžičce). Daivobet gel se nemá aplikovat přímo na obličej nebo oči. Může se nanášet pomocí aplikátoru, při nanášení bez aplikátoru je potřeba si po použití umýt ruce. **Kontraindikace:** Známá přecitlivělost na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, erytdermická, exfoliativní a pustulózní psoriáza, virové kožní léze, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy tuberkulózy nebo syfilis, periorální dermatitida, atrofická kůže, striae atrophicae, fragilita kožních žil, ichthyóza, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, vředy a rány, perianální a genitální pruritus. Daivobet gel je kontraindikován u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku. **Interakce:** Žádné studie interakcí nebyly provedeny. **Hlavní nežádoucí účinky:** Přibližně u 8 % pacientů léčených přípravkem Daivobet gel se objevily nezávažné nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a především se jedná o různé kožní reakce, nejčastěji pruritus. Méně časté nežádoucí účinky zahrnují iritaci oka, exacerbační psoriázy, pálení, bolest či iritaci kůže, folikulitidu, dermatitidu, erytém, akné, suchou kůži, vyrážku a pustulózní vyrážku. **Zvláštní upozornění:** Daivobet gel obsahuje silný steroid, a proto se musí vyloučit současná léčba jinými steroidy. Kvůli systémové absorpci se mohou objevit nežádoucí účinky obvyklé při systémové léčbě kortikosteroidy. Je nutno se vyvarovat aplikace pod okluzivní obvaz a aplikaci na velké ploše poškozené kůže nebo sliznici či v kožních záhybech. Když jsou léze sekundárně infikovány, je nutno je léčit antimikrobiálně. Zhorší-li se však infekce, léčbu kortikosteroidy je nutno ukončit. Při léčbě psoriázy topickými kortikosteroidy existuje po přerušení léčby riziko generalizované pustulózní psoriázy nebo rebound fenoménu. Po přerušení léčby má proto pokračovat lékařský dohled. Neexistují zkušenosti s použitím přípravku Daivobet gel u kapkovité psoriázy ani s jeho kombinací s jinými antipsoriatickými léčivými přípravky aplikovanými topicky na stejném léčeném místě, nebo podáványými systémově ani současně s fototerapií. Během léčby přípravkem Daivobet gel se doporučuje, aby se pacienti vyhýbali nadměrnému vystavování slunečnímu světlu. **Předávkování:** Používání vyšších než doporučených dávek může způsobit zvýšení sérové hladiny kalcia, rozsáhlé dlouhodobé používání topických kortikosteroidů může vést k insuficienci nadledvin. **Těhotenství a kojení:** O použití přípravku Daivobet gel u těhotných žen a o vylučování do mateřského mléka není dostatek údajů. Během těhotenství se může Daivobet gel používat, pouze pokud očekávaný přínos vyváží případné riziko. Během kojení se nemá aplikovat na pokožku prsou. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Chraňte před chladem. Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Velikosti balení:** lahvičky: 15, 30, 60, 2x 60 g a 3x 60 g, aplikátor: 60 g a 20x 60 g. **Registrační číslo:** 46/845/11-C. **Datum revize textu:** 25. 7. 2014. **Způsob výdeje a hrazení:** Výdej je vázán na lékařský předpis. Částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.

LEO Pharma s.r.o., Gemini building B, Na Pankráci 129/1724, 143 00 Praha 4



Blaschkovy linie

Guren L.

Jedličková H., Tomeckí K.

SOUHRN

Blaschkovy linie byly poprvé popsány Alfredem Blaschkem v roce 1901. Uspořádání Blaschkových linií odráží migraci buněk z neurální lišty. Během embryogeneze touto dráhou migrují keratinocyty a melanocyty, a tak se většina poruch projevív v epidermis. Klinické projevy podél těchto linií představují mozaicismus, který vychází z genetického nebo funkčního mozaicismu. Linie na končetinách mají zpravidla lineární průběh, na bříše esovitý, ve středu zad tvaru V a ve kštici stočený. Obecně tyto mutace způsobují změny na kůži poruchami keratinizace nebo pigmentace. Existuje řada jednotek, které se v této konfiguraci projevují, jako jsou incontinentia pigmenti, Goltzův syndrom, epidermální névus aj.

KLÍČOVÁ SLOVA

Blaschkovy linie • lineární dermatózy • mozaicismus

SUMMARY

Guren, L., Jedličková, H., Tomeckí, K. Lines of Blaschko

The lines of Blaschko were first described by Alfred Blaschko in 1901. The pattern of these lines reflects cell migration from the neural crest cells. Keratinocytes and melanocytes follow this migratory pattern during embryogenesis, implying that the majority of disorders involve the epidermis. The appearance of the lines represents genetic or functional mosaicism.

The lines are generally linear on the extremities, S-shaped on the abdomen, V-shaped on the central back, and whorled on the scalp. In general, these mutations lead to abnormal appearing skin either via keratinization or dyspigmentation. Many entities follow the lines of Blaschko, such as incontinentia pigmenti, Goltz syndrome, epidermal nevus, and others.

KEY WORDS

lines of Blaschko • linear dermatoses • mosaicism

Blaschkovy linie byly poprvé popsány Alfredem Blaschkem v roce 1901. Jeho původní studie a schémata vycházely z popisu epidermálních a sebaceózních névů u 140 pacientů. Nové linie byly odlišné od všech dosud popsaných konfigurací, jako byly dermatomy, Langerovy linie štěpení či průběh lymfatické drenáže a krevního zásobení. Uspořádání Blaschkových linií odráží migraci buněk z neurální lišty. Během embryogeneze touto dráhou migrují keratinocyty a melanocyty, a tak se většina poruch projevív v epidermis. Klinické projevy podél těchto linií představují mozaicismus, který vychází z genetického mozaicismu (změny v DNA) nebo funkčního mozaicismu, u něhož změna v expresi genů jedné buňky je předána dále dalším generacím (většinou se jedná o náhodnou delecí nebo mutaci vázanou na chromosom X). Linie na končetinách mají zpravidla lineární průběh, na bříše esovitý, tvaru V ve středu zad a ve kštici stočený (Obr. 1.). Obecně tyto mutace způsobují změny na kůži poruchami keratinizace nebo pigmentace. U jednotlivých osob existuje velká variabilita Blaschkových linií a řada jednotek, které se v této konfiguraci projevují, jako jsou incontinentia pigmenti, Goltzův syndrom, epidermální névus aj.

MOZAICISMUS U X-VÁZANÝCH CHOROB

U žen přenašeček X-vázaných onemocnění je jeden ze dvou X chromosomů normální a druhý mutovaný. Je možné, že se v kůži pacienta mutace projevív v některých buňkách a v jiných exprimována není. V určitých případech mají ženské nositelky onemocnění lokalizované v distribuci Blaschkových linií.

INCONTINENTIA PIGMENTI

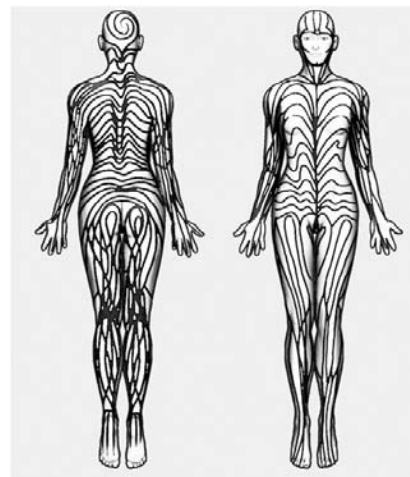
Incontinentia pigmenti (IP) je genodermatóza dědičná v X-vázané dominantní podobě, která je zpravidla pro mužské pacienty letální *in utero*. Proto je většina (97 %) pacientů ženského pohlaví. Inaktivace jednoho X-chromosomu je způsobena mutací v genu NEMO (NF-kB-inhibitor nukleárního faktoru kappa-B), který kóduje kinázou podjednotku, která se účastní imunitních, zánětlivých a apoptotických

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 4, s. 230–233

drah. Klinicky se projevuje ve čtyřech stadiích: v prvních dvou týdnech po porodu se vysévají vezikuly nebo buly lineárně na končetinách. Druhé stadium je verukózní, v místech předchozích projevů prvního stadia, a jedná se opět o lineárně uspořádané verukózní plaky. Poslední dvě stadia charakterizují pigmentové změny, které počínají asi od 12. týdne života, nejprve jako lineární hyperpigmentace, přecházející do hypopigmentací a atrofie, které pak přetrvávají v průběhu celého života (Obr. 2). U 30 % pacientů se projevív anomálie centrálního nervového systému,⁽¹⁾ jako jsou křeče, opoždění vývoje a obrny, způsobené zřejmě epizodami mikrovaskulární ischémie.⁽²⁾ Pacienti s IP by proto měli být vyšetřeni a dlouhodobě sledováni oftalmologem a neurologem.

GOLTZŮV SYNDROM

Goltzův syndrom, známý také pod názvem fokální ektodermální dysplazie, je pravděpodobně dominantní X-vázaná genodermatóza způsobená mutací v PORCN (porcupine homologue – *Drosophila*) genu, ačkoliv byly popsány i další způsoby dědičnosti.⁽³⁾ Ženy tvoří asi 90 % postižených. Syndrom je letální *in utero* u mužského pohlaví, pokud se projevív v non-segmentální formě. Po narození jsou patrné v lineární distribuci podél Blaschkových linií atrofické změny koria a teleangiektázie. Později se



Obr. 1 Blaschkovy linie



Obr. 2 Incontinentia pigmenti

ve stejné distribuci objevují posuny pigmentu a drobné herniace tuku. U řady pacientů jsou na rozhraní kůže a sliznic patrné papuly, připomínající angiofibromy. U postižených jedinců se může projevit postižení svalů a skeletu vedoucí k aplazii kostí ruky a klepetovitým deformitám. Klasickým rentgenovým nálezem na dlouhých kostech je osteopathia striata. Dystrofické nehty, řídké vlasy, asymetrie a dysmorfie obličeje včetně špičaté brady a nerovných okrajů nosních dírek jsou dalšími častými příznaky.

CONRADI-HUNERMANNŮV SYNDROM

Dominantní X-vázaná forma Conradi-Hunermannova syndromu je charakterizována asymetrickým zkrácením končetin, kalcifikovanými epifýzami a ichtyoziformní erythrodermií v distribuci Blaschkových linií. Onemocnění je letální *in utero* pro mužské jedince; proto jsou postiženy pouze ženy. Po narození nacházíme u pacientek v Blaschkových liniích erytém a nánosy žlutých, pevně lpících šupin, později jizvici alopecii a atrofodermii. Oční postižení se asi u dvou třetin pacientů projevuje jako katarakta, což je oční ekvivalent postižení v Blaschkových liniích.

CHILD SYNDROM

CHILD (congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects) syndrom je vrozená hemidysplazie s ichtyoziformní erythrodermií a defekty končetin. Onemocnění je vázané na X-chromosom a v mnohém se podobá Conradi-Hunermannovu syndromu, např. kalcifikací epifýz a erytémotózními šupíci plaky podél Blaschkových linií. Kožní projevy mohou postihovat celou polovinu těla, vynechávají ale obličej. Hypoplazie končetin se objevuje na polovině těla, zpravidla

se zakrňením ipsilaterálních orgánů.⁽⁴⁾ Na rozdíl od Conradi-Hunermannova syndromu nebývá u této jednotky katarakta.

NÉVOIDNÍ PORUCHY

Tato skupina jednotek se vyskytuje sporadicky, ačkoliv u některých byla popsána autosomálně dominantní dědičnost. Patří sem: nevus sebaceus, epidermální névus, lineární epidermolytická hyperkeratóza, zánětlivý lineární verukózní epidermální névus (ILVEN – inflammatory linear verrucous epidermal nevus), lineární porokeratóza a lineární Darierova choroba.

NEVUS SEBACEUS

Sebaceózní névus se vyskytuje asi u 0,3 % novorozenců jako žlutavé, verukózní plaky, v lineární distribuci (Obr. 3). Pokud se objeví ve křtici, nejsou v plaku vlasy. V pubertě se často vlivem hormonálních změn ložiska zvýrazní. U některých pacientů se mohou vyskytnout oční, cévní, muskuloskeletální a CNS poruchy. U očního postižení nacházíme neovaskularizaci rohovky a lipodermoidní tumory spojivky.⁽⁵⁾ CNS abnormality se projevují jako křeče, mentální retardace a výskyt hamartomů. Pacienti s rozsáhlým nevus sebaceus mohou mít postižení vnitřních orgánů. V névu se mohou vyskytnout sekundární tumory jako syringocystoadenoma papilliferum, trichoblastomy, a také bazocelulární karcinomy, i když vzácně (1 % pacientů).⁽⁶⁾



Obr. 3 Nevus sebaceus

EPIDERMÁLNÍ NĚVUS

Epidermální névy jsou lineární, hyperpigmentované plaky s verukózním povrchem, které jsou zpravidla přítomny při narození, ale mohou se objevit až během dětství (Obr. 4). Příležitostně se vyskytují i na sliznicích. S epidermálními névy jsou



Obr. 4 Epidermální névus na trupu

zpravidla spojeny dva syndromy: Proteův syndrom, charakterizovaný hypertrofií končetin, lipomy, cerebriformním zbytněním chodidel a vaskulárními malformacemi, a fakomatosis pigmentokeratocita se sebaceózními névy a nevus spilus.

LINEÁRNÍ EPIDERMOLYTICKÁ HYPERKERATÓZA

Lineární epidermolytická hyperkeratóza (LEH) je způsobena heterozygotní mutací v keratinocytech, při které vzniká epidermolytická hyperkeratóza mutací v keratinu 1 nebo 10. Čím dříve v embryogenezi se mutace objeví, tím je postižení rozsáhlejší. Klinicky se LEH manifestuje jako světle až tmavohnědý lineární verukózní plak podél Blaschkových linií, ale často se nachází i jako histopatologický nález v epidermálních névech.

ZÁNĚTLIVÝ LINEÁRNÍ EPIDERMÁLNÍ NĚVUS (INFLAMMATORY LINEAR EPIDERMAL NEVUS – ILVEN)

ILVEN tvoří podskupinu epidermálních névů, které svědí, jsou zarudlé a zánětlivé. ILVEN se může manifestovat při porodu, ale zpravidla se objeví v dětství. Terapeutické možnosti zahrnují lokální kortikosteroidy – s minimálním účinkem, excizi – s následným jizvením, a podle nových sdělení etanercept.⁽⁸⁾

LINEÁRNÍ POROKERATÓZA

Lineární porokeratóza je pravděpodobně autosomálně dominantní porucha s variabilní penetrancí, která se projevuje jako mnohočetné plaky s hyperkeratotickým lemem. Lineární formy porokeratózy přetrvávají během života a obvykle se objevují dříve než klasická porokeratóza. Lineární varianta má vyšší riziko vývoje spinocelulárního karcinomu než ostatní formy.



Léčba acitretinem se ukázala jako efektivní především v rozsáhlejších forem.⁽⁹⁾

LINEÁRNÍ PIGMENTOVÉ ZMĚNY

Posuny pigmentu se mohou objevit podél Blaschkových linií následkem mutace v určité skupině buněk. Tyto pigmentové poruchy zahrnují: hypomelanosis Ito, lineární a vírovitou névoidní hypermelenózu a nevus depigmentosus.

HYPOMELANOSIS ITO

Hypomelanosis Ito je popisný termín pro klonální proliferaci buněk, lineárně uspořádaných, které mají sníženou schopnost produkovat pigment (Obr. 5). Změny jsou patrné při narození, ale mohou se projevit až později v dětském věku, většinou před prvním rokem života. Pokud je postižena kůže, vlasy v postiženém okrsku bývají hypopigmentované.⁽¹⁰⁾ Přibližně jedna třetina pacientů má širokou škálu extrakutánních projevů, které postihují centrální nervový systém, muskuloskeletální systém a oči. Hypomelanosis Ito má sporadickou dědičnost a byla popsána řada chromosomálních abnormalit, nejčastěji diploidní či triploidní mozaicismus podobně jako u trisomie chromosomu 18.⁽¹¹⁾

LINEÁRNÍ A VÍROVITÁ NÉVOIDNÍ HYPERMELANÓZA

Lineární a vírovitá névoidní hypermelenóza (LVNH) se projevuje jako hyperpigmentace podél Blaschkových linií. Je způsobena klonem buněk se zvýšenou schopností produkovat pigment. Dědičnost je klasicky sporadická a pig-



Obr. 5 Hypomelanóza

mentace se objevuje v prvních dvou letech života. Rozsah postižení se může postupně v průběhu času stabilizovat nebo zmírnit. Na rozdíl od incontinentia pigmenti LVNH nezačíná zánětem nebo puchýři. Čtvrtina pacientů má mimokožní projevy včetně postižení centrálního nervového systému a muskuloskeletálního systému s motorickým a vývojovým opožděním.⁽¹²⁾

NEVUS DEPIGMENTOSUS

Nevus depigmentosus je vrozené, dobře ohraničené ložisko hypopigmentace, bez známého vzorce dědičnosti: obě pohlaví postihuje stejně. Byly popsány tři typy: izolovaný, segmentální a systémový, s víry a pruhy podél Blaschkových linií. Histologicky se jedná o normální melanocyty s narušeným transportem melanosomů keratinocytům.⁽¹³⁾

LINEÁRNÍ ZÁNĚTLIVÉ DERMATÓZY

Lineární zánětlivé dermatózy patří k obvyklým onemocněním v běžné populaci. Dermatózy bývají typicky generalizované, ale jejich lineární varianty postihují jednotlivé Blaschkovy linie. Jinou možností je generalizované postižení s akcentací projevů podél jedné Blaschkovy linie.

LINEÁRNÍ LICHEN PLANUS

Lichen planus se může vyskytnout v lineární distribuci vyvoláním Koebnerova fenoménu, který je pro tuto jednotku typický. Někteří pacienti mají lineární variantu lichenu, v distribuci podél Blaschkových linií. Pacienti s lineární variantou mívají lichen planus i v lokalizacích mimo lineární projevy.⁽¹⁴⁾

LICHEN STRIATUS

Lichen striatus je charakterizován malými, asymptomatickými, červenými papulami, které splývají do větších plaků, podél Blaschkových linií. U většiny pacientů bývá lokalizován na končetinách. U pacientů s tmavou pletí po odeznění zánětu dochází k depigmentaci. Lichen striatus se nejčastěji vyskytuje u dětí, průměrný věk počátku onemocnění jsou tři roky.⁽¹⁵⁾ V histologickém nálezu kromě lichenoidního zánětu nacházíme dyskeratotické buňky. Dospělá varianta, blaschkitis, je popsána níže.

BLASCHKITIS

Blaschkitis, s redivivujícími výsevy mnohočetných papul a vezikul, zřejmě představuje pozdní formu lichen striatus. Probíhá obvykle ve vlnách trvajících 2-6 týdnů

s vysokou rekurencí.⁽¹⁶⁾ Blaschkitis je běžnější u dospělých než u dětí.

LINEÁRNÍ DARIEROVA CHOROBA

Pacienti s lineární Darierovou chorobou mívají lineárně uspořádané výsevy hyperpigmentovaných, hyperkeratotických, červenohnědých papul. Darierova nemoc je způsobena heterozygotní mutací v *ATP2A2*, která vede ke snížené adhezi buněk. U 10 % pacientů s Darierovou chorobou se onemocnění manifestuje v lineární distribuci. V biopsii nacházíme akantolytickou dyskeratózu.

ZÁVĚR

Blaschkovy linie představují migrační dráhy keratinocytů a melanocytů. Projevy v Blaschkových liniích jsou často zaměňovány s poruchami, které mají dermatomální distribuci. Výše uvedené jednotky se projevují v těchto liniích s velkou variabilitou klinického obrazu i dědičnosti. Přesná diagnóza může být obtížná, ale klinik/dermatolog by měl myslet na tato onemocnění u pacientů s kožními změnami v lineární distribuci, klasicky lineární na končetinách, esovitě na břicho, tvaru V ve střední části zad a vírovitě ve kšticí.

Prohlášení: autoři v souvislosti s tématem práce v posledních 12 měsících nespolečně pracovali s žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

1. HADJ-RABIA, S., FROIDEVAUX, D., BODAK, N., et al. *Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti*. Arch Dermatol, 2003, 139, p. 148-150.
2. HENNEL, SJ., EKERT, PG., VOLPE, JJ., et al. *Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in incontinentia pigmenti*. Pediatr Neurol, 2003, 29, p. 148-150.
3. GORSKI, JL. *Father-to-daughter transmission of focal dermal hypoplasia associated with non-random X-inactivation. Support for X-linked inheritance and paternal X-chromosome mosaicism*. Am J Med Genet, 1991, 40, p. 223-227.
4. BITTAR, M., HAPPLE, R., GREXSHIK, KH., et al. *CHILD syndrome in 3 generations: the importance of mild or minimal skin lesions*. Arch Dermatol, 2006, 142, p. 348-351.
5. DIVEN, DG., SOLOMEN, AR., MCNEELY, MC., et al. *Nevus sebaceous associated with major ophthalmologic abnormalities*. Arch Dermatol, 1987, 123, p. 383-386.
6. CRIBIER, B., SCRIVENER, Y., GROSSHANS, E. *Tumors arising in nevus sebaceous: A study of 596 cases*. J Am Acad Dermatol, 2000, 42, p. 263-268.



- 7. CLARK RD., DONNAI, D., ROGERS, J., et al.** *Proteus syndrome: an expanded phenotype.* Am J Mol Genet, 1987, 27, p. 991–997.
- 8. RENNER, R., COLSMAN, A., STICHERLING, M. ILVEN:** *Is it psoriasis? Debate based on successful treatment with Etanercept.* Acta Derm Venereol, 2008, 88, p. 631–632.
- 9. HONG, JB., HSAIO, CH., CHU, CY.** *Systematized linear porokeratosis: a rare variant of diffuse porokeratosis with good response to systemic acitretin.* J Am Acad Dermatol, 2009, 60, p.713–715.
- 10. BODEMER, C.** *Incontinentia pigmenti and hypomelanosis of Ito.* Handb Clin Neurol, 2013, 111, p. 341–347.
- 11. RITTER, CL., STEELE, MW., WENGER, SL., et al.** *Chromosome mosaicism in hypomelanosis of Ito.* Am J Med Genet, 1990, 35, 14–17.
- 12. DI LERNIE, V.** *Linear and whorled hypermelanosis.* Pediatr Dermatol, 2007, 24, p. 205–210.
- 13. XU AE., HUANG, B., LI, YW., et al.** *Clinical, histopathological and ultrastructural characteristics of naevus depigmentosus.* Clin Exp Dermatol, 2008, 33, p. 400–405.
- 14. HOROWITZ, MR., VIDAL, ML., RESENDE, MO., et al.** *Lichen planus in children—case report.* An Bras Dermatol, 2013, 88, p. 139–142.
- 15. TAIEB, A., YOUNI, A., GROSSHANS, E., et al.** *Lichen striatus: a Blaschko linear acquired inflammatory skin eruption.* J Am Acad Dermatol, 1991, 25, p. 637–642.
- 16. LIPSKER, D., STARK, J., SCHENIDER, GA.** *Blaschko-linear dermatitis in adulthood with anti-nuclear antibodies.* Hautarzt, 2000, 51, p. 774–777.
- 17. HAPPLE, R.,** *A rule concerning the segmental manifestations of autosomal dominant skin disorders: review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity* Arch Dermatol, 1997, 133, p. 1505–1509.

¹Lauren Guren, MD, ¹Kenneth Tomecki, MD, ²MUDr. Hana Jedličková
e-mail: gurenl@ccf.org

¹Cleveland Clinic, Department of Dermatology, Cleveland

²Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny, I. dermatovenerologická klinika



Nanovlákná v hojení kožních ran

Krchová S.

Dzan L., Lukáš D., Mikeš P., Jenčová V., Horáková J., Pilařová K.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 4, s. 234–240

SOUHRN

Za nanovlákná se podle definice považují vlákna, která mají průměr menší než 1000 nm. Jsou vyráběna například technologiemi elektrického (elektrospinning) nebo odstředivého zvláknování. Jako produkty těchto technologií se nanovlákná nevyskytují samostatně, ale jsou uspořádána do vyšších strukturních celků, například v podobě nanovláknenných vrstev neboli netkaných textilií. S nimi pak můžeme reálně manipulovat. Nanovláknenné netkané textilie nabízejí možnosti využití v mnoha medicínských oborech. Ve vývoji jsou nové nanovláknenné materiály, jejichž biodegradabilitu bude možné řídit. Tato práce se soustředí na použití polycaprolaktonu (PCL) jako materiálu pro přípravu nanovláknenných vrstev metodou elektrospinningu. V kazuistikách ukazujeme možné využití nanovláknenné vrstvy/membrány z polycaprolaktonu (PCL) k úspěšné léčbě akutních i chronických kožních defektů.

KLÍČOVÁ SLOVA

nanovlákná • nanotechnologie • kožní rány

SUMMARY

Krchova, S., Dzan, L., Lukas, D., Mikes, P., Jencova, V., Horakova, J., Pilarova, K. *Nanofibers in skin wound healing*

Nanofibers are defined as fibers with diameters less than 1000 nm. They can be manufactured, for example, by electrospinning or forcespinning. They are produced in a form of nanofibrous nonwovens that can be easily manipulated. Nanofibrous materials have a great potential in medical fields. New nanofibrous materials with controllable biodegradability are currently being developed. This work focuses on the use of Polycaprolactone (PCL) as a material for the preparation of nanofibrous layers by electrospinning. The case reports show the possible application of a nanofiber layer/membrane made of polycaprolactone

(PCL) for the successful treatment of acute and chronic skin defects

KEYWORDS

nanofibers • nanotechnology • skin wounds

V současné době stoupá počet výrobků, které obsahují cíleně připravené nanostruktury pro medicínské účely, např. dentální implantáty s nanopovrchem. Důvodem je to, že vnitřní struktury lidského těla, například kolagenová vlákna mimobuněčné hmoty, mají také rozměry v nanometrech. Nanovláknenné materiály jsou v rámci materiálového inženýrství definovány jako vlákna o průměru menším než 1000 nm (tj. menší než 1 μm), striktnější přírodovědecká definice nanomateriálů však vyžaduje alespoň jeden rozměr pod 100 nm. Úspěch použití nanostruktur jako léčebných prostředků spočívá v tom, že napodobují přirozenou morfologii organismu a mohou například stimulovat buněčný růst v místech poškozené tkáně. Při vývoji a použití nanovláknenných materiálů v lékařství je nutné dodržovat zásady předběžné opatrnosti. Hmoty ve velikosti nanočástic může překonávat bariéry organismu včetně hematoencefalické. Nanovlákná svými rozměry spojují nano- a mikrosvět s makrosvětlem. Jejich dva rozměry jsou menší než jeden μm, zatímco rozměr třetí je téměř neomezen. To může představovat zvýšené riziko ohrožení zdraví tím, že mohou podél své osy pronikat do míst, která jsou větším částicím, srovnatelným s jejich délkou, nedostupná. Nabízí se tak otázka, zda se nemůže nanovláknenný materiál dlouhodobě deponovaný v tkáních podílet na etiologii některých onemocnění.

Z těchto důvodů se v biomedicínských aplikacích v poslední době zkoumají zejména takové biokompatibilní a biodegradabilní materiály, které v nanorozměrech nepředstavují z hlediska zdravotního a environmentálního významnější riziko. Většina těchto nanovláken vzhledem ke svým

vlastnostem může být dobrým nosičem léčivých substancí. Rovněž velice perspektivní je jejich lokální využití pro hojení akutních i chronických kožních defektů s volitelnou dobou biodegradability bez následného jizvení a také jejich využití jako dočasné krytí po excizi nádorů nejasné etiologie a rozsahu do doby stanovení definitivní histologie.

Článek obsahuje přehled historického vývoje elektrického zvláknování (elektrospinning). Struktura nanovláknenných materiálů vyrobených elektrospinningem z volné hladiny roztoku polykaprolaktonu technologií Nanospider™ byla analyzována pomocí skenovací elektronové mikroskopie (SEM). Jako příklady léčebných postupů uvádíme dvě kazuistiky použití tenkých nanovláknenných membrán vyrobených z polykaprolaktonu pro úspěšnou léčbu kožních defektů.

