

Česká dermato- venerologie

2018/4

TÉMA ČÍSLA

Imunobulózní
choroby

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Poruchy epidermální
a dermoepidermální adheze
a vezikulózní a bulózní nemoci

str. 212

Jizvící pemfigoid

str. 238

Získaná bulózní epidermolýza –
epidermolysis bullosa acquisita

str. 244

KAZUISTIKA

Melanom prepucia

str. 258

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

HISTOLOGICKÝ A KLINICKÝ OBRAZ
BULÓZNÍ PEMFIGOID

Komplexní léčba. Velká důvěra.

- Každý druhý pacient dosáhne PASI 75 po 4. týdnech léčby¹
- 8 z 10 pacientů dosáhne PASI 90 v 16. týdnu léčby¹
- Dlouhodobá účinnost až po dobu 5 let²
- Příznivý bezpečnostní profil, žádné nové bezpečnostní signály až po dobu 5 let²
- Prokázaná účinnost v léčbě psoriatické artritidy, křticové, nehtové a palmoplantární psoriázy³⁻⁷

To je Cosentyx[®]

SCHVÁLEN K LÉČBĚ:

- ložiskové psoriázy³
- psoriatické artritidy³
- ankylozující spondylitidy³



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru • **Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje secukinumabum 150 mg v 1 ml. **Indikace:** Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Přípravek Cosentyx, samotný nebo v kombinaci s metotrexátem, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila adekvátní odpověď na předchozí léčbu chorobou modifikujícími antirevmatiky. Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu. **Dávkování:** *Ložisková psoriáza:* Doporučená dávka je 300 mg secukinumabu ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. *Psoriatická artritida:* U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti-TNF α (IR), je doporučená dávka 300 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. U ostatních pacientů je doporučená dávka 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. *Ankylozující spondylitida:* Doporučená dávka je 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. **Kontraindikace:** Těžké reakce z přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění/varování:** Opatrnosti je zapotřebí, pokud se uvažuje o použití přípravku Cosentyx u pacientů s chronickou infekcí nebo opakovanou infekcí v anamnéze. Pacienty je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující přítomnost infekce. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné pacienta pečlivě sledovat a nepodávat přípravek Cosentyx, dokud infekce neodezní. Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku Cosentyx pacientům se závažným onemocněním střev, včetně Crohnovy choroby. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiné závažné alergické reakce, musí se podávání přípravku Cosentyx okamžitě přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Živé vakcíny nesmí být podávány současně s přípravkem Cosentyx. Ve studiích s lupénkou nebyly vyhodnocovány bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo fototerapií. **Interakce:** *Ve studiích u subjektů s ložiskovou psoriázou nebyly pozorovány interakce mezi secukinumabem a midazolamem (substát CYP3A4). * Při současném podávání přípravku Cosentyx s metotrexátem (MTX) a/ nebo s kortikosteroidy nebyly v artritických studiích (včetně pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou) pozorovány žádné interakce. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 20 týdnů od ukončení léčby používat účinnou metodu kontracepce. Podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se secukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům secukinumabu na kojene dítě je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Cosentyx. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích. Časté: Orální herpes, rinorea, diarea. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. *V případě nutnosti může být Cosentyx jednorázově uchován nechlazený po dobu maximálně 4 dní při pokojové teplotě nepřesahující 30 °C. * **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednorázová předplněná injekční stříkačka vložená do pera SensoReady, balení obsahuje 2 předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/14/980/005. **Datum registrace:** 15.1.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 20.9.2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. • **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.** *Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. * * *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. Thaci D, et al: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;73(3):400-9. 2. Bissonnette R, et al: Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Sep;32(9):1507-1514. 3. SPC Cosentyx, datum poslední revize 20.9.2018. 4. Kavanaugh A, et al: Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Mar;69(3):347-355. 5. Gottlieb A, et al: Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Jan;76(1):70-80. 6. Bagel J, et al: The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. J Am Acad Dermatol. 2017 Oct;77(4):667-674. 7. Reich K et al. Poster presented at Winter Clinical Dermatology Conference 2017.



Česká akademie
permatovenerologie

Radostné prožití vánočních svátků
a mnoho osobních i pracovních úspěchů
v novém roce Vám přejí



Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
ČADV



Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
ČADV



OBSAH

SUCCUS 210

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Salavec, M., Boštíková, N. Poruchy epidermální a dermo-epidermální adheze a vezikulózní a bulózní nemoci	212
Salavec, M. Pemfigus – skupina onemocnění	220
Salavec, M. Bulózní pemfigoid	228
Salavec, M. Jizvící pemfigoid	238
Salavec, M. Získaná bulózní epidermolýza – epidermolysis bullosa acquisita	244
Duchoňová, M. Anetoderma a další atrofické choroby kůže	249
Duchoňová, M. Keratosis pilaris a další zápalové folikulární keratotické syndromy	252

NOVINKY V TERAPII

Hercogová, J. Nový biosimilární adalimumab – Hyrimoz®	254
---	-----

KAZUISTIKA

Kristlová, H., Rosolová, A., Horazdovský, J. Melanom prepucia	258
---	-----

ABSTRAKTY

3. národní venerologický kongres, sexuálně přenosné nemoci	260
--	-----

ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE

Česká akademie dermatovenerologie 2019	267
--	-----

VĚDOMOSTNÍ TEST

	269
--	-----

CONTENTS

SUCCUS 210

POSTGRADUATE EDUCATION

Salavec, M., Bostikova, N. Disorders of epidermal and dermo-epidermal adhesion and vesicular and bullous disease	212
Salavec, M. Pemphigus – a group of diseases	220
Salavec, M. Bullous pemphigoid	228
Salavec, M. Scarring pemphigoid	238
Salavec, M. Acquired bullous epidermolysis – epidermolysis bullosa acquisita	244
Duchonova M. Anetoderma and other atrophic skin diseases	249
Duchonova M. Keratosis pilaris and other inflammatory follicular keratotic syndromes	252

NEW POSSIBILITIES IN THE THERAPY

Hercogova, J. A new biosimilar adalimumab – Hyrimoz®	254
--	-----

CASE REPORT

Kristlova, H., Rosolova, A., Horazdovsky, J. Melanoma in penile foreskin	258
--	-----

ABSTRACTS

3rd national venerological congress, sexually transmitted infections	260
--	-----

CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS

Czech academy of dermatovenerology 2019	267
---	-----

TEST

	269
--	-----

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

Inzerce ▼



Česká dermatovenerologie

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

ŠÉFREDAKTORKA MUDr. Michaela Lizlerová
REDAKTORKA Mgr. Barbora Hladíková

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

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

GRAFICKÁ ÚPRAVA Jan Borovka

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



GENERÁLNÍ ŘEDITEL Ing. Jan Mašek

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES Karel Novotný, MBA

DTP
Martin Šprunk (vedoucí), Zdeněk Němec, Petr Novák

MARKETING A DISTRIBUCE
ředitel marketingu a distribuce: Jaroslav Aujezdský
Brand Manager: Petra Trojanová
ředitelka výroby: Monika Šnaidrová

VYDÁVÁ Mladá fronta a. s. www.mf.cz

ADRESA REDAKCE:
Česká dermatovenerologie, Mezi Vodami 1952/9
143 00 Praha 4, tel. 225 276 378, 225 276 379
sekretariát: 225 276 111, fax 225 276 222
e-mail: lizlerova@mf.cz, hladikova@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
Václavská 995/63, 639 63 Brno
tel. +420 532 165 165, e-mail: export@mediaservis.cz

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

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

Tisk Triangl, a. s.

Časopis vychází 31. 12. 2018
číslo 4/2018, ročník 8
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze
se souhlasem vydavatele.

Inzerce A181001164 ▼



Jak důležité je pro
Adama PASI 100?

kyntheum®

Brodalumab

Čisté sebevědomí

Přípravek Kyntheum® je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.¹

LEO®

Rychlý nástup účinku²

Vysoká míra zhojení³

Dlouhodobý účinek³

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název léčivého přípravku: Kyntheum® 210 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** předplněná injekční stříkačka obsahuje brodalumabum 210 mg v 1,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje brodalumabum 140 mg. **Léková forma:** injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Indikace:** léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Dávkování:** Doporučená dávka je 210 mg ve formě subkutánní injekce v týdnech 0, 1 a 2, následovaná dávkou 210 mg každé 2 týdny. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, aktivní Crohnova nemoc a klinicky významné aktivní infekce např. aktivní tuberkulóza. **Zvláštní upozornění:** byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování, včetně dokonaných sebevražd. Většina pacientů, u kterých se objevilo sebevražedné chování, měla v anamnéze depresi a/nebo sebevražedné představy a chování. Přípravek může zvyšovat riziko infekcí, jestliže se plánuje použít přípravek u pacientů s chronickou infekcí nebo s opakovanou infekcí v anamnéze, je třeba postupovat opatrně. Doporučuje se, aby pacienti v souladu s místními imunizačními předpisy podstoupili všechna potřebná očkování ještě před zahájením léčby přípravkem. **Interakce:** současně s přípravkem se nesmí podávat živé vakcíny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 12 týdnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání brodalumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Není známo, zda se brodalumab vylučuje do lidského mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** chřipka, dermatofytózy, neutropenie, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, průjem, artralgie, únava. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Přípravek se smí uchovávat v krabičce a při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně po dobu 14 dnů, a to pouze jednou. Jakmile se přípravek vyjme z chladničky a nechá se ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C), musí se použít do 14 dní nebo zlikvidovat. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1155/001. **Způsob výdeje a hrazení:** výdej je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 09/2017. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte plnou verzi souhrnu údajů o přípravku. Reklama na léčivý přípravek.

Reference: 1. Kyntheum® (brodalumab) Summary of Product Characteristics, July 2017. 2. Blauvelt A, et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). 3. Lebwohl M, et al. N Engl J Med 2015;373:1318–28.

MAT-18116

LEO®

LEO Pharma s.r.o., Hanusova 18/1411, 140 00 Praha 4



VLIV ASOCIOVANÉHO ONEMOCNĚNÍ NA PROGNÓZU PACIENTŮ S PYODERMA GANGRAENOSUM: NÁRODNÍ PRŮZKUM

Pyoderma gangraenosum (PG) je asociováno s řadou onemocnění včetně nespecifických střevních zánětů (inflammatory bowel disease, IBD), revmatoidní artritidy, monoklonální gamopatie, vaskulitidy, streptokokových infekcí, mnohočetného myelomu, akutní myeloidní leukemie. To, zda asociovaná choroba ovlivňuje prognózu pacientů s PG, není jasné. Proto primárním cílem této studie bylo posoudit vliv komorbidit na prognózu PG. Studovanou skupinou pacientů byli nemocní s diagnózou PG starší 17 let, kteří byli hospitalizováni v letech 2002–2011. Po vyloučení jiných příčin ulcerací bylo hodnoceno celkem 31 885 pacientů s PG. Většinou se jednalo o ženy průměrného věku 55 let. Většina nemocných měla dvě komorbidity, z nichž byla nejčastější IBD (26 % pacientů), zánětlivá artritida, hematologické malignity a vaskulitida malých cév. 61 % pacientů nemělo žádné asoci-



ované onemocnění. Komplikace u hospitalizovaných pacientů zahrnovaly ve 28 % chronické rány, ve 27 % celulitidu, v 7 % sepsi. 731 nemocných (2 %) během hospitalizace zemřelo. Získaná data byla statisticky vyhodnocena a autoři konstatovali, že nemocní hospitalizovaní pro PG měli horší prognózu, pokud měli současně hematologickou malignitu nebo vaskulitidu, zatímco lepší prognóza byla popsána u pacientů s IBD nebo zánětlivou artritidou. Způsob ošetřování pacientů neměl na prognózu vliv. Bylo by vhodné provést další studie.

KAFFENBERGER, BH., HINTON, A., KRISHNA, SG. *The impact of underlying disease state on outcomes in patients with pyoderma gangraenosum: A national survey.* J Am Acad Dermatol, 2018, 79, p. 659–663.

PSORIATICI S CHRONICKOU VIROVOU HEPATITIDOU NEMAJÍ ZVÝŠENÉ RIZIKO JATERNÍ CIRHÓZY NAVZDORY DLOUHODOBÉ LÉČBĚ METOTREXÁTEM: DATA Z REÁLNÉ PRAXE Z NÁRODNÍ STUDIE NA TAIWANU

Metotrexát se využívá v léčbě autoimunitních nemocí, jako jsou revmatoidní artritida, psoriáza nebo psoriatická artritida. V minulých studiích byla popsána možnost vzniku jaterní cirhózy až u 26 % nemocných, ale podle posledních studií bylo toto procento nejvýše 10 %. V metaanalýzách bylo zřejmé,



že nemocní s psoriázou mají vyšší pravděpodobnost vzniku jaterní cirhózy (7,7 %) než pacienti s revmatoidní artritidou (2,7 %). Názory na vznik cirhózy a její detekci se liší v Evropě a v USA – zatímco Američani doporučují provedení biopsie jater po dosažení kumulativní dávky 3,5–4 g metotrexátu, podle evropských doporučení je biopsie jater indikována jen u pacientů s vysokým rizikem, u nichž jsou trvale zvýšené hodnoty jaterních enzymů a hladiny N-terminálního propeptidu kolagenu III. typu. Protože žádná studie rizika vzniku jaterní cirhózy u pacientů s hepatitidou B a C léčených metotrexátem nebyla na Taiwanu realizována, rozhodli se autoři článku provést kohortovou studii. Prostudovali zdravotní záznamy mezi lety 2000–2010, které zahrnovaly 99 % všech zdravotních dat z Taiwanu. Identifikovali celkem 887 300 dospělých s diagnózou buď hepatitidy B, nebo hepatitidy C ve sledovaném období. Celkem bylo sledováno 2471 nemocných s jaterní cirhózou a psoriázou, z nichž bylo 370 léčeno metotrexátem, a 1127 pacientů s hepatitidou C a psoriázou, z nichž užívalo metotrexát 174 nemocných. Data byla statisticky vyhodnocena.

Výsledky. Průměrná kumulativní dávka metotrexátu u pacientů s psoriázou s hepatitidou B byla $3,9 \pm 5,8$ g po době užívání 123 měsíců, u nemocných s hepatitidou C to bylo průměrně $4,4 \pm 7,9$ g po 122 měsících léčby. Po průměrné době 10 let od stanovení diagnózy hepatitidy B se u 125 nemocných vyvinula jaterní cirhóza, u nemocných s hepa-

titidou C to bylo po 9 letech 120 nemocných. Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami pacientů léčenými metotrexátem a těmi, kteří metotrexát nedostávali. Proto autoři článku shrnují, že v reálné klinické praxi, navzdory některým limitům provedené studie, dlouhodobé užívání metotrexátu zřejmě není spojeno se zvýšeným rizikem vzniku cirhózy jater u nemocných s psoriázou a chronickou virovou hepatitidou.

TANG, KT., et al. *Psoriatic patients with chronic viral hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite longterm methotrexate use: Real-world data from a nationwide study in Taiwan.* J Am Acad Dermatol, 2018, 79, p. 652–658.

KLINICKY AMELANOTICKÝ NEBO HYPOMELANOTICKÝ MELANOM: ANATOMICKÁ DISTRIBUCE, RIZIKOVÉ FAKTORY A PŘEŽITÍ

Rozpoznání a včasná diagnostika amelanotického nebo hypomelanotického melanomu je jedním z největších problémů v klinické praxi. Tyto melanomy nemohou být posuzovány z hlediska klasických klinických parametrů (ABCD), proto jsou často zpočátku nediodagnostikovány a mají i horší prognózu. Amelanotický melanom může mít všechny histopatologické typy. Mohou reprezentovat 2–20 % všech maligních melanomů. Podle literárních dat jsou amelanotické nebo hypomelanotické melanomy rychleji rostoucí, postihují spíše starší osoby, pacienty s pihami a světlým fototypem. Lokalizace těchto melanomů nebyla systematicky studována, proto se autoři rozhodli tomuto tématu věnovat. Studovali databázi pacientů mezi lety 1994–2016, u kterých byl diagnostikován invazivní melanom, jako amelanotický nebo hypomelanotický melanom byl považován ten, který byl klinicky popsán jako



melanom bez pigmentu. Ve sledovaném období bylo diagnostikováno 3913 pacientů s primárním invazivním melanomem, 384 (9,8 %) bylo amelanotických. U těchto pacientů byla podrobně studována distri-

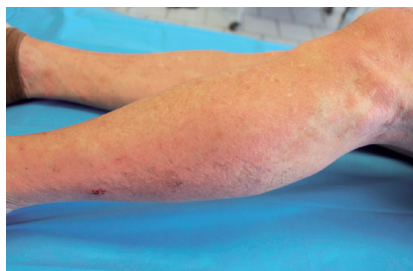
buce nádorů. Amelanotické či hypomelanotické melanomy byly častěji distribuovány na místech chronické expozice UV záření – na nose, tvářích, uších, po stranách krku, horní části paží, v kubitách, nad extenzory paží, na dorzu rukou a na přední ploše bérců. Z pohledu klinických charakteristik byly tyto melanomy doprovázeny dalšími nálezy – subtypy byly lentigo maligna, desmoplastický melanom nebo nodulární melanom, větší tloušťka nádoru hodnocená podle Breslowa, mitotická aktivita, fototyp I, světlá nebo zrzavá barva vlasů a přítomnost aktinických keratóz. Amelanotické melanomy se také vyskytovaly ve vyšším věku a u osob s nemelanomovým kožním karcinomem v předchorobí.

Shrnutí. Třebaže se amelanotické a hypomelanotické melanomy mohou vyskytovat kdekoli na těle, častější jsou na místech exponovaných slunečnímu záření. Větší pozornost je třeba věnovat pacientům se světlým fototypem, zrzavými vlasy a s aktinickými keratózami.

WEE, E., et al. *Clinically amelanotic or hypomelanotic melanoma: anatomic distribution, risk factors, and survival.* J Am Acad Dermatol, 2018, 79, p. 645-651.

VZTAH MEZI STRUKTUROU RODINY A ATOPICKOU DERMATITIDOU U AMERICKÝCH DĚTÍ

Prevalence atopické dermatitidy (AD) v USA je 12,97 % s významnými rozdíly v různých státech i v různých sociodemografických skupinách pacientů. AD mů-



že být svázána s přítomností stresu, AD u dítěte může být i finančním problémem vedoucím následně i k rozpadu rodiny. Autoři článku se rozhodli studovat stabilitu rodiny u dětských nemocných s AD. Vyslovili hypotézu, že děti z rodiny bez obou rodičů mají vyšší prevalenci AD a že

děti z těchto rodin mají horší prognózu. Autoři zhodnotili výsledky celonárodního šetření v roce 2012, do kterého bylo zařazeno 13 275 dětí a adolescentů, kteří reprezentovali celou dětskou populaci. Neúplná rodina, neprovdaná matka, nízký finanční příjem byly spojeny častěji s přítomností AD, stresem, depresemi a úzkostí. U dětí z neúplných rodin je důležité pečlivé sledování a léčba příznaků AD.

McKENZIE, C., SILVERBERG, JI. *Association of family structure with atopic dermatitis in US children.* J Am Acad Dermatol, 2018, 79, p. 638-644.

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



Poruchy epidermální a dermoepidermální adheze a vezikulózní a bulózní nemoci

Salavec M.

Bošťíková N.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 4, s. 212-219

SOUHRN

Článek shrnuje základní charakteristiky epidermální a dermoepidermální adheze a patogenetické mechanismy vedoucí ke vzniku takzvaných autoimunitních puchýřnatých dermatóz.

KLÍČOVÁ SLOVA

epidermální a dermoepidermální adheze
• autoimunitní bulózní onemocnění

SUMMARY

Salavec, M., Bošťíková, N. Disorders of epidermal and dermo-epidermal adhesion and vesicular and bullous disease

Epidermal and dermoepidermal adhesion structures of the skin and mucous membranes are presented as well as pathogenic mechanisms resulting in development of autoimmune bullous disorders.

KEY WORDS

epidermal and dermoepidermal adhesion • autoimmune bullous disorders

EPIDERMÁLNÍ A DERMOEPIDERMÁLNÍ ADHEZE, PATOGENETICKÉ ASPEKTY BUNĚČNÉ DISOCIACE

ÚVOD

Puchýř představuje jednu ze základních kožních morf. Vznik této kožní léze provází řadu kožních klinických jednotek nejruznějšího původu a zařazení. Ačkoliv pojem puchýřnatá onemocnění kůže, tedy užití čistě morfoložického pojmu, evokuje nejčastěji chronicky probíhající kožní onemocnění s neznámou etiologií, u kterých dochází k tvorbě dutiny puchýře intraepidermálně či subepidermálně v oblasti pod bazální mem-

bránou, patří dále k nemocem s tvorbou puchýřnatých změn i řada akutně vznikajících kožních změn, u nichž je z důvodů známé etiologie možná kauzální terapie, a konečně i onemocnění, která tvorbu puchýře vykazují velmi vzácně. Řada puchýřnatých onemocnění může vykazovat fatální průběh. Tak jako u jiných typu morfoložicky definovaných změn, tak i u onemocnění s tvorbou puchýřů jsme v naší dermatologické

praxi každodenně postaveni před otázky diagnostické, diferenciálně diagnostické, a zejména pak otázky návrhu nevhodnější terapie. Zatímco u některých onemocnění, jako například u virových onemocnění kůže a sliznic či poškození kůže fyzikálně a chemicky definovanými vlivy, jsou naše vědomosti o příčinách známé, zůstávají příčiny většiny chronicky probíhajících

Tab. 1 Klasifikace autoimunitních puchýřnatých dermatóz dle lokalizace ztráty adheze

Intraepidermální ztráta adheze	
pemphigus vulgaris	pemphigus vegetans pemphigus herpetiformis
pemphigus foliaceus	fogo selvagem (brazílský endemický pemphigus foliaceus) pemphigus erythematodes (seborrhoicus, Senearov-Usherův syndrom)
paraneoplastický pemfigus	
léky indukovaný pemfigus	
IgA pemfigus	subkorneální pustulózní dermatóza intraepidermální neutrofilní dermatóza
Subepidermální ztráta adheze	
pemfigoid	bulózní pemfigoid pemfigoid gestationis slizniční pemfigoid další varianty
lineární IgA dermatóza	chronická bulózní dermatóza dětí forma dospělých
epidermolysis bullosa acquisita	
dermatitis herpetiformis – morbus Duhring	



Tab. 2 Klasifikace pemfigu a cílové struktury autoprotilátek – zpracováno dle Jonkmana (2001)

Subtypy IgG pemfigu	Antigen
pemphigus vulgaris	desmoglein 3, (desmoglein 1), pemphaxin?
pemphigus vegetans Hallopeau typ	desmoglein 3, (desmoglein 1)
pemphigus vegetans Neumann typ	desmoglein 3, (desmoglein 1)
neonatální pemphigus vulgaris	desmoglein 3, (desmoglein 1)
paraneoplastický pemfigus / paraneoplastický autoimunitní multiorgánový syndrom (PAMS)	desmoglein 3, (desmoglein 1) + plektin, desmoplakin I/ II, 230-kDa bullous pemphigoid antigen, envoplakin, periplakin, 170-kDa antigen
léky indukovaný pemfigus	desmoglein 1, (desmoglein 3)
pemphigus foliaceus	desmoglein 1
pemphigus herpetiformis	desmoglein 1, (desmoglein 3)
pemphigus erythematodes	desmoglein 1
neonatální pemfigus foliaceus	desmoglein 1
fogo selvagem (brazilský/tuniský pemfigus)	desmoglein 1
subkorneální pustulózní dermatóza	desmocollin 1
intraepidermální neutrofilní IgA dermatóza	desmoglein 3?
IgA pemphigus vulgaris	desmoglein 3 (desmoglein 1)

puchýřnatých nemocí, navzdory intenzivnímu výzkumu a dílčím pokrokům, nejasné. Patologické mechanismy vedoucí ke vzniku puchýřnaté eflorescence jsou právě u těchto chorob rozdílné. Precizní diagnóza, zejména u chronicky probíhajících autoimunitních puchýřnatých onemocnění, je nesmírně důležitá, v mnoha případech znamená určitou výzvu a vyžaduje i obeznamení se s řadou léků, které nejsou nasazovány v běžné dermatologické praxi. Správná diagnóza bývá v řadě případů oddálena i kvůli rozdílné klinické prezentaci a rozdílném průběhu těchto nemocí.

