

Česká dermato- venerologie

2017/4

TÉMA ČÍSLA

Kožní změny
a onemocnění
vyvolané působením
ultrafialového záření

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

- Porfyrie str. 222
Amyloidóza kůže str. 228

KAZUISTIKA

- Extramamární
Pagetova choroba vulvy str. 240

ABSTRAKTY

2. národní venerologický
kongres str. 245

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



HISTOLOGICKÝ OBRAZ POLYMORFNÍ SVĚTELNÉ ERUPCE
KLINICKÝ OBRAZ FOTOTOXICKÉ REAKCE PO PUVA



Vážení a milí kolegové, dostáváte do rukou poslední letošní číslo časopisu. Tento rok byl opět hektický. Víte, že jsme uspořádali jak tradiční vzdělávací akce – národní dermatologický kongres, národní venerologický kongres, dva histopatologické kurzy, letní školu, ale i akce další, jako např. konferenci interdisciplinární dermatologie či konferenci k 80. výročí založení Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce. V březnu jsme se podíleli na organizaci mezinárodního kongresu SCOPE věnovaného problematice transplantovaných pacientů a jejich kožních problémů. Kromě tohoto časopisu, ve kterém se snažíme přispívat ke kontinuálnímu vzdělávání, významně přibýlo kapitol chystané učebnice dermatovenerologie. Tu plánujeme vydat v novém roce. Roste počet členů Akademie, tento měsíc je členů 728. Na první pohled tedy Česká akademie dermatovenerologie, založená právě před 15 lety jako obecně prospěšná společnost, roste a sílí. Je tomu tak ale i s naším oborem?

Na kongresu v Brně se nedaly přeslechnout hlasy privátních ambulantních kolegů, kteří mají problémy s ekonomickým ohodnocením naší práce (které se samozřejmě týkají také dermatovenerologických oddělení nemocnic). Mezi ostatními specializacemi je stále dermatovenerologie „popelkou“, není vidět žádný pokrok. A finanční ohodnocení s sebou obvykle nese i prestiž oboru. Na jedné straně jsou ti, kdo se věnují korektivní dermatologii, tzv. k nezaplacení, je jich nedostatek, na druhé straně lůžková oddělení mají problémy s dostatkem kvalifikovaných dermatologů.

A nevypadá to, že bude lépe. Situace ve společnosti, která si zvykla jen na svá práva a zapomněla na své povinnosti (např. se o své zdraví starat), vede mj. k zneužívání pohotovostních služeb a hrubému chování pacientů ke zdravotníkům. Nebo to vidíte jinak?

V souvislosti se zmíněným výročím Akademie mi dovoďte připomenout, jaké jsou hlavní cíle naší odborné společnosti – vzdělávání, osvěta a reprezentace oboru u nás i v zahraničí. Naproti tomu záběr činnosti České dermatovenerologické společnosti ČLS JEP je širší a patří mezi něj právě navíc účast při jednání o úhradách, o lécích, zdravotnických prostředcích atd. Všechny tyto aktivity vyžadují nadšence ochotné věnovat takovým aktivitám čas, který je tak drahý.

V posledním roce, v absurdní atmosféře ve společnosti a v době adventu obzvlášť si stále více uvědomuji, jak málo věcí a činností má opravdu smysl. Přeji vám, abyste je našli včas!

Děkuji vám všem jménem České akademie dermatovenerologie a jménem redakce našeho časopisu za spolupráci v roce 2017 a těším se na další v roce příštím.

Přeji vám krásné Vánoce, pohodu a hlavně hodně zdraví vám i vašim blízkým.

V úctě
Jana Hercogová

Foto na obálce: (histologie)
MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D.,
Bioptická laboratoř s. r. o., Plzeň (histologie),
klinické foto z archivu MUDr. Miroslava Nečase, Ph.D.



OBSAH

SUCCUS	210
CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ	
Nečas, M. Kožní změny a onemocnění vyvolané působením ultrafialového záření	212
POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ	
Sečníková, Z. Porfyrie	222
Sečníková, Z. Amyloidóza kůže	228
Sečníková, Z. Fabryho nemoc	234
KAZUISTIKA	
Sýkorová, T. Lichen striatus s postižením nehtové ploténky	236
Mádllová, J. Extramamární Pagetova choroba vulvy	240
ABSTRAKTY	
2. národní venerologický kongres	245
23. národní dermatologický kongres ČADV v Brně	250
DERMATOVENEROLOGIE - ATESTACE	
Atestace 2017	263
CENY A GRANTY	
Ceny a granty České akademie dermatovenerologie 2018	264
ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE - AKCE	
Kalendář vzdělávacích akcí pro rok 2018	265
VĚDOMOSTNÍ TEST	266
POKYNY PRO AUTORY	268
REJSTŘÍK 2017	270

CONTENTS

SUCCUS	210
CONTINUOUS EDUCATION	
Necas, M. Skin changes and diseases caused by ultraviolet radiation	212
POSTGRADUATE EDUCATION	
Secnikova, Z. Porphyria	222
Secnikova, Z. Skin amyloidosis	228
Secnikova, Z. Fabry disease	234
CASE REPORT	
Sykorova, V. Lichen striatus with nail abnormalities	236
Madlova, J. Extramammary Paget's disease of the vulva - a case study	240
ABSTRACTS	
2 nd National Venerological Congress	245
23 th National Dermatological Congress of ČADV in Brno	250
DERMATOVENEROLOGY - POSTGRADUATE EDUCATION	
Postgraduate education 2017	263
PRICES AND GRANTS	
Prices and grants of Czech Academy of Dermatovenerology 2018	264
CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY - EVENTS	
Calendar for year 2018	265
TEST	266
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	268
INDEX 2017	270

Inzerce A171002492



Česká dermatovenerologie

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

ŠÉFREDAKTORKA MUDr. Michaela Lizlerová
REDAKTORKA Mgr. Daniela Kučmašová
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 Měšťák, CSc.,
prof. MUDr. Michal Michal, prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., doc.
MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

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

GRAFICKÁ ÚPRAVA Jan Borovka

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

mladá fronta

GENERÁLNÍ ŘEDITEL Ing. Jan Mašek

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES Karel Novotný, MBA

DTP
reтуš Miloslav Pařík (vedoucí), Milan Kubička, Petr Novák,
Martin Šprunk

MARKETING A DISTRIBUCE
ředitel marketingu a distribuce: Bc. David Svanda
Brand Manager: Petra Trojanová
manažerka výroby a distribuce: Lucie Bittnerová

VDÁVÁ 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, kucmasova@mf.cz, pm@mf.cz

DISTRIBUCE

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

OBJEDNÁVKY DO ZAHRANIČÍ:
Mediaservis s. r. o., Zákaznické centrum
Váňská 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.
Předplatně se automaticky prodlužuje.
Časopis je indexován v Bibliographia medicaechoslovaca.
Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

Tisk Triangl, a. s.

Časopis vychází 27. 12. 2017
číslo 4/2017, ročník 7
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

Inzerce A171003880



Cosentyx[®] secukinumab

Indikovaný u leishmii:

- infekčné pľúcnice¹
- paratuberkulóza²
- akútne a relapsné paratub.³
- akútne a relapsné infekčné pľúcnice⁴

Podmienky ústupu⁵

Leishmii sa lieči pomocou
1. liečiva podľa štandardných
praktických postupov¹

- 12 týždňov liečby pomocou
1. liečiva podľa štandardných
praktických postupov¹ (12 týždňov
liečby, nasledované 12 týždňami
ležiaceho odpočívania) alebo 24 týždňov
relapsného liečenia²
- 12 týždňov liečby pomocou
1. liečiva podľa štandardných
praktických postupov¹ (12 týždňov
liečby, nasledované 12 týždňami
ležiaceho odpočívania)

Leishmii sa lieči pomocou 2. liečiva podľa štandardných
praktických postupov³ a 3. liečiva podľa štandardných
praktických postupov⁴ (12 týždňov liečby
a 12 týždňov ležiaceho odpočívania)

- podľa 1. podmienky ústupu PMS III po
3 mesiacoch relapsného liečenia³
1. liečiva podľa štandardných
praktických postupov¹
- podľa 2. podmienky ústupu PMS III po
3 mesiacoch relapsného liečenia⁴ 1. liečiva
podľa štandardných praktických postupov¹
- v kombinácii s 1. liečivom podľa štandardných
praktických postupov¹ (12 týždňov liečby
a 12 týždňov ležiaceho odpočívania)



1. Liečivo podľa štandardných praktických postupov¹
 1. Liečivo podľa štandardných praktických postupov¹ je liečivo, ktoré je v súlade s štandardnými praktickými postupmi pre liečbu leishmii v danom štáte. 2. Liečivo podľa štandardných praktických postupov² je liečivo, ktoré je v súlade s štandardnými praktickými postupmi pre liečbu leishmii v danom štáte a ktoré je v súlade s podmienkami ústupu. 3. Liečivo podľa štandardných praktických postupov³ je liečivo, ktoré je v súlade s štandardnými praktickými postupmi pre liečbu leishmii v danom štáte a ktoré je v súlade s podmienkami ústupu. 4. Liečivo podľa štandardných praktických postupov⁴ je liečivo, ktoré je v súlade s štandardnými praktickými postupmi pre liečbu leishmii v danom štáte a ktoré je v súlade s podmienkami ústupu. 5. Podmienky ústupu sú podmienky, ktoré sú v súlade s podmienkami ústupu.



BLOKÁDA RECEPTORŮ PDGF KRENOLANIBEM MÁ LÉČEBNÝ EFEKT NA FIBROBLASTY PACIENTŮ I NA PREKLINICKÉ MODELY SE SYSTÉMOVOU SKLERÓZOU

Systémová skleróza je multiorgánové onemocnění charakterizované fibrózou kůže a orgánů, fibroproliferativní vaskulopatií a imunitní dysfunkcí. Aktivované fibroblasty jsou zodpovědné za nadměrnou produkci kolagenu a následný vznik fibrózy. V procesu fibrózy se účastní řada solubilních mediátorů, zejména TGF-beta (transforming growth factor), ale i proteinů matrix, např. CCN2, známý též jako CTGF (connective tissue growth factor). Ten je detekovatelný ve zvýšených hladinách jak v séru, tak ve fibrotické kůži. TGF-beta a CCN2 kooperují k procesu fibrotizace. Nedávno byl popsán další účastník v proliferaci fibroblastů – periostin.

Destičkové růstové faktory – PDGFs (platelet-derived growth factors) jsou primárními mitogeny pro buňky mezenchymálního původu. Jejich účinek je následkem aktivace dvou tyrozinázových receptorů, PDGFR-alfa a PDGFR-beta.

Krenolanib je selektivní inhibitor tyrozinázových kináz III. typu, má vyšší afinitu k PDGFR-alfa. V klinických studiích I. a II. fáze se krenolanib ukázal účinný v léčbě solidních tumorů (gliomu, gastrointestinálních nádorů). Cílem studie bylo zhodnotit efekt krenolanibu jako možného léku u systémové sklerózy na kultivovaných dermálních fibroblastech pacientů se systémovou sklerózou a na myším modelu fibrózy kůže a srdce indukované angiotenzinem II.

Krenolanib účinně inhiboval proliferaci a migraci fibroblastů pacientů se systémovou sklerózou i zdravých kontrol a oslabil expresi CCN2/CTGF a periostinu, vedl ke zmírnění fibrózy kůže a srdce.

V současné době jsou léčebné možnosti u nemocných se systémovou sklerózou velmi omezené. Poznání biologických procesů v průběhu tohoto onemocnění – aktivace tyrozinázových receptorů – podnítilo další klinické studie. Malé molekuly inhibitorů tyrozinázových receptorů se začaly nejprve používat v léčbě nádorů, nyní se jejich použití rozšiřuje na fibrotická onemocnění. Ve srovnání s dalšími inhibitory tyrozinázových receptorů, jako jsou imatinib, nilotinib a nintedanib, krenolanib působí cíleněji na PDGFRs a má méně nežádoucích vedlejších účinků. Tato studie je podle autorů první, která prokázala účinek krenolanibu u systémové sklerózy.

Autoři vyzývají k provedení klinických studií u nemocných se systémovou sklerózou.

MAKINO K, et al. Blockade of PDGF receptors by crenolanib had therapeutic effect in patient fibroblasts and in preclinical models of systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*, 2017, 137, p. 1671–1681.

ANTAGONISTA TNF-ALFA A ZÁNĚT CĚV U NEMOCNÝCH S PSORIASIS VULGARIS: RANDOMIZOVANÁ, PLACEBEM KONTROLOVANÁ STUDIE

Více studií poukázalo na vyšší riziko infarktu myokardu a mozkové mrtvice u pacientů s psoriázou. Některé studie vycházející z registrů u pacientů léčených metotrexátem a antagonisty TNF-alfa předpokládají snížené riziko infarktu myokardu, jiné studie toto nepotvrdily. Možným vysvětlením sníženého rizika vzniku infarktu myokardu je ovlivnění cévního zánětu. Ateroskleróza je charakterizována signifikantním zvýšením počtu imunitních buněk včetně T-lymfocytů a makrofágů v infiltrátu stěny cév. V aterosklerotických placích byly prokázány ve zvýšené míře prozánětlivé cytokiny, včetně INF-gama a TNF-alfa. TNF-alfa je ústředním cytokinem v patogenezi psoriázy a též působí proateroskleroticky.



Autoři provedli randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do které zařadili 107 pacientů s psoriázou. Nemocní dostávali adalimumab po dobu 52 týdnů nebo placebo po dobu 16 týdnů a poté adalimumab do doby celkem 52 týdnů. Zánět cév byl studován pomocí PET/CT se značnou 18fluoro-2-deoxy-D-gluklukózou.

Výsledky: Na konci 16. týdne léčby nebyly zjištěny žádné rozdíly v zánětlivých změnách ascendentní aorty mezi skupinou léčenou adalimumabem a placebem. Po 52 týdnech léčby nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi skupinou léčenou adalimumabem a placebem následovaným adalimumabem, byly detekovány mírné zánětlivé změny karotid u skupiny pacientů léčených pouze adalimumabem.

Autoři doporučují provést další klinické studie jednak u nemocných s těžší formou psoriázy a s psoriatickou artritidou, jednak u pacientů léčených antagonisty TNF-alfa v porovnání s jinou systémovou léčbou.

BISSONNETTE R, et al. TNF-alpha antagonist and vascular inflammation in patients with psoriasis vulgaris: a randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*, 2017, 137, p. 1638–1645.

FENFORMIN INHIBUJE MYELOIDNÍ SUPRESOROVÉ BUŇKY A PODPORUJE PROTINÁDOROVOU AKTIVITU BLOKÁDY PD-1 U MELANOMU

Biguanidy jsou antidiabetika zahrnující metformin a fenformin, která prokázala protinádorový efekt jak *in vitro*, tak *in vivo*. Mechanismus účinku však není znám. Myeloidní supresorové buňky (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) jsou imunitní buňky, které zásadně přispívají k imunosupresi indukované nádorem a k úniku před imunitní eliminací. Podle studií na myších modelech je lze rozdělit do dvou velkých skupin na granulocytární (neboli polymorfonukleární) a monocytární (charakterizované CD11b+Ly6C^{hi}Ly6C^{int} a CD11+Ly6C^{lo}Ly6C^{hi}). MDSCs mají silnou imunosupresivní aktivitu na T buňky, a to více mechanismy – expresí arginázy 1, indukci syntézy oxidu dusíku a uvolněním reaktivních kyslíkových druhů (reactive oxygen species, ROS). Pro významnou roli MDSCs v invazi tumorů se jeví atraktivní modulace nádorové imunity v léčbě tumorů.

Biguanidy se používají v léčbě diabetu II. typu. Terapie metforminem je spojována s menším rizikem vzniku karcinomů a menší úmrtností na karcinomy. Biguanidy inhibují mitochondriální komplex 1 respiračního řetězce, což vede ke zvýšení poměru adenosin monofosfátu (AMP) k adenosin trifosfátu s následkem aktivace AMP-aktivované protein kinázy (AMPK). AMPK je hlavním mediátorem protinádorové aktivity. Autoři již v minulosti zkoumali protinádorový efekt biguanidů v kombinaci s BRAF inhibitory na preklinických melanomových modelech. Přitom prokázali, že fenformin, nikoli metformin, zvyšoval efekt BRAF inhibitorů. V této studii se zaměřili na účinek fenforminu na imunitní buňky v mikroprostředí nádoru.

Fenformin selektivně inhiboval GDSCs ve slezině myši s nádorem a *ex vivo*. Fenformin indukoval produkci ROS v GDSCs. Přidání fenforminu do terapie zlepšilo účinek léčby protilátkou anti-PD-A inhibicí růstu u BRAF V600E/PTEN-null melanomu



POPORODNÍ VÝVOJ DĚTÍ MUŽŮ LÉČENÝCH IMUNOSUPRESIVY PŘED POČETÍM – DÁNSKÁ POPULAČNÍ KOHORTOVÁ STUDIE

Některá systémová imunosupresiva mají teratogenní účinek, pokud jim jsou vystaveny ženy během gravidity. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že užívání některých imunosupresiv u samců může vést ke vzniku kongenitálních malformací u mláďat, ale údaje u lidí jsou velmi vzácné. Autoři se proto rozhodli studovat nežádoucí příhody v souvislosti s porody v národním registru. Sledovali děti narozené mezi 1. 1. 2004 a 31. 12. 2010, u kterých byl znám biologický otec. Hodnotili vrozené malformace, nedonošenost (porod před 37. týdnem gravidity), nízkou porodní hmotnost (pod 2500 g) a zjišťovaly stav dětí i s odstupem let.

Výsledky statisticky zhodnotili.

Do studie zařadili 417 634 dětí, z nichž se 31 238 (7,5 %) narodilo s vrozenou vadou, 22 089 (5,3 %) mělo nízkou porodní hmotnost a 18 972 (4,5 %) se narodilo předčasně. Celkem 2 123 otců udalo před početím užívání imunosupresiv – azathioprinu 1 246, cyklosporinu 247, metotrexátu 864 a mykofenolát mofetilu 37 mužů. Celkem se narodilo těmto mužům 163 dětí s vrozenou vadou, 117 hypotrofických dětí a 107 nedonošených. Na základě statistické analýzy dospěli autoři k závěru, že žádné ze zkoumaných imunosupresiv nemělo vliv na vznik vrozených malformací, hypotrofii nebo nedonošenost. Vzhledem k tomu, že se imunosupresiva užívají v terapii chronických dermatóz dlouhodobě, je toto důležité zjištění. Autoři upozorňují na limity studie ve smyslu malého počtu mužů léčených mykofenolá-

u myši. Kombinace fenforminu a anti PD-1 společně indukuje infiltraci CD8+ T buněk a snižuje hladiny proteinů důležitých pro imunosupresivní aktivitu GDSCs. Biologika, která cílí na proteiny CTLA-4, PD-1 a PD-L1, prokázala signifikantní benefit u solidních nádorů, ale ne u všech pacientů. Proto je ovlivnění imunitní surveillance zásadní. Teoreticky připadá v úvahu využití fenforminu i u dalších nádorů. V současné době byla zahájena studie fenforminu v kombinaci s dabrafenibem a trametinibem.

KIM SH, et al. *Phenformin inhibits myeloid-derived suppressor cells and enhances the anti-tumor activity of PD-1 blockade in melanoma.* J Invest Dermatol, 2017, 137, p. 1740–1748.

lát mofetilem a na fakt, že zkoumali jen narozené děti.

EGEBERG A, GISLASON GH, NAST A. *Birth outcome in children fathered by men treated with immunosuppressant drugs before conception – a Danish population-based cohort study.* J Invest Dermatol, 2017, 137, p. 1790–1792.

ASOCIACE MEZI BMI, CRP A PROGNÓZOU MELANOMU

Obezita je rizikovým faktorem pro vzniku maligních nádorů, u obézních ve vztahu k melanomu bylo popsáno zvýšené riziko u mužů a u primárních melanomů větší tloušťky. Zánětlivý adipokin leptin usnadňuje progresi melanomu u myši a jeho zvýšené hladiny mohou predikovat metastázy do sentinelové uzliny. Autoři vyslovili hypotézu, že zvýšený BMI by mohl být asociován s kratší dobou přežívání u nemocných s melanomem vlivem chronického zánětu měřeného pomocí CRP. Do studie zařadili mezi lety 1998 až 2008 celkem 1804 nemocných. Výsledky statisticky zpracovali a po zohlednění pohlaví, věku a stadia melanomu potvrdili horší prognózu melanomu u pacientů s vyšším BMI. Podle autorů článku je to první studie potvrzující tento vztah, neboť v minulosti provedené studie toto nepotvrdily. Autoři doporučují provést další studie, zda kontrola hmotnosti a eventuálně intervence ke snížení chronického zánětu a terapie metabolického syndromu by mohly být pro nemocné s melanomem přínosné.

FANG S, et al. *Association between Body Mass Index, C-reactive protein levels, and melanoma patient outcome.* J Invest Dermatol, 2017, 137, p. 1792–1795.

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



Kožní změny a onemocnění vyvolané působením ultrafialového záření

Nečas M.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 4, s. 212–220

SOUHRN

Článek rekapituluje základy kožní fotobiologie a fotoimunologie a navazuje popisem nejčastějších fotodermatóz. Nejprve se věnuje fotodermatózám vyvolaným endogenními faktory, tedy imunologicky zprostředkovaným fotodermatózám (dříve zvaným idiopatické) a následně fotodermatózám způsobeným faktory exogenními, tedy fotoalergickým a fototoxickým reakcím. Nejsou zde rozebírány porfyrie, které také patří mezi fotodermatózy v širším slova smyslu, ale také mezi nemoci metabolické.

KLÍČOVÁ SLOVA

fotobiologie • fotoimunologie • fotodermatózy

SUMMARY

Necas, M. Skin changes and diseases caused by ultraviolet radiation

The article recapitulates the basics of skin photobiology and photoimmunology and follows up with descriptions of the most common photodermatoses. Firstly, it deals with photodermatoses caused by endogenous factors, i.e. immunologically determined photodermatoses (formerly classified as idiopathic), followed by exogenous photodermatoses, i.e. photoallergic and phototoxic reactions. Porphyrrias are not dealt with here, because even though they can be classified as photodermatoses in a wider sense, they are also metabolic diseases.

KEY WORDS

photobiology • photoimmunology • photodermatoses

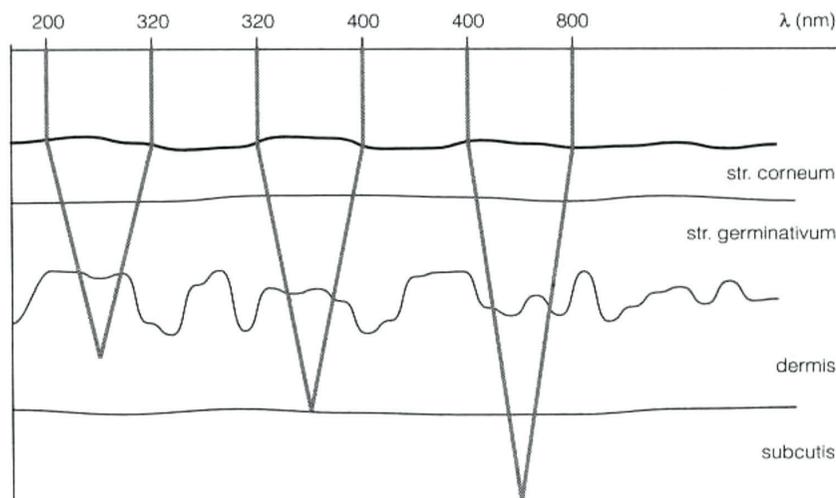
ZÁKLADY KOŽNÍ FOTOBIOLOGIE A FOTOIMUNOLOGIE

Fotobiologie je věda, která zkoumá interakci neionizujícího elektromagnetického záření různých vlnových délek, především v rozsahu záření ultrafialového, infračerveného a viditelného, s živou hmotou. Toto záření si můžeme představit jako energii v pohybu, složenou ze separovaných kvant energie – fotonů.

Elektromagnetické záření můžeme charakterizovat vlnovou délkou λ nebo frekvencí, mezi nimiž platí nepřímá úměra: $\lambda f = c$, kde λ je vlnová délka, f je frekvence a c je rychlost světla (299 792 km/s). Tedy čím má záření kratší vlnovou délku, tím má vyšší frekvenci. Intenzitu záření vyjadřujeme ve W/m^2 (Watt na m^2), dávku záření ve Ws/m^2 (watt sekunda na m^2), tedy intenzita vynásobená dobou expozice. energii elektromagnetického záření můžeme vypočítat podle vzorce: $E = h \times f$, kde h je tzv. Planckova konstanta ($6,63 \times 10^{-34}$ Js) nebo podle vzorce $E = 1,98 \times 10^{-16}/\lambda$. Tedy čím má záření kratší vlnovou délku, tím má vyšší energii (v joulech). Na zemi dopadá převážná část elektromagnetického záření ze Slunce o vlnových délkách mezi 280 a 2500 nm, kam spadá záření ultrafialové (100–400 nm), viditelné (400–780 nm) a infračervené (780–2500 nm). Ultrafialové můžeme rozdělit na UV-C (100–280 nm), které má silně kancerogenní účinky, nicméně je z převážné části filtrováno ozonovou vrstvou, dále na UV-B (280–320 nm), které je silně erytemogenní, a konečně UV-A (320–400 nm), které spíše vyvolává pigmentaci a jen nepatrný erytém.

Kůže se zjednodušeně řečeno skládá z vody a organických sloučenin, které jsou tvořeny jádry a kolem nich obíhajícími elektrony. Jejich distribuce odpovídá za

určitý daný energetický stav. Za normální teploty se nacházejí všechny molekuly v základním stavu s nejnižší energií. Po absorpci energie se dostávají tyto molekuly na energeticky vyšší hladinu. K fotochemické reakci může dojít pouze tehdy, když je elektromagnetické záření absorbováno molekulami, které jsou toho schopny – chromofory. V živých organismech jsou to molekuly DNA, RNA, porfyryny, některé bílkoviny aj. Podstatou fotochemické reakce je přeměna elektromagnetické energie na energii chemickou. Absorpce fotonů umožní přechod molekul ozářené sloučeniny na vyšší energetickou hladinu (např. excitovaný singletový stav). Molekuly zůstávají ve svém excitovaném stavu pouze do doby, než se sloučenina změní ve fotoprodukt, který předá energii další molekule nebo ji vyzáří jako energii tepelnou či světelnou. Přenosem energie může dojít k morfologické reakci (indukce nebo inaktivace enzymů, replikace DNA aj.) To pak vede ke změnám v dotčených buňkách (proliferace, mutace, toxické změny aj.). Na makromorfologické úrovni potom lze pozorovat změny jako erytém, hyperplazie tkáně, karcinogeneze apod. Každá chemická sloučenina je ale schopna absorbovat pouze záření určitých vlnových délek. Vlnová délka, která je sloučeninou nejvíce absorbována, se označuje jako absorpční maximum. Absorpční spektrum (tedy rozsah absorbovaných vlnových délek) je určeno chemickou strukturou dané sloučeniny. Řada organických sloučenin absorbuje světlo delších vlnových délek díky svým dvojným vazbám, heteroatomům či radikálům. U těchto sloučenin se setkáváme i s menším rozdílem mezi jejich základním a excitovaným stavem. Pravděpodobnost a objem absorpce elektromagnetického záření danou sloučeninou závisí samozřejmě také na intenzitě záření.

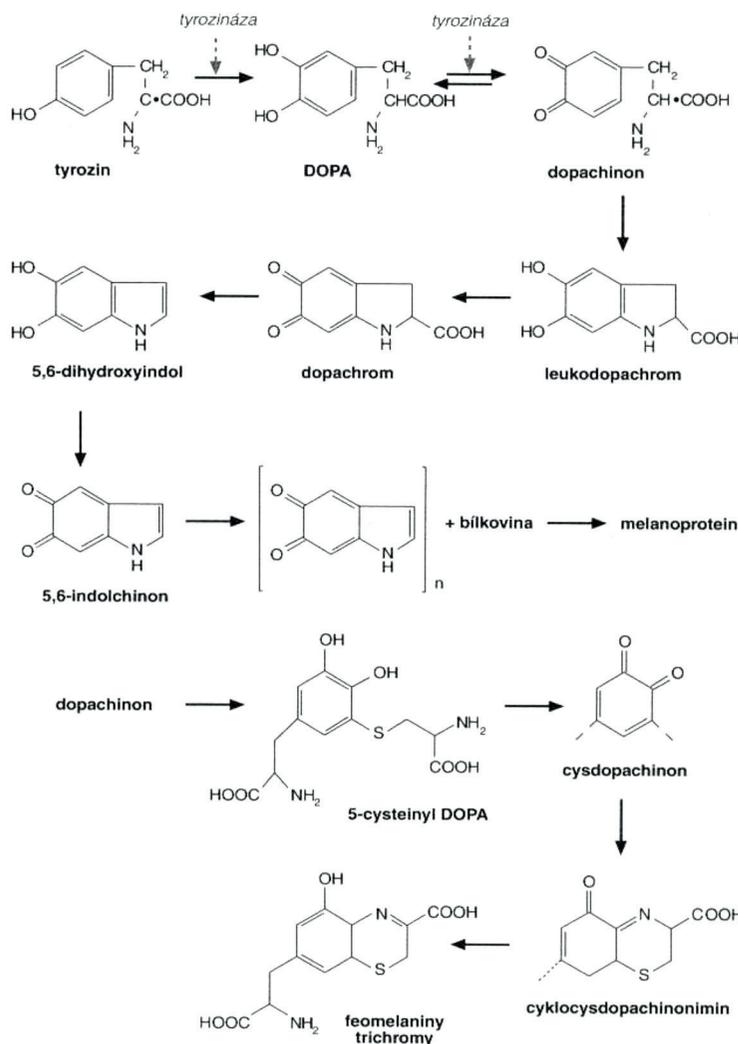


Obr. 1 Průnik UV záření do kůže v závislosti na vlnové délce

pičky nad jádry keratinocytů; tím je chráněn před škodlivými vlivy UV záření a stejně tak chrání cévy horního koria. Záření nejen pohlcuje, ale i rozptyluje. Absorpční maximum pro DNA je kolem 260 nm, tedy převážně v UV-C spektru s přesahem do UV-B, které je v praxi zodpovědné za tvorbu kovalentních vazeb mezi thyminovými bázemi na šroubovici DNA (cyklobutanové dimery), následkem čehož vznikají zkřížené kovalentní vazby mezi bílkovinami a nukleovými kyselinami. Tyto změny vyvolají poškození až nekrozu buněk nebo mutace, které se potom buňka snaží opravit pomocí reparačních mechanismů. Jestliže se to zcela nepodaří, může dojít ke karcinogenezi. Z aminokyselin absorbují UV radiaci (absorpční maximum kolem 280 nm) zejména histidin, cystein a tryptofan, což vede k jejich oxidaci. Bílkovina keratin má absorpční

INTERAKCE NEIONIZUJÍCÍHO ELEKTROMAGNETICKÉHO ZÁŘENÍ S KŮŽÍ

Při dopadu tohoto záření na kůži dochází k jeho lomu, který je vyvolán přechodem mezi dvěma prostředími s různým indexem lomu. Část záření se od kůže odrazí (asi 5 %) - roli hraje samozřejmě nejen síla rohové vrstvy, ale i hustota ochlupení. Prošlé záření potom ještě částečně podléhá druhotnému odrazu v oblasti zejména stratum granulosum (asi 20 %), ale většina proniká do hloubky, a to v závislosti na jeho vlnové délce. Hloubka průniku je přímo úměrná vlnové délce (čím delší λ , tím hlubší průnik). Záření UV-B (280–320 nm) tedy proniká maximálně na hranici dermálních papil, zatímco UV-A (320–400 nm) penetruje až na rozhraní dermis a podkoží (Obr. 1). V kůži pohlcují neionizující elektromagnetické záření především melanin, nukleové kyseliny, bílkoviny, steroidní sloučeniny, urokanová kyselina, porfyriny, ale také hemoglobin či betakaroten. Melanin je heteropolymerní pigment, který je tvořen epidermálními melanocyty ve speciálních organelách, které se nazývají melanosomy. Z nich je dendritickými výběžky předáván okolním keratinocytům (cytokrinie). Melanin vzniká z aminokyseliny tyrozinu (Obr. 2). Existují dva základní typy melaninu - tmavší eumelanin a světlejší feomelanin (má žlutou až rezavou barvu díky obsahu síry v makromolekule). Absorpční spektrum melaninu je velmi široké (250–2 500 nm). Pohlcením záření melanin zabraňuje vzniku cytotoxických chemických sloučenin a také zachycuje nebezpečné volné radikály. Melanin se v keratinocytech shlukuje a vytváří tzv. čer-



Obr. 2 Schéma melanogeneze



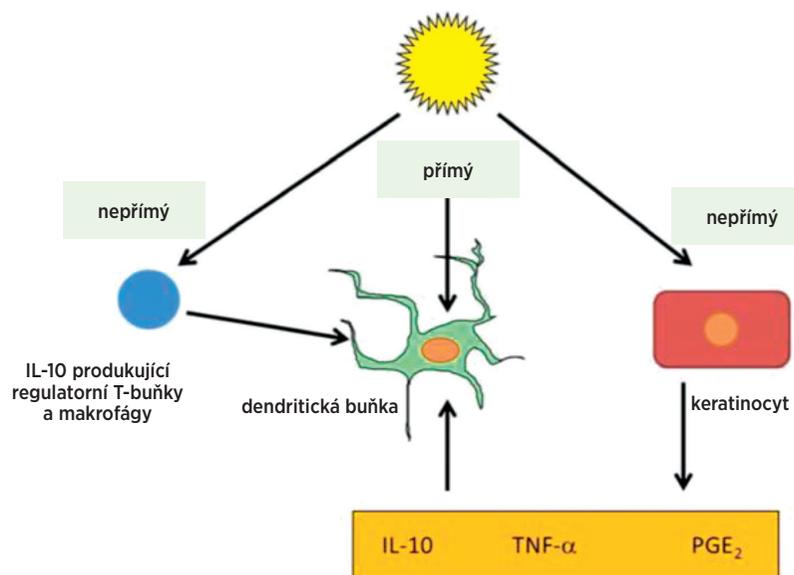
maximum 277 nm (275–280 nm). Také prekurzor steroidních hormonů – cholesterol – může být vlivem UV záření oxidován, což může vést k nevratnému poškození buněčných membrán. Absorpční maximum u steroidů závisí na počtu dvojných vazeb v molekule a bývá kolem 300 nm. Kyselina urokanová je přítomna v potu a na povrchu epidermis má tedy zřejmě fotoprotektivní význam, neboť vlivem UV záření dochází k její izomeraci z cis na trans formu.

ÚČINKY UV ZÁŘENÍ NA KŮŽI

Sluneční záření dopadající na zemský povrch zahrnuje vlnové délky v širokém rozmezí od 280 nm (UV záření) do 2500 nm (infračervené pásmo). Přibližně polovina slunečního záření se ale nachází ve viditelném spektru (400–780 nm) a jen asi 5 % tvoří UV záření. Základními faktory, které ovlivňují množství slunečního záření dopadajícího na zem, jsou zeměpisná šířka, nadmožská výška, odraz UV paprsků od zemského povrchu, denní období a roční sezóna, důležitou roli hraje samozřejmě také přítomnost mraků a zejména množství ozónu v atmosféře. Na kůži se neuplatňuje pouze vliv přímého slunečního záření, ale také slunečního světla rozptýleného v atmosféře, které může činit až polovinu denní dávky (v letním období). Ultrafialové záření vyvolává na kůži jednak časné, jednak pozdní účinky. K časným účinkům patří solární dermatitida (radiačně podmíněná záněť). Vzniká tak, že absorpce UV záření bílkovinami a DNA vede k molekulárnímu a buněčnému poškození, které je spojeno se zánětem zprostředkovaným prostaglandiny a cytokiny – např. IL-1 či TNF- α . Klinicky se to projeví na kůži jako erytém, otok, subjektivně bývá pálení nebo bolest, a to v řádu hodin až dnů. V histologickém obraze nacházíme spongiózu epidermis, vazodilataci cév a edém v dermis s infiltrací neutrofilů a mononukleáry. Později vznikají tzv. sunburn cells, což jsou aktivně poškozené buňky. Erytemogenní je převážně UV-B záření pod 300 nm. Dalším z časných příznaků je opálení – časný typ opálení se může objevit již po méně než minutě pobytu na slunci a je způsoben fotooxidativním ztmavnutím preformovaného melaninu a jeho přenosem do keratinocytů. Naproti tomu pozdní typ opálení je trvalejší (dny až týdny) a dostavuje se až po několika dnech opalování. Vyžaduje totiž novotvorbu melaninu v melanocytech a předání keratinocytům. Z dalších tzv. časných změn se jedná o hyperplazii kůže následkem zvýšené mitotické aktivity keratinocytů – epidermis

se ztlušťuje až čtyřnásobně. Tyto změny potom přetrvávají i několik měsíců. Dále se jedná o syntézu vitamínu D, a to z jeho prekurzoru 7-dehydrocholesterolu. Pozdní typ účinků se projeví až po řadě let chronické expozice slunečnímu záření a zahrnuje tzv. sluneční stárnutí kůže (fotoageing) a fotokarcinogenezi. K fotoageingu dochází vlivem kumulace poškození DNA dlouhodobou a opakovanou expozicí slunečnímu záření, ale i umělým zdrojům UV záření. Epidermis je poškozena převážně UV-B zářením, zatímco dermis jak UVB, tak i UV-A paprsky, což je logické vzhledem k vlnovým délkám těchto spekter a hloubce jejich průniku do kůže. Klinicky se sluneční stárnutí kůže projevuje jako postupně se prohlubující vrásky, suchost a zhrubění a žlutavé zbarvení kůže, dále se objevují skvrnitá hyperpigmentace, výskyt solárního lentiga, teleangiektázií a postupné ochabování kožního turgoru. Na šíji nacházíme typickou cutis rhomboidalis nuchae a na čele, resp. spánkách často projevují nodulární a cystické elastoidózy s komedony (elastoidosis nodularis cystica et comedonica – morbus Favre-Racouchot). Na mikroskopické úrovni tomu odpovídá degenerace elastických vláken – tzv. solární elastóza. Bývají postižena i kolagenní vlákna se zvýšením podílu kolagenu typu III. Dále bývá přítomno nápadné ztluštění epidermis s akantózou, která je doprovázena přítomností buněčných atypií, ztrátou polarity a variabilitou velikosti buněk. Změny postihují i cévy, z nichž jsou mnohé obliterované, jiné zase v různé míře dilatované či vinuté. Všechny

tyto změny jsou samozřejmě nejvíce patrné na místech vystavených dlouhodobě slunečnímu záření – tedy v tzv. solárních predilekcích. Sluneční stárnutí kůže bývá více patrné u lidí s nižšími fototypy (I a II), zejména pokud žijí v geografických regionech s výraznější solárně-radiační intenzitou (např. Austrálie, Afrika) a pracují dlouhodobě pod širým nebem (zemědělci, námořníci apod.). Prevence slunečního stárnutí kůže spočívá ve změně rizikového chování, resp. návyků, a především v účinné fotoprotekci, a to jak mechanické (oděv), tak použití chemických a/nebo fyzikálních sunscreenů. Léčba již rozvinutého fotoageingu může být lokální (keratolytika, lokální retinoidy, chemický peeling), fyzikální (kryoterapie, dermabraze, lasery) i celková (systémové retinoidy). Z dermatokosmetologických metod to mohou být aplikace výplňových materiálů, mezoterapie nebo plazmaterapie. Fotokarcinogeneze patří mezi obávané pozdní účinky opakované a dlouhodobé expozice UV záření – především v oblasti UV-B spektra, ale uplatňuje se také UV-A záření, i když spíše nepřímou, a to mechanismem oxidativního stresu, resp. tvorbou volných radikálů. Hlavním podkladem fotokarcinogeneze jsou mutace DNA v oblasti onkogenních a tumor-supresorových genů s následnou tvorbou maligních buněčných klonů. Mezi tyto geny patří např. ras-onkogeny, které inaktivují tumor-supresorový gen p53, jenž za normálních okolností navozuje v buňkách poškozených UV zářením apoptózu. Opakované vystavení UV záření totiž vede k přetížení reparačních systémů – přede-



Obr. 3 Přímé a nepřímé účinky UV záření na antigen prezentující buňku



vším tzv. excizní reparace – v keratinocytech, které již nejsou schopny opravit hromadící se mutace DNA. Dalším mechanismem fotokarcinogeneze je radiační porucha integrinů, které jsou za normální situace schopné poškozené buňky odstranit mechanismem řízené buněčné smrti. Navíc se zde uplatňuje i imunosuprese navozená UV zářením.