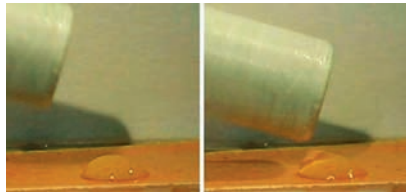
ELEKTRICKÉ ZVLÁKNOVÁNÍ: PRINCIP A HISTORIE

Objevení fyzikálního jevu patřícího do kategorie elektrohydrodynamiky souvisejícího s elektrickým zvláknováním můžeme datovat rokem 1600. William Gilbert (1544–1603), anglický fyzik, filozof a lékař (Obr. 1), tehdy uveřejnil dílo „De Magnete – Magneticisque Corporibus, et de Magno Magnete Tellure, Physiologia Nova“. Zde svými pokusy dokázal, že třením je možno zelektrizovat např. jantar, diamant, safír, křemen. Když elektricky nabitý materiál přiložil ke kulové kapce vody na suchém povrchu, zjistil, že se kapka účinkem externího elektrostatického pole deformuje do kónického tvaru (Obr. 2). Na podobném účinku elektrických sil je založena moderní technologie elektrostatického zvláknování. První patent podaný J. W. Mortonem byl přijat v roce 1902 (Obr. 3).⁽¹⁾

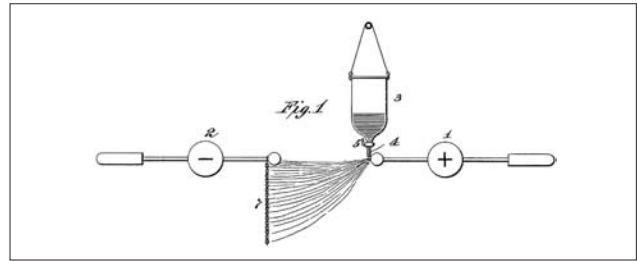
První pokusy o průmyslově aplikovatelnou výrobu nanovláken spadají do let 1934–1944, kdy Anton Formhals provedl řadu experimentů s elektrickým zvláknováním a podal několik patentů.⁽²⁾ Díky tomu je některými autory uznáván jako otec moder-



Obr. 1 Portrét Williama Gilberta



Obr. 2 Rekonstrukce Gilbertova pokusu. Sférická kapka vody umístěná na hydrofobní podložce se po přiložení elektricky nabitě tyčky z PVC deformuje do konického tvaru



Obr. 3 Schéma Mortonova vynálezu: polymerní roztok je z kladného jiskříště elektrického stroje dopravován elektrickými silami na záporné jiskříště opatřené řetězem. Vznikající nanovláknna dopadají na řetěz hrající zde roli kolektoru.

ních metod elektrospinningu. V roce 1966 Harold L. Simon patentoval přístroj na výrobu ultratenkých a ultralehkých nanovláknenných textilií použitím elektrického zvláknňování. V roce 1971 Peter K. Baumgarten elektricky zvlákněl akrylová vlákna o průměru 0,05-1,1 mikronů pomocí jehlového elektrospinneru. Na tyto výzkumy navázal tým profesora Oldřicha Jirsáka z Technické univerzity v Liberci, Katedry netkaných textilií a nanovláknenných materiálů, a v roce 2005 jim byl udělen patent.⁽³⁾

Elektrospinning je v současné době jednou z nejrozšířenějších nanotechnologií, o čemž svědčí řada monografií.^(4, 5, 6, 7, 8, 9) Na tomto principu se připravují materiály pro tkáňové inženýrství, nosiče pro řízené uvolňování léčiv, kryty ran nebo vysoce účinné filtry. Technická realizace zařízení pro elektrospinning, tzv. elektrospinnerů, je velmi jednoduchá. Spinnery mají podobu asymetrických kondenzátorů tvořených dvěma elektrodami, které jsou připojeny na zdroj vysokého napětí až do řádu desítek kilovoltů. Jedna z elektrod se nazývá zvláknňovací a má podobu kapiláry (jehly), válce, struny nebo drátěné spirály. Druhá elektroda tvaru desky se nazývá kolektor a slouží k zachycování nanovláken.

Zvláknňovací kapalinou je zpravidla polymerní roztok o typické koncentraci 10 %. Tento roztok je v kontaktu se zvláknňovací elektrodou a účinkem vnějších sil elektrického pole vytvářeného mezi elektrodami se destabilizuje v podobě tenkých trysek. K destabilizaci dojde tehdy, pokud elektrický tlak (úměrný druhé mocnině intenzity elektrického pole na povrchu zvláknňovací kapaliny) překročí kapilární tlak (úměrný součinu povrchového napětí a střední křivosti povrchu kapaliny).⁽¹⁰⁾ Vzniklé polymerní trysky se účinkem Coulombových sil prodlouží, jejich poloměr se zmenšuje a nepřímo úměrně s tím stoupá kapilární tlak uvnitř trysky. Zvyšující se kapilární tlak způsobuje bouřlivé vypuzování molekul rozpouštědla, zatímco málo pohyblivé makromo-

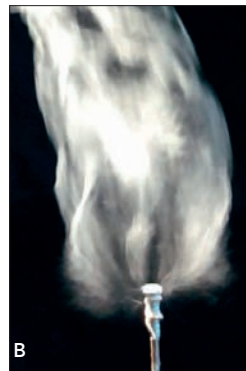
lekuly vytvoří pevné těleso vlákna. Tímto způsobem se polymerní trysky přetvářejí v nanovláknna zachycovaná na konci svého letu kolektorem. Charakter vznikající nanovláknenné hmoty je ovlivňován tvarem elektrod (Obr. 4).

Existují dvě základní technologie elektrospinningu podle typu zvláknňovacích elektrod. Tradiční způsob je provozován pomocí jehlových (kapilárních) spinnerů, které mají velice nízkou výrobnost, typicky v jednotkách gramů vyprodukované nanovláknenné hmoty za hodinu. Proto se v současné době soustředí vývoj na bezjehlové (needleless) metody, u kterých dochází k samovolnému zrodu mnoha desítek nebo stovek trysek z volného povrchu zvláknňovacích roztoků. Morfologie nanovláknenné hmoty je silně ovlivňována složením zvláknňovaného polymerního roztoku (Obr. 5).

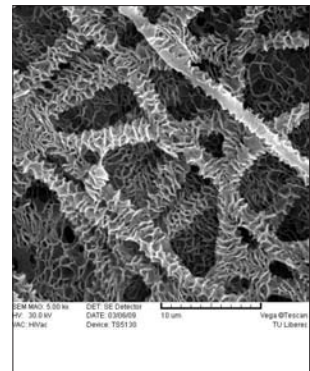
NANOVLÁKNENNÉ SCAFFOLDY PRO TKÁŇOVÉ INŽENÝRSTVÍ

Scaffolds jsou nosiče využívané v tkáňovém inženýrství, jejichž otevřená porézní struktura tvoří oporu pro růst buněk⁽¹¹⁾

a jsou připravovány řadou postupů. Dělíme je na vláknenné technologie a na ty, které neuvžívají vlákna jako stavebního prvku nosiče. Vláknenné scaffolds jsou výsledkem klasických textilních technologií, jako jsou tkaní, pletení, výroba netkaných textilií a krajek, a zpracovávají vlákna většího průměru než několik desítek mikrometrů. Do druhé jmenované skupiny patří metody „self-assembly“, „solvent casting“, „rapid prototyping“ a „laser-assisted bioprinting“. Klasické vláknenné nosiče splňují požadavky otevřeně porézní a flexibilní struktury. Průměry jednotlivých vláken nebo přízí, z nichž jsou vyrobeny, jsou však mnohonásobně větší než průměry vláken v mezibuněčné hmotě. Tento nedostatek klasických vláknenných nosičů při výrobě nanovláknenných scaffoldů odstraňují nově vznikající technologie zvláknňování, jako jsou elektrospinning, odstředivé zvláknňování (force-spinning) a tažení jednotlivých nanovláken (drawing nebo Melt-blown). Nanovláknna jsou v nanovláknenných scaffoldech uspořádána do vyšších strukturálních a prostorových celků, se kterými můžeme reálně manipulovat.⁽¹²⁾



Obr. 4 A) Vysokorychlostní kamerou zaznamenaný počátek zvláknňovacího procesu při stejnosměrném elektrospinningu z jehlové (kapilární) elektrody, kdy je vytvářena jediná polymerní tryška. B) Stovky polymerních trysek vytvářených metodou střídavého zvláknňování.



Obr. 5 Nanovláknna vyráběná s přidavkem škrobu jako příklad exotické nanovláknenné struktury vytvořené díky složení zvláknňovacího roztoku

Tab.	Přehled používaných materiálů pro výrobu nanovláčkových scaffoldů
Přírodní polymery	
kolagen	
želatina	
celulóza	
chitosan	
kyselina hyaluronová	
Syntetické polymery	
kyselina polymléčná (PLA)	
kyselina polyglykolová (PGA)	
polykaprolakton (PCL)	
Smišené nanovláčkové scaffoldy	

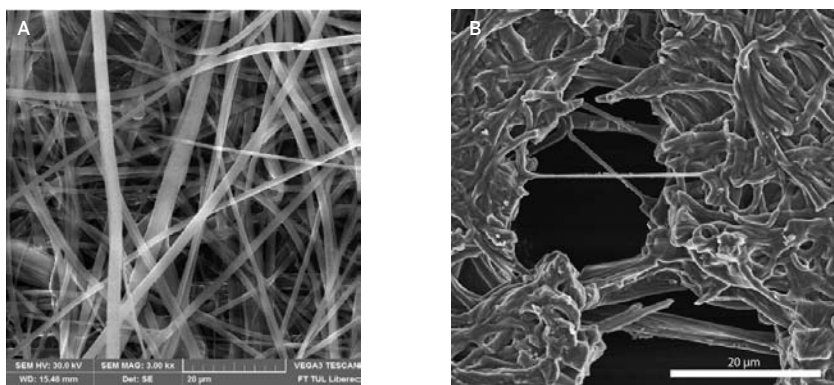
PŘÍPRAVA NANOVLÁČKOVÝCH SCAFFOLDŮ METODOU ELEKTRICKÉHO ZVLÁČŇOVÁNÍ

V současné době lze elektricky zvláčňovat desítky nejrůznějších polymerů a kopolymerů. Velkou výhodou nanovláčkových scaffoldů, kromě otevřené porézní struktury, je jejich obrovský měrný povrch, který umožňuje dobrou buněčnou adhezi, proliferaci a migraci buněk do hloubky scaffoldu. Struktura nanovláčkových vrstev do značné míry připomíná nativní extracelulární matrix (Obr. 6).

Průměry nanovláček při elektrickém zvláčňování mohou nabývat hodnot od desítek nm až po jednotky μm , nejčastěji jsou v rozmezí od 100 do 750 nm. Při procesu elektrického zvláčňování se tvoří kontinuálně „nekonečné vlákno“, které může být na mnoha místech rozdějeno. Výroba nanovláček elektrospinningem je ovlivňována řadou materiálových a technologických parametrů, které umožňují mnoho modifikací uspořádání a přípravu plošného, objemného nebo trubicovitého materiálu s variabilní vnitřní morfologií.

MATERIÁLY PRO PŘÍPRAVU NANOVLÁČKOVÝCH SCAFFOLDŮ

Na výrobu nanovláčkových materiálů se využívá celá řada polymerů^(13, 14) a můžeme je připravit z a) biopolymerů přírodních (kolagen, želatina, celulóza a její deriváty, chitosan a kyselina hyaluronová) nebo z b) polymerů syntetických, jako jsou kyselina polymléčná (PLA), polyglykolová (PGA), polykaprolakton (PCL) a jejich kopolymery. Třetí skupinu tvoří c) smíšené nanovláčkové struktury, které jsou kombinací obou předchozích (Tab.).



Obr. 6 Srovnání nanovláčkového scaffoldu z elektronové mikroskopie (SEM), zvětšení 3000x, A) materiál polykaprolakton (PCL) B) morfologie elastinových vláken kůže ze SEM

NANOVLÁČKA Z PŘÍRODNÍCH POLYMERŮ

Nanovláčkové struktury z kolagenu

Kolageny jsou bílkoviny tvořící pojivovou tkáň např. v chrupavkách, šlachách, kostech a kůži a patří mezi skleroproteiny, nerozpustné vláknité proteiny s vynikajícími mechanickými vlastnostmi. V současnosti je popsáno asi 27 různých typů kolagenů

a každý z nich plní v rámci organismu specifickou roli. Nejdůležitější jsou kolageny typu I, II, III, IV a V. Nejrozšířenější je typ I a představuje asi 90 % ze všech kolagenů v organismech. Je přítomen v pokožce, šlachách a kostech. Typ II se vyskytuje nejčastěji v chrupavkách, typ III je kolagen embryonálního vývoje a později je nahrazen typem I. Typ IV se vyskytuje v bazální membráně epitelů a kolagen typu V nacházíme zejména ve stěnách krevních



Obr. 7 Nanovláčkový vzorek s rozptýlenými částicemi aktivního uhlí v mezivláčkových prostorech



cév. Nejčastěji je průmyslově využíván kolagen typu I. Je základem chirurgických nití, kolagenových membrán, součástí potravinových doplňků a kosmetických antiaging produktů. Tento kolagen tvoří 1–20 µm dlouhá vlákna. Pro přípravu kolagenních nanovláken se používá elektrické zvláknování roztoku lyofilizovaného kolagenu v 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-olu, 2,2,2-trifluoroetanolu nebo 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-onu. Tato rozpouštědla jsou drahá a toxická, ale při užití jiných rozpouštědel dochází k destrukci kolagení struktury a ztrátě unikátních vlastností, jako je například nerozpustnost ve vodném prostředí a mechanická pevnost. Kompromisem může být příprava smíšených vláken, kdy menší procento tvoří kolagen a převážnou část jiný polymer. Použité zdroje kolagenu musí být certifikované, protože je nebezpečí, že by implantovaný kolagen mohl vyvolat imunitní reakci organismu.

Nanovláknenné struktury ze želatiny

Želatina se připravuje z kolagenu denaturací teplem nebo bazickou či kyselou hydrolyzou. Je rozpustná v mnoha běžných rozpouštědlech (voda, zředěné organické a minerální kyseliny), ale ztrácí mechanické vlastnosti kolagenu. K přípravě želatinových nanovláken se používá elektrické zvláknování nejčastěji z vodného roztoku okyseleného kyselinou octovou. I želatinu lze zpracovávat na nanovláknna ve směsi s dalšími polymery. Vzhledem k biokompatibilitě a biodegradabilitě mají vlákna velmi dobré předpoklady pro použití v regenerativní medicíně. Většímu rozšíření nanovláken ze želatiny však brání problémy s jejím síťováním a vysoká hydrofilita.⁽¹⁵⁾

Nanovláknenné struktury z celulózy a jejích derivátů

Nanovláknna z celulózy připravená elektrospinningem zaznamenávají v současné době značný rozmach, a to díky své dobré teplotní stabilitě, chemické odolnosti a biodegradabilitě. Acetát celulózy patří mezi základní deriváty, které se používají v tkáňovém inženýrství. Zajímavým materiálem je bakteriální „nanocelulóza“, která je produktem biosyntézy bakteriálního kmene *Gluconoacetobacter xylinus*. Tento materiál je ve formě nanovláknenné struktury s průměry vláken pod 100 nm, což umožňuje velmi dobrou adhezi eukaryotních buněk na tomto materiálu.

Nanovláknenné struktury z chitosanu

Chitosan patří mezi zajímavé polymery, a to díky svým antibakteriálním vlastnos-

tem. Jeho zvláknování je obtížné z důvodu vysoké viskozity polymerního roztoku a nemožnosti zajištění úzké distribuce molekulových hmotností. Jako rozpouštědla se používají organické kyseliny, které následně zůstávají v nanovláknnech a je nutné je pracně vymývat. Velice slibné se jeví zvláknování chitosanu ve směsi s jiným polymerem.

Nanovláknenné struktury z kyseliny hyaluronové

Kyselina hyaluronová je přirozenou součástí lidského těla. Zajišťuje hydrataci pokožky a je součástí vaziva, oka, kloubů, cév, srdce, mozku a řady dalších tělních struktur. V kůži je jí největší množství v pars reticularis koria. Nejvíce kyseliny hyaluronové se vyskytuje v lidské fetální pokožce a zajišťuje zde optimální organizaci pojivové tkáně v místě růstu. Dále má hlavní podíl na bezjizevnatém fetálním hojení ran, které přetrvává u novorozence ještě několik dnů po porodu. S postupujícím věkem její produkce klesá. Důležitou vlastností kyseliny hyaluronové je její vysoká afinita k vodě. Těto vlastnosti využívá produkt Hyiodine®, vyráběný firmou CONTIPRO Pharma a. s. Výrobek obsahuje vysoce kvalitní kyselinu hyaluronovou a jód v necytotoxické koncentraci 0,25 %. Kyselina hyaluronová nasává z okolní tkáně tekutinu s růstovými faktory, zajišťuje tím dostatečnou hydrataci a výživu místa kožního defektu s následným lepším ho-

jením. Má mnohostranné uplatnění ve farmaceutickém průmyslu.

NANOVLÁKNA ZE SYNTETICKÝCH POLYMERŮ

Nanovláknna z kyseliny polymléčné (PLA), polyglykolové (PGA) a jejich kopolymerů

Jsou to biokompatibilní a biodegradabilní materiály připravované elektrickým zvláknováním. Mají dobré mechanické vlastnosti a zvýšenou odolnost vůči vnějšímu prostředí. Vhodnou volbou rozpouštědel lze získat porézní PLA nanovláknna, což vede ke zvýšení měrného povrchu. Tato nanovláknna jsou proto vhodná jako kryty ran a pro řízené uvolňování léčiv. Kyselina polyglykolová (PGA) má teplotu tání 225–230 °C a jedná se o polymer s mnohostranným využitím v medicíně. Jeho degradačním produktem je kyselina glykolová. Přesto při vysoké koncentraci PGA může vlivem poklesu pH v tkáních dojít k jejich poškození vzniklou zánětlivou reakcí. Konečným rozpadovým produktem je konverze na oxid uhličitý a vodu, které jsou vyloučeny z organismu močí a respiračním systémem. Tyto polymery a kopolymer se v chirurgii uplatňují jako šicí materiál a rychlost jejich rozpadu je dána i poměrem obou složek.

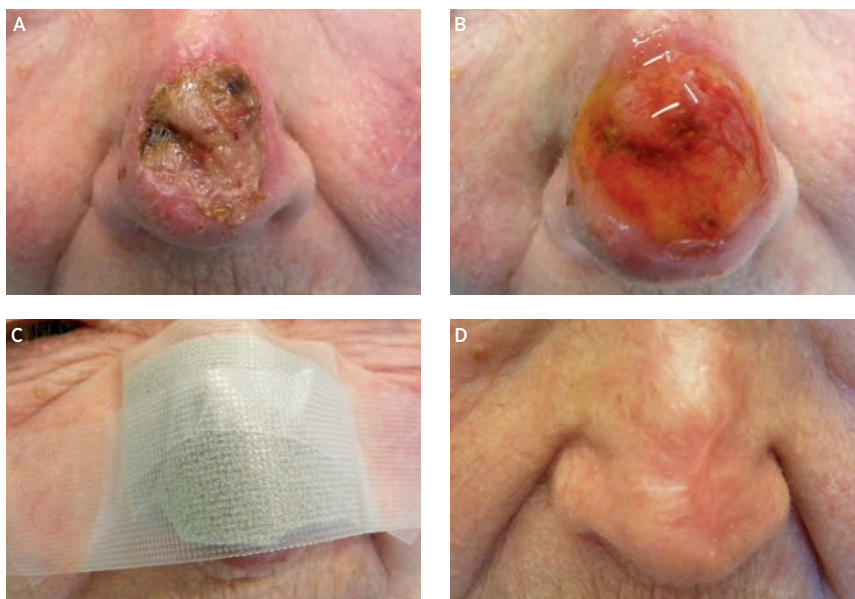
Nanovláknenné materiály z polykaprolaktonu (PCL)

Polykaprolakton (PCL) je jedním z nejpoužívanějších polymerů v tkáňovém inženýrství. PCL je biologicky odbouratelný polyester s nízkou teplotou tání přibližně 60 °C a teplotou skelného přechodu -60 °C. PCL za fyziologických podmínek lidského těla degraduje hydrolyzou esterových vazeb, a je proto právem považován za velmi vhodný biomateriál, zejména pro přípravu dlouhodobých implantabilních prostředků. Může být využit například jako nosič léků v organismu (Obr. 7) nebo jako materiál scaffoldů pro tkáňové inženýrství. Na Technické univerzitě v Liberci (TUL) na Katedře netkaných textilií a nanovláknenných materiálů patří polykaprolakton k nejpoužívanějším polymerům pro *in vitro* testy.

Testuje se polykaprolakton (PCL) s molekulovou hmotností 45 000 (Sigma Aldrich), který je rozpuštěn v systému chloroform/etanol v poměru 9 : 1 o koncentraci 18 hm %. Dále se používají 3T3 myší fibroblasty (3T3 Swiss Albino mouse fibroblasts, ATCC) a suspenze trombocytů (PRP = Platelet Rich Plasma) připravovaná Transfúzním oddělením Krajské nemocnice v Liberci. Koncentrace trombocytů v suspenzi



Obr. 8 Nanospider model 1WS500U



Obr. 9 Kazuistika I A) exulcerovaný bazaliom na apexu nosu, B) defekt po excizi s překrytím PCL nanovláčným scaffoldem a Hyiodine gelem, C) krytí defektu Mepilexem Ag, D) kontrola pacientky po 3 měsících od výkonu

je 726krát $10^6/ml$ a veškerá manipulace s trombocyty se provádí za sterilních podmínek. Nanovláčenná vrstva z PCL je připravována pomocí zvláčkňovacího zařízení Nanospider model 1WS500U (Obr. 8).

Test probíhá tak, že z těchto vrstev jsou připraveny kruhové vzorky o průměru 6 mm, jejichž velikost odpovídá rozměrům 96jamkové kultivační destičky. Před nasazením buněk jsou vzorky sterilizovány v 70% etanolu po dobu 30 minut, a poté promyty fosfátovým pufrům (PBS, pH 7,4). Následně jsou vzorky rozděleny do dvou skupin: a) vzorky bez aplikovaných trombocytů (PCL-3T3), b) vzorky smáčené v roztoku PRP (PCL-PRP-3T3) po dobu dvou hodin při pokojové teplotě.

Myší 3T3 fibroblasty (ATCC) se kultivují v inkubátoru při 37 °C a v atmosféře 5% CO_2 . Kultivační médium je složeno z Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM, Lonza), z 10% fetálního bovinního séra (FBS, Lonza) a z 1% penicilin/streptomycin/amfotericin B (Lonza). Kultivované fibroblasty 3T3 jsou nasazeny na testované vzorky v koncentraci 10^4 buněk na jednu testovací jamku a kultivační médium je měněno během celého pokusu každý třetí den. Výsledky testů potvrzují viabilitu fibroblastů (MTT test) a vyšší buněčnou proliferaci na povrchu nanovláčenné struktury modifikované přidáváním trombocytů (ověřeno fluorescenční mikroskopií). Podrobněji se problematice testování kultivace buněk na nanovláčenných vrst-

vách a jejím výsledkům budeme věnovat v dalším připravovaném článku.

KAZUISTIKY

KAZUISTIKA I

Pacientka (92 let) od roku 2003 v dispenzarizaci na kožní ambulanci Krajské nemocnice Liberec pro aktinické keratózy a mnohočetné seboroické veruky a bazaliomy v obličeji a na krku. Od roku 2002 léčena pro ca mammae vlevo s kvadrantektomií levého prsu a exenterací axily s následnou iradiací, nyní bez známek recidivy onkologického onemocnění, dále v osobní anamnéze udává léčení pro osteoporózu. První bazaliom byl excidován v r. 2003 v temporální oblasti na chirurgické ambulanci s následnou recidivou a reexcizí. V dalších letech se objevily bazaliomy na krku a v oblasti ušního boltce, vše postupně excidováno bez recidivy na Oddělení ústní, čelistní a obličejové chirurgie (ÚČOCH) Krajské nemocnice Liberec. V červnu 2004 pacientka uváděla poprvé svědění špičky nosu, klinicky zde patrná jen lehká deskvamace pokožky. Při kontrole v roce 2008 byla provedena probatorní excize z apexu nosu s histologickým závěrem aktinická keratóza, která byla následně léčena opakovaně kryoterapií a při následné kontrole v roce 2009 bez známek recidivy. V dalších několika letech se pacientka na kontroly nedostavovala, až v březnu 2014 vyšetřena na kožní ambulan-

ci s nálezem suspektního bazaliomu na apexu nosu (Obr. 9A). Na Oddělení ÚČOCH byla provedena excize rezistence v rozsahu 2krát 3 cm s krytím pomocí PCL nanovláčken (Obr. 10) s Hyiodine gelem (Obr. 9B) a s krytím Mepilexem Ag (Obr. 9C) do výsledku definitivní histologie, která potvrdila nález bazaliomu, jenž nedosahoval k laterálním okrajům ani ke spodině excize. Vzhledem k dobrému průběhu hojení bylo rozhodnuto pokračovat v konzervativní terapii defektu pomocí PCL nanovláčken. Jejich výměna a kontroly byly prováděny po čtyřech dnech a po pěti týdnech byl defekt plně epitelizován. Následná kontrola po třech měsících prokázala výborný kosmetický efekt hojení (Obr. 9D).

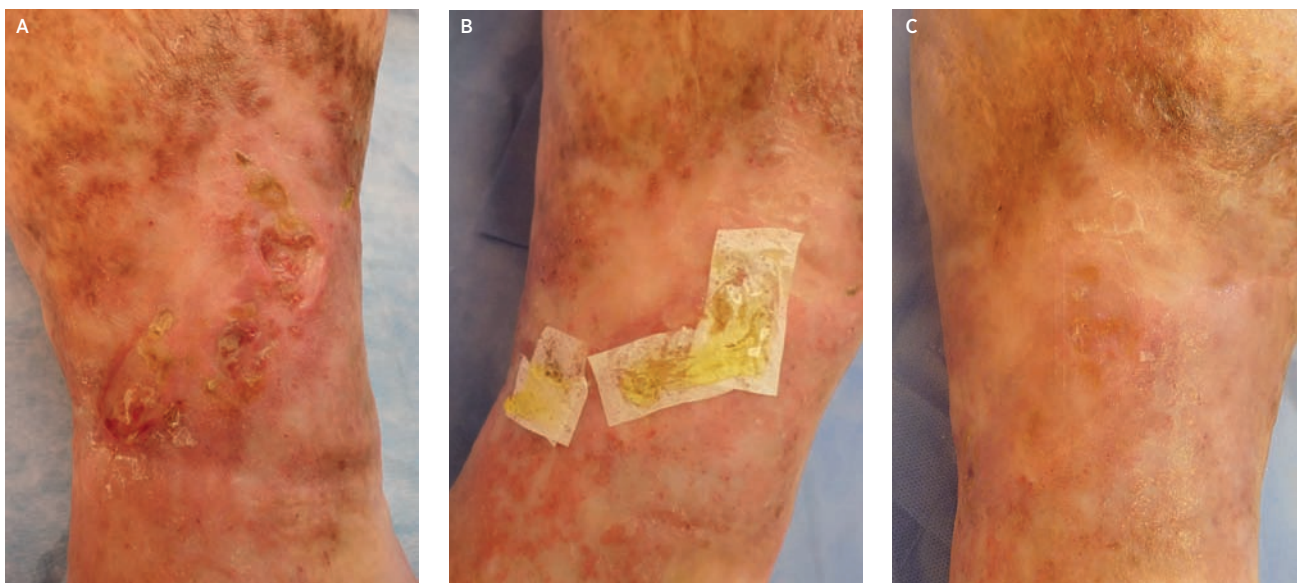
KAZUISTIKA II

Pacient (67 let) léčený 20 let na ambulantním kožním oddělení s bérčovými vředy smíšené etiologie. V osobní anamnéze udává hypertenzi, ICHS s infarktem myokardu v roce 1991, aterosklerózu dolních končetin a chronickou venózní insuficienci s progresí po rozsáhlé flebotrombóze pravé dolní končetiny.

V březnu 2012 byl pacient doporučen na lůžkové kožní oddělení Krajské nemocnice Liberec pro progresi kožní léze na bérce pravé nohy (Obr. 11A). Vyšetřením zjištěny kožní defekty velikosti 6krát 3 cm, pokožka v okolí defektu byla sušší s lehkou deskvamací, bez známek zánětu. Protože dosavadní techniky vlhkého krytí nevedly ke zhojení defektu, zahájili jsme léčbu aplikací polykaprolaktonových nanovláčken v kombinaci s Hyiodine gelem a krytím Mepilexem Ag s intervalem ambu-



Obr. 10 PCL nanovláčný scaffold



Obr. 11 Kazuistika II A) kožní defekty před aplikací PCL, B) PCL nanovláknna s Hyiodine gelem, C) zhojené kožní defekty po 20 týdnech

lantních převazů 2krát týdně bez dalšího domácího ošetřování mezi kontrolami. Tento léčebný proces probíhal celkem 20 týdnů a po celou dobu bylo krytí velmi dobře tolerováno (Obr. 11B). Defekt se zcela zahojil (Obr. 11C).

DISKUSE

Proces hojení akutních i chronických ran není zcela jednoduchý a v současné době používané „vlhké hojení ran“ má své limity stejně tak jako dočasné krytí ran např. COMem (Obr. 12).

U pacientů po rozsáhlejších operacích novotvarů v oblasti obličeje a hlavy někdy potřebujeme vzniklý defekt dočasně překrýt po dobu, kdy čekáme na výsledek definitivní histologie a vyloučení nebo potvrzení eventuálního přesahu léze do

zdravé tkáně. Pro tento účel jsme dosud používali zejména COM (Obr. 13, 14). Jedná se o netkanou textilií, která svými vlastnostmi podporuje epitelizaci a hojení rány. V mezidobí, než máme k dispozici definitivní výsledek, je však již často pod dočasným krytím nastartován proces hojení, který je následně narušen při snímání COMu před plánovaným definitivním řešením rány některou z plastických technik. Navíc pro starší pacienty mnohdy tento postup znamená další stresovou zátěž a proces hojení tak začíná opět od začátku. Přiložení nanovláknenných scaffoldů po primární excizi bez uzávěru rány se v těchto případech jeví jako šetrnější a příznivější. Nanovláknenná PCL struktura vyrobená elektrospinningem je velice podobná pars reticularis koria a proto je ideál-

ní k využití jako základny pro reparaci a regeneraci tkání. Další výhodou je, že nanovláknna jsou extrémně tenká a snadno přilnou ke spodině rány,⁽¹⁶⁾ že mají vysokou pórovitost a svou přístupností pro vzdušný kyslík usnadňují a urychlují hojení ran. Velkým pozitivem je také to, že nanovláknenné struktury znesnadňují průchod buněk o velikosti bakterií, a tím působí jako antibakteriální bariéra. Zajímavá je také možnost inkorporace celé řady biologicky aktivních látek do nanovláknenných vrstev v menším množství, než je tomu u stávajících srovnatelných produktů. Výsledky testů *in vitro* potvrdily naši hypotézu, že přítomnost trombocytů má pozitivní vliv na proliferaci fibroblastů na nanovláknenném scaffoldu, podobně jak bylo dokumentováno pro chondrocyty⁽¹⁷⁾ či osteoblasty.⁽¹⁸⁾



Obr. 12 Netkaná textilie firmy HARTMANN-RICO a. s.