Desmozomy a hemidesmozomy vykazují klíčovou roli v adhezi buňka-buňka a buňka-matrix v oblasti epidermis a takzvané dermoepidermální juncční zóně (DEJ).

Autoprotilátky zjišťované u autoimunitních puchýřnatých dermatóz podstatně přispěly k identifikaci a ke specifikaci strukturálních proteinů desmozomů a hemidesmozomů a pomocí molekulárně biologických technik byly klonovány za pomoci cDNA (komplementární DNA).

Integrita epidermis je navíc zajišťována keratinovými filamenti, která se navazují přímo či nepřímo přes plakiny na transmembránové strukturální proteiny v desmozomálních a hemidesmozomálních placích. Mutace keratinových filament představuje patogenetický základ různých

forem kongenitálních epidermolysis bullosa simplex (keratin 5/14), epidermolytických hyperkeratóz (keratin 1/10), epidermolytické palmoplantární keratózy.

Tabulka 1 uvádí klasifikaci autoimunitních puchýřnatých dermatóz dle lokalizace ztráty adheze dermatóz.⁽¹⁾

Tabulka 2 uvádí v souhrnu cílové antigeny u jednotlivých typů autoimunitních puchýřnatých dermatóz.

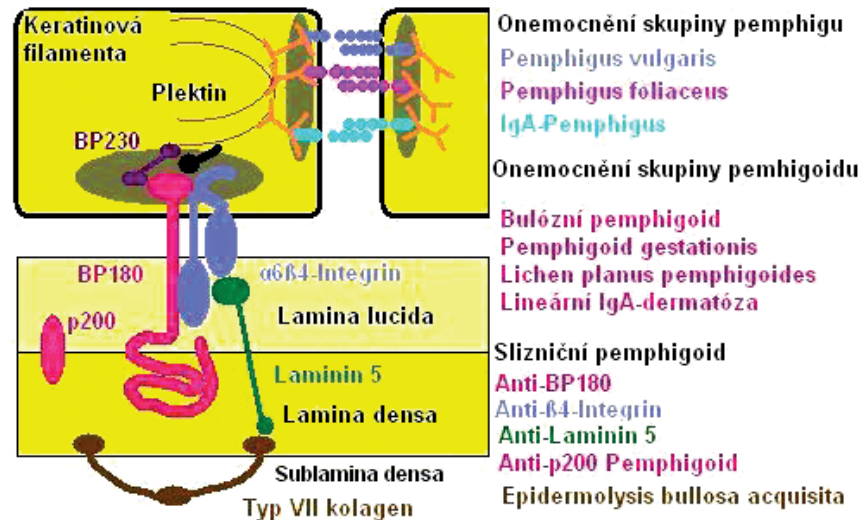
Obrázek 1 uvádí schematický přehled desmozomálních a hemidesmozomálních

komponent a cílové antigeny protilátkového působení u autoimunitních puchýřnatých dermatóz.

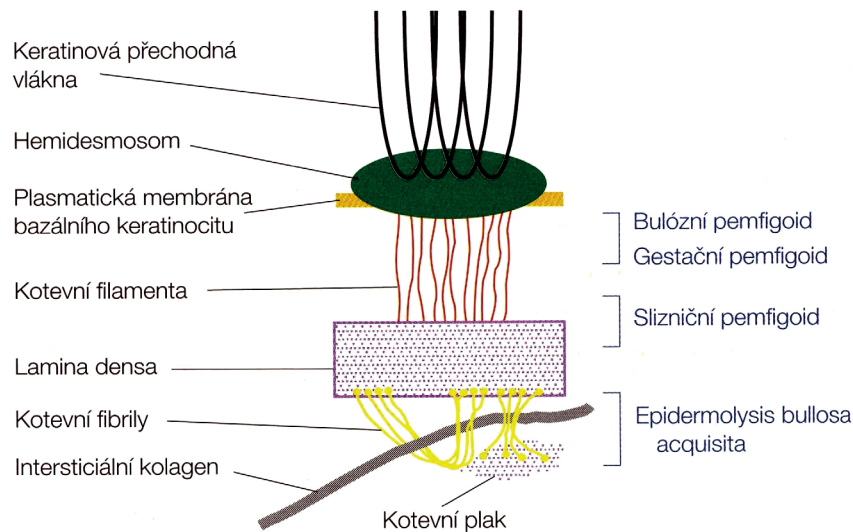
Obrázek 2 pak znázorňuje strukturu zóny bazální membrány a vazebná místa některých subepidermálních autoimunitních puchýřnatých dermatóz.

INTRAEPIDERMÁLNÍ ADHEZE BUNKA-BUNKA

U vrstevnatého dlaždicového epitelu mají **zásadní význam pro adhezi buňka-buňka**



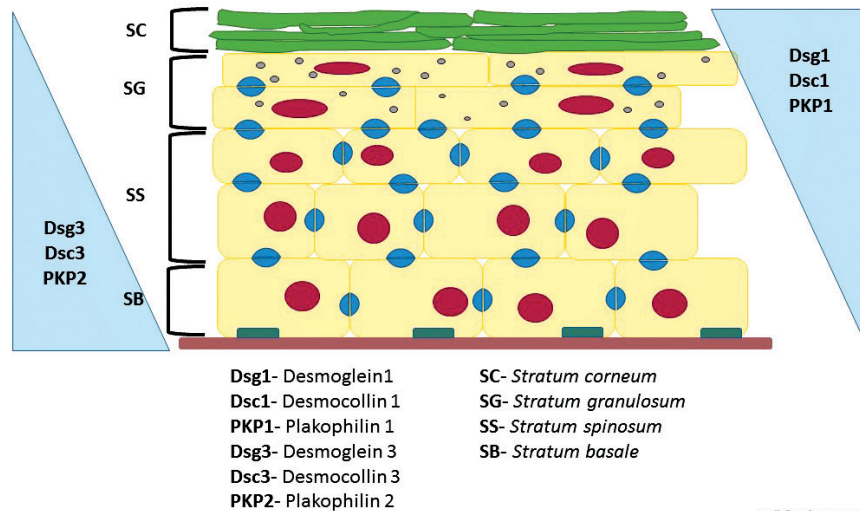
Obr. 1 Desmozomální a hemidesmozomální strukturální proteiny jako cílové struktury AB, podle⁽³⁾



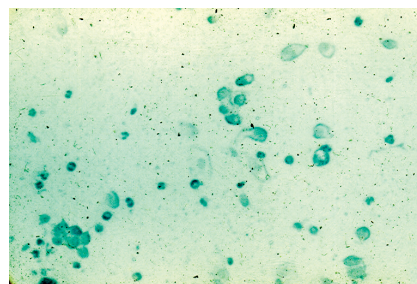
Obr. 2 Struktura bazální membrány vazebné lokalizace subepidermálních autoimunitních puchýřnatých onemocnění

ka desmozomy. Jde zejména o takzvané desmogleiny a desmocolliny (Obr. 3). Desmoglein-1 je autoantigenem u pemphigus foliaceus, desmoglein-3 u pemphigus vulgaris, desmocollin-1 u subkorneální pustulózní varianty IgA pemfigu. Oba tyto

typy transmembránových molekul jsou kalcium dependentními typy adhezivních molekul (tzv. kadheriny). **Homofilní vazbou zevních oblastí (ektodomény) dvou stejných kadherinů vstupují sousedící keratinocyty do kontaktu.** Uvnitř buněk



Obr. 3 Desmogleiny a desmokoliny – adhezivní molekuly epidermis



Obr. 4 Tzanckův test (archív Kliniky nemocí kožních a pohlavních, FN HK)

se kadheriny vážou na proteiny desmozomálních plaků. Řada proteinů desmozomálních plaků byla popsána vedle kadherinů jako cílové struktury autoprotilátek (plakoglobin, periplakin, envoplakin, desmoplakin I/II), patogenetický význam těchto protilátek proti intracelulárně lokalizovaným proteinům ale zůstává nejasný. Proces destrukce struktur vazbou autoprotilátek na příslušné specifické antigeny v epidermis je nazýván akantolýzou a je prokazatelný i jednoduchým mikroskopickým

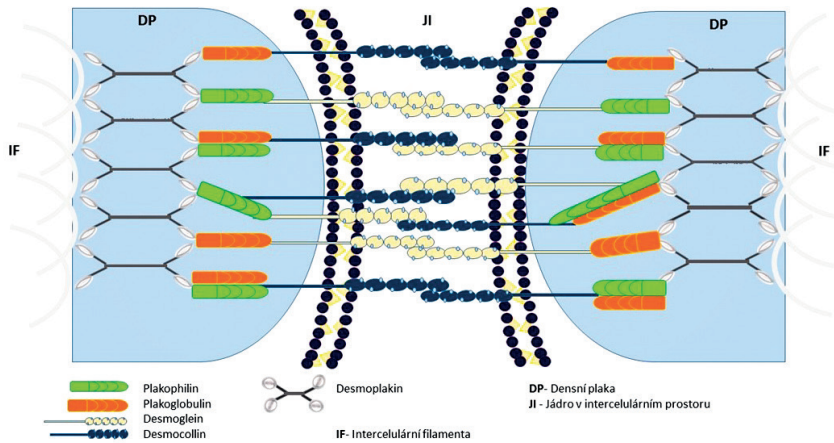
vyšetřením, takzvaným Tzanckovým testem s průkazem akantolytických buněk (akantolytické uvolněné keratinocyty, viz obrázek 4).

Rozdílný klinický obraz pemphigus vulgaris a pemphigus foliaceus se vysvětluje rozdílnou expresí desmogleinu-1 a desmogleinu-3 v rohovějící epidermis a sliznici. Desmoglein-1 je uložen v povrchových částech epidermis a sliznic, ne v oblasti bazální vrstvy. Desmoglein-3 je pak lokalizován ve všech vrstvách sliznic, v rohovějící epidermis však ve vrstvě bazální. U pemphigus vulgaris s restrikcí postižení na sliznici dutiny ústní pak prokážeme pouze protilátky proti desmogleinu-3, u postižení kůže a sliznic pak protilátky proti desmogleinu-3 a desmogleinu-1 (Obr. 5, Obr. 6) Ztráta buněčné adheze způsobená desmogleinem-1 je popisována i u SSSS (stafylokokový syndrom opařené kůže, toxin se váže na extracelulární doménu desmogleinu-1 a natráví tuto část jako proteáza).

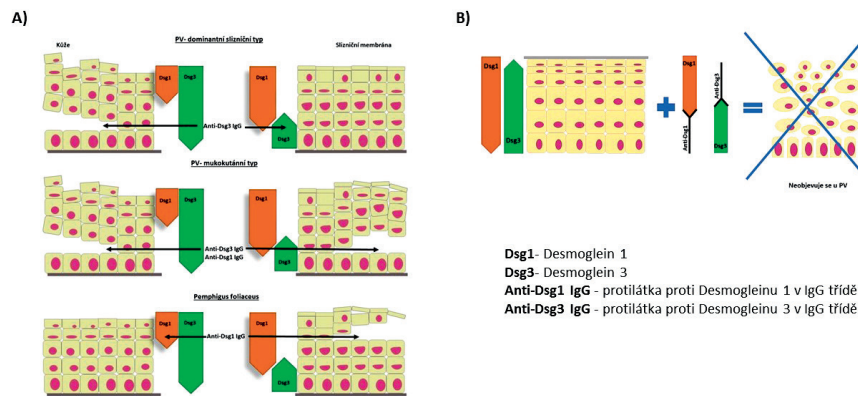
Pemphigus vulgaris (PV) jako typický reprezentant skupiny onemocnění pemfigu je tedy asociován s autoprotilátkami namířenými proti transmembránové desmozomální komponentě o hmotnosti 130 kD – desmogleinu-3.

Povrchové typy pemfigu (nejčastěji pemphigus foliaceus) jsou spojovány s protilátkami k desmogleinu-1 (160 kD). Oba typy autoprotilátek (nejčastěji IgG třídy) jsou považovány za patogenní – indukují přímo tvorbu puchýřů ve zvířecích modelech. Navíc u novorozenců matek s pemfigem dochází k přenosu IgG protilátek, které působí přechodně, pro pemfigus typické kožní změny. **Titry protilátek u onemocnění skupiny pemfigu korelují s aktivitou onemocnění.**

Paraneoplastický pemfigus je charakterizován vedle protilátek proti desmogleinu-1 a desmogleinu-3 i skupinou protilátek reagujících se skupinou peptidů syntetizovaných keratinocyty (proteiny desmozomálních plaků: desmoplakin I/II, periplakin, envoplakin, plakoglobin, prokazovaných nepřímou imunofluorescencí na epitelu močového měchýře či imunoblottingovými technikami (z extraktů z keratinocytů) včetně antigenu BP 230 (hemidesmozomálních plaků, lineární depozita IgG a C3 komplementu v oblasti DEJ), a konečně ne zcela identifikovaného peptidu o hmotnosti 190 kD. Zatímco protilátky proti intracelulárním proteinům plaků mají zásadní diagnostický význam, jejich klinická relevance při vzniku puchýřů není jasná. U IgA pemfigu, respektive nejčastější subkorneální pustulózní varianty jsou prokazatelné protilátky proti desmocollinu-1 (transmembránový glykoprotein, nejlépe



Obr. 5 Desmogleiny a desmokoliny jako adhezivní molekuly spojující keratinocyty v epidermis



Obr. 6 Subtypy pemfigu dle postižení kůže a sliznic a dle lokalizace desmogleinů

detekováno nepřímou imunofluorescencí s užitím COS-7 buněk s rekombinantním desmocollinem-1).

Primárně patogenní aktivita protilátek namířených proti desmogleinům je dnes pojmána kontroverzně. Byly publikovány práce zabývající se úlohou desmoglein reaktivních protilátek proti acetylcholinovým receptorům keratinocytární membrány a anti-PERP protilátek (protilátky proti perifernímu myelin proteinu, identifikován jako p53/p63 regulační gen kódující komponenty desmozomální adheze a zahrnutý do DNA indukované apoptózy a reparačních mechanismů mutačních procesů), tedy protilátek vedoucích k disociaci adhezivních molekul a také k apoptóze. Objeví se kolaps tonofilament, dojde ke smrštění keratinocytů s destrukcí desmozomů, jež vyústí v imunitní odpověď. Konečně dojde k vazbě anti-Dsg protilátek na cílové antigeny. Tato vazba pak znemožní formaci nových intercelulárních spojů. Spojení apoptotických procesů se smrštěním keratinocytů a se suprabazální akantolýzou se nazývá apoptolýsis (Obr. 7).⁽⁴⁾

Začátek i klinický průběh pemfigu závisí na variabilních interakcích mezi fakto-

ry predispozice a indukujícími faktory. V úvahu je přitom brána i genetická predispozice na základě komplexní polygenní báze zahrnující četné genetické loci. Ačkoliv je genetické pozadí nezbytné, není samo o sobě schopné iniciovat autoimunitní mechanismy (například PV pouze u jednoho z monozygotních dvojčat, u 2 ze 3 sourozenců s identickými PV haplotypy). **Pro vývoj onemocnění je tedy nutná intervence spouštěcích faktorů okolního prostředí. K takovýmto precipitačním faktorům řadíme například:**

- **exogenní faktory** – léky, virové infekce, fyzikální faktory, kontaktní alergie, dieta,
- **endogenní faktory** – stres, hormonální poruchy.

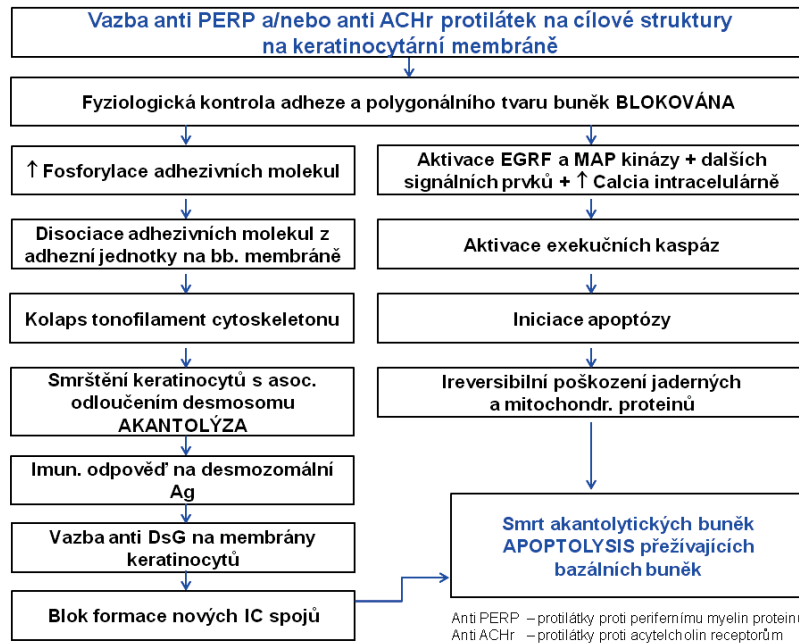
Potenciál indukce akantolýzy některými léky může být dán jejich interferencí s biochemickými parametry keratinocytární membrány („biochemická akantolýza“) a/nebo s imunitní rovnováhou („imunologická akantolýza“). Virové infekce (HSV) mohou spustit vývoj onemocnění typu pemfigu či komplikovat průběh nemoci;

precipitační efekt může být dán interferony a dalšími cytokiny uvolněnými v důsledku hyperaktivace imunitní odpovědi při napadení organismu virem. Méně frekvenční, nicméně dobře dokumentované jsou i další faktory: z fyzikálních faktorů například UV záření, ionizační záření, tepelná traumata a elektrotraumata, chirurgické a kosmetické zákroky, dále kontaktní alergie (organofosfáty v pesticidech), dietní faktory (česnek, cibule, pór, černý pepř, chilli pepř, červené víno, čaj) a konečně i emocionální stres.^(4, 5)

Významnou roli v patogenezi pemphigus vulgaris hrají i autoreaktivní T-buňky.⁽⁶⁾ Například desmoglein-3 specifické autoreaktivní T-buňky významně aktivují B-buňky sekrecí IL-4, objevuje se ale i celá řada dalších buněk produkujících prozánětlivé a lytické působky.

Velmi je diskutována i otázka průkazu takzvané „steric hindrance“ (prostorová překážka). Může se objevit jako koordinovaná odpověď na ztrátu buněčné adheze po vazbě patogenních protilátek na antigeny desmogleinu (Dsg). Aktivace různých buněčných patomechanismů zasahujících endocytózu, proliferaci, migraci a diferenciaci je relevantní ke klinickému průběhu onemocnění, poněvadž postižené keratinocyty by měly mít potřebu vývoje fenotypového hojení vzniklých štěrů, dutin puchýřů a erozí. **Patogenní pemfigové protilátky (s vazbou na aminoterminální extracelulární doménu Dsg vytvářející transadhezivní mezibuněčné rozhraní) způsobí ztrátu intercelulární adheze přímou interferencí s transinterakcemi desmosomálních kadherinů;** dochází k modulaci signálních cest (signální cesty s účastí p38MAPK, proteinkinázy C, fosfolipázy C, Rho a odiny GTPáz ovlivňují velmi složité regulace kadherinů a jejich adhezivní funkce) jako primárního patogenetického mechanismu pemfigu. Nicméně primární role v patogenezi pemfigu není v otázce této hypotézy vnímána stejným způsobem u řady autorů.⁽⁷⁾

Tzv. desmogleinová kompenzační hypotéza předpokládá, že ztráta adheze kvůli inaktivaci specifických forem desmogleinu genetickou mutací nebo vazbou autoprotilátek může být kompenzována expresí jiných izoforem s ohledem na zajištění adheze keratinocytů. Ve zvířecích modelech byla tato hypotéza podpořena zjištěním, že suprabazální exprese desmogleinu-3 chrání kůži zvířat před tvorbou puchýřů indukovanou desmoglein-1 autoprotilátkami a opačně že transgenní exprese desmogleinu-1 v bazální vrstvě

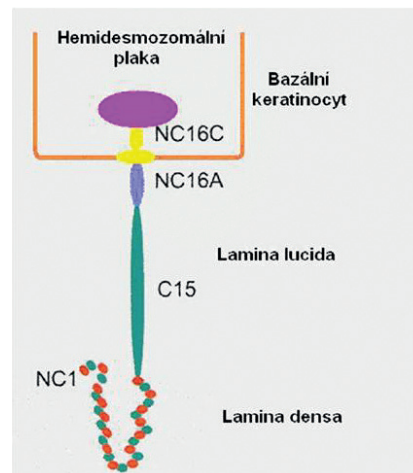


Obr. 7 Patogeneze pemfigu, schéma překresleno podle⁽⁴⁾

myší bez desmogleinu-3 má částečně protektivní charakter narušeného fenotypu buněčné adheze u takovéhoho zvířecího jedince.

ADHEZE DERMO-EPIDERMÁLNÍ – DERMOEPIDERMÁLNÍ JUNKCE

Pro adhezi typu buňka-matrix v oblasti dermoepidermální junkce (DEJ) mají zásadní význam hemidesmozomy. Dermoepidermální junkční zóna se skládá ze sítě vzájemně interagujících strukturálních proteinů, které spojují cytoskelet keratinocytů bazální vrstvy epidermis s kotvícími fibrilami v oblasti papilární části koria. Ultrastrukturálně rozlišujeme v zóně dermoepidermální junkce (DEJ) následující oblasti: lamina lucida, lamina densa a sublamina densa (Obr. 2). Proteiny hemidesmozomálních plak zprostředkují vazbu cytokeratinových filament a transmembránových kotvících filament. Mezibuněčný podíl transmembránových kotvících filament $\alpha 6$ - $\beta 4$ -integrinu a BP 180/kolagenu typu XVII se váže na bílkoviny hemidesmozomálních plak. Extracelulární část kotvících filament se rozprostírá v lamina lucida. Kontakt transmembránových proteinů ke kotvícím fibrilám je pak zprostředkován dalšími typy filamentárních bílkovin jako lamininem-5 a lamininem-6 (Obr. 9) Kotvící fibrily ční z lamina densa DEJ do papilární části koria, kde se spojují s kolagenními vlákny koria. Hlavní složkou kotvících fibril je kolagen typu VII.