FOTOIMUNOLOGIE

Fotoimunologie zkoumá biologické účinky UV záření na imunitní systém.

Je všeobecně známo, že UV záření má na kůži imunosupresivní účinky. Mechanismus těchto účinků je velice složitý a do detailů ještě není plně objasněn. Uplatňuje se zde zajisté snížení počtu epidermálních Langerhansových buněk navozené přímo UV zářením, ale také nepřímými mechanismy přes aktivaci regulatorních T-lymfocytů a makrofágů produkujících IL-10 a další cytokiny, stejně jako přes aktivaci keratinocytů (produkce IL-4, IL-10, TNF α a prostaglandinu PGE2 s imunosupresivními účinky) (Obr. 3). Po ozáření kůže minimální erytémovou dávkou (MED) dochází k plné funkční obnově Langerhansových buněk až za 72 hodin. Obecně lze říci, že UV záření vede ke snížení počtu efektorových T-lymfocytů, zatímco tvorba regulačních T-lymfocytů je nepostížena, což vede k jejich relativní převaze, a tím i k imunosupresi. Regulační T-lymfocyty v tomto případě mají fenotyp CD4+, CD25+, CTLA4+ a FOXP3+ a produkují cytokin IL-10 s imunosupresivním účinkem, jak již bylo zmíněno výše. Navíc se po ozáření UV v kůži množí NK buňky, které mají vlastnosti jak přirozených zabíječů, tak i T-lymfocytů (exprimují znaky CD4+ a DX5+), produkujících cytokin IL-4, který suprimuje především protinádorovou odpověď imunitního systému.

Na molekulární úrovni hraje významnou roli v indukcii imunosuprese UV zářením především poškození DNA keratinocytů a buněk imunitního systému (uplatňuje se zde především UV-B) a také poškození, resp. peroxidace lipidových membrán buněk vlivem UV záření vedoucí k aktivaci určitých genů, a to modulaci intracelulárních signálních procesů. UV záření také dokáže vyvolat apoptózu (např. Fas-Fas ligand) či dokonce selektivní destrukci (cytotoxicita) buněk imunitního systému (například prostřednictvím perforinů, granzymů či cytokinů – TNF α , β , IFN γ). Kromě toho UV záření ovlivňuje například i funkčnost Toll-like receptorů. UV záření stimuluje produkci řady dalších

mediátorů – např. faktoru aktivujícího destičky (PAF), serotoninu, peptidu vztahujícího se ke genu pro kalcitonin (CGRP), hormonu stimujícího α -melanocyty (α -MSH). Např. α -MSH stimuluje produkci IL-10 keratinocyty a monocyty, CGRP inhibuje antigen prezentační schopnosti Langerhansových buněk, PAF a serotonin zase interferují s opravou DNA poškozené UV radiací. V neposlední řadě izomerizace kyseliny urokanové z trans na cis formu s sebou nese určité imunosupresivní účinky. V poslední době se zjistilo, že mechanismus této imunosuprese pravděpodobně spočívá v tom, že cis forma urokanové kyseliny také interferuje s opravou poškození DNA navozeného UV radiací.

ABNORMÁLNÍ ODPOVĚĎ NA ULTRAFIALOVÉ ZÁŘENÍ: IDIOPATICKÁ, PRAVDĚPODOBNĚ IMUNOLOGICKÁ A FOTOSENZITIVNÍ (SLUNCEM ZHORŠOVANÉ)

IDIOPATICKÁ, PRAVDĚPODOBNĚ IMUNOLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Polymorfní světelná erupce (PMLE)

Definice: imunologicky zprostředkovaná fotodermatóza projevující se pestrou škálou morf většinou několik hodin po oslunění.

Historie: poprvé popsána Thomasem Batemanem v roce 1817.

Epidemiologie: postihuje nejčastěji ženy středního věku (poměr ženy/muži je až 9 : 1) a je nejčastější imunologicky podmíněnou fotodermatózou s prevalencí od 10 do 20 % podle geografické oblasti.

Etiopatogeneze: zřejmě se jedná o pozdní typ přecitlivělosti na neoantigeny vzniklé v kůži vlivem UV záření (více UV-A).

Klinický obraz: jedná se o pestré klinické projevy typu erytémových ložisek, papul, papulovezikul až bul, ekzematoidních projevů, zarudlých infiltrovaných ložisek – plaků, vzácněji se objevují pruriginózní či multiformní projevy. Morfy bývají nejčastěji v dekoltu a na pažích nebo hřbetech rukou, vzácněji v obličejí. Klinický obraz bývá u stejného jedince vždy monomorfní a stejná forma se u něj vždy opakuje. Projevy se objevují nejčastěji do několika hodin, vzácněji dní po oslunění a odeznívají zhruba do týdne. K výsevu nejčastěji dochází při prvním jarním slunění, na vrcholu léta se již reaktivita obvykle snižuje. Někdy se ale může objevit akutní výsev i na zimním slunci. Někdy

mohou být přítomné i celkové příznaky jako bolesti hlavy, subfebrilie, zimnice a pocit na zvracení.

Histopatologický nálezn je necharakteristický: mírná parakeratóza a spongióza epidermis a hustý lymfocytární perivaskulární infiltrát v kóru.

Diagnostika: pro PMLE svědčí klinicky monomorfní obraz, postižení solárních predilekcí a výskyt při prvním jarním oslunění, biodóza bývá prodloužená zejména v UVA spektru.

Diferenciální diagnostika: ostatní imunologicky zprostředkované fotodermatózy, někdy atopický ekzém, prurigo či erythema exsudativum multiforme nebo lupus erythematoses.

Terapie: symptomaticky lokální kortikoidy, při rozsáhlejších postiženích krátkodobě i systémové kortikoidy. U závažných případů je nutno použít imunosupresiva (azathioprin, cyklosporin A). Z dalších léčebných možností je nutno zmínit antimalarika, beta-karoten, omega-3 nenasycené kyseliny – chybí však rozsáhlejší studie k ověření efektu.

Profylaxe: spočívá především ve fotoprotekci oděvem i krémy s UV filtry. Lze se pokusit i o „desenzibilizaci“, resp. o otužení kůže („hardening“) postupně se zvyšujícími dávkami UV záření v předsezónním období (UV-B 311 nm 3krát týdně, celkem 15 sezení nebo PUVA 3krát týdně, 12 sezení).

Aktinické prurigo

Definice: vzácná idiopatická fotodermatóza s výsevy svědivých papul a nodulů v solárních predilekcích se začátkem v dětství, nejčastější je u amerických indiánů a Eskymáků. Některými je považována za variantu PMLE.

Historie: onemocnění bylo popsáno Lopezem-Gonzálezem v roce 1961.

Epidemiologie: onemocnění je nejčastější u amerických indiánů, více u žen.

Etiopatogeneze: není jasná, zřejmě se uplatňuje pozdní typ přecitlivělosti především na UV-A spektrum slunečního záření se zásadní rolí prozánětlivých cytokinů (TNF- α , IFN- γ). Je zde i silná genetická predispozice s expresí určitých HLA alel (např. HLA DR4, podtyp DRB1*0407) u postižených jedinců.

Klinický obraz: objevují se silně svědivé papuly a uzlíky, někdy s hemoragickými krustami na místech vystavených slunečnímu záření, a to nejčastěji ve tvářích, na krku, uších, pažích a rukou. Někdy se vyskytují i ekzematoidní projevy s lichenifikací. Typická bývá cheilitida, především dolního rtu. Onemocnění vzniká v dětství, obvykle již před 10. rokem věku. Bývá přítomna atopická dispozice. Aktinické



prurigo se může následně šířit i na místa, která nejsou přímo exponovaná slunci, a může připomínat těžkou formu atopického ekzému.

Histopatologie: histologický nálezn je necharakteristický, prakticky neodlišitelný od PMLE.

Diagnostika: spočívá ve zhodnocení rodné anamnézy, pomoci může genetické vyšetření, je-li k dispozici, typické bývají klinický obraz i průběh, fototesty mohou potvrdit lehkou fotosenzitivitu asi u 2/3 pacientů.

Diferenciální diagnostika: nutno je odlišit polymorfní světelnou erupci a atopický ekzém, vzácněji jiné formy pruriga.

Terapie: není příliš efektivní, zkouší se lokální kortikoidy nebo takrolimus, systémově antimalarika, kortikoidy, azathioprin, cyklosporin, beta-karoten, pentoxifylin, v USA i thalidomid (iniciálně 50-100 mg večer do dosažení remise, udržovací dávka co nejnižší).

Profylaxe: fotoprotekce.

Prognóza: onemocnění bohužel přetrvává i do dospělosti (až v 75 % případů).

Chronická aktinická dermatitida (CAD)

Definice: vzácná chronická dermatitida především v solárních predilekcích, často s lichenifikací a infiltrací kůže, která postihuje především starší muže.

Historie: onemocnění popsal poprvé Haxthausen v roce 1933.

Epidemiologie: přesná čísla nejsou známa, onemocnění bylo popsáno v Evropě, USA, v Austrálii, ve východní Asii, v Indii i na



Obr. 4 Chronická a aktinická dermatitida

africkém kontinentě. Postihuje všechny rasy.

Etiopatogeneze: není ještě detailně objasněna. Přítomnost infiltrátů CD8+ lymfocytů v kůži ale naznačuje, že se jedná o reakci pozdní přecitlivělosti na UV-zářením indukované autoantigeny. Těmito autoantigeny mohou být změněné proteiny, nukleové kyseliny (DNA, RNA) nebo aminokyseliny (např. histidin) alterované UV zářením. Dalším možným mechanismem je imunologická odpověď na kontaktní alergeny jako seskviterpen laktony, kalafuna, parfémy, parafenylendiamin nebo některé konzervanty. U některých pacientů vede k provokaci onemocnění expozice systémovým fotosenzibilizátorům, jako jsou thiazidy nebo chinin.

Klinický obraz: zahrnuje vzhled několika dříve samostatně popisovaných onemocnění - fotosenzitivního ekzému, perzistující světelné erupce, chronické fotosenzitivní dermatitidy a aktinického retikuloidu.

V počátečních stádiích převažují ekzémové projevy nejčastěji na rukou, v obličejí či na krku, někdy i s mokváním a exkoriacemi.

V pozdější fázi potom nacházíme lichenifikovaná nebo pruriginózní ložiska na slunci exponovaných partiích kůže (často s vynecháním oblasti krku zastíněné bradou, ušními lalůčky nebo ukryté v hlubokých vráskách) (Obr. 4). Onemocnění může někdy progredovat až do erythrodermie.

Průběh: CAD někdy začíná jako kontaktní, resp. fotokontaktní ekzém nebo aerogenní kontaktní dermatitida na rostlinné extrakty (nejčastěji z čeledi složnokvětých rostlin), později již probíhá autonomně bez nutnosti exacerbace kontaktem s těmito alergeny a nabývá klinických rysů i chování pseudolymfomu.

Histopatologie: nacházíme akantózu a spongiózu v epidermis, charakteristické jsou husté lymfocytární infiltráty v horním koriu s přechodem do epidermis (exotycóza, někdy až pseudo Pautrierovy mikroabscesy), tvořené především CD8+ lymfocyty, výrazně méně je CD4+ buněk, někdy v dermis nacházíme také makrofágy, častěji eozinofily a plazmatické buňky.

Diagnostika: tři hlavní diagnostická kritéria jsou: 1. perzistující ekzematoidní nebo infiltrované či lichenifikované projevy nejčastěji v solární distribuci, 2. histologický nálezn konzistentní s chronickým ekzémem s nebo beze změny typu lymfoma-like, resp. pseudolymfomu, 3. abnormální výsledky fototestů s UVA/UVB/nebo viditelným světlem.

Diferenciální diagnostika: zahrnuje chronický atopický ekzém, ostatní fotodermatitidy a kožní lymfomy.

Terapie: je zpravidla obtížná. U lehčích forem někdy postačí lokální kortikoidy,

většinou je ale nutná systémová terapie - antimalarika (hydroxychlorochin 200 mg 1-2krát denně), systémové kortikoidy, azathioprin (50-200 mg denně), mykofenolát mofetil (25-50 mg/kg/den) či cyklosporin A (3,5-5 mg/kg/den).

Existují i sporadické reference o léčbě thalidomidem, interferonem či infliximabem.

Profylaxe: nutná je fotoprotekce širokospektrými UVA/UVB sunscreensy. Vyloučení kontaktu se zjištěnými relevantními kontaktními alergeny. Někdy může pomoci „desenzibilizace“ za použití UVB úzkého pruhu 311 nm nebo PUVA metody, ale při zvýšené citlivosti na UV u tohoto onemocnění je často nutné v úvodu léčby použít lokální nebo i systémové kortikoidy. Prognóza: ve studii zahrnující 178 pacientů s CAD došlo u 10 % pacientů k ústupu choroby do pěti let, u 20 % do deseti let a u 50 % do patnácti let. Špatnou prognózu signalizují silná fotosenzitivita v UV-B spektru a přítomnost více než dvou kontaktních alergií.

Solární kopřivka

Definice: vzácná forma fyzikální kopřivky navozená slunečním zářením.

Historie: poprvé popsána Merklenem v roce 1904.

Epidemiologie: sluneční kopřivka tvoří asi 0,4 % všech kopřivek. Ve skotské populaci se vyskytuje v 3,1 případu na 100 000 obyvatel.

Etiopatogeneze: jedná se o alergickou reakci časného typu zprostředkovanou IgE protilátkami na přítomnost neofotoalergenu (chromofor absorbuje fotony a mění se na fotoalergen), který se nachází buď v kůži, nebo cirkuluje v krevním oběhu. Následně dochází k degranulaci mastocytů s uvolněním histaminu a dalších mediátorů vedoucích k tvorbě pomfů. Etiologicky se uplatňuje záření o vlnových délkách cca 290-480 nm (tedy UV-B, UV-A) a krátkovlnná část viditelného spektra. Vyvolávající část spektra je u této jedince vždy stejná.

Klinický obraz: výsev kopřivky charakteru jednotlivých či splývajících, ostře ohraničených pomfů růžové barvy se objeví do několika minut (maximálně do půl hodiny) po expozici slunečnímu záření, a to i na místech krytých oblečením. Subjektivně bývá přítomno svědění až pálení. Někdy mohou být i celkové příznaky jako bolesti hlavy, nauzea, bronchospasmus až kolapsový stav. Erupce obvykle ustoupí v průběhu 1-2 hodin (maximálně do 24 hodin). Solární kopřivka se nejčastěji vyskytuje u žen mladšího a středního věku. Tito jedinci často trpí i jinými druhy fotosenzitivity (lupus erythemato-



des, porfyrie, polymorfní světlá erupce chronická aktinická dermatitida apod.). Histopatologie: není v drtivé většině případů k diagnostice zapotřebí.

Diagnostika: zahrnuje typický klinický obraz, zřetelný provokační moment, eventuálně fototesty.

Diferenciální diagnostika: ostatní formy kopřivky, vzácněji některé formy porfyrií. Terapie: zahrnuje především H_1 -antihistaminika, někteří doporučují i antimalarika, β -karoten či kortikoidy, u těžkých forem azathioprin, mykofenolát mofetil či cyklosporin A a popsán byl i příznivý efekt plazmaferézy (především u fotoalergenů cirkulujících v oběhu) a také biologika omalizumabu (monoklonální protilátka proti IgE), lokálně se doporučují kortikoidy, studené obklady

Profylaxe: fotoprotekce širokospektrými sunscreensy, v případě alergie na viditelné světlo i oblečením, event. fyzikálními sunscreensy, dále „desenzibilizace“, resp. zvyšování solární tolerance („hardening“) pomocí UV-A nebo UV-B fototerapie, event. i fotochemoterapie PUVA.

Prognóza se liší podle různých zdrojů – některé prameny uvádí ústup kopřivky do pěti let u téměř 60 % pacientů, jiné udávají značně nižší čísla kolem 15 %.

Hydroa vacciniforme (HV)

Definice: velmi vzácná idiopatická jizvící fotodermatóza se začátkem v dětství.

Historie a původ slova: HV bylo poprvé popsáno Bazinem v roce 1862.

„Hydroa“ označuje výsev puchýřů a „vacciniforme“ ukazuje na hojení projevů jizvičkami.

Epidemiologie: onemocnění bývá častější u chlapců než dívek. Prevalence je zhruba 0,1-0,5 případů na 100 000 obyvatel.

Etiopatogeneze: HV je obvykle provokováno letním slunečním zářením (nejvíce se uplatňuje UV-A) Opakovaně byla v lézích HV zjištěna přítomnost EB viru a dokonce popsána progresse HV do fatálního NK/T buněčného lymfomu asociovaného s EBV infekcí.

Nicméně kauzální vztah mezi infekcí EB virem a HV ještě není zdaleka potvrzen.

Klinický obraz: onemocnění se projevuje výsevem erytémových makul či papul, které progredují do hluboko zanořených puchýřků, často s hemoragickým nebo zkaleným obsahem, a to víceméně symetricky – především v obličeji, na ušních boltcích, hřbetech rukou a na předloktích. Puchýřky mohou nasedat na větší erytémové terčíky nebo plaky. Projevy postupně usychají a pokrývají se stroupky a hojí se v řádu týdnů trvalými jizvičkami podobnými těm, které nacházíme po prodělaných planých neštovicích. Na

začátku výsevu puchýřků bývá přítomno intenzivní svědění. Celkově mohou být přítomny teplota a nevolnost. Vzácně se mohou přidružit i oční problémy jako např. keratokonjunktivitida.

Histopatologie: v ložiscích HV nacházíme fokální epidermální nekrozu, intraepidermální vezikuly nebo buly s polymorfonukleáry a zbytky nekrotické tkáně. V okolním koriu bývá nevýrazná lymfocytární a polymorfonukleární infiltrace.

Diagnostika: klinický obraz a průběh jsou typické.

Diferenciální diagnostika: impetigo, herpes simplex, resp. Kaposiho varioliformní erupce, erytropoetická porfyrie.

Terapie: účinná léčba prakticky neexistuje, ojedinele pomohou antimalarika, azathioprin, cyklosporin, thalidomid či betakaroten. Lokálně kortikoidy či kombinace lokálních kortikoidů s lokálními antibiotiky k prevenci sekundární infekce lézí. Profylaxe: důsledná fotoprotekce, desenzibilizace UVB 311 nm či PUVA.

Prognóza: začátek onemocnění spadá již do dětského věku, ale u většiny nemocných výsevy po 20. roce věku spontánně ustávají.

Fotosenzitivní dermatózy (dermatózy provokované nebo zhoršované UV zářením)

Jedná se o velkou skupinu vzájemně zcela nepříbuzných onemocnění a zahrnuje: lupus erythematoses, dermatomyozitidu, retikulární erytémovou mucinózu, pemfigus erythematoses, foliaceus i vulgaris, familiární chronický pemfigus (M. Hailey-Hailey), tranzientní akantolytickou dermatózu (Groverova choroba), Darierovu chorobu, akné, rosaceu, pityriasis rubra pillaris, pelagru, bulózní pemfigoid, diseminovanou superficiální aktinickou prokeratózu, herpes simplex, erythema exsudativum multiforme, lymfocytární infiltraci Jessner-Kanof, seborickou dermatózu, některé formy psoriázy a atopického ekzému či lichen planus actinicus.

ABNORMÁLNÍ ODPOVĚĎ NA ULTRAFIALOVÉ ZÁŘENÍ: FOTOSENZITIVITA INDUKOVANÁ EXOGENNÍMI FAKTORY

Fotosenzitivita může být vyvolána pestrou škálou nejrůznějších látek, které přicházejí do zevního kontaktu s kůží nebo jsou přijaty vnitřně. Chemicky se jedná většinou o sloučeniny obsahující nenasycené dvojné vazby, které absorbují UV záření (především UV-A, méně viditelné spektrum). Z imunologického hlediska rozlišujeme fotoalergickou a fototoxickou reakci.

Fototoxické reakce

Definice: přímé poškození kůže vyvolané kombinací UV záření a fototoxicky působící sloučeniny, které se může objevit u kohokoli. Kožní projevy bývají ostře ohraničené a pouze na místech vystavených UV záření. Bývá mnohem častější než fotoalergická reakce.

Epidemiologie: přesná data nejsou známa, ale odhaduje se, že fototoxické reakce mohou tvořit až 10 % dermatologických pacientů.

Etiopatogeneze: obvykle se uplatňuje více než jeden mechanismus vzniku. Fotosenzibilizátor absorbuje UV-A záření a dostává se ze základního stavu do stavu excitovaného s vyšší energií. U prvního typu reakce se energie přeneše na molekulární kyslík, který se změní na excitovaný singletový kyslík a následná oxidace, peroxidace biomolekul (zejména buněčných membrán) vede k poškození tkáně. U druhého typu reakce se energie přenáší přímo na biomolekuly (DNA, lipidy, bílkoviny), které jsou oxidovány opět s následným poškozením tkání. Další možností je kovalentní vazba excitovaného fotosenzibilizátoru na biomolekuly vedoucí k jejich poškození (například vazba psoralenů na pyrimidinové báze DNA) a poslední možností je tvorba toxického fotoproduktu (při expozici fenothiaziny, tetracykliny či chinolony). Nejčastější fototoxicky působící agens jsou uvedena v Tab. 1.

Klinický obraz: reakce se objeví nejčastěji v řádu minut až hodin po expozici fototoxické sloučenině. Vznik reakce závisí na překročení prahové dávky UV záření a koncentrace fotosenzibilizátoru v kůži. Reakce může mít charakter ostře ohraničeného erytému na místech vystavených UV záření, ale mohou se objevit i otok a ně-



Obr. 5 Fototoxická reakce po PUVA



Tab. 1 Nejčastější fototoxicky působící agens

Lokální	Skupina	Sloučenina
léčiva	některá lokální antiseptika	triklosan, chlorhexidin
	některá lokální antimykotika	
	lokální retinoidy	tretinoin
	jiná léčiva	benzoyl peroxid
některé sunscreens		4-aminobenzoová kyselina (PABA) a její deriváty benzofenony dibenzoyl metanyl estery kyseliny skořicové
kosmetické přípravky		azuleny, bergamotový olej, levandulový olej, citrusový olej, fragranty
barviva		eozin, organická barviva, rivanol, tartrazin, antrachinon, parafenyldiamin
kamenouhelné deriváty		antracen, akridin, fenantren, naftalen
látky rostlinného původu		furokumariny
jiné		kafrové deriváty halogenované fenoly

Systémová	Skupina	Sloučenina
léčiva	antibiotika	tetracykliny, chloramfenikol
	antimykotika	griseofulvin, vorikonazol
	chemoterapeutika	sulfonamidy, trimetoprim, chinoliny, izoniazid
	kardiaka	amiodaron, chinidin, diltiazem, metyldopa, minoxidil, nifedipin, reserpin, diazoxid
	diuretika	hydrochlorothiazid, furosemid
	laxancia	bisakodyl, ftalein,
	hormonální přípravky	diethylstilbestrol, estron aj.
	nesteroidní antiflogistika (NSAF)	kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, fenylbutazon, indometacin, piroxikam
	antidiabetika	deriváty sulfonylmočoviny tolbutamid, tolazamid, glyburid, acetohexamid
	psychofarmaka, antikonvulziva	fenothiaziny, barbituráty, chlórdiazepoxid, chlorprotixen, chlorpromazin, tricyklická antidepresiva, haloperidol, karbamazepin, meprobamat, nitrazepam, fenytoin, alprazolam
	cytostatika	ametoferin, dikarbazin, 5-fluorouracil, 6-merkaptopurin, metotrexát, mitomycin, prokarbazin, tretamil, vinblastin, cyklofosfamid aj.
	hypolipidemika – fibráty	bezafibrát, fenofibrát aj.
	psoraleny	
	jiné	retinoidy, eculizumab
anestetika		prokain, benzokain
potravinářská aditiva	umělá sladidla	cyklamáty



kdy až puchýře či buly (Obr. 5). Projevy se hojí přes stadium hyperpigmentace. Subjektivně bývá přítomno svědění až pálení. Někdy může dojít i k postižení nehtů – tzv. k fotoonycholýze. Jedná se o akutní bolestivé odloučení nehtové ploténky od nehtového lůžka (nejčastěji se uplatňují tetracyklíny, fluorochinolony a psoraleny). Variantou fototoxické reakce je také modrošedá pigmentace v solárních predilekcích, kterou můžeme vidět u pacientů užívajících amiodaron, chlorpromazin, klozapin nebo některá bicyklická antidepresiva (imipramin, desipramin). V těchto případech se metabolit léčiv naváže na melanin. Další variantou fototoxické reakce jsou fytofotodermatózy vyvolané kontaktem s rostlinami obsahujícími fotosenzibilizátory (zejména furokumariny) při současné expozici UV záření např. při práci na zahradě. Klinicky nacházíme lineárně, resp. pruhovitě konfigurované projevy charakteru ostře ohraničeného erytému, někdy i s edémem a výsevem vezikul až bul v místech kontaktu s rostlinami

(bolševník, pastišák, mrkev, celer, petržel a další). Jinou variantou lokální fototoxické reakce je tzv. Berloque dermatitida, která se manifestuje jako pruhovitě nebo jinak, někdy až bizarně konfigurované pigmentace vzniklé v místě aplikace kosmetických přípravků obsahujících fototoxicky působící příměsi (např. bergamotový olej nebo jiné éterické oleje), a to na místech vystavených UV záření (Obr. 6).

Histologie: v epidermis bývají inter- a intracelulární edém a degenerativní změny



Obr. 6 Berloque dermatitis

ve stratum basale s nekrotickými keratinocyty – sunburned cells, v dermis bývá vazodilatace, různý stupeň edému a lymfocytární, méně neutrofilní infiltrace.

Průběh a prognóza: symptomy odeznívají po odstranění fototoxického agens. Pokud problémy přetrvávají i po vysazení fototoxicky působícího léčiva (thiazidy, chinidin aj.), je potřeba vyloučit přechod do chronické aktinické dermatitidy.

Diagnostika: velmi důležitá je anamnéza, včetně odstupu vzniku reakce od oslunění, trvání lézí, dále podrobná léková anamnéza, dotazy na lokální aplikaci léčiv, kosmetických přípravků, pobyt a činnosti v přírodě (sekání trávy apod.). Klinický obraz s výskytem na osluněných partiích, projevy jsou ostře ohraničené či jen v místě aplikace nebo kontaktu s fototoxickým agens. Laboratorně je nutno vyloučit jiné fotodermatózy (vyšetřit autoprotilátky, hladiny porfyrinů) a je třeba provést fotoepikutánní testy. Výjimečně je zapotřebí i provedení biopsie s histologickým, event. přímým imunofluorescenčním vyšetře-

Tab. 2 Nejčastější fotoalergeny

Lokální léčiva	Skupina	Sloučenina
	starší typy antimykotik nesteroidní antiflogistika (NSAF)	fenticlor, buclosamid ibuprofen, ketoprofen, naproxen, fenylbutazon, indometacin, piroxicam, tiaprofenová kyselina
mýdla, dezinfekce	halogenované salicylanilidy	např. dibromsalicylanilid, tetrachlorsalicylanilid
dezinfekce		hexachlorofen, chlorhexidin
sunscreeny	4-amino benzoová kyselina (PABA) a její deriváty benzofenony estery kyseliny skořicové dibenzoyl metanyl	
fragranty		Ambrette Moschus (pižmová ambra), 6-methylkumarin, Sandalwood oil

Celková léčiva	Skupina	Sloučenina
	psychofarmaka	chlorpromazin
	kardiaka	chinidin
	hypolipidemika – fibráty	fenofibrát aj.
	antihistaminika	prometazin
	diuretika	hydrochlorothiazid
	nesteroidní antiflogistika (NSAF)	ibuprofen, ketoprofen, naproxen, fenylbutazon, indometacin, piroxicam, tiaprofenová kyselina
	chemoterapeutika	sulfonamidy, chinolony



ním. K hodnocení stupně fotosenzitivity je možno v některých případech indikovat fototesty, resp. biodózu.

Diferenciální diagnostika: nejpodobnější je prostá solární dermatitida, k odlišení od fotoalergické reakce pomůže klinický obraz s ostrým ohraničením lézí a někdy i charakter fotosenzibilizátoru (i když některé sloučeniny mohou vyvolat jak fototoxickou, tak i fotoalergickou reakci). Dále je někdy nutno vyloučit ostatní fotodermatózy (tzv. idiopatické, autoimunitní nebo porfyrie), někdy i iritační a alergickou kontaktní dermatitidu včetně aerogenní kontaktní dermatitidy.

Terapie: kauzálně je zapotřebí zamezit kontaktu s fototoxickou látkou nebo vysadit fototoxicky působící lék, symptomaticky podle závažnosti a rozsahu reakce lokální kortikoidy, celkově antihistaminika, někdy i krátkodobě systémové kortikoidy. Pokud z nějakého důvodu nelze lék vysadit či zaměnit (např. vitální indikace), pacient musí být poučen o nutnosti vyhnout se slunečnímu záření a o nutnosti používat přípravky s vysokým UV protektivním faktorem (většinou SPF 50+). V případě perzistujících hyperpigmentací lze použít různé bělicí přípravky (lokální retinoly, kyselina kojová či azelaová nebo hydrochinon).

Prognóza: po přerušení působení fototoxického agens dochází k ústupu reakce, pozánětlivé hyperpigmentace mohou přetrvávat delší dobu

Fotoalergické reakce

Definice: reakce pozdní přecitlivělosti, která je vyvolána alergeny modifikovanými absorpcí fotonů. Projevují se pouze u osob senzibilizovaných na tyto fotoalergeny po expozici UV záření. Projevy se šíří do okolí a nežádka mohou postihnout i místa krytá před UV zářením.

Epidemiologie: přesná data nejsou známa, ale odhaduje se prevalence do 5 % dermatologických pacientů. Ve studiích z Evropy a USA je incidence fotoalergických reakcí u pacientů testovaných fotoepikutánními testy od 1,4 do 12 %.

Etiopatogeneze: jedná se o imunologickou reakci pozdního typu, proto je pro vznik tohoto typu reakce nutná předchozí senzibilizace a není důležitá koncentrace fotoalergenu. Fotoalergen absorbuje UV-A záření a dostává se do excitovaného stavu, posléze se naváže na bílkovinu těla vlastní – haptenu, který může být lokalizován v kůži nebo cirkuluje v krevním oběhu. Vzniká tak kom-



Obr. 7 Fotoalergická reakce

pletní alergen, na který vzniká imunologická reakce podobným mechanismem jako u klasické kontaktní alergie (indukční a elicitální fáze). Jiným mechanismem vzniku fotoalergenu by mohla být tvorba haptenu z prohaptenu pouze účinkem UV záření bez účasti bílkovinného nosiče. Nejčastější fotoalergeny jsou uvedeny v Tab. 2.

Klinický obraz: projevy se obvykle u senzibilizovaných osob manifestují za 24–48 hodin po expozici UV záření. Morfologicky nacházíme v akutním stadiu papuly, papulovezikuly často splyňující do větších infiltrovaných ložisek (Obr. 7). Někdy mohou mít projevy až urtikariální charakter. V chronickém stadiu dominují deskvamace a lichenifikace. Subjektivně pacienti pociťují v akutním stadiu svědění až pálení, v chronickém spíše jen svědění. Projevy nebývají tak ostře ohraničené jako u fytotoxické reakce a nežádka se mohou postupně hematogenně šířit i na místa primárně nevystavená UV záření. Většinou nebývá pozánětlivá hyperpigmentace jako u fototoxických reakcí.

Průběh a prognóza: symptomy odeznívají po odstranění kontaktu s fotoalergickým agens, resp. po vysazení léku. Kůže se hojí *ad integrum*, většinou nebývá podnětlivá hyperpigmentace jako u fototoxických reakcí. Diagnostika: velmi důležitá je anamnéza, včetně doby odstupu vzniku reakce od oslnění, trvání lézí, dále podrobná léková anamnéza, dotazy na lokální aplikaci léčiv, kosmetických přípravků, sunscreenů, pobyt na slunci. Klinický obraz s výskytem primárně zejména na oslněných partiích, projevy nebývají tak ostře ohraničené a mohou diseminovat. Laboratorně je nutno vyloučit jiné fotodermatózy (vyšetřit autoprotilátky, hladiny porfyriinů) a pro-

vést fotoepikutánní testy. Výjimečně je zapotřebí i provedení biopsie s histologickým, event. přímým imunofluorescenčním vyšetřením. K hodnocení stupně fotosenzitivity je možno v některých případech indikovat fototesty, resp. biodózu.

Diferenciální diagnostika: k odlišení od fototoxické reakce pomůže klinický obraz s neostrým ohraničením lézí a někdy i charakter fotosenzibilizátoru, dále je někdy nutno vyloučit alergickou kontaktní dermatitidu včetně aerogenní kontaktní dermatitidy, lékový exantém či atopickou dermatitidu nebo diseminovaný mikrobiální ekzém. Vzácněji ostatní fotodermatózy (tzv. idiopatické či autoimunitní), případně porfyrie.

Terapie: kauzálně je zapotřebí zamezit kontaktu s fotoalergenem (ať už lokálním či systémově podávaným), symptomaticky podle závažnosti a rozsahu reakce léčíme lokálními kortikoidy, celkově antihistaminiky, někdy jsou zapotřebí i systémové kortikoidy. Pokud z nějakého důvodu nelze lék vysadit nebo zaměnit (např. vitální indikace), pacient musí být poučen o nutnosti vyhnout se slunečnímu záření a o nutnosti používat přípravky s vysokým UV protektivním faktorem (většinou SPF 50+). Někteří doporučují i fotodesenzibilizaci.

Prognóza: po eliminaci působení fotoalergenu dochází k ústupu reakce, kůže se hojí *ad integrum*, většinou nebývá pozánětlivá hyperpigmentace jako u fototoxických reakcí.

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

Literatura

1. ELMETS, CA., CALLA, C., XU, H. *Photoimmunology*. *Dermatol Clin*, 2014, 32, p. 277–vii. Published online 2014 May 5. doi: 10.1016/j.det.2014.03.005.
2. CHOI, D., KANNAN, S., LIM, HW. *Evaluation of patients with photodermatoses*. *Dermatol Clin*, 2014, 32, p. 267–275. doi: 10.1016/j.det.2014.03.006. Epub 2014 May 5.
3. KUTLUBAY, Z., SEVIM, A., ENGIN, B., TÜZÜN, Y. *Photodermatoses, including phototoxic and photallergic reactions (internal and external)*. *Clin Dermatol*, 2014, 32, p. 73–79. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.027.
4. MALINA, L. *Fotodermatózy*. Praha: Maxdorf, 1999, s. 12–10.
5. SANTORO, FA., LIM, HW. *Update on photodermatoses*. *Semin Cutan Med Surg*, 2011, 30, p. 229–238. doi: 10.1016/j.sder.2011.07.007.

MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D.

e-mail: necas@fnusa.cz

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

Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

a získajte jako dárek

voucher v hodnotě 500 Kč
na konzumaci do restaurací
COLOSEUM



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



Neváhejte!
Tato nabídka
platí jen do
22. 2. 2018

Předplatné
časopisu na rok
za **399 Kč**



Předplatte si bezpečně e-mallem

na e-mailovou schránku mf@send.cz,
uveďte své jméno a doručovací adresu.
Do předmětu napište kód MF CDVO417.
Předplatit si můžete také on-line na našich stránkách
www.mf.cz



Volejte zdarma 225 985 225

Jednoduše zavolejte své osobní údaje
a info o požadovaném předplatném a periodiku.
Uveďte kód MF CDVO417

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhrazuje právo na zastání 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 produkuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a. s. nezdělá, že brá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel potvrzuje, že s tímto 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 zastání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tiskových 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 kdykoliv 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 podnikatelem může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na www.mf.cz



Porfyrie

Sečníková Z.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 4, s. 222–227

SOUHRN

Porfyrie jsou skupinou převážně vrozených metabolických onemocnění s porušenou syntézou hemu. Následkem je kumulace porfyrinů ve tkáních, čehož lze využít v diagnostice onemocnění. Nejčastějším typem je tzv. neakutní porphyria cutanea tarda, kde jsou přítomny charakteristické kožní změny.

KLÍČOVÁ SLOVA

porfyrie • metabolismus hemu • fotosenzitivita

SUMMARY

Secnikova, Z. Porphyria

Porphyria is a group of mostly congenital metabolic diseases characterised by dysfunctional heme synthesis. This leads to porphyrins accumulating inside tissues, which can be used for diagnostic purposes. The most common type is the so-called non-acute porphyria cutanea tarda, characteristic by cutaneous changes.

KEY WORDS

porphyria • heme metabolism • photosensitivity

DEFINICE

Porfyrie jsou skupinou metabolických onemocnění způsobených porušenou biosyntézou hemu na různých stupních

s následnou kumulací porfyrinů nebo jejich prekurzorů ve tkáních. Onemocnění doprovází zvýšená koncentrace porfyrinů v plasmě nebo v erytrocytech a jejich zvýšené vylučování močí a ve stolici. Porfyriny mají schopnost absorbovat viditelné světlo a jejich hromadění v těle vede kromě jiných symptomů ke vzniku fotosenzitivitu. Jedná se o vzácná, převážně vrozená onemocnění.

HISTORIE

V roce 1874 Schultz poprvé popsal pacienta s anamnézou kožní fotosenzitivitu doprovázenou vylučováním moči barvy červeného vína a jeho kožní nález označil jako pemfigus leprosus. Následně Baumstark detekoval močové pigmenty, které pojmenoval „urorubrohaematin“ a „urofuscohaematin“. V roce 1911 založil Günther první klasifikaci porfyrinů a definoval je jako dědičné metabolické poruchy charakterizované zvýšeným vylučováním porfyrinů. Rozlišoval dvě základní formy – akutní hematoporfyrin charakterizovanou neuroviscerálními záchvaty bez kožních lézí – a hematoporfyrin vrozenou a chronickou, které byly doprovázeny kožními projevy v místech oslnění. V roce 1937 byly zavedeny výrazy „akutní intermitentní porfyrie“ a „porphyria cutanea tarda“. Během 50. a 60. let minulého století byly popsány další typy porfyrinů (porfyria variegata, hereditární koproporfyrin, erythropoetická protoporfyrin a porfyrie z deficitu dehydratázy kyseliny δ-aminolevulinové)

a nakonec v roce 2008 byla poprvé popsána X-vázaná dominantní protoporfyrin. Lidé trpící porfyrií byli v minulosti pravděpodobně považováni za upíry (upíří nemoc). S touto teorií přišel v roce 1985 lékař David Dolphin. V historii se objevilo i několik známých postav, u kterých mají vědci podezření, že porfyrií trpěli. Jednou z nich je například anglický král Jiří III, u kterého se objevovaly časté bolesti břicha, exantém, červená moč a taktéž psychotické příznaky. Podle některých historiků Anglie prohrála bitvu o nezávislost s USA kvůli zmateným rozkazům Jiřího III. vydávaným během psychických atak způsobených tímto onemocněním. Během období 1955–1959 přibližně 4000 lidí v Anatolii (Turecko) vyvinulo porfyrii po požití hexachlorbenzenu – fungicidu, který byl přidán k sazenicím pšenice.