Obr. 13 Operační defekt temporálně překrytý COMem, stav před náhradou kožním štěpem



Obr. 14 Stav po náhradě defektu kožním štěpem



ZÁVĚR

Nanotechnologie jsou velkým hitem současnosti a jejich budoucí uplatnění v léčbě kožních defektů je nesporné. Naše pilotní zkušenosti s využitím nanovláknenných membrán zejména k dočasnému krytí kožních defektů ukazují na potenciál, kterým nanovláknenné struktury díky svým vlastnostem disponují. Proto probíhající další výzkumy se zabývají využitím nanovláknenných scaffoldů rovněž jako perspektivního trvalého krytí kožních defektů s využitím biodegradability materiálu včetně možnosti přidání léčivých látek urychlujících a podporujících hojení.

Pokud tyto výzkumy potvrdí naše očekávání, otevře použití nanovláken další dimenzi v možnostech hojení kožních defektů.

Poděkování Studentské grantové soutěži TUL za podporu této práce.

Prohlášení: autoři v souvislosti s tématem práce v posledních 12 měsících nespolupracovali s žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

1. **MORTON, WJ.** *Method of Dispersing Fluids*, U. S. Patent No. 705 691, 1902.
2. **FORMHALS, A.** *Process and apparatus for preparing artificial threads*. U. S. Patent No. 1975 504, 1934.
3. **JIRSAK, O., SANETRNÍK, F., LUKAS, D., et al.** *A method of nanofibres production from a poly-*

mer solution using electrostatic spinning and a device for carrying out the method, U. S. Patent No. WO2005024101, 2005.

4. **RAMAKRISHNA, S., FUJIHARA, K., TEO, W., et al.** *An introduction to electrospinning and nanofibres*. World Scientific Publishing Co, Singapor, 2005.

5. **FILATOV, Y., BUDYKA, A., KIRICHENKO, V.** *Electrospinning of micro- and nanofibres: fundamentals in separation and filtration processes*, Begell House Inc., Redding, 2007.

6. **RENEKER, DH., FONG, H.** *Polymeric nanofibres*. Washington D.C.: Oxford University Press, 2005.

7. **RENEKER, DH., YARIN, AIL.** *Electrospinning jets and polymer nanofibres*. *Polymer*, 2008, 49, p. 2387–2425.

8. **ANDRADY, AL.** *Science and Technology of Polymer Nanofibres*. New Jersey Wiley, 2008.

9. **LUKAS, D., et al.** *Physical principles of electrospinning (Electrospinning as a nano-scale technology of the twenty-first century)*. *Textile Progress*, 2009, 41, p. 59–140.

10. **LUKAS, D., SARKAR, A., POKORNY, P.** *Self organization of jets in electrospinning from free liquid surface – a generalized approach*. *J Appl Phys*, 2008, 103, p. 0843091–0843097.

11. **MA, PX., ELISSEFF, J.** *Scaffolding In Tissue Engineering*. CRC Press, 2005.

12. **WANG, X., DING, B., LI, B.** *Biomimetic electrospun nanofibrous structures for tissue engineering*. *Materials Today*, 2013, 16, p. 224–241.

13. **MARTINS, A., ARAUJO, JV., REIS, LR., NEVES, MN.** *Electrospun nanostructures scaffolds for tissue engineering applications*. *Nanomedicine*, 2007, 2, p. 929–942.

14. **RIM, NG., SHIN, CS., SHIN, H.** *Current approaches to electrospun nanofibers for tissue engineer-*

ing. *Biomedical Materials*, 2013, 8, p. 014102.

15. **DIMITRIOS, I., ZEUGOLIS SHIH, T., KHEW ELIJAH, SY., et al.** *Electro-spinning of pure collagen nano-fibres – Just an expensive way to make gelatin?* *Biomaterials*, 2008, 29, p. 2293–2305.

16. **ARENBERGER, P., ARENBERGEROVÁ, M., GKAL-PAKIOTIS, S., et al.** *Mosinger: Fotodynamický antiseptický efekt fotoaktivních nanovláken při léčbě bércových vředů*, *Čes dermatol*, 2012, 87, s. 176–182.

17. **JAKUBOVA, R., MICKOVA, A., BUGZO, M., et al.** *Immobilization of thrombocytes on PCL nanofibres enhances chondrocyte proliferation in vitro*. *Cell Proliferation*, 2011, 44, p. 183–191.

18. **SLAPNÍČKA, J.** *Vliv aktivované a neaktivované plazmy bohaté na trombocyty (PRP) na proliferaci lidských osteoblastů a fibroblastů in vitro*. Praha, 2009. Doktorandská disertační práce, Masarykova univerzita, Lékařská fakulta.

19. **SCHMELZER, CH., JUNG, MC., WOHLRAB, J., NEUBERT, RH., HEINZ, A.** *Does human leukocyte elastase degrade intact skin elastin?* *FEBS J*, 2012, 279, p. 4191–4200.

Všechny Obr. v článku jsou pořízeny Technickou univerzitou v Liberci (TUL) a Krajskou nemocnicí Liberec (KNL).

Autoři děkují za svolení publikace fotografie – Obr. 5 – Dr. Christinu E. H. Schmelzerovi, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Germany.⁽¹⁹⁾

Obr. 1 převzat z <http://www.thefamouspeople.com>

Obr. 3 převzat z <http://patentimages.storage.googleapis.com/pages/US705691-0.png>

Obr. 6 převzat z <http://pharmtech.pharmazie.uni-halle.de/english/ag-biopharm/elastin-forschung.htm>

¹MUDr. Silvie Krchová, ²MUDr. Ladislav Dzan

³Prof. RNDr. David Lukáš, CSc., ³Ing. Petr Mikeš, Ph.D., ³Ing. Věra Jencová, Ph.D.

³Mgr. Jana Horáková, ³Mgr. Kateřina Pilařová

e-mail: silvie.krchova@seznam.cz

¹Krajská nemocnice Liberec, Oddělení dermatovenerologie

²Krajská nemocnice Liberec, Oddělení ústní, čelistní a obličejové chirurgie

³Technická univerzita v Liberci, Katedra netkaných textilií a nanovláknenných materiálů



Primární nádory kůže a postižení kůže v dětské onkologii

Bajčiová V.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 4, s. 241-248

SOUHRN

Primární zhoubné nádory kůže jsou u dětí velmi vzácné. Postižení kůže v dětské onkologii je velmi široké – od primárních nádorů kůže maligních a benigních přes sekundární postižení kůže jinými typy nádorů, kožní projevy jiných nádorů až po toxicitu protinádorové léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

primární maligní a benigní nádory kůže • děti • melanom • nemelanomové nádory • kožní toxicita

SUMMARY

Bajciová, V. Primary skin tumours and skin problems in paediatric oncology

Primary malignant skin tumours are extremely rare in children. There is a broad spectrum of skin disorders in paediatric oncology - from primary malignant and benign skin tumours, skin metastases or skin symptoms of other tumours to skin toxicity of anti-cancer treatment.

KEY WORDS

primary malignant and benign skin tumours • children • melanoma •

non-melanoma tumours • skin toxicity

Kůže je prakticky největší orgán lidského těla (představuje až 7 % celkové hmotnosti), který velmi citlivě reaguje nejenom na změny zevního prostředí, ale rovněž na jakékoliv změny uvnitř organismu. Kůže má velmi důležitou funkci v metabolismu a udržení stálosti vnitřního prostředí (exkreční/resorpční funkce, metabolismus tuků – zásoby podkožního tuku, termoregulace, UV protekce) a samozřejmě nezadatelnou estetickou funkci.

V dětské onkologii je spektrum patologických stavů postihujících kůži velmi široké,

Tab. 1

Postižení kůže v onkologii

primární maligní nádory	maligní melanom nemelanomové epiteliální nádory (karcinomy): SCC BCC Merkelův karcinom primární kožní lymfomy sarkomy (rabdomyosarkom, fibrosarkom, angiosarkom)
benigní kožní nádory	hemangiomy, neurofibromy, hamartomy, adenomy, dermatofibromy
metastázy jiných malignit	neuroblastom – blueberry muffin baby Ewingův sarkom, rabdomyosarkom, leukémie
histiocytózy	histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) non LCH histiocytóza (juvenilní xantogranulom)
kožní toxicita léčby	exantém, hyperpigmentace (bleocin, mefalan a další) epidermolýza hand-foot syndrom
kožní forma GvHD	akutní i chronická forma
kožní projevy nádorů	projev endokrinní aktivity (typický flush u karcinoidu) kožní morfy u algodynie a algoparestézie u spinálního postižení
kožní postižení u infekcí	systémová aspergilóza herpes zoster a další
genodermatózy	

Zkratky: GvHD – graft versus host disease (reakce štěpu vůči hostiteli), SCC – spinocelulární karcinom, BCC – bazocelulární karcinom

některé z nich jsou specifické pro onkologii, jiné se mohou objevit u kteréhokoli dítěte (Tab. 1).

Specifické pro onkologii jsou primární kožní nádory (u dětí výrazně převyšují nádory benigní nad maligními) nebo metastatické postižení kůže u jiných druhů zhoubných nádorů. Postižení kůže může být součástí projevů systémových maligních nemocí. Vzhledem k šíři problematiky se blíže budeme věnovat především problémům specifickým pro onkologii.

MALIGNÍ MELANOM U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

Maligní melanom (MM) patří u dětí mezi vzácné nádory, ale s prudce rostoucí incidencí především u adolescentů. Pacienti mladší 20 let tvoří pouze 1-3 % ze všech kožních maligních melanomů v populaci, pouze 0,3-0,4 % melanomů se objevují u prepubertálních dětí.^(1, 2) V raném dětství je vznik melanomu dáván do souvislosti s genetickou predispozicí, později souvisí jeho vznik s expozicí slunečnímu záření. Pediatrický melanom je dle Richardsona definován jako melanom vyskytující se ve věku od narození do dovršení 21 let věku. Dle věku v čase prezentace je rozdělen na kongenitální melanom (diagnostikován prenatálně a perinatálně), neonatální/infantilní melanom (od narození do jednoho roku věku), dětský melanom (od jednoho roku do puberty - 13 let) a adolescentní melanom (od puberty do 21 let) (Obr. 1).⁽³⁾ Incidence kožního MM dramaticky narůstá (4-5 %/rok) a výskyt se posouvá směrem k mladším věkovým skupinám. Na vzniku se kromě fototypu kůže a expozi-

červenec



prosinec



Obr. 1 Nodulární infantilní maligní melanom (materiál KDO FN Brno)

ce ultrafialové frakci slunečního záření podílí rovněž familiární predispozice, preexistující pigmentové névy, genetické faktory či poruchy imunity. Většina MM u dětí vyrůstá *de novo*. U mladé generace je nejčastější formou nodulární nebo superficiálně se šířící MM, výrazně častější než v adultní populaci je amelanotický MM.^(1, 2, 3, 4)

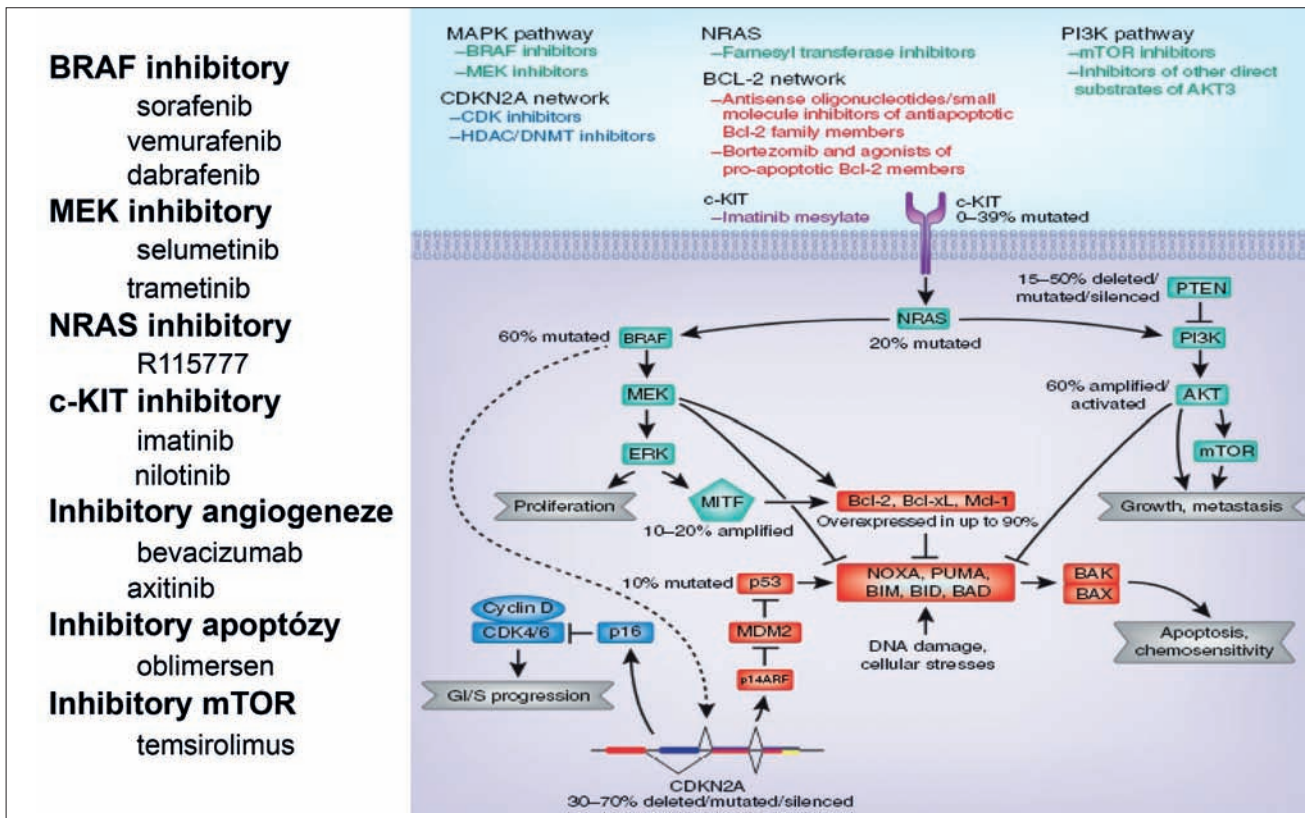
U MM výrazně platí závislost úspěšnosti léčby na časnosti záchytu. Odstranění iničiálních fází MM vede ke skutečnému vyléčení. Diagnostika ovšem není tak snadná, jak by se mohlo zdát, protože u dětí ji komplikuje množství jiných pigmentových kožních lézí, nejčastěji diskutovanými v diferenciální diagnostice jsou atypický Spitzové névus a tzv. MELTUMB (melanocytic tumor of uncertain malign-

nant behavior). U nejasných morfologických nálezů může pomoci rozlišit MM od Spitzové névu cytogenetické a molekulárněgenetické vyšetření (komparativní genomová hybridizace - CGH - nebo fluorescenční in situ hybridizace - FISH).^(1, 3-8) Pediatrický MM se liší od MM v dospělém věku epidemiologií, predispozičními stavy, frekvencí a typem genetických abnormalit, a tedy zřejmě i odlišnými patogenetickými mechanismy (Tab. 2).^(3, 7, 8, 9) Na základě poznatků z biologických studií lze považovat MM za heterogenní nemoc.

Prognóza závisí na více faktorech. Mezi negativní prognostické faktory patří:^(3, 4)

- klinické faktory:
 - věk (negativní faktor je věk nad 10 let a věk pod dva roky)

Tab. 2	Rozdíly mezi melanomem u dětí a dospělých	
	Děti a adolescenti	Dospělí
pohlavní predominance	ženy	muži
medián věku	12-19 let	50-60 let
predispoziční faktory	5-10 %	10-20 %
anatomická lokalizace	končetiny a trup	trup a končetiny
histologický typ	převážně nodulární typ	převážně SSM
rozsah onemocnění	>75 % lokalizované	většinou pokročilé
Breslow (tloušťka) - medián	3,3 mm	0,94 mm
pozitivita sentinelové uzliny	45-75 %	25-30 %
přítomné ulcerace	vzácně	často
prognóza (pětileté přežití)	dle kl. stadia: I-II 85-90 % III-IV 10-20 %	dle kl. stadia: I-II 45-75 % III-IV < 10 %



Obr. 2 Signální dráhy u melanomu a cílená léčba

- pohlaví (mortalita u chlapců je o 25 % vyšší než u dívek)
- extrakračetinná lokalizace (trup, hlava, krk)
- pokročilá nemoc (vyšší klinické stadium)
- patologické faktory:
 - typ melanomu (vyšší riziko u nodulární formy MM)
 - tloušťka (Breslow), pozitivní vaskulární invaze
 - přítomnost ulcerace, vysoká proliferativní aktivita
 - pozitivní sentinelová uzlina
- biologické faktory
 - familiárně podmíněný melanom (CDKN2A pozitivní)
 - přítomnost BRAFV600E mutace

Ve srovnání s dospělým MM je u dětí častěji postižena sentinelová uzlina, která ovšem u nich neznámá výrazně horší prognózu. Lokalizovaný MM je chirurgická nemoc, metodou volby je radikální chirurgická resekce do zdravých okrajů, u pozitivní uzliny disekce lymfatických uzlin. Pokročilý a metastatický MM je chemorezistentní a stále patří mezi nevléčitelné nemoci. V současnosti jsou výzkum a vývoj v léčbě MM zaměřeny na biologickou

léčbu – imunoterapii (anti CTLA 4 monoklonální protilátka ipilimumab nebo anti PD1 monoklonální protilátka nivolumab a jejich kombinace). Maligní melanom je nádor s nejširším spektrem mutací signálních drah, a proto probíhá celá řada klinických studií s cílenou léčbou (Obr. 2).^(1, 3, 7, 10) Bohužel všechny tyto studie jsou projektovány pro dospělý věk a pro děti a adolescenty pod 18 let věku je tento způsob léčby tzv. off label a oficiálně prakticky nedostupný. Světovou výjimkou jsou v současnosti dvě nerandomizované multicentrické klinické studie fáze II – jedna s použitím ipilimumabu u pokročilého MM u dětí a dospívajících s dolní věkovou hranicí 12 let, která byla zahájena v roce 2013 v USA a Velké Británii, a druhá u melanomů s pozitivní BRAF mutací bez přítomnosti mozkových metastáz. Prognózu MM u dětí a dospívajících je přes všechny poznatky moderní onkologie obtížné predikovat. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem nadále zůstává především rozsah nemoci. Deset let přežívá více než 85 % dětských pacientů s lokalizovaným MM, ale pouze 10 % s pokročilým a metastatickým MM.^(3, 4)

NEMELANOMOVÉ MALIGNÍ EPITELIÁLNÍ NÁDORY KŮŽE U DĚTÍ

SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM

Spinocelulární karcinom (SCC) se donekdy u dětí a dospívajících prakticky nevyskytoval. V současnosti můžeme očekávat jeho nárůst především u jedinců s genetickou predispozicí (epidermolysis bullosa), kteří se dožívají adolescentního a mladého dospělého věku, a u dětí s genodermatózami a přecitlivělostí na sluneční záření (xeroderma pigmentosum). Tyto pacienti rozvinou obvykle multifokální hluboce do podkoží penetrující agresivně se chovající SCC, časné metastazující se špatnou prognózou. Lokalizace je obvykle v oblastech vystavených slunečnímu záření (hlava, krk, ramena). Rozvojem spinocelulárního karcinomu jsou rovněž ohroženi dětští pacienti dlouhodobě přežívající po transplantaci orgánů nebo transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem ale zůstává bleďá pokožka (fototyp I-II)



Obr. 3 Mycosis fungoides (materiál KDO FN Brno)

a sluneční záření u predisponovaných jedinců.^(1, 11, 12)

BAZOCELULÁRNÍ KARCINOM

Bazocelulární karcinom (BCC) je u mladé generace pod 20 let extrémně raritní. Obvykle se vyskytuje u jedinců s geneticky podmíněnými stavy (genodermatózy) – xeroderma pigmentosum, basal cell nevus syndrom, naevus sebaceus nebo u Görlinova či Basex syndromu.^(13, 14, 15, 16) Vyskytnout se může rovněž u pacientů s albinismem nebo po radioterapii. U sporadického BCC příčina není známá. Byla popsána asociace mezi BCC a inaktivací tumor supresorického genu lokalizovaného na chromosomu 9q22.⁽¹⁷⁾ Obvykle se projevuje jako načervenalá ulcerující kožní morfa, obvykle lokalizovaná v oblasti tváře. Průměrný věk v čase objevení se BCC je kolem 7,5 roku. Léčba je chirurgická.

Je diskutabilní, zda je klinické chování BCC u dětí více agresivní než v dospělém věku. Prognóza obvykle limituje genetické pozadí.⁽¹¹⁾

MERKELŮV KARCINOM KŮŽE

Merkelův karcinom kůže (MC) je u dětí extrémně vzácný maligní primární kožní neuroendokrinní karcinom. Příčiny vzniku nejsou přesně známy, častější je u imunokompromitovaných jedinců. Nově se dává do souvislosti s přítomností Merkel cell polyomaviru. Nejčastější lokalizací jsou slunci exponované části těla (hlava, krk, končetiny). Klinicky se MC projevuje jako rychle rostoucí nebolestivý tmavě červený až namodralý uzel. Typický je agresivní průběh – rychlé šíření do okolí a regionálních uzlin a časná metastazování. Po radikální resekci je častá lokální rekurence. V léčbě je základní

modalitou radikální resekce se sentinelovou uzlinou a bezpečným lemlem obdobně jako u maligního melanomu. Při postižení regionálních lymfatických uzlin je indikována jejich disekce s následnou radioterapií. U dětí a mladých lidí s rizikovými znaky (vysoký Ki67, pozitivní angioinvasze, LN+) byl popsán dobrý efekt chemoterapie a biologické léčby (multi-kinázové inhibitory, mTOR inhibitory). Vzhledem k extrémně raritnímu výskytu neexistují žádné doporučené postupy pro dětský věk a optimální postup je stále nejasný. Prognóza je obvykle špatná, mortalita je vyšší než u maligního melanomu. U dětí a dospívajících je vzhledem k malému počtu popsaných případů prognóza nejasná.^(18, 19, 20)

PRIMÁRNÍ KOŽNÍ NON-HODGKINŮV LYMFOM (NHL)

Primární kožní non-Hodgkinův lymfom (NHL) je vzácný maligní nádor u dětí a dospívajících. Je nutné odlišovat primární kožní NHL od postižení kůže v rámci nodulárního NHL. Patogeneze primárního kožního NHL není přesně známá, většinou se zřejmě jedná o kombinaci genetických změn a environmentálních faktorů (nejpravděpodobněji infekční – borelie, HTLV-1, EBV). Vývoj primárního kožního NHL je vícestupňový proces. Vlivem výše uvedených faktorů dojde k aktivaci a klonální expanzi CD30+ T-lymfocytů. Někdy může dojít vlivem aktivace imunitního systému ke kontrole tohoto procesu a ke spontánní regresí.^(21, 22)

Klasifikace maligních lymfomů je založena na jejich morfoloických a imunofeno-

Tab. 3 Modifikovaná klasifikace kožních lymfomů dle WHO-EORTC 2006	
zralé kožní T-cell a NK cell lymfomy	mycosis fungoides a její varianty primární kožní CD30+ lymfoproliferace CD30+ ALCL lymfomatoidní papulóza hraniční (borderline) stavy podkožní panikulitida like T-cell lymfom periferní T-cell lymfom non ALK, non CD30+
kožní B buněčné lymfomy	kožní MALT-typ B-cell lymfom kožní DLBCL primární kožní lymfom z folikulárních center
nezralé hematopoetické malignity	blastický NK cell lymfom CD4+, CD56 + hematodermická neoplazma prekurzorová ALL/NHL

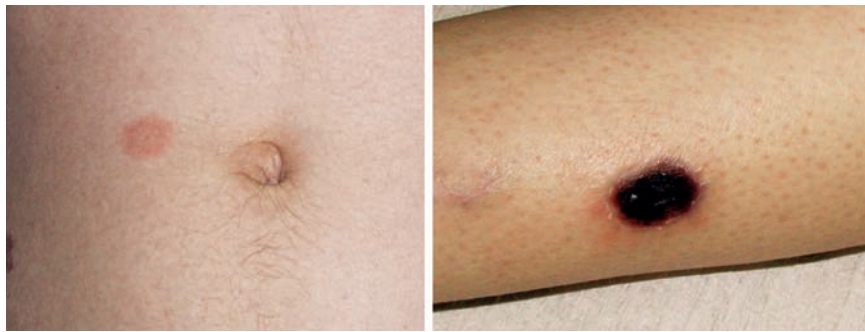
Zkratky: NK cell – natural killer buňky, ALCL (anaplastic large cell lymphoma) – anaplastický velkobuněčný lymfom, DLBCL (diffuse large B cell lymphoma) – difúzní velkobuněčný B-lymfom, ALL – akutní lymfoblastická leukémie, NHL – non-Hodgkinův lymfom



typických charakteristikách a v průběhu let byla vlivem nových poznatků opakovaně inovována a měněna. Modifikovaná klasifikace kožních lymfomů z roku 2006 je uvedena v Tab. 3.

Distribuce a klinické chování lymfoproliferativních kožních onemocnění u dětí je odlišné od dospělých. Jednou z nejčastějších forem kožních lymfomů u dospělých je mycosis fungoides (MF - tvoří téměř 65 % všech primárních kožních lymfomů) (Obr. 3). U dětí představuje pouze 4–5 % kožních NHL. U dětí a mladé generace jsou častější CD30+ anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) a T-lymfoblastický lymfom (T-NHL) (Obr. 4).^(22, 23) Na rozdíl od dospělých kožních ALCL má primární kožní ALCL u dětí pozitivní translokaci t(5;2)(p23;q35), pozitivitu ALK-1 (anaplastická lymfoma kinase) a expresi EMA (epiteliální membránový antigen). Rozdíly v imunohistochemii a cytogenetice vysvětlují rozdíly v klinickém chování mezi dospělým a dětským kožním ALCL.⁽²²⁾ Z B řady je u dětí nejčastější difúzní velkobuněčný lymfom (DLBCL).

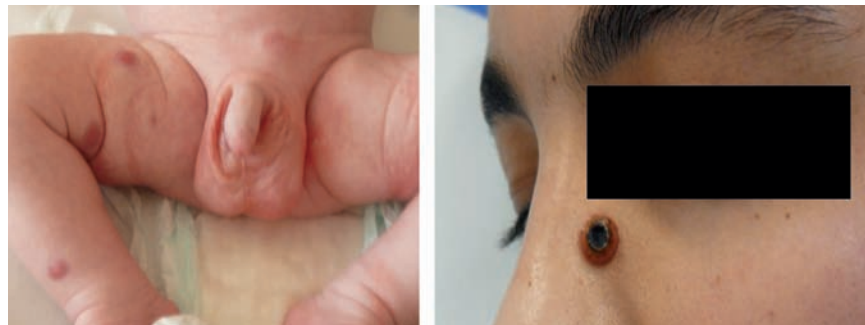
Klinicky se kožní lymfomy projevují jako lokalizovaná červená nehojící se morfa, nereagující na lokální léčbu, která se postupně zvětšuje, může ulcerovat a počet morf na kůži se zvětšuje. Primární kožní lymfomy obvykle nemají systémové příznaky, a proto se často na diagnózu maligního procesu nemyslí, navíc lokální projevy jsou obvykle variabilní. Diagnózu určí jednoznačně až histologické vyšetření.^(21, 24) Léčbou je systémová chemoterapie podobně jako u jiných forem extranodulárního NHL, s výjimkou lokalizované mycosis fungoides, kde je metodou volby lokální léčba. U CD20+ pozitivního B-lymfomu je součástí systémové léčby rituximab (anti CD20 monoklonální protilátka). Prognóza záleží na typu lymfomu a rozsahu nemoci. V dětské onkologii dlouhodobě přežívá více než 85 % pacientů.^(22, 24)



Obr. 4 Primární kožní lymfom (materiál KDO FN Brno)



Obr. 5 Histiocytóza z Langerhansových buněk s generalizovaným postižením kůže, jater, sleziny, kostní dřeně (materiál KDO FN Brno)



Obr. 6 Non LCH histiocytóza – juvenilní xantogranulom (materiál KDO FN Brno)

HISTIOCYTÓZY

Základním rysem tohoto onemocnění je abnormální proliferace a diseminace histiocytů, téměř identických s dendritickými buňkami, tzv. Langerhansových buněk. Klinické postižení v rámci histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH) je velmi variabilní a pohybuje se od izolované solitární kostní léze k multisystémovému postižení s orgánovým selháváním. V dětském věku je nejčastější postižení kostí a kůže, u adolescentů jsou kromě kůže často postiženy i plíce.

Kožní postižení bývá první manifestací systémové LCH u malých dětí, nejčastěji

u novorozenců a kojenců. Červenohnědé papulózní žlutě se šupící erupce nejvíce připomínají seboroickou dermatitidu (Obr. 5). U dospívajících se jedná spíše o lokalizované, zarudlé nehojící se verukózní ložisko. V anogenitální oblasti může připomínat kondylomata. Často postihuje i oblast nehtových lůžek.⁽²⁵⁾ Jako silné samostatné prognostické faktory jsou na základě multicentrických studií opakovaně uváděny rozsah iniciálního postižení, známky orgánové dysfunkce a časná odpověď na léčbu. U monosystémové nemoci, při postižení pouze jednoho orgánu, je prognóza obvykle dobrá. Při

multisystémovém onemocnění je prognóza i přes agresivní chemoterapii a biologickou léčbu velmi vážná.