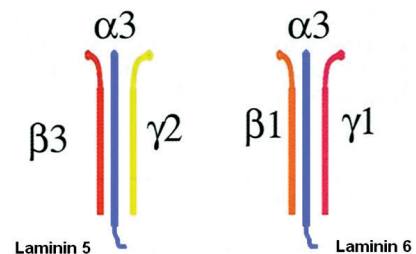
Obr. 8 Struktura antigenu BP180 kolagen typu XVII, NC16A doména, podle⁽⁵⁾

U bulózního pemfigoidu jsou zjišťovány autoprotilátky namířené proti specifickým antigenům označovaným jako BP (bullous pemphigoid) 180 a/nebo BP 230 (čísla udávají molekulární hmotnost). BP 230 je u většiny pacientů s bulózním pemfigoidem cílovou strukturou protilátkové aktivity. Tzv. C-zakončení váže antigen BP 230 na keratinová filamenta, úsek N terminálu pak interaguje s antigenem BP 180 a $\beta 4$ podjednotkou integrinu $\alpha 6\beta 4$. BP 230 byl dlouho považován za hlavní antigen u bulózního pemfigoidu. Není ale jasné, zda jsou protilátky namířené proti tomuto antigenu skutečně zodpovědné za vznik

puchýřů u této nemoci či zda představují pouze epifenomén. Ukázalo se, že protilátky proti BP 230 antigenu jsou namířeny proti různým epitopům lokalizovaným ale především v oblasti C zakončení proteinů. Nová šetření poukazují na patologickou relevanci protilátek namířených proti antigenu BP 180. BP 180 je transmembránovým glykoproteinem/typ II s N zakončením uvnitř buňky a C zakončením extracelulárně (Obr. 10). Extracelulární část BP 180 se skládá z 15 přerušovaných kolagenních domén, které jsou číslovány od C zakončení. Největší nekolagenní oblastí je část přilehající bezprostředně k buněčné membráně – je označována jako NC16A doména (Obr. 8). Doména označovaná jako NC16B pak představuje transmembránovou součást proteinů, a konečně doména NC16C je intracelulárně lokalizovaná oblastí. Pomocí mapování epitopů bylo zjištěno, že většina protilátek u pacientů s BP reaguje se 4 epitopy lokalizovanými v oblasti NC16A (NC16A1-3).

Proti antigenu BP 180 jsou namířeny i protilátky u dalších 4 onemocnění a s tvorbou subepidermálně lokalizovaného puchýře: pemphigoid gestationis, lichen ruber pemphigoides, u lineární IgA bulózní dermatózy a u podskupiny pacientů se slizničním typem pemphigoidu.

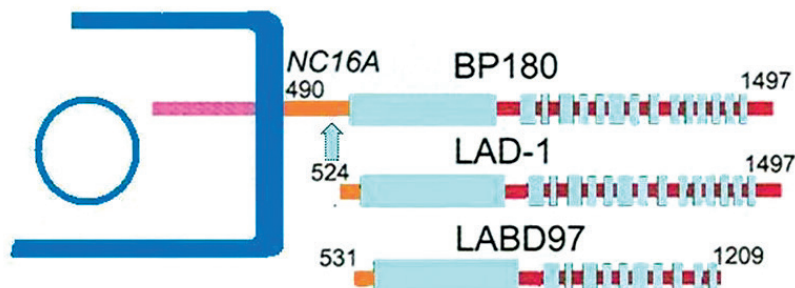
Autoimunitní odpověď u pemphigoid gestationis je ve srovnání s BP ještě více omezena na úzkou oblast NC16A domény (úsek 7 aminokyselin N oblasti NC16A). Navíc jde především o IgG1 a IgG3 auto-protilátky vykazující silnou vazbu komplexu – to vysvětluje i vyjádřená depozita komplexu podél bazální membrány u pemphigoid gestationis. Protilátky rozpoznávají především extracelulární hemidesmozomální protein o molekulární hmotnosti 180 kDa v oblasti lamina lucida. Onemocnění vykazuje silnou asociaci s HLA systémem matky (HLA A1/B8 a HLA DR3/DR4). V etiopatogenezi se uplatňují i hormonální regulační mechanismy (estrogeny mají pravděpodobně stimulační účinek, progesteron působí imunosupresivně).



Obr. 9 Lamininy spojující transmembránové proteiny (CP), podle⁽⁵⁾



Bazální keratinocyt



Obr. 10 Antigeny bulózního pemfigoidu a lineární IgA bulózní dermatózy, podle⁽³⁾

Autoantigeny u lineární IgA bulózní dermatózy (LABD) jsou antigeny označované jako LABD97 (epidermální antigen, hmotnost 97 kD) a LAD-1 (protein kotvících filament, 120 kD). Tyto antigeny představují proteolytické fragmenty ektodomény antigenu BP 180. N zakončení obou antigenů je lokalizováno uvnitř domény NC16a (Obr. 10). Tato doména ale nepředstavuje u LABD imunodominantní region pro autoprotilátkovou aktivitu. Protilátky reagující s proteiny 97 a 120 kD totiž pouze zčásti nebo vůbec nereagují s celou délkou BP 180 domény. Snad tedy představuje proteolytické rozštěpení této BP 180 ektodomény vznik neoantigenů, který u pacientů s LABD indukuje specifickou imunitní odpověď. Hovořilo se i o autoprotilátkách lokalizovaných do oblasti sublaminina densa a namířených proti nedeterminovanému antigenu o hmotnosti 285 kD.

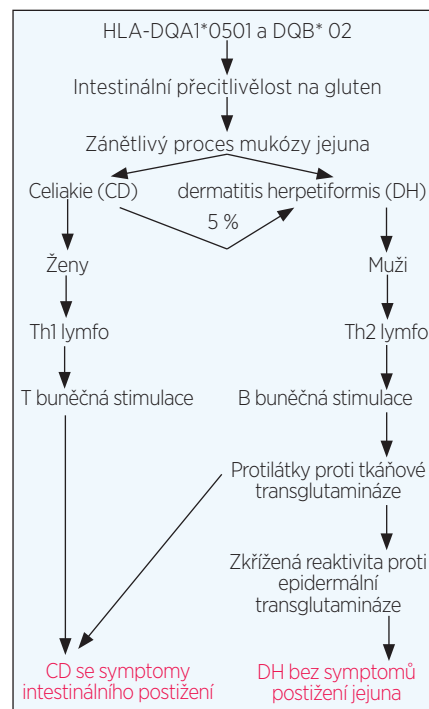
Slizniční pemfigoid představuje skupinu heterogenních onemocnění v klinickém obrazu, v imunofluorescenčních nálezech i v otázkách cílových antigenů. U většiny pacientů přesto nacházíme protilátky namířené proti antigenu BP 180. Imunitní odpověď je zprostředkována IgG i IgA typem autoprotilátek. IgG protilátky se vedle NC16A domény váží i na úseky C zakončení BP 180 lokalizované v hraniční části mezi lamina lucida a lamina densa. IgA protilátky pak rozpoznávají doménu 15 kolagenu a C oblast zakončení proteinu. Asi u 25 % nemocných se slizničním pemfigoidem lze prokázat protilátky IgG třídy proti kotvícímu filamentu: lamininu-5 (adhezivní protein, struktura heterotrimeru, obr. 9). Protein se skládá ze 3 podjednotek – $\alpha 3, \beta 3, \beta 2$ – řetězec $\alpha 3$ je nejčastěji cílovou strukturou. Laminin-5 byl dříve označován i jako epiligrin, kalinin, nicein či antigen BM 600. Spojuje transmembranózní proteiny jako integrin se

strukturami v lamina densa. Laminin-6 je dalším heterotrimérovým proteinem lamina lucida / lamina densa. I tento protein obsahuje $\alpha 3$ řetězec, takže protilátky proti lamininu-5 precipitují i laminin-6. Vedle protilátek proti BP 180 a lamininu 5/6 byly u slizničního pemfigoidu zjištěny i protilátky proti $\alpha 6$ a $\beta 4$ podjednotkám integrinu. Není jasné, zda vazba na určitý typ antigenu koreluje u slizničních pemfigoidů s klinickou závažností či s odpovědí na určitou terapii.

V literatuře se hovoří o tzv. anti-p200 pemfigoidu. Tato jednotka je charakterizována tvorbou protilátek namířených proti proteinu spodní části lamina lucida v DEJ (anti-p200 pemfigoid). V literatuře se hovoří o tzv. anti-p200 pemfigoidu. Tato jednotka je charakterizována tvorbou protilátek namířených proti proteinu spodní části lamina lucida v DEJ (anti-p200 pemfigoid). Nepřímou imunofluorescencí v 1M NaCl štěpeném preparátu se IgG protilátky váží na dermální stranu štěpu. Antigen p200 je nekolagenním, N-glykosylovaným, kyselým proteinem s izoelektrickým bodem 5,5. Přesná identita a funkce však není známa. Cílový antigen u epidermolysis bullosa acquisita je tvořen z větší části hlavní složkou kotvících fibril v papilární části koria – kolagenu typu VII o molekulární hmotnosti 290 kD. Kolagen typu VII se skládá ze 3 identických α řetězců, jejichž centrální kolagenní doména je napojena na větší N terminální (NC1-nekolagenní), stejně jako na menší C terminální (též NC2-nekolagenní) doménu. Vždy 2 molekuly se spojují přes NC2 oblast. Uvnitř NC1 domény byly identifikovány 4 epitopy, které jsou cílem protilátkové aktivity u pacientů s epidermolysis bullosa acquisita (EBA). Protilátky, které jsou zodpovědné za vznik puchýřů, jsou ovšem protilátkami namířenými proti NC1 doméně.

Etiopatogeneze dermatitis herpetiformis spočívá pravděpodobně v interakci určitých peptidů – enzymu tkáňové transglu-

taminázy (tTC) – a střevního imunitního systému (Obr. 11), která vyústí v aktivaci gluten-responzivních T-lymfocytů ve střevní sliznici.⁽⁸⁾ To vede k uvolnění cytokinů, aktivaci metaloproteináz a k destrukci architektury střevní sliznice a aktivaci humorálního imunitního systému. Humorální imunitní odpověď vyústí v produkci převážně IgA a IgM protilátek namířených proti gliadinu a dalším typům peptidů, proti autoantigenům, zejména takzvané tkáňové transglutamináze – tTC (tissue transglutaminase, popsána v roce 1997 Dieterichovou a spolupracovníky u celiakie). tTC hraje důležitou roli v propojení vláken pojivové tkáně. Některé z těchto protilátek, zvláště IgA typu, se dostávají do cirkulace a vážou se na autoantigeny v oblasti dermoepidermální junctce (Obr. 11). Předpokládá se molekulární obdobnost mezi dermálním elastinem a vysokomolekulárním gluteninem, peptidem odvozeným od pšeničných bílkovin. Následně se tedy v oblasti dermoepidermální junctce objevují depozita IgA a dochází k aktivaci chemotaxe neutrofilů a produkci cytokinů v kůži (i jako výsledek lokálních spouštěcích faktorů [trauma, expozice UV záření, příjem jodových derivátů]) vedoucí k aktivaci komplementu. Metaloproteinázy destrukují pojivovou tkáň dermoepidermální junctce a vedou ke vzniku puchýřků. Hlavním autoantigenem kožních změn u DH je epidermální transglutamináza TG3

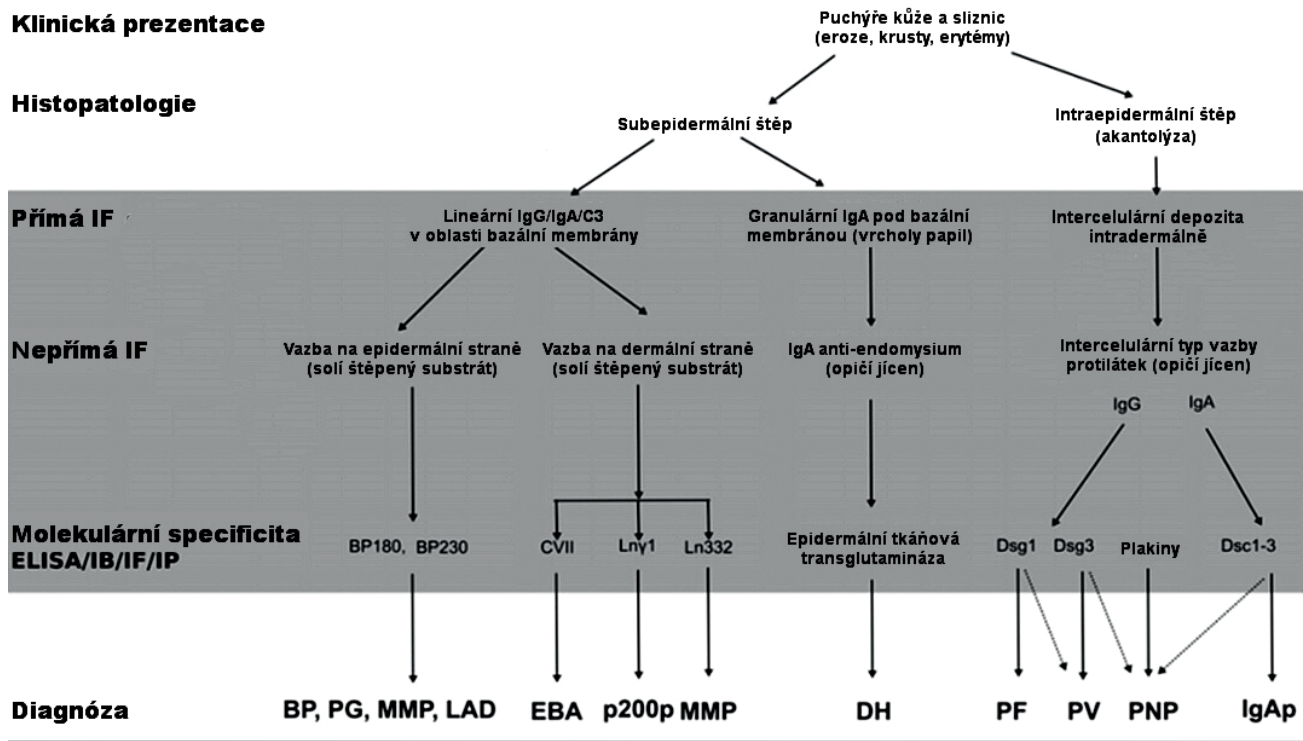


Obr. 11 Aspekty patogeneze u celiakie a dermatitis herpetiformis, podle⁽⁸⁾



Klinická prezentace

Histopatologie



Zkratky:

IB, imunoblotting; IF, imunofluorescence; IP, imunoprecipitace; BP180, antigen bulózního pemphigoidu 180 kDa; BP230, antigen bulózního pemphigoidu 230 kDa; CVII, kolagen VII, Ln, laminin; Dsg, desmoglein; BP, bulózní pemphigoid; PG, pemphigoid gestationis; MMP, slizniční pemphigoid; LAD, lineární IgA dermatóza; EBA, epidermolysis bullosa acquisita; p200p, anti-p200 pemphigoid; DH, dermatitis herpetiformis; PF, pemphigus foliaceus; PV, pemphigus vulgaris; PNP, paraneoplastický pemphigus; IgAp, IgA pemphigus.

Podle: Otten, Hasimoto, Hertl et al.: Molecular Diagnosis in Autoimmune Skin Blistering Conditions Current Molecular Medicine, 2014, vol. 14, 69-95.

Obr. 12 Diagnostický algoritmus u autoimunitních puchýřnatých chorob, podle⁽⁹⁾

(zkřížená reakce IgA autoprotilátek proti TG3 v kůži). S pokračující expozicí gliadinu dochází u nemocných s DH k rozvoji specifických zkříženě reagujících protilátek s vysokou afinitou k TG3 a nízkou afinitou k tTG. Není jasné, zda tyto protilátky vznikají jako reakce na primární TG3 antigen či zda se vyskytují jako důsledek molekulárních mimikry. Role tTG u kožních lézí dermatitis herpetiformis může pravděpodobně spočívat v transportu komplexu tTG/gliadin, vzniklého ve střevě, do kůže, kde je schopen vazby v místech maximální koncentrace tTG, tj. v oblasti dermálních papil a kotvících fibril bazální membrány. Poté, co se T-buňky reagující na neoepitopy tTG dostanou do kůže, mohou být aktivovány komplexem tTG/gliadin. Je dokonce možné, že protilátky proti tTG vzniklé ve střevě se mohou vázat na tTG v kůži, což vyústí v poškození tTG a formaci neoepitopů rozpoznávaných T-buňkami podněcenými na tyto epitopy již ve střevě (Obr. 11). Problémem této hypotézy je otázka, proč se protilátky proti tTG či komplex

vážou pouze na pojivovou tkáň či na tTG v kůži. Snad se zde uplatňují strukturální a chemické rozdíly v dermálních papilách a kotvících fibrilách. Morfologicky jsou ovšem dermální papily a střevní klky obdobné, jsou bohaté na pojivovou tkáň. V současné době nejsou jednoznačné důkazy o slizničním původu kožních IgA depozit. Aplikace glutenu přímo na kůži či do kůže nevyvolá kožní erupce, perorální expozice však ano. Vývoj kožních lézí je tedy závislý na střevní komponentě glutenové expozice. Incidence protilátek proti tTG (tTGA) i antiendomysálních protilátek (EmA) je poněkud nižší než u celiakie (CS). U dermatitis herpetiformis je udávána v 66-75 % pro IgA-tTGA a v 67-72 % pro IgA-EmA. Títry tTGA klesají s nasazením bezlepkové diety a po 2 letech nejsou detekovatelné. Nižší incidence antiretikulinových (ARA) a antiendomysálních protilátek (EmA) u DH ve srovnání s CS patrně i odráží nižší stupeň závažnosti enteropatie u DH. Biologický význam cílových antigenů v oblasti dermoepidermální junkce (DEJ) je

zřejmý i z faktu, že mutace těchto proteinů vedou ke vzniku puchýřů u hereditárních epidermolýz. Mutace genů pro BP 180 a kolagen typu VII mohou vést ke **generalizované atrofické benigní epidermolýze a k epidermolysis bullosa (EB) dystrophica**. Mutace pro $\alpha 6\beta 4$ -integrin vedou ke vzniku **EB junctionalis** se stenózou pyloru. Mutace vedoucí ke změnám lamininu-5 vedou k **Herlitzově variantě EB junctionalis**. Diagnostický algoritmus autoimunitních puchýřnatých dermatóz je uveden v obrázku 12.⁽⁹⁾

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

Literatura

1. SALAVEC, M. Vzácněji diagnostikované autoimunitní puchýřnaté dermatózy. Ref Výběr Derm, 2009, 51, s. 24-45.
2. SALAVEC, M. Autoimunitní puchýřnaté dermatózy - definice, etiopatogenetické poznatky, diagnos-



tika a terapie. *Trendy v medicíně*, 2005, 6, s. 53–66.

3. ZILLIKENS, D. *Epidermale Struktur- und Adhäsionsmoleküle, Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. Springer Verlag : 2004, p. 8–14.

4. ESHADRI, D., KUMARAN, MS., KANWAR, AJ. *Acantholysis revisited: Back to basics*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013, 79, p. 120–126.

5. RUOCCO, V., RUOCCO, E., LO SCHIAVO, A., et al. *Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing*

or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013, 31, p. 374–381.

6. AMBER, KT., STAROPOLI, P., SHIMAN, MI., et al. *Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris*. *Experimental Dermatology*, 2013, 22, p. 699–704.

7. SHARMA, P., MAO, X., PAYNE, AS. *Beyond steric hindrance: The role of adhesion signaling pathways in the pathogenesis of pemphigus*. *Journal of Dermatological Science*, 2007, 48, p. 1–14.

8. OXETENKO, AS., MURRAY, JA. *Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy*. *Int J Dermatol*, 2003, 42, p. 585–587.

9. OTTEN, JV., HASHIMOTO, T., HERTL, M., et al. *Molecular Diagnosis in Autoimmune Skin Blistering Conditions*. *Current Molecular Medicine*, 2014, 14, p. 69–95.

¹doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc., ²MUC. Nora Boštková
e-mail: salavecm@post.cz

¹Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

²Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové



Pemfigus – skupina onemocnění

Salavec M.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 4, s. 220–227

SOUHRN

Skupina pemfigů zahrnuje vzácná chronická autoimunitní puchýřnatá onemocnění, u kterých dochází k intraepidermální tvorbě puchýře. V pozadí stojí patogenní autoprotilátky namířené proti různým typům desmosomálních proteinů. Součástí skupiny je více klinických jednotek.

KLÍČOVÁ SLOVA

pemfigus • autoimunitní onemocnění • intraepidermální puchýře

SUMMARY

Salavec, M. Pemphigus – a group of diseases
Pemphigus is a group of rare chronic autoimmune blistering diseases, characteristic by intraepidermal blister formation. The background includes pathogenic autoantibodies against various types of desmosomal proteins. This category includes a number of clinical units.

KEY WORDS

pemphigus • autoimmune disease • intraepidermal blisters

DEFINICE

Skupina pemfigů zahrnuje vzácná chronická autoimunitní puchýřnatá onemocnění, u kterých dochází k intraepidermální tvorbě puchýře. V pozadí stojí patogenní autoprotilátky namířené proti různým typům desmosomálních proteinů. Skupina pemfigu představuje skupinu nemocí charakterizovaných **akantolytickou** tvorbou puchýřků. Do skupiny onemocnění pemfigu patří více klinických jednotek: nejčastější formou je pemphigus vulgaris, dalšími popsánymi základními klinickými jednotkami skupiny pemfigu, lišícími se cílovými antigeny, jsou pemphigus foliaceus, pemphigus paraneoplasticus a IgA pemfigus. Klasifikace onemocnění s int-

Tab. 1 Klasifikace onemocnění s intraepidermální ztrátou adheze podle Hertla

Intraepidermální adhezní ztráta – základní typy pemfigu a varianty

pemphigus vulgaris – suprabazální formy

pemphigus vegetans Hallopeau

pemphigus vegetans Neumann

neonatální pemphigus vulgaris

pemphigus foliaceus – subkorneální formy

pemphigus herpetiformis

pemphigus erythematodes (pemphigus seborrhoicus, Senearův-Usherův syndrom)

endemické formy (fogo selvagem, brazilský/tuniský pemfigus)

neonatální pemphigus foliaceus

léky indukovaný pemfigus

paraneoplastický pemfigus/PAMS – suprabazální forma + interface dermatitis

IgA-pemfigus

subkorneální pustulózní dermatóza

intraepidermální neutrofilní dermatóza

IgA pemphigus vulgaris

raepidermální ztrátou adheze je shrnuta v tabulce 1.