EPIDEMIOLOGIE

Porfyrie jsou vzácné metabolické poruchy postihující všechny rasy a obě pohlaví. Zatímco některé formy se objevují v dětství, jiné varianty se obvykle neobjevují až do období puberty nebo dospělosti. Kombinovaná prevalence akutních porfyrinů je přibližně 5/100 000. Porphyria cutanea tarda (PCT) je nejčastějším typem tzv. neakutní porfyrie, s prevalencí ve světě asi 1/10 000. Výskyt PCT se v České republice odhaduje na 1/5000 obyvatel, tedy podstatně více než v jiných zemích, což je pravděpodobně dáno častým abúzem alkoholu. Vyšší incidenci lze taktéž nalézt

Tab. 1 Porfyrie s možným kožním postižením a jejich vybrané charakteristiky

Porfyrie	Enzymový defekt	Dědičnost	Prevalence	Manifestace
porphyria cutanea tarda	uroporfyrinogen-dekarboxyláza	AD	1/5000–1/10 000	3.–4. decennium, vzácně před pubertou
erythropoetická protoporfyrin	ferrochelataza	AD (vzácně AR)	1/50 000–70 000	časné dětství (1.–4. rok)
kongenitální erythropoetická porfyrie	uroporfyrinogen-III-syntáza	AR	1/1 000 000	v dětství
X-vázaná dominantní protoporfyrin	ALA-syntáza (ALAS2)	XD	< 1/1 000 000	časné dětství
porphyria variegata*	protoporfyrinogen-oxidáza	AD	3/1 000 000	2.–3. decennium
hereditární koproporfyrin*	koproporfyrinogen-oxidáza	AD	2/1 000 000	velmi vzácný typ

*kromě kožních příznaků je přítomné i systémové postižení



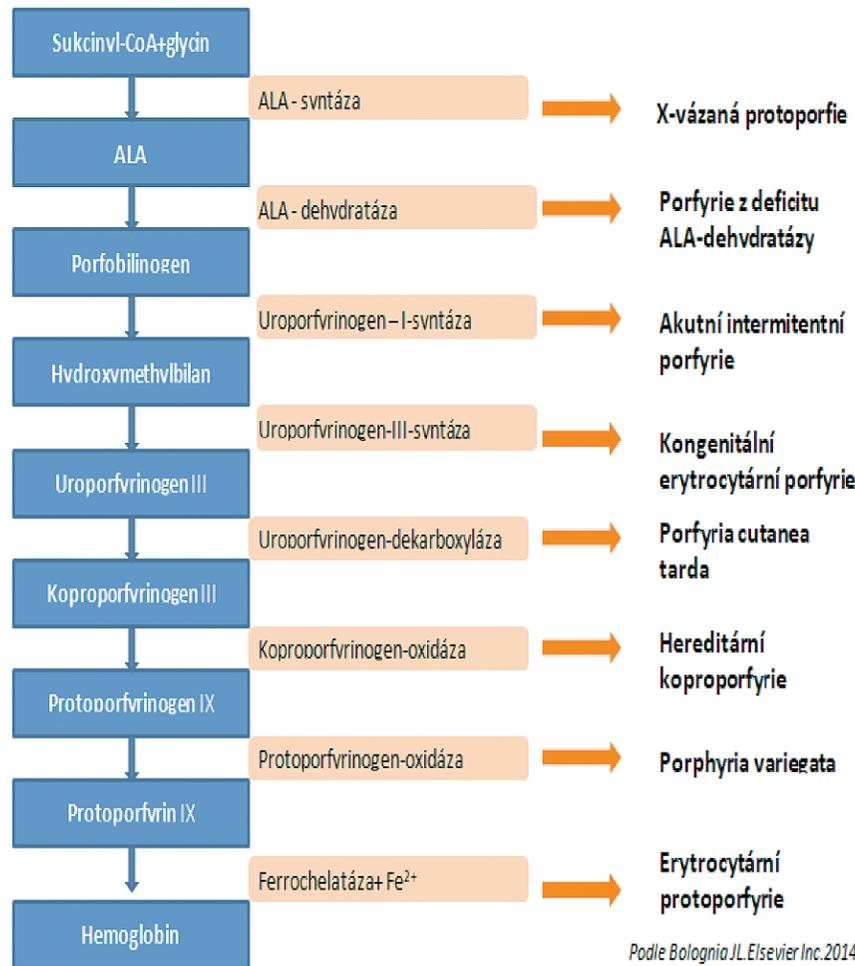
v oblastech s vysokým výskytem infekce hepatitidy C, například ve Středomoří. Nejčastější akutní porfyrie, akutní intermitentní porfyrie (AIM, **švédská porfyrie**) má prevalenci přibližně 1/20 000 a výskyt nejčastější erythropoetické porfyrie – erythropoetické protoporfyrie (EPP) – se odhaduje na 1/50 000–75 000. Kongenitální erythropoetická porfyrie (KEP) je extrémně vzácná s odhadovanou prevalencí 1/1 000 000 nebo méně. Jednotlivé typy porfyrií s kožním postižením a jejich charakteristiky shrnuje Tab. 1.

ETIOPATOGENEZE

Přibližně 85 % syntézy hemu se odehrává v erythrocytech v kostní dřeni a větší část zbytku v hepatocytech. Kromě získané formy PCT patří porfyrie obecně mezi dominantně dědičná onemocnění s výjimkou KEP, která má recesivní charakter. Mutace v kterémkoli z genů kódujících enzymy v biosyntetické dráze hemu mo-

hou vést k patologické akumulaci a měřitelnému vylučování porfyrinů a/nebo jejich prekurzorů v různém biologickém materiálu. Dosud bylo popsáno celkem 8 typů porfyrií, kde každá je způsobená jinou enzymatickou poruchou (Obr. 1). Symptomy u porfyrií jsou způsobeny buď nedostatkem příslušného metabolického produktu, nebo hromaděním produktu před enzymovým blokem. Klinické projevy závisí na stupni, kde nastane enzymatická vada. Pokud je enzymatická porucha v počátečních krocích metabolické kaskády syntézy hemu, hromadí se časné metabolické meziproducty (kyselina aminolevulová /ALA/ a porfobilinogen /PBG/), které souvisejí především s neurologickými příznaky. Přesná biochemická podstata těchto obtíží nebyla dosud zjištěna, ale bude mít pravděpodobně souvislost právě se zvýšenou koncentrací ALA a PBG v organismu a s nedostatkem hemu. Důsledkem jsou neuropatie, bolestivost v břišní krajině, zvýšená aktivita sympa-

tiku a neuropsychické problémy (neklid, psychotické stavy). U těžkých forem se může manifestovat epilepsie. Pokud se enzymový defekt vyskytne v konečné fázi hemosyntézy, dochází ke kožním změnám na osluněných místech v důsledku akumulace porfyrinových derivátů v kůži. V těchto případech je klíčovým mechanismem fotosenzitizace, které se účastní celá řada faktorů a různých mediátorů. Nahromaděné porfyryny se chovají jako fotosenzibilizátory, respektive chromofory, které jsou schopny absorbovat energii o odpovídající vlnové délce a následně tuto energii využít k různým pochodům odehrávajícím se v místě jejich působení. Hematoporfyryny jsou schopny absorbovat viditelné světlo s maximem při vlnové délce 400–410 nm. Za účasti UV záření dochází u pacienta s porfyrií k tzv. fotodynamickému jevu – molekuly fotosenzibilizující látky (porfyrinu) aktivované viditelným světlem excitují kyslík do reaktivního stavu. Dochází k tvorbě vysoce reaktivních kyslíkových radikálů, které poškozují tkáň jak přímo, tak nepřímo – aktivací komplementu, degranulací žírných buněk a metaloproteináz v dermální matrix. Tato fototoxická reakce vyvolává lýzu buněk v superficiální dermis a vede k tvorbě puchýřů a jizev. Fakt, že některé porfyrie postihují určité orgány více než ostatní, souvisí pravděpodobně s tím, že koncentrace metabolitů způsobující konkrétní poškození (ALA, PBG, specifické porfyryny a jejich deriváty, nedostatek hemu) se mohou v různých orgánech výrazně lišit v závislosti na aktivitě enzymů metabolismu hemu. Porphyria cutanea tarda zahrnuje kromě familiárních poruch syntézy hemu taktéž formy získané, přibližně v 80 % případů. Tito pacienti sice nemají mutaci v genu pro uroporfyrinogendekarboxylázu (UROD), ale mohou mít jinak geneticky určenou náchylnost k inhibici tohoto enzymu. Spouštěčem onemocnění může být expozice aromatickým uhlovodíkům, etanolu, estrogenům, přítomnost hepatocelulárního karcinomu s nadprodukcí porfyrinů nebo infekce virem hepatitidy či HIV. Zvýšený oxidační stres spojený se všemi těmito faktory navíc snižuje jaterní expresi genu pro hepcidin, který je důležitým regulátorem absorpce a metabolismu železa. Následkem jeho snížené aktivity může docházet ke zvýšené absorpci železa, které následně usnadňuje tvorbu kyslíkových radikálů a potencuje tvorbu porfyrinů. Léčba redukcí železa může vést ke klinickým i biochemickým remisím onemocnění, a naopak zvýšený pool železa může vést k symptomatické recidivě.



Obr. 1 Intermediáty, enzymy a regulace v biosyntéze hemu a příslušné typy porfyrií



KLINICKÝ OBRAZ

PORPHYRIA CUTANEA TARDA (PCT)

PCT je nejčastějším typem porfyrie s kožním postižením. Rozlišujeme její tři základní typy, podle některých autorů se zvlášť klasifikuje čtvrtý typ, toxická neboli symptomatická PCT. U I. typu (sporadická PCT, 80 % případů) dochází vlivem různých toxinů k inhibici dosud normálně funkčního UROD enzymu v jaterní tkáni. V případě familiární PCT (II. typ, 20 % případů) se jedná o autosomálně dominantně dědičný enzymový defekt, který je spojený s mutací genu kódujícího UROD ve všech buňkách. Homozygotní forma je příčinou duální, velmi vzácné hepatoerythropoetické porfyrie. K manifestaci porfyrie dochází při poklesu aktivity enzymu pod cca 75 %. Typ III je velmi vzácný dědičný enzymový defekt lokalizovaný pouze v hepatocytech. Typ IV (toxická, symptomatická PCT) je forma získané porfyrie, kde UROD inhibují halogenované aromatické uhlovodíky, typicky u pracovníků s herbicidy. Klinická manifestace získané formy se objevuje typicky v 3.-4. dekádě, vzácně před pubertou. V případě postižení

obou alel pro UROD příznaky nastupují již v dětství a jsou závažnější. PCT postihuje obě pohlaví, v minulosti se uváděla větší prevalence u mužů, v poslední době je poměr mezi pohlavími přibližně stejný. Klíčovým mechanismem, který se uplatňuje při vzniku kožních symptomů, je fotosenzitivita. Nejčastější kožní projevy PCT zahrnují zvýšenou fragilitu kůže, tvorbu erozí a puchýřů predilekčně na osluněné kůži (dorsa rukou, obličeje, šíje) s progresí do vzniku bolestivých vředů, milii nebo jizev s posuny pigmentace ve smyslu hypo- a hyperpigmentací, někdy imitující chloasma. Jiné časté příznaky PCT zahrnují hypertrichózu, jizvici alopecii a sklerodermiformní plaky (pseudosklerodermie), které se mohou dále komplikovat tvorbou dystrofických kalcifikací. Moč pacienta s PCT má typicky barvu portského vína nebo čaje, což je způsobeno přítomností porfyrinových pigmentů.

ERYTROPOETICKÁ PROTOPORFYRIE (EPP)

Klinicky se EPP vyznačuje zejména kožní fotosenzitivitou, která se projevuje v raném dětství. Symptomy zahrnují inten-

zivní pálení a pruritus na částech těla exponovaných slunci s následným rozvojem erytému, edému, petechií a tvorbou voskovitých jizev. Kožní příznaky se mohou objevit během několika minut po expozici, často začínají brzy na jaře, pokračují během léta a snižují se s příchodem podzimu a zimy. Pacienti trpící EPP často uvádějí, že jediným způsobem, jak zmírnit pocity pálení a píchání, je ochlazení postižené kůže pod studenou vodou.

KONGENITÁLNÍ ERYTROPOETICKÁ PORFYRIE (KEP, GÜNTEROVA PORFYRIE)

Tato vzácná závažná forma porfyrie je charakteristická rozvojem kožních příznaků během dětství predilekčně v místech oslunění a symptomatologie zahrnuje erytém, tvorbu bul a erozí, jizvení s posunem pigmentace. Jizvení může být mutilující a způsobovat deformity končetin. Charakteristická bývá erytrodontie (růžové fluoreskující zuby), červená barva moče přítomná již u novorozenců, hemolytická anémie a hepatosplenomegalie.

X-VÁZANÁ DOMINANTNÍ PROTOPORFYRIE

Porfyrie způsobená defektem v enzymu ALAS2 je klinicky nerozlišitelná od EPP, avšak častější bývá závažnější postižení jater. Taktéž biochemický profil tohoto onemocnění demonstruje v porovnání s EPP vyšší celkové hladiny protoporfyrinů v erytrocytech.

PORPHYRIA VARIEGATA (PV)

Kožní příznaky u této formy porfyrie jsou podobné jako u PCT, navíc se vyskytuje systémové postižení podobné akutní intermitentní porfyrii, viz níže.

DALŠÍ PORFYRIE BEZ DOMINUJÍCÍCH KOŽNÍCH PŘÍZNAKŮ

Nejčastějším typem akutní porfyrie bez kožní manifestace je akutní intermitentní porfyrie (AIP). Příznaky, které mohou akutní ataku AIP doprovázet, zahrnují abdominální bolest, zvracení, zácpu, bolest hlavy, parézy, plégie, hypertenze, hysterii, epilepsii nebo tachykardii. Spouštěčem záchvatu bývá nejčastěji fyzická zátěž, stres, infekce, operační zákrok nebo hladovění. Tyto ataky trvají obvykle několik dnů, mohou být sporadické nebo i relativně časté (1x měsíčně). Záchvaty s podobnou symptomatologií se objevují taktéž u porphyria variegata, kde se mohou kombinovat s kožní symptomatologií. Velmi vzácným typem porfyrie je porfyrie z deficitu ALA-dehydratázy, u které se vyskytují

Tab. 2 Klasifikace porfyrií

Porfyrie – podle kožního postižení	
s kožním postižením	bez kožního postižení
porphyria cutanea tarda	akutní intermitentní porfyrie
erythropoetická protoporfyrie	porfyrie z deficitu ALA-dehydratázy
kongenitální erythropoetická porfyrie	
X-vázaná dominantní protoporfyrie	
porphyria variegata*	
hereditární koproporfyrie*	
Porfyrie – podle závažnosti neurologických příznaků	
akutní	neakutní
akutní intermitentní porfyrie	porphyria cutanea tarda
porphyria variegata	erythropoetická protoporfyrie
hereditární koproporfyrie	kongenitální erythropoetická porfyrie
porfyrie z deficitu ALA-dehydratázy	X-vázaná dominantní protoporfyrie
Porfyrie – podle lokalizace enzymové poruchy	
erythropoetické	hepatální
erythropoetická protoporfyrie	akutní intermitentní porfyrie
kongenitální erythropoetická porfyrie	porphyria cutanea tarda
X-vázaná dominantní protoporfyrie	hereditární koproporfyrie
	porphyria variegata
	porfyrie z deficitu ALA-dehydratázy

*kožní postižení není dominantní



pouze neurologické symptomy, vzhledem k tomu, že enzymopatie se objevuje v rané fázi hemosyntézy a nedochází k tvorbě fotosenzibilizujících látek.

PSEUDOPORFYRIE

Pseudoporfyrie (pseudo-PCT, bulózní dermatóza dialyzovaných) je stav charakteristický přítomností kožních příznaků podobných těm u PCT, ale bez narušení metabolismu hemu a bez elevace koncentrací porfyrinů v organismu. Pseudoporfyrie se běžně vyskytuje u pacientů s chronickou renální insuficiencí, u pacientů na hemodialýze (více než u pacientů s abdominální dialýzou), přičemž tento stav mohou navodit i některé léky s fototoxickým účinkem (tetracykliny, NSAID, diuretika, retinoidy, amiodaron a některá antimykotika). Některé podobné symptomy jako u porfyrií se mohou objevit u otravy olovem. Olovnaté kationty poškozují metabolismus hemu tím, že se kovalentní vazbou vážou na SH skupiny příslušných enzymů (např. ferrochelatáz), čímž dochází ke snížení jejich aktivity. To vede ke hromadění protoporfyrinů v erythrocytech a ke zvýšenému vylučování ALA a koproporfyrinů močí. Kromě těchto vy-

šetření lze samozřejmě stanovit plumbémií a exkrecí olova močí. Otrava olovem není častá, většinou se jedná o profesionální expozici tomuto těžkému kovu.

KLASIFIKACE A VARIANTY

Porfyrie lze klasifikovat z více hledisek. Historicky jsou porfyrie podle místa enzymového defektu děleny na formy erytropoetické a jaterní. Z klinického pohledu je vhodnější klasifikovat porfyrie do akutních a neakutních forem, čímž se zdůrazňuje přítomnost nebo absence potenciálně život ohrožujících akutních neurologických záchvatů. Z pohledu dermatologa mohou být porfyrie dále klasifikovány na formy s kožním postižením a bez kožních příznaků (Tab. 2).

PRŮBĚH

Průběh onemocnění je chronický s obdobím remisí a opětovných vzplanutí nemoci. V případě kožních (neakutních) porfyrií závažnost kožních symptomů ovlivňuje zejména expozice UV záření, která průběh nemoci zhoršuje. Další limitací pacientů s PCT je manuální práce a každodenní činnosti, které mohou potencovat fragilitu kůže. Eroze bývají bo-

lestivé, mohou se sekundárně infikovat, což komplikuje už i tak zdlouhavé hojení. EPP i KEP jsou perzistentní, bolestivá a sociálně velmi omezující onemocnění, která výrazně ovlivňují kvalitu života pacientů.

VYŠETŘENÍ

Diagnóza přesného typu porfyrie je výsledkem posouzení klinického obrazu pacienta, rodinné anamnézy a především výsledků laboratorních testů. Porfyriny a jejich prekurzory mohou být stanovovány příslušnými testy v erythrocytech, plasmě, moči a ve stolici, v buňkách lze dále měřit aktivitu příslušného enzymu nebo využít genetických metod a stanovit přesnou mutaci DNA. Porfyriny jsou citlivé na teplo a světlo, materiál je potřeba uskladňovat do nádoby obalené alobalem a uchovávat v chladu. V případě neuroviscerálních symptomů a podezření na akutní porfyrii je metodou volby stanovení porfyrinových prekurzorů (ALA a PBG) a celkových porfyrinů v moči. Vylučování ALA a PBG močí je výrazně zvýšené během atak akutní intermitentní porfyrie, ale může být zvýšené taktéž u hereditární koproporfyrie a porphyria variegata. U hereditární koproporfyrie je dále charakteristický nález ve sto-

Tab. 3 Laboratorní nálezy u jednotlivých typů porfyrií

Laboratorní nález u porfyrií										
Vzorek	Moč			Stolice			Erythrocyty			Sérum
metabolit porfyrie	ALA	PBG	UROP	UROP	KOPRO	PP	UROP	KOPRO	PP	
PCT	N	N	↑↑↑	↑	ISOKOP	↑	N	N	N	↑UROP
EPP	N	N	N	N	↑	↑↑↑	N	N/↑	↑↑↑	↑PP
KEP	N	N	↑↑↑	↑	↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑UROP ↑KOPRO
HEP	N	N	↑	N	↑	N/↑	N	↑	↑↑↑	↑UROP
XP	N	N	N	NA	NA	NA	NA	NA	↑↑↑	↑PP
AIM	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	N/↑	N/↑	N/↑	N	N	N	N
PV	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	N	N/↑	↑↑↑	N	N	N	
HKP	N/↑	N/↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	N/↑	N	N	N	
PDAD	↑↑	N	↑	N	↑	↑	N	N	↑	↑ALA ↑KOPRO ↑PP

Podle Bologna JL. Dermatology, Elsevier 2012.

ALA - kyselina aminolevulová, PBG - porfobilinogen, UROP - uroporfyryny, KOPRO - koproporfyryn, ISOKOP - izokoproporfyryn, PP - protoporfyryn, N - normální koncentrace, NA - není dostupné, PCT - porphyria cutanea tarda, EPP - erythrocytární protoporfyrie, KEP - kongenitální erytropoetická porfyrie, HEP - hepatoerythropoetická porfyrie, XP - X-vázaná protoporfyrie, AIM - akutní intermitentní porfyrie, PV - porphyria variegata, HKP - hereditární koproporfyrie, PDAD - porfyrie z deficitu ALA-dehydratázy



lici, kde bývá patrná elevace koproporfyriu III, u pacientů s porphyria variegata zas nalezneme zvýšenou koncentraci protoporfyriu. Zvýšená koncentrace ALA a koproporfyriu III v moči bez elevace PBC jsou typické pro porfyrii s deficitem ALA - dehydratázy. Normální koncentrace ALA, PBC a celkových porfyriu vylučuje všechny akutní porfyrie a podporuje přítomnost jedné z neakutních (kožních) porfyrií. Hladiny celkových porfyriu v plasmě jsou zvýšeny prakticky u všech pacientů s kožními lézemi. U PCT bývá taktéž přítomna elevace koncentrace celkových porfyriu v moči při 24hodinovém sběru a rovněž tak celkových porfyriu ve stolici. Pro pacienty s EPP je typická elevace protoporfyriu v erythrocytech a ve stolici. Jednotlivé laboratorní nálezy u různých typů porfyrií shrnuje Tab. 3. Histopatologické vyšetření je v případech porfyrií doplňující a nemá pro porfyrie zásadní patognomický význam. U některých typů nemoci byly popsány přesné mutace v genech enzymů, které jsou za konkrétní poruchu zodpovědné, což umožňuje definitivní potvrzení diagnózy i prenatalní diagnostiku.

DIAGNOSTIKA V BODECH

1. Anamnéza
2. Laboratorní vyšetření
3. Histopatologické vyšetření
4. Genetické vyšetření

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostiku jednotlivých typů porfyrií s kožní manifestací shrnuje Tab. 4.

TERAPIE

PORPHYRIA CUTANEA TARDA

Terapie PCT zahrnuje více možností. Léčebná flebotomie snižuje zásobu železa, čímž napomáhá syntéze hemu, která je

narušena inhibicí UROD mediované železem. Cílem léčby je snížit sérovou koncentraci feritinu na spodní referenční mez. Flebotomie se provádějí v intervalech 2x týdně až cca každé 2-3 týdny v závislosti na toleranci pacienta a tak, aby u pacienta nedošlo k anémii. Chelatace s desferrioxaminem je alternativním prostředkem pro mobilizaci železa, pokud není flebotomie úspěšná. U pacientů s PCT, kteří jsou anemičtí v důsledku jiných chronických onemocnění (např. selhání ledvin, HIV infekce), lze pro stimulaci erythropoézy použít lidský rekombinantní erythropoetin, který může zvýšit cirkulující hmotnost erytrocytů do takové míry, že umožňuje provádět terapeutické flebotomie v rozumných objemech a intervalech. Léčba případné hepatitidy C se jeví efektivnější až po snížení jaterní siderózy. U pacientů, u kterých flebotomie není vhodná nebo je kontraindikována, nebo u pacientů s relativně mírným přetížením železa je metodou volby perorální léčba antimalariky - chlorochinem (125-250 mg 2x týdně) nebo hydroxychlorochinem (100-200 mg 2-3x týdně). Vyšší dávky mohou způsobit závažnou hepatotoxicitu. Dokonce i režimy s nízkými dávkami mohou příležitostně způsobit jaterní toxicitu, proto je indikováno pečlivé sledování těchto pacientů. Přechodně po zahájení léčby může dojít k mírné elevaci jaterních transamináz a porfyriu v moči, které se s léčbou postupně upraví. Nízké dávky antimalarik a flebotomie mohou být použity i souběžně k rychlejšímu dosažení klinické a biochemické remise. Během léčby by měly být sledovány koncentrace hemoglobinu, feritinu, porfyriu v plasmě a moči s cílem nastavení optimálních frekvencí flebotomií. Klinická remise může být oproti biochemické remisi opožděna až o několik týdnů. Důležitou součástí péče o pacienty je mezioborová spolupráce zahrnující kromě dermatologa hepatologa, hematologa, onkologa, eventuálně gynekologa.

ERYTROPOETICKÁ PROTOPORFYRIE

U protoporfyrie nekomplikované hepatobiliárním onemocněním je hlavním problémem celoživotní fotosenzitivita. Betakaroten může částečně snížit citlivost kůže na záření, ale nefunguje u všech pacientů. Indukce endogenního melaninu vystavením pokožky UVB záření nebo využití PUVA fototerapie může taktéž zvýšit odolnost vůči přirozenému slunečnímu záření. Novou terapeutickou možností schválenou pro léčbu EPP u dospělých pacientů je analog melanotropního hormonu - afamelanotid. Jeden implantát se aplikuje každé dva měsíce před očekávanou zvýšenou expozicí slunečnímu záření a během ní, např. od jara do časného podzimu. Součástí péče o pacienty s EPP by měla být suplementace vitamínem D, respektive pravidelné monitorování jeho koncentrací.

KONGENITÁLNÍ ERYTROPOETICKÁ PORFYRIE

Zcela zásadním opatřením je absolutní vyhýbání se slunečnímu záření. Účinky běžných opalovacích krémů jsou méně než uspokojivé, avšak mohou poskytnout určitou ochranu, pokud obsahují fyzikální filtry a jsou použity s dalšími prostředky ochrany před UV zářením a viditelným světlem. Perorální betakaroten byl použit s omezeným přínosem. Součástí lokální terapie je péče o spojivky zahrnující pravidelnou aplikaci zvlhčovacích prostředků. Kausální léčba KEP je možná pouze transplantací kostní dřeně.

X-VÁZANÁ DOMINANTNÍ PROTOPORFYRIE

Zatím neexistuje žádná specifická léčba u jedinců s X protoporfyrií. Vzhledem k tomu, že onemocnění je tak vzácné, v terapii se uplatňují podobné postupy jako u EPP.

PORFYRIE AKUTNÍ (BEZ DOMINANTNÍ KOŽNÍ MANIFESTACE)

Akutní porfyrický záchvat je potenciálně život ohrožující stav a vyžaduje promptní terapeutický zásah s hospitalizací pacienta. U skupiny tzv. akutních porfyrií je dermatologická péče vzhledem ke klinické dominanci jiných příznaků spíše doplňující. Pacienti s PV a HKP by se měli vyhýbat slunečnímu záření, nosit ochranný oděv a používat opalovací krémy se širokým ochranným spektrem. Flebotomie se jeví jako neúčinná metoda. Ačkoli lze předpokládat, že užívání antimalarik by mohlo zlepšovat kožní nálezy pacientů, jejich užívání se nedoporučuje, jelikož mohou být spouštěčem záchvatů.

Tab. 4 Diferenciální diagnostika nejčastějších porfyrií s kožním postižením

Porfyrie	Diferenciální diagnóza
porphyria cutanea tarda	polymorfní světlá erupce, fototoxická reakce, bulózní dermatitida, epidermolysis bullosa acquisita, jiné typy porfyrií, pseudoporfyrie
erythropoetická protoporfyrie	hydroa vacciniiforme, polymorfní světlá erupce, fototoxická dermatitida, xeroderma pigmentosum
kongenitální erythropoetická porfyrie	jiné typy porfyrií (zejména PV a HKP)
porphyria variegata	jako u PCT
hereditární koproporfyrie	jako u PCT



PREVENCE

Základním preventivním opatřením v případě kožních porfyrií je důsledná fotoprotekce sunscreensy (s obsahem oxidu zinečnatého nebo titaničitého) a oblečením. Pacienti s EPP a KEP by se měli zcela vyhýbat přímému slunečnímu záření a rovněž záření, které prochází sklem v domácnosti nebo v autě, eventuálně využít skla se speciálními filtry. Potraviny bohaté na železo, jako jsou červené maso, by měly být konzumovány v omezeném množství. Přiměřený denní přísun vitamínu C může zpomalit oxidační procesy v játrech. Manuální práce by měla být omezena, s cílem minimalizovat mechanické trauma, které způsobuje eroze a puchýře. U pacientů s porfyrií je důležité mít na paměti, že klíčovou molekulou v celé syntéze hemu je ALA-syntáza a že mnoho léčiv může zvyšovat aktivitu tohoto enzymu indukci cytochromu P450 v játrech. Zvýšená aktivita ALA-syntázy vede nepřímo i k tvorbě potenciálně nebezpečných prekurzorů hemu a podání některých léků může urychlit patologické projevy porfyrie (griseofulvin, vorikonazol, barbituráty, karbamazepin, metyldopa, valproát, estrogény aj.) nebo mít fototoxický účinek. Pacienti by se měli zdržet užívání alkoholu, užívání estrogenu a doplňování železa.

PROGNÓZA

Ve většině případů je prognóza PCT výborná s remisí vyskytující se během šesti měsíců od léčby po opakované flebotomii nebo léčbě nízkými dávkami antimalarik. Občas se objevují recidivy a lze je ošetřovat stejným způsobem. PCT byla dlouho spojována se zvýšeným rizikem rozvoje hepatocelulárního karcinomu, především u starších mužů – etyliků s cirhózou. Některé recentní studie potvrdily u pacientů s PCT přítomnost viru hepatitidy C, z čehož lze usuzovat, že alespoň u části pacientů s PCT může být důvodem rozvoje hepatocelulárního karcinomu taktéž chronická hepatitida C. Pro zvýšené riziko rozvoje karcinomu jater je doporučeno pravidelné ultrazvukové vyšetření jater a sledování koncentrací AFP v 6–12měsíčních intervalech. EPP má chronický průběh a není život ohrožující, pokud nedojde k jaternímu selhání. KEP je velmi vzácná a nejzávažnější forma porfyrie s kožním postižením, u které prognózu značně vylepšuje transplantace kostní dřeně.

LEGISLATIVA

Porfyrie nepodléhají žádným specifickým legislativním předpisům.

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

Literatura

1. BOLOGNIA, JL. *Dermatology*. 3rd edition, Elsevier, 2012.
2. MURRAY, K., BENDER, D., KENNELLY, P., et al. *Harperova ilustrovaná biochemie*. Galén, 2012.
3. FORAN, SE., ABEL, G. *Guide to the porphyrias. A historical and clinical perspective*. Am J Clin Pathol. 2003, 119, p. 86–93.
4. MURPHY, GM. *Diagnosis and management of the erythropoietic porphyrias*. Dermatol Ther. 2003, 16, p. 57–64.
5. FERNANDES, J., SAUDUBRAY, JM., BERGH, G., WALTER, J. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. Triton, 2008.
6. BISSELL, DM., ANDERSON, KE., BONKOVSKY, HL. *Porphyria*. N Engl J Med. 2017, p. 862–872.
7. BURNS, T., BREATHNACH, S., COX, N., GRIFFITHS, CH. *Rook's dermatology*. Blackwell Publishing Ltd. 2010, 59, 59.1–59.15.
8. VÍTEK L. *Diagnostika porfyrické nemoci*. FONS, 2008, 18, s. 52–55.
9. KUO, HC., HUANG, CC., CHU, CC., LEE, MJ., CHUANG, WL., WU, CL., et al. *Neurological complications of acute intermittent porphyria*. Eur Neurol. 2011, 66, p. 247–252.

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

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



Amyloidóza kůže

Sečnicková Z.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 4, s. 228–232

SOUHRN

Amyloidóza je progresivní, terapeuticky těžko ovlivnitelné onemocnění, pro které je charakteristické extracelulární ukládání amorfních proteinových hmot fibrilární struktury v různých tkáních včetně kůže.

KLÍČOVÁ SLOVA

fibrilární protein • histologický průkaz amyloidu • AL amyloidóza

SUMMARY

Sečnickova, Z. Skin amyloidosis

Amyloidosis is a progressive disease, which is difficult to affect therapeutically. It is characteristic by extracellular deposits of amorphous protein masses with a fibrillary structure in various tissues, including the skin

KEY WORDS

fibrillary protein • histological proof of amyloids • AL amyloidosis

DEFINICE

Amyloidóza je onemocnění, pro které je charakteristické extracelulární ukládání amorfních proteinových hmot fibrilární struktury v různých tkáních včetně kůže. Depozita jsou typicky barvitelná konžskou červení a vykazují žlutozelený dvojlom při pozorování v polarizovaném světle. Jedná se o progresivní stav, terapeuticky těžko ovlivnitelný. Kožní postižení se může objevit v rámci primární a sekundární kožní amyloidózy, nebo může být přítomno u některých systémových amyloidóz.

HISTORIE

Pojem „amyloid“ vznikl náhodně a jako první ho použil Virchow v roce 1854. Ve snaze prokázat škrobovou povahu depozit v corpora amylacea v mozku obarvil Virchow tento materiál jódem. Věřil, že látka je opravdu škrobovou nebo celulóza, protože po obarvení zmodrala. Zásadní přínos k histologickému průkazu amyloidu ve

tkáních znamenal rok 1922, kdy Hermann Bennhold zavedl do praxe barvení konžskou červení, které se používá dodnes. V roce 1928 Gutmann poprvé popsal pacienta s klinickými znaky kožní amyloidózy, zatímco Freudenthal v roce 1930 představil termín lichen amyloidosus. V 60. letech 20. století byl jako další charakteristický rys amyloidových depozit objeven zelený dichroismus.

EPIDEMIOLOGIE

Přesná epidemiologická data primárních kožních amyloidóz nejsou známa. Onemocnění má celosvětovou prevalenci, častěji se objevuje u pacientů s tmavším fototypem kůže a v zemích jihovýchodní Asie. Nejčastějším typem systémové amyloidózy je AL amyloidóza s odhadovanou incidencí 8,9/1 000 000. Medián věku manifestace onemocnění je 70 let, u lidí mladších 40 let je onemocnění vzácné.

ETIOPATOGENEZE

Hlavní složkou amyloidu je fibrilární protein, vedlejšími komponenty jsou tzv. P komponenta, apolipoproteiny a glykosaminoglykany. Amyloidové fibrily jsou dlouhé až 1 μm , tlusté 8–10 nm a je pro ně charakteristické uspořádání v β -strukturu skládaného listu. Každý typ amyloidózy (ať již systémové nebo lokalizované) má svůj specifický fibrilární prekurzor. V současnosti je známo 30 typů rozdílných fibrilárních proteinů, které mohou vést ke vzniku amyloidózy, ale pouze některé jsou asociovány s kožními projevy (Tab. 1). Prekurzorové proteiny jsou iniciálně rozpustné proteiny, které následně procházejí změnami vedoucími k jejich agregaci, polymeraci, tvorbě fibril a nakonec extracelulárnímu ukládání ve tkáních jako nerozpustný amyloid. Podmínkou vzniku amyloidu je narušený životní cyklus proteinu se vznikem abnormálního mezičlánku s β -strukturou skládaného listu, náchylného k fibrilaci. Proces, kterým se tato transformace uskutečňuje, je multifaktoriální a u různých typů amyloidóz se liší. Ke zvýšené koncentraci amyloidogenního proteinu může docházet kvůli

jeho nadprodukcii či nedostatečnému odbourávání. Samotné zvýšení koncentrace tohoto proteinu není ale pravděpodobně jediným etiopatogenetickým faktorem. Velmi důležitou roli sehrává zřejmě abnormální finální proteolýza amyloidogenního proteinu ve tkáních. Klíčovou roli v degradaci kritického proteinu sehrávají lysosomy, zejména makrofágů, jejichž nedostatečná činnost přispívá ke vzniku fibril. Amyloidová depozita se mohou ukládat do různých tkání či orgánů, ale ani u systémových amyloidóz není jejich distribuce rovnoměrná a některé orgány bývají postiženy častěji než jiné.

Přesná patogenese primární kožní amyloidózy není plně objasněna. Předpokládá se, že u amyloidóz keratinocytového původu dochází k zániku keratinocytu, který je v nekrotickém stavu vyloučen skrz bazální membránu do papilárního koria, kde se tonofibrily keratinu mění na fibrily amyloidu a v tomto stavu pak amyloid přetrvává, neboť je obtížně fagocytován. Jednoznačná příčina této transformace není podrobně objasněna. Jako možné etiologické faktory jsou zvažovány dlouhodobé tření, genetická predispozice, virus Epstein-Barr nebo environmentální faktory. Difúzní uspořádání amyloidu se klinicky manifestuje jako síťovité plošné pigmentace (makulární amyloidóza), v případě fokálního uspořádání jsou na kůži přítomny nahnědlé papuly (lichen amyloidosus). Amyloidózy AL pocházejí z monoklonální proliferace plazmocytů spojené se zvýšením hladiny imunoglobulinu v séru. Z jejich lehkých řetězců vzniká amyloid L, který se ukládá v různých tkáních, především kolem cév, a ve 30–40 % taktéž v kůži. AL amyloidóza je nejčastěji spojena s mnohočetným myelomem, dále se vyskytuje u řady dalších onemocnění, např. u Waldenströmovy makroglobulinémie, chronické lymfatické leukémie nebo u non-hodgkinských lymfomů. U amyloidóz spojených s amyloidem A jsou východiskem patogenese chronické záněty, které vedou ke zvýšení produkce „sérum amyloid A-related proteinu“ – jednoho z proteinů akutní fáze. Ten se v séru za účasti makrofágů odbourává na amyloid A. Při jeho vysoké hladině dochází



Tab. 1 Vybrané typy amyloidóz, amyloidové proteiny a jejich prekurzory

I. Amyloidózy s kožním postižením			
Amyloidový protein	Prekurzor	Forma	Postižení
Aker	keratin	lokalizovaná	lichen amyloidosus makulární amyloidóza amyloidosis cutis dyschromica
AL	lehké IgG řetězce	lokalizovaná	nodulární amyloidóza
AL	lehké IgG řetězce	systémová lokalizovaná	primární amyloidóza amyloidóza sdružená s myelomem
AA*	sérový amyloid A	systémová	sekundární systémová amyloidóza Muckle-Wellsův syndrom familiární středozevní horečka
A β_2 M*	β_2 -mikroglobulin	systémová	chronická dialýza
ATTR*	transthyretin	systémová	familiární amyloidová polyneuropatie
II. Amyloidózy bez postižení kůže			
Amyloidový protein	Prekurzor	Forma	Postižení
A β	β protein	lokalizovaná	Alzheimerova choroba
AGel	gelsolin	systémová	finská hereditární amyloidóza
ACal	(pro)kalcitonin	lokalizovaná	u nádorů štítné žlázy
AApoA I	apolipoprotein A-I	systémová	ledviny, játra, srdce

*kožní příznaky se mohou v ojedinělých případech objevit, ale dominuje postižení jiných orgánů

k ukládání kolem cév v různých tkáních. Mezi nejčastější primární onemocnění, která se mohou komplikovat rozvojem AA amyloidózy, patří revmatoidní artritida, ankylozující spondylartritida, idiopatická juvenilní artritida, těžká psoriáza, nespecifické střevní záněty nebo dekubity. Samostatnou skupinu tvoří hereditární amyloidózy, u kterých dochází k mutaci v genu pro vlastní amyloidový prekurzor. Výsledkem této mutace je syntéza abnormálního proteinu, který pak obtížně podléhá proteolýze.