Non-LCH (juvenilní xantogranulom, JXG) patří do skupiny non-LCH histiocytárních proliferativních onemocnění. Postihuje nejčastěji malé děti do dvou let. Kolem 10 % JXG se objeví v novorozeneckém věku, ale vzácně se může vyskytnout i u adolescentů. Nejčastěji se vyskytuje na kůži hlavy, krku a trupu, ale může se objevit prakticky kdekoliv na těle. JXG se nejčastěji prezentuje jako solitární kožní ložisko, ale u kojenců pod 6 měsíců věku jsou často přítomna mnohočetná kožní



Obr. 7 Leukemické infiltráty kůže (materiál KDO FN Brno)



Obr. 8 Blueberry muffin baby. Metastázy neuroblastomu do kůže (materiál KDO FN Brno)



Obr. 9 Kožní flush u neuroendokrinního nádoru (karcinoidu) (materiál KDO FN Brno)

ložiska (Obr. 6). Méně často jsou postiženy vnitřní orgány (plíce, játra, ledviny, střevo, slezina).^(1, 26)

Lokalizovaný kožní JXG je obvykle tzv. self-limited a málokdy vyžaduje léčbu. Mnohočetné léze a orgánové formy JXG se léčí systémovou chemoterapií jako LCH.

KOŽNÍ METASTÁZY JINÝCH MALIGNÍCH NÁDORŮ

Metastatické postižení kůže u jiných typů nádorů je obvykle projevem generalizace nemoci. Z hematologických malignit jsou nejčastější leukemické infiltráty do kůže – tzv. leukemia cutis (Obr. 7). Někdy může být prvním projevem akutní myeloidní leukémie podkožní infiltrát (tzv. myelosarkom). Ze solidních nádorů nejčastěji metastazuje do kůže neuroblastom v podobě tmavě zbarvených nodulů (tzv. blueberry muffin baby) (Obr. 8). Podobné projevy může způsobit i metastatický sarkom (rabdomyosarkom, Ewingův sarkom),

BENIGNÍ NÁDORY

Benigních kožních nádorů a lézí je celá řada, vzhledem k rozsahu této prezentace se jim nelze blíže věnovat a v dětské onkologii mají větší význam pouze progredující inoperabilní **neurofibromy** v rámci neurofibromatózy typu I nebo **desmoidy**. Pokud nejsou radikálně resekabilní, je jejich management obtížný, protože lokální rekurence nastává prakticky ve 100 %. Většinou se používá systémová chemoterapie v tzv. metronomických dávkách (tj. nízké dávky podávané dlouhodobě) v různých režimech. Prognóza *quad sanationem* je špatná, prognózu *quad vitam* ovlivňuje především lokalizace a velikost nádoru a genetické pozadí.

Nejčastějším kožním benigním nádorem u dětí je **hemangiom**, který obvykle představuje pouze kosmetický defekt, dle lokalizace eventuálně i funkční problém. Většina hemangiomů nevyžaduje žádnou léčbu a spontánně regreduje do 12–14 měsíců života. Léčba je indikována u hemangiomů v rizikových lokalizacích, kde hrozí obstrukce (periokulární, paratracheální hemangiom), ulcerace s rizikem krvácení nebo velmi rozsáhlý hemangiom s rizikem srdečního selhávání.

Lokální léčbou je obvykle kryoterapie, v současnosti je metodou volby v systémové léčbě použití non-selektivního betablokátoru propranololu, který prakticky úplně vytlačil v minulosti používanou léčbu kortikosteroidy.^(1, 27)



KOŽNÍ TOXICITA PROTINÁDOROVÉ LÉČBY

Dermatologická toxicita patří mezi nejčastější vedlejší lékové reakce. Kožní reakce na onkologickou léčbu mohou být nespecifické nebo specifické, vázané na určitý typ léku (typické pro biologickou léčbu). Kožní toxicita chemoterapie může být generalizovaná v podobě exantému/rashe, nebo je vázaná specificky na lokalizaci (mukozitida, alopecie, změny nehtů, hand-foot syndrom). Častěji je kožní reakce toxická než alergická, většinou je reverzibilní.

Hand-foot syndrom (HFS) (synonyma palmo-plantární dysestézie, akirální erytém nebo Burgdorfova reakce) je kožní toxická reakce objevující se po podání různých typů protinádorové léčby s typickou lokalizací v oblasti dlaní a chodidel. Obvykle je reverzibilní, sama o sobě není život ohrožující, ale může závažným způsobem ovlivnit kvalitu života a může vést k modifikaci protinádorové léčby až jejímu předčasnému ukončení. Tím může nepřímo ovlivnit délku přežívání. Incidence HFS je popisovaná v širokém rozmezí u 6–42 % pacientů.

Může se vyskytnout po celé řadě cytostatik, u dětí je popsán HFS po podání vysoce dávkovaného metotrexátu. Nejvyšší výskyt HFS je po podání biologické léčby. Riziko rozvoje HFS a stupeň závažnosti se zvyšuje s délkou onkologické léčby.⁽²⁸⁾ Nejzávažnějším projevem kožní toxicity a život ohrožujícím stavem je **toxická epidermální nekrolýza** (Lyellův syndrom, TEN). V dětské onkologii se TEN nejčastěji vyskytuje po léčbě vysoce dávkovaným metotrexátem, ale může vzniknout po

celé řadě jiných preparátů. Jedná se o hypersenzitivní reakci na autoimunitním podkladě. Toxická reakce, ve které hraje klíčovou roli cytotoxické T-lymfocyty, způsobí apoptózu keratinocytů, poškodí stratum spinosum a stratum granulosum epidermis, vytváří se puchýře, které způsobí narušení a postupné odloučení epidermis. U onkologicky nemocných dětí navíc celkově vážný stav komplikují obvykle pancytopenie, krvácení, konsumpční koagulopatie a sepse. Mortalita dosahuje 30–60 %. Kromě kůže jsou postiženy i slizniční povrchy. Pokud je postiženo méně než 10 % tělesného povrchu, mluvíme o Stevensově-Johnsonově syndromu (SJS), pokud je postiženo více než 30 % tělesného povrchu, jedná se o TEN.⁽²⁹⁾

JINÉ KOŽNÍ PROJEVY V DĚTSKÉ ONKOLOGII

V dětské onkologii se setkáváme s mnoha dalšími formami kožních projevů. Některé typy nádorů, např. dobře diferencované neuroendokrinní nádory (ve starší nomenklatuře známé jako karcinoidy) mají typický kožní flush jako projev své metabolické aktivity, který může vést ke správné diagnóze (Obr. 9). Vzácně mohou kožní projevy spojené s algoparestézií a algodynii vést k diagnóze spinálního nebo paraspinálního nádoru (Obr. 10).

ZÁVĚR

Primární maligní kožní nádory u dětí a mladé generace pod 20 let jsou vzácné, ale s rostoucí incidencí. Tak jako u všech velmi vzácných nemocí (tzv. ultra-orphan diseases) neznáme odpověď na všechny

otázky a mnohé informace zůstávají stále ve stadiu hypotéz. Dalším problémem v klinické praxi zůstává fakt, že pro svůj vzácný výskyt, velmi variabilní a nespecifickou klinickou manifestací, širokou škálu pigmentových névů a lézí u dětí a limitovaný výskyt rizikových faktorů se na možnost maligního procesu často nemyslí a dochází k oddálení správné diagnózy a léčby. Proto pokud podezřelá kožní morfa nereaguje na standardní kožní léčbu, měl by být pacient odeslán do specializovaného centra dětské onkologie (Klinika dětské onkologie a hematologie FN Motol a Klinika dětské onkologie FN Brno) k biotické verifikaci. Nesmírně důležité je zpracování nativního biologického materiálu, včetně cytogenetického a molekulárněbiologického vyšetření, které je nezbytné k přesnému určení diagnózy, míry rizika a rozhodnutí o adekvátní léčbě. V dnešní době jsou biologické studie k indikaci biologické a cílené léčby bezpodmínečně nutné.

Dětský dermatolog je obvykle první lékař, který vidí pacienta a je schopen posuzovat morfolologii i změny v čase podezřelých kožních morfy. Velmi důležitá a nápomocná k posouzení závažnosti je rovněž fotografická dokumentace podezřelých kožních lézí.

I když patří primární kožní nádory mezi vzácná onemocnění, měl by na tuto možnost dětský dermatolog myslet, protože časná a správná diagnóza znamená pro dětského pacienta s agresivní kožní malignitou vyšší šanci na záchranu života.

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



Obr. 10 Pruriginózní kožní morfy u algoparestézie a algodynii jako první příznak paraspinálního nádoru (materiál KDO FN Brno)



Literatura

1. HAMM, H., HOGER, PH. *Skin tumors in childhood*. Dtsch Arztebl Int, 2011, 108, p. 347–353.

2. VRÁNOVÁ, J., ARENBERGEROVÁ, M., ARENBERGER, P., et al. *Incidence of cutaneous malignant melanoma in the Czech Republic: the risk of sun exposure for adolescents*. Neoplasma, 2012, 59, p. 316–325.

3. BAJČIOVÁ, V. *Maligní melanom u dětí a adolescentů*. Onkologie, 2013, 7, s. 69–73.

4. PARADELA, S., FONCESA, E., PIT-FERNANDÉZ, S., et al. *Prognostic factors for melanoma in children and adolescents*. Cancer, 2010, 116, p. 4334–4344.

5. TOM, WL., HSU, JW., EICHENFELS, LF., et al. *Pediatric „STUMP“ lesions: evaluation and management of difficult atypical Spitzoid lesions in children*. J Am Acad Dermatol, 2011, 64, p. 559–572.

6. AL DAYBI, R., AGOUMI, M., GAGNÉ, I., et al. *p16 expression: a marker of differentiation between childhood malignant melanomas and Spitz nevi*. J Am Acad Dermatol, 2011, 65, p. 357–363.

7. RÉGUERRE, Y., AFRIK, MF., FRAITAG, S., et al. *Melanoma in children: diagnosis and treatment specificities*. Bull Cancer, 2012, 99, p. 881–888.

8. CORDORO, KM., GUSTA, D., FRIEDEN, IJ., et al. *Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children*. J Am Acad Dermatol, 2013, 68, p. 913–925.

9. LIVESTRO, DP., KAINE, EM., et al. *Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma*. Cancer, 2007, 1109, p. 614–624.

10. NEIER, M., PAPPO, A., NAVID, F. *Management*

of melanomas in children and young adults. J Ped Hematol Oncol, 2012, 34, S51–54.

11. BAJČIOVÁ, V. *Vzácné nádory u dětí a adolescentů*. In KUBÁČKOVÁ, K. a kol. *Vzácná onemocnění v kostce*. Praha: Mladá fronta, 2014, s. 107–124.

12. PERROTA, R., TARICO, MS., POMPILI, G., et al. *Spinocellular carcinoma of the upper lip in a child with xeroderma pigmentosum*. Pediatr Med Chir, 2009, 31, p. 126–129.

13. LESUEUR, BW., SILVIS, NG., HANSEN, RC. *Basal cell carcinoma in childhood*. Arch Dermatol, 2000, 136, p. 370–372.

14. GRIFFIN, JR., COHEN, PR., TSCHEN, JA., et al. *Basal cell carcinoma in childhood: care report and literature review*. J Am Acad Dermatol, 2007, 57(Suppl. 5), p. 97–102.

15. ZOCCALI, G., PAJAND, R., GIULIANI, M., et al. *Basal cell carcinoma in childhood: a case report*. Pediatr Dermatol, 2013, 30, p. 144–145.

16. GIULIANI, M., et al. *Basal cell carcinoma in childhood: a case report*. Pediatr Dermatology, 2013, 30, p. 144–145.

17. GALIANI, MR., LEFFELL, DJ., ZEIGLER, A., GROSS, EG., et al. *Relationship between sunlight exposure and a key genetic alteration in basal cell carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 1996, 88, p. 349–354.

18. BECKER, JC., KAUCZOK, CS., URUGEL, S., et al. *Merkel cell carcinoma: molecular pathogenesis, clinical features and therapy*. JDDG, 2008, 6, p. 709–719.

19. ASSOULINE, A., TAI, P., BURIAN, J., et al. *Merkel cell carcinoma of skin – current controversies and recommendations*. Rare tumors, 2011, 3, p. 71–75.

20. BAJČIOVÁ, V. *Merkelův karcinom kůže*. Soma-

tuline bulletin, 2012, 3, s. 9–13.

21. CETKOVSKÁ, P. *Primární kožní T-lymfomy: mycosis fungoides a Sézaryho syndrom*. Onkologie, 2010, 4, s. 233–236.

22. REICH, A., WROBEL, G., KAZANOWSKA, B., et al. *Skin involvement in highly malignant non-Hodgkin lymphomas of childhood and adolescents*. Acta Dermatoven APA, 2006, 15, p. 158–168.

23. BOCCARA, O., BLANCE, S., DOROST, Y., et al. *Cutaneous hematologic disorders in children*. Pediatr Bloc Cancer, 2012, 58, p. 226–332.

24. MULJONO, A., GRAF, NS., ARBUCKLE, S. *Primary cutaneous lymphoblastic lymphoma in children: series of eight cases with review of literature*. Patology, 2009, 41, p. 223–228.

25. TOUŠOVSKÁ, K. *Histiocytóza z Langerhansových buněk*. In BAJČIOVÁ, V. a kol. *Nádory adolescentů a mladých dospělých*. Praha: Grada Publishing, 2011, s. 81–85.

26. CYPEL, TKS., ZUKER, RM. *Juvenile xanthogranuloma: case report and review of the literature*. Can J Plast Surg, 2008, 16, p. 175–177.

27. CRAIG, LM., ALSTER, TS. *Vascular skin lesions in children: a review of laser surgical and medical treatment*. Dermatol Surg, 2013, 39, p. 1137–1146.

28. BAJČIOVÁ, V. *Hand-foot syndrom (palmo-planární erythrodysestezie)*. In BAJČIOVÁ, V. a kol. *Náhlé příhody v dětské onkologii*. Praha: Mladá fronta, 2013, s. 260–264.

29. BAJČIOVÁ, V., BUČKOVÁ, H. *Kožní toxicita onkologické léčby, toxická epidermální nekrolýza*. In BAJČIOVÁ, V. a kol. *Náhlé příhody v dětské onkologii*. Praha: Mladá fronta, Praha, 2013, s. 255–259.

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

e-mail: vbajciova@fnbrno.cz

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Klinika dětské onkologie

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU „PRIMÁRNÍ NÁDORY KŮŽE A POSTIŽENÍ KŮŽE V DĚTSKÉ ONKOLOGII“

Paní doktorka Bajčiová výborně a přehledně zpracovala problematiku kožních změn u onkologicky nemocných dětí. Článek je typickou ukázkou nezbytnosti mezioborové spolupráce v péči o složité, vzácné či život ohrožující stavy. Musím se přiznat, že jsem si po přečtení ihned vzpomněla na pana profesora Kouteckého, zakladatele oboru dětské onkologie a mého velkého učitele. Bylo to právě před 20 lety, kdy jsem ho požádala o úvodní přednášku dnes již tradičního Národního dermatologického kongresu. Mluvil právě na téma kožních změn u onkologicky nemocných dětí, mluvil 90 minut a posluchači – dermatovenerologové – ho poslouchali po celou dobu s velkou pozorností. Článek kolegyně Bajčiové je podobně „čtivý“. Dovolila bych si jen připomenout staré dermatologické pravidlo – pokud je lékař na pochybách a není si jistý diagnózou, léčba není účinná a kožní projev trvá, je třeba se vždy diagnózu stanovit – za pomoci zkušenějšího kolegy, přesnější vyšetřovací metody, u dětí navíc s upřednostněním neinvazivních postupů. Histopatologické

vyšetření kůže je u nádorů vyšetřením zásadním. Jen si dovoluji připomenout, že centra pro diagnostiku kožních nádorů u dětí jsou nejen na pracovištích onkologických, které kolegyně zmiňuje, ale i ve fakultních nemocnicích při dermatologických klinikách.

V naší Nemocnici Na Bulovce jsme letos zahájili činnost „Poradny pro mateřská znaménka a vrozené vady kůže“, kam jsou odesíláni malí pacienti k chirurgickému řešení těchto vad (nemocní jsou hospitalizováni na Oddělení dětské chirurgie a operace provádějí plastičtí chirurgové) nebo – např. hemangiomy, k laserovému ošetření (nemocní jsou hospitalizováni a léčeni na Dermatovenerologické klinice). Poradna se koná první pondělí v měsíci od 14 hodin na Klinice plastické chirurgie, vede ji dermatolog spolu s plastickým chirurgem, dětským chirurgem, neonatologem a pediatrem (www.bulovka.cz).

Jana Hercogová

Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

a získáte

RAŠELINOVOU KOUPEL NATURAL

v hodnotě 395 Kč. Přírodní rašelinová koupel NATURAL je vyrobena unikátní technologií z kvalitní české slatinné rašeliny.



Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 24. 2. 2015
Předplatné časopisu na rok za 399 Kč

Nejste členy České akademie dermatovenerologie, a přesto byste chtěli časopis dostávat?
Nyní máte jedinečnou příležitost si jej předplatit a získat hodnotný dárek.



**Předplatte
si bezpečně e-mailem**

na e-mailovou schránku
mladafronta@predplatne.cz, uveďte
své **jméno** a **doručovací adresu**.
Do předmětu napište kód **MF CDV0414**.
Předplatit si můžete také **on-line**
na našich stránkách **www.mf.cz**



**Volejte zdarma
800 248 248**

Jednoduše zavolejte své
osobní údaje a informaci
o požadovaném
předplatném a periodiku.
Uveďte kód **MF CDV0414**



**Pošlete SMS
na číslo 900 09 06**

ve tvaru **MF CDV jmeno, prijmeni,
adresa, lekarska specializace**
předplatitele. Cena SMS je 6 Kč včetně DPH.
Službu provozuje goNET s. r. o.
Technicky zajišťuje MobilBonus s. r. o.
Help line 777 717 535, po-pá 9.00-17.00

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



Dermatologické využití „kardiologických“ léků?

Adámková V.

SOUHRN

Kůže představuje jeden z největších orgánů lidského těla s rozlohou cca 1,6–1,8 m². Kůže je také jeden z nejlépe vyšetřitelných orgánů, který svými změnami a projevy může upozornit na závažnou chorobu ještě před jejími jinými manifestními projevy. V dermatologii se označují kožní symptomy, které se objevují v souvislosti s interním onemocněním a se kterými jsou více či méně v úzkém vztahu, jako dermatomy.⁽¹⁾ Kožními projevy se také často projevují změny, které mohou být důsledkem sekundární prevence ischemické choroby léčbou antikoagulancií, antitrombotiky nebo antiagregancií.

Interní medicína používá dále řadu léků, při kterých není vhodné vystavovat kůži slunečnímu svitu (příkladně Biseptol). V posledních letech se objevilo několik prací, které přinášejí nové poznatky o možném dalším léčebném využití léků, doporučených v kardiologii, pro nemoci jiných oborů včetně dermatologie.

KLÍČOVÁ SLOVA

kůže • tumory • antifosfolipidový syndrom • trombotické stavy • léčba

SUMMARY

Adámková, V. A dermatological use for "cardiologic" drugs?

Our skin represents one of the largest organs of the human body with the area of about 1.6–1.8 m². Skin is also one of the organs which are the easiest to examine, and its changes and symptoms can warn of serious illnesses before any other manifestations. In dermatology, the skin symptoms which occur in connection with internal diseases and which are more or less closely related, are referred to as dermatodroms. Cutaneous manifestations also often reflect changes that may result from secondary prevention of coronary heart disease, i.e. anticoagulants, antithrombotics and antiplatelet drugs. A number of other

drugs are used in internal medicine which make it inadvisable to expose the skin to sunlight (for example Biseptol). In recent years, several works that bring new insights on possible future use of drugs recommended in cardiology for diseases in other fields, including dermatology.

KEY WORDS

skin • neoplasm • antiphospholipid syndrome • thrombosis treatment

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

Antifosfolipidový syndrom (APS) řadíme mezi autoimunitní onemocnění, charakterizovaná tvorbou orgánově nespecifických protilátek, které způsobují hyperkoagulační stav. Klinickými projevy jsou okluze v tepenném nebo žilním řečišti různých orgánů nebo tkání (plicní embolie, hluboká žilní trombóza, cévní mozková příhoda, trombóza mozkových splavů, retinální trombózy, infarkt myokardu, infarkty v jiných orgánech, hemolytická anémie), ale také **livedo reticularis**, purpura a další.

V roce 2006 publikovali Gómez-Puerta se spolupracovníky výsledky svého výzkumu, kde hodnotili 120 nemocných (průměrného věku 56 ± 17 let, 52 % mužů) s různými malignitami a byl nalezen korelát také mezi APS a výskytem **melanomu**, a to v 5 %. Další kožní projevy byly u 7 % nemocných **livedo reticularis**, u 6 % digitální nekróza na dolních končetinách, u 5 % kožní ulcerace, u 3 % kožní mikrotrombózy a u 1 % třískovité hemoragie. APS trombotické komplikace byly léčeny antikoagulační léčbou u 38 %, aspirinem (kyselina acetylsalicylová) u 6 % nemocných. Trombotické komplikace zhoršují prognózu onkologických nemocných (p = 0,013).⁽²⁾

TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC

U pacientů s onkologickou diagnózou je častou komplikací venózní trom-

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 4, s. 250–252

boembolická nemoc (TEN), která se projevuje hlavně flebotrombózou hlubokého žilního systému nebo plicní embolizací. Spojení nádorového onemocnění a protrombotického stavu popsal poprvé v roce 1865 Armand Trousseau.⁽²⁾ Odhaduje, že touto komplikací je postiženo asi 15–20 % nemocných s různými typy karcinomu. Nemocní s rakovinným onemocněním mají cca 4–7krát vyšší riziko manifestace tromboembolické komplikace, o 8–10 % vyšší riziko krvácení spojeného s podáváním antikoagulační léčby a roční riziko rekurence venózního tromboembolismu proti osobám bez onkologické diagnózy 2–27 %.

U nemocných s malignitou lze při léčbě žilních tromboembolismů očekávat významné krvácení, a to ve 13,3 %, proti riziku krvácení u nemocných bez malignity, které se vyskytuje ve 2,1 % (nově diagnostikovanou malignitou u žilních tromboembolismů je nejčastěji karcinom prostaty – 13,5 % ze všech malignit s TEN).⁽³⁾ Flebotrombóza hlubokého žilního systému dolních končetin může být v incipientním stadiu diagnostikována velmi často podle kožních změn.

ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA

Nejpoužívanějším antikoagulanciem je stále **warfarin**, který patří mezi kumariny a blokuje syntézu vitaminu K-dependentních koagulačních faktorů (faktory II, VII, IX, X). Výhodou je dlouhodobé podávání warfarinu, velké zkušenosti, znalost antidota. Nevýhodou je nutnost v poměrně krátkých intervalech kontrolovat účinnost podávané dávky. Nežádoucím účinkem je možný výskyt závažných krvácení (retroperitoneální, intrakraniální, gastrointestinální a další). Vzhledem k těmto nekomfortním podmínkám chronického podávání warfarinu existovala po mnoho let snaha nalézt novou antikoagulancia, která by měla komfortnější způsob užívání, byla by bezpečná, s menším výčtem nežádoucích účinků a lepší účinností.



Na trhu jsou nyní dostupné dva typy těchto preparátů: inhibitory trombinu – **gatrany** – a inhibitory faktoru Xa – **xabany**.

Dabigatran je přímým inhibitorem protrombinu, podává se jedenkrát denně. Interakce na cytochromu P 450 (CYP3A4) není pro metabolismus dabigatranu zásadní, hlavní interakce jsou se systémem glykoproteinu P. Dabigatran byl porovnáván s warfarinem v klinické studii RE-COVER a RE-COVER II a nebyl prokázán rozdíl v úmrtnosti nebo ve výskytu akutního koronárního syndromu. U dabigatranu byla častěji nalezena dyspepsie (2 % vs. warfarin 0,6 %, $p < 0,00$). Studie RE-MEDY prokázala, že v prevenci tromboembolických komplikací není dabigatran horší než warfarin a vykazuje menší riziko krvácení.⁽⁴⁾

Xabany – inhibují faktor Xa, a tak konverzi protrombinu na trombin.

Rivaroxaban je přímým inhibitorem faktoru Xa s biologickou dostupností 80 %. Ve studiích EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE (15 mg 2krát denně tři týdny, poté 20 mg jednou denně do 12 měsíců) byl porovnáván s enoxaparinem (5–10 dnů, dále antagonistita vitamínu K p. o.) pro žilní tromboembolické komplikace. U nemocných léčených rivaroxabanem se VTE objevily u 2,1 % nemocných proti 3 % ve druhé skupině.⁽⁴⁾

Apixaban patří také k přímým inhibitorům faktoru Xa. Jeho účinnost byla sledována ve studii ADVANCE, kdy byl podáván v dávce 2krát denně 2,5 mg v porovnání s enoxaparinem, který byl podáván 2x denně v dávce 30 mg. Účinnost preparátů byla

srovnatelná, apixaban byl hodnocen jako preparát s vyšší bezpečností podávání.⁽⁵⁾

Edoxaban – ve studii HOKUSAI-VTE s edoxabanem byly sledovány tromboembolické komplikace v porovnání s warfarinem, studie neprokázala zásadní rozdíly (edoxaban 3,2 % vs. warfarin 3,5 %).⁽⁴⁾

Jinak je vliv dikumarolů sledován velmi komplexně. Podávání dikumarolu má protinádorový efekt, senzitivizaci nádorové buňky jako A549 (plicní karcinom), MDA435S (karcinom prsu). Dikumarol inhibuje UDP glukuronyltransferázu, glutathion transferázu a glutathion peroxidázu, dále inhibuje CREB transkripční aktivitu, lze tedy říci, zatím, že dikumarol se může uplatnit v léčbě renálních karcinomů.⁽⁶⁾

CESTOVNÍ MEDICÍNA

Pro posouzení komplexní problematiky nových antikoagulancií a kožních projevů z pohledu cestovní medicíny máme málo dat. Zdá se, že nová antikoagulancia mají benefit proti užívání nízkomolekulárních heparinů. Nová antikoagulancia neinterferují s jídnem, koagulační proces je okamžitě a přímo reverzibilně inhibován na úrovni trombinu (dabigatran) nebo faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban), zatímco antagonisté vitamínu K inhibují syntézu koagulačních faktorů II, VII, IX a X. Antagonisté vitamínu K se váží na bílkoviny plazmy a do jejich metabolismu zasahuje cytochrom P450, což je třeba vzít

v úvahu v případě podávání antimalarik (antimalarikum mefloquin inhibuje jak CYP 3A4, tak P glykoprotein).

Podávání nových antikoagulancií v prevenci tromboembolické nemoci v cestovní medicíně je intenzivně zkoumáno, protože zejména pro stratifikaci dosud zdravých osob existuje málo validních údajů. Není pochyb o tom, že cestovní trombóza je závažnou komplikací, která může ohrozit život nemocného, i když její incidence je nízká – jeden případ na 4656 letů nebo 215 příhod na milión pasažérů. Za rizikový se považuje let delší než 16 hodin a riziko TEN je kalkulováno na 1264 letů nebo 798 případů na milión pasažérů. Ve studiích bylo porovnáno placebo a kyselina acetylsalicylová (400 mg p. o.) podávaná tři dny a enoxaparin (100 U/kg hmotnosti 2–4 hodiny před letem) u nemocných s rizikem vzniku TEN u letu delšího než 12 hodin. Účinek kyseliny acetylsalicylové byl srovnatelný s efektem placeba, ale nižší než efekt enoxaparinu.⁽⁸⁾

K problematice možných dalších interferencí (dietní zvyklosti, koření, míra slunečního záření a podobně) s novými antikoagulancií je třeba ještě dalších informací.

KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ (ASA)

O příznivém efektu užívání vrbové kůry věděli lidé dávno. V 5. st. př. n. l. si Hippokrates zaznamenal, že odvar z kůry vrby *Salix alba* zlepšuje horečnatá onemocnění a tlumí bolest. Novodobé vítězné tažení světem nastalo pro kyselinu acetylsalicylovou v roce 1859, kdy německý chemik Hermann Kolbe objevil její možnou levnou výrobu z fenolu, a bylo jasně završeno v roce 1897 Felixem Hoffmannem, který vyrobil derivát salicylové kyseliny esterifikací fenolické hydroxyskupiny a tento postup nechal v roce 1899 patentovat.⁽⁹⁾

Pro své analgetické, antipyretické a antiflogistické vlastnosti má široké užití v mnoha oborech medicíny. Její používání v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční je známé, ale v roce 2012 byla publikována práce, že podávání ASA má pozitivní efekt na kognitivní funkce seniorů, oddálení nástupu senilní demence, dokonce zlepšuje mozkový výkon.

Kyselina acetylsalicylová inhibuje enzym cyklooxygenázu, čímž ovlivňuje metabolismu prostaglandinů a tromboxanů.