HISTORIE

Termín pemfigus byl s velkou pravděpodobností užít ve starověku, nicméně první zaznamenaná zmínka pochází od Hippokrata (460–370 př. Kr.), jenž popsal horečku pemfigoidu jako „pemphigodes pyretici“. Galén (131–201 po Kr.) pojmenoval pustulózní onemocnění v ústech jako „febris pemphigodes“. V roce 1637 užil Zacutus opět termín „febris pemphigodes“ k popisu nemocných s puchýřnatými projevy krátkého trvání. De Sauvages (1760) popsal pacienty s vysokou horečkou a výsevem puchýřů krátkého trvání jako nemocné s „pemphigus maior“. Žádný z těchto uvedených stavů není dnes považován za skutečný pemfigus, protože onemocnění vykazovala krátkou dobu trvání a došlo k uzdravení všech nemocných. Prvé za-

znamenané případy skutečného pemfigu snad pocházejí od autorů McBridea (1777) a Wichmanna (1791). Dva případy McBridea zemřeli na „krvavé výtoky z ran“ („bloody ichor“ – z řecké mytologie éterická kapalina, krev Boží; v medicíně zápachající výtok z ran a „hnisavé vředy“). Wichmann označil termínem pemfigus své pacienty s přesným popisem plihých puchýřů a bolestivých orálních ulcerací. Pemphigus foliaceus byl poprvé rozpoznán Cazenavem v roce 1844 jako zvláštní, povrchová, rychle se šířící forma pemfigu. Neumann popsal v roce 1876 formu onemocnění s „verukózními granulacemi“ jako pemphigus vegetans. Senear a Usher popsali v roce 1926 pemphigus erythematodes kombinující charakteristiky jak pemfigu, tak lupus erythematodes. Auspitz (1881) poprvé popsal disruptci epidermálních buněk u nemocných s pemfigem, nikoliv ale jako specifický nále. Civatte v roce 1943 jasně definoval histopatologické rysy



a nazval proces vzniku puchýřů akantolýzou. Akantolýzu (ztráta koheze) a vznik puchýře intraepidermálně popsal u pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans, a pemphigus foliaceus. Tyto důležité patologické nálezy jasně vyčlenily pemfigus od dalších puchýřnatých kožních onemocnění. V roce 1953 definoval Lever klinickou jednotku bulózního pemfigoidu klinicky i histopatologicky a jednoznačně ho odlišil od pemfigu. Toto „pemfigus-like“ onemocnění postihovalo primárně starší jedince a bylo charakterizováno subepidermální tvorbou puchýřů. Další průlom nastal v roce 1964 s nálezem autoprotilátek v séru nemocných s pemfigem, reagujících s „intercelulární substancí“ kůže a sliznic. Tento objev učinili Beutner a Jordon s užitím technik nepřímé imunofluorescence. Teprve později prokázali stejné autoprotilátky fixované v patologických řezech za užití přímé imunofluorescence. V roce 1967 prokázali též autoprotilátky v sérech a v kůži pacientů s bulózním pemfigoidem reagující s proteiny zóny bazální membrány. To již zcela jasně odlišilo pemfigus od bulózního pemfigoidu a ustanovilo bulózní pemfigoid jako samostatnou odlišnou jednotku. Varianta pemphigus herpetiformis byla snad popsána již v roce 1955 autory Flodenem a Gentelem, dále pak Winkelmanem a Rothem v roce 1960 a Jablonskou et al. v roce 1975. Pemphigus vegetans byl popsán Neumannem (typ Neumann) v roce 1876 a Hallopeauem v roce 1898 (typ Hallopeau). Pemphigus erythematodes se v literatuře objevil díky jménům Senear a Usher v roce 1926. Endemický (Brazílský) pemfigus popsal v roce 1948 Vieira.

EPIDEMIOLOGIE

Incidence pemphigus vulgaris je udávána v počtu 1-2 případů/rok/1 milion osob. Postihuje převážně osoby v 30 - 60. roku života, není přítomna vazba na pohlaví. Lze říci, že některé etnické skupiny jsou postiženy častěji - Židé (Ashkenazy; asociace s HLA-DR4, DRw6) a Japonci (16-32 případů/1 milion osob), Peršané.

ETIOPATOGENEZE

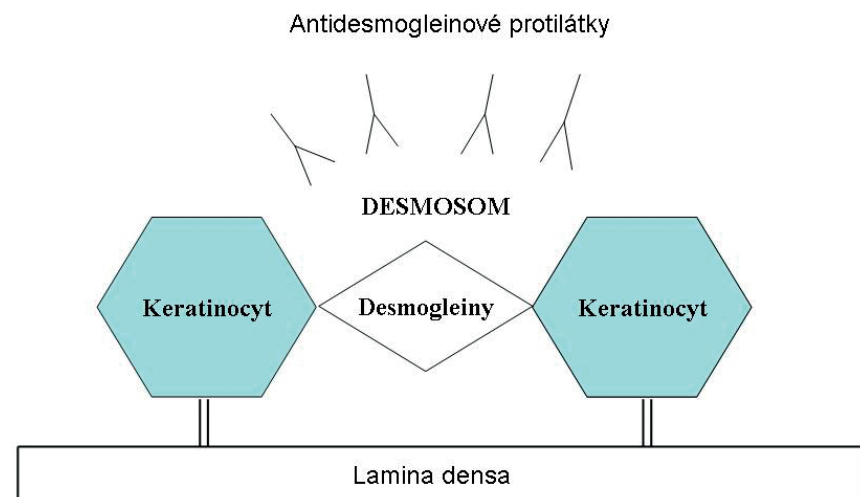
Pemphigus vulgaris, jako typický reprezentant skupiny onemocnění pemfigu, je asociován s autoprotilátkami namířenými proti transmembránové desmosomální komponentě o hmotnosti 130 kDa - desmogleinu-3. Povrchové typy pemfigu (nejčastěji pemphigus foliaceus) jsou spojovány s protilátkami k desmogleinu-1 (160 kDa). Oba typy autoprotilátek (nejčastěji IgG

třídy) jsou považovány za patogenní - indukují přímo tvorbu puchýřů ve zvířecích modelech. U novorozenců matek s pemfigem dochází k přenosu IgG protilátek, které působí přechodně, pro pemfigus typické, kožní změny. Titry protilátek u nemocnění skupiny pemfigu korelují s aktivitou onemocnění. Rozdílný klinický obraz pemphigus vulgaris a foliaceus je dán rozdílnou expresí desmogleinu-1 a 3 v rohovější epidermis a sliznici. Desmoglein-1 je uložen v povrchových částech epidermis a sliznic, ne v oblasti bazální vrstvy. Desmoglein-3 je pak lokalizován ve všech vrstvách sliznic, v rohovější epidermis však ve vrstvě bazální. K akantolýze u pemphigus vulgaris dochází suprabazálně, zatímco u pemphigus foliaceus ve stratum spinosum a stratum granulosum. U pemphigus foliaceus je možná provokace onemocnění UV světlem, malignitou (thymom), léky (D-penicilamin). U pemphigus cavi oris nacházíme pouze protilátky proti desmogleinu-3. U pemfigu s postižením kůže a sliznic pak protilátky proti desmogleinu-3 a 1. Desmokolín-1 je cílovým antigenem u subkorneální pustulózní varianty IgA pemfigu. Desmogleiny i desmokolín jsou transmembránové molekuly, kalcium-dependentní typy adhezivních molekul, patří do skupiny takzvaných kadherinů. Homofilní vazbou zevních oblastí (ektodomény, zevní oblasti) dvou stejných kadherinů vstupují sousedící keratinocyty do kontaktu. Uvnitř buněk se kadheriny vážou na proteiny desmosomálních plaků. Řada proteinů desmosomálních plaků byla popsána vedle kadherinů jako cílové struktury autoprotilátek (plakoglobin, periplakin, envoplakin, desmoplakin I/II). Patogenetický význam těchto protilátek proti intrace-

lulárně lokalizovaným proteinům ale zůstává nejasný. Proces destrukce struktur vazbou autoprotilátek na příslušné specifické antigeny v epidermis je nazýván akantolýzou (Obr. 1).

V poslední době se objevily kontroverze o primárně patogenním působení protilátek u pemphigus vulgaris. V patogenези se udává účast desmoglein reaktivních protilátek a protilátek proti acetylcholinovým receptorům keratinocytární membrány. Začátek a průběh pemphigus vulgaris závisí na variabilních interakcích mezi faktory predispozice a indukujícími faktory. Zdá se, že se uplatňuje i genetická predispozice; jde o onemocnění na komplexní polygenní bázi zahrnující četné genetické loci. Ačkoliv je genetické pozadí nezbytné, není samo o sobě schopné iniciovat autoimunitní mechanismy (např. pemphigus vulgaris pouze u jednoho z monozygotních dvojčat, u 2 ze 3 sourozenců s identickými pemphigus vulgaris haplotypy). Pro vývoj onemocnění je tedy nutná intervence spouštěcích faktorů okolního prostředí. Precipitační faktory vedoucí k manifestaci vlastního onemocnění jsou četné:

- exogenní - léky (viz níže), virové infekce, fyzikální faktory, kontaktní alergeny, dieta,
- endogenní - stres, hormonální poruchy. Potenciál indukce akantolýzy některými léky může být dán jejich interferencí s biochemickými parametry keratinocytární membrány („biochemická akantolýza“) a/nebo s imunitní rovnováhou („imunologická akantolýza“). Z dalších precipitačních faktorů jmenujme následující:
- virové infekce (HSV) - mohou spustit vývoj pemphigus vulgaris či komplikovat průběh nemoci,



Obr. 1 Akantolýza



● precipitační efekt může být dán interferony a dalšími cytokiny uvolněnými v důsledku hyperaktivace imunitní odpovědi při napadení organismu virem.

Konečně k nepříliš častým faktorům precipitace, nicméně dobře dokumentovaným, patří:

- fyzikální faktory (UV, ionizační záření, tepelná a elektrotraumata, chirurgické a kosmetické zákroky),
- kontaktní alergenů (organofosfáty v pesticidech),
- dietní faktory (česnek, cibule, pór, černý pepř, chilli pepř, červené víno, čaj),
- emocionální stres.

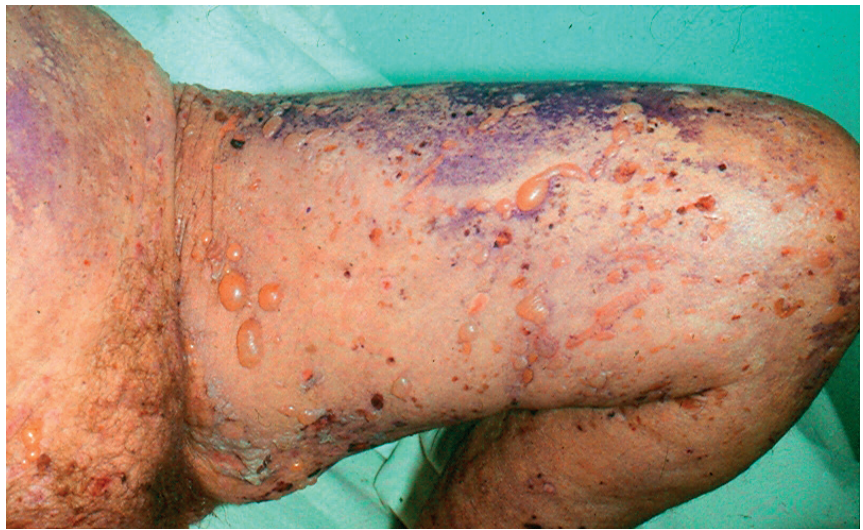
Endemický pemfigus postihuje většinou sociálně deprivovanou vrstvu populace v lesích okolo řek. V patogenезi se předpokládá souvislost mezi výskytem nemoci a poštípáním hmyzem *Simulium* (angl. black fly) na konci deštné sezóny. V této populaci byl zjištěn vysoký výskyt IgG4 protilátek proti desmogleinu-1 (160 kDa). Tyto protilátky navíc reagují i s antigeny slin bodavého hmyzu *Lutzomyia*, který přenáší leishmaniázu, a pobodání touto písečnou mouchou může vést k protilátkové odpovědi u geneticky predisponovaných lidí a následnému rozvoji autoimunitní reakce.

Léky navozený pemfigus (drug-induced pemphigus) je pozorován při medikaci léky obsahujícími thiolovou nebo sulfurovou skupinu: D-penicilamin, kaptopril, piroxicam, pyritinol a udávají se i peniciliny a pyrazolony. Je variantou pemphigus foliaceus.

V grafickém znázornění je patogenезe pemfigu představena v článku Epidermální a dermo-epidermální adheze. Stejně tak již byly v přehledu uvedeny cílové strukturální antigeny u jednotlivých subtypů pemfigu. U IgA pemfigu je známo více antigenních cílových struktur, zejména desmoglein I a desmoglein II.

KLINICKÝ OBRAZ – ZÁKLADNÍ TYPY PEMFIGU I VARIANTY

Klinický obraz (Obr. 2, 3) u pemphigus vulgaris je charakterizován plihými puchýři s čirým obsahem, krytba praská, objevují se erytematózní eroze i krusty. U více než 50 % pacientů zjišťujeme první projevy na sliznici dutiny ústní, někdy bývají postiženy i oči (konjunktivitida, blefaritida bez jizev) či další etáže gastrointestinálního systému a virtuálně i jiné sliznice (genitální krajina). Onemocnění není většinou provázeno výraznými symptomy: nesvědčí, eroze jsou bolestivé, mohou krváčet, přítomen je sklon k tvorbě krust. Hrozí riziko sekundárních infekcí. Léze na sliznici du-



Obr. 2 Výsev puchýřků na nezářetlivé spodině u pemphigus vulgaris



Obr. 3 Eroze po stržení krytby puchýře u pemphigus vulgaris

tiny ústní bývají velmi bolestivé a vedou k omezení příjmu stravy a k malnutrici. U pemphigus vegetans – typ Neumann – nacházíme bělavé puchýřky, které brzo erodují, objevuje se papilomatózní růst – tzv. vegetace, lokalizace v intertriginózních prostorech.

Pemphigus vegetans – typ Hallopeau (Obr. 4) je typický primární lézí v podobě žlutavé pustuly s postupnou papilomatózní až veruciformní proliferací a s pustulkami v okrajích. Mokvající vegetace jsou bolestivé a mají tendenci k sekundární bakteriální infekci. U pemphigus foliaceus je kryt puchýře tenký, klinicky v popředí mokvavé olupování. Projevy se objevují kdekoli na kůži, onemocnění často začíná ve kšticí, na obličejích a na trupu. Tenkostěnné puchýře praskají a vznikají mokvající léze (zapáchající eroze + krusty).

Pemphigus herpetiformis představuje variantu pemfigu s akantolytickou tvorbou puchýře a s přítomností výrazné eozinofilní spongiózy. Připomíná klinicky derma-

titis herpetiformis či bulózní pemfigoid. Vykazuje erytematózní a svědicí či pálicí papulovezikulózní léze na kůži a někdy na sliznicích a někdy i hyperkeratotické až psoriasisiformní léze.

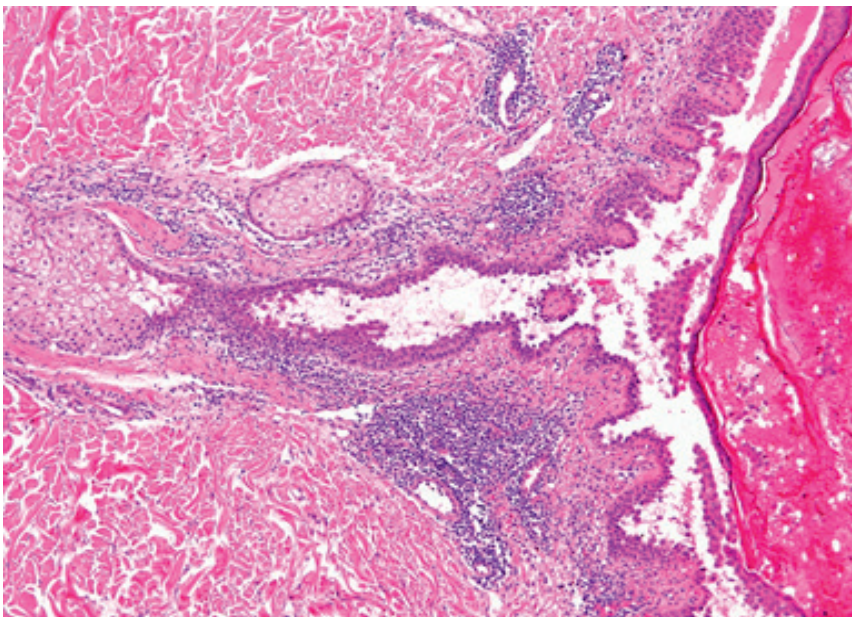
Pemphigus erythematosus (seborrhoicus) je vnímán jako varianta pemphigus foliaceus kombinovaná s nálezy typickými pro lupus erythematodes (ANA protilátky). Klinicky je ohraničen na seboroické okrsky kůže, chybí slizniční změny.

Endemický pemfigus Fogo selvagem (brazílský/tuniský pemfigus) se vyskytuje v Brazílii, Peru, El Salvadoru, Kolumbii, Paraguayi, Chile a v Tunisu. Klinický obraz je charakterizován povrchově uloženými puchýři a erodovanými lézemi postihujícími kůži, velmi zřídka sliznice.

Léky indukovaný pemfigus vykazuje klinicky prodromy ve formě morbiliformních či urtikariálních lézí, později obraz pemphigus foliaceus nebo erythematosus. Výjimečně dochází k postižení sliznic.



Obr. 4 Pemphigus vegetans – typ Hallopeau



Obr. 5 Histopatologie pemfigu (foto doc. MUDr. Denisa Kacerovská, Biopstická laboratoř Plzeň)

IgA pemphigus vykazuje dle řady autorů dvě klinické varianty: subkorneální pustulózní dermatóza (SPD) – popsáno v samostatné kapitole, intraepidermální neutrofilní typ (IEN). V klinickém obrazu zjišťujeme ploché pustulky na erytematózní bázi s tendencí splývat, morfologicky anulární léze a výjimečně slizniční postižení. Mohou se objevit asociace s benigními i maligními monoklonálními IgA gamapatiemi + nemocemi GIT.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ VČETNĚ IMUNOHISTOCHEMICKÝCH VYŠETŘENÍ

PEMPHIGUS VULGARIS

Histologickým vyšetřením v preparátu vzorku barveného HE (hematoxylin-eozin) prokazujeme intracelulární edém spodních vrstev epidermis, suprabazální akantolýzu, intraepidermálně lokalizovanou dutinu puchýře, zánětlivý infiltrát

s příměsí neutro- a eozinofilů (Obr. 5). Přímá fluorescence (DIF, Obr. 6) poskytuje v pozitivním případě (lineární fluorescence depozit IgG a C3 složky komplementu v intercelulárním prostoru; síťovitá struktura v epidermis) definitivní potvrzení diagnózy. Nutný je odběr perilezionální tkáň.

PEMPHIGUS VEGETANS

Histologicky prokazujeme suprabazální akantolytický puchýř s extenzivní akantózou a papilomatózou a intraepidermální mikroabscesy s eozinofily.

PEMPHIGUS FOLIACEUS

Akantolytické štěpení se objevuje ve stratum spinosum, stratum granulosum, tedy ve svrchnějších vrstvách epidermis ve srovnání se suprabazálním štěpem u pemphigus vulgaris. Vedle toho lze prokázat sekundární změny ve formě lehké akantózy, papilomatózy a hyperkeratózy včetně dyskeratotických změn v epidermálních buňkách. V korii pak intenzivní zánětlivý infiltrát, někdy s četnými eozinofily. Imunofluorescenční obraz je identický s pemphigus vulgaris, intenzita fluorescence depozit bývá vyšší ve svrchních vrstvách. Protilátky jsou téměř výhradně IgG4 subtypu.

PEMPHIGUS HERPETIFORMIS

K potvrzení diagnózy jsou často nutné vícečetné odběry tkáňových vzorků. Lze prokázat povrchově uložené akantolytické puchýřky nebo eozinofilní spongiózu.

PEMPHIGUS ERYTHEMATODES

Onemocnění vykazuje obdobný nálezu jako pemphigus foliaceus – vakuolární degeneraci v oblasti bazálních keratinocytů. V korii pak jsou prokazatelné lymfocyty a perivaskulární lymfohistiocytární infiltráty a ztlustění PAS reaktivní bazální membrány.

ENDEMIKÝ PEMPFIGUS

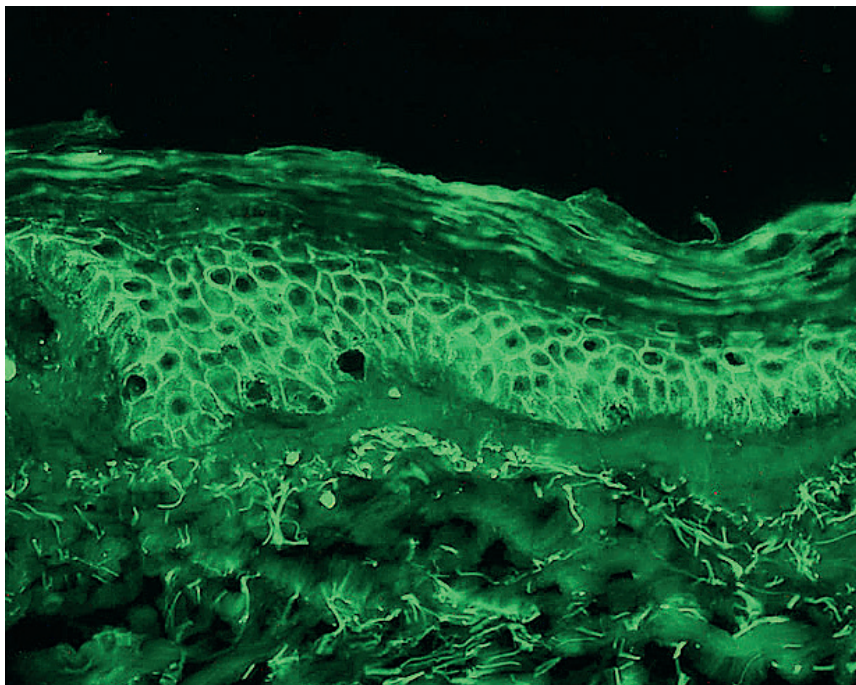
Histopatologické nálezy jsou identické s pemphigus foliaceus.

LÉKY INDUKOVANÝ PEMPFIGUS

Léze vykazují superficiální epidermální akantolýzu (varianta pemphigus foliaceus), v některých případech ale zjišťujeme i suprabazální akantolýzu jako u pemphigus vulgaris. Může být přítomna eozinofilní spongióza. Depozita IgG v epidermis jsou zjišťována u většiny (75–90 %) nemocných s touto diagnózou a potvrzují onemocnění skupiny pemfigu.

IgA PEMPFIGUS

Subkorneální pustulózní dermatóza (SPD) je charakteristická přítomnos-



Obr. 6 Lineární depozita IgG autoprotilátek v intercelulární substanci epidermis (autor fotografie doc. Salavec)

tí subkorneálních puchýřků či pustul tvořených především neutrofilů, příležitostně i eozinofilů. Tyto nálezy nejsou specifické pro SPD. Obdobný histologický obraz můžeme zjistit i u impetiga, pustulózní psoriázy, akutní generalizované exantemické pustulózy, u pemphigus foliaceus a u některých dermatofytóz. U SPD vykazuje epidermis obvykle minimální známky spongiózy ve srovnání s pustulózní psoriázou. V dermis je zjišťován perivaskulární infiltrát složený z neutrofilů, příležitostně monocytů a eozinofilů. Může být přítomna i akantolýza. V histologickém obraze ovšem nepromíná. Je typický sekundární změnou u tkáňových vzorků ze starších lézí. Vyšetření přímou i nepřímou imunofluorescencí bývají negativní. Nicméně někteří autoři doporučili opakovat tato vyšetření k eventuálnímu vyšetření intercelulárních IgA depozit, která mohou identifikovat podskupinu SPD typu IgA pemfigu. Autoantigenem v této podskupině je desmoglein-1.

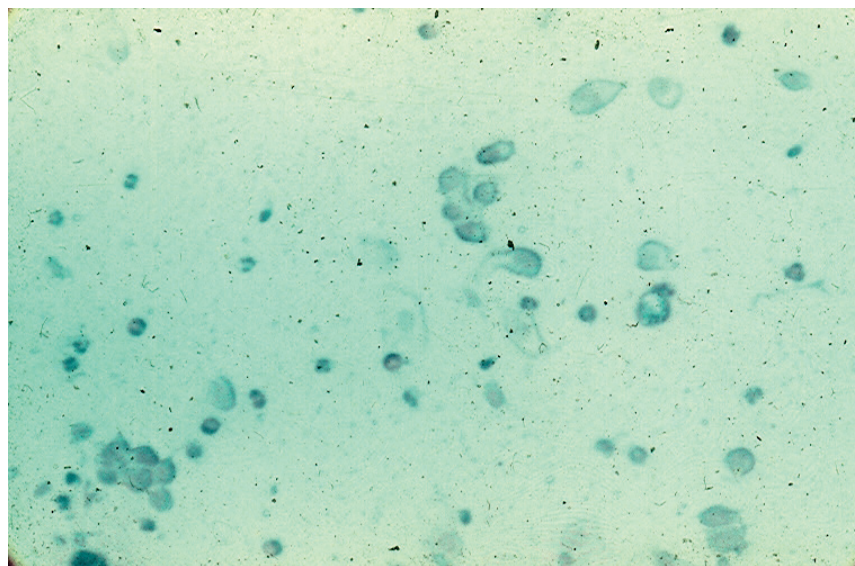
KLASIFIKACE A VARIANTY

Viz tabulka č. 1 výše.