KLINICKÝ OBRAZ

PRIMÁRNÍ KOŽNÍ AMYLOIDÓZY

Tento typ amyloidózy postihuje primárně kůži bez systémového postižení. Celkové příznaky obvykle absentují, nejčastějším subjektivním příznakem je pruritus. Právě svědění a chronické škrábání může potencionovat tvorbu a ukládání amyloidu. Z terapeutického hlediska je proto velmi důležitá eliminace pruritu. **Lichen amyloidosus** se nejčastěji manifestuje mnohočetnými drobnými, 2-4 mm velkými hyperkeratocytickými papulemi predilekčně v oblasti bérců s možnou progresí na oblast ste-

hen, hýždí nebo nártů. Anatomické lokalizace projevů obvykle korelují s oblastmi, které jsou dostupné škrábání nebo tření. Papuly jsou často hyperpigmentované, někdy mohou vytvářet rozsáhlejší hypertrofické plochy. Vzácně se mohou objevit buly. Subjektivně je popisováno svědění. Lichen amyloidosus může být součástí tzv. Sipplova syndromu - triáda medulární karcinom štítné žlázy, feochromocytom a hyperparatyreóza. **Makulární amyloidóza** se obvykle klinicky manifestuje solitárními

nebo několika hyperpigmentovanými makulami, typicky interskapulárně, které jsou subjektivně asymptomatické nebo mírně svědí. Příznaky nastupují v časně dospělosti a perzistují léta. Jako **bifázická amyloidóza** se označuje kombinace forem lichen amyloidosus a makulární amyloidózy. **Nodulární amyloidóza** je charakteristická přítomností jednoho nebo více nodulů na trupu, hýždích, končetinách či genitálu, přičemž se nedají odlišit od nodulů u systémové amyloidózy.

Tab. 2 Kožní a slizniční změny u AL amyloidózy

Kožní a slizniční změny	Charakteristika
změny na jazyku	makroglosie, suchý a vyhlazený jazyk
petechie a ekchymózy	v oblasti jemné kůže (víčka, krk, axily, třísla, genitál)
purpura	na víčkách, periorálně s maximem změn po kašlání, zvracení, nebo defekaci
papuly	voskovité, hladké, lesklé, v oblasti jemné kůže a v dutině ústní
noduly	perianálně, na vulvě
alopecie	
xerostomie	



Tab. 3 Kožní změny u hereditárních amyloidóz

Hereditární amyloidóza	Kožní a slizniční změny	Další příznaky
familiární středomořská horečka	urtikarie, vaskulitida	bolesti břicha, peritonitida, bolest kloubů, pleuritida, perikarditida, myalgie, horečka
Muckle-Wellsův syndrom	urtikarie, trofické vředy	senzorická neurální hluchota, třesavka, bolesti kloubů, horečka
familiární amyloidová polyneuropatie	poruchy pocení, xeroftalmie, xerostomie, petechie	bolesti, parestézie, ortostatická hypotenze, synkopy, dušnost, palpitate, nauzea, anorexie, úbytek hmotnosti

Nodus má typicky voskově nažloutlou barvu, mohou být přítomny hemoragie nebo ulcerace. Nález může být dlouho asymptomatický a mít benigní průběh, ale na rozdíl od předchozích jednotek v 1-7 % případů tento stav může progredovat do paraproteinémie a systémového postižení; z toho důvodu vyžadují pacienti dlouhodobé sledování. Ojedinelé byly popsány případy asociace nodulární amyloidózy se Sjögrenovým syndromem. Mezi vzácné varianty primární kožní amyloidózy patří **poikilodermická kožní amyloidóza (PCA)** a amyloidosis cutis dyschromica. Existují nejméně dvě klinické formy poikilodermické kožní amyloidózy – běžný typ a PCA syndrom. PCA syndrom zahrnuje kožní projevy připomínající poikilodermii, které se mohou objevit na počátku života a lichenoidní papuly, často spojené s citlivostí na světlo, někdy s palmoplantární keratózou a tvorbou puchýřů. Většina projevů byla popsána na končetinách, ovšem postižení trupu bylo zaznamenáno také. **Amyloidosis cutis dyschromica** je vzácná sporadická nebo familiární forma kožní amyloidózy, která se projevuje jako symetrická, makulární nebo síťová hyperpigmentace s gutátními hypopigmentovanými makulami. Projevy jsou asymptomatické nebo mohou mírně svědit. Až téměř 80 % pacientů má v rodinné anamnéze přítomny

změny pigmentace, někdy s manifestací již v dětském věku. Většina případů se vyskytuje u pacientů z východoasijských zemí, u Evropanů je onemocnění raritní.

SEKUNDÁRNÍ KOŽNÍ AMYLOIDÓZY

Depozita amyloidu se mohou objevit jako náhodný nález u některých kožních nádorů (bazocelulární a spinocelulární karcinom), u seboroické veruky, melanocytárních névů nebo nádorů potních žláz. Diskrétní nálezy amyloidu byly popsány taktéž u některých nenádorových onemocnění kůže, jako jsou diskoidní lupus erythematodes nebo rosacea.

SYSTÉMOVÉ AMYLOIDÓZY

Predilekčně jsou u většiny systémových forem amyloidózy postiženy ledviny, játra, srdce a periferní nervový systém. Nejzávažnější bývá postižení ledvin a myokardu, kde ukládání amyloidu způsobuje zejména pravostrané srdeční selhání, infarkt, arytmií nebo ortostatickou hypotenzi. Postižení plic je časté, ale většinou probíhá asymptomaticky. Z celkových příznaků se mohou vyskytovat únava, úbytek hmotnosti, otoky, parestézie nebo bolesti. Kožní změny se mohou objevovat u různých typů systémové amyloidózy, nejčastější jsou u primární systémové AL amyloidózy, u ostatních typů jsou spíše

vzácné. **AL amyloidóza** může být doprovázena kožními změnami, které postihují až 40-50 % pacientů a jsou důležitým varovným signálem tohoto onemocnění. Nejčastější symptomy jsou shrnuty v Tab. 2. V laboratorním nálezu bývají přítomny anémie, trombocytóza, hypoalbuminémie, elevace koncentrace sérového kreatininu a proteinurie. U nemocných s myelomem je asi ve 30 % případů přítomna hyperkalcémie. **AA amyloidóza** primárně postihuje játra, slezinu, ledviny a nadledviny. Postižení kůže je velmi vzácné, nicméně popsány byly alopecie, purpura nebo petechie. Depozita amyloidu byla dokonce shledána i v místech normální kůže. **Amyloidóza u dialyzovaných pacientů** se kožními příznaky manifestuje taktéž velmi vzácně. Projevy zahrnují hyperpigmentaci, lichenoidní papuly nebo noduly, které vykazují amyloidní depozita při histopatologickém vyšetření. U **hereditární familiární amyloidózy** závisí závažnost klinické manifestace na věku, pohlaví a typu mutace. Projevy jsou mírnější u mladších jedinců, kteří ještě nemají plně rozvinuta depozita amyloidu. Nejběžnější dědičnou variantou systémové amyloidózy je familiární amyloidová polyneuropatie (ATTR amyloidóza), která souvisí s ukládáním transthyretinu především v periferních nervech, myokardu a ledvinách. **Kožní projevy** jsou málo časté, pokud se

Tab. 4 Klasifikace amyloidóz

Amyloidózy s postižením kůže		
Systémové	Lokalizované	
	Primární	Sekundární
<ul style="list-style-type: none"> • systémová AL amyloidóza (dříve primární) • sekundární AA amyloidóza • amyloidóza u dialyzovaných • hereditární amyloidózy 	<ul style="list-style-type: none"> • makulární amyloidóza • lichen amyloidosis • nodulární amyloidóza • amyloidosis cutis dyschromica • poikilodermická kožní amyloidóza 	incidentální nález u: <ul style="list-style-type: none"> • kožních nádorů • melanocytárních névů • nádorů potních žláz • po PUVA terapii



objeví, mohou zahrnovat atrofické jizvy, přetrvávající vředy nebo petechie. Mezi další amyloidózy spojené s kožní manifestací patří familiární středozevní horečka nebo Muckle-Wellsův syndrom (Tab. 3).

KLASIFIKACE A VARIANTY

Amyloidózy lze klasifikovat z různých hledisek, jednak podle prekurzorového proteinu (Tab. 1) nebo podle klinického obrazu a rozsahu postižení. Z praktického hlediska lze kožní amyloidózy klasifikovat na lokalizované kožní (s postižením pouze kožním) a systémové, kde je kožní postižení sekundární, resp. dominuje postižení jiných orgánů. Přehled jednotlivých typů amyloidózy s kožním postižením znázorňuje Tab. 4.

PRŮBĚH

Primární kožní amyloidózy nejsou pro pacienta život ohrožující. Lichen amyloidosus a makulózní amyloidóza mají tendence přetrvávat léta bez výraznějších změn. Nodulární amyloidóza se může lokálně komplikovat vznikem ulcerace a v některých případech rozvojem systémové amyloidózy (viz výše). V případě systémových amyloidóz má onemocnění bez léčby progresivní charakter. U AL amyloidózy bývá limitující postižení ledvin (70 % pacientů) a srdce (60 % pacientů), cholestatická hepatomegalie postihuje asi 25 % nemocných. V případě AA amyloidózy se hraje důležitou roli pravděpodobně i věk pacienta. Čím později dojde k manifestaci základního onemocnění, tím větší je pravděpodobnost vzniku AA amyloidózy, mladší jedinci mají toto riziko nižší. Závažnost AA amyloidózy značně závisí na aktivitě základního onemocnění (resp. na produkci zánětlivých cytokinů a zvýšené tvorbě sérového amyloidu).

VYŠETŘENÍ

Amyloidóza je onemocnění, u něhož diagnostika spočívá vždy na histologickém průkazu amyloidu ve tkáních. Suverénní metodou průkazu amyloidózy je nález Kongo-červeně pozitivních hmot v biopstickém vzorku. Při barvení konžskou červení se depozita amyloidu jeví jako oranžovočervené okrsky amorfni hmoty. Orientační rozdělení vzorků na AA a AL amyloid umožňuje předchozí oxidace manganistanem draselným. V současnosti se pro průkaz jednotlivých typů amyloidu používají zejména imunofluorescenční vyšetření, kdy se využívají barvivem značené protilátky proti komponentám amyloidu.

Tab. 5 Charakteristiky amyloidu

Charakteristika (průkaz) amyloidu
<ul style="list-style-type: none"> • homogenní amorfni eozinofilní depozita při barvení hematoxilin-eozinem • pozitivní barvení Kongo-červení • fibrilární struktura v elektronovém mikroskopu • žlutozelený dichroismus a dvojlom v polarizovaném světle • metachromazie po obarvení krystalickou violetí • reakce s tioflavinem T (žlutozelená fluorescence) • barvení s protilátkami proti P-komponentě • barvení s protilátkami namířenými proti specifickým prekurzorům (např. keratinům)

Některé vybrané charakteristiky amyloidu zahrnuje Tab. 5. Podrobnější vyšetření vyžadují systémové amyloidózy a nodulární amyloidóza, která může do systémové formy progredovat. V případě nodulární amyloidózy se doporučuje provést elektroforézu sérových proteinů a proteinů moči k vyloučení mnohočetného myelomu, který může také způsobit amyloidní depozita složená z lehkých řetězců imunoglobulinů. Pozitivní antinukleární protilátky, anti-Ro a anti-La, naznačují asociaci se Sjögrenovým syndromem. U některých pacientů jsou navíc doporučovány rtg vyšetření hrudníku, EKG a abdominální ultrasonografie. Screening pro amyloid přítomný ve vnitřních orgánech lze provést pomocí scintigrafie se značeným amyloidem P. Jedná se o velmi citlivý test pro detekci časně systémové amyloidózy. U nemocných se systémovou AL amyloidózou je vhodné provést histologické vyšetření kostní dřevě (trepanobiopsii), jednak pro vyloučení její infiltrace amyloidem, ale taktéž pro nutnost vyloučení její koincidence s myelomem. Z laboratorních metod se využívá průkaz M-komponenty (z lehkých řetězců) v séru nebo v moči (Bence-Jonesova bílkovina) nejčastěji elektroforézou nebo imunofixací. Rozsah postižení jednotlivých orgánů amyloidem lze zjistit pomocí scintigrafického vyšetření. Pokud

jde o některou z hereditárních amyloidóz, využívají se metody DNA analýzy a identifikace konkrétní mutace.

DIAGNOSTIKA V BODECH

1. Histopatologické vyšetření
2. Laboratorní vyšetření
3. Zobrazovací metody
4. Genetické vyšetření (u hereditárních forem)

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostiku kožních amyloidóz shrnuje Tab. 6.

TERAPIE

PRIMÁRNÍ KOŽNÍ AMYLOIDÓZY
Makulární amyloidóza a lichen amyloidosus postihují kůži bez alterace vnitřních orgánů. Cílem léčby je v tomto případě ulevit od doprovázejících symptomů, zejména svědění a následného škrábání, které může zhoršovat klinický nález. Přestože se použilo mnoho léčebných postupů, údaje o účinnosti jsou omezené a chybí kvalitní randomizované studie. Žádná léčba není jednoznačně účinná. Vzhledem k benigní povaze těchto jednotek je preferován konzervativní přístup k léčbě. K lokálnímu

Tab. 6 Diferenciální diagnostika primárních kožních amyloidóz

Kožní amyloidóza	Diferenciální diagnostika
lichen amyloidosus	prurigo nodularis, lichen sclerosus, lichen simplex chronicus, hypertrofický lichen planus, pretibiální myxedém, lichen myxedematosus
makulární amyloidóza	notalgia persthetica, lichen simplex chronicus, pozánětlivé hyperpigmentace, tinea versicolor
nodulární amyloidóza	kožní lymfom, granuloma annulare, sarkoidóza



ošetření jsou doporučovány středně silné až silné kortikosteroidy 1–2krát denně, event. v okluzi. Pokud po jednom měsíci nedojde k žádnému zlepšení, měla by být léčba topickými kortikoidy přerušena pro potenciální vznik kožní atrofie. Klinické zkušenosti naznačují, že intralezionální léčba kortikoidy může být užitečnou alternativou k topické léčbě kortikoidy u pacientů s malými lokalizovanými oblastmi lichen amyloidosus. Stejně jako u topických kortikoidů existuje riziko kožní atrofie. Několik kazuistik demonstruje efekt lokální aplikace 0,1% takrolimu. V případě hyperkeratotických lézí lze aplikovat kyselinu salicylovou nebo ureu. Omezená data naznačují příznivý efekt fototerapie (UVB, PUVA), dermabraze nebo kyretáže. Z celkově podávaných léků lze v případě nedostatečného efektu zevní léčby podávat cyklosporin, cyklofosfamid, retinoidy nebo thalidomid. Před léčbou je třeba pečlivě zvážit související rizika. Léčba nodulární amyloidózy není obvykle nutná. V případě potřeby zahrnuje chirurgickou excizi, kryalizaci, kyretáž nebo aplikaci CO₂ laseru. Recidivy jsou časté a hrozí riziko komplikací jako bolestivost, depigmentace nebo jizvení. Pacienti s nodulární amyloidózou by měli být dlouhodobě sledováni pro možnost progresu do systémového postižení.

SYSTÉMOVÉ AMYLOIDÓZY

Základním předpokladem úspěšné terapie je kompletní přerušování nebo alespoň snížení produkce fibrilárního prekurzoru. Tato léčba je specifická pro každý typ amyloidózy a patří do rukou internisty. Léčba

AL amyloidózy zahrnuje v zásadě buď kombinaci alkylačních cytostatik a kortikoidů, nebo vysokodávkovou chemoterapii následovanou autologní transplantací periferních kmenových buněk. V posledních letech se v léčbě AL amyloidózy uplatňují nové léky – imunomodulátory, které cíleně působí na některé faktory ovlivňující funkci plazmatických buněk (např. nukleární faktor κB, VEGF, IL-6). Sekundární AA amyloidóza bývá terapeuticky velmi těžko ovlivnitelná, přičemž léčebné postupy se liší podle základního onemocnění. U revmatologických příčin se uplatňují kortikosteroidy, chlorambucil, cyklofosfamid, leflunomid, metotrexát či sulfasalazin. U psoriázy a její artropatické formy dochází ke zlepšení po terapii retinoidy, PUVA fotochemoterapii nebo po léčbě kolchicinem.

PREVENCE

Kožní amyloidóza patří do skupiny onemocnění, u kterých prevence není téměř možná. Nicméně sekundární amyloidóze vzniklé na základě jiného hlavního onemocnění může být předcházeno důslednou léčbou primárního onemocnění. Možnost prevence u dědičných forem amyloidózy představuje genetické poradenství.

PROGNÓZA

Lichen amyloidosus a makulární amyloidóza nemají výrazný vliv na délku života pacientů. V případě nodulární amyloidózy je asi v 1–7 % riziko přechodu

do systémové amyloidózy. Pro prognózu nemocných s AL amyloidózou je důležité, zda po léčbě dojde k poklesu koncentrace sérových volných lehkých řetězců (FLC). Nemocní s poklesem sFLC o > 50 % mají pravděpodobnost pětiletého přežití 88 %, zatímco u těch, u kterých nebyl tento parametr splněn, je to přibližně 40 %. Reaktivní sekundární AA amyloidóza se někdy vyhojí po terapii základního onemocnění.

LEGISLATIVA

Kožní amyloidóza nepodléhá zvláštním legislativním předpisům.

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

Literatura

1. BOLOGNIA, J.L. *Dermatology essentials*. Elsevier Inc., 2014.
2. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J. *Kožní změny u interních onemocnění*. Grada Publishing, 2010.
3. FERNANDEZ-FLORES, A. *Cutaneous amyloidosis: a concept review*. *Am J Dermatopathol*, 2012, 34, 1.
4. POCK, L. *Kožní amyloidózy*. *Čes-slov Derm*, 2007, s. 245–253.
5. RYŠÁVÁ, R. *Systémové amyloidózy a jejich léčba*. Maxdorf Jessenius, 2013.
6. SCHREML, S., SZEIMIES, RM., VOGT, T., et al. *Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement*. *Eur J Dermatol*, 2010, 20, p. 152.

MUDr. Zuzana Sečnicková, Ph.D
e-mail: z.secnikova@gmail.com

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



Protopic[®]

0,05% krém, 0,1% krém, 0,1% mast

Dostaňte pod kontrolu vzplanutí atopické dermatitidy

Protopic[®] je účinná léčiva pro atopickou dermatitidu. Protopic[®] je dostupný v několika formách: 0,05% krém, 0,1% krém a 0,1% mast. Protopic[®] je účinná léčiva pro atopickou dermatitidu. Protopic[®] je dostupný v několika formách: 0,05% krém, 0,1% krém a 0,1% mast. Protopic[®] je účinná léčiva pro atopickou dermatitidu. Protopic[®] je dostupný v několika formách: 0,05% krém, 0,1% krém a 0,1% mast.

LEO[®]



!



Fabryho nemoc

Sečnicková Z.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 4, s. 234–235

SOUHRN

Fabryho nemoc je geneticky podmíněné, X-recesivně dědičné metabolické onemocnění charakterizované deficitem enzymu α -galaktosidázy. Pozdní a nesprávná diagnostika vede k nevratnému poškození orgánů.

KLÍČOVÁ SLOVA

glykosfingolipid ceramidtrihexosid
• snížení aktivity α -galaktosidázy •
enzymatická substituční léčba

SUMMARY

Secnikova, Z. Fabry disease

Fabry disease is a genetic, X-recessive hereditary metabolic disease characterised by a deficit of alpha-galactosidase enzyme. Late or incorrect diagnosis leads to irreversible organ damage.

KEY WORDS

glycosphingolipid ceramide
trihexoside • lower activity of alpha-
galactosidase • enzyme substitution
treatment

DEFINICE

Fabryho nemoc (FN) je vzácné geneticky podmíněné, X-recesivně dědičné metabolické onemocnění charakterizované deficitem enzymu α -galaktosidázy. Patří mezi tzv. stádává lyzozomální onemocnění (sfingolipidózy), kdy dochází k hromadění glykosfingolipidu ceramidtrihexosidu v endotelu cév, v buňkách hladké svaloviny a v epitelu mnoha orgánů (zejména ledvin).

HISTORIE

Poprve onemocnění nezávisle na sobě popsalí William Anderson a Johannes Fabry v roce 1898. Oba lékaři pozorovali charakteristický klinický rys pacientů, tedy mnohočetné červenofialové papuly na kůži, a označili tuto nemoc jako angiokeratoma corporis diffusum. Fabry usu-

zoval, že by se mohlo jednat o névus nebo jinou vývojovou odchylku. V 60. letech 19. století objasnil Brady nedostatečnou aktivitu enzymu α -galaktosidázy jako příčinu ukládání glykosfingolipidů. Později, v roce 1989, Kornreich a spol. dešifrovali konkrétní genetickou mutaci odpovědnou za toto onemocnění.

EPIDEMIOLOGIE

FN je vzácné onemocnění s prevalencí přibližně 1 : 40 000. Postihuje různé etnické skupiny a ke stádávání glykosfingolipidů dochází již během intrauterinního vývoje. Příznaky se mohou objevit v různém věku, přičemž onemocnění nastupuje dříve u chlapců než u dívek, v pozdějším věku se vyvíjí stejně. Na rozdíl od mnoha jiných lyzozomálních onemocnění zůstává v tomto případě většina pacientů během prvních let života bez příznaků.

ETIOPATOGENEZE

FN je způsobena mutací genu pro enzym α -galaktosidázu A, který se účastní odbourávání glykosfingolipidů. Gen je lokalizován na chromosomu X – jedná se tedy o gonosomálně recesivní dědičnost. Mutace způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb3) v lyzozomech buněk různých tkání a jejich poškození. Prakticky všudepřítomný výskyt nahromaděné substance vysvětluje multisystémovou klinickou manifestaci. Existuje několik set těchto mutací, které jsou většinou typické pro jednotlivé rodiny (tzv. privátní mutace).

KLINICKÝ OBRAZ

Klinická manifestace FN může být velmi rozmanitá. Kožní příznaky se však objevují jako jedny z prvních již v dětském věku a dermatolog tak sehrává v diagnostice velmi důležitou roli. Pro FN jsou charakteristické záchvatovité bolesti rukou a nohou (**akroparestázie**) a pálení dlaní a chodidel, které jsou zesílené změnami teploty. U pacientů dochází k poruše regulace potu s **hyper-** nebo **hypohidrózou**. Důležitým

klinickým rysem onemocnění jsou **mnohočetné angiokeratomy** manifestující se jako četné drobné červenofialové papuly na různých částech těla (angiokeratoma corporis diffusum), nejčastěji v oblasti boků, na hýždích, flexorové straně stehien a v genitální krajině. Mezi další symptomy FN patří **postižení GIT** (porucha vyprázdnování, zvracení, bolesti břicha), **kardiální obtíže** (hypertrofická kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu, vzácně i postižení srdečních chlopní) a **postižení ledvin**, které vede k jejich terminálnímu selhání. Častěji se vyskytují také **cévní mozkové příhody**, zejména v mladém věku. Typické je **postižení očí**, kde nacházíme korneální opacity (cornea verticillata) a tortuozitu spojivkových i retinálních cév. Velmi závažné bývá **postižení sluchu**, které často vede k úplné hluchotě.

PRŮBĚH

U pacientů mužského pohlaví se první symptomy začínají objevovat ve školním věku. Ve druhém a třetím decenniu se přidávají kardiální postižení a postižení ledvin, které je bez léčby nejčastější příčinou úmrtí v průměru ve věku 40 let. Ženy mohou být rovněž postiženy, přestože je gen lokalizován na chromosomu X. Postižení je u žen většinou mírnější a manifestuje se později.

VYŠETŘENÍ

Pozdní a nesprávná diagnostika vede k nevratnému poškození orgánů. Na diagnózu FN je nutno pomýšlet při multisystémovém postižení, které má progresivní charakter. Prvním krokem je důkladná a kvalitní osobní i rodinná anamnéza (výskyt, průběh, charakter konkrétních příznaků, výskyt cévní příhody, selhání ledvin nebo srdce v rodině apod.). Dalším krokem je fyzikální vyšetření a klinický nález, v laboratoři pak změny v krevním obraze (cytopenie) a průkaz globotriaosylceramidu – Gb3 – v moči, stanovení enzymatické aktivity v leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech. Biopsie se realizuje zejména z kůže, ale také z ledviny, trávicího traktu, srdce, nebo plic. Ve vzorku se pomocí



světelné a elektronové mikroskopie potvrzuje ukládání patologických bílkovin. Definitivní určení diagnózy je možné přímým průkazem snížené aktivity α -galaktosidázy v izolovaných leukocytech periferní krve, ve fibroblastech, amniocytech či choriových klcích. Důležité je potvrzení diagnózy na molekulárněgenetické úrovni a nalezení patogenní mutace.

DIAGNOSTIKA V BODECH

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyšetření
3. Laboratorní vyšetření
4. Biopsie
5. Genetické vyšetření

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika je vzhledem k rozmanitosti příznaků velmi široká. Důležité je na ni pomýšlet v případě mladého pacienta s mnohočetnými keratodakantomy, cévní mozkovou příhodou nebo renálním selháváním nejasné etiologie. Z dalších střádavých onemocnění je to například fukosidóza – lyzosomální onemocnění charakteristické deficitem enzymu α -fukosidázy, taktéž s výsevem mnohočetných angiokeratomů.

TERAPIE

Základním terapeutickým pilířem je **enzymatická substituční léčba**, která by měla být vedena specialistou na metabolické nemoci. V současnosti jsou komerčně dostupné dva enzymatické přípravky, které nahrazují chybějící funkci α -galak-

tosidázy. Jsou to agalsidáza alfa (Replagal) a agalsidáza beta (Fabrazyme), aplikují se parenterálně. Klinické studie prokázaly zmírnění příznaků nemoci, redukci bolestivých krizí i zlepšení renálních funkcí. Léčbu je vhodné zahájit co nejdříve po potvrzení diagnózy. V případě nedostatečného efektu terapie, resp. v případech, kdy je poškození orgánů závažnější, je nezbytná léčba symptomatická.

PROFYLAXE

V současnosti není v případě FN možná profylaxe, jedná se o vrozené onemocnění.

PROGNÓZA

První příznaky FN se objevují v dětství mezi 3.–10. rokem věku – jedná se hlavně o postižení kůže a periferních nervů. Porucha funkce ledvin se obvykle začne projevovat mezi 20. až 30. rokem života, srdečně-cévní a neurologické poškození v 40. roce života. V tomto věku jsou hlavními příčinami smrti selhání ledvin, selhání srdce a cévní příhoda. V současnosti se přežívání pacientů posouvá ze 40 na 60 let.

PREVENCE

V rámci prevence onemocnění je možné podstoupit genetické vyšetření, které odhalí mutaci genu *Xq22*. Pokud se diagnóza potvrdí, genetik realizuje vyhledávání dalších postižených v rodině. Prenatální diagnostika využívá vyšetření enzymové aktivity a genetické DNA testování z choriových klků (10. týden těhotenství) nebo z buněk plodové vody odebraných amnio-

centézou (14. týden těhotenství). Z etických důvodů se provádí pouze u chlapců. Následně probíhá genetické poradenství. V současné době se vědecké výzkumy zaměřují na hledání dalších biomarkerů Fabryho nemoci, které by usnadnily, urychlily a upřesnily diagnostiku i určily stav onemocnění a odpověď na léčbu. Ve výzkumu je zahrnuto vyšetřování plazmatických hladin chitotriosidázy, globotriaosylsřingosinu a sřingosin-1-fosfátu.

LEGISLATIVA

Povinný plošný novorozenecký screening FN se v ČR zatím neprovádí.

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

Literatura

1. BOLOGNIA, JL. *Dermatology Essentials*. Elsevier Inc., 2014.
2. BULTAS, J., SUDHEERA, M., KARETOVA, D. Fabry disease. In ZIMRAN, A. (Ed.), *Glycolipid Storage Disorders*. Abingdon. UK : Adis Communications, 2004, p. 39–48.
3. ENG, CM., FLETCHER, J., WILCOX, WR., et al. *Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry*. *J Inher Metab Dis*, 2007, 30, p. 184–192.
4. HOPKIN, RJ., JEFFERIES, JL., LANEY, DA., et al. *The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective*. *Mol Genet Metab*, 2016, 117, p. 104–113.
5. PISANI, A., VISCIANO, B., ROUX, GD., et al. *Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature*. *Mol Genet Metab*, 2012, 107, p. 267–275.

MUDr. Zuzana Sečnicková, Ph.D.
e-mail: z.secnikova@gmail.com

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



Lichen striatus s postižením nehtové ploténky

Sýkorová T.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 4, s. 236–238

SOUHRN

Devítiletý pacient přichází do ambulance naší kliniky v doprovodu matky na doporučení praktického lékaře pro svědivý nehojící se exantém levého nártu. Obtíže trvaly dva měsíce. Prvním projevem onemocnění byl svědivý výsev v oblasti levého nártu, který matka dávala do souvislosti s uzavřenou obuví. Lokálně doposud aplikovali kortikosteroidní externa bez efektu.

KLÍČOVÁ SLOVA

exantém • genetické predispozice • environmentální faktory

SUMMARY

Sykorova, V. Lichen striatus with nail abnormalities

A 9 year old boy came to our outpatient facility, accompanied by his mother, following a GP recommendation, with a case of itchy, non-healing exanthema in the left metatarsal area. Local therapy had no effect. The first symptom of the disease was an itchy breakout in the left metatarsal area. Symptoms have persisted for roughly 2 months. Local therapy had no effect.

KEY WORDS

exanthema • genetic predispositions • environmental factors

POPIS PŘÍPADU

Devítiletý pacient, s alergií na prach, očkován podle platného očkovacího kalendáře, léčen dva měsíce pro svědivý exantém na levém nártu. V rodinné, farmakologické i osobní anamnéze bez pozoruhodností. Prvním projevem onemocnění byl svědivý exantém v oblasti levého nártu, který matka dávala do souvislosti s uzavřenou obuví. Obtíže trvaly dva měsíce. Lokálně aplikoval Hydrocortison mast, Fucidin mast a tekutý pudr bez většího efektu.



Obr. 1, 2 Nález na kůži bérce a nohy při přijetí



další návštěvě udává matka trvání projevů na hřbetu levé nohy, po Beloderm masti jen lehce vyblednutí, nově 2–3 dny pozorovala i nažloutnutí nehtu palce. Zbytek integumenta bez projevů. V minulosti podobné obtíže neměl. Celkově se cítí dobře, udává jen občasné svědění v místě projevů. Ošetřujícím lékařem je kromě drobnopapulózních projevů v pruhu táhnoucích se přes nárt až do třetiny bérce nyní nově pozorována na nehtu palce levé dolní končetiny proximálně diskolorace, bez podnehtové drti, s mírnou deformací nehtové ploténky (Obr. 3). Vzhledem ke klinickému nálezu jsme vyslovili podezření na lichen striatus, popřípadě epidermální névus. Po dohodě s matkou jsme z projevů na levém nártu provedli probatorní excizi k ověření klinické diagnózy. Histologický nález diagnózu lichen striatus potvrdil. Matku chlapce jsme podrobně edukovali a vzhledem k nepřítomnosti subjektivních obtíží jsme doporučili i nadále pokračovat



Obr. 3 Detail nálezu na kůži a nehtové ploténce

Při vyšetření byly od palce přes nárt až do třetiny bérce pozorovány splyvající růžové papuly do maximální velikosti 3 mm v průměru, které se táhly v pruhu, povrch papul diskrétně deskvamoval (Obr. 1, 2). Na základě klinického nálezu a lokalizace kožních lézí jsme nejprve pomýšeli na kontaktní iritativní dermatitidu. Pacientovi byl předepsán Beloderm mast 2krát/den na projev na čtyři dny, následně promazávat indiferentními externy. Kontrolu jsme naplánovali za měsíc. Při

pouze v promazávání projevů indiferentními externy.

DISKUSE

Lichen striatus (LS) je vzácná, asymptomatická, benigní, spontánně regredující dermatóza především dětského věku, neznámé příčiny. Charakterizována je tvorbou malých papul, hladkých nebo s mírnou deskvamací, barvy kůže nebo růžově zbarvených v některých přípa-



dech hypo- nebo hyperpigmentovaných, seskupených do lineárních konfigurací sledujících Blaschkovy linie. Vyskytuje se hlavně u dětí a adolescentů, vzácně se může vyskytnout i u dospělých jedinců. Častější výskyt je v období 3–5 let (medián dva roky). Dívky bývají postiženy 2–3krát častěji než chlapci. Někteří autoři udávají poměr 1 : 1. Mnohočetné projevy se tvoří nejčastěji na některé z končetin v řadu dnů až týdnů, postižení bývá unilaterální. Spontánně regreduje v průběhu několika měsíců až let. V ojedinělých případech může dojít i k postižení nehtové ploténky. První zmínky o tomto onemocnění sahají do roku 1898, kdy Balzer a Mercier popisují neobvyklou lineární papulózní erupci, kterou pojmenují jako „lichenoidní trophoneurosis“. O současnou podobu názvu této choroby se zasloužili o 40 let později Senear a Caro.⁽¹⁾

V etiologii LS je zvažována celá řada faktorů. Nejčastěji přijímanou hypotézou je kombinace genetické predispozice a environmentálních vlivů.

ATOPIE

Atopie může být jedním z predisponujících faktorů. Někteří autoři udávají, že 85 % pacientů s LS má v rodinné anamnéze atopickou dermatitidu, astma nebo alergickou rinitidu. Naproti tomu jiní autoři tuto teorii zpochybňují s tím, že incidence atopie u pacientů s LS není větší než u běžné populace.

AUTOIMUNITA

Byl popsán případ vzniku LS v průběhu těhotenství, uvažuje se tedy o těhotenství jako spouštěcím faktoru autoimunitní odpovědi vedoucí k manifestaci LS.⁽²⁾ LS byl popsán u jedinců s vitiligem,⁽³⁾ po terapii adalimumabem⁽⁴⁾ a interferonem.⁽⁵⁾ Někteří autoři se domnívají, že jde o zánětlivé kožní onemocnění zprostředkované T-lymfocyty. Popsán byl také vznik LS 17 měsíců po alogenní transplantaci krevních kmenových buněk.⁽⁶⁾

ENVIRONMENTÁLNÍ (INFEKT NEBO TRAUMA)

Postižení rodinných příslušníků, případy výskytu v dětském kolektivu, vazba na určitá roční období (jaro, léto) poukazují na virovou etiologii. Tuto teorii podporují zvýšené hladiny interleukinu 1-beta v biopsiích provedených u LS. V případě familiárního výskytu LS se však onemocnění často neprojevuje u všech jedinců ve stejném časovém období, což by spíše nasvědčovalo genetické predispozici LS.⁽⁷⁾ Známé jsou také případy vzniku LS po očkování proti BCG, hepatitidě B, po expozici

UV záření v soláriu,⁽⁸⁾ po poranění se ananasovým listem, po kousnutí čmelákem,⁽⁹⁾ po spalničkách a po chřipce.⁽¹⁰⁾

Jedna skupina autorů udává jako možnou příčinu epigenetický mozaicismus. Domnívají se, že spouštěčem pro vznik LS je imunologická reakce na infekci organismu, která u predisponovaných pacientů, odstartuje metylaci nebo demetylaci částečně němých genomických elementů.⁽⁷⁾ Klinicky se LS projevuje náhlým výsevem drobných (2–4 mm) lichenoidních papul, které mohou nabývat barvy kůže přes růžovou, červenou až po hnědou. V ojedinělých případech můžeme pozorovat i přítomnost vezikul. Postihuje zejména proximální části končetin. Papuly následně splývají do souvislého nebo přerušovaného lineárního pruhu v šířce 2–20 mm dosahujícího délky několika centimetrů. Projevy se šíří od proximálního konce končetiny směrem distálním. V některých případech mohou postihnout i celou její délku. K plnému rozvinutí onemocnění dochází v řadu dnů až týdnů. Projevy jsou obvykle solitární a unilaterální, výjimečně bilaterální a/nebo mnohočetné tvořící paralelní pruhy.⁽¹⁾ Výsev LS nebývá provázen subjektivní symptomatologií, někdy se může projevit silným pruritem. Onemocnění častěji postihuje končetiny, méně často krk a trup, ale může se vyskytnout i v jiné lokalizaci. Taieb⁽⁶⁾ udává výskyt LS v oblasti HKK 48 %, DKK 19 %, trupu 33 %, dále popisuje výskyt LS častěji na levé straně těla. V oblasti obličeje se vyskytuje zcela ojediněle. LS může postihnout i nehty. Může výsev LS předcházet, ale může se vyskytnout i izolovaně. Změny na nehtech se mohou projevit jako podélné rýhování, třepení, onycholýza, ztráta nehtu, hyperkeratóza nehtového lůžka, ztlustění nebo naopak zeslabení nehtové ploténky, dolíkování, onychodystrofie a leukonychie. Postižení nehtové ploténky někdy přetrvává i řadu let. Ve světě je doposud popsáno asi jen 40 případů.^(11, 12, 13) Výsev projevů trvá nejčastěji 2–3 týdny. V průběhu několika měsíců, přibližně mezi 3–12 měsíci, projevy spontánně ustupují. Někdy mohou přetrvávat až několik let. Obvykle vymizí v průběhu 3–6 měsíců. K involuci dochází od proximálního k distálnímu konci končetiny. Hojení může být komplikováno vznikem pozánětlivých hypo- a hyperpigmentací, které mohou přetrvávat i několik měsíců až let. K relapsům dochází zcela ojediněle. Histologický obraz u LS závisí na délce trvání projevů a na místě odběru. Všeobecně bývá přítomna lichenoidní tkáňová reakce. Nacházíme různé stupně postižení vlasových folikulů a potních žláz a jejich ductů. Lichenoidní zánět v okolí vlasového

folikulu bývá přítomen i u lichen planus plantaris, je však odlišitelný. Periekrinní infiltrát a postižení vlasových folikulů jsou diagnostickými rysy LS. Změny v epidermis jsou sekundární a projevují se inter- a intracelulárním edémem, exocytózou, parakeratózou, dyskeratózou a fokální nebo difúzní lýzou bazální vrstvy v místě, kde lichenoidní infiltrát proniká do epidermis. Dyskeratotické keratinocyty mohou být přítomny ve stratum granulare, stratum corneum a v dermoepidermální junkci v polovině případů. U starších lézí může nález připomínat lichen planus nebo lichen nitidus. V imunohistochemickém nálezu nacházíme infiltráty CD3+ T-lymfocyty, ve kterých CD8+ lymfocyty obkružují nekrotické keratinocyty a infiltrují vezikuly naplněné Langerhansovými buňkami. V závislosti na stádiu léze je počet Langerhansových buněk buď snížen (zvýšená přítomnost CD8+ lymfocytů v časných fázích onemocnění), nebo zvýšen (díky vcestování prekurzorových buněk v pozdních fázích onemocnění). Diferenciálnědiagnosticky je třeba zvážit veškerá zánětlivá kožní onemocnění, která mohou nabývat lineárního charakteru. Jedná se o lineární porokeratózu, lineární psoriázu, zánětlivý lineární verukózní epidermální névus (ILVEN), lineární morbus Darier. V první řadě je však třeba vyloučit lineární lichen planus, blaschkitis a lineární GVHD (graft versus host disease). Poslední zmiňovaná nastává jen za určitých klinických podmínek, naproti tomu blaschkitis postihuje především trup, objevuje se nejčastěji v dospělosti a projevy bývají mnohočetné. Přestože se LS a lichen planus v některých případech nejdá odlišit pomocí histologického obrazu, primární léze se obvykle liší jak barvou, tak velikostí. Dále pak pozánětlivé hypopigmentace bývají častějším projevem LS a naopak pozánětlivé hyperpigmentace se častěji vyskytují u lichen planus. LS zpravidla nevyžaduje terapeutickou intervenci vzhledem k benignímu průběhu a spontánní involuci. Důležité je důkladné poučení pacienta o charakteru a průběhu onemocnění. V případě silného pruritu aplikujeme lokální KS, v některých případech i v okluzi. Jako alternativu je možno zvolit lokální kalcineurinové inhibitory. Takrolimus a pimekrolimus byly s úspěchem použity na perzistentní, silně svědivé projevy v obličeji na končetinách.^(14, 15) Takrolimus se ukázal jako efektivní i při postižení nehtu u LS.⁽¹⁶⁾ Jedna studie prokazuje involuci projevů po kombinaci lokálního kortikosteroidu s lokálním retinoidem.⁽¹⁷⁾ Je popsáno i kompletní zhojení projevů LS u dospělého jedince po krátko-



dobém podání nízkých dávek systémových kortikosteroidů v jedné studii⁽¹⁸⁾ a v jiné studii po krátkodobém celkovém podání acitretinu.⁽¹⁹⁾

ZÁVĚR

LS je nemocnění typické svým benigním průběhem, unilaterálním postižením některé z končetin, tvorbou charakteristických lineárních formací a spontánní involucí. Léčba LS není nutná. Při perzistenci projevů nebo z kosmetických důvodů je možné aplikovat lokální kortikoidní preparáty. Ke správné diagnóze vede charakteristický klinický nálezu a jeho korelace s histopatologickým vyšetřením. Vzhledem k velikosti lokálního nálezu a nepřítomnosti subjektivních obtíží jsme u našeho pacienta na projevy LS neaplikovali lokální kortikosteroidy. Matku chlapce jsme podrobně poučili o povaze a průběhu onemocnění a doporučili jsme promazávání projevů indifferentsními externy s pravidelnými kontrolami na našem pracovišti.