Promelfalan je analogem prolinu, je aktivován prolidázou, cytoplazmatickou imidopeptidázou, hojně produkovanou neoplazmatickou tkání. Kyselina acetylsalicylová byla testována na fibroblastech,

Tab. 1 Porovnání podávání rivaroxabanu a dalších nových antikoagulancií

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
mortalita	x		x	
závažné krvácení	x			x
opakovaně TEN	x		x	
plicní embolie	x			

TEN – tromboembolická nemoc, podle Kanga⁽⁷⁾

Tab. 2 Porovnání účinků léčby dabigatranu a dalších nových antikoagulancií

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
mortalita		x	
závažné krvácení		x	x
opakovaně TEN		x	x
opakovaně plicní embolie	x	x	

TEN – tromboembolická nemoc, podle Kanga⁽⁷⁾



kde striktně inhibovala konverzi analogu prolinu, melfalanu a významně redukovala cytotoxicitu melfalanu, čímž byla výrazně redukována melfalanem indukovaná toxicita v normálních buňkách, bez jasného efektu na neoplastické buňky, takže ASA může pomoci jako inhibitor konvertibilní prolidázy v normálních buňkách.⁽¹⁰⁾

VZTAH DALŠÍCH KOŽNÍCH NEMOCÍ KE KARDIOVASKULÁRNÍM CHOROBÁM

Vitiligo a změny lipidového spektra.⁽¹¹⁾ Vitiligo je autoimunitní onemocnění, dosud neznámé etiologie. Studie u 34 nemocných prokázala, že koncentrace high density cholesterolu (HDL) u těchto osob byla významně nižší, koncentrace low density cholesterolu (LDL) vyšší a poměr LDL/HDL vyšší než u zdravých kontrol. U nemocných nebyly nalezeny žádné významné odchylky ultrasonografického vyšetření jater a sleziny, zdá se tedy, že u nemocných s vitiligem jsou změněné metabolické procesy v tukové tkáni a oxidativní stres.

Psoriáza je relativně časté, chronické onemocnění kůže zánětlivé etiologie. Nyní je věnována velká pozornost vztahu psoriázy a kardiovaskulárních chorob. Psoriáza je považována za nezávislý faktor zvýšené kardiovaskulární mortality, i když tento výzkum je ještě v počátku.⁽¹²⁾

BENZATHRON

Benzathron patří mezi aromatické uhlovodíky, je rozpustný ve vodě i v alkoholu. Expozice benzathronu může vést ke zvýšené tumorogenicitě kůže. Benzathron je detekován více v městských oblastech,

ve vzduchu – pálení dřeva, uhlí, ale také ve výfukových plynech.⁽¹³⁾ Při výzkumu možných preventivních vlivů stravy bylo zjištěno, že inhibiční efekt má kyselina askorbová – vitamín C, rozpustná ve vodě.⁽¹⁴⁾ V publikované zprávě byla podávána k redukci toxických efektů benzathronu v dávce nad 10 g/den.⁽¹⁵⁾

Mechanismus působení vitamínu C jako prevence nádorů není zcela objasněn, ale zdá se, že hraje důležitou úlohu v normální funkci buněčné struktury, intercelulární matrix, a tak chrání kůži a zabraňuje vzniku kožních nádorů.

ZÁVĚR

Z uvedených zpráv je zřejmé, že k časně diagnostice řady velmi závažných interních chorob může pomoci řádné vyšetření kůže a že některé „staré“ léky nám přinášejí stále nové možnosti jejich léčebného využití u závažných nemocí – zdá se, že mohou sehrát velkou roli i v jejich prevenci.

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

Literatura:

1. VIKTORINOVÁ, M., DITRICOVÁ, D. *Kožní projevy interních chorob*. Inter Med Prax, 2005, 5, s. 242–249.
2. GOMÉZ-PUERTA, JA., CERVERA, R., ESPINOSA, G., et al. *Antiphospholipoid Antibodies associated with Malignancies: Clinical and Pathological Characteristics of 120 patients*. Sem Arthrit Rheumat, 2006, 35, p. 3221–332.
3. MALÝ, J. *Nízkomolekulární hepariny*. Int Med Prax, 2004, 9, s. 442–449.

4. WHARIN, C., TAGALAKIS, V. *Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of new oral anticoagulants*. Blood rev, 2014, 28, p. 1–8.
5. BULTAS, J., KARETOVÁ, D. *Apixaban*. Remedia, 2011, 4, s. 304–313.
6. PARK, JE., MIN, KJ., CHOI, KS., KWON, TK. *Dicoumarol sensitizes renal cell carcinoma Caki cells to TRAIL - induced apoptosis through down - regulation of Bcl-2, Mcl-1 and c-FLIP in a NQO1 - independent manner*. Exp Res, 2014, 323, p. 144–154.
7. KANG, N., SOBIERAJ, DM. *Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism*. Thromb Res, 2014, doi: 10.1016/J.THROMres. 2014.03.03
8. RINGWALD, J., GRAUER, M., ECKSTEIN, R, JELINEK, T. *The place of new oral anticoagulants in travel medicine*. Trav Med Infect Dis, 2014, 12, p. 1–7.
9. LÜLLMAN, H., MOHR, K. *Farmakologie a toxikologie*. Praha : Grada Publishing, 2002, s. 331–332.
10. CHRZANOWSKI, K., BIELAWSKA, A., BIELAWSKI, K., et al. *Acetylosalicylic acid as a potential regulator of prolidase-convertible pro-drugs in control and neoplastic cells*. Il farmaco, 2004, 59, p. 679–684.
11. PIETRZAK, A., BARTOSIŃSKA, J., DYBIEC, E., et al. *Hepato-splenic and lipid profile abnormalities - do they exist in children affected with vitiligo?* Acta Dermatovenerol Croat, 2014, 22, p. 19–25.
12. PIETRZAK, A., BRZOWSKA, A., LOTTI, t., et al. *Future diagnosis - today's treatment - cardiomyopathy in the course of psoriasis. A case report*. Dermatol Therap, 2013, 26, p. 489–492.
13. DWIVEDI, N., KUMAR, S., ANSARI, KM., KHANN, SK., DAS, M. *Skin tumorigenic potential of benzathrone. Prevention by ascorbic acid*. Food Chem Toxicol, 2013, 50, p. 687–695.
14. KHAN, N., ADHAMI, VM., MUKHTAR, H. *Apoptosis by dietary agents for prevention and treatment of prostate cancer*. Endocr Reat Cancer, 2010, 17, R39–R52.
15. NAIDU, KA. *Vitamin C in human health and disease is still a mystery?* An overview. Nutr, 2003, 2, p. 7.



Komplikace dlouhodobé léčby kortikosteroidy

Broulík P.

Broulíková K.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 4, s. 253–255

SOUHRN

Glukokortikoidy jsou v medicíně pro svůj protizánětlivý, protialergický a imunopresivní účinek nepostradatelnými a široce používanými léky. Glukokortikoidy je možno použít v intenzivní krátkodobé terapii, a to v megadávkách. Daleko častěji se v celé šíři medicíny používají glukokortikoidy k prolongované léčbě. Jejich nežádoucí účinky jsou odlišné od nežádoucích účinků kortikoidů při pulzní terapii. Dlouhodobé podávání glukokortikoidů je spojeno s celou řadou nežádoucích účinků. Výskyt a intenzita závisí na druhu přípravku, vyšší dávek a délce podávání glukokortikoidů. Kortikosteroidy tlumí aktivitu imunitního systému, mají diabetogenní účinky, potlačují fibroplastické procesy, mohou vést k psychosyndromu, zvýšení nitroočního tlaku, při jejich užívání existuje nebezpečí vředové choroby a steroidní myopatie. Dochází ke vzestupu hmotnosti či obezitě, jsou přítomny arteriální hypertenze, steroidní kardiomyopatie a osteoporóza. Rozumným podáváním kortikosteroidů se snažíme vedlejší účinky těchto mohutných léků co možná nejvíce omezit.

KLÍČOVÁ SLOVA

glukokortikoidy • osteoporóza • diabetes mellitus • poruchy imunity

SUMMARY

Broulík, P., Broulíková, K. Complications of long term corticosteroid treatment

Glucocorticoids are indispensable and widely used drugs, due to their anti-inflammation, anti-allergic and immunosuppressive effects. They can be used for intense, short-term therapy, in very high doses, even though they are generally used primarily for prolonged treatment. Their adverse effects are different from corticoids used for pulsion therapy. Long term therapy with glucocorticosteroids is associated with many adverse effects. The occurrence

and intensity of these effects depend on the exact drug used, dosage and duration of the therapy. Corticoids suppress the activities of the immune system, have diabetogenic effects, suppress fibroplastic processes, they can lead to „psychosyndrome”, increased intraocular pressure and there is also the danger of ulcerative diseases and steroid-induced myopathy. Patients treated with steroids also tend to gain weight to the point of obesity, which in turns increases the risk of arterial hypertension, steroid cardiomyopathy and osteoporosis. Using corticoids reasonably is necessary to limit the adverse effects of these strong drugs as much as possible.

KEY WORDS

glucocorticosteroids • osteoporosis • diabetes mellitus • immune system disorders

Glukokortikoidy jsou v medicíně pro svůj protizánětlivý, protialergický a imunopresivní účinek nepostradatelnými a široce používanými léky. Objeveny byly v roce 1940, v roce 1949 Bordlay ukázal příznivý účinek ACTH na alergické nemoci, v roce 1950 obdržel Kendall za objevení účinné léčby revmatoidní artritidy kortikosteroidy Nobelovu cenu. Glukokortikoidy je možno použít v intenzivní krátkodobé terapii, a to v megadávkách (methylprednizolon 30 mg/kg v krátké infúzi) jako prevenci rozvoje septického a toxického šoku a u těžkých ischemických polytraumat. Při chronickém podávání glukokortikoidů je někdy nutné zvýšit terapii podáním vysokých dávek glukokortikoidů (**pulzní terapie** – 500–1000 mg v infúzi) při léčbě rejekce transplantátu, rezistentní revmatoidní artritidy, glomerulonefritidy, roztroušené sklerózy a systémového lupusu, a konečně vysokých dávek intravenózně nebo intramuskulárně u řady onemocnění, jako jsou např. tyreotoxická krize, mozkový edém, edém laryngu, status asthmaticus a bodnutí nebezpečným hmyzem. Někdy při závažném onemocnění je možno terapii

glukokortikoidy zahájit pulzní léčbou. V průběhu intenzivní krátkodobé terapie glukokortikoidy je nutné upozornit na možnost vzniku komorových arytmii, kardiální insuficience, diabetického kómatu nebo jen hyperglykémie, tromboembolie, aktivace latentní infekce, retence tekutin a vzniku svalových slabostí. Podkladem poruch rytmu a kardiální insuficience jsou přesuny minerálů a tekutin, především draslíku, mezi buňkami a extracelulární tekutinou. Pulzní terapie by měla být prováděna na lůžkovém oddělení.

Mnohem častěji se v celé šíři medicíny používají glukokortikoidy k prolongované léčbě. Jejich nežádoucí účinky jsou odlišné od nežádoucích účinků kortikosteroidů při pulzní terapii. Je zde nutno vzít v úvahu vlastnosti jednotlivých podávaných preparátů. Hydrokortizon má zachovanou silnou mineralokortikoidní aktivitu, analoga kortizolu mají schopnost tento mineralokortikoidní účinek potlačovat, a konečně dexametazon má výrazné antiedematózní působení, ale vystupňované psychogenní účinky a nejvíce potlačuje endogenní sekreci kortizolu. Methylprednizolon nejrychleji proniká do plicních alveolů.⁽¹⁾

Dlouhodobé podávání glukokortikoidů je spojeno s celou řadou nežádoucích účinků. Výskyt a intenzita závisí na druhu přípravku, na vyšší dávek a na délce podávání glukokortikoidů.

Útlum hypotalamo-hypofyzárně-nadledvinové osy je jedním z nejzávažnějších nežádoucích účinků léčby glukokortikoidy. Při vysokých dávkách k němu dochází již po 5–10 dnech léčby. Útlum je vázán na dávku kortikosteroidů, délku jejich podávání, druh kortikosteroidů a denní dobu aplikace. Večerní podávání vede k potlačení nočního vzestupu ACTH.

Kortikosteroidy tlumí **aktivitu imunitního systému**, což je důvodem pro jejich podávání u řady alergických onemocnění, a zcela nezbytné jsou u autoimunitních chorob. Působí jak na buněčnou, tak i na protilátkovou imunitu, způsobují involuci thymu, aktivují apoptózu lymfocytů, inhibují proliferaci T-lymfocytů, ovlivňují



migraci lymfocytů do periferních tkání, blokují uvolnění mediátorů zánětu, a konečně mají účinky na produkci cytokinů. Inhibují fosfolipázu A₂ klíčový enzym v syntéze prostaglandinů. Kortikoidy utlumí imunitní reakce celkově, způsobí jejich oslabení, ale činí tak nemocného náchylného k infekcím. Po jejich podávání se mohou vyskytovat častější infekční komplikace – zejména bakteriální a mykotické – a může dojít k aktivaci tuberkulózy. Infekční komplikace jsou tím častější a těžší, čím větší dávky kortikoidů se podávají. Musíme si uvědomit, že kortikosteroidy u autoimunitních nemocí i jiných chorob neléčí vlastní příčinu onemocnění, pouze blokují imunitní systém poškozující nemocného. Při dlouhodobém podávání kortikosteroidů je kontraindikováno očkování proti variole a podání všech živých očkovacích látek.⁽²⁾

Diabetogenní účinky glukokortikoidů vedou k dekompenzaci diabetes mellitus nebo jeho manifestaci. Dochází k rezistenci na inzulín a snížení utilizace glukózy, je porušena glukózová tolerance. U exogenního podávání glukokortikoidů zjišťujeme inzulínovou rezistenci, hyperinzulinémií a porušenou pulzní sekrecí inzulínu. Po jednorázovém nitrožilním podání 40–80 mg prednizonu již za dvě hodiny je možné zaznamenat pokles glukózové tolerance a hyperinzulinémií. Po čtyřech dnech podávání 60 mg prednizonu nastává pokles citlivosti k inzulínu o 64 %.⁽³⁾ Při chronickém podávání 30 mg prednizonu denně stoupá riziko vzniku manifestního diabetu nezávisle na rizikových faktorech až desetkrát. Nárůst diabetogenního účinku jednotlivých kortikosteroidů od nejslabšího po nejsilnější jde od hydrokortizonu přes prednizon až k dexametazonu. Bohužel jsou popisovány poruchy glykoregulace i u inhalačních kortikosteroidů. Glukokortikoidy **potlačují fibroplastické procesy**, snižují tvorbu kolagenu fibrocyty a fibroblasty pojivových tkání. Rovněž blokují dělení epidermálních buněk a DNA syntézu. Dochází k atrofii kůže, jejímu celkovému zeslabení a snížení její odolnosti (kůže vzhledu cigaretového papíru), tvorbě načervenalých stříh na bříše, psou a hýždích, zvyšuje se tendence ke vzniku krevních výronů a tvorbě hematomů. Glukokortikoidy jsou silným aktivátorem kolagenáz. Malé rány a oděrky se mohou hojit pomalu a chirurgické rány někdy podléhají dehiscenci. Mohou se vyskytovat mukokutánní fungální infekce a postižení nehtů (onychomykóza).

Dlouhodobé podávání glukokortikoidů může vést k **psychosyndromu**, který se projevuje jako deprese, někdy maniodepre-

se, a může vést až k pokusu o sebevraždu. V lehčích případech pak dochází k poruše schopnosti koncentrace, poruchám paměti a poruchám spánku. Psychotické stavy nezávisí na předchozí psychotické rodinné ani osobní anamnéze, jsou však závislé na dávce glukokortikoidů. Glukokortikoidy působí negativně na neurony v hippocampu, což působí záporně na paměť a kognitivní funkce.

Zvýšení nitroočního tlaku patří rovněž mezi vedlejší příznaky podávání kortikoidů, vyskytují se katarakta a glaukom. Glukokortikoidy zvyšují nitrooční tlak – jde o poruchu odtoku tekutin v očním systému. Ukazuje se, že steroidy způsobují glaukom má genetickou predispozici.

Nebezpečí vředové choroby. Dlouhodobé – nikoliv akutní – podávání zvyšuje nebezpečí vzniku žaludečního vředu. Kortikosteroidy svým proteokatabolickým účinkem blokují tvorbu ochranného žaludečního hlenu, který chrání žaludek před účinkem kyseliny solné a pepsinu.

Z **endokrinních** záporných působení glukokortikoidů je nutno připomenout potlačení osy hypofýza–štítná žláza, pravděpodobně přímým zásahem do sekrece TSH a potlačením aktivity enzymu 5 dehydrogenázy, která konvertuje tyroxin na trijódtyronin. Glukokortikoidy rovněž potlačují uvolnění luteinizačního a folikuly stimulujícího gonadotropinu.

Steroidní myopatie se projevuje především na pleťovém svalstvu a kromě viditelné atrofie svalstva nemocní často uvádějí svalovou slabost, nevykonnost, obtížná je pro ně chůze do schodů, vstávání ze sedu a dřepy. Jde o výraznou atrofii svalových vláken především typu II a rovněž sníženou syntézu svalových bílkovin. Nejde o nekrózu, ale atrofii.

Vzestup hmotnosti či obezita jsou po dlouhodobém podávání glukokortikoidů velice časté. Kromě vzestupu hmotnosti dochází k i redistribuci tuku. Tuk se ukládá intraperitoneálně, v mediastinu, v oblasti obličej (měsíčkovitý obličej) a na krku („buffalo hump“). Na druhé straně tuk na končetinách atrofuje. Ne všichni nemocní při dlouhodobém podávání kortikosteroidů musí mít nadváhu nebo dokonce obezitu.

Arteriální hypertenze je způsobena aktivací systému renin-angiotenzin. Glukokortikoidy potencují inotropní a presorické účinky vazopresinu a angiotenzinu II na kardiovaskulární aparát. Snižují aktivitu vazodilatačních mechanismů, snižují aktivitu NO syntázy, oslabují vazodilatační působení prostacyklinu a kinin-kalikreinového systému. Mají rovněž mírný mineralokortikoidní účinek a působí

v centrálním nervovém systému. Kortizol v distálním kanálku ledvin zvyšuje resorpci sodíku, snižuje resorpci draslíku a zvyšuje extracelulární a plazmatický objem tekutin, což vede ke zvýšení minutového srdečního objemu. Rovněž i zde závisí výskyt a tíže onemocnění na dávkách a délce podávání glukokortikoidů.

Hyperlipoproteinémie je další možnou metabolickou odchylkou spojenou s podáváním kortikosteroidů. Dochází ke zvýšení celkového cholesterolu a triglyceridů a snížení hodnot lipoproteinů o vysoké denzitě (HDL).

Hypertenze, porucha lipidového metabolismu a porucha glukózového metabolismu jsou rizikové faktory pro **aterosklerózu a ischemickou chorobu srdeční**.

Porucha funkce gonád a sexuálních funkcí. U mužů a u části žen dochází po dlouhodobém podávání kortikosteroidů ke snížení libida i potence. Dochází k útlumu regulační osy hypotalamus-hypofýza-gonády, u žen se mohou vyskytovat poruchy menstruace a mohou být přítomny anovulace a infertilita.

Kortizol vede k retenci sodíku a k vylučování draslíku. Dlouhodobé podávání glukokortikoidů může u nemocných navodit poruchu hospodaření se solí a vodou – **hypokalémii** se zvýšenou ztrátou kalia ledvinami a retenci tekutin. Hypokalémie je pak možným etiologickým faktorem arytmií.

Kortizol vykazuje přímé účinky na srdce, zvyšuje syntézu adrenalinu v srdci, stimuluje Na/K ATPázu v kardiomyocytech. Část účinku kortikosteroidů na srdce vedoucí ke **steroidní kardiomyopatii** jsou účinky nepřímé přes poruchu hospodaření se solí a vodou, zvýšený krevní tlak, zvýšenou tělesnou hmotnost a poruchu lipidového metabolismu.⁽⁴⁾

Při léčbě glukokortikoidy je sklon k tromboembolizaci. Hyperadrenokortikalismus je spojován s trombózou. Hyperkortikalismus může stimulovat formaci trombu zvýšením koagulačních faktorů a snížením fibrinolýzy. Podávání prednizonu u zdravých psů zvýšilo hladinu plazmatického fibrinogenu a snížilo antitrombinovou aktivitu.⁽⁵⁾

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří glukokortikoidy indukovaná **sekundární osteoporóza** (GIOP). Riziko postižení je největší u postmenopauzálních žen. Negativní vliv glukokortikoidů na kost je 3–4krát výraznější v oblastech s převahou trabekulární kosti nad kostí kortikální.⁽⁶⁾ Úbytek kostní hmoty a četnost zlomenin jsou závislé na průměrné denní dávce, délce podávání a celkové kumulativní dávce. Až 50 % nemocných léčených déle než



12 měsíců kortikosteroidy má glukokortikoidní osteoporózu. Histomorfometricky bylo zjištěno, že při kortikosteroidy indukované osteoporóze dochází ke ztenčení jednotlivých trabekul při zachování jejich celkového počtu i struktury.

Mechanismy, které vedou k osteoporóze, jsou vystupňovaná resorpce a utlumená novotvorba kosti v důsledku inhibice osteoblastů, pokles resorpce kalcia střevem, následná hyperparatyreóza a útlum produkce sexagenů. Během prvních 6 měsíců dochází k masivnímu útlumu kostní novotvorby a zvýšení kostní resorpce. Pro glukokortikoidy indukovanou osteoporózu je charakteristická především ztráta trabekulární kosti. Podstatou účinku je zvýšená produkce ligandu receptoru – aktivátoru nukleárního faktoru kapa B (RANKL) – osteoblasty se současným útlumem produkce osteoprotegerinu. Dochází ke zvýšení diferenciaci, zrání a aktivity osteoklastů. Glukokortikoidy působí apoptózu buněk velice důležitých pro kostní metabolismus osteocytů.⁽⁷⁾

Každé podávání glukokortikoidů v dávce 5 mg a více po dobu delší než tři měsíce musí být považováno za rizikové. Proto se snažíme o co nejmenší dávky kortikosteroidů a co nejkratší dobu podávání. Glukokortikoidy zvyšují kostní resorpci, snižují resorpci kalcia střevem, zvyšují vylučování kalcia ledvinami, způsobují sekundární hyperparatyreózu, blokují kalcitriolem vyvolanou syntézu osteokalcinu v osteoblastech a potlačují syntézu intersticiálních prokolagenů. Mají účinek na tvorbu kalcium vázajícího proteinu ve střevě, jenž je důležitý pro vstřebávání kalcia střevem.⁽⁸⁾

Základním lékem při sekundární osteoporóze indukované glukokortikoidy je podávání kalcia a vitamínu D. Do průměrné dávky 15 mg prednizonu denně může po-

dávání kalcia a vitamínu D zabránit ztrátě kostní hmoty.

Bisfosfonáty jsou účinné jak v prevenci, tak i léčbě GIOP. Jsou doposud jedinými léky, které prokazatelně snižují riziko vertebrálních zlomenin u nemocných s GIOP. V České republice jsou pro léčbu GIOP registrovány alendronát, risedronát a ibandronát.⁽⁹⁾ Osteoanabolická léčba teriparatidem u glukokortikoidy indukované osteoporózy vede ke zvýšení kostní denzity v oblasti proximálního femuru a lumbální páteře a současně je dobře tolerovaná a bezpečná. K potvrzení účinku HRT u žen k léčbě nebo prevenci GIOP existuje relativně velmi málo klinických studií. Doposud nejsou k dispozici žádná data o účinnosti selektivních modulátorů estrogenových receptorů v prevenci a léčbě GIOP.

Nejvíce se však obáváme kortikoidy vyvolané osteonekrózy (avaskulární nekróza). Jde o rychle se rozvíjející fokální deterioraci kostního metabolismu, nejčastěji v oblasti hlavičky kosti stehenní, působící silnou bolest a vedoucí ke zlomenině v této oblasti. Může se objevit u nemocných bez vlivu věku a i u relativně malých dávek kortikosteroidů. Je nutné si zde uvědomit, že nemusí být viděna na normálních rtg snímcích a je odhalena až na magnetické rezonanci.

Jak předcházet nežádoucím účinkům kortikosteroidů:

1. podávat vždy nejmenší účinnou dávku;
2. kde je to možné, nepodávat kortikosteroidy celkově, ale lokálně (inhalace, rektální cesta, intraartikulárně, kožní cesta);
3. kde je to možné, převést nemocné na cirkadiánní léčbu, tj. podat celou dávku pouze ráno, nebo využít možnosti alternativní léčby, tj. dvoudenní dávku podat pouze ráno obden;

4. pokud je to možné, vyhnout se podávání depotních steroidních přípravků;

5. nikdy nevysazovat kortikosteroidy po dlouhodobé léčbě najednou. Pro možný útlum nadledvin se musí kortikosteroidy vysazovat postupně.

Stále hledáme bezpečné oddělení protizánětlivého účinku glukokortikoidů od jejich vedlejších účinků. Výše uvedené vedlejší účinky podávání glukokortikoidů jsou dobře známé. Navzdory jejich frekvenci a život ohrožujícím následkům je jen málo dostupných validních údajů.

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

Literatura

1. MAREK, J. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. Praha: Grada Publishing, 2005, s. 405–411.
2. BARNES, P. *Glucocorticoids*. Chem Immunol Alergy, 2014, 100, p. 311–316.
3. STÁRKA, L. *Pokroky v endokrinologii*. Praha: Maxdorf, 2007, s. 652–655.
4. PIMENTA, E., WOLLEY, M., STOWASSER, M. *Averse cardiovascular outcomes of corticosteroid excess*. Endocrinology, 2012, 153, p. 5137–5142.
5. ROSE, L.J., DUNN, M.E., et al. *Effect of prednisone administration on coagulation variables in healthy Bengele dogs*. Vet Clin Pathol, 2011, 40, p. 426–434.
6. ALESCI, S., MARTINO, M. *Glucocorticoid induced osteoporosis: basic mechanism to clinic aspects*. Neuroimmunomodulations, 2005, 12, p. 1–19.
7. WEINSTEIN, R.S., MANOLAGAS, S.T. *Apoptosis in glucocorticoid induced bone disease*. Curr Opin Endocrinol Diab, 2005, 12, p. 219–223.
8. BROULÍK, P. *Osteoporóza a její léčba*. Praha: Maxdorf, 2009.
9. BABB, R.R. *Teriparatide or alendronate in glucocorticoid induced osteoporosis*. N Engl J Med, 2008, 358, p. 1302–1303.

Nádory u pacienta po transplantaci ledviny

Sečnicková Z.
Fialová J., Džambová M., Hercogová J.
SOUHRN

Pacienti po transplantaci orgánů jsou ohroženi vyšším rizikem vzniku nádorových komplikací. Nejčastějším typem nádorů jsou nemelanomové kožní nádory. Kazuistika se zabývá případem pacienta po transplantaci ledviny, u kterého se objevily mnohočetné nádory různých histologických typů v různých, převážně solárních lokalizacích. Popisuje formy terapie, které jsme zvolili při jejich ošetření, a obsahuje doporučený postup při sledování pacientů po transplantaci.

KLÍČOVÁ SLOVA
kožní nádory • transplantace • imunosuprese
SUMMARY

Sečnickova, Z., Fialova, J., Džambova, M., Hercogova, J Tumours in a patient after a kidney transplant

Patients after organ transplants are at increased risk of developing tumours. Non-melanoma skin tumours are the most common type. This case study deals with a patient after a kidney transplant, who developed multiple tumours of various histological types, in various, mostly solar localisations. It describes various forms of therapy used for their treatment and contains the recommended procedures for monitoring patients after organ transplants.

KEY WORDS
skin tumours • transplantation • immunosuppression
KAZUISTIKA

Pacient, muž narozený v roce 1958, prodělal první transplantaci ledviny v listopadu 1988. Příčinou byla fokální segmentální glomeruloskleróza diagnostikovaná v roce 1977 a léčená od tohoto roku neúspěšně prednizolonem. Od roku 1997 probíhalo po-

zvolné zhoršování funkce štěpu v důsledku biopticky verifikované chronické rejekce. V říjnu 2006 byla z biopsie štěpu diagnostikována IgA nefropatie. Od května 2007 byl pacient pravidelně dialyzován a v září 2008 podstoupil druhou transplantaci kadaverózní ledviny s okamžitým rozvojem funkce štěpu. K vyšetření na naše pracoviště se pacient dostavil v dubnu 2014, a to 26 let po první transplantaci a 37 let po zahájení imunosupresivní léčby. Udával poslední roky tvorbu různých útvarů na kůži. V rodinné anamnéze pacient neudával výskyt kožních nádorů, matka mu zemřela v 70 letech na karcinom prsu a otec v 65 letech na karcinom tlustého střeva a močového měchýře. Pacient kromě základního onemocnění a s ním spojenými komplikacemi a zákroky prodělal pouze běžná dětská onemocnění, v roce 1991 mu byla provedena bilaterální antrostomie pro chronickou sinusitidu, v roce 1996 byl

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 4, s. 256–258

operován pro hydrokélu. Pacient pracuje jako technik, v zaměstnání nebyl a není exponován UV záření, v rámci svých koníčků přiznává zvýšenou expozici UV záření. Pacienta hodnotíme jako fototyp II–III (modré oči), spálen v minulosti opakovaně byl. V poslední době se snaží nevystavovat UV záření a používat ochranné prostředky. Alkohol pije příležitostně, v minulosti kouřil 10 cigaret denně po dobu pěti let. Dlouhodobě užívá imunosupresivní léky – takrolimus (Advagraf 9 mg 0–0), mykofenolát mofetil (Cellcept 500 mg 1–0–1), prednizolon (Prednison 5 mg 1–0–0), a dále omeprazol (Omeprazol 20 mg 0–0–1), atorvastatin (Sortis 10 mg 0–0–1), alopurinol (Milurit 100 mg 1–0–1) a antihypertenzíva perindopril (Prestarium 5 mg 1–0–0), rilmenidin (Tenaxum 1 mg 1–0–1) a metoprolol (Metoprolol 50 mg 1–0–1). Klinickým vyšetřením zjišťujeme mnohočetné patologické útvary, a to pod le-



Obr. 1–4 Nález při klinickém vyšetření pacienta před zahájením léčby



Obr. 5 Nález při klinickém vyšetření pacienta před zahájením léčby

vým uchem plak rozměrů 12krát 18 mm růžové barvy, před levým uchem makulu růžové barvy s nánosy šupin 12krát 16 mm (Obr. 1), dále na čele vpravo kráterovitý útvar s navalitými okraji o velikosti 10 mm (Obr. 2), na čele vlevo papula o průměru 6 mm a fovea s průměrem 15 mm a hladkým povrchem (Obr. 3), na levém prsu mediálně papula o velikosti 6 mm a laterálně plak 14 mm (Obr. 4), na hřbetu pravé ruky papula o průměru 10 mm (Obr. 5), a dále mnohočetné makuly až papuly ostře ohraničené světle červené barvy s šupinami na povrchu o velikosti 3–10 mm. Ve dvou operačních dobách jsme provedli totální excize výše popsaných útvarů s následným histopatologickým vyšetřením (Tab.). Současně jsme aplikovali fotodynamickou léčbu na foveu na čele a na útvar preaurikulárně, celkem dvakrát v intervalu jednoho měsíce (5. 5. a 18. 6. 2014). Dále jsme krytalizovali mnohočetné klinicky diagnostikované solární keratózy. Nyní pacient aplikuje imiquimoid v krému (Aldara crm.) na hřbety rukou a na foveu na čele. Je nadále dispenzarizován v Dermatovenerologické ambulanci Institutu klinické a experimen-

tální medicíny v Praze, v intervalu á tři měsíce.