PRŮBĚH

Průběh u pemphigus vulgaris se nedá předvídat, při přetváření projevů dochází k alteraci celkového stavu, objevují se sekundární infekce. Komplikacemi jsou sepse, pneumonie a letální kachexie.

U pemphigus vegetans je průběh chronický, komplikován sekundární bakteriální infekcí. Průběh pemphigus foliaceus je chronický. Pemphigus erythematosis může přejít v pemphigus foliaceus, výjimečně je asociován s jinými autoimunitními jednotkami, například thymomem, myasthenia gravis apod. U IgA pemphigu jde o chronické, benigní onemocnění s dobrou odpovědí na terapii. U malignit závisí prognóza na základním onemocnění.



Obr. 7 Akantolytické Tzanckovy buňky

VYŠETŘENÍ

Laboratorní nálezy hematologické a biochemické nemají zásadní specifický význam pro konfirmaci diagnózy onemocnění pemfigu.

Nikolského fenomény v klinickém vyšetření (dle ruského dermatologa Nikolského) potvrzují proběhlý akantolytický proces, jsou považovány za nápomocné, nikoliv však diagnosticky specifické.

Postranním tlakem na normálně vyhlížející kůži lze vyvolat v akutní fázi onemocnění vznik puchýře – tzv. Nikolski fenomén I (často postižena krajina hýždí a intertriga). Jako Nikolski fenomén II se označuje jev, kdy vyvinutím postranního tlaku na stávající puchýř dochází k jeho posunutí – i ten je u pemfigu pozitivní. Tzanckův cytologický test ze spodiny puchýře za užití světleného mikroskopu představuje nespecifický test, senzitivita převyšuje 80 %, specificita 90 %. Vzorek tkáňového materiálu ze spodiny puchýře je barvený May-Grünwald-Giemsa barvením a prokazuje uvolněné keratinocyty – akantolytické Tzanckovy buňky (Obr. 7). Diagnostika některých klinických jednotek skupiny pemfigu v bodech je shrnutá v tabulce 2 a 3.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

PEMPHIGUS VULGARIS – V PODROBNOSTECH SHRNUTA PRO PEMPFIGUS VULGARIS

- Bulózní pemfigoid – napjatý puchýř, záneřlivá spodina, starší věk, mikroskopická a imunofluorescenční diagnostika prokazující patogenetické pochody v oblasti bazální membrány, puchýř subepidermálně.



Tab. 2 Diagnostika pemphigus vulgaris (podle Otten et al.)

Typ vyšetření	Nálezy
klinické vyšetření	puchýře kůže a sliznic, eroze, známky zánětlivého procesu
histologie	akantolýza s mírným zánětlivým infiltrátem, intraepidermální štěp suprabazálně, obraz řady náhrobních kamenů („row of tombstones“)
DIF	depozita IgG nebo C3 intercelulárně
IIF (jícen)	vazba IgG autoprotilátek na keratinocyty, lineární intercelulární obraz
ELISA	IgG protilátky specificky namířené proti desmogleinu-3 (mukózní typ) a +/- desmogleinu-1 (mukokutánní typ)

DIF – přímá imunofluorescence, IIF – nepřímá imunofluorescence

Tab. 3 Diagnostika IgA pemfigu (podle Otten et al.)

Typ vyšetření	Nálezy
klinické vyšetření	výsev vesikulopustul
histologie	intraepidermálně pustuly s mírnou akantolýzou a s neutrofilními infiltráty v epidermis a svrchní dermis
DIF	intercelulárně depozita IgA v epidermis
IIF (jícen)	vazba IgA na epitelální buňky intercelulárně
IIF/ desmocollin-transfected COS-7 cells/ELISA	IgA autoprotilátky proti desmokolínům 1-3

DIF – přímá imunofluorescence, IIF – nepřímá imunofluorescence

- Dermatitis herpetiformis – herpetiformní puchýřky v predilekci, úporné svědění, IgA granulární depozita ve vrcholcích papil.
- Léky indukovaný pemfigus – léková anamnéza nethiolových léků (thiolové sloučeniny vedou k obrazu spíše pemphigus foliaceus), klinicky plihé puchýře a eroze na normálně vyhlížející nezápovědné kůži a na sliznici dutiny ústní.
- Erythema multiforme – erytematózní šupící se plaky a krusty, primárně na trupu, někdy povrchové puchýřky a buly, většinou však neintaktní, ale s rupturou.
- Familiární benigní pemfigus – pozitivní rodinná anamnéza, symptomy většinou od 4. decennia, v klinickém obraze puchýřky a erytematózní plaky s krustami v oblasti genitální krajiny, hrudníku, krku a axil. Přímá imunofluorescence negativní, Nikolského znamení negativní, sérologie neprokazuje cirkulující protilátky.
- IgA pemfigus – vezikulopustuly, histologicky pustulky intraepidermálně.
- Lineární IgA bulózní dermatóza – čiré či hemoragické puchýřky, výše popsaný klinický obraz dle věkových forem.

- Paraneoplastický pemfigus – obvykle asociace s tumory, bolestivé orální eroze spolu s generalizovaným postižením kůže, vyšetření IIF na substrátu opičího jícnu a na přechodných epitelích (epitel močového měchýře krys) potvrdí diagnózu.
- Pemphigus erythematodes – lokalizace projevů ve křtci, na obličej, v horní části hrudníku a na zádech. Výsevy drobných, plihých puchýřků se šupením a s tvorbou krust, přítomnost ANA protilátek v sérologickém vyšetření, někdy depozita IgG a C3 v oblasti DEJ (dermoepidermální junkce)
- Pemphigus foliaceus – superficiální epidermální akantolýza, klinický obraz se šupením a lepidivými erozemi.
- Pemphigus herpetiformis – erytematózní puchýřnaté nebo papilomatózní léze s herpetiformním uspořádáním (vícečetné puchýřky na zánětlivém podkladu). Výsevy nejnapadněji na trupu a na končetinách.

PEMPHIGUS VEGETANS

- pemphigus vulgaris – přítomnost vegetujících plaků v intertriginózních prostorech,

- condylomata lata,
- bulózní pemfigoid – vegetující forma,
- jododerm, bromoderm,
- primárně pustulózní a veruciformní onemocnění.

PEMPHIGUS FOLIACEUS

- alergická kontaktní dermatitis,
- bulózní systémový lupus erythematosus (BSLE),
- kožní manifestace glukagonového syndromu,
- kožní manifestace herpes simplex,
- léky indukovaná puchýřnatá onemocnění,
- léky indukovaný lupus erythematosus,
- léky indukovaný pemfigus,
- léky indukovaná fotosenzitivita,
- epidermolysis bullosa,
- epidermolysis bullosa acquisita,
- erysipelas,
- erythema multiforme,
- erythrodermie (generalizovaná exfoliativní dermatitis),
- fogo selvagem,
- IgA pemfigus,
- impetigo,
- poštipání hmyzem,
- kontaktní iritační dermatitida,
- lineární IgA bulózní dermatóza,
- papulózní urtikária,
- paraneoplastický pemfigus,
- pemphigus erythematosus,
- pemphigus herpetiformis,
- pemphigus vulgaris,
- pseudoporfyrie,
- subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE),
- subkorneální pustulózní dermatóza.

PEMPHIGUS HERPETIFORMIS

- bulózní pemfigoid,
- dermatitis herpetiformis.

PEMPHIGUS ERYTHEMATODES

- eczema seborrhoicum,
- lupus erythematosus chronicus superficialis,
- subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE).

ENDEMICKÝ PEMFIGUS

- pemphigus foliaceus.

LÉKY INDUKOVANÝ PEMFIGUS

- paraneoplastický pemfigus,
- pemphigus erythematosus,
- pemphigus foliaceus,
- pemphigus herpetiformis,
- pemphigus vulgaris,
- paraneoplastický pemfigus.



IgA PEMFIGUS

- dermatitis herpetiformis,
- eozinofilní pustulózní folliculitis,
- pemphigus foliaceus,
- subkorneální pustulózní dermatóza.

TERAPIE

Primárním cílem terapie je kontrola onemocnění a odhojení lézí.

Před zahájením systémové kortikoidní a imunosupresivní terapie je doporučeno provedení následujících vyšetření:

- krevní obraz,
- kreatinin,
- elektrolyty,
- jaterní testy,
- ALP,
- celkový protein,
- glykemie,
- hepatitida B, C a HIV,
- rtg S + P.

Dle indikace či při potřebě se doporučuje dále:

- vyloučit deficit sérové IgA před IVIG terapií,
- stanovení aktivity thiopurin metyltransferázy (TPMT) při indikaci léčby azathioprinem,
- UZ břicha,
- quantiferon nebo PPD u zvýšeného rizika TBC,
- aktivita sérové G6PD, bilirubin, retikulocyty při indikaci dapsonu,
- β-HCG k vyloučení gravidity u fertálních žen,
- osteodenzitometrie před zahájením systémové kortikoidní terapie,
- oční vyšetření (glaukom, katarakta).

Lékem volby jsou systémově nasazené kortikoidy. Evropské dermatologické fórum zveřejnilo doporučení pro terapii onemocnění pemfigu. Tato doporučení uvádí následující postupy:

- kortikoidy systémově: prednison v dávkách 0,5-1,5 mg/kg/den,
- kontrola pemphigus foliaceus vyžaduje obecně nižší dávky než pemphigus vulgaris,
- není-li dosaženo kontroly do 2 týdnů, pak dávky prednisonu do 2 mg/kg,
- systémová terapie kortikoidy má být všeobecně zahájena i v kombinaci s další imunosupresivní terapií – zejména u pacientů s rizikem steroidní léčby, u komplikací kvůli očekávané prodloužené terapii (> 4 měsíce) nebo v případech dávkové potřeby nad minimální terapií (> 10 mg/den)
- i. v. pulzy – nevykazují benefit ve srovnání s konvenční terapií per os,
- redukce dávky prednisonu o 25 % ve 2týdenních intervalech (při < 20 mg pomaleji!),

- čerstvé projevy v počtu do 3 lézí během redukce dávky → zpět na poslední dávku.

Pro adjuvantní kortikoidy šetřící terapii pak Evropské dermatologické fórum doporučuje následující postupy:

1. volba adjuvantní terapie

- azathioprin (1-3 mg/kg/den), zahájit dávkou 50 mg/den po prvý týden k vyloučení idiosynkratické reakce, poté zvýšení na požadovanou dávku,
- stanovení TPMT aktivity před terapií,
- mykofenolát mofetil (2g/den) nebo mykofenolová kyselina (1440 mg/den). Zvážit zvýšení denní dávky o 1 kapsli týdně z důvodu lepší GIT tolerance.

2. volba adjuvantní terapie

- anti-CD20 – rituximab 2 × 1 g i. v. (interval 2 týdny) nebo 4 × 375 mg/m² (každý v intervalu 1 týdně),
- i. v. imunoglobuliny (IVIG, 2 g/kg/měsíc),
- imunoabsorpce (2 cykly à 4 dny, interval 4 týdny),
- cyklofosfamid (500 mg ve formě i. v. bolusu nebo per os v dávce 2 mg/kg/den), metotrexát (10-20 mg/týden),
- dapson 100 mg/den nebo do dávky ≤ 1,5 mg/kg/den (IgA pemfigus),
- pemphigus herpetiformis, pemphigus foliaceus v rané fázi nemoci).

Po zahájení terapie se doporučuje pravidelné klinické a laboratorní sledování nemocných (follow-up) za dodržení následujících pravidel:

- hodnocení účinku terapie dle skóre:
- ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score),
- PDAI (Pemphigus Disease Area Index),
- PVAS (Pemphigus Vulgaris Activity Score),
- kontroly klinické iniciálně po 2 týdnech až do kontroly onemocnění,
- další 3 měsíce kontroly 1× za měsíc, v konsolidační fázi po 1-2 měsících,
- náplň kontrol je identická se vstupním vyšetřením:
- klinická kontrola lézí slizničních, kožních,
- manifestace vedlejších účinků terapie – diabetes, hypertenze, kardiální insuficience, respirační choroby, anémie, hepatitis (dapson, metotrexát, kortikoidy), infekce, myopatie, psychické poruchy, osteoporóza, avaskulární kostní nekróza, glaukom, katarakta (kortikoidy), hematologické abnormality, např. leukopenie, (imunosupresiva),
- monitoring aktivity sérologicky – při zahájení terapie, po 3 měsících a dále po 3-6 měsících dle vývoje (ELISA: anti-Dsg1

a/nebo Dsg3 IgG, nepřímá imunofluorescence s užitím opičího jícnu jako substrátu.

V široké paletě indikovaných léků a s vědomím nutnosti dlouhodobé imunosupresivní systémové terapie s možnou manifestací řady nežádoucích účinků je zcela na místě **zavedení četných doplňkových opatření**. Jedná se o následující kroky:

- **kortikoidy intraleziálně** (triamcinolon acetát, betametazon diproponát) – izolované léze orální dutiny a kůže (pozn. autora – betametazon diproponát intraleziálně u pemphigus vegetans),
- **lokální terapie potentními kortikoidy** (klobetasol propionát) nebo inhibitory kalcineurinu (off-label use) nebo kortikoidy v takzvané orabazi (dexaltin oral pasta, triamcinolon acetát) na orofaryngeální leze v kombinaci se systémovou terapií,
- antiseptické koupele (chlorhexidin) k prevenci sekundárních infekcí a septických stavů,
- prostředky ke krytí ran a mělkých erozí, lokální emolienca a komprese,
- analgetika (paracetamol, metamizol a opioidy) dle potřeby,
- gely s obsahem lokálních anestetik na sliznici (heřmánkový extrakt s lidokainem, IVLP přípravky),
- vhodná a šetrná stomatologická péče,
- nutriční – dostatečná a vyvážená nutriční je nutná (bolestivost orálních lézí ústí v malnutrici, vedlejší účinky systémové steroidní terapie),
- monitoring prodloužené kortikoidní terapie,
- vstupní screening osteoporózy a profylaxe,
- suplementace vitamínu D a kalcia,
- oční kontroly,
- antimykotika lokálně na sliznici – profylaxe oro-intestinálních změn,
- systémově antimykotika, antivirotika a antibiotika dle indikace,
- H₂-blokátory nebo inhibitory protonové pumpy v prevenci gastrických/duodenálních vředů,
- antitrombotická profylaxe u zvýšeného rizika trombózy,
- psychologická podpora při potřebě,
- fyzioterapie často nezbytná u prodloužené steroidní terapie (často podceňována),
- vakcinace – adjuvantní imunosupresiva a rituximab – **kontraindikace živých vakcín**. Nemocní mohou být očkováni na sezónní chřipku, H1N1, tetanus a pneumokové infekty, úroveň protekce je během systémové imunosupresivní léčby zpochybňována.



PROGNÓZA

Průběh onemocnění skupiny pemfigu bývá chronický a nevypočitatelný. Období remisí se střídá s akutními exacerbacemi. Neléčené onemocnění vyústí během 1–3 let ve fatální průběh (při akutním průběhu pemfigu i v řádu měsíců). Postižení sliznic vede k malnutrici a kachektizaci pacientů a prohlubuje závažnost stavu. Časté bývají sekundární bakteriální i virové infekce. Se zavedením účinné terapie kortikoidy systémově a dalšími imunosupresivně působícími léky se prognóza zlepšila. Přesto je třeba dbát nejvyšší pozornosti pravidelnému a dlouhodobému monitoringu možných nežádoucích účinků výše uvedené terapie a kooperovat s řadou dalších medicínských oborů.

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

Literatura

- CETKOVSKÁ, P.** Autoimunitní puchýřnaté dermatózy – diagnostika, terapie – skupina pemfigů. Referátový výběr speciál, 2013, 1, s. 22–26.
- Guideline on the diagnosis and treatment of autoimmune bullous diseases – pemphigus. Developed by the Guideline Subcommittee „Autoimmune Bullous Diseases“ of the European Dermatology Forum and European Academy of Dermatology and Venerology (EADV).* 2013.
- HERTL, M.** *Epidermale Struktur- und Adhäsionsmoleküle, Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie.* Springer Verlag, 2004, p. 279–285.
- CHAN, L.** *IgA Pemphigus* [Internet]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1063776-overview>.
- JOLY, P., LITROWSKI, N.** *Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis).* *Clinics in Dermatology*, 2011, 29, p. 432–436.

KRIEG, T., MEURER, M. In **BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLFF, HH.** *Dermatologie und Venerologie, 4. Auflage.* Springer Verlag, 1996, p. 622–635.

OTTEN, JV., HASHIMOTO, T., HERTL, M., PAYNE, AS., CITARU, C. *Molecular Diagnosis in Autoimmune Skin Blistering Conditions.* *Current Molecular Medicine*, 2014, 14, p. 69–95.

SALAVEC, M. Autoimunitní puchýřnaté dermatózy – definice, etiopatogenetické poznatky, diagnostika a terapie. *Trendy v medicíně*, 2005, 6, s. 53–66.

TSURUTA, D., ISHII, N., HASHIMOTO, T. *Diagnosis and Treatment of pemphigus.* *Immunotherapy*, 2012, 4, p. 735–745.

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.
e-mail: salavecm@post.cz

Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové



Bulózní pemfigoid

Salavec M.

SOUHRN

Bulózní pemfigoid je nejčastějším zástupcem tzv. skupiny pemfigoidů. Jde o chronicky probíhající autoimunitní puchýřnaté onemocnění. V klinickém obraze nacházíme u typických forem napjaté puchýře s čirým obsahem na elevované erytematózní kůži. Lokalizace projevů je nejčastěji v oblastech axil, v laterální části krku, třísla, vnitřní strany stehna a horní část břicha. Bulózní pemfigoid může být fatálním onemocněním, zvláště u oslabených starších jedinců.

KLÍČOVÁ SLOVA

bulózní pemfigoid • puchýřnatá léze • kožní biopsie • kortikoidy • dapson

SUMMARY

Salavec, M. Bullous pemphigoid

Bullous pemphigoid is the most common type of the pemphigoid category. It is a chronic autoimmune, blistering disease. Clinically we typically find taut blisters filled with clear fluid on elevated, erythematous skin. They are most commonly located in the axillar area, the lateral neck area, the groin, inner thighs and upper abdomen. Bullous pemphigoid can be fatal, especially in weakened, older patients.

KEY WORDS

bullous pemphigoid • blistering lesion • skin biopsy • corticoid • dapson

DEFINICE

Bulózní pemfigoid (BP) je nejčastějším zástupcem tzv. skupiny pemfigoidů. Jde o chronicky probíhající autoimunitní puchýřnaté onemocnění, charakterizované přítomností IgG (méně často IgM, IgA a IgE) autoprotilátek proti antigenům BP230 (BPAG1) a BP180 (BPAG2), které tvoří součást hemidesmosomu. Po vazbě autoprotilátek na NC16A doménu extracelulární části antigenu BP180 dojde k aktivaci komplementu a spustí se zánětlivá kas-

káda, ústící v poškození hemidesmosomu a vznik subepidermálního puchýře.

HISTORIE

Klinická jednotka byla „zrozena“ v únoru 1953 Walterem F. Leverem. Cesta k tomu však byla velmi dlouhá a náročná. Existenci této jednotky připustili Lever a John H. Talbott ve společné publikaci v Journal of Investigative Dermatology v roce 1940, zabývající se metabolickými aspekty jednotek rozlišovaných jako akutní a chronická forma pemfigu. Autoři vyslovili názor, že tyto formy je nutné rozlišit. Akutní formy označil Lever jako formy pemfigu spojené s vývojem orálních slizničních lézí, s rychlým fulminantním průběhem a vysokou rasovou vnímavostí (až 1/3 pacientů byla židovského etnika). Chronická forma pak progreduje pomalu a může vykazovat prodloužené asymptomatické periody, bez rasové distribuce (úmrtí věkem či sníženou imunorezistencí). V roce 1942 oba autoři odeslali do Archives of Dermatology článek detailně popisující studii dvou typů pemfigu. První formu pojmenovali maligní „pemphigus vulgaris acutus“, druhou pak jako více benigní „pemphigus vulgaris chronicus“. V tabulce byly podrobně popsány charakteristiky obou typů. Šéfreditor periodika Dr. Fox po poradě s výborem zabývajícím se nomenklaturou odmítl termíny „akutní“ a „chronický“ pemphigus vulgaris, a článek tak nikdy nebyl publikován. Lever později sám přejmenoval druhou formu termínem bulózní pemfigoid. Je třeba si uvědomit, že ve 40. letech nebyly detailně známy rozdíly v histologických charakteristikách obou jednotek (natožpak imunohistochemické). Ačkoliv Civatte a další odborníci zaznamenali fakt, že některé puchýřnaté jednotky vykazují subepidermálně lokalizovaný puchýř, zatímco pemfigus typicky vykazoval intraepidermální lokalizaci vzniku puchýře, byl to právě Lever, který definitivně označil změny jako novou klinickou jednotku odlišnou od pemfigu, ale i od dermatitis herpetiformis, která byla popsána Duhringem. U nemocných s pemfigoidem byly v séru zjištěny autoprotilátky IgG třídy namířené proti

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 4, s.228–236

epidermální bazální membráně. To bylo později potvrzeno Beutnerem v roce 1965 metodou přímé imunofluorescence. Tento objev Beutnera, ale i Levera a Jordona, poskytl imunologickou bázi k diferenciaci jednotek pemfigu a pemfigoidu. Kultivace kožních buněk a modely s pasivním transferem nebyly u pemfigoidu příliš efektivní. Komplikovanější in vitro modely indikovaly nutnou spoluúčast komplementu a zánětlivých buněk spolu s IgG při vývoji puchýře u pemfigoidu (Gammon teprve v roce 1980). V roce 1981 (další studie 1988) zjistili překvapivě Stanley a spol., Labib a spol. (1986) a Diaz (1990) existenci dvou typů antigenů, označených podle molekulární hmotnosti – BP230 (Stanley) a BP180 (Labib a Diaz). Liu označil v roce 1993 antigen BP180 jako patogenní a prokázal, že k vývoji onemocnění je nutná účast IgG, komplementu a zánětlivých buněk.