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

Literatura

1. SHIOHARA, T., KANO, Y. Lichen striatus. In BOLOGNIA, J., JORIZZO, J.L., SCHAFFER, J.V., et al. (Eds) *Dermatology*. 3rd ed, Philadelphia : Elsevier, 2012, 1, p. 196–197 .
2. BRENNAND, S., KHAN, S., CHONG, A.H. *Lichen striatus in a pregnant woman*. Australas J Dermatol, 2005, 46, p. 184–186.
3. MU, E.W., ABUAV, R., COHEN, B.A. *Facial lichen striatus in children: retracing the lines of Blaschko*. Pediatr Dermatol, 2013, 30, p. 364–366.
4. MONTEAGUDO, B., CABANILLAS, M., SUÁREZ-AMR, O., et al. *Adult Blaschkitis (lichen striatus) in a patient treated with adalimumab*. Actas Dermosifiliogr, 2010, 101, p. 891–892.
5. LORA, V., KANITAKIS, J., LATINI, A., COTA, C. *Lichen striatus associated with etanercept treatment of rheumatoid arthritis*. J Am Acad Dermatol, 2014, 70, e90–92.
6. TAIEB, A., EL YOUBI, A., GROSSEHANS, E., et al. *Lichen striatus: a Blaschko linear acquired inflammatory eruption (BLAISE)*. J Am Acad Dermatol, 1991, 25, p. 637–642.
7. RACETTE, A.J., ADAMS, A.D., KESSLER, S.E. *Simultaneous lichen striatus in siblings along the same Blaschko line*. Pediatr Dermatol, 2009, 26, p. 50–54.
8. CICONTE, A., BEKHOR, P. *Lichen striatus following solarium exposure*. Australas J Dermatol, 2007, 48, p. 99–101.
9. UNAL, E., BALTA, I., BOZKURT, O. *Lichen striatus: after a bite by bumblebee*. Cutan Ocul Toxicol, 2015, 34, p. 171–172.
10. ISHIKAWA, M., OHASHI, T., YAMAMOTO, T. *Lichen striatus following influenza infection*. J Dermatol, 2014, 41, p. 1133–1134.
11. KIM, M., JUNG, H.Y., EUN, Y.S., et al. *Nail lichen striatus: report of seven cases and review of the literature*. Int J Dermatol, 2015, 54, p. 1255–1260.
12. AMER, A. *Bilateral onychodystrophy in a boy with a history of isolated lichen striatus*. Cutis, 2014, 94, E16–19.
13. KAVAK, A., KUTLUAY, L. *Nail involvement in lichen striatus*. Pediatr Dermatol, 2002, 19, p. 136–138.
14. FUJIMOTO, N., TAJIMA, S., ISHIBASHI, A. *Facial lichen striatus: successful treatment with tacrolimus ointment*. Br J Dermatol, 2003, 148, p. 587–590.
15. SORGENTINI, C., ALLEVATO, M.A., DAHBAR, M., CABRERA, H. *Lichen striatus in an adult: successful treatment with tacrolimus*. Br J Dermatol, 2004, 150, p. 776–777.
16. KIM, G.W., KIM, S.H., SEO, S.H., et al. *Lichen striatus with nail abnormality successfully treated with tacrolimus ointment*. J Dermatol, 2009, 36, p. 616–617.
17. YOUSSEF, S.M., TENG, J.M. *Effective topical combination therapy for treatment of lichen striatus in children: a case series and review*. J Drugs Dermatol, 2012, 11, p. 872–875.
18. LEE, D.Y., KIM, S., KIM, C.R., et al. *Lichen striatus in an adult treated by short course of low-dose systemic corticosteroid*. J Dermatol, 2011, 38, p. 298–299.
19. ERICHETTI, E., STINCO, G., TREVISAN, G., PATRONE, P. *Lichen striatus associated with psoriasis vulgaris treated with oral acitretin*. Indian Dermatol Online J, 2015, 5, p. 501–503.
20. HRADISKÁ, A. *Lichen striatus*. Dermatol Praxi, 2008, 2, s. 197–198.

MUDr. Tereza Sýkorová

e-mail: tereza.sykorova@outlook.com

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

POKOŽKA SE SKLONEM K ATOPICKÉMU EKZÉMU



LIPIKAR BAUME AP+

Receptura bez konzervantů, prodloužená uvolňovací doba.
Přírodní prostředek proti svědění. Ovlivňuje keratolýzu a replasmi.



- Obnovuje hydraci pokožky
- Obnovuje pružnost pokožky
- Bojuje proti pruritu, napomáhá obnově pokožky a zklidňuje
- Obnovuje diverzitu kožního mikrobiomu

SESTAVY SLOŽENÍ

- 28 % Lanolinové máslo
- 2 % Kakaový olej
- 7 % Glycerin
- 4 % Mléčná kyselina
- 88 % termální voda z La Roche-Posay
- 0,2 % Aqua Posae Filiformis



LIPIKAR BAUME A SYNDET AP+

Klinicky prokázaná tolerance na pokožce novorozence

LIPIKAR SYNDET AP+

Receptura bez konzervantů, prodloužená uvolňovací doba.
Přírodní prostředek proti svědění a zklidňující.



- Obsahuje 100 % přírodních složek
- Již během sprchování pomáhá zmírnit projevy podráždění se sklonem k atopickému ekzému
- Ultrajemná **čistící** látka másla kakaového, ricinového a lanolinového

LIPIKAR STICK AP+

Receptura bez konzervantů, prodloužená uvolňovací doba.
Přírodní prostředek proti svědění a zklidňující.

- Obsahuje 100 % přírodních složek
- Přírodní čistící složky, například kakaový olej a lanolin
- Vhodný pro děti, těhotné a kojící





Extramamární Pagetova choroba vulvy

Mádlová J.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 4, s. 240–242

SOUHRN

Extramamární Pagetova nemoc vulvy je vzácná maligní intraepiteliální nonskvamózní neoplazie vulvy, která představuje méně než 1 % všech tumorů vulvy. Objevuje se nejčastěji u žen v postmenopauzálním období, tzn. ve věku 60–80 let, v oblastech s apokrinními žlázami. Mezi nejběžnější klinické projevy extramamární Pagetovy choroby patří nespecifické příznaky jako nehojící se červené plaky, svědění a mokvání. Stejně příznaky, jako jsou ekzém, kontaktní dermatitida, kandidóza, erytrasma či inverzní psoriáza, se objevují také u většiny běžných benigních onemocnění v intertriginózních oblastech. Ve většině případů projevy extramamární Pagetovy nemoci vulvy nereagují na lokální ani celkovou terapii. Nesprávná nebo pozdní diagnostika vedou ke zhoršení prognózy vyléčení pacientek. Vzhledem k vysokému riziku recidivy onemocnění, a to až ve 40 % případů, je nezbytná doživotní dispenzární péče pacientek. Kazuistika 87leté pacientky popisuje recidivu extramamární Pagetovy nemoci v oblasti vulvy po pěti letech po provedené radikální vulvektomii bez následné dispenzární péče.

KLÍČOVÁ SLOVA

extramamární Pagetova nemoc • EMPD • vulva • OMIM:167300 • ICD-10: C44.5

SUMMARY

Madlova, J. Extramammary Paget's disease of the vulva – a case study

Extramammary Paget's disease of the vulva is a rare malignant intraepithelial non-squamous neoplasm in the vulva, which represents less than 1% of all tumours of the vulva. It is at its most common in postmenopausal women, i.e. in the 60–80 age group, in areas carrying apocrine glands. The most common clinical symptoms of extramammary Paget's disease are non-speci-

fic ones, such as non-healing red plaques, itching, oozing. The same symptoms also tend to occur with most benign diseases in the intertriginous areas, such as eczema, contact dermatitis, candidiasis, erythrim or inverse psoriasis. In most cases the symptoms don't react to local or systemic therapy. Incorrect or late diagnosis worsens the prognosis for curing the patient. Due to the substantial risk of relapses (up to 40% cases), lifelong follow-up care. The case study of a 87 year old patient describes a relapse of extramammary Paget's disease of the vulva 5 years after radical vulvectomy, without follow-up preventive care.

KEY WORDS

extramammary Paget's disease • EMPD • vulva • OMIM: 167300 • ICD-10: C44.5

POPIS PŘÍPADU

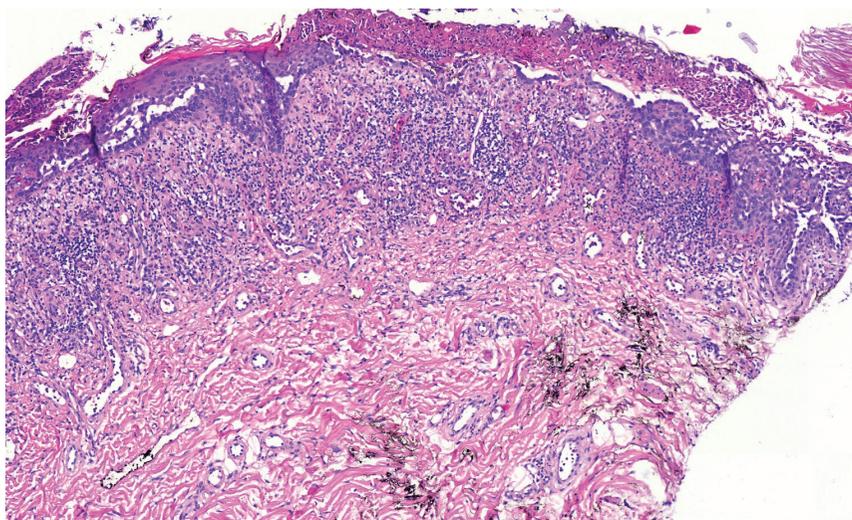
Naší pacientkou je 87letá žena se stenózou aortální chlopně, mitrální a trikuspidální regurgitací a léčenou arteriální hyperten-

zí. První obtíže se u pacientky objevily již před rokem 1998. Jednalo se o nehojící se svědivé červené plaky v oblasti genitálu, na které aplikovala zcela bez efektu emolien-
cia. Pro zhoršující se potíže byla pacientka praktickým lékařem odeslána k vyšetření na Gynekologicko-porodnickou kliniku Fakultní nemocnice v Hradci Králové, kde byla provedena probatorní excize z projevů na genitálu. Pro diagnózu extramamární Pagetovy choroby vulvy (extramammary Paget's disease, EMPD) podstoupila v roce 1998 radikální vulvektomii s inguinální lymfadenektomií. V roce 2011 byla pro lokální recidivu opakována radikální excize. Následně byla pacientka na stejné klinice v dispenzární péči, avšak z vlastního přesvědčení přestala v roce 2012 na kontroly docházet.

V listopadu roku 2016 byla pacientka odeslána praktickým lékařem na urologii pro subjektivní pocit pálení a řezání při močení. Zde absolvovala ultrasonografické vyšetření močových cest, kde nebyl shledán patologický nález na orgánech vylučovací soustavy. Vzhledem k pooperačním strikturám močové trubice po radikální vul-



Obr. 1, 2 Klinický nález z 1. dne hospitalizace na kožní klinice

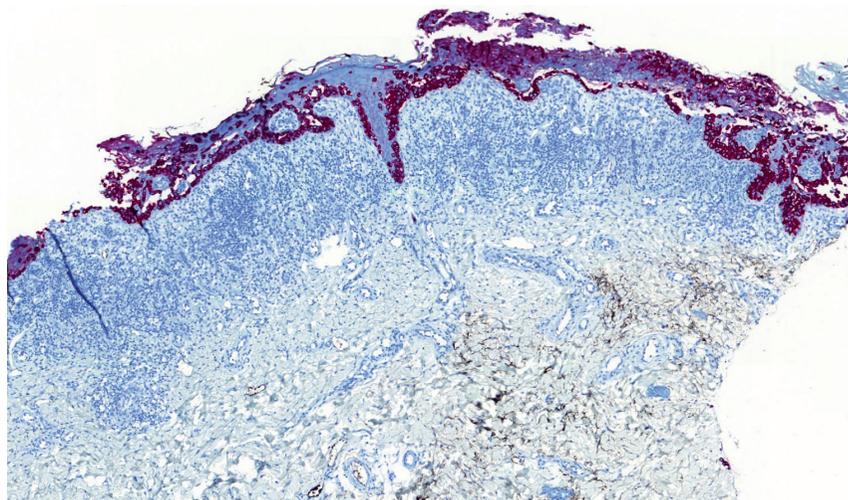


Obr. 3 Histopatologické vyšetření (barvení hematoxylin a eozin)

vektomii byla provedena dilatace močové trubice. Pro zmíněné subjektivní obtíže byla zahájena celková antibiotická terapie (sulfametoxazol 800 mg + trimetoprim 160 mg tbl p. o. 2krát denně). Vzhledem k lokálnímu nálezu v oblasti zevního genitálu bylo pacientce doporučeno vyšetření na dermatovenerologii (Obr. 1, 2). V ambulanci naší kliniky byl proveden stěr z léze na kultivaci s průkazem *Proteus mirabilis* a na základě klinického obrazu byla zahájena celková antimykotická terapie (flukonazol 150 mg tbl. p. o. 1krát týdně, po tři týdny). Lokálně byla na projevy doporučena endiaronová pasta. K plánovanému kontrolnímu vyšetření se ale pacientka nedostavila. Po celou dobu nikam s obtížemi nedocházela, lokálně jen používala emoliencia, doporučenou celkovou terapii neužívala.

V dubnu roku 2017 pacientka opět navštívila urologickou ambulanci pro stejné dysurické potíže. Opět bylo provedeno ultrasonografické vyšetření malé pánve, při kterém nebylo shledáno měštnání v močovém měchýři, a opět byla dilatována stenotická uretra. Pro nehojící se projevy v oblasti genitálu byla pacientka odeslána na naši kliniku a vzhledem k dlouhodobému trvání obtíží byla přijata k hospitalizaci. Během hospitalizace byly opakovány biopsie a histopatologické vyšetření, které potvrdilo recidivu EMPD, intradermální invaze nebyla přítomna (Obr. 3, 4). Pacientku vyšetřil také gynekolog, ale pro výraznou stenózu pochvy nebylo možné vyšetření v gynekologických zrcadlech ani vaginální ultrasonografické vyšetření. U pacientky bylo pokračováno v lokální terapii endiaronovou pastou, která vedla k mírnému subjektivnímu i objektivnímu zlepšení lokálního nálezu.

Po pěti dnech hospitalizace se u pacientky objevily bolesti břicha se zvracením neustupující po dietě ani celkové antiemetické terapii metoklopramidem. V kontrolním hematologickém a biochemickém vyšetření byly zvýšené zánětlivé parametry (leukocytóza $17,7 \times 10^9/l$, neutrofilie $14,8 \times 10^9/l$ a CRP 383,7 mg/l) a elevace jaterních enzymů (ALP 2,02 $\mu\text{kat/l}$, AST 1,25 $\mu\text{kat/l}$, GGT 0,76 $\mu\text{kat/l}$). Chirurg pro podezření na akutní cholecystitidu doporučil překlad na Chirurgickou kliniku 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, kde byla nemocná léčena konzervativně. Poté byla předána do péče gynekologů a onkologů, kteří vzhledem k rozsahu lokálního nálezu a celkovému stavu pacientky doporučili radioterapii. Tu však pacientka razantně odmítla a k dalším kontrolám se již nedostavila.



Obr. 4 Imunohistochemické vyšetření s protilátkou CK7 (červené buňky = Pagetovy neoplastické buňky)

DISKUSE

EMPD je vzácná, maligní, pomalu rostoucí intraepiteliální neoplazie v oblastech nesoucích apokrinální žlázy (vulva, perineum, perianální oblast, skrotum a vzácně i mediální strana stehen, axily). Mezi nejčastější klinické projevy EMPD patří nespecifické příznaky jako nehojící se červené plaky, svědění, mokvání. Kožní léze se vyvíjejí většinou po delší dobu. Mají stejné příznaky jako většina běžných benigních onemocnění v intertriginózních oblastech, např. intertrigo, kontaktní dermatitida, kandidóza, lichen simplex chronicus nebo inverzní psoriáza. Mohou být proto zaměněny za jiná onemocnění a ve většině případů nereagují na lokální ani celkovou terapii. Nádor se šíří spojitě infiltrativním růstem do okolní tkáně, ale i nespojitě hematogenní a lymfatickou cestou.

Diagnostika je možná pouze pomocí histopatologického vyšetření. EMPD má charakteristický histopatologický obraz s průkazem tzv. Pagetových buněk. Jsou to obrovské, oválné či polygonální buňky se zřetelnými jádry a světlou cytoplazmou. Vyskytují se buď jednotlivě, nebo tvoří větší shluky.

EMPD lze rozdělit na primární (kutánní) a sekundární (nonkutánní) formu. Primární forma EMPD není spojována se vznikem další extrakutánní malignity a dále se dělí na tři subtypy podle invaze Pagetových buněk bazální membránou epidermis.

Typ 1a (kutánní neinvazivní forma), kde Pagetovy buňky neprocházejí bazální membránou a zůstávají v epidermis. Tvoří většinu všech primárních forem EMPD (75 %).



Typ 1b (kutánní invazivní forma), zde dochází k invazi Pagetových buněk do dermis (20 %).

Typ 1c (kutánní forma s přidruženým adenokarcinomem vulvy) (5 %).⁽¹⁾

Sekundární forma má na rozdíl od primární formy spojitost s výskytem extrakutánní malignity, a to nejčastěji urogenitálního a gastrointestinálního traktu, méně často s malignitami prsu, endometria, žlučníku, jater, ovaria či cervix. Současný výskyt jiné neoplazie se popisuje v 10–30 % případů.⁽²⁾ Pacientky s metastázami v lymfatických uzlinách mají velmi špatnou prognózu a vysokou míru úmrtnosti. Vzhledem k 10–30% riziku vzniku další malignity je u všech pacientů s histologicky verifikovanou diagnózou EMPD nutné screeningové vyšetření dalších neoplazií. Doporučit lze gynekologické vyšetření včetně cytologického a mamografie, ultrasonografické vyšetření dutiny břišní a malé pánve a vhodné je též kolonoskopické vyšetření.

Terapií první volby je radikální excize s dvoucentimetrovým bezpečnostním lemem. Inguinofemorální lymfadenektomie je indikována v případech invaze EMPD do hloubky větší než 1 mm.⁽³⁾ Prognóza se zhoršuje s velikostí léze a také s dobou bez adekvátní terapie. Avšak recidiva onemocnění je velmi častá (až 20–50 %),⁽⁴⁾ u všech pacientek je tak nadále nutná doživotní dispenzární péče. Pokud není totální excize vzhledem k rozsahu léze či celkovému zdravotnímu stavu možná, připadá v úvahu radioterapie. Ta je někdy využívána i jako adjuvantní pooperativní péče. V případě neinvazivní kutánní formy EMPD se doporučuje celková dávka 40–50 Gy, v případě invazivní kutánní formy či formy s přidruženým adenokarcinomem vulvy

se doporučuje celková dávka 55–65 Gy.⁽¹⁾ Chemoterapie bývá podle dnešní dostupné literatury ne příliš účinná, nejčastěji se využívají kombinované režimy s 5-fluorouracilem, epirubicinem, karboplatinou, vinkristinem a mitomycinem C.^(1, 3) Další terapeutickou možností je v *off-label* indikaci lokální aplikace 5% imiquimodu v krému, který se využívá pro své protivirové a protinádorové účinky v lokální terapii genitálních bradavic, bazocelulárního karcinomu nebo aktinických keratóz. Několik málo studií prokázalo terapeutický efekt s kompletní klinickou i histopatologickou remisí, bez nežádoucích účinků u neinvazivních forem v 58 % případů.⁽⁵⁾ Je-li k EMPD přidružen viscerální karcinom, zahrnuje celková terapie primárně léčbu přidružené malignity a totální excizi kožní léze.

Obecně platí pravidlo, že neinvazivní forma EMPD má při včasné terapii výbornou prognózu. Celková doba přežití pět let u pacientek s diagnózou EMPD je 75–91 %.⁽¹⁾ Prognózu pacientů značně zhoršuje přítomnost invazivní formy viscerální malignity. Prognóza závisí na včasné diagnóze s možností radikální excize léze. Úplné zotavení je možné u pacientek s primární formou EMPD po radikální excizi, bez histopatologického průkazu Pagetových buněk na excidovaných okrajích.

ZÁVĚR

EMPD vulvy je vzácné onemocnění vyskytující se u žen nejčastěji v postmeno-

pauzálním věku 60–80 let. Představuje asi 1 % všech tumorů vulvy. Klinicky se manifestuje jako většina benigních onemocnění svěděním, erytémem, mokváním či bolestivostí, často trvá velmi dlouho, než je stanovena diagnóza. Ta je možná pouze histopatologickým vyšetřením kožní biopsie, v níž jsou prokázány Pagetovy buňky. EMPD se dělí na primární a sekundární formu. Terapie první volby je radikální chirurgická excize. Včasná a správná dermatologická diagnostika a multioborová spolupráce dermatologa s gynekology, chirurgy a onkology je spojena s dobrou prognózou a minimalizací mutilace pacientek při radikálních chirurgických výkonech. Vzhledem k častým recidivám onemocnění je nutná doživotní dispenzarizace.

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

Literatura

1. VAN DER LINDEN, M., MEEUWIS, KAP., BULTEN, J., et al. *Paget disease of the vulva*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2016, 101, p. 601–674.
2. KOLÁŘOVÁ, D., HAVRÁNKOVÁ, A., et al. *Extramamární Pagetova choroba vulvy – kazuistika*. Čes gynekol, 2014, 79, s. 394–398.
3. OPLATEK, Z., FILIPENSKÝ, P., SVOBODOVÁ, I. *Extramamární Pagetova choroba skrota*. Urologie pro praxi, 2015, 16, s. 86–87.
4. LEELAVATHI, M., NORAZIRAH, MN., NUR AMIRAH, AP. *Multiple concurrent primary extramammary Paget's disease*. Malays Fam Physician, 2016, 11, p. 18–21.
5. CHOKOEVA, AA, TCHERNEV, G., CASTELLI, E. *Vulvar cancer: review for dermatologist*. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2015, 165, p. 164–177.

MUDr. Jana Mádllová
e-mail: madlovaj@gmail.com

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



2. národní venerologický kongres

23. 9. 2017

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 4, s. 245–249

Díky velkému úspěchu 1. národního venerologického kongresu v loňském roce mohl být letos 23. září uspořádán druhý ročník této akce. Kongres se v letošním roce konal přímo v centru Prahy v hotelu Grandior, který pro tuto akci poskytl důstojné prostředí. Letošní ročník byl rozdělen do čtyř hlavních tematických celků. Prvním byla mezioborová spolupráce dermatovenerologů s ostatními obory, jako je mikrobiologie, urologie a gynekologie. Bouřlivá diskuse následovala hlavně po přednášce profesora Jaromíra Mašaty z Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice, který prezentoval současné vědecké poznatky o přístupu k ureaplazmovým a mykoplazmovým infekcím u žen. Druhý tematický blok se zabýval nevenerologickými tématy ve venerologické praxi, a hlavně sdělení pana doktora Marka Broula z Kliniky urologie a robotické chirurgie Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem vyvolalo veliký ohlas, nejen díky perfektnímu zpracování tématu prodlužování penisu, ale také velmi zábavné formě prezentace. Odpolední část programu odstartoval blok kazuistik, ve kterém byl prezentován mimo jiné pouze několik dní starý první případ *ulcus molle* v České republice. V dermatovenerologii často opomíjené téma onkologických onemocnění anogenitální oblasti zaplnilo třetí přednáškový blok. Současný trend výskytu nádorových, převážně s humánními papilomaviry asociovaných, chorob v anogenitální oblasti, jejich správnou diagnostiku, léčbu a sledování pacientů, představili přední specialisté v oborech gynekologie a urologie. Posledním tematickým blokem kongresu byla velmi závažná tematika pohlavně přenosných infekcí u gravidních a dětí. Velké úspěchy péče o HIV pozitivní gravidní ženy v České republice představil pan docent Hanuš Rozsypal z Kliniky infekčních, parazitárních a tropických nemocí 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce. Program kongresu uzavírala paní docentka Jana Kocourková z Dětské psychiatrické kliniky 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole s neveselou problematikou sexuálně zneužívaných dětí. Druhý národní venerologický kongres se opět vydařil díky skvělým přednášejícím a velkému počtu účastníků, kteří se aktivně účastnili diskuse. Poděkování patří v neposlední řadě i sponzorům, kteří umožnili pořádání této akce a snad i její pokračování v dalších letech.

Jana Hercogová

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA SEXUÁLNĚ PŘENOSNÝCH INFEKČÍ

MUDr. Šárka Lásiková

Oddělení klinické mikrobiologie Nemocnice Na Bulovce, Praha

Přednáška přinesla pohled na současné možnosti laboratorní diagnostiky nejen klasických venerických chorob, ale i dalších nemocí, které je možné přenést pohlavním stykem. Zabývala se jednotlivými diagnostickými postupy od mikroskopie přes kulturační metody k metodám sérologickým a molekulárněbiologickým. Cílem prezentace bylo ukázat významnost jednotlivých

metodických postupů pro konkrétní mikrobiální agens včetně zaměření na interpretaci výsledků různých diagnostických metod.

SPOLUPRÁCE VENEROLOGA S HELP CENTRY A TRANSFUZNÍ MEDICÍNOU

MUDr. Radim Strnadel

Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice Brno

Se zvyšující se incidencí sexuálně přenosných infekcí přibývají i další specifika ve spolupráci venerologa s transfuzní medicínou a help centry. Setkáváme se častěji s tím, že na transfuzních



oddělení dojde k záchytu pacienta se sexuálně přenosnou nemocí (STD) nebo v dermatovenerologické ambulanci zjistíme při odběru anamnézy, že pacient vyšetřovaný na STD je dárce krve či jiných biologických materiálů (nejčastěji ejakulátu či oocytů). Někteří pacienti – dárce krevní plazmy – přiznali v anamnéze i nitrožilní užívání drog. Dalším aspektem této problematiky je fakt, že někteří pacienti se stávají dárce krve či jiných humánních materiálů jen proto, aby si ověřili svůj zdravotní stav a byli bezplatně vyšetřeni na STD. Toto jednání může ohrožovat příjemce krevních derivátů či jiného biologického materiálu. Do jisté míry by mohl tento problém kladně ovlivnit dostatek míst nebo center, kde by měla široká veřejnost (včetně nepojištěných cizinců) možnost bezplatného vyšetření na STD s poradenstvím a vhodným přístupem personálu. Absence této možnosti se pak může podílet na výše uvedeném rizikovém jednání.

UREAPLAZMOVÉ A MYKOPLAZMOVÉ INFEKCE Z GYNEKOLOGICKÉHO POHLEDU

prof. MUDr. Jaromír Mašata, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

ABSTRAKT NEDODÁN.

JAK JEDNAT S PACIENTEM S FOBÍÍ Z POHLAVNĚ PŘENOSNÝCH CHOROB

MUDr. Jiřina Kosová

Národní ústav duševního zdraví, 3. LF UK, Klecany

ABSTRAKT NEDODÁN.

RECIDIVUJÍCÍ BALANOPOSTITIDY

MUDr. Přemysl Procházka

Venerologická ambulance Medicentrum Beroun s. r. o.

Balanopostitida je zánět postihující předkožkový vak nebo žalud, či obojí. Příčiny zánětu jsou různé. V dětském věku je zánět povětšinou spojen s anomáliemi typu fimóza, u dospělých mužů je příčin povícero, zejména jde o infekční etiologii, kdy nalézáme různá infekční agens, v závislosti na typu sexuálního kontaktu, povětšinou se jedná o balanopostitidu kvasinkového původu. Protože je to nejčastější typ zánětu zevního genitálu, byl mu věnován větší prostor, včetně doporučeného léčebného postupu. Setkáváme se i s neinfekčními typy balanopostitidy, v přednášce byly zmiňovány i méně časté speciální nozologické jednotky a uvedena i diferenciální diagnostická rozvaha, důležitá k vyloučení nádorové etiologie nálezu na zevním genitálu.

PRODLUŽOVÁNÍ PENISU – MÝTY A REALITA

MUDr. Marek Broul, Ph.D., FECSM

Klinika urologie a robotické chirurgie, Sexuologické oddělení,
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a. s.

V prezentaci autor uvedl informace o reálných možnostech zvětšování penisu. Zamyslel se nad reálnými možnostmi zvětšit penis pomocí volně prodejných potravinových doplňků, které nabízejí domácí i zahraniční internetové stránky. V prezentaci uvedl

anatomický přehled zevního genitálu muže a průběh jeho fyziologického růstu v průběhu dětství. Uvedl i přehled dosavadních studií, které se zabývaly výzkumem průměrné délky penisu, a tři možnosti zvětšení penisu – tedy augmentaci, přetěti ligamentum suspensorium penis a vložení penilní protězy.

NEVENERICKÉ CHOROBY ANOGENITÁLNÍ OBLASTI

prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Dermatovenerologická klinika 2. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce, Praha

V rámci diferenciální diagnostiky afekcí na genitálu je nutné myslet i na četné „nevenerické“ choroby, které se mohou na kůži (včetně genitálu) vyskytnout. Stanovení správné diagnózy a vyloučení pohlavně přenosné infekce je důležité nejenom pro správnou léčbu, ale také má výrazný vliv i na psychický stav pacienta, pro něhož obavy z pohlavně přenosné infekce mohou způsobovat značný stres. Taktéž je důležité rozpoznat fyziologické změny kůže, jakou jsou například perlové penilní papuly nebo kongenitální pigmentové změny, a odlišit je od patologických afekcí a zabránit tak zbytečné (často i bolestivé) léčbě těchto stavů. Nevenerické choroby na genitálu lze rozdělit na neinfekční (např. vitiligo, polékové reakce, seboroické veruky) a infekční bakteriální (folikulitida), virové (mollusca contagiosa), parazitární (scabies, mons pubis) a mykotické (tinea genitálu). Cílem přednášky bylo přehledně představit diferenciální diagnostiku a připadnou léčbu těchto chorob.

PŘÍČINY BOLESTIVÉHO SEXUÁLNÍHO STYKU U ŽEN

MUDr. Zlata Pastor, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole
Sexuologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Bolesti při pohlavním styku zahrnují heterogenní spektrum problémů, které snižují kvalitu života, přinášejí interpersonální, vztahové i reprodukční problémy. Jejich přesná etiopatogeneze není vždy jednoznačná a zahrnuje celý komplex psychosomatických aspektů. V klasifikacích MKN-10 a ICSM jsou bolestivé poruchy řazeny do kategorií dyspareunie a vaginismu. Nová kategorizace podle DSM-5 obsahuje společnou nozologickou jednotku, která spojila všechny bolestivé sexuální dysfunkce a vaginismus do jednoho pojmu (Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder). Pro diagnózu je nutné, aby se u ženy stále nebo opakovaně objevovaly problémy (jeden nebo více) při těchto aktivitách: vaginální penetrace; výrazná vulvovaginální nebo pánevní bolest během soulože nebo při pokusu o vaginální penetraci; výrazný strach nebo úzkost z vulvovaginální nebo pánevní bolesti při očekávání soulože, během ní nebo jako její následek; výrazně zvýšená kontraktilita svalů pánevního dna při pokusu o vaginální penetraci. Symptomy by měly být přítomné alespoň šest měsíců, působit ženě značné osobní problémy a neměly by být důsledkem jiného onemocnění nebo partnerských problémů. Příčiny bolestivého koitu bývají často gynekologického původu, ale jejich etiologie souvisí i s jinými somatickými nebo psychogenními problémy. Při jejich diagnostice a terapii je důležitý komplexní interdisciplinární přístup.



NEOBVYKLÝ PŘÍPAD EXTRAGENITÁLNÍ KAPAVKY U PROMISKUITNÍHO PACIENTA

MUDr. Přemysl Procházka

Venerologická ambulance Medicentrum Beroun s. r. o.

Původcem je *Neisseria gonorrhoeae*, jedná se o akutní či chronický hnisavý zánět, postihující primárně sliznice urogenitálního traktu, může způsobit i konjunktivitidu, proktitidu, faryngitidu, hematogenním rozsevem může vzniknout diseminovaná gonokoková infekce.

V posledních letech pozorujeme výrazný nárůst nových případů, zejména u rizikových skupin s promiskuitním chováním (M-S-M, pornoherečky, společnice), které navíc vykazují zvýšenou rezistenci k dosud citlivým antibiotikům. Tyto rezistentní kmeny kapavky jsou dobře léčitelné pouze cefalosporiny II. a III. generace. V kazuistice byl prezentován případ velmi netypického kožního nálezu na akrech horní končetiny společně s nálezem erysipelu na levém bérce u velmi promiskuitního pacienta. V anamnéze byla dvakrát přeléčená luetická infekce (2009 a 2012) a jedenkrát gonoroická uretritida v roce 2000. U pacienta byl zjištěn raritní nález extragenitální diseminované kapavky lékařem, který není venerolog, ale má letitou praxi. Kazuistika se dále zabývala otázkou, kdy a jak došlo k primární nákaze u pacienta a diagnostickou rozvahou u netypických kožních nálezu u pacientů s rizikovým sexuálním chováním.

ULCERACE NA GENITÁLU – ZAJÍMAVÉ KAZUISTIKY

MUDr. Helena Kristlová, MUDr. Anna Mrkvíčková, prim. MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

Kožní oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Ulcerace na genitálu patří mezi základní diagnostické „výzvy“ v dermatovenerologické ambulanci a může se za ní skrývat řada diagnóz – pohlavně přenosné choroby, autoimunitní onemocnění, nádory a mnoho dalších. Tato přednáška pojednávala o dvou různých pacientech, kteří vyhledali naši venerologickou ambulanci s obdobným zdravotním problémem – ulcerací na genitálu. Vzhledem k široké diferenciální diagnóze bychom rádi prezentovali právě tyto dva případy, neboť nepatří k neobvyklejším, ale jistě je nutné na ně při diagnostické rozvaze pomyslet. V rámci přednášky byly prezentovány oba klinické případy včetně fotodokumentace, histopatologického vyšetření a závěrečné diagnózy.

NÁDORY PENISU A JEJICH SYMPTOMATOLOGIE

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM

Urologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
Iscare I.V.F. s. r. o., Praha

Karcinom penisu není sice ve většině oblastí Evropy příliš častým onemocněním, jedná se však o onemocnění závažné, vyžadující pozornost odborné zdravotnické veřejnosti. Naopak v některých zemích Asie a Jižní Ameriky patří k nejčastějším maligním onemocněním u mužů s incidencí tohoto onemocnění až 19 případů na 100 000. Rizikovými faktory pro vznik tohoto tumoru jsou: fimóza, chronické zánětlivé procesy v oblasti glandu a předkožky, balanitis xerotica obliterans (lichen sclerosus), kouření a asociace s HPV a kondylomaty. Muži bývají častěji svobodní, žijící promiskuitním sexuálním životem, s časnějším zahájením sexuálních aktivit. Existuje velká skupina lézí, které jsou dávány do souvis-

losti se vznikem tohoto onemocnění, ať už sporadicky či s velkou pravděpodobností rozvoje do tumoru penisu (lichen sclerosus, intraepiteliální neoplazie, Queyratova erytroplazie či Bowenova choroba). V téměř 95 % případů se jedná o spinocelulární karcinom, dále bývá histopatologicky rozlišována celá řada subtypů. Primární nádor je nejčastěji lokalizován na glandu ve 48 %, předkožce ve 21 %, glandu i předkožce současně v 9 %, v oblasti sulcus coronarius v 6 % a jen ve 2 % na těle penisu. V době diagnózy jsou hmatné inguinální uzliny u 58 % pacientů, z nich u 17–54 % se jedná o metastatické postižení, u ostatních o zánětlivé změny. Dvacet procent pacientů s nehmotnými uzlinami má přesto uzlinové mikrometastázy. Celkové pětileté přežití u karcinomu penisu je 52 %, v tomto rozmezí: 66 % u nemocných s negativními inguinálními uzlinami a 27 % u nemocných s pozitivními inguinálními uzlinami. V případě postižení pánevních uzlin je pětileté přežívání udáváno v rozmezí 0–38,4 %.

Strategie léčby představuje hlavní a nejčastěji diskutovaný problém tohoto onemocnění. Vždy je nutné stanovit rozsah primární léze a posoudit uzlinové postižení. Primární ložisko je nutno verifikovat histologicky. Zde je nutná mezioborová spolupráce dermatologa, urologa a patologa při stanovení včasné a správné diagnózy.

Sdělení se věnuje novinkám v diagnostice a snaze o co nejšetrnější chirurgickou léčbu nádorů penisu a novým trendům v mezioborové spolupráci při záchovných či korekčních operacích, kdy stále platí pravidlo úplného odstranění tumoru s minimálním odstraněním zdravé tkáně s přihlédnutím k zachování sexuálních funkcí pacienta.

LICHEN SCLEROSUS U ŽEN, KARCINOM VULVY

¹prof. MUDr. Lukáš Rob, CSC., ¹doc. MUDr. Helena Robová, Ph.D., ¹MUDr. Tomáš Pichlík, ²MUDr. Petr Škapa, Ph.D.