DISKUSE

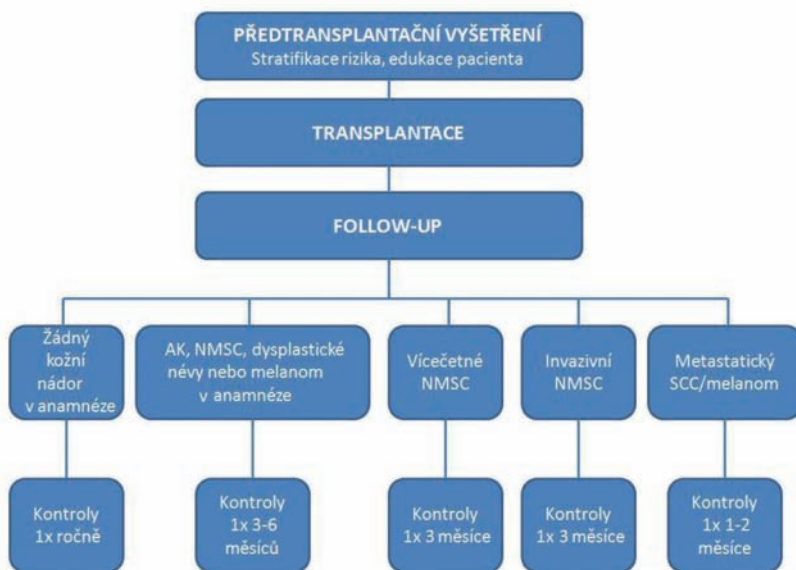
Pacienti po transplantaci orgánů jsou ohroženi vyšším rizikem vzniku nádorových komplikací. Dlouhodobá imunosupresivní léčba a opakované infekce oslabují schopnost imunitního systému ničit potenciální nádorové buňky. Dále se na vzniku malignit po transplantaci mohou podílet další faktory, např. chronická alogenní stimulace štěpu, HLA antigeny aktivující onkogenní viry nebo genetické vlivy.⁽¹⁾ Vyšší riziko vzniku nádorů se uvádí pro příjemce srdce a plic, pacienti po transplantaci ledvin a jater mají riziko nižší. Tato skutečnost souvisí pravděpodobně s intenzivnějšími imunosupresivními režimy v následné péči a s vyšším průměrným věkem pacienta v čase transplantace.⁽²⁾

Kožní nádory jsou nejčastějším typem nádorů ohrožujících pacienty po transplantaci, přičemž nejvyšší riziko bylo popsáno pro nemelanomové nádory kůže. Počtem dále následují karcinomy plic a lymfoprolifera-

tivní nemoci. V běžné populaci je nejčastějším typem nádoru bazocelulární karcinom (basal cell carcinoma, BCC) v poměru přibližně 4 : 1 ve vztahu k spinocelulárnímu karcinomu (squamous cell carcinoma, SCC). U transplantovaných pacientů je tento poměr obrácen ve prospěch SCC. Incidence SCC je u transplantovaných asi 65–100násobně vyšší oproti běžné populaci. Incidence BCC je v porovnání s netransplantovanými pacienty vyšší asi 10násobně.⁽³⁾ V západní Evropě se incidence kožních nádorů u příjemců transplantátu v prvních 10 letech od transplantace pohybuje v rozmezí od 10 do 27 %, do 20 let od transplantace se objeví kožní nádor u 40–60 % pacientů. Nejvyšší incidence je popsána v australské populaci, kde se do 20 let od příjmu transplantátu vyvine kožní nádor až u 80 % pacientů.⁽⁴⁾ Riziko vzniku maligního melanomu u příjemců transplantátu v porovnání s běžnou populací je přibližně 3–5násobně vyšší, střední doba do vzniku nádoru byla pět let.⁽⁵⁾

Nejvýznamnější rizikové faktory pro vznik kožního nádoru zahrnují světlý fototyp (I a II), kumulativní dávku expozice zejména UVB záření a imunosupresivní léčbu.⁽⁶⁾ Za nejvíce rizikovou skupinu léčiv se považují kalcineurinové inhibitory (cyklosporin, takrolimus), které zvyšují riziko vzniku kožní neoplazie až 200násobně.⁽⁷⁾ Antiproliferační a protektivní účinek se naopak popisuje u mTOR inhibitorů (angl. mammalian target of rapamycin inhibitors). Sirolimus a everolimus mají antiproliferační a antiangiogenní vlastnosti snižující riziko vzniku kožních malignit v potransplantačním období.⁽⁸⁾ Signifikantní snížení rizika vzniku nemelanomových kožních nádorů po zavedení sirolimu do medikace bylo popsáno zejména u kohortě pacientů po transplantaci ledvin, u pacientů po transplantaci srdce jsou data méně konzistentní.⁽⁹⁾ Více ohrožení kožním nádorem jsou dále pacienti s již přítomnou kožní malignitou v anamnéze před transplantací a ti, kteří po transplantaci onemocní lymfoproliferativním onemocněním, nebo pacienti současně léčení

Tab. Histopatologické vyšetření patologických útvarů				
Útvar	Obr. č.	Velikost (mm)	Lokalizace	Výsledek histopatologie
plak	1	12x 18	krk, pod levým uchem	dlaždicobuněčný karcinom in situ
makula	1	12x 16	před levým uchem	aktinická keratóza
papula centrálně ulcerující	2	10	čelo vpravo	G1 dlaždicobuněčný karcinom
papula	4	6	levý prs mediálně	bazocelulární karcinom
plak	4	14	levý prs laterálně	aktinická keratóza
papula	5	10	hřbet ruky	aktinická keratóza



Obr. 6 Doporučený vyšetřovací postup dermatologem u pacienta před a po transplantaci orgánu
AK – aktinická keratóza, NMSC – nemelanomové kožní nádory. Převzato: **ULRICH, C., KANITAKIS, J., STOCKFLETH, E., EUVRARD, S.** *Skin cancer in organ transplant recipients – where do we stand today?* Am J Transplant, 2008, 8, p. 2192–2198.

biologickou léčbou. Důležitou roli při vzniku neoplazií u pacientů po transplantaci pravděpodobně sehrává lidský papilomavirus (HPV), zejména betapapilomaviry typu 5, 8, 9 a 15. Infekce souvisí se vznikem solárních keratóz a později se významně zvyšuje rizikem zejména SCC. Prevalence HPV ve spinocelulárních karcinomech u pacientů po transplantaci se pohybuje v rozmezí 30–90 % a závisí na použité metodě stanovení.⁽¹⁰⁾ V solární lokalizaci, zejména na kůži hlavy, krku a dorzálních stranách rukou, se vyskytuje 75 % nádorů kůže. U našeho pacienta lokalizace nádorů taktéž odpovídala místům expozice chronickému UV záření. Nemelanomové kožní nádory, zejména SCC, se objevují typicky v terénu solární keratózy, resp. v oblasti výskytu solárních keratóz, tzv. field cancerization. Častěji se vyskytuje intraepiteliální *in situ* karcinom (morbus Bowen). Četnější bývají také keraoakantomy, které nemusí být jasně histopatologicky diferencované a u pacientů po transplantaci by měly být považovány za variantu SCC.⁽¹¹⁾ Pro kožní nádory u pacientů po transplantaci není neobvyklé, že jsou vícečetné, někdy, jako v případě našeho pacienta, se mohou současně vyskytovat různé histologické typy nádorů najednou.

V některých případech vykazují nízký stupeň histologické diference, častěji rostou agresivně a mají tendenci recidivovat. Léčba kožních nádorů u příjemců transplantátu se zásadně neliší od imunokompetentních pacientů. Volba metody záleží na lokalizaci a histopatologickým typu nádoru. Preferována je dostatečná chirurgická excize s kontrolou okrajů pomocí Mohsovy mikrochirurgie – zejména pro invazivně rostoucí nádory, u kterých je radikální excize metodou volby.⁽¹²⁾ V některých případech lze využít také imiquimod, fotodynamickou léčbu nebo kryodestrukcii. Součástí péče o transplantované pacienty by měly být pravidelné kontroly dermatologem. V České republice dosud neexistují specifické standardy a potransplantační dermatologická péče se řídí zahraničními doporučeními (Obr. 6). Vyšetření dermatologem se doporučuje provádět již před samotnou transplantací orgánu. Na základě anamnézy a vyšetření kožního krytu by mělo být stratifikováno riziko vzniku kožních komplikací včetně nádorů. Součástí předtransplantačního vyšetření by měla být důkladná edukace pacienta s cílem zkvalitnění primární prevence a časné diagnostiky kožních nádorů.

MUDr. Zuzana Sečnicková, MUDr. Jorga Fialová, MUDr. Martina Džambová, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSC.
e-mail: zsecnikova@gmail.com

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

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

Literatura

- HOŠKOVÁ, L., MÁLEK, I., PODZIMKOVÁ, M., PIRK, J., TRUNEČKA, P., KMENT, M.** Výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci srdce. *Onkologie*, 2008, 2, s. 126–127.
- SEČNÍKOVÁ, Z., DŽAMBOVÁ, M., HERCOGOVÁ, J.** Kožní změny u pacientů po transplantaci. *Čes Dermatovenerol*, 2012, 2, s. 244–249.
- ZWALD O'REILLY, F., BROWN, M.** Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65, p. 253–261.
- NALDI, L., FORTINA, AB., LOVATI, S., BARBA, A., GOTTI, E., et al.** Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation*, 2000, 70, p. 1479–1484.
- EUVRARD, S., KANITAKIS, J., CLAUDY, A.** Skin cancers in organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 2003, 348, p. 1681–1689.
- ULRICH, C., KANITAKIS, J., STOCKFLETH, E., EUVRARD, S.** Skin cancer in organ transplant recipients – where we stand today? *Am J Transplant*, 2008, 8, p. 2192–2198.
- KUSCHAL, C., THOMS, K., SCHUBERT, S., et al.** Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol*, 2011, 21, p. 2–6.
- LEBLANC, KG., HUGHES, PM., SHEEHAN, DJ.** The role of sirolimus in the prevention of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg*, 2011, 37, p. 744–749.
- GU, YH., DU, JX., MA, ML.** Sirolimus and nonmelanoma skin cancer preventiv after kidney transplantation: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13, p. 4335–4339.
- ASGARI, MM., KIVIAT, NB., CRITCHLOW, CV., et al.** Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol*, 2008, 128, p. 1409–1417.
- LAPINTE, AK., HOFBAUER, G., ANLIKER, M., et al.** Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. *Rev Med Suisse*, 2010, 6, p. 854–859.
- SEČNÍKOVÁ, Z., DŽAMBOVÁ, M., HERCOGOVÁ, J.** Role virů, UV záření a imunosuprese v patogenezi kožních nádorů u pacientů po transplantaci orgánů. *Čes Dermatovenerol*, 2014, 4, s. 88–93.



Působení prof. Šambergera a asistenti na pražské kožní klinice

Kružicová Z.

Prof. Šamberger zahájil svou pedagogickou činnost jako soukromý docent s kratšími, dvouhodinovými přednáškami 1krát týdně – *Všeobecná a speciální terapie nemocí kožních, Dermatologická propedeutika, O mužské impotenci a O léčbě chorob kožních*. V roce 1919 s odchodem prof. Janovského na odpočinek **přebírá prof. Šamberger i jednu ze dvou hlavních Janovského přednášek: O patologii a terapii chorob venerických, kterou přednášel 5krát týdně.**

ASISTENTI NA KLINICE PROF. ŠAMBERGERA

S postupným rozvojem kožní kliniky, snahou zachovat pedagogickou kontinuitu, zaváděním nových metod do diagnostiky i léčby, vytvářením nových laboratoří a vývojem podoborů dermatologie (jako byly například kosmetologie či mykologie), muselo zákonitě docházet k personálnímu rozšiřování a zvyšování počtu asistentů. Šambergerova klinika byla vydatnou líhní pro budoucí vedoucí a přednosty kožních klinik a oddělení v Praze i v celé republice. Díky postupné habilitaci většiny asistentů a jejich pronikání na vedoucí místa docházelo k šíření a vývoji dermatologie, která byla vštěpena samotným Šambergerem. Začátky však ani tady nebyly lehké. Po Šambergerově převzetí kliniky pracovali na klinice pouze tři asistenti, při jeho odchodu na odpočinek jich na klinice pracovalo nepoměrně více než za Janovského éry. Zde je přehled nejznámějších asistentů na klinice prof. Šambergera, kteří na tomto pracovišti získávali klinické zkušenosti a praxi v oboru dermatovenerologie:

● **MUDr. Karel Gawalowski (1890–1965)** byl asistentem na klinice od roku 1920 do 1939, do odchodu prof. Šambergera na odpočinek, kdy od něho převzal vedení kliniky, které ale vzhledem k probíhající válce a okupačnímu režimu netrvalo dlouho.

● **MUDr. Karel Hübschmann (1890–1981)** byl asistentem na Šambergerově klinice v letech 1920–1931. V roce 1924 byl habilitován z dermatovenerologie. Od roku 1931 pracoval jako primář oddělení chorob kožních a příjichých v Nemocnici na Bulovce v Praze, přičemž byl v roce 1943 zbaven primariátu a násilně penzionován. Po skončení II. světové války, od roku 1945, byl přednostou II. kožní kliniky, v roce 1946 byl jmenován řádným profesorem s účinností od října 1945 a působil i jako vedoucí katedry dermatologie a venerologie. Vědecky se v začátcích své kariéry zabýval výzkumem TBC a pracemi o alergických mechanismech v etiologii ekzému. V dalším období se věnoval studiu léčby příjice, výsledkem čehož byla monografie Léčení syfilis (Praha, 1930), kterou se postavil do čela protivenerického boje v ČSR. V několika pracích se věnoval výstavbě a organizaci práce na kožním oddělení Nemocnice na Bulovce, kde od základů vybudoval moderní dermatovenerologický ústav. Ve 30. letech uveřejnil práce o ženské kapavce a nedokončený atlas kožních a pohlavních chorob. Zavedl řadu nových léčebných postupů, jako léčbu mycosis fungoides antimonovými preparáty či injekce jontobrolu. V posledním období své vědecké kariéry se zabýval zejména výzkumem sklerodermie, dermatomykóz, moderní imunobiologií syfilis. Napsal dvě učebnice dermatologie pro zdravotní sestry a řadu kapitol v učebnici venerologie (Venerologie pro mediky a lékaře, Praha, 1959). Po celý život se zabýval též historií a popularizací oboru, kterému se věnoval. Byl členem České dermatovenerologické společnosti, předsedou Společnosti pro potlačování chorob pohlavních, čestným členem Švédské dermatologické společnosti, dopisujícím členem Jugoslávského dermatologického družstva a zahraničním členem Polské společnosti dermatologické. Třicet devět

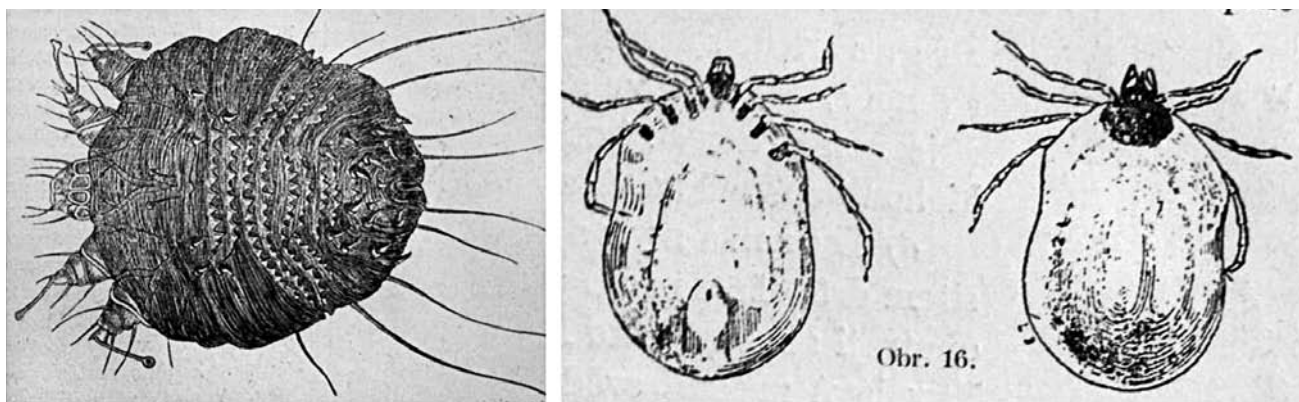
Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 4, s. 259–265

let byl šéfredaktorem časopisu Česká dermatologie.⁽¹⁾

● **MUDr. Karel Procházka (1896–1966)** byl asistentem v letech 1923–1930, v roce 1929 byl habilitován pro dermatologii a venerologii. Od roku 1930 pracoval jako vedoucí lékař Evidenční stanice pro pohlavní nemoci při Ústřední sociální pojišťovně. Od roku 1938 byl zástupcem přednosty kožního oddělení polikliniky. Profesně se více věnoval sérologii pohlavních chorob, zvláště kapavky, alergologii a mykologii. V roce 1960 byl jmenován profesorem. Je autorem učebnic: Venerologie (Praha, 1948) a Dermatologie pro studující zubní lékařství (Praha, 1952).⁽²⁾

● **MUDr. Vlasta Říhová, roz. Moučková (1890–1960)** byla zaměstnána jako asistentka na klinice od roku 1926, nejdříve v prvních letech na nehonoranové pozici, poté na řádném asistentenském místě až do roku 1937, a věnovala se zejména kosmetologii, později pracovala jako soukromá lékařka pro nemoci kožní a pohlavní. V roce 1932 byla habilitována z dermatologie a venerologie. Publikovala monografii *Vady a choroby vlasů* (Praha, 1939, II. vydání Praha, 1951), byla místopředsedkyní kosmetologické komise.⁽³⁾

● **MUDr. Olga Valentová, provd. Denigerová (1900–1981)** pracovala na klinice jako asistentka v letech 1927–1936, později byla vedoucí světloléčebného oddělení. V roce 1933 byla habilitována z dermatologie a venerologie. Od roku 1936 byla ordinářkou Masarykova ústavu pro léčbu lupusu v Praze – Motole, jehož byla v letech 1938–1952 i ředitelkou. V roce 1952 byl ústav přestěhován do Nového Města nad Metují, kde vybudovala a vedla do svého odchodu do důchodu v roce 1960 Léčebnu kožní tuberkulózy. Vedle lupusových otázek se zabývala vrozenou lues, a to nejenom její léčebnou, ale i sociální stránkou. Své poznatky o TBC publikovala v monografii *Kožní tuberkulóza* (Praha, 1936).



Obr. 1 Vlevo samička *Sarcoptes hominis* (původce svrabu), vpravo *Ixodes ricinus* (klíště obecné), oba obrázky z Dermatologie I. část všeobecná. Dermatologická propedeutika (prof. Šamberger, Praha 1913)

Byla aktivní nejenom ve vedení TBC ústavu, ale i celostátní evidence kožní a uzlinové tuberkulózy.⁽⁴⁾

● **MUDr. Emil Petráček (1891–1951)** byl asistentem v rozmezí let 1927–1937. V roce 1933 byl habilitován pro patologii a terapii chorob kožních a pohlavních. V letech 1943–1945 byl zástupcem přednosty kožního oddělení Na Slupi. Publikoval přes 170 odborných prací, vrcholem jeho publikační činnosti byla monografie *Přehledná dermatologie a venerologie* (Praha, 1951).⁽⁵⁾

● **MUDr. Josef Hynie (1900–1989)** byl na asistentské pozici v letech 1931–1941. V roce 1934 se habilitoval z lékařské sexuologie, a od roku 1945 až do svého odchodu do důchodu pracoval jako vedoucí Ústavu pro sexuální patologii, pozdějšího Sexuologického ústavu, který byl prvním univerzitním ústavem tohoto oboru na světě. Za jeho vedení se sexuologie vyvinula v samostatný vědní obor. V roce 1945 byl rovněž jmenován profesorem lékařské sexuologie. Z poruch se zabýval zejména nedokonalým dospíváním a vývojem, dále záněty a úrazovými poruchami plodnosti a sexuálních funkcí. Vyzkoušel řadu psychofarmak, antikoncepčních prostředků a při organických poruchách doporučoval i cévní operace. Hojně publikoval, kromě článků i skript: *Lékařská sexuologie* (Praha, 1968), *Základy sexuologie* (Praha, 1974), spolu s Traplem a Čechem monografii *Lidská plodnost a její poruchy* (Praha, 1964), *Lékařská sexuologie* (Bratislava, 1970).⁽⁶⁾

● **MUDr. Jan Obrtel (1903–1986)** pracoval jako asistent od roku 1931–1947, v roce 1937 byl habilitován z patologie a terapie nemocí kožních. V roce 1946 byl zvolen do funkce primáře oddělení pro nemoci kožní Nemocnice na Bulovce nastoupil v roce 1947, v letech 1954–1960 byl

vedoucím dermatologické katedry ILF na Bulovce. **Řádným profesorem byl jmenován v roce 1961 a od svého jmenování profesorem až do odchodu do důchodu působil jako přednosta II. kožní kliniky.** Publikoval řadu prací z dermatologie, sérologie a mykologie. Je autorem mnoha učebních testů a repetitorií. Systematicky se věnoval plísním a tento svůj vědecký zájem korunoval vydáním atlasu patogenních plísní *Dermatophyta* (Praha, 1950), který vyšel v ruské i francouzské mutaci, a byl poctěn cenou České dermatologické společnosti. Dalšími monografiemi byly *Zjišťování zevních příčin ekzému* (Praha, 1954) a *Onemocnění vyvolané kvasinkovými mikroorganismy* (Praha, 1956).⁽⁷⁾

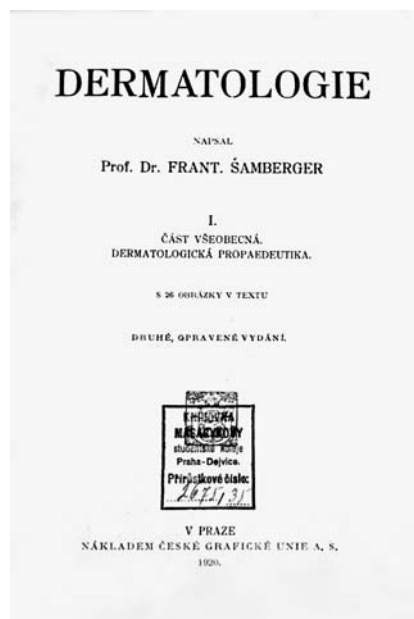
ŠAMBERGEROVY DERMATOLOGICKÉ UČEBNICE

S rychlým vývojem dermatologie a novými poznatky zejména v oblasti dermatopathologie a sérologie, a rovněž v závislosti na vzniku nových dermatologických podoborů, si i Šambergerova doba vyžádala aktualizaci dermatologických znalostí. Do té doby byly zlatým standardem Janovského učebnice, ve kterých se autor více soustředil na venerologickou než dermatologickou problematiku. Proto prof. Šamberger navázal i zde na Janovského tradici a rovněž i on napsal dermatologické učebnice, ve kterých se snažil formulovat jinou systematiku kožních nemocí, než byla do té doby zaužívaná.

Jeho první knihou byla *Dermatologie I. část všeobecná – Dermatologická propedeutika*, která vyšla v říjnu 1913 a měla celkem 229 stran, 13 černobílých obrázků a šest kapitol (I. O diagnóze chorob kožních, II. Anatomie kůže, III. Fysiologie kůže, IV. Symptomatologie chorob kožních, V. Všeobecná pathologie chorob kožních

s II podkapitolami a VI. kapitolou byl *Systém chorob kožních*) (Obr. 1).⁽⁸⁾ Jak autor v předmluvě sám uvádí, odklání se od do té doby zažitého popisného patologickoanatomického systému, a předpokládá patogenetický původ nemoci.

V roce 1920 vychází přepracovaný díl této Šambergerovy dermatologické propedeutiky, který má 26 obrázků v textu (v prvním dílu jich bylo 13) a vychází na 227 stranách (Obr. 2). Dělení na kapitoly i podkapitoly zůstává totožné, jako tomu bylo v prvním vydání. Největší změna se týká hlavně kapitoly VI. *Systém chorob kožních*. Šamberger v této kapitole uvádí, že Hebrův systém



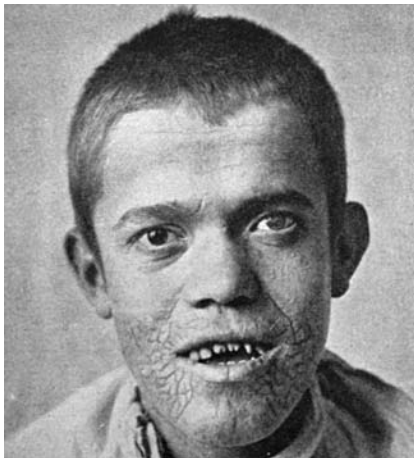
Obr. 2 Dermatologie I. část všeobecná. Dermatologická propedeutika, prof. Šamberger (Praha, 1920)



Rosacea (druhé stadium)



Actinomyces (lupoidní typ)



Lues hereditaria (vrozená syfilis, známky syphilis congenita tarda)

Obr. 3 Ukázky obrázků z Dermatologie II. část speciální a) diagnostika chorob kožních (Šamberger, Praha, 1923)

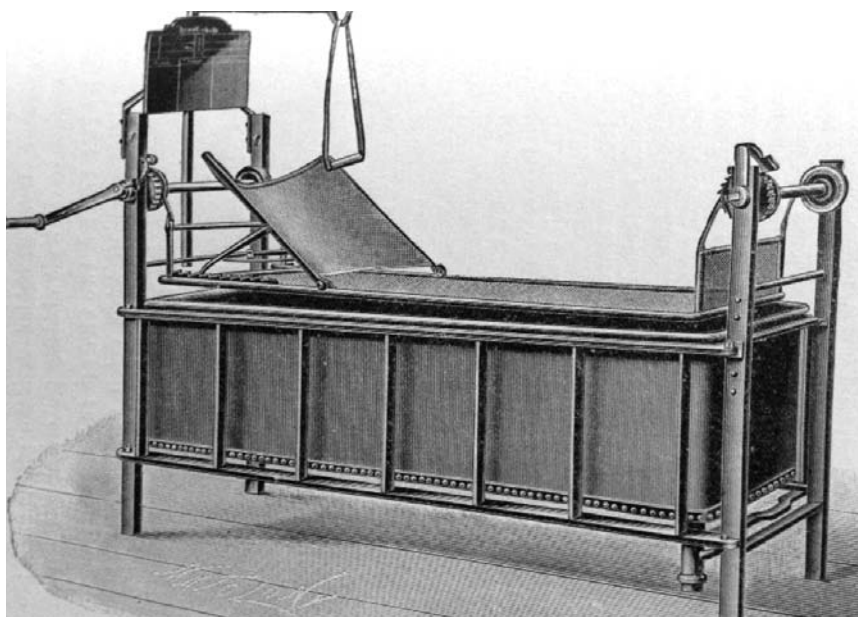
dělení nemocí z roku 1844 není na počátku 20. století dostačující zejména z důvodu většího kontaktu a souvislosti dermatologie se všeobecnou patologií. Šamberger doslova uvádí, že „činíme ještě krok dále, žádáme, aby patologická anatomie byla základem a východiskem i naší diagnostiky.“ **Proto Šamberger vytvořil podle učebnice patologa prof. J. Hlavy (1855–1924), patologického anoma své éry, nový návrh na dělení chorob kožních.** Šamberger kožní nemoci rozdělil nově do **11 tříd**: 1. Anomaliae circulationis sanguinis, 2. Anomaliae secretionis et circulationis lymphae, 3. Haemorrhagiae cutaneae, 4. Inflammationes cutaneae, 5. Parazitní choroby kožní, 6. Neoplasmata, 7. Hypertrophiae cutis, 8. Atrophiae cutis, 9. Procesy degenerativní, 10. Nekrosy kůže, 11. Funkcionální poruchy kožní. Šamberger toto dělení však více nerozvádí, a věnuje se mu až na poslední stránce své propedeutiky.⁽⁹⁾

V roce 1923 vychází speciální díl Šambergerovy dermatologie: **Dermatologie II. část speciální a) diagnostika chorob kožních.** Jedná o poměrně rozsáhlou učebnici celkem se 66 obrázky na 499 stranách (Obr. 3) Tuto učebnici Šamberger věnoval „Své ženě Ize za oddanou spolupráci“. V předmluvě uvádí: „Předkládám první díl své speciální učebnice chorob kožních. Má dvojitý úkol. Předně učiniti studentům a lékařům obor chorob kožních snadným, pochopitelným a jasným. Za druhé dokázati, že výsledky mých prací vědeckých mohou býti pilíři, jež unesou učebnici v podstatných částech jinak stavěnou nežli dosavadní.“ Za základ pokládá poznat primární a sekundární eflorescence. Primární eflorescence jsou dle něj přímým důsledkem patologickoanatomického procesu, a řadí sem: makulu, papulu, tuberculum, urticu, vesiculu, erythema exsudativum, pustulu. Sekundární eflorescence vznikají z primárních nějakou změnou a řadí sem: exkoriaci, rhagadu, ulcus, crustu, escharu a squamu. Již ve svém předchozím díle dermatologické propedeutiky na posledních stranách autor podává návrh na novou systematiku kožních chorob. Ve své učebnici speciální dermatologie staví na této nové systematice dělení kožních chorob do 11 tříd, a i nadále samozřejmě považuje patologickou anatomii spolu s klinickým obrazem za základ diagnostiky v kožním lékařství.⁽¹⁰⁾

Pokračováním speciální dermatologie prof. Šambergera je dílo s názvem **Dermatologie II. část speciální b) terapie chorob kožních**, které vyšlo v roce 1925. Knížka obsahuje 46 obrázků na celkem 481 stranách (Obr. 4). Cílem tohoto díla je podat čtenáři návrh na postup při léčbě kožních nemocí, který zahrnuje tehdy všechny známé terapeutické možnosti. Knížka je napsaná velmi

prakticky, s podrobným návrhem postupu a návodem, rozpisem četných magistrálie receptur včetně vhodného dávkování či doby trvání léčby. Kromě lokální léčby zde autor poskytuje i návrh celkové léčby kožních onemocnění léky, které byly v jeho době dostupné. Zároveň při každém léku opět doplňuje indikační spektrum nemocí, dávku i možné nežádoucí účinky.