EPIDEMIOLOGIE

Onemocnění se vyskytuje v počtu asi 6 případů/1 milion obyvatel/rok (Francie a Německo 6,6 případů/1 milion obyvatel/rok; Spojené království 4,3 případů/1 milion obyvatel/rok). V Evropě je nejčastěji diagnostikovaným subepidermálním autoimunitním puchýřnatým onemocněním. Onemocnění nevykazuje rasovou predilekci ani preferenci podle pohlaví, i když některé prameny udávají mírnou převahu postižení u mužů. Typicky postihuje věkovou skupinu starších (průměr 65 let), nejčastěji po 70. roku života. Velmi vzácně se vyskytne v mladších věkových skupinách a u dětí (většinou s dobrou prognózou). V nedávné době byla zjištěna asociace BP s neurologickými jednotkami, jako např. cerebrovaskulárními onemocněními, demencí, Parkinsonovou nemocí a sclerosis multiplex. Tato onemocnění předcházejí vývoji BP a jsou považována za rizikový faktor. Literárně jsou známy celé řady kazuistik, předpokládajících souvislosti mezi BP a léčivými přípravky. Nejnověji byly v malých kazuistických sériích publikovány případy vývoje BP u diabetiků s terapií perorálními antidiabetiky typu glioptinu (inhibitor dipeptidyl-peptidázy-IV) s metforminem. Do

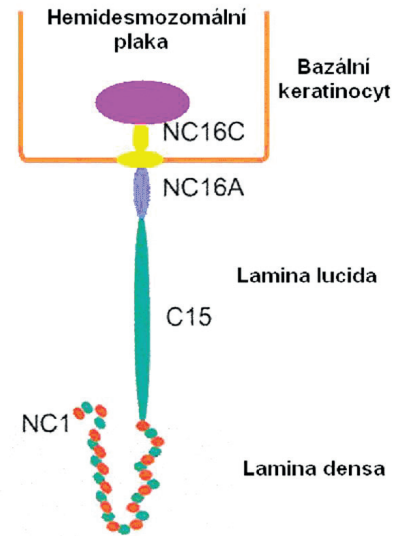


současnosti existují tři epidemiologické studie na téma BP a léčivé přípravky (dvě studie spironolaktonu a neuroleptik a jedna studie spojující vznik BP s podáváním furosemidů). Mechanismy indukce vývoje BP léky nebyly studovány. Neexistují též studie schopné přijmout závěry o asociaci BP a maligních či jiných autoimunitních onemocnění.

ETIOPATOGENEZE

U nemocných s BP dochází k vazbě auto-protilátek na bazální membránu kůže. Následně dochází k aktivaci komplementu a produkci zánětlivých mediátorů. Aktivace komplementu hraje klíčovou roli pro infiltraci bazální membrány zánětlivými buňkami. Ty uvolňují proteázy degradující hemidesmosomální proteiny a tento proces vyústí ve vývoj puchýře. V puchýřích se běžně objevují eozinofily (jejich přítomnost ale není absolutním diagnostickým kritériem). Přesná role antigenů v patogenezi BP není dodnes zcela objasněna. BP230 (antigen 1, BPAG1) je intracelulární komponentou hemidesmosomů. BP180 (antigen 2, BPAG1, kolagen typ XVII) je řazen k transmembránovým proteinům s kolagenní extracelulární doménou. Experimenty s pasivním transferem u myši prokázaly, že králičí protilátky proti myšičmu BPAG2 mohou indukovat vznik subepidermálních puchýřků podobných puchýřkům zjišťovaným u nemocných s BP. Nicméně v těchto zvířecích modelech nebyl podán průkaz eozinofilní infiltrace pozorovaný v kožních lézích nemocných s BP. Navíc protilátky namířené proti NC16A doméně antigenu BP180 (Obr. 1) jsou schopné indukovat separaci v dermoepidermální junkci, což bylo zjištěno v kryořezech normální lidské kůže. Studie autoreaktivních T- a B-buněk z roku 2006 u 35 pacientů s akutním vznikem BP zjistila, že procento T- a B-buněčné reaktivity je u těchto typů BP mnohem vyšší při reaktivitě namířené proti BPAG2 než proti BPAG1. Předpokládá se i podstatně výraznější role BPAG2 při vzniku onemocnění. Sérové hladiny protilátek namířených proti antigenu BPAG2 korelují podle některých studií s aktivitou onemocnění. Indukce protilátek namířených proti BPAG1 nespouští primární tvorbu puchýřů u zvířat (králíci), může ale posílit zánětlivou odpověď v oblasti bazální membrány. Role autoprottilátek specificky namířených proti antigenům BP v iniciaci a v udržení onemocnění není známa. Ačkoliv byl BPAG2 identifikován jako hlavní antigen vývoje onemocnění BP, byly v roce 2005 u pacientů s BP identifikovány autoprottilátky proti alfa-6

integrinu, proti lamininu-5, tedy proti dvou dalším komponentám bazální membrány. Ačkoliv nemáme do současnosti žádný dokonalý experimentální model, byl pomocí transferu myších splenocytů, imunizovaných přenosem štetu transgen- ní kůže myši s lidským BP180 do Rag-2/ BP180 humanizovaných myši, vytvořen aktivní zvířecí model. U imunodeficitní myši-příjemce (recipient) došlo k vývoji protilátek proti lidskému BP180, manifestující se vývojem puchýřů shodných s klinickými, histologickými a imunopatologickými charakteristikami humánního BP s výjimkou eozinofilní infiltrace. Navíc může být protilátková odpověď indukovaná u zdravých BALB/c myši, imunizovaných syntetickými peptidy myšičho typu kolagenu XVII NC16A domény, tedy cílového regionu autoprottilátek lidských jedinců s BP. Eotaxin, eozinofil selektivní chemokin, je silně exprimován v bazální vrstvě epidermis lézí kůže s BP a doprovází akumulaci eozinofilů v této oblasti. U bulózního pemfigoidu byly studovány i další cytokiny a chemokiny. Interleukin-16, hlavní chemotaktický faktor zodpovědný za akumulaci CD4+ T-helper lymfocytů v kůži a indukující funkční interleukin-2 receptory buněčné aktivace a proliferace, je významně exprimován epidermálními buňkami a infiltrujícími CD4+ lymfocyty v kožních lézích BP. Signifikantně byly v séru a v puchýřích pacientů s BP zjištěny vysoké hladiny interleukinu-16 při srov-



Obr. 1 Antigen BP180 s doménou NC16A (podle Zillikens)

nání se zdravými jedinci. To vše předpokládá roli interleukinu-16 ve vývoji změn BP. Obdobně byly zjištěny vyšší hladiny monoklinů indukovaných interferonem gamma (MIG - Th1 typ chemokinu) a sérových hladin CCL17 a CCL22 (Th2 typ chemokinu), jakož i zvýšené hladiny matrix metaloproteináz 2,9 a 13 (MMP-2, MMP-9, MMP-13 v lezionální kůži pacientů s BP, kdy T-buňky tvořily většinu z MMP buněčných zdrojů). I tato data potvrzují roli MMP při vývoji puchýřů u BP. Konečně



Obr. 2 Typický klinický nálezn u bulózního pemfigoidu (zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova)



Obr. 3 Typický klinický nález u bulózního pemfigoidu – detail (zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova)

bylo zjištěno i signifikantní zvýšení hladin cytokinu nazývaného BAFF (B-cell activating factor, řazený do rodiny tumor nektrózního faktoru TNF) a regulujícího B-buněčnou proliferaci a přežití (i když nebyla zjištěna signifikantní asociace mezi sérovými hladinami BAFF a titry anti BPAg2 protilátek). V roce 2008 byla zjištěna i role IgE třídy autoprotilátek, zvláště pak IgE protilátek namířených proti antigenu BP180. Vysoké titry těchto protilátek vykazovaly korelaci se závažnějším klinickým fenotypem onemocnění. Ve zvířecím modelu myši, C57BL/6 typ se štěpem transgeneticky exprimujícím BPAg2, došlo nejprve k produkci protilátek proti lidskému BP180 a následně i protilátek proti intracelulární doméně téhož lidského BPAg2. Vznik posledně jmenovaných protilátek byl spojován se ztrátou štěpu. IgG protilátky u BP vedou k depleci kultivovaných keratinocytů BPAg2 a oslabují buněčné připojení *in vitro*, což dále podporuje patogenní roli těchto autoprotilátek. U nemocných s BP dochází i k aktivaci koagulační kaskády korelující se závažností onemocnění a s eozinofilií, předpokládáme tedy roli eozinofilů v aktivaci koagulace, což může přispět k riziku trombózy, zánětlivého procesu, poškození tkáně a tvorbě puchýřů. Od roku 2009, kdy byl publikován případ vývoje BP po terapii psoriázy adalimumabem, se nabízí otázka indukující role těchto lékových přípravků nebo asociace BP s psoriázou.

KLINICKÝ OBRAZ

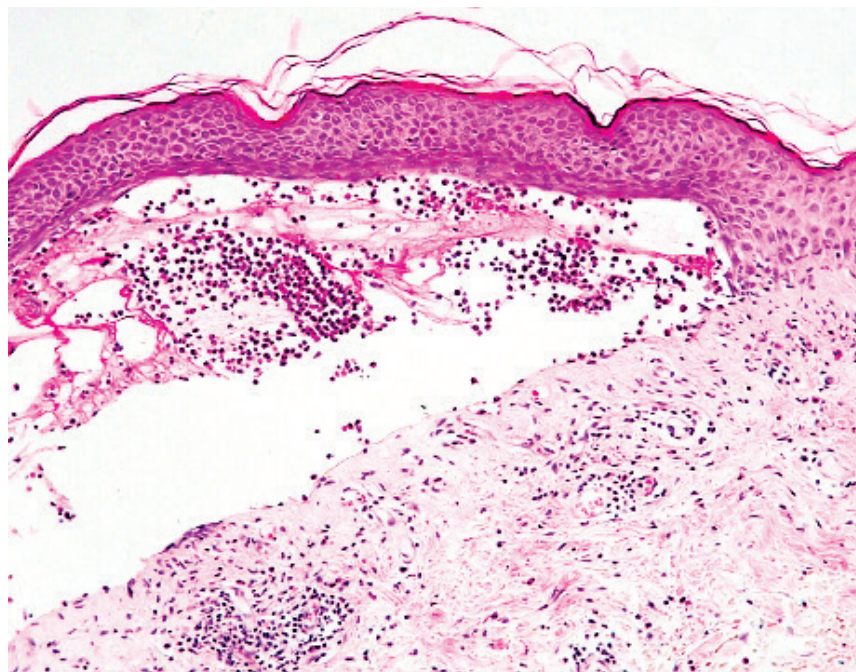
V klinickém obraze nacházíme u typických forem (tzv. forem s generalizovanou erupcí) napjaté puchýře s čirým obsahem na elevované erytematózní kůži, někdy je patrný částečně hemoragický obsah puchýřů (Obr. 2, Obr. 3). Eroze se často pokrývají hemoragickou krustou. Lokalizace

projevů je pozorována zejména v následujících oblastech – axily, laterální části krku, třísla, vnitřní strany stehů a horní část břicha. U 20-30 % pacientů zjišťujeme projevy na sliznici dutiny ústní jako ostře ohraničené eroze bez fibrinózních povlaků, subjektivně bolestivé a špatně se hojící. Subjektivně je klinický obraz někdy provázen svěděním. Buly se mohou objevit i na neerytematózní kůži a obvykle se hojí bez zanechání jizev či milíí.

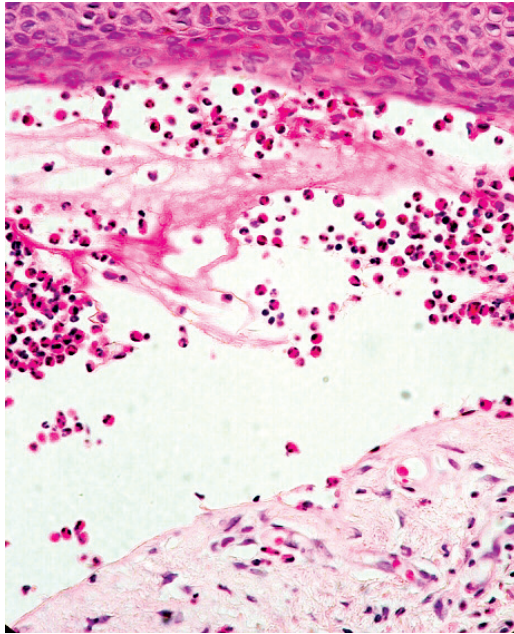
HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Histopatologická analýza se provádí z okraje puchýřnaté léze, stejně jako přímá imunofluorescence (DIF) se provádí ze vzorku normálně vyhlížející perilezionální tkáně. Vyšetření s barvením HE (Obr. 4, Obr. 5) zjišťuje subepidermálně uložený puchýř. Zánětlivý infiltrát je typicky polymorfní s predominancí eozinofilů. Mastocyty a bazofily se objevují u časných lézí onemocnění. Lezionální vzorky kůže mohou odhalit predominantně neutrofilní infiltrát nebo minimální známky zánětu (obraz tzv. „pauci-inflammatory“ nebo „cell-poor“ BP).

K definitivní diagnóze významně přispívají imunofluorescenční metody. Je-li výsledek přímé imunofluorescence (DIF) pozitivní, provádí se vyšetření séra nemocných nepřímou imunofluorescencí (IIF). Preferována je metoda užívající soli štěpený substrát normální lidské kůže (IM NaCl split skin substrate).



Obr. 4 Dutina puchýře subepidermálně u BP (HE barvení, zdroj: M. Šimková)

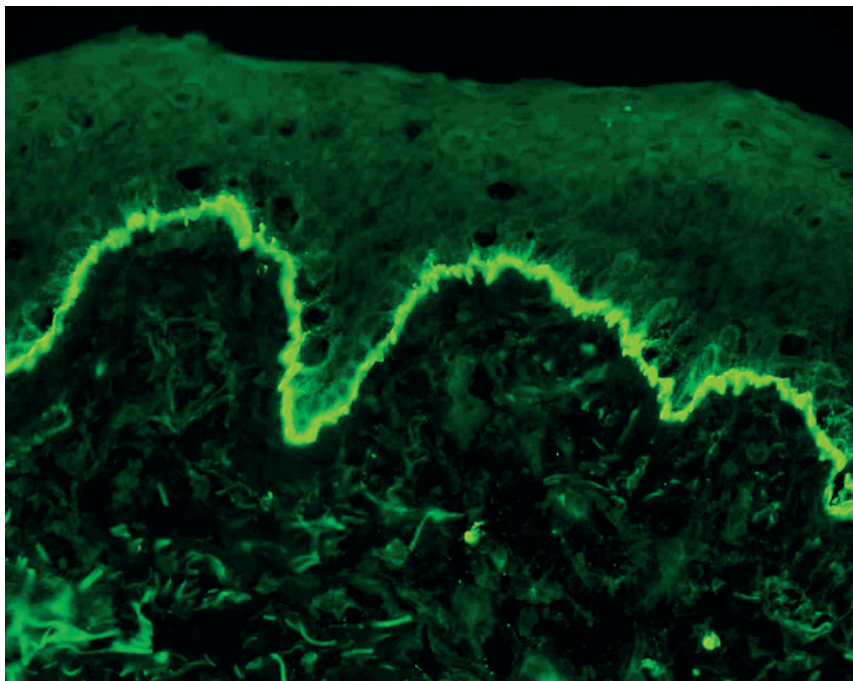


Obr. 5 Dutina puchýře subepidermálně u BP – detail (HE barvení, zdroj: M. Šimková)

PŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE

Vzorek odebraný z perilezionální tkáně je buď ihned zmrazen (preferováno), či transportován ve speciálních médiích, např. v Michelově roztoku (výsledky lze odečíst až do 2 týdnů od odběru, velmi vzácně se objeví falešně negativní výsledky).

Charakteristický DIF obraz představuje průkaz lineárních IgG (70–90 % pacientů) a/nebo C3 depozit (90–100 % pacientů) podél bazální membrány (Obr. 6). Mohou být prokázány i imunoglobuliny tříd IgA, IgM a IgE. Tento obraz imunoreaktantů není pro BP plně specifický, lze jej zjistit



Obr. 6 DIF: depozita IgG v BMZ u bulózního pemfigoidu (DIF: přímá imunofluorescence), BMZ: basement membrane zone (zóna bazální membrány) (autor: M. Salavec)

i u jizvícího pemfigoidu (CP) či u epidermolysis bullosa acquisita (EBA). Lze jej rozlišit nepřímou imunofluorescencí solí štěpeného vzorku kůže, a to ještě před provedením DIF – viz níže. Optimální vzorek je vzorkem perilezionálním, a to normálně vyhlížející tkáně. Lezionální vzorek přináší riziko falešné positivity.

NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE

Vyšetření nepřímou imunofluorescencí se provádí ze séra pacientů, nejsou-li dosažitelná, pak i z tekutiny puchýře. Titry cirkulujících protilátek nekorelují s aktivitou onemocnění (na rozdíl od onemocnění typu pemphigus vulgaris). Substrátem IIF technik mohou být opičí jícen nebo normální lidská kůže, jež umožňuje přípravu solí štěpeného vzorku. Tento proces indukují vznik štěpu v oblasti lamina lucida. Protilátky séra u BP se obvykle váží na antigen střechy puchýře (epidermální strana, Obr. 7). Tímto způsobem lze odlišit BP od dalších jednotek, jako např. epidermolysis bullosa acquisita (EBA) i některých případů slizničního jizvícího pemfigoidu. U těchto jednotek dochází k vazbě autoprotilátek na spodinu puchýře (dermální část štěpu).

KLASIFIKACE A VARIANTY

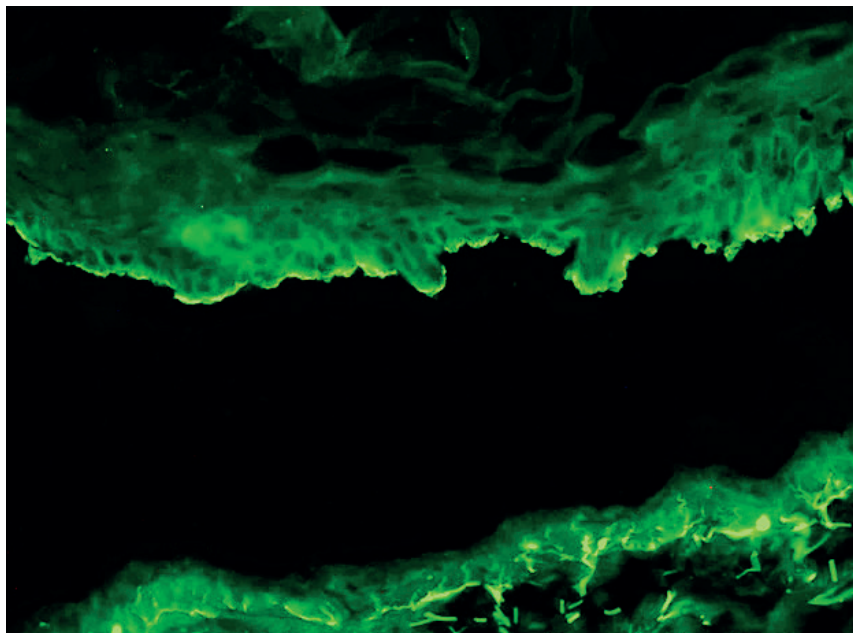
Vedle nejčastější formy BP, označované jako generalizovaná bulózní forma, podává tabulka 1 přehled dalších variant onemocnění

PRŮBĚH

Průběh onemocnění je chronický s remisemi, je možné spontánní odhojení. Mortalita bývá nižší než u onemocnění skupiny pemfigu (40% při sekundárních bakteriálních infekcích, dále viz kapitola – prognóza). Neléčené onemocnění přetrvává měsíce až roky s periodami spontánní remise. U většiny nemocných dochází k remisi do 1,5 roku až 5 let. U nemocných s agresivním průběhem nebo rozsáhlým postižením, u jedinců vyžadujících vysoké dávky steroidů a jiných imunosupresiv a konečně u postižených jedinců s BP a dalšími medicínskými problémy je morbidita i riziko úmrtí vyšší. Starší věk nemocných přispívá s komorbiditami k větší „zranitelnosti“ postižených a manifestací nežádoucích účinků systémové imunosupresivní terapie.

VYŠETŘENÍ

Kožní biopsie z čerstvých puchýřů barvená hematoxylin-eosinem vykazuje subepidermální štěp a zánětlivý infiltrát



Obr. 7 Vazba depozit IgG na epidermální část (střechu) puchýře. 1M NaCl štěpený substrát normální lidské kůže (autor: M. Salavec)

s převahou eozinofilů – viz výše sekce histopatologický nálezn. V posledních letech se metoda ELISA etablovala jako přídavný diagnostický nástroj u řady autoimunitních puchýřnatých dermatóz. K dispozici jsou komerční diagnostické sety měřící sérové hladiny protilátek proti BP180

a BP230 antigenům (set k detekci BP180 je více citlivý). NC16A doména je důležitým patogenním epitopem antigenu BP180 a využívá se v setu BP180 ELISA k detekci titrů protilátek korelujících podle literárních poznatků s aktivitou onemocnění (u těchto komerčních setů je minimální

pravděpodobnost falešně pozitivních reakcí). Zlatým standardem zůstávají imunofluorescenční testy.

DALŠÍ TESTY

Experimentální procedury, dostupné většinou spíše ve výzkumných laboratořích, zahrnují přímou a nepřímou imunoelektronovou mikroskopii, imunoblotting, imunoprecipitaci a ELISA eseje:

Přímá a nepřímá imunoelektronová mikroskopie (IEM) – na ultrastrukturní úrovni lokalizuje *in vivo* navázané IgG autoprotilátky (přímá IEM) nebo vazebné místo cirkulujících IgG autoprotilátek (nepřímá IEM) v oblasti bazální membrány. IgG autoprotilátky jsou detekovány v oblastech hemidesmosomu / horní lamina lucida bazální membrány kůže. **Imunoblotting** nebo tzv. Westernův blotting prokazuje reaktivitu IgG sér nemocných s proteiny extrahovanými ze zdravé lidské kůže. Citlivost metody je variabilní. U 75 % pacientů se prokáže reaktivita s antigenem BP230, zatímco reaktivita s antigenem BP180 je prokazatelná u 50 % nemocných.

Imunoprecipitace: obdobně jako imunoblotting vykazuje reaktivitu s antigeny BP230 a BP180. Na rozdíl od předchozí metody se provádí spíše s nativními než s denaturovanými proteiny a je citlivější metodou. Je taky obtížnější v provedení a obecně méně dostupná než blottingové metody. U většiny nemocných je schopna detekovat autoprotilátky proti antigenům BP 230 a BP 180.

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay): technika enzymové imunoseje analyzuje autoprotilátky specificky namířené proti antigenům BP ze séra nemocných při užití různě dlouhých rekombinantních proteinů BPAg1 a BPAg2 antigenů. V mnoha studiích prokázala vysokou citlivost a specifitu. Sety ELISA k testování BP specifických autoprotilátek IgG třídy jsou komerčně dostupné v řadě zemí, nicméně je tento typ vyšetření nabízen pouze v omezeném počtu lékařských center. Byla vyvinuta ELISA založená na rekombinantních proteinech kódovaných BP230 a BP 180. Tyto eseje nejsou komerčně dostupné, jsou však slibným výzkumným nástrojem. ELISA založená na BP180 prokazuje reaktivitu séra u více než 90 % pacientů s BP.

Imunohistochemie: není-li k dispozici zmrazený vzorek tkáně k vyšetření metodou přímé imunofluorescence, mohou být k potvrzení diagnózy užity vzorky kožní tkáně pacientů s BP fixované formalínem k vyšetření přítomnosti C3 depozit podél zóny bazální membrány.

Tab. 1 Klinické varianty BP (podle Otten a spol.)