¹Gynekologicko-porodnická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

²Ústav patologie a molekulární genetiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Karcinomy vulvy jsou relativně vzácné zhoubné nádory. Incidence ve vyspělých zemích Evropy se pohybuje mezi 2,5–4,0/100 000 žen s mortalitou 0,8–2,1/100 000 žen. Ve většině případů postihuje ženy po 50. roce, průměrný věk žen s invazivními nádory se pohybuje mezi 64–69 lety, což znamená, že je nejvyšší ze všech gynekologických zhoubných nádorů. Incidence má v posledních 30 letech vzestupný trend, na kterém se podílí u mladých žen vyšší prevalence rizikových typů humánních papilomavirů (HPV HR), ale zejména prodlužující se věk žen. Nejčastější nádor – spinocelulární karcinom – v 30–40 % vzniká jako následek infekce rizikovými viry, tzv. onkogenními humánními papilomaviry s jasnou dominancí typu 16, druhým nejčastějším je typ 33, ostatní jsou raritní. Prekancerózou je vulvární intraepiteliální neoplazie obvyklý typ (u-VIN). Tyto léze jsou častěji multifokální s tendencí k šíření do perianální krajiny a pochvy. Druhou, četnější skupinu (60–70 %) tvoří karcinomy u žen v postmenopauzálním věku (nejčastěji mezi 65. a 90. rokem). Tyto spinocelulární karcinomy vznikají v stáří změněném epitelu s projevy lichen sclerosus, lichen simplex chronicus. Symptomatologie svědění, pocitů pálení a vulvárního diskomfortu je bohužel typická jak pro nenádorové léze, tak pro prekancerózy i pro počínající invazivní karcinomy. Prekancerózou je d-VIN (diferencovaný typ vulvární intraepiteliální neoplazie), je HPV-negativní a v patogenezi hraje klíčovou roli p53. Nádory této skupiny mají agresivnější chování, rostou rychle do podkoží (infiltrativní růst) a záhy metastazují do spádových (tzv. regionálních) lymfatických uzlin inguinofemorální oblasti. Bolest a zapáchající výtok jsou příznaky pozdní. Je zarážející, že



velkou část těchto nádorů diagnostikujeme v rozměrech nad tři centimetry, přestože jsou na tak dobře přístupném místě. Řada starších žen totiž ze strachu a studu odkládá vyšetření u gynekologa a přichází s lokálně pokročilým onemocněním. Základní metodou léčby je operace. Její rozsah se řídí pokročilostí onemocnění. Léčba patří kvůli malé frekvenci nádoru jednoznačně do specializovaných onkogynekologických center. U invazivních karcinomů je výrazným trendem redukce radikality lokální chirurgické léčby, kdy vulvektomie jsou nahrazovány radikálními excizemi a v oblasti spádových lymfatických uzlin je využíván koncept sentinelové uzliny, který nahrazuje u nádorů do 4 cm ingvino-femorální lymfadenektomií. Detekci provádíme po aplikaci lymfotropní látky (patentová modř a radiokoloid technetia) do okolí nádoru. Sentinelová uzlina je první uzlina nebo první uzliny mezi nádorem a regionálními lymfatickými uzlinami. Tento postup umožňuje provést cíleně malou incizi v ingvině a pečlivě zpracování této pro metastázu nejrizikovější uzliny zvyšuje bezpečnost operované ženy. Radioterapie se uplatňuje jako doplňková metoda po léčbě chirurgické, výjimečně před chirurgickou léčbou. Ostatní léčebné modalitativy mají minimální využití.

LARYNGEÁLNÍ PAPILOMATÓZA U DĚTÍ

prim. MUDr. Michal Jurovčík

Klinika ušní, nosní a krční, 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

ABSTRAKT NEDODÁN.

MANAGEMENT PÁRŮ S KLINICKÝMI PROJEVY HPV INFEKCE

¹MUDr. Filip Rob, Ph.D., ^{2,3}RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.

¹Dermatovenerologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce

²Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy

³Národní referenční laboratoř pro papillomaviry a polyomaviry, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Infekce humánními papilomaviry (HPV) je nejčastější virovou pohlavně přenosnou infekcí postihující v průběhu života až 80 % sexuálně aktivní populace. Ačkoliv klinicky manifestní onemocnění se rozvine jen u malého procenta infikovaných pacientů, jejichž imunitní systém se nedokáže infekci ubránit, představují HPV asociovaná onemocnění nejen zdravotní, ale také výrazný socioekonomický problém. Vzhledem k tomu, že tato onemocnění se objevují převážně u mladých sexuálně aktivních jedinců, může přítomnost takové choroby vést k obtížím nejen u postiženého pacienta, ale velmi často k problémům v partnerském životě. Tyto páry tak často dostávají od různých specialistů (gynekolog, urolog, dermatovenerolog), ale také praktických lékařů, velmi rozdílné informace, které se velmi často nezakládají na vědecky ověřených faktech. Cílem této přednášky bylo nastínit možnosti vyšetřování, léčby a prevence HPV infekce, ale také dát lékařům odpovědi na nejčastější otázky, na které se pacienti ptají.

POHLAVNĚ PŘENOSNÉ INFEKCE A GRAVIDITA

MUDr. Hana Zákoucká

Národní referenční laboratoř pro diagnostiku syfilis, Státní zdravotní ústav, Praha

Národní referenční laboratoř pro chlamydie, Státní zdravotní ústav, Praha

Sexuálně přenosné infekce (STI) patří v dnešní době k nejčastějším infekčním onemocněním a jejich výskyt v graviditě je běžně zaznamenáván jak v rozvojových zemích (až 10 % gravidit v subsaharské Africe je ohroženo vrozenou syfilidou), tak ve státech vyspělých. Přestože je v České republice prenatální péče na vysoké úrovni, nedaří se případy onemocnění těhotných, ale bohužel i přenosu z matky na dítě, zcela eliminovat. Zejména onemocnění syfilis congenita se často pojí s nesledovanou graviditou drogově závislých bez prenatální péče, kdy matka přichází až k porodu.

Etiologie infekcí:

bakteriální (syfilida, kapavka, chlamydiové infekce atd.), virová (HPV, HIV, VHB, VHC atd.), parazitární (prvoci).

Vzhledem k možnému závažnému poškození dítěte transplacentární (syfilida) nebo perinatální (HIV, HPV, VHB, VHC, chlamydiové infekce). Cestou je preventivní a léčebná péče ve vztahu k sexuálně přenosným infekcím dána legislativně – zákon 258/2000 Sb., vyhlášky 306/2012 Sb., 422/2008 Sb. a 473/2008 Sb.

INFEKCE HIV U GRAVIDNÍCH A U DĚTÍ

doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.

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

Počet HIV pozitivních gravidních žen je v ČR nízký a porodů je okolo 10 ročně. Po odhalení diagnózy screeningovým testováním v prvním trimestru se žena dostane do dispenzární péče infektologa, který zavede antiretrovirovou léčbu (ART). Ta má příznivě omezit riziko vertikálního přenosu (v kombinaci s ostatními profylaktickými opatřeními) pod 1-2 %. Za určitých okolností je pravděpodobnost vyšší, nejčastěji kvůli špatné adherenci k opatřením. Objevují se ženy, které se nedostávají do dispenzární péče gynekologa a přichází rovnou k porodu, HIV pozitivita se odhalí těsně před porodem nebo dokonce po porodu. V případech, kdy došlo k nákaze dítěte, byla HIV pozitivita ženy diagnostikována několik hodin před porodem, další ženy i přes známou diagnózu neuzívaly léky a jedna překotně porodila mimo zdravotnické zařízení. Protektivní význam císařského řezu je u nás důvodem jeho paušálního provádění, i když se za jistých okolností připouští i vaginální porod. Antiretrovirotika jsou kauzálními léky infekce HIV. Dovolují kvalitní život bez výrazných omezení a bez zásadních zdravotních problémů. Nedílnou součástí péče o novorozence je podání antiretrovirotik. U většiny dětí se infekce HIV vyloučí během prvních třech měsíců života, arbitrárně se vyřazují z dispenzarizace v 18 měsících. V případě diagnózy infekce HIV je u dítěte zahájena kombinovaná ART a dítě je dále sledováno. U několika dětí byla u nás diagnóza infekce HIV stanovena až v průběhu dětského věku a v horších případech na základě klinických příznaků. Za předpokladu dobré spolupráce s rodinou je prognóza dobrá. V péči o HIV pozitivní gravidní ženy a jejich děti se osvědčuje centralizovaný přístup a bude snahou jej zachovat do budoucna. Profylaxe vertikálního přenosu a léčba infikovaných HIV jsou velmi účinné, nicméně důležité je jejich důsledné uplatnění.

JAK POZNAT SEXUÁLNĚ ZNEUŽÍVANÉ DÍTĚ

doc. PhDr. Jana Kocourková

Dětská psychiatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Sexuální zneužívání v dětství negativně ovlivňuje celkový vývoj dítěte. Jde o zapojení závislého, vývojově nezralého dítěte do se-



xuálních aktivit, které jím nejsou plně pochopeny a přijímány a narušují sociální tabu. Jde o situaci, kdy je dítě zneužíváno pro sexuální uspokojení dospělé osoby. Sexuální zneužívání může být kontaktní (dotýkání, mazlení, dráždění genitálu, pohlavní styk) nebo bezkontaktní (obnažování se nebo masturbace před dítětem, pozorování nahého dítěte, vystavování dítěte pornografii), může jít i o komerční zneužívání (dětská prostituce, pornografie). Mezi základní kritéria patří to, že zneužívající je starší než zneužívané dítě, je v pozici autority nebo v pečovatelském vztahu k dítěti, vymáhá sexuální aktivity hrozbami, přemlouváním nebo slibováním výhod. Následky jsou závažnější tehdy, když je pachatelem blízká osoba, zneužití zasahuje do genitální oblasti, je použito agrese, když další

osoby dítě obviňují za jeho účast při zneužívání. Prokazování zneužití je nesnadné zejména tehdy, když je dítě malé a pachatel své jednání popírá. Za specifické symptomy sexuálního zneužívání se považuje výskyt pohlavně přenosných chorob, výtok z pochvy u malých dívek, ragády a poranění oblasti anální a genitální, hematomy na pohlaví, známky deflorace, gravidita nezletilých. Nespecifickými příznaky jsou neurotické obtíže (např. úzkost, poruchy spánku, depresivní prožívání), psychosomatické obtíže (bolesti břicha, nechutenství), poruchy chování (asociální chování, útky z domova). U starších dětí se může objevit sebepoškozování a suicidální chování. Existují i falešná obvinění ze sexuálního zneužití, které se nejčastěji objevují v rámci rozvodových sporů rodičů.

MEDICAL TV

Unikátní TV projekt s odborným zpravodajstvím o zdravotnictví



Rozhovory s lékaři, farmaceuty, vědci, odborníky, zdravotníky



Diskuse s významnými autory zdravotnických publikací



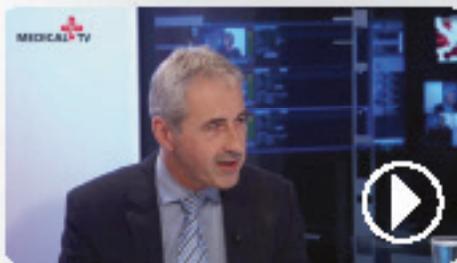
Inovativní forma prezentace Vaší firmy/služby využívající online spojení mediální a odborné sféry

www.medical-tv.cz

Moderuje Karel Novotný, MBA,
a MUDr. Michaela Lízlerová

MEDICAL
SERVICES  

SLEDUJTE AKTUÁLNÍ ROZHOVORY:



Host: **prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC**
Téma: **Arytmie – když srdce vypadne z rytmu**



Host: **prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.**
Téma: **Podcenění fotoprotekce u pacientů po transplantaci se nemusí vyplatit**



Host: **doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D.**
Téma: **Selhání a transplantace tenkého střeva – aneb jak se žije bez střeva?**

Natočte s námi odborný rozhovor!



Cílíme na vlastní databáze tisíců lékařů, farmaceutů a specialistů



You Tube

Dostaneme Vaše téma mezi odbornou veřejnost



Kontaktujte nás: medical-tv@mf.cz



23. národní dermatologický kongres ČADV v Brně

24.-25. 11. 2017

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 4, s. 250–262

Ve dnech 24.–25. 11. 2017 se v hotelu Courtyard by Marriott v Brně konal pod záštitou prof. MUDr. Jiřího Mayera, CSc., děkana LF MU, a MUDr. Martina Pavlíka, Ph.D., DESA, EDIC., ředitele FN u sv. Anny, 23. národní kongres České akademie dermatovenerologie (ČADV). V Brně je to již počtvrté; příští rok proběhne národní dermatologický kongres v Praze a v roce 2019, tak významném pro Masarykovu univerzitu, její lékařskou fakultu i 1. dermatovenerologickou kliniku, opět v Brně.

Národní kongresy ČADV jsou naší vizitkou, velkým fórem pro naše členy, kterých je již 740, české dermatovenerology vůbec, hosty z jiných oborů, neaktivnější studenty a zdravotní sestry. Obvykle volíme určité vůdčí a nosné téma. Tentokrát s názvem „Potenciál dermatologie v době plné změn“. Naše doba taková je. Medicína se překotně mění a dermatovenerologie též. Individualizace léčby se stává skutečností i požadavkem. Hodnocení kvality života je (konečně!) nutností. Není tu jen entita choroby, ale člověk sám jako individualita. Nové metodologie včetně molekulární biologie nám otevírají nové možnosti v diagnostice i terapii. V dermatologii můžeme úspěšně léčit diagnózy dosud spíše poléčované. Nemůžeme však přehlížet sociálněekonomické skutečnosti podmiňující naše možnosti. Vždy by nás však měl motivovat především zájem pacienta a tak bychom měli vychovávat i studenty medicíny, ty, co nás jednou nahradí. Jako úsměvně se mi, zatím, jeví úvahy o lékařích-robotech. Můžeme mít rádi science fiction, ale např. i ve Star Treku se vyskytuje jen jeden holografický doktor, ostatní jsou z masa a kostí. Ono jemné předivo znalostí, zkušeností, citu a lidskosti se dá stěží nahradit.

Letos přijelo 273 účastníků a program byl vydatný. Tentokrát chyběla sekce zdravotních sester. Pokrok a nový rozměr oboru byl zřejmý v sekcích fyziologie a patofyziologie kůže a výzkumu s prioritními výsledky naší práce při řešení podílu genetické variability matrix metaloproteináz v oblasti hojení ran a kožních T-buněčných lymfomů (prof. V. Vašků, dr. Slonková) a farmakogenetiky psoriáz (prof. A. Vašků). Rozvíjejí se nová témata, jako je výzkum proteomiky tukových buněk u kožních chorob i kožních manifestací systémových nemocí (doc. Bienertová Vašků). Zazněly zcela nové výsledky studie kvality života u atopické dermatitidy – dr. Březinová. Prof. Ionescu, čelný evropský odborník ze St. Louis Hosp. a INSERMU v Paříži, zajímavě a inspirativně pojednal bariérové systémy v kůži. A naprosto nové a překvapivé byly poznatky z vlastního výzkumu lidských endogenních retrovirů a psoriázy od Prof. Kingo z univerzity v Tartu v Estonsku. Obvyklou perlou byla přednáška prof. Krejska o malých molekulách. Mezioborově zazněly přednášky o hepatitidě C ve vztahu ke kůži a o možnostech její léčby prof. Husy a dr. Husové. Vynikající byla přednáška Prof. Tomeckího z Clevelandu, předního představitele americké dermatologie, který pojednal novinky v oblasti endokrinních onemocnění a kůže a poté „Pearls from Cleveland“, oslovující svou aktuálností každého klinika. V oblasti dermatologické onkologie vynikající přednáška prof. Hercogové „Dermatologie a transplantační programy“ představila výsledky plodné mezioborové spolupráce. O nové možnosti biologické léčby chronických spontánních kopřivek a zkušenostech na I. DVK v Brně přednášel zajímavě dr. Nečas. Přednáška dr. Koblové o vedlejších účincích na kůži u biologické léčby onkologických nemocných vzbudila velmi živou diskusi. Ta byla vůbec bohatá. Nejvíce se diskutovalo v sekcích „teorie a výzkumu“ a v sekci dermatonkologické. Dvanáct posterů bylo hodnotných a zajímavých. Rovněž satelitní sympozia byla pro akci přínosem.



Pod vedením prezidentky ČADV prof. Hercogové jednal výbor naší společnosti a členové se sešli na plenární schůzi. Bylo uděleno čestné členství ČADV prim. Strejčkovi a prim. Martináskové.

Kongres dal ve 44 přednáškách a zmíněných posterech značný prostor novinkám ve výzkumu, klinickým perlám i trendům v léčbě. Byli zastoupeni zkušení přednášející z České republiky, Slovenské republiky a bližšího či vzdáleného zahraničí, včetně USA. Jsou to naši přátelé a v Brně jsme je uvítali s radostí. Ostatně to platilo pro všechny účastníky. Kongres proběhl již v době předvánoční, atmosféra byla trochu sváteční, komunikace dělná s úspěšným výsledkem. V krásném a vzdušném Marriottu zazněla hudba Moravských žesťů a kolem jezdily tak trochu „lhotákovsky“ vlaky.

Rádi bychom dali příštímu kongresu ČADV v Brně větší časovou plochu, 2,5 dne až 3 dny, doplnili jej o workshopy, vrátili se k sesterské sekci, více konfrontovali pohled pacienta a lékaře a snad také zařadili minisekci studentskou. Rok 2019 bude rokem slavného stoletého výročí Masarykovy univerzity, a kongres naší akademie, která velmi ctí akademické tradice, tuto skutečnost plně zohlední.

prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

vědecký sekretář ČADV, odborný garant kongresu

LICHENOIDNÍ DERMATÓZY

MUDr. Alena Vičíková

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Lichenoidní dermatózy (interface dermatitis) představují širokou skupinu klinicky různě závažných onemocnění histologicky charakterizovaných hustým zánětlivým lymfocytárním (lichenoidním) infiltrátem v oblasti dermo-epidermální junkce. Ve sdělení bude podán přehled dělení dle histologického typu infiltrátu, bude pojednáno o typických a běžných jednotkách, o formách vzácnějších, o možnostech diagnostiky a terapie.

MOŽNOSTI A ÚSKALÍ MIKROBIOLOGICKÉ DIAGNOSTIKY V DERMATOVENEROLOGII

MUDr. Ondřej Zahradníček

Mikrobiologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Klinická mikrobiologie je medicínsko-biologickým oborem, který má tradičně velmi blízko k dermatovenerologii. Vedle tradičního propojení mikrobiologie a venerologie existuje i široká škála infekcí kůže, které jsou bakteriálního, virového, mykotického či parazitárního původu, a také systémových infekcí s projevy na kůži. Ne vždy jsou ale dermatologové dobře obeznámeni se současnými možnostmi klinickomikrobiologické diagnostiky a zároveň s potřebou dodržet určitá pravidla pro odběr a zaslání vzorku a také vyplnění žádanky o vyšetření tak, aby laboratoř měla maximum možných údajů pro optimální rozhodování o tom, jak vzorek zpracovat a jak s ním dále naložit. Dalším úskalím je interpretace nálezu. Zde je třeba především akcentovat moderní vnímání role mikroorganismů v lidském těle, kdy chápeme mikrobiom člověka jako součást jednoho celku společně s buňkami člověka – někteří v této souvislosti používají pojem holobiont jako soubor všech (lidských i mikrobiálních) buněk a hologenom jako soubor veškeré genetické informace. Tento přístup může vysvětlit mnohé dříve obtížně vysvětlitelné patologické stavy. Na druhou stranu nelze opustit ani stávající koncept vnímající exogenního mikrobiálního patogena jako nevídaného vetřelce, protože v pří-

padě mnohých, zejména klasických infekčních stavů jde stále o velice výstižný a dobře použitelný model.

HODNÝ TUK: ÚLOHA ADIPOCYTŮ PŘI OBRANĚ KŮŽE PROTI INFEKCI

doc. MUDr. Julie Bienertová Vašků, Ph.D.

Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Bílá tuková tkáň (WAT) se vyvinula u obratlovců do podoby komplexního orgánu, jehož funkce vysoce překračuje prosté uskladňování a uvolňování mastných kyselin. WAT vykonává řadu endokrinních funkcí, které se účastní regulace příjmu potravy, homeostázy glukózy i dalších nutrientů, metabolismu lipidů, zánětu a angiogeneze a účastní se také patogeneze řady onemocnění označovaných jako civilizační choroby. Za největší zásobárnu tukové tkáně v těle je považována bílá podkožní tuková tkáň břicha, případně viscerální (periorganová) tuková tkáň obklopující vnitřní orgány. Tuková tkáň se ovšem v menším množství vyskytuje v dalších lokalizacích, včetně podkožních depozit v jiné než abdominální oblasti, a adipocytů spojených s dermis. Nedávno byla histologicky definována dermální bílá tuková tkáň, která je nyní považována za samostatný typ nahromadění bílého tuku. V tomto příspěvku budou prodiskutovány studie zabývající se buněčným podkladem regeneračního potenciálu dermálních adipocytů, včetně jejich vztahu ke kožním adnexům. Prodiskutována bude možná úloha dermálních adipocytů v biologii kůže, zejména s ohledem na účast adipocytů při hojení ran. Pozornost bude dále věnována problematice vztahu mezi kožní tukovou tkání a klinickou manifestací kožních onemocnění nebo systémových chorob s projevy na kůži.

FARMAKOGENETIKA PSORIÁZY U PACIENTŮ S BIOLOGIKY

¹prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., ²prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., ³MUDr. Hana Charvátová, ³prim. MUDr. Slavomír Urbanček, Ph.D.

¹Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
²I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

³Fakultní nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica



V této studii jsme srovnali tři skupiny pacientů s biologikou: 11 pacientů s psoriázou s adalimumabem, u nichž byla léčba tímto biologikem ukončena (A), 14 pacientů s psoriázou, u nichž léčba adalimumabem úspěšně probíhá (B), a 12 pacientů s jinou diagnózou (skupina C, 1 případ hidradenitis suppurativa, 4 případy m. Crohn, 3 případy ulcerativní kolitidy, 3 případy ankylozující spondylitidy, 1 případ revmatoidní artritidy). U všech pacientů jsme vyšetřili několik genetických polymorfismů v genech participujících na rozvoji zánětu (TNF-alfa, TNF-beta, TACE, IL-6, MMP-2, MMP-9, TIMP-2, ACE, CD147) a v genu potenciálně ovlivňujícím farmakokinetiku biologika (MDR1). Mezi pacienty skupin A a B jsme prokázali signifikantně nižší efekt léčby adalimumabem za tři měsíce od počátku ($P = 0,009$), častěji u žen. Ve skupině A je signifikantně asociován genotyp v I/D ACE s hodnotou PASI a BSA před začátkem terapie biologikou a rodinná anamnéza psoriázy v 1. linii (rodiče, děti, sourozenci) s genotypem v MMP-9. Ve skupině B jsme prokázali delší léčbu biologikou u genotypu GG v polymorfismu TNF-alfa -308 A/G ($P = 0,03$), lepší efekt léčby biologikem u genotypu TT ($P = 0,04$) polymorfismu v MMP-2-790T/C a u genotypu CC polymorfismu MMP-9-1575 T/C. Ve skupině C jsme asociovali další léčbu v případech neúspěšnosti léčby biologikou s genotypem v polymorfismu MMP-2. Délka podávání biologika korelovala s dobou vzniku psoriázy od začátku léčby a byla signifikantně asociována s polymorfismem v MDR1. Závěrem je tedy možno konstatovat, že úspěch biologické léčby souvisí s některými vrozenými genotypy v prozánětlivých genech. Rozvoj psoriázy u pacientů s biologickou léčbou zřejmě souvisí s genotypy v polymorfismech v MDR1. Studie byla podpořena projekty Vyšetření genetické variability v genech pro korneodesmosin, TNF alfa, beta a TACE u pacientů s psoriázou s biologickou léčbou od firmy Abbvie a Identification of risk genotypes in TNF-alpha, beta and TACE genes for anti-TNF biological therapy in psoriasis patients od firmy Janssen.

GENETICKÁ VARIABILITA SYSTÉMU MMP U CVD OK

¹MUDr. Veronika Slonková, Ph.D., ¹prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., ²prof. MUDr. Anna Vašků, CSc.

¹I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

²Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Úvod: Chronické žilní onemocnění (CVD – chronic venous disease) představuje závažný zdravotní problém. Polymorfismy genů matrix metalloproteináz (MMP) mohou hrát důležitou roli v progresi CVD a vzniku žilního bércevého vředu. MMP jsou endopeptidázy závislé na zinku, mají schopnost štěpit různé složky extracelulární matrix (ECM), např. kolagen a elastin. Budou prezentovány výsledky asociační case-control studie, která hodnotila vztah mezi polymorfismy MMP-2 (želatináza A), MMP-9 (želatináza B) a MMP-12 (makrofágová metalloelastáza) a rizikem CVD. Rovněž byla provedena studie genotyp – fenotyp v rámci souboru pacientů s CVD.

Materiál a metody: Do vyšetřovaného souboru bylo zařazeno celkem 150 po sobě jdoucích pacientů (63 mužů a 87 žen) léčených na I. dermatovenerologické klinice FN u sv. Anny v Brně s diagnózou CVD. Kontrolní soubor tvořilo 227 pacientů. Genotypy MMP byly určeny pomocí metod PCR a restriční analýzy podle standardních protokolů.

Výsledky: V case-control studii bylo zjištěno, že mutovaná G alela polymorfismu MMP-2 -790 T/G byla u mužů s CVD 1,85x častější než u kontrol ($P = 0,008$). Polymorfismus MMP-9 -1562 C/T byl 2,57lx častější u pacientů s CVD (jak u mužů, tak u žen)

než u kontrol ($P = 0,0000009$). G alela polymorfismu MMP-12 byla zjištěna 2,082x častěji u žen s CVD než u kontrol ($P = 0,02$). Ve studii genotyp – fenotyp bylo zjištěno, že ženy s CVD a mutovanou alelou v polymorfismu genu pro MMP-2-790 T/G mají 2,539x častěji ulcerace ($P = 0,003$). Pacienti s CVD s heterozygotní variantou polymorfismu MMP-9-1562 C/T jsou 2,789x častěji obézní než pacienti s CVD a jiným genotypem MMP-9 ($P = 0,003$). Genotypy s méně četnou (mutovanou) alelou se vyskytují 3,167x častěji u žen s CVD a bérceovou ulcerací oproti ženám s CVD bez ulcerace ($P = 0,007$). Muži s aktivní bérceovou ulcerací mají 4,675x vyšší incidenci heterozygotního genotypu v polymorfismu MMP-12 ve srovnání s ženami ($P = 0,005$).

Závěr: Polymorfismy genů mohou hrát důležitou roli při vzniku žilního bércevého vředu. Genetický screening může pomoci rozlišit pacienty s CVD s vysokým rizikem vzniku bércevého vředu a pacienty s pomalým hojením ulcerace, a tím individualizovat léčebný plán u každého pacienta. Detekce rizikových variant genů může vést k rychlejšímu zavedení preventivních opatření a včasné léčbě pacientů s CVD, zabránit tak vzniku bérceových vředů a výrazně zlepšit kvalitu života pacientů.

KOŽNÍ T-LYMFOMY NA I. DVK, JEJICH GENETICKÁ VARIABILITA V SYSTÉMU MMP

¹prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., ²prof. MUDr. Anna Vašků, CSc.

¹I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

²Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Cílem studie bylo asociovat ve studii fenotyp-genotyp dva polymorfismy v genech souvisejících s aktivitou matrix metalloproteináz v kůži pacientů s kožním T-lymfomem. Tkáňový inhibitor matrix metalloproteináz TIMP-2 má antiapoptotické, antiangiogenní a antiproliferativní efekty na úrovni endotelálních buněk. Je považován za gen blokující metastazující proces. Pacienti byli genotypizováni v polymorfismu rs8176329 tohoto genu. CD147 je glykoprotein, který byl původně popsán na povrchu tumorózních buněk. Je schopen indukovat syntézu matrix metalloproteináz ve fibroblastech. V tomto genu jsme analyzovali polymorfismus rs8259 T/A. Do studie bylo zařazeno 135 pacientů s kožním T-lymfomem, diagnostikovaných a léčených na I. dermatovenerologické klinice FNUSA a LF MU v Brně. Genotypizaci v obou polymorfismech jsme prováděli na DNA izolované z periferní krve metodou PCR s následnou restriční analýzou. Prokázali jsme signifikantní asociaci mezi pacienty s parapsoriázou a pacienty s dalšími stadii CTCL v rs 8176329 v modelu „výhody heterozygota“. Homozygotní genotypy GG a AA se vyskytovaly třikrát častěji u pacientů s vyšším stadiem CTCL oproti pacientům s parapsoriázou ($OR = 2,785$, $P = 0,04$; senzitivita 0,839, specifita 0,348). Pacienti s progresivnějšími stadii CTCL byli 12x častěji léčeni systémově; proto jsme testovali asociaci genotypu v TIMP-2 se systémovou terapií. Pacienti s genotypem GG a AA byli čtyřikrát častěji léčeni systémovou terapií oproti pacientům bez systémové léčby ($OR = 4,041$, $P = 0,04$, senzitivita 0,935, specifita 0,218). Alela A polymorfismu v CD147 se vyskytovala častěji u pacientů se závažnějším stadiem CTCL (IIb + IIIa + IIIb + IV) ve srovnání s pacienty s méně závažným stadiem onemocnění (parapsoriáza + Ia + Ib + IIa) ($OR = 1,84$, $P = 0,03$; senzitivita 0,403, specifita 0,731). T alela polymorfismu v CD147 byla dvakrát častější u pacientů s CTCL a asociovaným tumorem ($OR = 2,368$, $P = 0,02$; senzitivita 0,167, specifita 0,679). Závěrem je tedy možno konstatovat, že interindividuální variabilita v genech ovlivňujících expresi



matrix metaloproteináz a jejich inhibitorů může signifikantně modulovat fenotypové charakteristiky CTCL.

KVALITA ŽIVOTA NEMOCNÝCH S ATOPICKOU DERMATITIDOU V ČR – VÝSLEDKY NAŠÍ STUDIE

MUDr. Eva Březinová, MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Atopická dermatitida vede k závažným psychosociálním důsledkům, které bývají často podceňovány. V naší studii jsme hodnotili kvalitu života dospělých pacientů s atopickou dermatitidou a jejich rodinných příslušníků pomocí dotazníků DLQI, B-IPQ, FDLQI, dále jsme hodnotili psychopatologické rysy pomocí dotazníku CAQ II. Byly hodnoceny vztahy mezi kvalitou života, psychickými poruchami a objektivními či subjektivními ukazateli závažnosti choroby. Snížená kvalita života byla prokázána u všech použitých dotazníků, byly rovněž prokázány statisticky významné vztahy mezi nimi navzájem. Kvalita života pacienta (DLQI, B-IPQ) odpovídá kvalitě života členů rodiny (FDLQI). Dále jsme potvrdili statisticky významné vztahy DLQI, FDLQI, B-IPQ s objektivní závažností nemoci hodnocenou pomocí SCORAD, v případě DLQI a FDLQI vztahy s hodnotami TEWL, u B-IPQ vztah s hodnotami celkových IgE protilátek. Hodnoty všech dotazníků byly statisticky významně spjaty se závažností subjektivních příznaků (svědění, poruchou spánku). Je zajímavé, že jsme neprokázali statisticky významný vztah mezi kvalitou života a věkem pacienta a postižením ve viditelných lokalizacích. Dotazník CAQ II odhalil řadu psychopatologických rysů osobnosti – nejčastěji paranoii, hypochondrii, suicidální depresi, úzkostnou depresi – a také překvapivě vysoké riziko suicidálních myšlenek (u 10,9 % pacientů). Přestože atopická dermatitida nepatří primárně mezi život ohrožující nemoci, jedná se o onemocnění velmi závažné z hlediska dopadu na kvalitu života nejen samotného pacienta, ale i jeho blízkého okolí.

SKIN BARRIER FAILURE IN ATOPIC DERMATITIS AND IMMUNE THEORIES

Prof. Marius-Anton Ionescu, M.D., Ph.D.

Dermatology Outpatient Clinic – University Hospital «Saint-Louis», Paříž, Francie

Learning objectives: at the end of this lecture the participants would be able to better understand recent and “classical” theories of physiopathology in atopic dermatitis, with a focus on microbioma, innate immunity receptors and main inflammatory actors.

Atopic Dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease occurring in approximately 20 % of children and 15 % of adults in Europe. The physiopathology mechanisms of AD are complex: skin barrier deficit is linked in one third of cases to an encoding gene for filaggrin, key protein of the epidermal differentiation.⁽¹⁻³⁾ An important role is played by tight junctions changes within keratinocytes of Stratum Granulosum (claudins deficit).⁽⁴⁾ This primum movens of the atopic dermatitis physiopathology (Fig. 1) explains the outside slope of the theory outside-inside-outside.⁽⁵⁾ In the AD the innate immunity is also involved in the pathways of inflammation, especially Toll Like Receptors 2 (TLR2) activated by glycopeptides from *S.aureus* structures (Fig. 2), receptors inducing both an inflammation (mainly by the expression of

interleukins IL-8, IL-4 and others) and also an expression of antimicrobial peptides beta-defensins hBD2, hBD3 (at lower expression than in non-atopic skin).⁽⁶⁾

Non-specific inflammation was also described in AD with successive steps initiated by IL-8 and prostaglandins E2 (PGE2), followed by a resolution phase where epidermal natural lipids as resolvins, lipoxins A4 / B4 and maresin 1 (Fig. 3) play an important role in the clearing of inflammatory process.^(2, 8) Beside physiopathology elements described above, is well known that T helper (Th) lymphocyte profile is dominated in AD by the type Th2 with the expression of interleukins IL-4, IL-5, IL-107 that are also responsible of the inflammatory cascade, explaining the progressive sensitizing to different allergens mediated by immunoglobulins E (IgE).^(1, 7, 8)

Will be presented at the end the results in vitro, ex vivo and in vivo of topical active ingredients association on: upregulation of lipoxins and maresin (in vitro model of inflammation), on stimulation of antimicrobial peptides and downregulation of IL-8 (in human skin in contact with *S. aureus*), and on the SCORAD decrease in a series of 72 children and in a survey on 1746 adult and pediatric patients.

Key words: atopic dermatitis • innate immunity • toll like receptors • antimicrobial peptides • lipoxins

References

1. Eichenfeld LF, et al. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70, p. 338–351.
2. Wu S, et al. *Br J Dermatol*, 2013, 16, p. 172–178.
3. Osawa R, et al. *Allergology International*, 2011, 60, p. 1–9.
4. De Benedetto A, et al. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127, p. 773–786.
5. Elias PM, et al. *J Invest Dermatol*, 2008, 128, p. 1067–1070.
6. Boguniewicz M, et al. *Immunol Rev*, 2011, 242, p. 233–246.
7. Brandt EB, et al. *J Clin Cell Immunol*, 2011, 2, pii, p. 110.
8. Serhan CN. *Nature*, 2014, 510, p. 92–101.

TRANSCRIPTIONAL LANDSCAPE OF HUMAN ENDOGENOUS RETROVIRUSES (HERVs) AND OTHER REPETITIVE ELEMENTS IN PSORIATIC SKIN

Prof. Külli Kingo, M.D., Ph.D.

Clinic of Dermatology, Tartu University Hospital, Estonsko
Department of Dermatology, University of Tartu, Estonsko

Human endogenous retrovirus (HERV) sequences make up at least 8 % of the human genome. Transcripts originating from these loci as well as proteins encoded by them have been detected in various tissues. HERVs are believed to be implicated in autoimmune diseases, however the extent to which, has remained unclear. Differential expression studies have so far been limited to certain HERV subfamilies with conserved sequences. No studies have been published describing the genome-wide expression pattern of HERVs and repetitive elements in the context of psoriasis. In the present study, we analyzed total RNA sequencing data from skin samples of 12 psoriasis patients and 12 healthy controls, which enabled us to describe the entire transcriptional landscape of repetitive elements. We report high levels of repetitive element expression in the skin of psoriasis patients as well as healthy controls. The majority of differentially expressed elements were downregulated in lesional and non-lesional skin, suggesting active HERV suppression in the pro-inflammatory environment of psoriatic skin. However, we also report upregulation of HERVs previously described in the context of autoimmune diseases, such



as members of the HERV-K and W families, with the potential to affect the immunopathogenesis of psoriasis.

CO NOVÉHO V PSYCHODERMATOLOGII

prim. MUDr. Marie Selerová, Ph.D.

Dermatovenerologické oddělení Nemocnice Nový Jičín

Psychodermatologie je obor, který se zabývá souvislostmi somatických a psychických projevů v dermatologii, možnostmi diagnózy, léčbou. Obor sdružuje specialisty různého zaměření – dermatology, psychology, psychiatry. Psychodermatologie pomáhá pacientům s kožním onemocněním řešit vliv psychosociálních faktorů, hledá pro ně řešení v multioborové spolupráci. Šetří řadu zbytečných a nikam nevedoucích vyšetření, rozšiřuje pásmo průniku mezi dermatologií a psychiatrií.

Evropská společnost pro dermatologii a psychiatrii je vědecká společnost zřízená zákonem z roku 1993 ve Vídni podle rakouského právního řádu. Společnost chce být fórem pro evropské lékaře a psychologie pracující v oblasti psychodermatologie a dermatopsychiatrie, podporuje výměnu informací mezi odborníky v dané oblasti. Cílem je zlepšit kvalitu vědeckého výzkumu, podporovat zlepšení péče o pacienty.

K onemocněním, kterými se tento obor zabývá, patří atopická dermatitida, pruritus, psoriáza. V roce 2014 uznaly členské státy Světové zdravotnické organizace (WHO) psoriázu za vážnou nepřenosnou chorobu (NCD) v rámci usnesení Světového zdravotnického shromáždění. Usnesení zdůraznilo, že mnoho lidí na světě zbytečně trpí psoriázou z důvodu nesprávné nebo opožděné diagnózy, nedostatečných možností léčby, nedostatečného přístupu k péči a sociální stigmatizace.

16. října 2017 zveřejnil dánský Institut pro výzkum štěstí ve spolupráci s LEO Innovation Lab, nezávislou jednotkou společnosti LEO Pharma, první celosvětovou zprávu o spokojenosti osob s psoriázou (World Psoriasis Happiness Report). Zpráva poskytuje analýzu poznatků získaných na základě dotazníku, který vyplnilo přes 120 tisíc osob trpících psoriázou ve více než 100 zemích. Zpráva srovnává žebříček spokojenosti v dané zemi týkající se psoriázy s žebříčkem spokojenosti jednotlivých zemí vytvořených OSN v roce 2017, aby dokázala posoudit rozdíly ve spokojenosti osob žijících s psoriázou a všeobecnou populací. Podobné průzkumy mohou rozproudít celosvětovou diskusi o dopadech psoriázy na kvalitu života nejen mezi vědci a klinickými pracovníky, ale umožnit zájmovým skupinám, aby předložily zákonodárcům přesvědčivější argumenty pro zlepšení situace pacientů s psoriázou.

TESTOVANIE ALERGIE A INTOLERANCIE NA POTRAVINY – FAKTY A MÝTY

doc. MUDr. Dušan Buchvald, CSc.

Detská dermatovenerologická klinika LFUK a DFNSP, Bratislava, Slovensko

Nežiaduce reakcie na prijatú potravu sú veľmi časté a majú rozličnú patogenézu a klinické prejavy vyplývajúce z postihnutia kože, kardiovaskulárneho, gastrointestinálneho a/alebo respiračného traktu. S výnimkou toxických reakcií sú však oveľa častejšie subjektívne vnímané ako objektívne potvrdené. Diagnostika potravinovej alergie sa najčastejšie opiera o stanovenie špecifického IgE, kožné testy a rôzne eliminačné/provokačné diéty. Komplikujúcim je fakt, že dôkaz špecifického IgE alebo pozitívny výsledok prick testu je len dôkazom precitlivosti, ale nie aj klinických prejavov alergie. Stanovenie špecifického IgG nie je z hľadiska diagnostiky

potravinovej alergie/intolerancie vhodným postupom. Vďaka rozsiahlej publicite čoraz viac ľudí považuje histamínovú intoleranciu za príčinný faktor ich ťažkostí. Vedecké dôkazy vzťahu medzi príjmom histamínu v potrave a nežiaducimi účinkami sú však len obmedzené a spoľahlivý laboratórny diagnostický test chýba.

VÝVOJ KONTAKTNÍ PŘECITLIVĚLOSTI NA ALERGENY KOSMETICKÝCH PŘÍPRAVKŮ

doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Kosmetické přípravky bývají v evropských zemích příčinou kontaktního ekzému asi u 10 % pacientů vyšetřovaných s kontaktním ekzémem. Nejčastěji se vyskytuje v oblasti obličeje. Častou lokalizací je také krk, jamky podpažní a hřbety rukou. Spektrum obsahových součástí kosmetických přípravků – potencionálních alergenů – se mění v průběhu času a může být poněkud odlišné i v různých zemích.