Šamberger se jako první věnuje **léčbě lokální.** Vodu a vodní roztoky doporučuje k hygieně a udržování čistoty kůže. Zároveň lze vodu použít k obkladům – jak studeným při akutních zánětech, tak horkým k lepšímu prokrvení tkáně. Vodní lázně využívá opět buď studené (10–25 °C) při chorobách cév, srdce a centrálního nervstva, nebo vlažné (25–35 °C) při dráždivých procesech kožních, teplé (35–40 °C) k očištění nebo změkčujícím lázním při ichtyóze nebo prurigu, a konečně lázně horké (50 °C), působící diaforeticky při chronických infiltrátech kožních. K lokální léčbě byla používána i mýdla zejména jako očištné, keratolytické i léčebné prostředky v závislosti na složení mýdla. K dezinfekci kůže sloužil nejčastěji lih, který se mohl užít i jako protizánětlivý obklad. Tuky se v kožním lékařství používaly již od nepaměti až do současné doby zejména k promazávání kůže a i jako vehikulum v magistrálie přípravcích. K lokální léčbě byly využívány fermeže, které po natření na kůži zanechávaly povlak, např. kolodium k léčbě malých spálenin. Náplasti se užívaly buď jako mechanické krytí rány, nebo jako léčebný přípravek s obsahem specifických zevních látek (pryskyřic, kličů, mýdel olovnatých, kaučuku). Jako adstrigencia se používal tanin u ekzémů, při hyperhidróze, acidum tartaricum při potivých nohou, aluminium aceticum vodný roztok k obkladům u ekzému madidujícího a při balanitidě, alumol, resorcinum, tumenol atd. k vysušování mokvavých ekzémů. Do tříd antimykotik autor řadil acidum salicylicum v lihovém roztoku k léčbě trichofýcie a pityriasis versicoloris, acidum pyrogallicum, chrysarobinum, epicarin, pítralon, pix, resorcin, spiritus saponato-kalinus. Do skupiny antiparazitik k léčbě vši lidských a šatních, štěnic a svrabu se hojně používaly peruviánský balzám, mitigal (sirný olej), síra, peruol a jiné. K protizánětlivým látkám (antiflogistikám) patřily ichtyol, ichtoxyl, olovo, resorcin. Proti seboree byly užívány acidum tannicum, ac. tartaricum, captol, pix liquida i sirné preparáty. Mezi desinficiencia Šamberger řadil ac. benzoicum, ac. boricum, ac. salicylicum, chinosol, formalin, rtuťové preparáty, jodoform atd. Jako bělící přípravky, například k vybělení pih, doporučoval

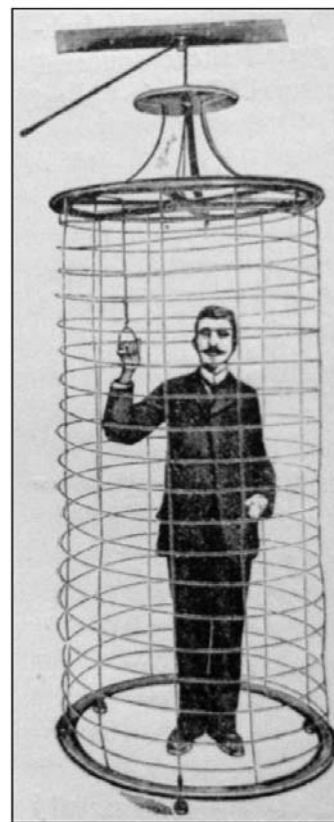


Obr. 4 Ukázky obrázků z Dermatologie II. část speciální b) terapie chorob kožních (Šamberger, Praha, 1925)

a) Lázně celkové isotermické (tzv. permanentní lázeň Hebrova)



b) Ostrá lžička k exkochleaci



c) Arsonvalisace

borax nebo perhydrol. K leptání bradavic, kondylomů i kožních karcinomů sloužila kaustika: ac. aceticum, ac. arsenicosum, ac. trichoraceticum, argentum nitricum. Mezi často používaná keratolytika patřila kyselina salicylová v koncentraci vyšší než 5 %, ichtoxyl 20–100%, resorcin 10–15%, sapo kalinis. Keratoplastika byla určena k léčbě běrcových vředů a na granulující rány, a k nim patřila 1–2% kys. salicylová, 1–2% resorcin. Na léčbu běrcových vředů autor doporučoval peruviánský balzám na povleklé vředy, camphoru k obkladům secernujících vředů, granugenol (čištěný petrolej) a mnohé jiné.

K **medikamentózní terapii vnitřní** řadil i dietetické opatření, důležité u celkových onemocnění jako diabetes mellitus, dna, nefritis, poruchy funkce jater, skorbut. Dietní opatření byla ale důležitá i u kožních nemocí. Doporučoval vynechat zejména dráždivé potraviny u ekzémů, kopřivek, akné. Dále se autor věnoval lékům či přípravkům podávaným vnitřně. **Arzén** doporučoval používat k léčbě lichenů, psoriázy, mycosis fungoides a acanthomů (bradavic, špičatých kondylomů). **Síru**

doporučoval užívat vnitřně při různých afekcích seboroických, jsou-li sdruženy s anémií a chlorózou. **Ichtyol** působil příznivě na peristaltiku střevní i na zvýšení tonu kapilár, proto z kožních indikací našel své léčebné spektrum při acne rosacea, varikózním syndromu, sklerodermii. **Kyselinu karbolovou** doporučoval zejména u autointoxikačních svědivých afekcí kožních, konkrétně u pityriasis rubra a anthraxu. **Chinin** byl indikován jako antipyretikum u horečnatých chorob kožních jako erysipel, nebo nervinotonicum u herpes zoster či při některých angioneurózách. Kromě toho se osvědčil i u pemfigu, akutních zánětů žláz s místní sekrecí, lupus erythematoses. Preparáty **kyseliny salicylové** byly určeny k léčbě infekčních, tzv. reumatoidních afekcí kožních, kam řadil peliosis rheumatica, erythema exsudativum infectiosum Hebrae nebo nodosum. Před léčbou kyselinou salicylovou upozorňoval na nutnost vyloučit ledvinové postižení a žaludeční onemocnění u pacientů, eventuálně zvýšenou opatrnost doporučoval i u pacientů s kardiální insuficiencí. U těhotných žen se kyselina

salicylová nepodávala z důvodu možného rizika potratu – proto jim raději v případech výše zmíněných kožních nemocí ordinoval chinin nebo antipyrin. Sloučeniny **jódu** se osvědčily u arteriosklerózy, pruritů při kožních nemocech i u akutní psoriázy. Jód se indikoval i v případech chronických, specifických zánětů, jakými byly syfilis, blastomykóza a aktinomykóza. Dávka se lišila podle nemoci. **Preparáty kalciové** byly indikovány při chorobách z hypersekrece lymfy. Hotovým kalciovým vyráběným preparátem v ampulkách, určeným k intramuskulární nebo intravenózní aplikaci, byl **Afenil**. **Rybí tuk** pomáhal u nemocných s tuberkulózou kůže.

Specifickými kapitoly v učebnici byly kapitoly o bakterioterapii, vakcinoterapii, séroterapii nebo organoterapii.

Bakterioterapie, biologická léčba chorob kožních, léčba živými mikroby, měla v dané době rovněž své místo. Baktérie mléčné, obsažené v jogurtu, kefiru nebo kumysu, byly určeny při dermatózách podezřelých z autointoxikace, u ekzémů, urtikárií, akné nebo furunkulózy. Mimo to existovaly i léčivé přípravky vyrobené z kvasnic, jako



byly Furunkulin, Levuretin, Levurinoso nebo Zymín.

Vakcinoterapie – léčba choroboplodnými zárodky měla za cíl po vpravení do organismu přimět organismus k výrobě protilátek. K této aktivní imunoterapii se používaly mikroby z čistých umělých kultur, které byly mrtvé nebo oslabené. Vakcinoterapie se používala buď jako ochrana před infekcí, nebo jako lék při mikrobiální chorobě.

Vakcína protivariolozní byla připravena následným způsobem. Choroboplodné zárodky pro vakcínu se pěstovaly na kůži mladých telat. Z narostlých pustul na kůži zvířat a glycerinu se připravovala očkovací látka, vakcína, kterou vtírali do povrchových skarifikačních řezů kůže pacientů. Skarifikační řezy se obvykle prováděly na stehně či rameni, rána měla být povrchová, nekvrácející, tudíž neměla zasahovat až do koria. Po očkování se dostavila mírná, banální zánětlivá reakce se vznikem malých červených papulek kolem rány. Z papulek vznikaly vezikuly, které se měnily ve strupy, jež se postupně odlučovaly, zanechávající typické vakcinální jizvy. Průběh trval až čtyři týdny a mohl být provázen celkovými příznaky – teplotou či horečkou. Tato vakcinace se prováděla profylakticky a podle zákona republiky měl být očkovan každý občan, nejdříve v kojeneckém věku, s následnou revakcinací ve školním věku. Při hrozící neštovičce epidemii se hromadně očkovali děti i dospělí.

Autovakcíny, vyrobené z choroboplodných zárodků daného člověka, kterému se poté vakcína aplikovala, nebo **stock-vakcíny**, které byly vypěstovány ze zárodků jiného člověka, se aplikovaly subkutánně. Tato vakcinace byla indikována buď k léčbě preventivní, nebo částěji k léčbě kurativní, jako tomu bylo u furunkulózy, karbunkulu, erysipelu, tuberkulózy kožní a lepry. Kurativní vakcíny byly určeny i k léčbě gonoroických (kapavčitých) komplikací. **Streptokokové vakcíny** (Streptosan, Streptocid) se používaly u těžkého průběhu erysipelu. **Trichofytické vakcíny** (Bruckův Trichon, Scholtzův Trichofytin, Pyhagen, Trichosykon) se osvědčily k léčbě hlubokých trichofycií a byly extraktem trichofytických plísní. Dále byly k dispozici **antituberkulózní vakcíny**.

Séroterapie chorob kožních rozeznávala dva druhy sér: **anorganické séra** nebo **organická séra – lidské nebo zvířecí**. **Anorganické séra** (fyziologické, Hayemovo, Ringerovo sérum) se aplikovala většinou intravenózně při léčbě urtikárií, pruritu, spálenin, skrofulózy a ekzému. Z **organických sér** se na klinice prof. Šambergera nejčastěji používalo sérum antidifterické při erysipelu.

Proteinová terapie znamenala parenterální vpravení různých proteinových látek (nukleinu, peptonu, mléka, séra krevního, heterovakcin) do organismu. V dermatologii se používala zejména k desenzibilizaci senzibilizovaného organismu při léčbě urtikárií, Quinckeho edému, prurigu či ekzémů. Nejčastěji se aplikovalo sterilizované mléko intrakutánně nebo intramuskulárně v komerčně vyráběných přípravcích **Aolan** nebo **Lactin**.

Organoterapie (opoterapie) byla léčba hormony žláz s vnitřní sekrecí. Používala se při dodání hormonu, který v organismu chyběl (myxedém při onemocnění štítné žlázy) – **organoterapie substituční**, nebo za cílem zvýšit vitalitu organismu dodáním určitého hormonu (např. thymovým hormonem zvýšit vitalitu epiteliálních buněk kožních) – **organoterapie stimulační**, a konečně potlačit antagonistickým hormonem chorobně zvýšenou činnost některé sekretorické žlázy (např. hormonem ovaria tyroideu u Basedowa) – **organoterapie regulující**.

Další rozsáhlou kapitolou je **fyzikální terapie chorob kožních**. Jako první zde autor uvádí **elektroterapii**, kam řadí galvanizaci, faradizaci, franklinizaci, arsonvalizaci, elektroforézu a elektrolyzu, které byly využívány k léčbě Raynádova fenoménu, erytromelalgii či zmírnění postherpetických neuralgií, pruriga, kosmetické epilaci, zástavě krvácení či léčbě hemangiomů.

Do kapitoly fyzikální terapie autor řadí i léčbu **světlem**, kam patří:

a) Fototerapie, což je skupina léčebných metod využívajících slunečné záření. Byly využívány mnohé, často velmi komplikované přístroje. Je možné mezi nimi nalézt **obloukovou lampu, lázně obloukové celkové** nebo **lokální** k léčbě zejména psoriázy i torpidních zánětlivých vředů. Šamberger v této kapitole zmiňuje **Finsenův přístroj**, tvořený křišťálovými sběrnými čočkami umístěnými v rourách podobných dalekohledu, které zachycují sluneční záření a koncentrují ho na ozařovanou plochu. Léčebné světlo je schopné pronikat hluboko do tkání, proto je vhodné k léčbě hlubokých lupůzních uzlíků. Toto speciální ozáření trvalo asi 75 minut a za jeden až dva dny se na ozářené kůži dostavila zánětlivá, buď erytematózní, nebo až puchýřnatá reakce. Výsledky léčby u lupus vulgaris byly dle autora znamenité, ale pro značné provozovací náklady Finsenova lampa našla adekvátní místo v dermatologické terapii. Ještě lepším zdrojem světla byly **Kromayerovy lampy křišťálové a umělé horské slunce**. Tato metoda našla využití v léčbě alopecia areata, acne vulgaris, rosacey, chronických ekzémů, bércových

vředů. **Umělé horské slunce** je rovněž křišťálová lampa rtuťová, ale jinak konstruovaná, umožňující ozařovat buď celé tělo, nebo okrsek kůže. Při ozařování světlem bohatým na ultrafialové paprsky bylo doporučeno lékaři i pacientovi chránit si oči tmavými brýlemi a neozařovanou kůži překrývat ochrannou látkou.

b) Rentgenoterapie využívající k léčbě Roentgenovo záření. Tuto léčbu indikoval kožní lékař, ale prováděl ji rentgenolog. Rentgenoterapii se na Šambergerově klinice věnoval zejména Karel Gawalowski. Rentgenovým zářením bylo možné **zvýšit vitalitu kožní tkáně** při psoriáze, lupus vulgaris, acne vulgaris, nebo **zvýšit produkci hormonu** ozářením endokrinních žláz, např. ozářením thymu při léčbě lupénky, což mělo lupénku pozitivně léčebně ovlivnit. A také bylo možné rentgenovým zářením **oslabit vitalitu tkáně** při léčbě pyogenních zánětů kožních, trichofytických nemocí, favu křtice, chorob kožních s hypersekrecí lymfy, svědění kůže, maligních i benigních kožních nádorů i hypertrichózy.

Další kapitolou ve fyzikální terapii byla **masáž kůže a podkoží při léčbě chorob kožních**, využívající metod tření, roztírání, hnětení, chvění, tepání postizné kůže. Kosmetická masáž byla nejčastěji prováděna v obličeji jako anti-aging metoda, která měla za cíl předcházet vzniku vrásek či při stávajících vráskách měla vést k jejich zmenšení.

Léčba **excesivním chladem – kryoterapie** sloužila k léčbě četných kožních afekcí. Používal se sníh kyseliny uhličitě. V závislosti na délce působení kyseliny uhličitě na kůži se dostavila jiná reakce: zarudnutí kůže, zarudnutí a otok se vznikem puchýřů nebo skleróza kůže. Kyselinou uhličitou se léčily vrozené i získané hyperpigmentace, které po léčbě vybledly, hemangiomy, teleangiektázie, rosacea, hypertrofické jizvy a keloidy a dala se i odstraňovat tetováž. Šamberger tuto metodu kryalizace velmi chválil a našel pro ni v dermatologické terapii široké uplatnění.

No a poslední částí ve fyzikální terapii byla **dermatologická chirurgie**, která byla na Šambergerově klinice díky vybudovanému chirurgickému sálku hojně využívaná. Mezi dermatochirurgické metody řadil **exkochleaci, skarifikaci, kauterizaci a „vykruhování“**. **Exkochleace** neboli abraze ostrou lžičkou se nejvíc využívala při léčbě špičatých kondylomů, veruk, mollusca contagiosa. **Skarifikace** znamenala kolmé zařezávání kůže ostrým skalpelem a využívána byla u lupus vulgaris, lupus erythematodes, acne, rosacea, keloidní jizvy. Cílem byl vznik reaktivního zánětu vedoucí ke zhojení chorobného proce-



su. **Kauterizace** sloužila k odstraňování stopkatých benigních nádorů (papilomů, fibromů, moluské, hemangiomů). K metodě **vykruhování** byly použity speciální rotační nožičky, kterými se po přitlačení na kůži a roztočení prováděly malé operační výkony k odstraňování nádorků, malých abscesů nebo se prováděla epilace.⁽¹¹⁾

Za nejzajímavější kapitolu této Šambergerovy učebnice pokládám právě tu část, ve které se zabývá fyzikální terapií. Nutno podotknout, že k určitým metodám v dané době sloužily komplikované přístroje, prostorově i finančně velmi náročné. Určité metody upadly brzy v zapomnění, ale na druhou stranu je nutné upozornit na to, že některé metody se vyvíjely stále dál, až si našly své pevné místo v dermatologické terapii, a dodnes jsou v dermatologických ambulancích čile využívány.

Z metod, jež patří dnes ke zlatému standardu léčby určitých kožních onemocnění, je nezbytné zmínit lokální i komorovou fototerapii, využívající úzkopásmové UVA nebo UVB záření. Mezi nejmodernější, modifikovanou světéloučbu patří fotodynamická léčba určená zejména k léčbě povrchových kožních nádorů.

Dermatochirurgie patří na kožní kliniky dnes již zcela samozřejmě a slouží k excizím maligních a benigních kožních nádorů, cévních útvarů a často i k plastickým úpravám. Kauterizace je využívána buď jako součást dermatochirurgie i chirurgie jako takové, k zástavě krvácení, a samotná kauterizace se dodnes využívá zejména k odstraňování vaskulárních lézí. Metoda nazvaná vykruhování je platná dodnes, kdy se průbojníkem neboli štancnou či kruhovým nožem odebírá kožní biopsie k dermatohistopatologickému vyšetření nebo se jím provádí excize malých kožních nádorků a pigmentových névů.

Kosmetické masáže určitě našly své místo v mnoha kosmetických zařízeních, ale na specializovaných kožních klinikách se provádí velmi specifické metody kožní masáže, tzv. lymfodrenážní terapie, která slouží k uvolnění lymfatických uzlin i lymfatické postižené oblasti, vedoucí ke zmenšení a uvolnění lymfedému.

Prof. Šamberger dále vydal monografii *Psychogenní afekce kožní* (Praha, 1944) a spolupracoval s Karlem Hübschmannem na vydávání *Atlasu chorob kožních a pohlavních* (Praha, 1925–1930).

ZÁSLUHY A OSOBNOST PROF. ŠAMBERGERA

Šamberger se intenzívně věnoval boji proti šíření pohlavních nemocí a jeho celoživotní snahou bylo ovlivnit prostituční

chování a s ní spojené problémy – venerecké nemoci, kriminalitu, kuplířství. V článku *Zápas s prostitutí* připouští, že pud pohlavní je základní instinkt, který vede k tomu, že lidstvo nevyhyne. Dle autora tvrzení je prostituce jen vyvrcholení nevázanosti styku pohlavního, přičemž samu o sobě prostituci nepovažuje za trestný čin, dokonce ženu – prostitutku přirovnává k umělkyni, modelce, sklepnicí. V otázce zrušení prostituce měl autor jasno a pokládal to za boj předem prohraný, nicméně za nutnost považuje její regulaci. Doslova uvádí: „Bez dobrého prezervativu neobejde se nikdo. A když – musí mluvit jen o štěstí vzácném, o náhodě šťastné, jako ten, co skočil se čtvrtého poschodí a nic si neudělal.“⁽¹²⁾ Autor pokládá prostituci a život nešťastný za problém mravnosti národa a jeho sociální výše, ale nepokládá ho za policejní problém.⁽¹³⁾ Toto vyvrcholilo **prosazením a přijetím zásad aboličního zákonodárství v roce 1920 na schůzi společnosti pro potírání chorob pohlavních na ministerstvu zdravotnictví**, které se zúčastnili členové výboru prof. Janovský, prof. Šamberger, Miříčka a dr. Ulrich, a dále byl učiněn první krok ke zrušení nevěstinců.⁽¹⁴⁾ Šamberger byl zcela pohlcen medicínou. Stal se **spolutvůrcem „lupózního ústavu“, poradny pro kongenitální příjici a byl zapáleným bojovníkem proti pohlavním chorobám**. Také výstavní kožní pavilón na Bulovce vděčil jeho vydatné pomoci a jeho vlivu v příslušných kruzích k opatření potřebných finančních prostředků.

Prof. Šamberger měl podle pamětníků vhraněné povahové rysy podmíněné chodským sebevědomím, neústupností, byl osobností v pravém slova smyslu a vynikajícím vědeckým pracovníkem. Vychoval celou řadu svých žáků, následovníků a dalších budovatelů české dermatovenerologie. Závěrem pouze pár úsměvných příhod ze Šambergerova života i klinické praxe k dokreslení jistě svérázné osobnosti a charakteru:

Na Šambergera coby profesora dermatologie vzpomíná psychiatr prof. Vondráček (1895–1978): „Zkoušku z dermatovenerologie jsem dělal u Františka Šambergera. Byl to neobyčejně bystrý, ba do jisté míry snad i geniální člověk, i když s výraznými psychopatickými povahovými rysy. Jeho rozdělení kožních chorob, kterého se používalo při určování jejich diagnóz podobně jako klíče k určování květeny, došlo uznání i v zahraničí, on sám byl na ně velmi hravý.

Já jsem na jeho přednášky nechodil, poněvadž jsem chodil na přednášky Janovského, fiškusoval jsem na klinice a přečetl jsem tlustou německou dermatologii Lesserovu. Nešel jsem ani, jak to bylo zvykem ještě z dob Janovského, za paní Cíli, která za poplatek ve výši 10 korun rigorosantům prozradila, jaké případy

dostanou. Byl jsem si svými dermatologickými vědomostmi naprosto jist. Dostal jsem případ nemocného se svrabem a teoretickou otázku týkající se lues. Exceloval jsem. Kolega Vodehnal, který dělal rigorosum se mnou a ještě několika jinými kolegy a kolegyněmi, dost koktal. Když nám pak bylo oznámeno, že Vodehnal dostal výtečně a Vondráček dostatečně, řekl jsem si, že je to patrně záměna jmen Vondráček, Vodehnal. Něco podobného se mi stalo již při normální anatomii, tehdy to Jánošík promptně opravil. Šel jsem za Šambergerem do jeho bytu na Václavském náměstí a řekl mu, že jde patrně o omyl. Nikoli, o žádný omyl nejde, vaše vědomosti jsou ohromné, ale vy jste případ věděl, a to já nebudu trpět, aby to paní Cíli dělala – odpověděl Šamberger. Řekl jsem mu, že mu dávám čestné slovo, že mohu přísahat, že jsem u paní Cíli nebyl. Už máte dostatečnou z interny, stejně tedy nemůžete dělat sub auspiciis, v tom případě bych vám to změnil, takto ne – tvrdil Šamberger. Dostal jsem tak strašlivý vztek, že jsem musel vynaložit velké úsilí, abych mu nedal mezi čtyřma očima facku. Později jsem se dověděl, jak nespravedlivě se zachoval vůči dr. Rejskovi, vynikajícímu dermatologovi, kterého nechtěl pustit k habilitaci, protože prý se o něm jednou kdosi vyjádřil dost kriticky. Za několik let nato pomohl PhMr. Rus Šambergerovi udělat ichtoxyly. K Šambergerovým dominantním představám patřilo i to, že začal skoro všechno léčit ichtoxylem. Měl vůbec zájem o farmakologii, a tak jsme spolu začali přicházet hodně do styku. Dost si mě oblíbil, snad mi pomohl i při mé habilitaci. Chtěl dokonce, abych napsal recenzi o jeho knize týkající se vývojové teorie, na níž si velmi zakládal, mezi jiným i proto, že je dokonce v soulase s I. knihou Mojžíšovou. Tato jeho vývojová teorie, stejně jako panacea ichtoxyly, myslím těžce poškodila jeho slávu, kterou si získal koncepcí dermatologie. Napsal jsem referát o této knize tak, abych neuškodil ani mně, ani jemu. Zemřel na chirurgické břicho. Internista Pelnář, který ho léčil, mu marně domlouval, aby svolil ke konzultii chirurga. V té době už moji zlost dávno vystřídal psychiatrický soucit s nešťastným podivínem.“⁽¹⁵⁾

Jeho mladší přítel, pediatr prof. Brdlík (1883–1965), ho ve svých vzpomínkách charakterizuje jako: „člověka pomenšího, skrásným plnovousem, s bystrými živými očima, jako laskavého jedince, přitom však neústupně chodské hlavy“. Na ordinaci prof. Šambergera na Václavském náměstí ve dnech, kdy léčil hlavně pacienty s venerickými nemocemi, se ozvalo tiché, takřka neslyšitelné zaklepání. Na lékařovu vztupil zkrouteně ze široka starší pán, tak mezi 75 až 80 lety. Profesor vstal od svého stolu, podíval se na něj a s uznáním jej přivítal: „Především dovoďte, vážený pane, abych vám pogratuloval.“

U pacienta, kulatoučkého pana faráře katolické církve, zjistil prof. Šamberger kožní projevy, které byly vysoce suspektní pro syfilitické onemocnění. Pacient jakoukoliv možnost pohlavní nákazy ihned energicky odmítl. Lékař nechal nabrat krev na Bordet-Wassermannovu reakci, což byla tehdy základní séroreakce, která toto onemocnění mohla



potvrdit. Výsledky přišly a diagnózu jednoznačně prokázaly, BWR bylo pozitivní na tři křížky. Při příští návštěvě to svému pacientovi opatrně sdělil. Ten se bránil, že je to naprosto vyloučeno, že něco takového nepadá v úvahu, on že je osoba duchovní, že žádné pochybné styky nikdy neměl a tak dále. Prof. Šamberger však byl zvyklý na podobné tvrzení, a proto trval, byť s velkou lítostí, na své diagnóze. Tu se pokusil pan farář ještě o další výmluvu: „A nebylo by možné, že jsem snad dostal toto onemocnění někde na veřejném záchodku?“ Teď už ztratil lékař trpělivost a pravil: „Pane faráři, teoreticky je možné všelicos, ale v posteli je to rozhodně pohodlnější.“

Jedna ze zkoušek, která ukazuje Šambergera i jako ekonomu. Prof. Šamberger nebyl na kandidáty při rigorózních zkouškách z dermatologie nijak přespříliš náročný, ale základní věci museli umět. Jednou zkoušel u rigoróza takzvaného věčného medíka. Tento student během let na fakultě věnoval skoro všechny svůj čas zájmům mimostudijním, což se zákonitě odrazilo i v jeho vědomostech. Také skoro všechny zkoušky skládal opakovaně. První otázka z dermatologie – nic. Druhá otázka – opět tabula rasa. Prof. Šamberger se zachmuřil a chystal se napsat nedostatečnou. Student však věřil ve své válečnické štěstí a prosil examinátora o ještě jednu možnost, že se pilně připravoval a že snad má nároky na tři otázky. Dobrák profesor se nechal umluvit. Výsledek však byl opět žalostný. A opět následovala prosba ještě o jednu otázku. Šamberger se chvíli rozmýšlel, ale pak zavrtěl odmítavě hlavou. „Víte co,

kolego, už toho necháme, za těch třicet korun taxy, jsme se oba naděli až dost.“ A nedostatečná seděla tentokrát už definitivně.