Klinická forma	Charakteristické nálezy
dětský pemfigoid	buly generalizovaně na erytematózním podkladu v dětství, plošky, dlaně a obličej
pemfigoid nodularis	léze typu prurigo nodularis asociované s vazbou pemfigoidních protilátek a s cirkulujícími pemfigoidními protilátkami
erythrodermický pemfigoid	erythrodermie asociovaná s vazbou a s přítomností sérových pemfigoidních protilátek, připomíná psoriázu či generalizovaný atopický ekzém
dyshidrosiformní pemfigoid	dyshidrosiformní palmoplantární léze asociované s vazbou pemfigoidních protilátek a s cirkulujícími pemfigoidními protilátkami
vegetující pemfigoid	erytematózní, erozivní a vegetující plaky v intertriginózních oblastech asociované s vazbou pemfigoidních protilátek a s cirkulujícími pemfigoidními protilátkami
lichen planus pemphigoides	lichen planus-like papule asociované s tvorbou puchýřků a s vazbou pemfigoidních protilátek a se sérovými pemfigoidními protilátkami



Tab. 2 Diagnostická kritéria bulózního pemfigoidu (podle Otten a spol.)

Typ vyšetření	Nález
klinické vyšetření	napjaté puchýře, erytematózní plaky, svědicí papuly
histologie	subepidermální puchýř + zánětlivý infiltrát z predominantně přítomných eozinofilů a neutrofilů
DIF	lineární C3 a IgG depozita v dermoepidermální junkci (DEJ)
IIF při užití salt-split-skin substrátu	vazba IgG autoprotilátek na epidermální straně štěpu
ELISA/imunoblot	BP180- a/nebo BP230-specifické IgG autoprotilátky

Ostatní laboratorní nálezy nejsou specifické pro diagnózu onemocnění. Zjišťujeme následující nálezy:

- sekundární anémie,
- leukocytóza s mírnou eozinofilií,
- ↑ FW,
- ↓ albuminu,
- u 60 % nemocných ↑ hladiny IgE.

Imunologie tekutiny puchýře - stanovení hladin IL-1 beta, IL-8, IL-5 a TNF-alfa lze využít jako markery závažnosti onemocnění.

DIAGNOSTIKA

Tabulka 2 podává diagnostická kritéria bulózního pemfigoidu. Obr. 8 shrnuje doporučení diagnostického postupu.

vzniku onemocnění, průběhu onemocnění, absence jizvení a rozsahu slizničního postižení hrají důležitou roli v diferenciální diagnostice. Histopatologie a imunofluorescenční vyšetření včetně IIF na soli štěpeném substrátu dovolí další odlišení od některých jednotek (lineární IgA bulózní dermatóza, EBA, jizvící slizniční pemfigoid). Puchýře jsou markantem i geneticky definovaných onemocnění, zvláště skupiny vrozených bulózních epidermolýz, objevují se i u popálenin, kousnutí hmyzem, cellulitis, erythema multiforme a kontaktní dermatitidy. Konečně to jsou virová a bakteriální kožní onemocnění, která se mohou projevit výsevem puchýřů a která by měla být definitivně vyloučena před zahájením imunosupresivní terapie.

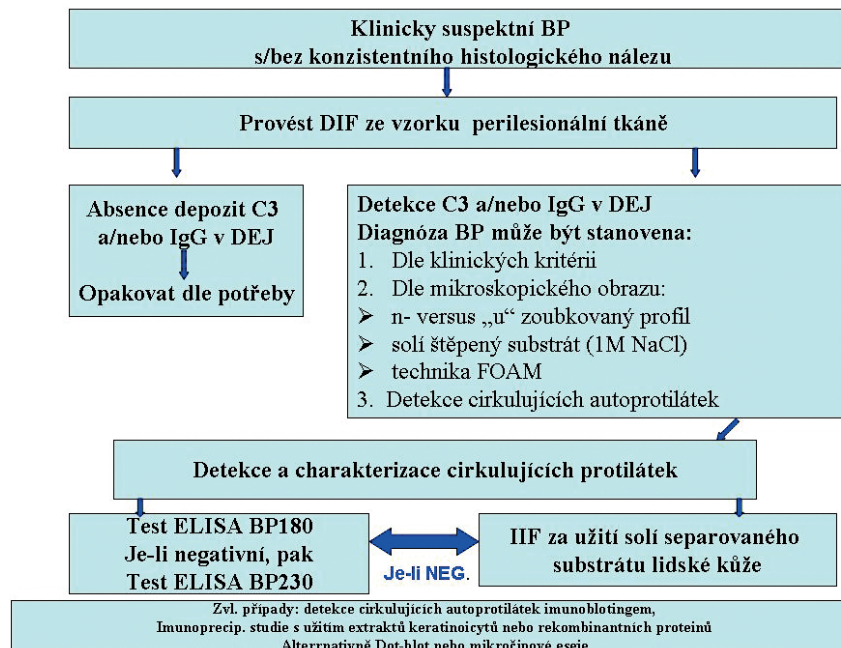
granulární depozita IgA v papilách koria v DIF.

- Lineární IgA bulózní dermatóza (chybí C3 nález v DIF a navíc neodpovídá na terapii steroidy).
- Erythema exsudativum multiforme Hebrae - iris léze morfologicky.
- Jizvící slizniční pemfigoid - postižení konjunktivy, symblepharon, nález v soli štěpeném substrátu kůže.
- Epidermolysis bullosa acquisita, zejména zánětlivá forma - může se hojit jizvením -, tvorba milii, nález v soli štěpeném substrátu kůže, asociace EBA s morbus Crohn.

TERAPIE

U nově diagnostikovaných BP doporučuje Evropské dermatologické fórum (EDF) před zahájením terapie postupy popsané v tabulce 3.

Bulózní pemfigoid je vážné onemocnění provázené diskomfortem ze svědění a tvorby puchýřů. Rozsáhlé postižení může být i život ohrožující. Z těchto důvodů je nezbytná dobrá kontrola onemocnění. Závažnost onemocnění i komorbidit postížených ve starším věku, stejně jako nižší compliance při aplikaci lokální terapie musí být vzaty v úvahu při plánování terapie. BP je obvykle onemocnění, u kterého dochází k hojení v průběhu měsíců až roků trvání onemocnění. V aktivní fázi je onemocnění asociováno se signifikantní morbiditou a mortalitou (2x vyšší než u stejně staré populace bez základního kožního onemocnění). Špatný celkový stav a nástup onemocnění ve vysokém věku jsou považovány za špatné prognostické faktory. Řada terapeutických přístupů je spojována s toxicitou a bývá pacienty špatně tolerována. Mortalita během prvního roku onemocnění je podstatně vyšší u nemocných léčených vysokými dávkami kortikoidů systémově (40 mg prednisonu/den). Cílem terapie je kontrola příznaků onemocnění s minimálním výskytem nežádoucích účinků. Užívají se protizánětlivé, imunosupresivní, imunomodu-



Obr. 8 Diagnostický postup u bulózního pemfigoidu - doporučení

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V morfologii a v imunopatologii se překrývá řada autoimunitních puchýřnatých dermatóz. Nicméně faktory typu věku v době

- Pemphigus vulgaris - intraepidermální puchýře, plihé puchýře na nezánnětlivé spodině.
- Dermatitis herpetiformis - predilekce nad extenzory končetin, hýždích apod.;



Tab. 3 Doporučené postupy před zahájením terapie BP (dle EDF)

kompletní krevní obraz, FW, CRP
stanovení kreatininu, minerálů a glykémie
stanovení transamináz, GMT, alkalické fosfatázy a bilirubinu
stanovení albuminu
sérologická vyšetření: hepatitida B, hepatitida C, HIV při plánované imunosupresivní terapii
u žen ve fertilním věku (ojedinělé případy) provedení těhotenského testu před zahájením terapie
doporučuje se provedení testu thiopurin methyltransferázy před nasazením azathioprinu
provedení testu na glukózo-6-fosfát-dehydrogenázu (G6PD) před zahájením terapie dapsonem
vyložit deficit IgA při plánování IVIG (vysoce dávkovaný imunoglobulin i. v.) terapie
screening tumoru podle věku pacientů, anamnézy a fyzikálního vyšetření; vyloučení infekčních nemocí, zvláště pak tbc před zahájením plánované imunosupresivní terapie
zvážit provedení denzitometrického vyšetření před plánovanou dlouhodobou kortikoidní systémovou terapií
zvážit oftalmologické vyšetření (katarakta, nitrooční hypertenze) před plánovanou dlouhodobou kortikoidní systémovou terapií
bakteriální kultivace při známkách infekce lézí
zvážit provedení echokardiografie před zahájením terapie kortikoidy systémově, dapsonem, nebo vysoce dávkovanými imunoglobuliny i.v., IVIG

lující léčivé přípravky a procedury vedoucí k odstranění cirkulujících patogenních autoantitěl a zánětlivých mediátorů ze sér nemocných. Volba terapie závisí především na individuálních podmínkách pacientů, tedy zejména na rozsahu závažnosti onemocnění a přítomnosti komorbidit. Systémově i lokálně aplikované kortikoidy vykazují dobrý efekt a zůstávají lékem 1. linie. Lokálně aplikované kortikoidy mohou být užity jako doplňková terapie jakékoliv jiné léčby nebo v monoterapii. Protizánětlivě působící antibiotika poskytují nižší průkaznou hodnotu v efektu, jsou ale poměrně často indikovány jako bezpečný způsob terapie u nemocných s komorbiditami typu diabetes, hypertenze a u dětí. Existují i určité důkazy o efektu metotrexátu, dapsonu a chlorambucilu.

KORTIKOIDY SYSTÉMOVĚ INDIKOVANÉ

- Kortikoidy systémově podané – nejlépe zavedená terapie BP.
- Imunosupresivní a metabolické vedlejší účinky se vyskytují a jsou závislé na dávce.
- Dávky prednisonu ve výši 0,75–1,0 mg/kg denně u rozsáhlého BP jsou efektivní během 1–4 týdnů u cca 60–90 % případů.
- Klinické zkušenosti: **čím závažnější rozsah, tím je potřeba vyšší dávka kor-**

tikoidů (až do 1 mg/kg/den; u některých nemocných ale i při těchto dávkách špatná odpověď).

Dávky vhodné u většiny nemocných:

- 0,75–1 mg/kg u závažných stavů,
- 0,5 mg/kg u středně závažného postižení
- 0,3 mg/kg u mírného postižení a lokalizovaných forem

Úspěch terapie je definován jako minimum čerstvých lézí či žádné čerstvé léze během 4 týdnů terapie.

Pak je možná redukce dávky po 2týdenních intervalech:

- iniciálně o 1/3 až ¼ do dávky 15 mg denně,
- dále pak po 2,5 mg do dávky 10 mg denně,
- a dále redukce po 1 mg každý měsíc.

Relaps se objevuje u cca 50 % případů během redukce dávky.

● **U non-respondérů** – indikovány kombinované terapie či monoterapie jinými imunosupresivy.

● Obdobně jako u pemfigu – **pečlivý monitoring a suplementační terapie.**

U nemocných se závažným rozsahem onemocnění a u jedinců vykazujících relaps při terapii neakceptovatelně vysokými dávkami kortikoidů systémově podaných jsou preferovány jiné léčivé přípravky v monoterapii či jako v kortikoidy-spořicím režimu. Systémová kortikoidní terapie většinou trvá řadu měsíců. V adjuvantní

terapii proto užíváme inhibitory protonové pumpy. U postmenopauzálních žen, u mužů nad 50 let věku či u každého pacienta se zvýšeným rizikem kostních fraktur, kde očekáváme podávání prednisonu nejméně po dobu tří měsíců, je vhodná kooperace se specialisty center pro osteoporózu. U nemocných s BP (stejně jako u pemphigus vulgaris) jsou zjišťovány nízké hladiny D vitamínu a vyšší incidence závažných hypovitaminóz D ve srovnání s kontrolními jedinci, což představuje další riziko redukce kostní denzity. Suplementace kalcie a vitamínem D a indikace bifosfonátů vykazují efekt ve stabilizaci kostní denzity, jsou-li tyto přípravky podávány již od zahájení systémové kortikoterapie. Kalcium může ovlivnit absorpci mykofenolát-mofetilu a orálních bifosfonátů a mělo by být podáváno v rozdílnou dobu.

Další léčebné metody zahrnují:

● **Kortikoidy lokálně aplikované** – klobetasol propionát 0,05% superiorní proti prednisonu 1 mg/kg/den u extenzivních BP (více než 10 čerstvých puchýřů denně) v otázkách efektu, manifestace nežádoucích účinků a mortality. U lokalizovaného BP i jako monoterapie.

● **Azathioprin** – do dávek 2,5 mg/kg/den v adjuvantní terapii s kortikoidy, výsledky ale kontroverzní, riziko myelosuprese může být stanoveno stanovením TPMT (thiopurin methyltransferáza) před zahájením léčby, nezbytný je monitoring krevního obrazu a jaterních testů.

● **Metotrexát** – neexistují kontrolní studie pro terapii u BP, indikovány relativně nízké dávky (maximálně 15 mg týdně) v monoterapii či v kombinaci s lokálními i systémovými kortikoidy. CAVE myelosuprese, hepatotoxicita a pneumonitida. U starších se doporučuje monitoring renální.

● **TTC antibiotika + nikotinamidy** – zvažovány pro terapii dospělých, někdy v kombinaci i s lokálně aplikovanými kortikoidy. Většinou indikován doxycyklin (200–300 mg/den), minocyklin (100–200 mg/den) a lymecyklin (408 mg 2x denně, u dětí lze zvážit terapii erytromycinem. Při supresi tvorby puchýřů pomalá redukce dávky antibiotik a nikotinamidů během několika měsíců.

● **Dapson a sulfonamidy** – neexistují cílené studie dávky 50–200 mg denně v monoterapii či s kortikoidy lokálně podanými, příznivá odpověď u 15–45 % pacientů. Před terapií dapsonem nutné vyloučit deficit G6PD (glukózo-6-fosfát dehydrogenázy), zejména u etnik z Afriky, jižní Asie a Středního východu.

● **Mykofenolát mofetil** – inhibitor syntézy purinů v aktivovaných T- a B-lymfocytech,



dobrý efekt v kontrole onemocnění BP v dávkách 0,5-1 g 2x denně v monoterapii po relapsu či v kombinaci s kortikoidy podanými systémově, ve srovnání s azathioprinem vyšší riziko infekcí, ale nižší hepatotoxicita, ekonomicky nákladné.

● **I.v. imunoglobuliny** – zkušenosti v terapii BP u méně než 42 pacientů, v monoterapii dramatická a rychlá odpověď s relapsem do 2 týdnů, vyžadujícím opakovanou léčbu nebo nasazení kortikoidů či azathioprinu. Většinou užití v kombinované léčbě s kortikoidy či dalšími imunosupresivy. Léčba je dobře tolerována, ale je velmi nákladná. Ve Spojeném království indikován pouze u velmi závažných případů BP s nutností rychlé kontroly onemocnění a při selhání či manifestaci nežádoucích účinků jiných forem terapie.

● **Chlorambucil** – tato terapie má být zvážena jako adjuvantní typ léčby k systémové kortikoidní terapii. Nutný je i pečlivý monitoring hematologické toxicity (trombocytopenie především, ale i suprese kostní dřeně).

● **Cyklosporin A** – pro rutinní terapii není tato terapie doporučována, zcela výjimečně by se dalo uvažovat o nasazení u refrakterních případů, prospěch této léčby je nicméně omezen renální toxicitou, zejména u starších jedinců.

● **Cyklofosfamid** – více toxický než řada dalších imunosupresivně působících lé-

čiv, nasazení je možné zvážit u výjimečně refrakterních případů. Běžně se tedy nedoporučuje v léčbě BP.

● **Takrolimus** – nasazení inhibitoru kalcineurinu je popisováno sporadicky u lokalizovaných případů BP. Užití je limitováno lokální iritací i náklady ve srovnání s lokální terapií kortikoidy. Indikovat tedy lze alternativně u spíše lokalizovaných typů BP a v případech, kdy je potřeba vyhnout se vzniku epidermální atrofie.

● **Rituximab** – užití monoklonální anti-CD20 protilátky (specifický povrchový antigen B-buněk) vede k depleci B-buněk z cirkulace po dobu 6-12 měsíců. Tento způsob léčby našel uplatnění pouze u několika jedinců (včetně dvou dětí). Infuze v dávce 375 mg/m² po dobu 4 týdnů u refrakterních případů léčených konkomitantně jinými imunosupresivy nebo formou monoterapie dovolila postupně vysazení jiných imunosupresiv a vedla k remisi. Nicméně u některých pacientů byly zjištěny závažné nežádoucí účinky (úmrť na nozokomiální pneumonie a bakteriální sepsi).

● **Anti-TNF preparáty** – nasazeny pouze v jednotlivých případech kombinace BP a psoriázy. Při nasazení u revmatoidní artritidy došlo k indukci vzniku BP. Stejně obdobně i adalimumab indukoval vznik lézí BP.

● **Další biologické léky** – omalizumab (humanizovaná monoklonální protilátka

proti vazbě IgE) byl s úspěchem nasazen u dvou nemocných s refrakterním průběhem BP.

● **Plazmaferéza a imunoaféza** – plazmaferéza prokázala kortikoidy-spořící efekt pouze v jedné studii. Imunoaféza vedoucí k odstranění imunoglobulinů z plazmy bez nutnosti náhrady plazmy. V adjuvantním nasazení prokázala v dílčích kazuistikách kortikoidy-spořící efekt a remisi. Nicméně obě metody nehrají zásadní roli v rutinní terapii BP, nicméně mohou být indikovány u refrakterních případů či v případech potřeby redukce imunosupresivních léků pro intoleranci a manifestaci nežádoucích účinků.

Souhrn doporučené terapie podává následující tabulka 4.

PROGNÓZA – MORTALITA/MORBIDITA

Bulózní pemfigoid může být fatálním onemocněním, zvláště u oslabených starších jedinců. Příčinou úmrtí bývají sepse a manifestace nežádoucích účinků spojovaných s terapií. Vysoké dávky kortikoidů a imunosupresiva podané systémově představují riziko vývoje žaludečních vředů, gastrointestinálního krvácení, agranulocytózy a diabetu. U 10-25% nemocných se objevuje postižení sliznic vedoucí k dysfagickým obtížím, malnutrici a ke kachektizaci. Eroze vzniklé po ruptuře krytu puchýřků bývají bolestivé a mohou významně ovlivnit kvalitu života. Studie provedená ve Spojeném království zjistila 2x vyšší riziko úmrtí u bulózního pemfigoidu ve srovnání s kontrolními jedinci. Švýcarští autoři prokázali vysoký počet fatálních případů se zvýšenými hodnotami roční mortality ve srovnání s očekávanou hodnotou mortality věkové a podle pohlaví sledované obecné populace.

Faktory rizika relapsu BP:

- vysoké přetrvávající hladiny anti-BP180 – předpověď zvýšeného rizika relapsu,
- aplikace kortikoidů lokálně koreluje signifikantně s redukcí sérových hladin anti-BP180 a anti-BP230,
- závažný rozsah onemocnění při zahájení terapie – korelace s rizikem relapsu (hazard ratio, 2,37),
- demence – druhý největší rizikový faktor recidivy (hazard ratio, 2,09).

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

Literatura

BAKKER, CV., TERRA, JB., PAS, HH., JONKMAN, MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly:

Tab. 4 Doporučená terapie bulózního pemfigoidu

Lokalizované/limitované onemocnění s mírnou aktivitou

Volba 1. linie:

superpotentní kortikoidy lokálně u mírných forem BP, aplikace na celé tělo, ne na obličej u lokalizovaných forem pouze na léze (bez validizace)

Volba 2. linie:

kortikoidy systémově *per os* (validizace pro prednison)
TTC + nikotinamidy (bez validizace)
dapson, sulfonamidy (bez validizace)
lokálně aplikované imunomodulátory, např. takrolimus bez validizace

Generalizované formy bulózního pemfigoidu

Volba 1. linie, primární terapie:

superpotentní kortikoidy lokálně u mírných forem BP, aplikace na celé tělo, ne na obličej
kortikoidy systémově *per os* (validizace pro prednison)

Volba 2. linie nebo ve formě adjuvantní terapie

Kombinace s následujícími léky nebo zavedení terapie následujícími léky:
azathioprin (bez validizace)
mykofenolát mofetil (bez validizace)
TTC antibiotika + nikotinamidy
metotrexát (bez validizace)
chlorambucil (bez validizace)



a common presentation. *JAMA Dermatol.* 2013, 149, p. 950–953.

CORTES, B., MARAZZA, G., NALDI, L., et al. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2011, 165, p. 368–374.

DI ZENZO, G., CALABRESI, V., OLASZ, EB., et al. Sequential intramolecular epitope spreading of humoral responses to human BPAG2 in a transgenic model. *J Invest Dermatol.* 2010, 130, p. 1040–1047.

FELICIANI, C., JOLY, P., JONKMAN, MF., et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venerology. *Br J Dermatol.* 2015, 172, p. 867–877. doi: 10.1111/bjd.13717.

CHAN, LS. Bullous pemphigoid. <http://emedicine.medscape.com/article/1062391-overview>, updated 05/2016.

CHARNEUX, J., LORIN, J., VITRY, F., et al. Usefulness of BP230 and BP180-NC16a Enzyme-Linked Immunosorbent Assays in the Initial Diagnosis of Bullous Pemphigoid: A Retrospective Study of 138 Patients. *Arch Dermatol.* 2011, 147, p. 286–291.

IWATA, H., KAMIO, N., AOYAMA, Y., et al. IgG from patients with bullous pemphigoid depletes cultured keratinocytes of the 180-kDa bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen) and weakens cell attachment. *J Invest Dermatol.* 2009, 129, p. 919–926.

JEDLICKOVA, H., HLUBINKA, M., PAVLIK, T., et al. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-

-control study. *Eur J Dermatol.* 2009, 2.

JOLY, P., ROUJEAU, JC., BENICHO, J., et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002, 346, p. 321–327.

LANGAN, SM., GROVES, RW., WEST, J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol.* 2011, 131, p. 631–636.

LANGAN, SM., SMEETH, L., HUBBARD, R., et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 2008, 337, p. a180.

MARZANO, AV., TEDESCHI, A., FANONI, D., et al. Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophils, and local and systemic implications. *Br J Dermatol.* 2009, 160, p. 266–272.

NIIMI, Y., PAWANKAR, R., KAWANA, S. Increased expression of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-13 in lesional skin of bullous pemphigoid. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006, 139, p. 104–113.

OTTEN, JV., HASHIMOTO, T., HERTL, M., et al. Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions. *Current Molecular Medicine.* 2014, 14, p. 69–95.

SITARU, C., SCHMIDT, E., PETERMANN, S., et al. Autoantibodies to bullous pemphigoid antigen 180 induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *J Invest Dermatol.* 2002, 118, p. 664–671.

TAGHIPOUR, K., CHI, CC., BHOGAL, B., et al. Immunopathological characteristics of patients with bullous pemphigoid and neurological disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, 26.

TERRA, JB., POTZE, WJ., JONKMAN, MF. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, 3.

THOMA-USZYNSKI, S., UTER, W., SCHWIETZKE, S., et al. Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. *J Immunol.* 2006, 176, p. 2015–2023.

UJIE, H., SHIBAKI, A., NISHIE, W., et al. A novel active mouse model for bullous pemphigoid targeting humanized pathogenic antigen. *J Immunol.* 2010, 184, p. 2166–2174.

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.
e-mail: salavecm@post.cz

Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

OVĚŘENÁ ÚČINNOST A BEZPEČNOST V DERMATOLOGII¹



[†] u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. [‡] u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobou modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná. U přípravku Humira bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno pomocí RTG u pacientů se symetrickým polyartikulárním subtypem onemocnění (viz bod 5.1) a zlepšení fyzických funkcí. [§] u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty ^{*} u dospělých pacientů při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS.