Ke vzniku senzibilizace vedou z kosmetických přípravků častěji přípravky určené pro delší aplikaci, které se nesmývají. V posledních letech narůstá celosvětově senzibilizace na isotiazolinové deriváty, zvláště na Kathon CG, využívaný v přípravcích kosmetických a méně často také v průmyslové oblasti. V ČR bylo v roce 2016 senzibilizováno na Kathon CG 7,7 % ekzematiků (n 3277). Zvyšuje se také počet senzibilizovaných na metylisotiazolinon – komponentu Kathonu CG – který se začal používat samostatně v přípravcích jak kosmetických, tak také v přípravcích pro domácnost.

V roce 2016 byla zjištěna senzibilizace na metylisotiazolinon v ČR u ekzematiků v 6,8 %. Stále je aktuální senzibilizace na účinné látky barev na vlasy, tj. paraformylendiamin a další paraaminosloučeniny 2,5-toluendiamin a 4-aminofenol. Častá je skupinová precitlivělost, která se týká nejen komponent vlasových barev, ale i dalších paraaminosloučenin, např. anestetik prokainového typu a také azobarviv. V roce 2016 bylo v ČR senzibilizováno na paraformylendiamin 4,2 % ekzematiků, žen podstatně více 4,9 % (n 2446), mužů 2,2 % (n 831).

Senzibilizaci na vonné komponenty kosmetických přípravků může odhalit alergická reakce na peruánský balzám a fragrance-mix I (obsahuje eugenol, isoeugenol, skořicový alkohol, skořicový aldehyd, alfa-amyl-skořicový aldehyd, hydroxycitronellal, geraniol, oak moss absolute). Často je zjišťována alergická reakce na oba v rámci nepravé skupinové precitlivělosti (společné komponenty eugenol, isoeugenol, skořicový alkohol a aldehyd). V roce 2008 byla do evropské standardní sady zařazena další směs vonných komponent fragrance-mix II (obsahuje lyral, citral, farnesol, citronellol, hexylcinnamal, kumarin) a samostatně ještě součást této směsi lyral. V roce 2016 bylo v ČR senzibilizováno na peruánský balzám 7,0 %, fragrance-mix I 5,5 %, fragrance mix-II 3,1 % a na lyral 1,9 % pacientů ekzematiků.

Často jsou využívány v kosmetických přípravcích konzervanty uvolňující formaldehyd (Quaternium-15, bronopol, imidazolidinylurea, diazolidinylurea, DMDM-hydantoin), chemicky odlišné jsou používány ke konzervaci přípravků průmyslové oblasti. Pacient se může senzibilizovat i na uvolňovaný formaldehyd. Frekvence senzibilizace na tyto konzervanty se pohybuje v ČR u ekzematiků v posledních letech nejvýše do 1 %.

Z dermatologického hlediska jsou ke konzervaci kosmetických přípravků stále výhodné parabeny používané od 30. let minulého století. Kontaktní senzibilizace v roce 2016 činila v ČR u ekzematiků pouze 0,8 %. K senzibilizaci však dochází většinou z přípravků farmaceutických.



HEPATITIDA C, EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Virus hepatitidy C (HCV) je celosvětově jednou z hlavních příčin jaterních onemocnění. Důsledky chronické infekce HCV jsou velmi variabilní – od minimálních histologických změn po pokročilou fibrózu, cirhózu nebo hepatocelulární karcinom. Podle odhadů Světové zdravotnické organizace mělo v roce 2014 celosvětově 115 milionů osob pozitivní protilátky anti-HCV, z nichž 80 milionů bylo s aktivní infekcí HCV, tedy s pozitivitou ribonukleové kyseliny viru (HCV RNA) v periferní krvi.

Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je vyléčení infekce, tedy dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná HCV RNA v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Dosažení SVR je obecně spojeno s normalizací aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), ústupem nebo úplným vymizením jaterních nekroticko-zánětlivých změn a fibrózy, zmírněním nebo úplným vymizením mimojaterních manifestací infekce HCV.

Léčba chronické hepatitidy C prodělává v posledních pěti letech zcela mimořádné změny. Do praxe se postupně zavádějí přímo působící antivirotika (DAA, Directly Acting Antivirals), která se podávají především v bezinterferonových (interferon-free) režimech. Tyto režimy eliminují závažné nežádoucí účinky pegylovaného interferonu alfa. Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace elbasviru s grazoprevirem, kombinace sofosbuviru s jinými DAA nebo s ribavirinem, kombinace paritapreviru potencionálního ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir. V České republice nejsou ještě komerčně dostupné fixní kombinace sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru a glecapreviru s pibrentasvirem.

Pozornost je při bezinterferonové léčbě nutné věnovat především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Podrobný přehled známých lékových interakcí všech léků schválených pro léčbu hepatitidy B a C lze nalézt na webových stránkách University of Liverpool (www.hep-druginteractions.org). Zde je uveden velmi podrobný seznam nejčastěji používaných léků a jejich interakcí s antivirovými léky. Okamžité uveřejnění nově známých poznatků je pravidlem. V současnosti jde o nenahraditelnou pomůcku pro lékaře zabývajícího se léčbou chronických hepatitid B a C.

EXTRAHEPATÁLNÍ MANIFESTACE U CHRONICKÉ HCV INFEKCE

MUDr. Libuše Husová, Ph.D.

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Chronická infekce HCV je spojena s řadou extrahepatálních manifestací (EHM) – nemocí a symptomů, z nichž nejčastější je smíšená kryoglobulinémie a s ní spojená leukocytoklastická vaskulitida. Souvislost s infekcí HCV je považována za prokázanou i u lymfoproliferativních onemocnění (zejména B-buněčného lymfomu) a membranoproliferativní glomerulonefritidy. Velmi pravděpodobný je i vztah chronické infekce HCV ke kardiovaskulárním chorobám, artralgiím a myalgiím, poruchám kognitivních funkcí, depresi, sicca syndromu, lichen planus, porfyria cutanea tarda, diabetu 2. typu, jinak nevysvětlitelné únavy a řadě dalších nemocí. EHM významně ovlivňují kvalitu a délku života nemocných. Podle metaanalýzy výsledků 102 klinických

studií byly nejčastějšími EHM deprese (25 % případů) a diabetes mellitus (15 % případů). Infekce HCV měla prokazatelně negativní vliv na kvalitu fyzického i duševního zdraví nemocných. Přímé ekonomické náklady spojené s EHM byly v roce 2014 vyčísleny na 1 506 000 000 amerických dolarů.

Stanovení léčebné priority chronické infekce HCV spočívá v posouzení pokročilosti jaterní fibrózy (převážně neinvazivními metodami), rizika rychlého progresu do pokročilých stadií fibrózy (F3 – pokročilá přemostující fibrózy a F4 – jaterní cirhózy) a nebezpečí přenosu infekce HCV na jiné osoby. Pacienti s EHM by měli být antivirově léčeni co nejdříve. Eradikace infekce HCV redukuje symptomy a mortalitu závažných EHM, včetně kryoglobulinemické vaskulitidy, která postihuje 10–15 % pacientů infikovaných HCV. Pacienti s non-Hodkinským lymfomem a dalšími lymfoproliferativními nemocemi dosahují kompletní nebo parciální odpovědi po úspěšné léčbě infekce HCV až v 75 % případů. To výrazně snižuje mortalitu na tyto závažné choroby. Pacienti, kteří dosáhnou setrvalé virologické odpovědi (SVR), tedy negativní HCV RNA v periferní krvi 12 týdnů po skončení antivirové léčby, mají navíc významně zlepšenou kvalitu života, včetně fyzické, emocionální a sociální složky zdraví. Úspěšná antivirová léčba má tedy významně příznivý efekt nejen na jaterní, ale i mimojaterní projevy infekce HCV.

EHM jsou poměrně časté a bohužel se na ně v praxi příliš nemyslí. To je chyba, protože antivirová léčba s velkou pravděpodobností zlepší nejen jaterní onemocnění a sníží riziko progresu choroby do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, ale u významné části alespoň přechodně sníží intenzitu projevů základní choroby. Potřeba včasného diagnostikování a léčení EHM je v současnosti zvláště naléhavá vzhledem k dostupnosti vysoce účinné léčby infekce HCV přímo působícími virostatiky, která je na rozdíl od interferonových režimů pacienty velmi dobře tolerovaná a prakticky nemá kontraindikace.

ENDOCRINE / SKIN DISEASE: DIABETES AND MORE

Prof. Kenneth J Tomecki, M.D.

Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

The skin can be a reflection of many endocrine disorders, especially diabetes. Given that interplay, lecture will be an updated review of the common cutaneous manifestations of endocrine disorders, particularly diabetes; the goal – a better appreciation of the link between endocrine disease and the skin. The focus will be known associations, dispelling the tenuous ones, i. e. what's real, what's not, emphasizing clinical correlation and accenting the manner in which certain endocrine diseases affect the skin physiologically and mechanically. Lecture will include known co-morbidities and therapy, specifically what works best and why. Material will be clinically relevant and directly applicable to patient care.

BAZALIOMY – MÉNĚ OBVYKLÉ KLINICKÉ OBRAZY

¹prim. MUDr. Lubomír Drlík, ¹MUDr. Veronika Pačavová, ¹MUDr. Zdeněk Drlík, ²doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.

¹Dermatovenerologické oddělení, Nemocnice Šumperk a. s.

²Bioptická s. r. o., Plzeň

Autoři prezentují méně obvyklé znaky bazaliomů. Známá dermatoskopická kritéria jsou javorové listy, loukotě, arboriformní



angiektázie, absence pigmentové sítě, bídlivově šedé ovoidní okrsky, hnědé a modrošedé tečky. Tyto základní znaky se neobjevují u všech bazaliomů. V takových případech může být stanovení diagnózy obtížné. V přednášce jsou také srovnávány bazaliomy a keratinizující tumory v jejich dermatoskopických odlišnostech. Rozsáhlá dermatoskopická ikonografie ukazuje i další zajímavé nozologické jednotky.

DERMATOCHIRURGIE

MUDr. Ivana Strouhalová, prim. MUDr. Lubomír Drlík, MUDr. Veronika Paťavová

Dermatovenerologické oddělení, Nemocnice Šumperk a.s.

Autoři v přednášce shrnují své mnohaleté zkušenosti v dermatochirurgii doplněné obrazovou dokumentací. Zmiňují důležitost nedílné spolupráce dermatologa, dermatologa-operátora, eventuálně plastického chirurga a dermatohistopatologa. Zdůrazňují zásadní postavení dermatochirurgie v dermatologii z hlediska prospěšnosti pro pacienty. Tento fakt dokumentují statistickými údaji časných záchytů maligních lézí.

DERMATOLOGIE A TRANSPLANTAČNÍ PROGRAMY

^{1,2}prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA, ¹MUDr. Zuzana Sečnicková, Ph.D., ²MUDr. Martina Krásová, ¹MUDr. Filip Rob, Ph.D., ¹MUDr. Darina Zelenková, ¹MUDr. Andrea Kubátová, ¹MUDr. Karolína Koblová

¹Dermatovenerologická klinika Nemocnice Na Bulovce a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

²Dermatovenerologické oddělení, Institut klinické a experimentální medicíny

První transplantace ledviny byla provedena v Československu 21. 3. 1966. V současné době se transplantuje na 800 pacientů ročně v sedmi transplantčních centrech. Výsledky transplantací solidních orgánů v ČR jsou srovnatelné s výsledky v zahraničí. Mezi příčinami úmrtí po transplantaci jsou na třetím místě maligní nádory, z nichž kožní představují většinu. Péče o transplantované zahrnuje proto i dispenzarizaci a aktivní vyhledávání kožních nádorů, které je třeba vzhledem k jejich agresivnímu růstu a brzkým metastázám řešit včas.

Na základě vlastních zkušeností z dermatovenerologické ambulance v IKEM si dovoluujeme prezentovat výsledky retrospektivních studií cílených na výskyt kožních nádorů u transplantovaných po transplantaci srdce, ledvin a jater, eventuálně dalších orgánů. Incidence kožních a jiných nádorů je u pacientů po transplantaci solidních orgánů vyšší než u běžné populace, na vznik nádoru mají vliv typ imunosupresivní léčby, pohlaví, věk v době transplantace a zejména existence karcinomu kůže před transplantací. Kožní maligní nádory u transplantovaných tvoří nejčastěji nemelanomové kožní karcinomy, typickou lokalizací jsou hlava a krk a tyto nádory vznikají po osmi letech od transplantace. U nemocných po transplantaci srdce jsou nejčastější spinocelulární karcinomy, u pacientů po transplantaci ledviny bazocelulární karcinomy. Každý pacient by měl být vyšetřen dermatologem již před transplantací a dále v intervalech od jednoho měsíce po jeden rok v závislosti na rizikových faktorech konkrétního pacienta.

Podle dotazníkového šetření se v ČR věnují pacientům po transplantaci dermatologové v centrech, obvykle v nemocnicích s transplantacími centry. Bylo by vhodné navržený jednotný

postup dermatologické péče o transplantované ve spolupráci s transplantology zavést do denní praxe.

Podpořeno grantem AZV Ministerstva zdravotnictví číslo 15-26779A.

NAŠE ZKUŠENOSTI S LÉČBOU CHRONICKÉ SPONTÁNNÍ KOPŘIVKY OMALIZUMABEM

MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti molekule IgE. Tento preparát byl v roce 2014 schválen k léčbě chronické spontánní kopřivky jako 3. linie léčby u dospělých a dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu H1 antihistaminiky. Dále musejí pacienti splňovat kritérium závažnosti kopřivky, které se hodnotí pomocí tzv. UAS skóre, jež zohledňuje přítomnost pomfů a pruritu, respektive jejich množství a intenzitu denně v průběhu jednoho týdne (nutné skóre UAS 7 ≥ 28 bodů ze 42 maximálně možných). Omalizumab je schválen v indikaci léčby chronické spontánní kopřivky k aplikacím v dávce 300 mg subkutánně v intervalu čtyř týdnů, přičemž jeden léčebný cyklus zahrnuje šest aplikací. Pokud dojde k relapsu onemocnění (opět UAS 7 ≥ 28), je možné léčbu opakovat za stejných podmínek u těch pacientů, kteří v předchozím cyklu odpověděli na léčbu. Sdělení se bude zabývat dosavadními zkušenostmi našeho pracoviště s léčbou chronické kopřivky omalizumabem. Dosud jsme omalizumabem léčili 11 pacientů, respektive pacientek, neboť se ve všech případech jednalo o ženy, a to nejčastěji středního věku (30–50 let). Nápadně častá byla asociace kopřivky s elevací IgE (přes 50 %) a s tyreopatií, respektive pozitivitou protilátek proti tyreoidální peroxidáze (přes 30 %). Odpověď na léčbu omalizumabem byla velmi variabilní, potvrdilo se nám, že existují tzv. rychlí a pomalí odpovídači na léčbu. Dosažení a případná délka remise byla také velmi individuální – od úplné remise trvající až deset měsíců až po nedosažení ani částečné remise. U žádné z našich pacientek jsme dosud nezaznamenali jakékoli závažnější nežádoucí účinky léčby omalizumabem.

SÚČASNÝ POHLAD NA PROBLEMATIKU HIDRADENITIS SUPPURATIVA V PODMIENKACH SLOVENSKA

prof. MUDr. Juraj Péč, CSc., MUDr. Klaudia Péčová

Jesseniova lekárska fakulta UK, Dermatovenerologická klinika, Slovenská republika

ABSTRAKT NEDODÁN.

BIOLOGICKÁ LIÉČBA U DIALYZOVANÝCH PACIENTOV

prim. MUDr. Slavomír Urbanček, Ph.D., ¹ MUDr. Marianna Bielíková, ² MUDr. Tibor Štovčík

¹Dermatovenerologická klinika SZU, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Slovenská republika

²Dermatovenerologické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou, Bojnice, Slovenská republika

Prípady pacientov liečených biologickou liečbou pre stredne závažnú až závažnú formu psoriázy v terminálnom štádiu renálneho zlyhávania, vrátane hemodialyzovaných, sú vzácné. Autori prezentujú prípad 29-ročného polymorbídneho pacienta



v pravidelnom hemodialyzačnom programe so závažnou formou ložiskovej psoriázy, úspešne liečeného sekukinumabom po zlyhaní viacerých biologík. Prezentovaný prípad a dostupné literárne údaje podporujú tvrdenia, že biologiká sú účinnou a bezpečnou liečebnou modalitou pre psoriatickov v terminálnom štádiu renálnej insuficencie a u hemodialyzovaných pacientov bez potreby redukcie dávky. Autori považujú za potrebné upozorniť na určité riziká liečby, akými sú infekcie a možnosť kardiálnych komplikácií pri zvýšenom objeme infúzneho roztoku pri intravenóznom podaní biologika.

MORFEA - MOŽNÝ NEŽIADUCI ÚČINOK ANTI-TNF ALFA LIEČBY

¹MUDr. Klára Martinásková, Ph.D.,
²MUDr. Karolína Vorčáková, Ph.D.

¹Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Slovenská republika
²Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta UK Martin, Slovenská republika

Biologické lieky skupiny anti-TNF alfa priniesli obrovský pokrok v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy. Na druhej strane TNF alfa antagonisti môžu svojim pôsobením indukovať celéspektrum imunologicky mediovaných reakcií. Morfea alebo morfealikeprejavy, sú jedným z veľmi vzácných nežiaducich účinkov.

V našej práci prezentujeme histologicky verifikované morfea like kožné prejavy u 15 ročného chlapca, ktoré vznikli potakmer 9 mesačnom užívaní etanerceptu pre chronickú ložiskovú formu psoriázy. Viacpočetné fialovolivídnemakulóznoložiskás a objavilina chrbea aj na prednej strane hrudníka. Biologická liečba anti-TNF alfa bolapre uvedený nálezprerušená. V rámci ostatnýchkompletných vyšetrení mal pacientsúčasne zistený aj trombofilný stav s mutáciou MHTFR, fibrinogénu a FXIII. Lokálny nález morfea likezmiensa podarilo zastabilizovaťliečbou metotrexátom pri profylaxii tromembolizmu. V ďalšom sledovaní sme nepozorovali aktiváciu morfey po vynechaní anti-TNF alfa liečby. Chronická ložisková psoriáza má miernejšie, intermitenterecidívujúce prejavy, bez výraznejšej progresie alebo rozvoja iných komorbíd.

Presná etiopatogenéza anti-TNF alfa indukovanej morfey nie je známa, aj keď existujú viaceréteórie možnej etiopatogenézy. TNF inhibítory môžu pôsobiť na tumor growth factor beta (TGF beta 1), profibrotický cytokín, ktorý vplýva na zhrubnutie a akumuláciu extracelulárnej matrixpôsobením fibroblastov a endotelálnych buniek. Inhibícia Th1 odpovede indukovaná TNF alfa inhibítormi môže viesť k prevahe Th2 lymfocytov, čo môže byť príčinou vzniku morfey.

NAŠE ZKUŠENOSTI S KOŽNÍ TOXICITOU VYBRANÉ BIOLOGICKÉ TERAPIE

^{1,4}MUDr. Karolína Koblová, ¹MUDr. Filip Rob, Ph.D.,
²doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D.,
³MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA, MBA,
^{1,4}prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

¹Dermatovenerologická klinika Nemocnice Na Bulovce a 2. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
²Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce
³Ústav radiační onkologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce
⁴Dermatovenerologické oddělení, Institut klinické a experimentální medicíny

V posledni dekádě roste využití cílené (biologické) terapie v mnoha oborech medicíny. S touto léčbou přichází i ne příliš známé

a dosud nezařazené vedlejší účinky, mezi které patří nejčastěji právě kožní toxicita. Není zcela snadné vytvořit ucelenou klasifikaci kožních onemocnění souvisejících s cílenou terapií, neboť u pacientů se základním onemocněním jsou kožní projevy často polymorfní. V těchto případech je obtížné odlišit, zda se jedná o kožní nález spojený s primární diagnózou nebo vedlejší účinek cílené terapie. Pro vytvoření ucelenějšího systému hodnocení a klasifikace těchto vedlejších účinků musíme vycházet z dosud publikovaných kauzistik a studií, kde jsou kožní projevy podloženy nejen klinickou diagnózou, ale také histologickou verifikací. Na Dermatovenerologické klinice 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce byla shromážděna data o více než 290 pacientech s biologickou terapií. Důvody indikace biologické léčby jsou různé. Pacienti jsou odesíláni na naši kliniku ke konzultacím s onkologickými center pro dospělé i děti. Úzká spolupráce je s gastroenterologickými a revmatologickými specialisty. Biologická terapie je léčba současnosti i budoucnosti a jako dermatologové bychom měli umět pracovat s kožní toxicitou těchto pacientů. Zároveň není vždy řešením tuto prioritní léčbu vysadit. Ke každému pacientovi je nutné přistupovat individuálně. Velmi důležité jsou i základní znalosti o daném biologiku a multioborový přístup.

PEARLS FROM CLEVELAND

Prof. Kenneth J Tomecki, M.D.
Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Dermatologic therapy continues to evolve with the introduction of new medications, new formulations of old medications, combined medications, and the re-positioning of older, established medications with new indications. Acknowledging that changing environment, presentation will be a therapeutic potpourri, highlighting “what’s new”, interesting, and relevant in dermatologic therapy. Material will be speaker-dependent and the focus will be new, evidence-based therapies. Presentation will be clinically germane and directly applicable to patient care, with “something for everyone”.

MY EXPERIENS AND RECOMMENDATION FOR THE REMOVAL OF GENITAL WARTS

Prof. Predrag Stilet, M.D.
Podgorica, Černá Hora

In the literature we can find various methods of removing genital warts (imiquimod 5% cream, podofilotoxin, sinecatechins 15% ointment, THA, 5-fluorouracil, interferon alpha 2b, cidofovir, cryotherapy, Co2 laser, surgical).

If you live on the coast of the sea, where there are many sunny days and a faster pace of life, it also requires a faster treatment of the removal of genital warts.

And this is, according to my recommendation, radio waves surgical. Why? Because you come, remove and go!

CO DLUŽÍ DERMATOLOGICKÁ ANGIOLOGIE SVÝM PACIENTŮM ANEB QUO VADIS ANGIOLOGIA DERMATOLOGICA (PO 24 LÉTECH...)

prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc.
Centrum dermatologické angiologie, Praha

Do nultého čísla Praktické flebologie, která se v nevalné kondici dožila 25 ročníku, jsem napsal úvodní článek s názvem Quo vadis angiologie dermatologica. V něm jsem podrobně popsal, jaké je podle zkušeností, které jsem získal za svého 17letého působení



na I. kožní klinice v Praze a následně při zahraničních pobytech na řadě dermatologických pracovišť v Evropě, postavení a úloha dermatologické angiologie v systému léčebně-preventivní péče. Tuto moji, řekneme vizi, jsem jako místopředseda výboru České společnosti ČLS JEP vložil v roce 1993 do inovovaného textu koncepce oboru z roku 1984, kde již dermatologická angiologie byla vizionářským zásahem prof. Anny Fadrhonsové, DrSc., vložena. V tomto mém příspěvku si vám dovoluji předložit srovnání záměru rozvoje dermatologické angiologie se současnou realitou, tentokrát také z pohledu předsedy České flebologické společnosti ČLS JEP. Toto srovnání nevyznívá nikterak pozitivně. Proto bych vám chtěl předat několik návrhů na řešení tohoto stavu, pro které potřebuji spolupráci obou českých dermatologických uskupení, přednostů klinik, primářů i dermatologů první linie. Splatil bych tak část svého dluhu, který mám vůči svým učitelům dermatologické angiologie – doc. Vladimíru Holanovi, DrSc., a doc. MUDr. Maruši Horákové, DrSc., i dermatologické angiologii samotné.

KONGENITÁLNÍ ICTHYÓZY A JEJICH LÉČBA

¹MUDr. Blanka Pinková, ¹prim. MUDr. Hana Bučková, Ph.D., ²doc. Mgr. Lenka Fajkusová, Ph.D., ²Mgr. Romana Borská

¹Dětské kožní oddělení Pediatrické kliniky Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

²Centrum molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické a onkologické kliniky Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Vrozené ichtyózy jsou heterogenní skupinou onemocnění projevující se suchou, různě hrubou a šupící se kůží. Tato onemocnění patří do skupiny vzácných onemocnění – keratodermií. U všech forem ichtyóz je v různé míře porušena kožní bariéra, čímž dochází k vyšší transepidermální ztrátě vody se snížením schopnosti udržet dostatečně hydratovanou epidermis. Klinické projevy jednotlivých typů ichtyóz se v průběhu věku pacienta mění a jsou způsobeny mutacemi různých genů.

Autoři zdůrazňují význam molekulárněgenetického vyšetření, které je na našem pracovišti u jednotlivých typů genodermátóz možné. V současné době máme vyšetřeno celkem 120 pacientů s kongenitální ichtyózou. Diagnostika na molekulární úrovni potvrdí histopatologickou diagnózu, umožní stanovit prognózu onemocnění, genetickou prevenci a komplexní genetické poradenství, což je velkým přínosem pro rodiče pacienta i jeho široké příbuzenstvo. Dále autoři uvádějí nové možnosti lokální léčby, která se u ichtyóz velmi pozvolna rozvíjí.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S DETEKČÍ AUTOPROTILÁTEK CÍLENÝCH PROTI DESMOGLEINU 1, DESMOGLEINU 3, BP 180 A BP 230 METODOU NEPŘÍMÉ IMUNOFLUORESCENCE PŘI PEMFIGU A PEMFIGOIDU

¹doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc., ²MUDr. Dimitar Hadži Nikolov, Ph.D., ¹MUDr. Vladimíra Radochová, Ph.D., ¹MUDr. Martin Šembera, ¹doc. MUDr. Otakar Kopecký, CSc., ³doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

¹Stomatologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Fingerlandův ústav patologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Klinika chorob kožních a pohlavních Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Puchýřnaté choroby autoimunitního původu, zejména pemphigus vulgaris a skupina pemfigoidů, patří mezi nejzávažnější choroby ústní sliznice. Velmi často jsou iniciálními klinickými projevy těchto nemocí. Stanovení titru cirkulujících specifických autoprotilátek metodou nepřímé imunofluorescence (IIF) může být relativně snadnou a přesnou laboratorní metodou pro ověření aktivity choroby a rozhodování o způsobu terapie. Autoři provedli analýzu úvodních 91 výsledků tohoto vyšetření, získaných ve skupině 27 jedinců léčených pro tyto diagnózy na jejich klinických pracovištích, přičemž sledovali sérové titry autoprotilátek detekovatelných ve třídě IgG, cílených proti desmosomálním proteinům desmoglein 1 a desmoglein 3 při diagnóze pemphigus vulgaris, a proti proteinům bazální membrány epidermis BP 180 a BP 230 při diagnóze pemfigoidu, s použitím komerčního setu BIOCHIP mosaic panel, EUROIMMUN AG, Lübeck, SRN. Diagnóza puchýřnatých chorob byla verifikována histologickým vyšetřením biopsických vzorků ústní sliznice nebo kůže ve světelném a imunofluorescenčním mikroskopu. Statistická analýza byla provedena pomocí software NCSS 11 Statistical Software (2016), NCSS, LLC; Kaysville, Utah, USA, s využitím neparametrických testů pro hodnocení kvantitativních parametrů a parametrických testů pro hodnocení kvalitativních veličin, při hladině statistické významnosti $p < 0,050$. V hodnoceném souboru vyšetření byly nalezeny určité statisticky významné závislosti mezi sledovanými klinickými údaji (diagnóza, pohlaví, věk, stádium choroby, způsob terapie) a titry specifických autoprotilátek, z nichž některé mohou mít vliv na rozhodování o způsobu terapie. Studie tak naznačila klinickou využitelnost hodnocené metody v souboru pacientů s převahou projevů autoimunitních bulózních chorob v dutině ústní. (Studie byla podpořena výzkumnými záměry PRVOUK P37/13 and PROGRES Q40/13.)

SYFILIS STÁLE PŘEKVAPUJE

**prim. MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.,
MUDr. Eliška Staňková**

Dermatovenerologické oddělení Nemocnice České Budějovice a.s.

Problematika syfilis je stále aktuální. Kromě stálého nárůstu časných infekčních případů onemocnění musíme být připraveni na případy kongenitální syfilis. Autoři prezentují celkem čtyři případy kongenitální syfilis zachycené na pracovišti v Českých Budějovicích, s vzácnějším roentgenologickým nálezem na kostním skeletu. Při včasné a řádné léčbě je zajištěno nejen sérologické, ale i rentgenologické vyléčení.

PROBLEMATIKA DEMODIKÓZY

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.

Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice Brno

Demodikóza (demodicosis) je parazitární onemocnění způsobené roztoči *Demodex*, kteří žijí v lumen vlasových folikulů a v mazových žlázách nebo v jejich blízkosti. Řadí se mezi multifaktoriální onemocnění, neboť vznik a průběh demodikózy podporují jak zevní, tak vnitřní faktory. Projevuje se folikulárně vázanými papulami, pustulami, až granulomatózními projevy lokalizovanými hlavně na obličeji, většinou unilaterálně. Promořenost populace je oblastně rozdílná, pohybuje se mezi 20–100 %. U mužů je ve srovnání se ženami výskyt častější (23 % : 9 %).

Etiopatogenetickým původcem demodikózy jsou dva druhy roztočů, a to *Demodex folliculorum* (trudník tukový, lidský) a *Demodex brevis* (trudník mazový). *Demodex folliculorum* se obvykle nachází v lumen vlasového folikulu hlavně v oblasti brady, nosu, čela, řas,



obočí. *Demodex brevis* se nachází v mazových žlázách obličeje, krku, hrudníku, ale také v Meibomových a Zeisových žlázách. Po proniknutí roztočů do prostoru pilosebaceózní jednotky dochází k rozvoji zánětlivé reakce, jejíž intenzita je dána počtem roztočů *Demodex* i jejich extrafolikulární lokalizací. Jedním z faktorů přechodu ze subklinické formy do klinických projevů může být také oslabení primární či sekundární imunity. Postupná proliferace má souvislost se vznikem kožních lézí. Na základě toho, že demodikóza může napodobovat některé zánětlivé dermatózy, byla uvedena do praxe přehledná klasifikace demodikózy. Základní dělení zahrnuje formu primární a sekundární. V terapii se řídíme jednak intenzitou klinických projevů, dobou trvání demodikózy a v neposlední řadě i danou primární či sekundární formou onemocnění. U mírnějších projevů demodikózy je místní léčba plně dostačující.

VÝSKYT AUTOPROTILÁTEK ANTI ENA U DERMATOLOGICKÝCH PACIENTŮ

prim. MUDr. Olga Faustmannová, Ph.D., MBA
Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice Brno

Řada autoimunitních onemocnění pojiva má typické nebo i méně obvyklé kožní projevy. Dermatolog významně přispívá k tvorbě diagnózy u těchto onemocnění. Kromě klinického obrazu a subjektivních stesků nemocných důležitou roli v diagnostickém procesu zaujímá stanovení antinukleárních protilátek v séru pacientů. Jednou z klinicky důležitých skupin jsou autoprotilátky anti ENA – autoprotilátky proti extrahovatelným jaderným antigenům. Extrahovatelné jaderné antigeny představují více než 100 rozdílných solubilních nukleárních a cytoplazmatických antigenů. Autoprotilátky se určují proti hlavním z nich. Jedná se o protilátky anti Ro, anti La, anti RNP, anti Sm, anti Scl-70, anti Jo. V praxi se nejčastěji stanovují technikou ELISA. Napomáhají nám přesněji specifikovat chorobu pacienta a monitorovat průběh léčby. Získané výsledky je nutno správně vyhodnotit a interpretovat v rámci celého vyšetřovacího procesu. Jedině takto můžeme u pacienta včas stanovit diagnózu a předejít nevratným změnám v jeho organismu, vést adekvátní terapii a zvýšit jeho kvalitu života. Autorka shrnuje poznatky o jednotlivých autoprotilátkách a jejich známé souvislosti s klinickými projevy. Věnuje se také problematice výskytu těchto autoprotilátek v souboru nemocných, kteří byli na pracovišti vyšetřeni v roce 2017.

ABSTRAKTY POSTERŮ

MORBUS ROSAI-DORFMAN

¹prim. MUDr. Lubomír Drlík, ²doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.

¹Dermatovenerologické oddělení Nemocnice Šumperk, a.s.

²Bioptická laboratoř Plzeň, s.r.o.

Autoři popisují případ pacientky, u které se během dvou let postupně vyvinuly hnědavé asymptomatické noduly. Histologické vyšetření prokázalo Rosai-Dorfmannovu nemoc s charakteristickým obrazem emperipoleosis. Celkovým vyšetřením bylo vyloučeno poškození jiných orgánů.

TUBERA MULGENTIUM

¹MUDr. Zdeněk Drlík, ¹MUDr. Ivana Strouhalová, ²MUDr. Iva Karlová, ¹prim. MUDr. Lubomír Drlík

¹Dermatovenerologické oddělení Nemocnice Šumperk, a.s.

²Klinika chorob kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc

Tubera mulgentium (hrboly dojičů) jsou infekčním virovým kožním onemocněním. Původcem je virus paravakcinie, přenáší se přímým kontaktem z nakažených krav na člověka. Autoři popisují případ 50leté pacientky zaměstnané jako dojička v kravíně, u které se vyvinul na ruce dojičský hrbol. Diagnóza byla stanovena na základě anamnézy, klinického vzhledu a histologie. Léčba lokálními antiseptiky vedla k vyléčení během tří týdnů. Onemocnění bylo uznáno jako choroba z povolání. V článku je uveden stručný přehled poznatků o tomto onemocnění.

PŘÍPAD SYSTÉMOVÉ SARKOIDÓZY ZACHYCENÝ DERMATOLOGEM

MUDr. Hana Charvátová

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Sarkoidóza, typický představitel skupiny neinfekčních granulomatózních dermatóz, je multisystémové onemocnění neznámé etiologie. Incidence choroby v našich podmínkách je uváděna 3,1/100 000 obyvatel, maxima výskytu jsou u osob mladšího a středního věku. Nejčastěji postiženými orgány jsou plíce, oči, kůže, dále to mohou být játra, klouby, ledviny, kosti či nervový systém. S kožní manifestací choroby se setkáváme přibližně u 25 % pacientů se sarkoidózou, přičemž rozlišujeme fázi časnou akutní (s reverzibilními změnami) a pozdní chronickou (se závažnými změnami zejména plic). Projevy na kůži mohou být morfoloicky pestré – červenohnědofialové papuly, noduly, plaky a infiltrované jizvy. Diagnóza je stanovena na základě klinického obrazu a histologického průkazu nekaseifikujících granulomů, tedy kruhovitých shluků epiteloidních makrofágů obklopených lymfocyty. Terapeutické možnosti jsou široké – od pouhé dispenzarizace pacientů, topické aplikace kortikosteroidů až po systémové podávání kortikosteroidů, methotrexátu, azathioprinu, cyklofosfamidu a dalších. Prognóza choroby je příznivá, možné je spontánní zhojení ad integrum, popisovány jsou i recidivy nemoci.

Prezentujeme kazuistiku mladého muže odeslaného na naše pracoviště pro histologicky verifikovanou sarkoidózu ze solitérního ložiska na čele. Pro recidivu nodulu v místě původní totální excize provedeno komplexní přešetření pacienta, které odhalilo plicní postižení II. stupně s těžkým difúzním postižením obou plicních křídel a dále postižení sleziny. Indikována celková kortikosteroidní terapie za klinických laboratorních zobrazovacích kontrol.

POLÉKOVÁ REAKCE TYPU AGEP (KAZUISTIKA)

¹MUDr. Jana Jindrová, ²prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

¹Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

²I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Akutní generalizovaná exantematická pustulóza (AGEP) patří mezi závažné kožní polékové reakce. Etiologie je různorodá, nejčastěji však vzniká v důsledku lékové etiologie, zejména antibiotik. Patogeneze se zúčastňují lékově-specifické T-lymfocyty, které indukují vznik sterilních pustul na kůži. Charakteristický je výsev mnohočetných, nefolikulárně vázaných, sterilních pustul na erytematózní a edematózní spodině. V našem prezentovaném posteru uvádíme kazuistiku 48letého muže, u kterého se rozvinula AGEP, v návaznosti na nasazení co-amoxicilinu po zubním zákroku. Při zavedení celkové kortikosteroidní terapie a lokální kortikosteroidní terapii se projevy postupně kompletně zhojily.



Upřesnit etiologii by mohly epikutánní testy, pacient se však k vyšetření nedostavil.

KAPOSIHO SARKOM – KAZUISTIKA

MUDr. Miriam Kantová, MUDr. Anna Žáková, prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Jako první popsal Kaposiho sarkom (haemangioma haemorrhagicum multiplex) vídeňský dermatovenerolog Moritz Kohn Kaposi v roce 1872. K typickým projevům patří maligní vaskulární nádory, nejčastěji na dolních končetinách. Ve většině případů jsou postižení muži nad 50 let. Rozlišujeme čtyři formy KS: klasický, endemický, iatrogenní a sdružený s HIV infekcí. Kožní projev KS postupně procházejí stadiem makulózním (světle červené, až lividní makuly oválného či nepravidelného tvaru), plakovým (postupně vyvyšování makul nad niveau kůže, progresse v plaky, poté v noduly), tumorózním (zvětšování plošně i do hloubky, splývání v tumorózní masy).

Původcem všech forem KS je lidský herpetický virus 8 (HHV 8). Důležitou roli hraje imunitní stav pacienta a přítomnost chronického zánětu. Diagnóza je definitivně potvrzena histopatologickým vyšetřením bioptického vzorku léze. Dále v krvi a v lézích je možno prokazovat přítomnost HHV 8 pomocí PCR metody. Prognóza onemocnění závisí na orgánovém postižení (nejčastěji LU, plíce, GIT), včasné diagnostice a zahájení adekvátní terapie. Smrtící komplikací je viscerální krvácení.

Popisujeme případ KS u 86letého muže přijatého na I. dermatovenerologickou kliniku v září 2017. Při příjmu pacient udával, že se mu před třemi měsíci začaly tvořit na pravé dolní končetině fialové papuly, které postupně ztmavly v hnědé noduly a ve středu začaly žloutnout, hnisat, a projevy postupně přibývaly. Pacient byl proto odeslán na naši kliniku svým kožním lékařem k došetření. Za hospitalizace bylo provedeno komplexní vyšetření včetně probatorní excize a histologicky byla verifikována diagnóza KS. U pacienta jsme neprodleně zahájili terapii, a to nejdříve 15 frakcí radioterapie s velmi dobrým efektem, dále je v plánu zahájení terapie interferonem.

CARCINOMA ERYSIPELOIDES

¹MUDr. Silva Kubovčíková, ²MUDr. Renata Pásková, ³doc. MUDr. Zdeněk Kinkor, Ph.D.

¹Dermatovenerologické oddělení Vojenské nemocnice Olomouc

²Lékařské Centrum kůže a kosmetiky, s.r.o., Přerov

³Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

Carcinoma erysipelooides neboli inflamatorní (erysipeloidní) karcinom je vzácnou, ale velmi agresivní variantou duktálního karcinomu. Charakteristickým klinickým projevem je difúzní, někdy bolestivý erytém s indurací kůže, která může nabývat až vzhledu „peau d'orange“ (pomerančové kůry).

Tyto příznaky jsou způsobeny nahromaděním lymfy v kůži. Dochází k blokadě lymfatických cév nádorovými trombemboly, které jsou společně s hustým perivaskulárním lymfocytárním infiltrátem patrné i v histologickém vyšetření. Vzácně může být erysipeloidní karcinom i prvním projevem skrytého nádoru prsu. V naší kazuistice budeme prezentovat tzv. sekundární inflamatorní karcinom, který byl projevem recidivy nádorového procesu u pacientky po invazivním duktálním karcinomu levého prsu.