Profesor Šamberger jakožto představitel české dermatologie v meziválečné době byl často interviewován novináři či redaktory různých časopisů na různé otázky dermatologické. A v jedné horké letní sezóně se jej přišli dva redaktori vyptávat na jeho názory na vliv slunečního záření na kůži. Chtěli znát pro čtenáře i jeho názor na opalování. Vědělo se, že není žádným nadšeným příznivcem opékání se na slunci. A Šamberger byl v tomto ohledu nekompromisní. „Podívejte se. Viděli jste už někdy krávu, aby se opalovala? Taková kráva, když je jí horko, tak zaleze někam do stínu. A to dělá jen ze svého vrozeného zvířecího instinktu. Člověk naproti tomu, ten má svůj vlastní rozum, a tak zůstane na slunci tak dlouho, až ho převeze do nemocnice s úžehem. Ale to je člověk a nikoliv kráva.“⁽¹⁶⁾

Profesor dermatologie a venerologie MUDr. František Šamberger zemřel ve věku 73 let v Praze dne 9. prosince 1944.

Literatura

- HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P. Biografický slovník pražské lékařské fakulty (dále jen BSPLF) 1348–1939, díl I. A–K. Praha 1988, s. 231.
- HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P. BSPLF, díl II. L–Ž. Praha, 1993, s. 244–245.
- HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P. BSPLF, díl II. L–Ž. Praha, 1993, s. 268.
- HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P. BSPLF, díl II. L–Ž. Praha, 1993, s. 343–344.
- HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P. BSPLF, díl II. L–Ž. Praha, 1993, s. 222.
- HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P. BSPLF, díl I. A–K. Praha, 1988, s. 233–234.
- HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P. BSPLF, díl II. L–Ž. Praha, 1993, s. 202.
- ŠAMBERGER, F. Dermatologie I. část všeobecná – Dermatologická propedeutika. Praha, 1913, 229 s.
- ŠAMBERGER, F. Dermatologie I. část všeobecná – Dermatologická propedeutika, druhé, opravené vydání, Praha, 1920, 227 s.
- ŠAMBERGER, F. Dermatologie II. část speciální a) diagnostika chorob kožních. Praha 1923, 499 stran.
- ŠAMBERGER, F. Dermatologie II. část speciální b) terapie chorob kožních. Praha 1925, 481s.
- ŠAMBERGER, F. Zápas s prostitucí. Česká dermatologie, 1920, 1. ročník, 3. sešit, s. 65–73.
- ŠAMBERGER, F. Zápas s prostitucí (dokonč.). Česká dermatologie, 1920, 1. ročník, 4. sešit, s. 90–96.
- Ze společnosti pro potírání chorob pohlavních. Různé zprávy. Česká dermatologie, 1920, 1. ročník, 4. sešit, s. 112.
- VONDRÁČEK, V. Lékař vzpomíná (1895–1920). Praha, 1973, s. 336–337.
- KÁŠ, S. Miniportréty slavných českých lékařů: Profesor MUDr. František Šamberger – dermatolog a venerolog. Praktický lékař, 2011, 91, s. 621–622.



Zpráva z workshopu profesora Thaci 12.–14. 5. 2014

Júzlová K.**Kučera J.**

Nejprve bychom rádi konstatovali, že pro nás byla návštěva **Centra pro zánětlivé choroby** (Comprehensive Center for Inflammatory Medicine in Lübeck) velmi přínosná. Dostalo se nám podrobného výkladu mnoha aspektů léčby a diagnostiky psoriázy. Lekce byly velkou měrou zaměřeny na praktické dovednosti. Bylo velice zajímavé mít možnost diskutovat o našich vlastních zkušenostech a pacientech s prof. Thacim a přiučit se řadě detailů a nuancí z praxe velkého centra pro léčbu psoriázy, jaké vede v Lübecku.

Jaké zajímavé poznatky jsme si z workshopu odnesli?

V Německu se – podobně jako v České republice – v léčbě lupénky začíná s lokální léčbou, následuje fototerapie a systémová léčba. Pokud dosavadní terapie nebyla účinná nebo některé možnosti léčby byly kontraindikovány, je možno přistoupit k biologické léčbě. V současné době jsou v léčbě psoriázy dostupné preparáty anti-TNF, inhibitory IL-12/23 a ve fázi klinických studií inhibitory IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab). Etiopatogeneze psoriázy je složitý proces, který je stále předmětem zkoumání, neboť znalost patogenetických mechanismů je podkladem pro nové možnosti v léčbě. Nové preparáty by měly působit co nejvíce cíleně na klíčové patogenetické mechanismy s minimálním výskytem nežádoucích účinků. Ve fázi klinických studií jsou další preparáty – inhibitory IL-23 (tildrakizumab). Jedná se o preparáty, které specifitěji působí na psoriázu, bohužel neúčinkují na psoriatickou artritidu. Dále jsou v klinických studiích inhibitory JAK kináz (tofacitinib a ruxolitinib).

V systémové léčbě psoriázy je v Německu kromě metotrexátu, cyklosporinu a acitretinu k dispozici také fumarát. Fumarát účinkuje též na psoriatickou artritidu a je

efektivní v léčbě psoriázy křtice, také je vhodný u pacientů s poškozením jater.

Ve srovnání s ČR se v Německu více používá PUVA terapie – celková i lokální. Doporučuje se nepřekračovat kumulativní dávku 200 J/cm². Pokud byl pacient v minulosti léčen PUVA terapií a v další léčbě volíme imunosupresivum, je třeba myslet na větší riziko vzniku maligního melanomu. Oproti tomu je v Německu v daleko menší míře než v ČR lokálně užívaný pix lithantracis. Při nutnosti celkové léčby je potřeba vždy myslet na choroby asociované s psoriázou, tzv. komorbiditu, jako jsou psoriatická artritida, nespecifické střevní záněty (IBD), kardiovaskulární nemoci, ateroskleróza a metabolický syndrom. Vzhledem k četné koincidenci diabetu a psoriázy je důležité brát v potaz, že dekompenzace diabetu vede k exacerbaci pruritu u psoriázy, a i proto je nutné léčit pacienty vždy komplexně. U pacienta s psoriázou a Crohnovou nemocí je terapeuticky vhodný např. metotrexát, dále infliximab a adalimumab. Pacienti s Crohnovou nemocí léčení certolizumabem vykazují také zlepšení psoriázy (pozn.: certolizumab je anti-TNF preparát užívaný v léčbě IBD). U psoriatických léčených ustekinumabem může dojít ke zlepšení Crohnovy nemoci.

Pro pacienty s těžkou formou psoriázy a přidruženými kardiovaskulárními chorobami je vhodný fumarát, ev. metotrexát. V případě nutnosti zahájení biologické terapie je vhodné se orientovat dle NYHA (NYHA 1,2 lez adalimumab, NYHA 3 etanercept, NYHA 4: žádné biologikum).

V léčbě psoriatické artritidy jsou vhodné anti-TNF preparáty: infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab a golimumab a inhibitor IL-12/23 (ustekinumab). Pacienti, kteří jsou léčení anti-TNF preparáty, nemívají při současně probíhající infekci horečku a nemusí mít ani zvýšené

zánětlivé parametry (CRP, leukocytóza). Profesor Thaci těmto pacientům doporučuje, aby v průběhu prvního měsíce léčby anti-TNF preparáty necestovali, a následujících 6 měsíců byli při cestování velice opatrní. Pacienti v průběhu léčby anti-TNF preparáty mají zvýšenou chuť k jídlu a často významně přibírají na váze.

V případě chirurgických zákroků je doporučeno vysadit terapii biologiky dva týdny před zákrokem a znovu je nasadit jeden týden po operaci. U těhotných s těžkou formou psoriázy je v Německu volen algoritmus léčby: 1. lokální kortikosteroidy, 2. fototerapie UVB 311 nm. Pokud to stav pacientky vyžaduje, je možno přistoupit k následující léčbě: 3. lokální PUVA terapie, 4. cyklosporin A, 5. anti-TNF preparáty, 6. systémové kortikosteroidy. Tento postup se opírá i o vyjádření Americké asociace dermatologie, která doporučuje za určitých podmínek používání anti-TNF preparátů v těhotenství.

Profesor Thaci také zdůrazňuje nutnost metodicky identického hodnocení tíže psoriázy. Nacvičovali jsme si stanovování PASI, kde bylo demonstrováno, že u hraničních případů je nutné, aby se lékař vždy konstantně přikláněl k lepším nebo horším hodnotám, aby následně v průběhu sledování pacienta byly výsledky porovnatelné. Zároveň byla diskutována nepříliš dobrá funkce PASI u izolované psoriázy křtice nebo palmoplantární psoriázy.

Měli jsme možnost vidět řadu nemocných s pestrým spektrem projevů psoriázy, velmi zajímavý byl případ pacientky s relativně vzácným SAPHO syndromem, která je v současnosti úspěšně léčena anti-TNF inhibitory.

Jsme rádi, že jsme se mohli tohoto školení zúčastnit a věříme, že získané zkušenosti uplatníme v naší každodenní praxi.

Prohlášení: akce byla sponzorována firmou Abbvie.

¹MUDr. Kateřina Júzlová, ²MUDr. Jan Kučera
e-mail: katerina.juzlova@gmail.com

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

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Dermatovenerologická klinika



14th SCOPE Annual Meeting

Sečnicková Z.

Džambová M.

14. výroční setkání společnosti SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Patients) se letos konalo v Nizozemském Leidenu, v termínu 15.-18. 5. 2014. Tato evropská organizace zabývající se problematikou transplantací dermatologie sdružuje dermatology v klinické i vědecké praxi s cílem poukázat na kožní komplikace u pacientů po transplantaci. Za pozornost stojí zejména rostoucí incidence spinocelulárního karcinomu (SCC) v této kohortě pacientů, ale také dalších kožních nádorů nebo infekcí.

Epidemiologii bazocelulárního karcinomu (BCC) u pacientů po transplantaci ve švédské populaci shrnula Britta Krynitz (Karolinska Institute, Stockholm, Švédsko). U 7213 pacientů po transplantaci bylo zaznamenáno celkem 1290 histopatologicky verifikovaných BCC. Nejčastějším nádorem byl SCC, který se v porovnání s BCC vyskytoval 17krát častěji.

Problematickou rizikových faktorů pro vznik SCC u pacientů po transplantaci jater se zabývala Chantal Bachmann (University Hospital, Curych, Švýcarsko).

Expozice vorikonazolu u pacientů po transplantaci je spojována s vyšším rizikem vzniku SCC. Přednášku o efektu vorikonazolu na keratinocyty prezentoval Ahmad Jalili (Allgemeines Krankenhaus, Vídeň, Rakousko). V pokusech *in vitro* zvýšená proliferace keratinocytů po přidání vorikonazolu jednoznačně prokázána nebyla, po přidání kyseliny retinové byla zaznamenána vyšší absorpce UV záření. Výsledky pětileté prospektivní studie na pacientech po transplantaci ledvin, u kterých byla v medikaci provedena konverze z cyklosporinu A na sirolimus, prezentovala významná osobnost transplantací dermatologie Sylvie Euvrard (Hôpital Edouard Herriot, Lyon, Francie). Ve své studii zkoumala vliv změny imunosupresiva na rekurenci SCC. U pacientů s jedním SCC v anamnéze po konverzi z cyklosporinu A na sirolimus byla rekurence zaznamenána v 10 % případů. U pacientů, u kterých konverze provedena nebyla, a nadále byli léčeni cyklosporinem, došlo k rekurenci SCC ve 44 % případů. U pa-

cientů s vícečetným SCC v anamnéze byly rozdílly ještě markantnější. .

Liliane Borik (Johns Hopkins University, Baltimore, USA) ve své přednášce zdůraznila potřebu rozlišování etnického původu pacientů při jejich sledování. Soustředila se na pacienty afroamerické rasy žijící v USA, u kterých se kožní nádory objevily ve 2,5 % případů. Dominujícím problémem u nich byly infekční komplikace v potransplantačním období (109 případů kožní infekce u 97 pacientů). Nejčastěji byla detekována bakteriální kožní infekce, která se objevila až u 41 % případů, následovalo 19 % případů virových infekcí. Mykotické komplikace byly detekovány v 17 %.

Problematickou genetických mutací v etiopatogenezi SCC se ve své přednášce zabývala Charlotte Proby (Dundee, Velká Británie). Ve 20 vzorcích SCC byla zaznamenána 10násobně vyšší mitotická aktivita v porovnání s jinými nádory. Mutace p53 byla nejčastějším typem, podrobnější analýza 454 genů sekvenováním odhalila v 82 % případů mutaci Notch 1 a Notch 2.

Limitaci současného systému hodnocení stadia SCC podle AJCC (American Joint Committee on Cancer) nastínila Chysalyne Schmults (Harvard University, Boston, USA). Jako alternativní skórovací systém byl navržen tzv. Brigham and Women's Hospital (BWH) Staging System, který umožňuje přesnější predikci zejména metastazování SCC. Za rizikové faktory byly vybrány průměr nádoru nad 2 cm, zasahování nádoru do tukové tkáně, nízký stupeň diferenciaci a perineurální invaze nádoru. SCC bez zmiňovaných rizikových faktorů jsou zařazeny do stadia T1, nádory s jedním rizikovým faktorem patří do stadia T2a. Pacienti ve stadiu T2a mají 2% riziko lymfónodálního metastazování a 1% riziko úmrtí. U pacientů s SCC, u kterých jsou přítomny 2-3 rizikové faktory (BWH T2b/T3), je v 10letém sledování 20% riziko postižení lymfatických uzlin a riziko úmrtí 8 %.

Céleste Lebbé (Hôpital St. Louis, Paříž, Francie) se ve svém sdělení věnovala terapii Kaposiho sarkomu u pacientů po transplan-

taci ledvin. 88 % pacientů s Kaposiho sarkomem bylo před transplantací HHV-8 séropozitivních, což deklaruje, že většina Kaposiho sarkomů u pacientů po transplantaci byla pravděpodobně způsobena reaktivací viru vlivem imunosuprese. V léčbě se v současné době ukazuje jako nejefektivnější kombinace redukce imunosuprese a zavedení mTOR inhibitorů v léčbě pacienta. Alternativou je použití chemoterapeutik.

Problematickou role lidských papilomavirů (HPV) v etiopatogenezi SCC se zabýval Roel Genders (Leiden University Medical Center, Leiden, Nizozemsko). Informoval o výsledcích studie protilátke proti L1 kapsidovému proteinu, které byly detekovány v séru pacientů jeden rok před a po transplantaci.

Konference se zúčastnili také zástupci z České republiky. V posterové sekci prezentovala screeningový dermatologický program pro české pacienty po transplantaci prof. Petra Cetkovská (Dermatovenerologická klinika LF UK, Plzeň). Primářka Alena Machovcová (Dermatovenerologická klinika FN Motol, Praha) prezentovala kazuistiku u pacienta po transplantaci plic s hlubokou kožní mykózou způsobenou *Alternaria alternata*. Dermatovenerologickou kliniku 2. LF Univerzity Karlovy a Nemocnice na Bulovce reprezentovaly dvě zástupkyně. Martina Džambová se věnovala problematice incidence kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledvin, kde prezentovala výsledky studie ve spolupráci s Institutem klinické a experimentální medicíny, Praha. Autorka článku Zuzana Sečnicková ve své přednášce zdokumentovala incidenci jak kožních nádorů, tak i ostatních malignit u 603 pacientů po transplantaci srdce. Kožní nádory lze považovat za nejčastější typ nádorů vyskytujících se v této kohortě pacientů, následují karcinomy plic a lymfoproliferativní onemocnění.

Následující 15. konference SCOPE se uskuteční ve Vídni v termínu 9.-12. 4. 2015 pod záštitou místních organizátorů na čele s Alexandrou Geusau. Bližší informace o organizaci SCOPE a nastávajících akcích jsou k dispozici na www.scopenetwork.org.

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

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce a IKEM Praha
Centrum pro pacienty s kožními projevy po transplantaci



Kalendář vzdělávacích akcí

5.–8. 3. 2015

12TH EADV SPRING SYMPOSIUM

MÍSTO KONÁNÍ: **Valencia (Španělsko)**

POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology

KONTAKT: www.eadv.org

26. 3. 2015 (15:30)

26. REGIONÁLNÍ SEMINÁŘ

Nové poznatky a zajímavé případy z klinické praxe

MÍSTO KONÁNÍ: **Brno, hotel Internacional**

POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika MU Brno

KONTAKT: vladimir.vasku@fnusa.cz, www.dermanet.eu

17.–18. 4. 2015

1. KONGRES: VZÁCNÉ KOŽNÍ NEMOCI

Interdisciplinární spolupráce, klasifikace, diagnostika, léčba, genodermatózy, kazuistiky

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**

POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM

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

8.–13. 6. 2015

23RD WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

MÍSTO KONÁNÍ: **Vancouver (Kanada)**

KONTAKT: www.IILDS.org

7.–11. 10. 2015

24TH EADV CONGRESS

MÍSTO KONÁNÍ: **Copenhagen (Dánsko)**

POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology

KONTAKT: www.eadv.org

2. 12. 2015

PRAŽSKÝ KAZUISTICKÝ SEMINÁŘ (14:00)

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha, Dermatovenerologická klinika**

2. LF UK a NNB

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

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

(akce pořádané nebo podporované Českou akademií dermatovenerologie)

Žádosti o stipendia na uvedené akce při aktivní účasti zašlete do 31. 1. 2015:

dermatology@bulovka.cz

nebo k rukám as. MUDr. M. Nečase, Ph.D. – miloslav.necas@fnusa.cz

Portál moderní dermatologie
pro laickou veřejnost:

www.dermanet.cz

Portál pro odbornou veřejnost:

www.dermanet.eu



Otázky k tématu Vitiligo

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

1. Pro vitiligo neplatí:

- a) je získaná porucha pigmentace,
- b) typicky postihuje pacienty po 50. roku života,
- c) postihuje méně než 0,2 % populace,
- d) bývá asociováno s dalšími nemocemi.

2. Melanin je:

- a) základní kožní pigment,
- b) syntetizovaný v keratinocytech,
- c) je uskladňovaný v mitochondriích,
- d) je syntetizovaný pouze v melanocytech kůže.

3. Riziko onemocnění vitiligem u příbuzných 1. stupně je odhadováno na (%):

- a) 1-2,
- b) 7-10,
- c) 25-30,
- d) 100.

4. Mezi teorie, které jsou zvažovány v etiopatogenezi vitiliga, patří:

- a) neurální,
- b) autodestrukční,
- c) infekční,
- d) autoimunitní.

5. Mezi typy generalizovaného vitiliga nepatří:

- a) vulgární,
- b) akrofaciální,
- c) mukózní,
- d) smíšený.

6. Segmentální vitiligo je charakteristické:

- a) náhlým nástupem v mladším věku,
- b) častými exacerbacemi,
- c) častějším výskytem infekčních komplikací,
- d) obvykle negativní rodinnou anamnézou.

7. Pro histopatologický obraz vitiliga je charakteristické:

- a) snížený počet Langerhansových buněk,
- b) chybění melanocytů v bazální vrstvě epidermis,
- c) ztlustění bazální membrány,
- d) perivaskulární lymfocytární infiltráty.

8. Albinismus je na rozdíl od vitiliga:

- a) AD dědičné onemocnění,
- b) vrozená porucha pigmentace,
- c) AR dědičný defekt tyrozinázy,
- d) porucha migrace melanoblastů.

9. Vitiligo a oční onemocnění zároveň se mohou objevit v rámci:

- a) Vogt-Koyanagi-Harada syndromu,
- b) Muir-Torre syndromu,
- c) Turnerova syndromu,
- d) Alezzandriniho syndromu.

10. Z autoimunitních onemocnění je nejčastěji s vitiligem asociována:

- a) alopecia areata,
- b) autoimunitní tyreopatie,
- c) perniciózní anémie,
- d) Crohnova nemoc.

11. Riziko vzniku melanomu u pacientů s vitiligem je podle současných studií:

- a) 3násobně vyšší,
- b) není ovlivněno,
- c) nižší,
- d) vlivem fototerapie asi 20násobně vyšší.

12. Nejhorší terapeutická odpověď u pacientů s vitiligem bývá na:

- a) trupu,
- b) nad lokty a koleny,
- c) v intertriginózních lokalizacích,
- d) akrálních částech těla.

13. Topické kortikosteroidy mají v léčbě vitiliga efekt:

- a) imunomodulační,
- b) prozánětlivý,
- c) antiproliferační,
- d) vazodilatační.

14. Pro topické kalcineurinové inhibitory platí:

- a) s výhodou se používají zejména v obličejí,
- b) inhibují produkci cytokinů zejména TNF-alfa,
- c) kombinace s expozicí UV záření během terapie vykazuje synergický účinek,
- d) v místě aplikace zvyšují riziko hypertrichózy.

15. Pro úzkopásmovou UVB fototerapii 311 nm v léčbě vitiliga neplatí:

- a) v porovnání s PUVA terapií je stejně efektivní a má méně nežádoucích účinků,
- b) nelze ji kombinovat s chirurgickými metodami,
- c) je metodou první volby v léčbě generalizovaného vitiliga,
- d) nejčastějšími nežádoucími účinky jsou erytém, pálení nebo svědění v místech aplikace.

16. Pro systémovou léčbu vitiliga platí:

- a) systémové kortikosteroidy jsou v léčbě vitiliga kontraindikovány,
- b) etanercept prokazuje výrazný repigmentační účinek,
- c) cyklofosfamid může mít částečný repigmentační efekt,
- d) antioxidanty zvyšují míru oxidačního stresu způsobenou zářením.

17. Mezi chirurgické techniky v léčbě vitiliga nepatří:



- a) rafting,
- b) transplantace kultivovaných keratinocytů,
- c) ultratenké řezy epidermis,
- d) epidermal blister rafting.

18. V základním laboratorním vyšetření u pacientů s vitiligem se doporučuje vyšetřovat:

- a) ureu a kreatinin,
- b) TSH,
- c) celkový a konjugovaný bilirubin,
- d) krevní obraz.

19. K depigmentaci se u pacientů s vitiligem používá:

- a) rubínový laser,
- b) monobenzon,
- c) 40% etylalkohol,
- d) etylenglykol.

20. Z kombinovaných metod není v léčbě vitiliga doporučována:

- a) lokální kortikosteroidy + UVB,
- b) chirurgické metody +UVB/PUVA,
- c) deriváty vitamínu D + UVB,
- d) antioxidanty + UVB.

Řešení testu 3/2014

1abd, 2b, 3a, 4d, 5ad, 6ad, 7cd, 8a, 9bc, 10d, 11cd, 12d, 13d, 14d, 15bd, 16ab, 17cd, 18d, 19a, 20acd.

Třemi nejrychlejšími řešitelkami testu

z čísla 3/2014 jsou MUDr. Jaromíra Janků, MUDr. Dana Šmejkalová a MUDr. Hana Malíková, které získaly registraci na Trýbův den.

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději 15. 1. 2015 na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci na 1. kongres: Vzácné kožní nemoci – 17–18. 4. 2015, Praha.

Výherce oznámíme v následujícím čísle.

Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 4/2014

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:
 PSČ:

Pracoviště:
 Obor:
 Telefon, e-mail:

Vyplněný odpovědní lístek oskenujte a zašlete elektronicky na adresu:

dermatology@bulovka.cz

Všechny tyto položky jsou povinné.



PRAGUE BID FOR WCD 2019

WWW.WCD2019.ORG



**24TH WORLD
CONGRESS OF
DERMATOLOGY
PRAGUE 2019**



HUMIRA®

bojuje s psoriázou nejen na kůži,
ale i hluboko pod ní¹



Prokázaná účinnost
u pacientů s:

- psoriázou²
- psoriázou a psoriázou na rukou a chodidlech³
- psoriatickou artritidou⁴

HUMIRA®

adalimumab

Humira Adalimumab • Zkrácená informace o léčivém přípravku

Složení: 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu. **Indikace:** Autoimunní onemocnění u pacientů, u nichž odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná, kteří ji netolerují, nebo je u nich z jiných příčin kontraindikována. **Rheumatoidní artritida:** středně těžká až těžká aktivní RA dospělých, jestliže odpověď na DMARDs včetně methotrexátu není dostatečná a u těch, kteří nebyli v minulosti methotrexátem léčeni. Přípravek je možné podávat v monoterapii. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let. **Entezopatická artritida:** léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu, nebo u nichž léčba nebyla tolerována. **Axiální spondylartritida:** Ankylozující spondylitida: léčba dospělých s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. **Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS:** léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (zvýšené CRP a/nebo známky na MRI). **Psoriatická artritida:** aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. U přípravku Humira bylo prokázáno snížení rychlosti progresse poškození periferních kloubů a zlepšení fyzických funkcí. **Psoriáza:** středně těžká až těžká chronická ložisková psoriáza. **Crohnova choroba:** 1) **dospělí pacienti:** středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba. 2) **pediatrickí pacienti:** léčba těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu, včetně nutriční léčby, kortikosteroidů nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo ji netolerují či je u nich tato léčba kontraindikována. **Ulcerózní kolitida:** středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida u dospělých pacientů. **Dávkování:** **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** U dětí od 2 do 12 let se doporučuje dávka 24 mg/m² tělesného povrchu až do maxima 20 mg (u dětí ve věku 2 až < 4 roky) a 40 mg (u dětí od 4 do 12 let věku), podávaná každé dva týdny subkutánní injekcí. Dávka se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. Děti od 13 let užívají dávku 40 mg každý druhý týden bez ohledu na tělesný povrch. **Entezopatická artritida:** Doporučená dávka Humiry u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let je 24 mg/m² tělesného povrchu až do maximální jednotlivé dávky 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny subkutánní injekcí. Objem injekce se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. **Crohnova choroba:** **Děti do 40 kg hmotnosti:** počáteční dávka 40 mg, dále pak 20 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, dále 20 mg každý druhý týden. **Děti nad**

40 kg hmotnosti a dospělí pacienti: počáteční dávka 80 mg, dále pak 40 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, dále 40 mg každý druhý týden. **Ulcerózní kolitida:** počáteční dávka 160 mg v týdnu 0, poté 80 mg v týdnu 2 a dále se pokračuje dávkou 40 mg každý druhý týden. Pacienti, u nichž není odpověď na léčbu adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávek na 40 mg každý týden. V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidů. **Psoriáza:** Úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, začínaje prvním týdnem po dávkě úvodní. **Ostatní indikace:** 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky, aktivní tuberkulóza, jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Během léčby a 6 měsíců po jejím ukončení nesmí ženy kojit. **Zvláštní upozornění:** Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenáván název a číslo šarže podaného přípravku. Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy, u pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu může dojít k její reaktivaci. Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunních protilátek. V případě diagnózy latentní TBC musí být antituberkulózní léčba započata před zahájením léčby přípravkem Humira. TNF antagonisté, včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obranyschopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (sepsa, oportunní infekce, TBC). Byly také hlášeny závažné hematologické (pancytopenie), neurologické a autoimunní reakce (lupus erythematoses). U pacientů s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a polyartikulární JIA byl pozorován prudký pokles hladin CRP a snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, včetně TNF α . Endoskopické zkoumání střevní sliznice prokázalo hojení sliznice u pacientů léčených adalimumabem. V souvislosti s podáváním antagonistů TNF se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace symptomů demyelinizačního onemocnění, včetně roztroušené sklerózy, optické neuritidy a Guillain-Barré syndromu. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakinry a etanerceptu pozorovány závažné infekce, nedoporučuje se podávat anakinru s antagonisty TNF. Není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž riziko dysplázie nebo karcinomu existuje, mají být na tuto možnost vyšetřeni. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější reakce v místě vpichu, infekce horních

cest dýchacích, kůže a uroinfekce, leukopenie, hypertenze, zvýšení jaterních enzymů, bolesti břicha, nevolnost, průjem, únava, bolesti hlavy, zvýšení lipidů, kožní vyrážka a bolesti svalů. Sporadicky byla hlášena neuropatie a závažné jaterní reakce, včetně autoimunní hepatitidy. U dospělých pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Uchovávaní:** v chladničce (2–8 °C), injekční stříkačku a předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25°C po dobu až 14 dní. Chraňte před mrazem. **Balení; pera:** 2 předplněná pera, 2 tampóny napuštěné alkoholem, v blistru, **stříkačka:** 2 předplněné injekční stříkačky, 2 tampóny napuštěné alkoholem, v blistru, **injekční lahvička:** 1 balení obsahuje 2 krabičky, každá obsahuje 1 inj. lahvičku, 1 inj. stříkačku, 1 injekční jehlu, 1 adaptér k lahvičce, 2 tampóny napuštěné alkoholem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Ltd., Maidenhead, Velká Británie. **Registrační čísla:** **pera:** EU/1/03/256/008, **stříkačka:** EU/1/03/256/003, **injekční lahvička:** EU/1/03/256/001. **Poslední revize textu:** 09/2014. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace reumatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba u pediatrických pacientů a juvenilní idiopatická artritida. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.*

REFERENCE: 1. SPC HUMIRA, 09/2014. 2. J.-H. Saurat, et al Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). British Journal of Dermatology 2008, 158, pp558–566. 3. Leonardi C. et al. Adalimumab for Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis of the Hands and Feet. Arch Dermatol. 2011;147(4):429-436. 4. Philip J. Mease, et al. Adalimumab for the Treatment of Patients With Moderately to Severe Active Psoriatic Arthritis. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 52, No. 10, 2005, 3279–3289.

AbbVie, s.r.o., Hadovka Office Park
Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6
Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100
www.abbvie.cz

GZHUD140119

abbvie