SAFETY AND TOLERABILITY OF IXEKIZUMAB: INTEGRATED ANALYSIS OF SAFETY IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE PSORIASIS FROM 11 CLINICAL TRIALS WITH MORE THAN 12000 PATIENT-YEARS OF EXPOSURE TO IXEKIZUMAB

¹Prof. Richard Langley, M.D., ²Hidemi Nakagawa, ³Noah Agada, ³Wen Xu, ³Beth Pangallo, ⁴Prof. Kristian Reich, M.D., Ph.D.

¹Dalhousie University Faculty of Medicine, Halifax, Nové Skotsko, Kanada

²Department of Dermatology, The Jikei University, School of Medicine, Tokio, Japonsko

³Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA

⁴Dermatologikum Hamburg and SCIderm, Hamburk, Německo

Objective: To summarize integrated safety data from 12061.5 patient-years of ixekizumab exposure from 11 clinical trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, including three phase 3 pivotal clinical trials (UNCOVER-1, -2, and -3).

Methods: Exposure-adjusted incidence rate (IRs) of treatment-emergent adverse events (TEAEs) within 12-week time periods through 156 weeks of treatment were summarized. IR was expressed as number of patients with particular category of TEAE per 100 patient-years, during each 12-week period. An external adjudication committee adjudicated Major Adverse Cardiovascular Events (MACE).

Results: All patients (N = 5 689) accounted for 12 061.5 patient-years of ixekizumab exposure (median-maximum exposure: 883-2236 days). Of these, 3787, 3162 and 1659 patients were treated with ixekizumab for 1, 2 and 3 years, respectively. Overall TEAEs occurred with IR (95% CI) of 226.3 (218.1, 234.7) per 100 patient-years during Week 0-12, and decreased or remain similar in subsequent 12-week intervals, with IR of 119.4 (109.6, 130.1) in Week 144-156 (Table).

Table: Patient-experienced TEAEs (Week 0-12 and Week 144-156). IR (95% CI) for AEs leading to treatment-discontinuation was 3.1 (2.8, 3.5) per 100 PY. The IR for SAEs was 5.6 (5.1, 6.0) per 100 PY. Twenty-three deaths were reported, none related to suicide. IRs for AEs of special interest were serious infections (1.2), oral candidiasis (0.9), MACE (0.5), non-melanoma skin cancer (NMSC, 0.3), malignancies excluding NMSC (0.5), inflammatory bowel disease including Crohn's disease (0.0) and ulcerative colitis (0.1). **Conclusions:** Longer-term ixekizumab treatment among patients with moderate-to-severe plaque psoriasis did not show any new safety signals and was not associated with an increased rate of any type or category of TEAE.

ROZSÁHLÝ SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM V TERÉNU HIDRADENITIS SUPPURATIVA (ACNE INVERSA)

¹MUDr. Michaela Nováková, ^{1,2}prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA

¹Dermatovenerologická klinika Nemocnice Na Bulovce a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

²Dermatovenerologické oddělení, Institut klinické a experimentální medicíny

Hidradenitis suppurativa (HS) neboli acne inversa je systémové, rekurentní onemocnění, které se projevuje tvorbou zánětlivých ložisek, především v podpaží a ve tříslích. Provází je vznik bolestivých nodulů, secernujících píštělí, abscesů a jizvení v místech



s výskytem potních žláz apokrinního typu, ale také pod prsy, na hýždích a na vnitřní straně stehien, kde dochází ke zvýšenému tření. HS je relativně časté onemocnění, ale i přesto málo známé. Prevalence se pohybuje od 0,053 do 4 % (průměrně kolem 1 %). HS je často diagnostikována až v pozdní fázi onemocnění. Hlavním důvodem je zdráhavost pacientů navštívit svého praktického lékaře či dermatologa. Pacienti se stydí o příznacích mluvit, skrývají je. Dalším důvodem je fakt, že HS bývá špatně diagnostikována i léčena na jiných než dermatologických pracovištích.

V kazuistice je prezentován případ 51letého pacienta s dlouhodobou, cca 30letou anamnézou HS léčenou opakovanými excizemi a incizemi abscesů na chirurgickém pracovišti. Na naši kliniku byl odeslán v 8/2017 k superkonziliárnímu vyšetření pro rozsáhlý kožní nálezh v oblasti perinea. Za hospitalizace byla provedena probatorní excize s histopatologickou verifikací dobře, až středně diferencovaného spinocelulárního karcinomu v terénu HS. Dle onkoradiologického konzilia po předchozích vyšetřeních (CT břicha a malé pánve, MR malé pánve, rektosigmoidoskopie) byl nálezh zhodnocen jako inoperabilní, byla doporučena derivační kolostomie a chemoradioterapie. Pacient byl předán do onkologické péče. Kazuistika upozorňuje na důležitost včasného provedení histopatologického vyšetření s klinickou korelací.

KVALITA ŽIVOTA U PACIENTŮ ŠE ZÁVAŽNOU AKNÉ A JEJÍ ZLEPŠENÍ PO LÉČBĚ PERORÁLNÍM IZOTRETINOINEM

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.

Kožní oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.

Akné je chronická choroba, která velmi často ovlivňuje kvalitu života postižených osob. Perorální izotretinoin je jediným lékem, který efektivně postihuje všechny čtyři etiopatogenetické factory vzniku akné. Úspěšná léčba akné může zlepšit nejen kožní obtíže, ale i kvalitu života pacientů. Abychom ověřili tuto teorii, provedli jsme nekontrolovanou prospektivní studii. Do studie bylo zařazeno 144 pacientů. Před a po ukončení léčby perorálním izotretinoinem bylo provedeno určení závažnosti akné. Všichni pacienti vyplnili dotazníky kvality života DLQI a CADI před a po ukončení léčby izotretinoinem. Byla provedena statistická analýza rozdílů DLQI a CADI skóre pro všechny pacienty i pro muže a ženy zvlášť.

Všichni pacienti ukončili sledování. Dle pohlaví tvořili 78 % muži a 22 % ženy. 10 % pacientů trpělo závažnou formou acne papulopustulosa, 64 % acne nodulocystica a 26 % acne conglobata. Všichni pacienti byli léčeni perorálním izotretinoinem. Před léčbou bylo průměrné DLQI skóre 8,4 (8,2 pro muže, 9,8 pro ženy), průměrné CADI skóre bylo 6,2 (6,2 pro muže, 6,3 pro ženy). Po ukončení léčby perorálním izotretinoinem bylo průměrné DLQI skóre 1,6 (1,6 pro muže, 1,6 for pro ženy), průměrné CADI skóre 1,6 (1,6 pro muže, 1,4 pro ženy). Bylo pozorováno signifikantní zlepšení DLQI i CADI po léčbě izotretinoinem v celé testované skupině i pro muže a ženy zvlášť. Statistická významnost byla $P < ,001$ pro celou testovanou skupinu a $P < ,001$ pro muže i ženy zvlášť.

Závěr: Naše prospektivní studie pacientů se závažnou akné léčených perorálním izotretinoinem ukázala výrazné snížení kvality života před léčbou u většiny pacientů. Signifikantní zlepšení kvality života bylo pozorováno po úspěšné léčbě perorálním izotretinoinem pro celou testovanou skupinu i pro muže a ženy zvlášť.

LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES AFTER 2 YEARS OF IXEKIZUMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE PSORIASIS WITH A FOCUS ON ABSOLUTE PASI

¹Pablo Fernández Peñas, ²Orin Goldblum, ²Lovisa Berggren, ²Nicole Burkhardt, ³Denis Jullien

¹Department of Dermatology, Westmead Hospital, Westmead, Austrálie

²Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana, USA

³Department of Dermatology, Centre Hospitalier Universitaire Lyon, Lyon, Francie

Treatment comparisons are usually based on relative improvement from baseline on the Psoriasis Area and Severity Index (PASI). However, for long-term assessment of efficacy the achievement of a low absolute PASI may be more relevant.

Here we report 2 year PASI data of patients randomized to be treated with ixekizumab (IXE) according to the label treatment schedule (starting dose 160mg, then 80mg every 2 weeks up to incl. week 12, followed by 80mg every 4 weeks, Q2W/Q4W) in the UNCOVER 3 study (NCT01646177). Three methods for summarizing the data were used: 1) non responder imputation (NRI) assuming every patient that drops out is a non-responder; 2) last observation carried forward (LOCF) assuming dropouts will have the same efficacy for the remainder of the study; 3) observed cases (OC). Only visits treated according to the IXE label were considered. Data from visits with an uptitrated Q2W long-term dosing were excluded (OC) and replaced using LOCF until the patient discontinued (NRI/LOCF).

Uptitration from IXE Q4W to Q2W for maintenance took place in 11 (3.5%) patients between w60 and w108. Of 385 patients, 305 had a non-missing PASI score at w108 while on the label dose.

At w108, relative PASI response with IXE on-label treatment was (NRI/LOCF/OC): PASI 75 = 76.4 % / 84.2 % / 94.1 %, PASI 90 = 64.4 % / 70.1 % / 81.0 %, PASI 100 = 46.0 % / 49.1 % / 58.0 %.

Absolute PASI data with IXE on-label treatment were (NRI/LOCF/OC):

PASI ≤ 5 = 76.1 % / 83.9 % / 93.8 %, PASI ≤ 3 = 70.9 % / 78.2 % / 88.5 %, PASI ≤ 2 = 66.2 % / 71.4 % / 83.0 %, PASI ≤ 1 = 58.2 % / 62.9 % / 73.1 %.

In conclusion, a majority of patients treated with IXE according to its label maintained a low absolute PASI throughout 2 years of continuous treatment with IXE.

ZAJÍMAVÝ PŘÍPAD KOINCIDENCE PSORIÁZY A VITILIGA

MUDr. Marika Semanová, MUDr. Karolína Bortelová, prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykvy univerzity

Psoriáza patří mezi chronická zánětlivá onemocnění kůže zprostředkovaná imunitními mechanismy. Na vzniku se podílí velké množství faktorů, od genetických po škálu vřabavých momentů. V řadě případů se setkáváme s Köbnerovým izomorfním fenoménem. Tento je charakterizován výsevem v místech podráždění kůže, ať už mechanickým poškozením, osluněním, kožním infektem či v našem případě vitiligem. Vitiligo je kožní choroba charakterizovaná depigmentací kůže. Vznikají křídově nebo mléčně bílé, ostře ohraničené skvrny, za jejichž vznik může být zodpovědný autoimunitní zánět, kdy jsou melanocyty ničeny buňkami imunitního systému, nebo toxická destrukce melanocy-



tů či porucha komunikace mezi melanocyty a buňkami nervového systému. Ať už bychom se chtěli přiklánět ke kterékoliv z těchto hypotéz, u našeho 66letého pacienta, hospitalizovaného na I. dermatovenerologické klinice, byla takto porušená kůže opakovaně postihnuta výsevem psoriázy v důsledku již zmíněného Köbnerova fenoménu. Manifestace psoriázy v plochách vitiliga může souviset s neuroeptidy, které se podílejí na psoriatickém procesu.

MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS OF IXEKIZUMAB AND SECUKINUMAB USING ETANERCEPT AND USTEKINUMAB BRIDGE COMPARATORS

¹Jashin J. Wu, ²Daniel Saure, ²Alexander Schacht, ²Lotus Mallbris, ²Stefan Wilhelm, ²Martin Dossenbach, ³Alexander Nast, ⁴Richard B. Warren

¹Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center, Los Angeles, Kalifornie, USA

²Eli Lilly and Co., Indianapolis, USA

³Charité Universitätsmedizin Berlin, Německo

⁴University of Manchester, Manchester, Anglie

Ixekizumab (IXE) and secukinumab (SEC) are IL-17A antagonists approved in several markets for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. In the absence of head-to-head trials evaluating IXE vs SEC, indirect comparisons are the only way to evaluate

comparative effectiveness. Using data from randomized, double-blind, and active-controlled phase 3 clinical trials of patients with psoriasis, we applied matching-adjusted indirect comparison (MAIC) methods to indirectly compare Wk 12 efficacy of recommended doses of IXE (160 mg at wk 0, then 80 mg every 2 wks [IXEQ2W]) and SEC (300 mg once per wk for 5 wks, then every 4 wks [SEC300]) via etanercept (UNCOVER-2, -3, and FIXTURE) and via ustekinumab (IXORA-S and CLEAR) bridge comparators. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) results were assessed using the Bucher method (BU) and two versions (original and modified) of the Signorovitch method (SG) (weighting on age, gender, and baseline PASI, in addition to duration of psoriasis [etanercept bridge], or weight [ustekinumab bridge]). The two indirect comparisons were pooled using random effects meta-analyses. IXEQ2W-treated patients had comparable PASI75 response rates to SEC300-treated patients with all analysis approaches. PASI 90 ($\geq 90\%$ improvement from baseline PASI) rates for IXEQ2W were 14% (95% confidence interval: 6%–21%, $p = 0.0002$), 13% (5%–20%, $p = 0.0009$), and 12% (5%–20%, $p = 0.0018$) higher vs SEC300 using the three analysis approaches (BU, SG original, and SG modified methods, respectively). PASI 100 rates were also higher for IXEQ2W vs SEC300 with response differences of 13% (7%–18%, $p < 0.0001$), 13% (6%–20%, $p = 0.0002$), and 13% (7%–19%, $p < 0.0001$) for the three approaches. In conclusion, both PASI 90 and PASI 100 response rates were significantly higher for IXE vs SEC (12%–14%) across multiple analyses methods.



Atestace 2017

Letos se atestační zkoušky konaly na jaře na Klinice nemocí kožních a pohlavních Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové (16.–17. 5. 2017) a na podzim na Dermatovenerologické klinice 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (27. 11. – 1. 12. 2017).

Atestaci z dermatovenerologie nebo dětské dermatovenerologie úspěšně složili tyto kolegyně a tito kolegové (bez titulů):

Abed Jamal	Horáková Martina	Rob Filip
Brejchová Miroslava	Hrňa Štěpán	Slouková Pavlína
Čechovičová Jana	Krásová Martina	Stumpfová Alena
Dejmek Jan	Kúkolová Staňa	Suchánková Dana
Drochytková Jana	Langerová Eliška	Svobodová Veronika
Ettler Jiří	Marušiaková Tereza	Ševčíková Alena
Fialová Alena	Plzáková Zuzana	Šubíková Irena
Grohová Helena	Pobijaková Marta	Vachatová Simona
Hanáková Lucie	Pospíšilová Dita	Závodská Helena
Havlínová Andrera	Pospíšilová Eva	Zdobinská-Reisingerová Helena
Holecová Veronika	Rajská Lucie	

Všem nově atestovaným kolegyním a kolegům blahopřeji jménem ČADV i jménem svým a těším se na další spolupráci ve prospěch našich společných pacientů.

Jana Hercogová





Ceny a granty České akademie dermatovenerologie 2018

VYHLÁŠENÍ CEN A GRANTŮ V ROCE 2018:

CENA PROF. JANOVSKEHO

- Za počin v oblasti dermatovenerologie
- Určena pro dermatovenerology působící v ČR
- Není omezena časem, věkem
- 30 000 Kč

MEZINÁRODNÍ CENA PROF. JANOVSKEHO

- Za pomoc rozvoji české dermatovenerologie
- Určena pro dermatovenerology zahraniční
- Není omezena časem, věkem

CENA PROF. ŠAMBERGERA

- Za nejlepší publikaci mladých dermatologů
- Pro dermatovenerology působící v ČR do 35 let
- 20 000 Kč

CENA PROF. TRÝBA

- Za výzkum v dermatovenerologii
- Pro dermatovenerology působící v ČR do 35 let
- 20 000 Kč

GRANTY POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ „IUVENTUS DERMATOLOGICA“

- K úhradě registračních poplatků v rámci postgraduálního vzdělávání
- Určena pro dermatovenerology působící v ČR před atestací z dermatovenerologie

VZDĚLÁVACÍ GRANTY - EADV

- K úhradě členských poplatků 2018 v EADV
- 50 eur pro dermatovenerology do 35 let, 150 eur pro dermatovenerology nad 35 let
- Určena pro dermatovenerology působící v ČR, kteří si uhradí členský poplatek EADV 50/150 eur a členský poplatek ve výši 1 000 Kč ČADV **do 31. 1. 2018**

VZDĚLÁVACÍ GRANTY - ESPD

- K úhradě členských poplatků 2018 v ESPD
- Určena pro mladé dermatovenerology se zájmem o dětskou dermatologii
- 50 eur pro dermatovenerology do 35 let
- Určena pro dermatovenerology působící v ČR, kteří si uhradí členský poplatek ESPD do 31. 1. 2018
- **Pouze pro prvních 10 přihlášených!**

Ceny budou uděleny u příležitosti 24. národního dermatologického kongresu 18.-19. 5. 2018 v Praze.

VAŠE NOMINACE, PŘIHLÁŠKY, INFORMACE DO 30. 4. 2018:

Sekretariát České akademie dermatovenerologie z.s.
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8
paní Simona Dandová, tel. 26608 2359, mail: dermatology@bulovka.cz

Za vaše návrhy předem děkujeme,

Jana Hercogová, předsedkyně ČADV



Kalendář vzdělávacích akcí pro rok 2018

16.-17. 3. 2018

JARNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

Místo konání: Plzeň

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

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

20.-21. 4. 2018

DĚTSKÁ DERMATOLOGIE - VZÁCNÉ DERMATÓZY

Místo konání: bude upřesněno

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

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

3.-6. 5. 2018

EADV SPRING SYMPOSIUM

Místo konání: Budva (Černá Hora)

Pořadatel: European Academy of Dermatology and Venereology

Kontakt: www.eadv.org

14. 5. 2018

18. EVROPSKÝ DEN MELANOMU V ČR

Místo konání: Ambulance dermatovenerologů v ČR

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

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

18.-19. 5. 2018

24. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

Místo konání: Praha

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

Info: www.dermasympozium.cz

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

7. - 9. 6. 2018

18TH ESPD ANNUAL MEETING

Místo konání: Londýn

Pořadatel: European Society of Pediatric Dermatology

Kontakt: office@espd.info, www.espd.info

INFORMACE:

Sekretariát České akademie dermatovenerologie z.s.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8

paní Simona Dandová, tel. 26608 2359, mail: dermatology@bulovka.cz

Registrace na všechny vzdělávací akce pro členy České akademie dermatovenerologie prostřednictvím databáze www.gReception.com

Portál moderní dermatologie pro odbornou veřejnost: WWW.DERMANET.EU

13.-17. 9. 2017

EADV KONGRES

Místo konání: Paříž

Pořadatel: European Academy of Dermatology and Venereology

Kontakt: www.eadv.org

5.-6. 10. 2018

3. NÁRODNÍ VENEROLOGICKÝ KONGRES

Místo konání: Hradec Králové

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

Info: www.dermasympozium.cz

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

12.-13. 10. 2018

PODZIMNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

Místo konání: Plzeň

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

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

28. 11. 2018

PRAŽSKÝ KAZUISTICKÝ SEMINÁŘ

Místo konání: Praha

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

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

30. 11. 2018

BRNĚNSKÝ DEN ANTONÍNA TRÝBA

Místo konání: Brno

Pořadatel: Dermatovenerologická klinika MU, FN u sv. Anny, Česká akademie dermatovenerologie

Info: www.dermanet.eu,

dagmar.nemeckova@fnusa.cz



Otázky k tématu Kožní změny a onemocnění vyvolané působením ultrafialového záření

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

- 1. Neionizující elektromagnetické záření zahrnuje záření:**
 - a) rentgenové,
 - b) ultrafialové,
 - c) záření gama,
 - d) vše výše uvedené.
- 2. Čím má záření kratší vlnovou délku, tím má vyšší:**
 - a) frekvenci,
 - b) energii,
 - c) erytemogenní účinky,
 - d) vše výše uvedené.
- 3. Mezi chromofory nepatří:**
 - a) DNA,
 - b) ceramidy,
 - c) porfyriny,
 - d) melanin.
- 4. Melanin vzniká z aminokyseliny:**
 - a) tyrosinu,
 - b) tryptofanu,
 - c) prolinu,
 - d) žádné z nich.
- 5. Mezi časné účinky UV záření nepatří:**
 - a) tzv. časná pigmentace,
 - b) syntéza vitamínu E,
 - c) hyperplazie epidermis,
 - d) erytém.
- 6. Hlavním podkladem fotokarcinogeneze jsou:**
 - a) porucha enzymu tyrozinázy,
 - b) izomerace kyseliny urokánové z cis formy na formu trans,
 - c) mutace v DNA,
 - d) peroxidace lipidů buněčných membrán.
- 7. Mezi projevy solární elastózy řadíme:**
 - a) cutis rhomboidalis nuchae,
 - b) cutis laxa,
 - c) acrodermatitis chronica atrophicans,
 - d) rhinophyma,
- 8. UV záření vede ke snížení:**
 - a) pomahačských T-lymfocytů,
 - b) efektorových T-lymfocytů,
 - c) regulačních T-lymfocytů,
 - d) B-lymfocytů.
- 9. Polymorfní světelná erupce bývá u daného jedince vždy:**
 - a) monomorfní,
 - b) polymorfní,
 - c) urtikariální,
 - d) papulovezikulózní,
- 10. Profylaxe polymorfní světelné erupce spočívá v:**
 - a) ochraně oděvem,
 - b) používání sunscreenů,
 - c) desenzibilizaci pomocí UV záření,
 - d) vše je správně.
- 11. Aktinické prurigo je nejčastější u:**
 - a) amerických indiánů,
 - b) Afroameričanů,
 - c) Asiatů,
 - d) Australanů (aboriginců).
- 12. Chronická aktinická dermatitida (CAD) často začíná jako:**
 - a) iritační dermatitida,
 - b) solární dermatitida,
 - c) kožní pseudolymfom,
 - d) fotokontaktní ekzém.
- 13. Infiltráty v histologickém obraze CAD tvoří především:**
 - a) CD4 + lymfocyty,
 - b) CD8+ lymfocyty,
 - c) kombinace obou,
 - d) nic z výše uvedeného.
- 14. Pro solární kopřivku neplatí:**
 - a) objevuje se na místech vystavených UV záření,
 - b) může se objevit i na místech krytých oblečením,
 - c) často bývá spojená s angioedémem,
 - d) reaguje na léčbu antihistaminiky.
- 15. Projevy u hydroa vaccini forme připomínají:**
 - a) projevy u dyshidrózy,
 - b) projevy u eczema herpeticum,
 - c) projevy u planých neštovic,
 - d) projevy u nemoci ruce-nohy-ústa (hand-mouth-foot disease).
- 16. Mezi fotosenzitivní dermatózy nepatří:**
 - a) morbus Grover,
 - b) morbus Hailey-Hailey,
 - c) morbus Recklinghausen,
 - d) morbus Darier.
- 17. Fototoxická reakce je:**
 - a) častější než fotoalergická reakce,
 - b) méně častá než fotoalergická reakce,
 - c) častější u žen,
 - d) nezávislá na dávce noxy.
- 18. Fytofotodermatózy jsou nejčastěji vyvolány:**
 - a) seskviterpeny,
 - b) furokumariny,
 - c) psoraleny,
 - d) všemi výše uvedenými sloučeninami.
- 19. Fototoxické i fotoalergické reakce nemůže vyvolat:**
 - a) ketoprofen,
 - b) hydrochlorothiazid,
 - c) doxycyklin,
 - d) fenofibrát.



20. Pozánětlivá hyperpigmentace bývá spíše u:

- a) fotoalergických reakcí,
- b) ototoxických reakcí,
- c) fototoxických i fotoalergických reakcí,
- d) pacientů s vyšším fototypem.

Řešení testu z čísla 3/2017:

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

Vítězové testu 1/2017:

MUDr. Dana Šmejkalová
MUDr. Věra Němcová
MUDr. Bohumila Konečná

Vítězové testu 2/2017:

MUDr. Iva Tušlová
MUDr. Olga Rozinková
MUDr. Drahomíra Schreiberová

Vítězové testu 3/2017:

MUDr. Sandra Bogorová
MUDr. Iva Tušlová
MUDr. Silvie Krchová

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 10. 1. 2018 na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci na 24. národní dermatologický kongres v Praze 18.-19. 5. 2018.

Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 4/2017

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.



Pokyny pro autory

Česká dermatovenerologie uveřejňuje přehledné, jinde nepublikované články ze všech oborů medicíny. Kromě článků vyžádaných přijímá redakce i práce nevyžádané, pokud odpovídají zaměření časopisu a mají patřičnou odbornou úroveň.

Obvyklý **rozsah** článků činí 15 až 20 normostran textu (normostrana má 1800 znaků včetně mezer, tedy celkem maximálně 36 000 znaků včetně mezer) mimo seznam použité literatury a příloh. Název článku nesmí přesáhnout celkem 40 písmen, v případě potřeby je možno název doplnit delším vysvětlujícím podtitulkem. V názvu článku nepoužívejte zkratky.

Pozn. Přesný počet normostran lze zjistit v programu WORD přes Nástroje → Počet slov → Počet znaků včetně mezer → vydělit 1800. U každého článku je třeba uvést **3–6 klíčových slov** a český a anglický **souhrn (cca 5 až 10 vět)**. **Překlad může zajistit samozřejmě redakce.**

V souhrnu nepoužívejte zkratky.

Citace: doporučuje se citovat literaturu především z posledních pěti let, pouze recenzované práce. Citace autor upraví podle platné České normy pro bibliografické citace (ČSN ISO 690, 010197) (*Autoři článku – max. 3, potom et al., název článku, mezinárodní zkratka časopisu, rok, číslo svazku, event. lokace části, stránkování. Autoři monografie – max. 3, potom et al., název, místo vydání, nakladatel, rok, rozsah*).

Vzor upravené citace:

* Článek v časopise

De ROOCK, W., De VRIENDT, V., NORMANNO, N., CIARDIELLO, F., TEJPAR, S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*, 2011, 12, p. 594–603.

BABENKO, AP., POLAK, M., CAVÉ, H., et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2006, 355, p. 456–466.

* Monografie

TOPINKOVÁ, E., a kol. *Geriatric pro praxi*. Praha : Galén, 2005, 270 s.

* Kapitola z monografie

PRŮHOVÁ, Š., LEBL, J. Novinky v klasifikaci, diagnostice a léčbě diabetu MODY. In KVAPIL, M. (Ed.), *Diabetologie 2012*. Praha : Triton, 2012, 1. vyd., s. 69–90.

Citace jsou řazeny za sebou **podle výskytu v textu** (nikoliv abecedně), odkazy v textu jsou představovány číslem citace v kulatých závorkách v horním indexu. Za správnost citací ručí autor.

V textu je třeba při prvním použití vysvětlit všechny **zkratky**, a pokud je zkratka anglického (cizojazyčného) původu, je třeba uvést oba ekvivalenty (cizojazyčný v závorce). Řecká písmena doporučujeme vypsát latinou, protože se mohou při převodu textu „ztratit“, grafik je nahradí v sazbě.

Podmínky přijetí rukopisu k otištění

Redakce nevyžaduje tzv. imprimatur.

Přijetí příspěvků k otištění podléhá recenznímu řízení.

Redakce si vyhrazuje právo provést menší úpravy textu a jazykovou korekturu.

Ke každé zaslání práci přiložte **průvodní dopis** obsahující název práce, jména autorů včetně titulů, název pracoviště, adresu pro korespondenci, e-mailovou adresu, rodné číslo prvního autora, jeho domácí adresu, číslo bankovního spojení a jeho **prohlášení, že práce nebyla jinde publikována ani není jinam zaslána k publikaci.**

V průvodním dopise také deklaruje případný střet zájmů.

Průběh recenzního řízení:

Po obdržení článku do redakce časopisu v elektronické podobě je prvnímu autorovi šéfredaktorem potvrzeno, že jeho práci a všechny její přílohy obdržel. Autorovi je vrácena práce ještě před recenzním řízením k doplnění či přepracování, pokud zásadně nespĺňuje instrukce pro autory.

Teprve poté je zahájeno nezávislé a anonymní recenzní řízení.

Po jeho skončení (termín dle možností recenzenta, většinou do tří týdnů) je písemně prvnímu autorovi sdělen výsledek recenzního řízení a je vyzván k případným úpravám textu. Autor musí na recenzii reagovat. Po opravě textu je opět prvnímu autorovi sděleno, zda je jeho práce přijata, a je mu oznámen i přibližný termín publikace.

Zpracování rukopisu

Redakce přijímá rukopisy v elektronické formě nebo zaslání elektronickou poštou. Kromě elektronické formy zašlete jedno písemné vyhotovení rukopisu (včetně všech příloh) na adresu redakce. Používejte textový editor Word, styl normální, písmo Times New Roman, velikost 12, řádkování 1,5, zarovnání vlevo. **Nepoužívejte** dělení slov, zarážky a odrážky, podtrhávání slov, rámečky, automatické číslování odstavců (zejména ne u literatury). **Nevkládejte obrázky do textu!** Odstavce pište zkraje, bez mezerníku, a klávesu ENTER používejte pouze na konci odstavce nebo nadpisu, nikoliv na konci jednotlivých řádků. Mezerník stiskněte za interpunkčními znaménky, nikoliv před nimi. Předem tedy zrušte různá přednastavení. V textu rozlišujte důsledně číslice 1 a 0 od písmen l a o. Závorky používejte pouze kulaté. Měrné jednotky jsou odděleny od hodnoty jednou mezerou, používejte jednotek soustavy SI. Důležité termíny v textu lze zdůraznit tučně, vhodné je také odlišit úroveň titulků (např. odlišným typem písma – tučně, tučnou kurzívou), ale nikoliv jejich zvětšováním nebo umístěním v rámečku.

Grafy, tabulky a kvalitní fotografie jsou velmi vítány, na tři strany by měl připadnout alespoň jeden obrázek. Ke grafům je třeba přiložit původní numerické údaje, aby grafy mohly být převedeny do počítačové grafiky. Tabulky, grafy a obrazovou dokumentaci je třeba připojit k rukopisu zvlášť, označit číslem a popiskem (legendou). Tabulky a grafy musejí být doplněny vysvětlivkami použitých zkratk a symbolů. V textu je třeba vyznačit číselným odkazem přesné zařazení veškeré dokumentace.

Pro tabulky používejte textový editor nebo Microsoft Excel. Pro grafy Microsoft Excel, včetně zdrojových dat. Případně vložené **obrázky** připojit **pouze jako samostatné soubory** ve formátu **JPG, PNG, příp. TIF či EPS**; rozlišení minimálně 300 dpi, v šíři minimálně 12 cm. **Obrázky ve formátu JPG nekomprimujte! Obrázky zaslání ve wordovém formátu a vložené do textu nejsou pro tisk vůbec vhodné, a nelze je proto přijmout, stejně jako obrázky ve formátu Power Point, je nutné je převést do formátu JPG nebo TIF!** Obrázky je možno rovněž přiložit jako originály (nikoli jako xerokopie) na scan – samozřejmě v pořádku vrátíme.

Články pište spisovnou češtinou s důrazem na správnost, přesnost a srozumitelnost předávaných informací.

Autor současně s článkem zašle do redakce prohlášení, v němž potvrdí původnost své práce a to, že **práce nebyla zaslána k publikování v jiném časopise.**



Materiály (tabulky, grafy, obrázky), které autor převzal z jiných publikací, mohou být otištěny jenom s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají autorské právo.

Po redakční a jazykové úpravě bude článek zaslán k **autorské korektuře** buď faxem, nebo e-mailem jako soubor PDF, který lze otevřít v programu Acrobat reader. Podrobnosti o předání korektury, včetně termínů, dohodne redakce s každým autorem osobně. V autorské korektuře již nelze výrazně měnit nebo doplňovat text! Upozorňujeme autory, že termín pro odevzdání autorské korektury je pevně dán závaznými termíny výroby časopisu (většinou se jedná o pět pracovních dnů), a jakékoliv připomínky zasláné po tomto termínu nemohou být akceptovány.

Články jsou za rok po otištění v časopise umístěny také na webové stránce **www.dermanet.eu**.

Práce odpovídající uvedeným požadavkům zasílejte na adresu: dermatology@bulovka.cz.

Prohlášení o publikační etice

Časopis Česká dermatovenerologie se řídí standardy publikační etiky a publikační praxe. Tento závazek se týká všech subjektů, podílejících se vzniku publikace – autorů, redaktorů, redakční rady, recenzentů a vydavatele. K publikaci jsou přijaty jen práce, které před zveřejněním v časopise Česká dermatovenerologie nebyly zveřejněny někde jinde a k jejich zveřejnění prostřednictvím jiného periodika či média pak nesmí dojít ani v době probíhajícího recenzního řízení. Autorem textu musí být vždy osoba uvedená jako autor, která správně cituje zdroje, neporušuje cizí autorská práva a oznámí veškeré finanční nebo jiné střety zájmů. Podkladem těchto pravidel je Publishing Ethics Resource Kit (PERK) vydavatelské společnosti Elsevier (<http://www.elsevier.com/editors/perk>).



REJSTŘÍK 2017

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 4, s. 270

ABSTRAKTY

23. národní dermatologický kongres ČADV v Brně. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 4, s. 250-262.
- Interdisciplinární dermatologie. Kontroverze v dermatologii – novinky v diagnostice a terapii. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 2, s. 120-126.
2. národní venerologický kongres. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 4, s. 245-249.

CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

- Jůzlová, K. Lupus erythematoses. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 8-14.
- Křížková, V. Dermatomyozitida. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 2, s. 76-81.
- Křížková, V. Kongenitální pigmentový névus a možnosti jeho řešení v Poradně pro vrozené vady kůže Nemocnice Na Bulovce. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 3, s. 144-147.
- Nečas, M. Kožní změny a onemocnění vyvolané působením ultrafialového záření. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 4, s. 212-220.

DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY

- Jůzlová, K. Kožní projevy endokrinních onemocnění. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 27-31.
- Jůzlová, K., Hercogová, J. Kožní projevy vnitřních malignit: paraneoplastické syndromy. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 32-36.

DERMATOLOGIE – NOVINKY V TERAPII

- Rob, F., Hercogová, J. Ixekizumab (TALTZ®) – nový lék pro léčbu psoriázy. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 37-42.
- Hercogová, J. Topické retinoidy. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 2, s. 103-105.

DERMATOLOGIE – OŠETŘOVATELSTVÍ

- Pokorná, A., Bůřilová, P. Determinanty ovlivňující výběr profylaktického krytí u pacientů v riziku vzniku dekubitů.

Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 57-60.

KAZUISTIKA

- Brejchová, M. Syfilitická hepatitida – kazuiatika. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 3, s. 175-178.
- Habláková, J., Nečas, M., Jedličková, H., Vašků, V. Bulózní forma Sweetova syndromu. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 43-45.
- Holecová, V. Úspěšná léčba pityriasis rubra pilaris I. typu infliximabem a přehled publikované biologické léčby u této nemoci. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 3, s. 182-190.
- Charvátová, H., Jedličková, H., Vašků, V. Adalimumab v terapii pityriasis rubra pilaris. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 52-55.
- Kůkolová, S. Kaposiho sarkom. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 2, s. 112-117.
- Mádllová J. Extramamární Pagetova choroba vulvy. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 4, s. 240-242.
- Nováková, M., Jedličková, H., Tvrdíková, E., Vašků, V. Dermatomyozitida asociovaná s cytomegalovirovou infekcí. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 47-51.
- Rajská, L., Kubátová, A., Hercogová, J., Brožová, V. Melanom. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 3, s. 191-195.
- Sýkorová T. Lichen striatus s postižením nehtové ploténky. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 4, s. 236-238.
- Ševčíková, A. Lineární IgA dermatóza u dospělé ženy. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 3, s. 179-181.
- Šubíková, I., Schimmerová, P. Koincidence kožní a plicní formy pyoderma gangraenosum. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 2, s. 106-110.

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

- Boháč, P., Hercogová, J. Infekční komplikace biologické léčby psoriázy. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 3, s. 170-174.
- Haščáková, K. Naše zkušenosti s ošetřováním onkologických ran. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 3, s. 163-168.

Jedličková, H., Tejkalová, R. ABSSES – akutní bakteriální infekce kůže a podkoží. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 2, s. 82-87.

- Kašpírková, J., Černá, K., Martínek, P. Molekulární diagnostika v dermatovenerologii. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 2, s. 94-102.
- Kotlasová, Z., Křížková, V., Peychl, I., Remlová, E., Hercogová, J. Infantilní hemangiomy. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 3, s. 149-154.
- Rajská, L., Zelenková, D. Melanocytární névy a hyperplazie. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 2, s. 88-93.
- Salavec, M. Subkorneální pustulózní dermatóza (Sneddonova-Wilkinsonova nemoc). Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 22-26.
- Salavec, M., Boštíková, V., Boštík, P. Rickettsiázy, ehrlichiozy a anaplazmózy. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 15-21.
- Sečnicková Z. Amyloidóza kůže. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 4, s. 228-232.
- Sečnicková Z. Fabryho nemoc. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 4, s. 234-235.
- Sečnicková Z. Porfyrie. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 4, s. 222-227.
- Zdobinská Reisingerová H. Parazitární nemoci. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 3, s. 156-162.

ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE

- Boháč, P., Křížková, V., Klobová, K., Nováková, M., Rob, F. EADV kongres, Ženeva. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 3, s. 197-199.
- Hercogová, J. Zasedání výboru „ERNSkin“. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 2, s. 127-128.
- Vašků, V. 5. brněnský dermatologický den Antonína Trýba. Česká dermatovenerologie, 2017, 7, č. 1, s. 61-62.



SMART ŘEŠENÍ PRO JEDNODUŠŠÍ ŽITŘEK PACIENTŮ S PSORIÁZOU



**OTEZLA® (apremilast) –
NOVÁ LÉČBA INHIBITOREM PDE4*
Karakteristika: ÚČINNOST,
BEZPEČNOST a KOMFORT
PERORÁLNÍHO PODÁNÍ
a pacientská profílování**

- Signifikantní zlepšení psoriázy
a kvalita života pacientů se
středně těžkou až těžkou
psoriázou včetně
včetně těžké psoriázy v oblasti
- Apremilast byl podán více než
4000 pacientům a prokázan
konstabilita léčby po dvou
prolétech léčby
- Perorální podávání léčby
nevylučuje užívání SPIC a léků
snižujících imunitu

OTEZLA® (apremilast) – příloha 1

Průběh léčby Otezla® (apremilast) je uveden v tabulce níže. Pro podrobnější informace o léčbě Otezla® (apremilast) se obrátte na přílohu 2. Pro více informací o Otezla® (apremilast) se obrátte na přílohu 3.

Průběh léčby Otezla® (apremilast) je uveden v tabulce níže. Pro podrobnější informace o léčbě Otezla® (apremilast) se obrátte na přílohu 2. Pro více informací o Otezla® (apremilast) se obrátte na přílohu 3.

OTEZLA® (apremilast) – příloha 1									
1. den		2. den		3. den		4. den		5. den	
1200*	1200*	1200*	1200*	1200*	1200*	1200*	1200*	1200*	1200*
1200*	1200*	1200*	1200*	1200*	1200*	1200*	1200*	1200*	1200*

*Dávkování Otezla® (apremilast) je uvedeno v tabulce níže. Pro podrobnější informace o léčbě Otezla® (apremilast) se obrátte na přílohu 2.

Průběh léčby Otezla® (apremilast) je uveden v tabulce níže. Pro podrobnější informace o léčbě Otezla® (apremilast) se obrátte na přílohu 2. Pro více informací o Otezla® (apremilast) se obrátte na přílohu 3.

Průběh léčby Otezla® (apremilast) je uveden v tabulce níže. Pro podrobnější informace o léčbě Otezla® (apremilast) se obrátte na přílohu 2. Pro více informací o Otezla® (apremilast) se obrátte na přílohu 3.