Humira, Adalimumab. Zkrácené informace o léčivém přípravku • **Složení:** předplněná injekční stříkačka, předplněné pero. 0,4 nebo 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu; injekční lahvička, 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu; předplněná injekční stříkačka, předplněné pero* (léková forma neobsahující citrát sodný): 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 80 mg adalimumabu; předplněná injekční stříkačka: 0,2 ml injekčního roztoku (léková forma neobsahující citrát sodný) obsahuje 20 mg adalimumabu. **Indikace:** *Rheumatoidní artritida*[†]; středně těžká až těžká aktivní RA u dospělých; léčba těžké aktivní a progresivní RA u pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem. Přípravek je možné podávat v monoterapii při intoleranci methotrexátu. *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (síla 20 mg* a 40 mg):* léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. *Entezopatická artritida (síla 20 mg* a 40 mg):* léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let. *Axilární spondylartritida (pouze síla 40 mg):* léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů s axilární spondylartritidou bez radiologického průkazu AS. *Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů (síla 20 mg* a 40 mg):* léčba středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. *Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů (síla 20 mg* a 40 mg):* léčba těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let. *Hidradenitis suppurativa (HS):* léčba aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých pacientů a dospívajících od 12 let. *Chrohnova choroba:* 1) *dospělí pacienti:* léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby; 2) *pediatrickí pacienti:* léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let). *Ulcerozní kolitida:* léčba středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů. *Uveitida:* léčba neinfekční intermediální a zadní uveitidy a panuveitidy u dospělých pacientů. *Uveitida u pediatrických pacientů:* Přípravek Humira je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří jí netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná. **Dávkování:** *Rheumatoidní artritida:* 40 mg každý druhý týden. Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu přípravkem Humira 40 mg jednou za dva týdny*, lze zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny*. *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida u dětí od 2 let:* Doporučená dávka přípravku Humira pro polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidu ve věku od 2 let vychází z tělesné hmotnosti. Přípravek Humira se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí. Přípravek Humira je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby. *10 kg až < 30 kg:* 20 mg jednou za dva týdny; *≥ 30 kg:* 40 mg jednou za dva týdny. *Entezopatická artritida:* Doporučená dávka přípravku Humira u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let vychází z tělesné hmotnosti. Humira se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí. Humira je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby. *15 kg až < 30 kg:* 20 mg jednou za dva týdny; *≥ 30 kg:* 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Humira nebyl studován u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let. *Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:* Doporučená dávka přípravku Humira u pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti. Přípravek Humira se podává subkutánní injekcí. Přípravek Humira je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby. *15 kg až < 30 kg:* Úvodní dávka 20 mg s následným podáváním 20 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce. *≥ 30 kg:* Úvodní dávka 40 mg s následným podáváním 40 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce. *Hidradenitis suppurativa:* doporučená počáteční dávka u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dne 1 (podána jako dvě injekce 80 mg ve dne 1 nebo jako jedna injekce 80 mg denně po dva po sobě jdoucí dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dne 15. O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny*. Pokud je třeba léčbu přerušit, lze ji znovu zahájit dávkou přípravku Humira 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny*. *Hidradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let věku s tělesnou hmotností nejméně 30 kg):* Doporučená dávka je 80 mg v týdnu 0 následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce. U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Humira podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny*. Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Humira pokračovat. *Chrohnova choroba:* Doporučená dávka přípravku Humira u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti. Děti do 40 kg hmotnosti: indukční dávka: 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2. V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. Udržovací dávka: 40 mg jednou za dva týdny. *Dospělí pacienti:* indukční dávka 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2. Udržovací dávka: 40 mg jednou za dva týdny. Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování: *< 40 kg:* 20 mg týdně, *≥ 40 kg:* 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny*. Některí pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu přípravkem Humira 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny*. *Ulcerozní kolitida:* počáteční dávka 160 mg v týdnu 0 (dvě 80mg injekce ve dne 1 nebo jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), poté 80 mg v týdnu 2 a dále se pokračuje dávkou 40 mg každý druhý týden. Pacienti, u nichž není odpověď na léčbu adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny*. V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidy. *Psoriáza:* úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Humira 40 mg jednou za dva týdny* mohou mít kdykoli po 16. týdnu léčby přínos ze zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny*. Přínos a rizika pokračování léčby 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny by měly být pečlivě zváženy u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení dávkování k adekvátní odpovědi. V případě dosažení adekvátní odpovědi při dávkování 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny může být dávkování následně sníženo na 40 mg každý druhý týden. *Uveitida:* Doporučená úvodní dávka je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. *Uveitida u pediatrických pacientů:* Doporučená dávka přípravku Humira u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let věku vychází z tělesné hmotnosti. Přípravek Humira se podává subkutánní injekcí. Přípravek Humira je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby. *U pediatrických pacientů s uveitidou nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou přípravkem Humira bez současné léčby methotrexátem. Uveitida u ped. pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg:* 40 mg jednou za dva týdny* v kombinaci s methotrexátem. Uveitida u ped. pacientů s tělesnou hmotností ≥ 30 kg: 20 mg jednou za dva týdny* u pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg; 40 mg jednou za dva týdny* u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 30 kg. Jeden týden před zahájením udržovací léčby. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky přípravku Humira u dětí ve věku < 6 let. Použití přípravku Humira u dětí mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní. Je doporučeno, aby byl každý rok vyhodnocen poměr přínosu a rizika pokračování dlouhodobé léčby. **Ostatní indikace:** 40 mg adalimumabu subkutánně každé dva týdny. **Kontraindikace:** aktivní tuberkulóza, jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilitivní době mají zvážit vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Humira. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytné kvůli bolesti břicha, nevolnosti, průjmům, únavě, bolesti hlavy, zvýšení lipidů, kožní vyrážka a bolesti svalů. U dospělých pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem by pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Uchovávaní:** v chladničce (2 – 8 °C), injekční stříkačku a předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25 °C po dobu až 14 dní. Chráněte před mrazem. **Balení: stříkačka 20 mg:** 2 předplněné injekční stříkačky; *pero 40 mg:* 2 předplněné pero; *stříkačka 40 mg:* 2 předplněné injekční stříkačky, 2 ampóny napuštěné alkoholem. v blistru: *pero 80 mg:* 1 předplněné pero, 1 ampón napuštěný alkoholem. v blistru: *stříkačka 80 mg:* 1 předplněná injekční stříkačka, 1 ampón napuštěný alkoholem. v blistru: *injekční lahvička 40 mg:* 1 balení obsahuje 2 krabičky, každá obsahuje 1 inj. lahvičku, 1 inj. stříkačku, 1 injekční jehlu, 1 adaptér k lahvičce, 2 ampóny napuštěné alkoholem. Držitel rozhodnutí o registraci: Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační číslo:** *pero 40 mg/0,8 ml:* EU/1/03/256/008, *pero 40 mg/0,4 ml:* EU/1/03/256/017, *pero 80 mg/0,8 ml:* EU/1/03/256/021, *stříkačka 40 mg/0,8 ml:* EU/1/03/256/003, *stříkačka 40 mg/0,4 ml:* EU/1/03/256/013, *stříkačka 80 mg/0,8 ml:* EU/1/03/256/018, *injekční lahvička:* EU/1/03/256/001, *stříkačka 20 mg/0,2 ml:* EU/1/03/256/022*. **Poslední revize textu:** 07/2018. Přípravek je vázán na předpis lékáře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace reumatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, axilární spondylartritida bez rentgenového průkazu, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, juvenilní idiopatická artritida, artritida spojená s entezitidou u dětí a dospívajících, ložisková psoriáza u dětí a dospívajících. *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.* AbbVie, s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5, Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

Reference: 1. Humira SPC, poslední revize textu 07/2018. 2. Leonard C, et al. Adalimumab for Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis of the Hands and Feet. Arch Dermatol. 2011;147(4):429-436. 3. Elewski, BE, Rich PA, Okun MM, et al. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety from the first 26 weeks of a Phase-3, randomized, placebo-controlled trial. Poster presented at: 5th Congress of the Psoriasis International Network (Psoriasis2016), July 7–9, 2016, Paris, France. Poster P131.

Abbvie s.r.o., Metronom Business Center,
Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5
Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

abbvie

Jizvící pemfigoid

Salavec M.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 4, s. 238–242

SOUHRN

Jizvící pemfigoid představuje skupinu vzácných chronických autoimunitních puchýřnatých onemocnění s převažujícím postižením slizničních membrán včetně spojivek a příležitostně i kůže. Postižení sliznic se často hojí jizvením – odtud též název jizvící pemfigoid.

KLÍČOVÁ SLOVA

mukózní membranózní pemfigoid • jizvící pemfigoid • autoimunitní onemocnění

SUMMARY

Salavec, M. Scarring pemphigoid

Scarring pemphigoid is a category of rare chronic autoimmune, blistering conditions affecting primarily mucous membranes, including conjunctiva and sometimes the skin as well. The mucous membranes often heal by scarring, hence the name – scarring pemphigoid.

KEY WORDS

mucous membrane pemphigoid • scarring pemphigoid • autoimmune diseases

DEFINICE

Mukózní membranózní pemfigoid (MMP), jednotka popisovaná též jako jizvící pemfigoid, představuje skupinu vzácných chronických autoimunitních puchýřnatých onemocnění s převažujícím postižením slizničních membrán včetně spojivek a příležitostně i kůže. Jsou-li přítomny kožní projevy, pak jde o výsev napjatých puchýřů a erozí, často lokalizovaných na hlavě, na krku nebo v místech traumatu. Postižení sliznic se často hojí jizvením – odtud též název jizvící pemfigoid. Onemocnění vede ke snížení visu, slepotě a k supraglotické stenóze s projevy chrapotu nebo obstrukce dýchacích cest (laryngeální a ezofageální stenóza). První mezinárodní konsenzus k mukóznímu membranóznímu pemfigoidu byl publikován v roce 2002. Klasifikace nemocných s mukózním membranózním pemfigoidem je obtížná, protože řada

dalších autoimunitních puchýřnatých dermatóz může postihovat sliznice – například bulózní pemfigoid, epidermolýsis bullosa acquisita, anti-p200 pemfigoid apod. Klinická manifestace tohoto onemocnění je též heterogenní – někdy zjišťujeme postižení oční sliznice, jindy orofaryngeální léze. Zdá se, že různosti v klinických projevech onemocnění nejsou spojovány s heterogenitou cílových antigenů.

HISTORIE

V roce 1793 Wichmann popsal asociaci bulózní dermatózy s očním postižením. Později tento stav nazval Cooper jako „pemfigus konjunktivy“. Franke v roce 1900 ve svém přehledu podtrhl vážnou prognózu visus ohrožující formy fibrotizující konjunktivitidy. V roce 1949 Civatte a Lever publikovali klinické a histopatologické charakteristiky slizničního (jizvícího) pemfigoidu, v roce 1957 byl popsán Brunstingem a Perrym u sedmi nemocných obraz benigního jizvícího pemfigoidu s lokalizací změn kožních na hlavě a krku bez postižení sliznic. V roce 1958 publikovala Etienne Marie Lortat-Jacob případ benigního slizničního postižení pod názvem „Pemphigoid dermatitis nukleuse

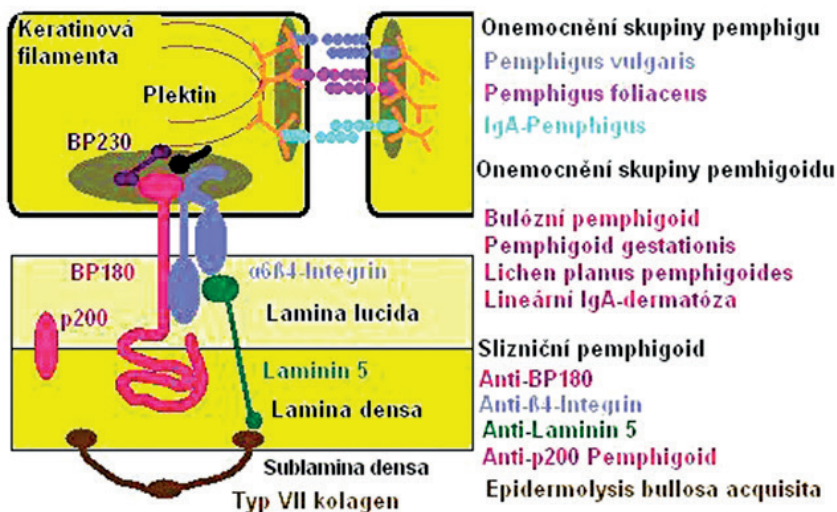
muco-muco-synéchante et atrophiante“. Šlo o jizvící pemfigoid nebo též takzvaný oční pemfigoid, jak se v té době nazýval.

EPIDEMIOLOGIE

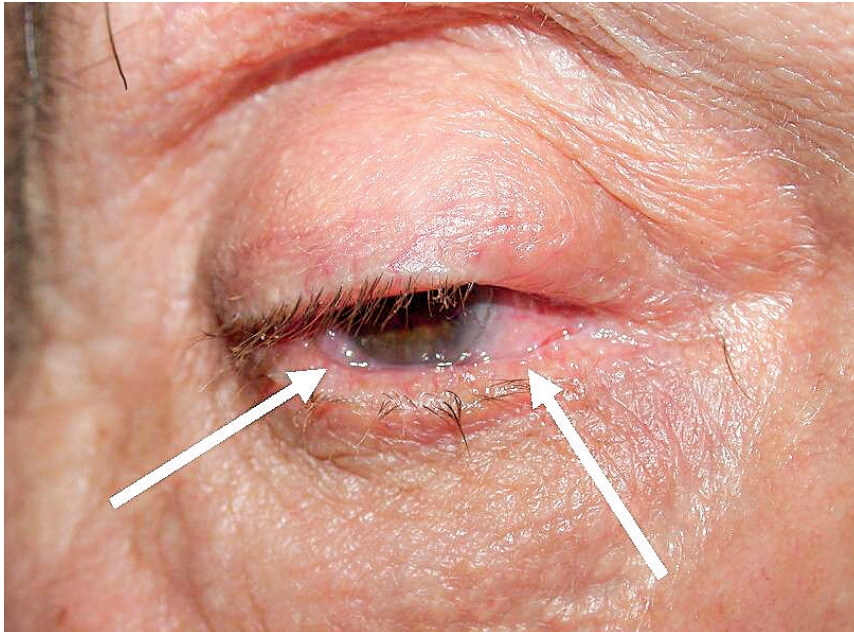
Incidence MMP je dle studií provedených ve Francii a v Německu odhadována na 2 případy / 1 milion obyvatel. MMP s čistě očním postižením se ve Spojeném království vyskytuje v méně než 1 případě / 1 milion obyvatel. U bělochů v USA je MMP spojován s HLA antigeny DQB1*0301 (HLA-DQB1*0301). Není známa rasová predilekce. Onemocnění postihuje častěji ženy v poměru 2 : 1. Většina postižených je vyššího věku, průměrný věk je udáván mezi 62–66 lety.

ETIOPATOGENEZE

Jde o autoimunitní puchýřnaté onemocnění. K vývoji protilátkové aktivity vedou, obdobně jako u jiných autoimunitních onemocnění, genetická vnímavost a faktory okolního prostředí. Protilátky typu IgG, IgA, nebo C3 a C4 jsou namířeny proti antigenům zóny bazální membrány. Depozita jsou ukládána v oblasti lamina lucida, u některých jedinců byla zjištěna i v lamina densa. Cílovými strukturami protilátkové aktivity jsou různé antigeny: an-



Obr. 1 Antigeny u MMP a dalších autoimunitních puchýřnatých onemocnění



Obr. 2 Incipientní symblefaron u MMP

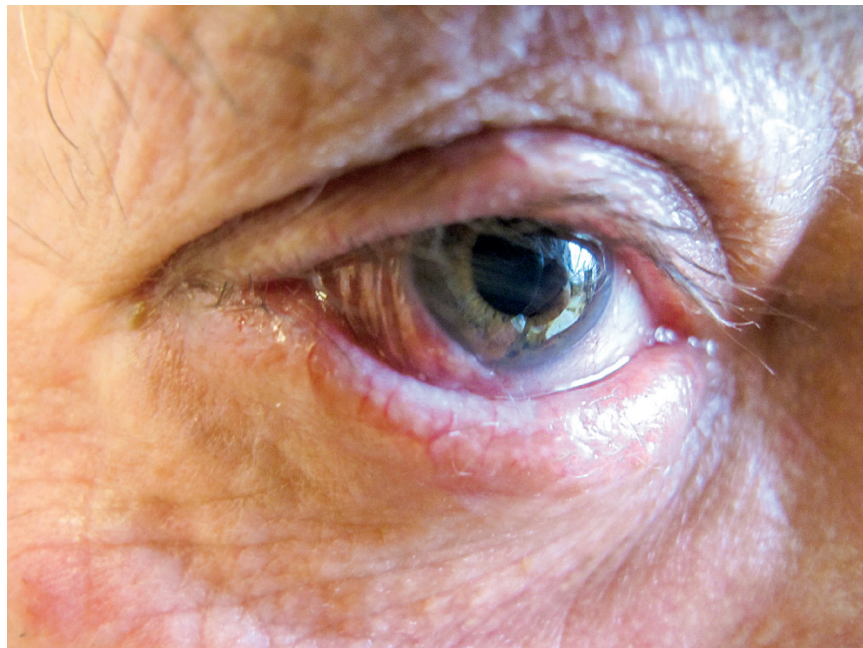
tigen bulózního pemfigoidu 1 (BP1 = BP 230) a 2 (BP2 = BP 180), laminin-332, laminin-311, kolagen typ VII, podjednotka β 4-integrin a další neidentifikované antigeny (protein 45 kDa, uncein, epiteliální proteiny o molekulární hmotnosti 168 a 120 kDa, Obr. 1). Zatímco u dílčích pacientů jsou cirkulující protilátky namířeny proti jednomu typu antigenu, mohou být protilátky ze sér různých pacientů se shodnými klinickými rysy namířeny proti různým typům autoantigenů. MMP je tedy autoimunitním puchýřnatým onemocněním s produkcí autoprotilátek IgG třídy, zvláště IgG4 (detekována mohou být i IgA). Nejdůležitější dva antigeny asociované s MMP jsou antigeny BP180 a laminin-332, tak jak již bylo popsáno; lze prokázat i řadu jiných antigenních cílů. Pacienti s MMP reagují s epitopy BP 180 rozdílnými od epitopů asociovaných s bulózním pemfigoidem a s lineární IgA bulózní dermatózou (C terminal). Nemocní s průkazem protilátek 332 vykazují v solí štěpeném substrátu kůže cirkulující autoprotilátky s vazbou na dermální stranu štěpu. V imunoelektronovém mikroskopu dochází k vazbě těchto protilátek v oblasti spodní části lamina lucida s šířením do lamina densa. Laminin-332 hraje hlavní roli v adhezi keratinocytů k dermis vazbou α 6- β 4-integrinu. Cirkulující protilátky proti lamininu-332 a antigenu BP180 mají pravděpodobně přímý efekt v indukci dermoepidermálního štěpu. Incidence HLA je zvýšena u očních forem MMP (HLA antigeny DQB1*0301). Tento haplotyp může být

důležitý v prezentaci specifických epitopů na cílových antigenech a v ovlivnění generace autoimunitní odpovědi. Precizní znalosti o iniciaci protilátkové produkce ale nejsou známy.

KLINICKÝ OBRAZ

U nemocných s MMP se typicky objevují přetrvávající bolestivé eroze slizničních membrán. Klinické manifestace závisí na

lokalizaci postižení. Většina pacientů vykazuje postižení orální sliznice včetně erozí a projevů takzvané deskvamativní gingivitidy. U nemocných s očním postižením zjišťujeme bolestivost a pocit písku v oku a ve spojivkovém vaku. Na povrchu spojivky mohou být přítomny eroze. Časné změny zahrnují keratinizaci spojivky a zkrácení fornixu. Později dochází u pacientů k vývoji entropia s následnou trichiázou. S progresivním jizvením dochází k vývoji symblefaronu (fibrózní svazky spojující bulbární a spojivkový epitel) (Obr. 2, 3), synechie (adheze duhovky k rohovce nebo k čočce) a ankyloblefaronu (fixovaný bulbus). Postižení slzných žláz a vývodů vede ke snížení produkce slz a hlenu a snížená formace slz vede k suchosti oka a k dalším traumatům. Konečným výsledkem jsou takzvané pacifikace (zakalení) a slepota. U některých pacientů s očním postižením může jít o skupinu MMP bez vývoje orofaryngeálních, kožních či jiných slizničních změn. Nemocní s čistě očním postižením tvoří specifický podtyp pacientů s MMP, liší se od klasického BP nízkou frekvencí imunoglobulinu IgG a C3 v přímé imunofluorescenci. Obvykle navíc bývají negativní při vyšetření cirkulujících protilátek nepřímou imunofluorescencí. Postižení orální sliznice bývá ve formě rekurentních bolestivých erozí. Nejčastěji jsou postiženy dásně, následně sliznice patra a bukalní sliznice. Nicméně puchýř může vzniknout kdekoli na orální sliznici. Postižení orofaryngu se projevuje chrapotem nebo dysfagií.



Obr. 3 Progrese symblefaronu u MMP



Změny v oblasti faryngu bývají spojovány se skupinou MMP s přítomností antilaminin-332 protilátek. Progredující jizvení vede až ke stenóze jícnu (vyžaduje dilatační procedury). Postižení supraglottické oblasti může vést k obstrukci dýchacích cest vyžadující tracheostomii. Postižení nosní sliznice se manifestuje jako epistaxe, vznik krust nazální sliznice. Může být postižena též oblast perianální nebo genitální krajina (klitoris, labia, glans, penis). Kožní léze vznikají přibližně u třetiny pacientů s MMP a vykazují se jako napjaté puchýřky či buly s čirým či hemorhagickým obsahem. Hojí se za zanechání jizev nebo milií. Postižení kůže může vést k alopecii. V místech puchýřů, ale i generalizovaně, může být přítomen pruritus. Kožní forma MMP s postižením hlavy a krku bez slizničního postižení je nazývána Brunstingovou-Perryho variantou lokalizovaného bulózního pemfigoidu. Nemocní jsou převážně starší jedinci mužského pohlaví a vykazují rekurentní vezikulobulózní erupce hlavy a krku hojící se atrofickými jizvami. Histologické, imunofluorescenční a imunoelektronomikroskopické nálezy jsou obdobné jako u jiných nemocných s MMP.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Vzorky k biotickému vyšetření mají být odebrány z puchýře či perilezionální tkáň přiléhající k erozi. U orálních lézí se vyhneme odběru vzorku z gingivy. Histopatologické charakteristiky onemocnění zahrnují následující položky:

- subepidermální/subepiteliální dutina puchýře,
- buněčný infiltrát z plazmatických buněk, neutrofilů a eozinofilů s lokalizací v lamina propria,
- jizvící změny lze zjistit u starších nebo rekurentních lézí.

Tyto histologické charakteristiky jsou zjišťovány i u dalších autoimunitních subepidermálních puchýřnatých chorob včetně bulózního pemfigoidu („cell-poor“ forma), epidermolysis bullosa acquisita a u lineární IgA bulózní dermatózy. Histologické charakteristiky porphyria cutanea tarda a porphyria variegata mohou též připomínat MMP.

KLASIFIKACE A VARIANTY

Vedle klasických forem MMP s postižením očí, ústní a nazální sliznice jsou s literatury známy následující pojmy:

- **Brunstingův-Perryho pemfigoid** – onemocnění je považováno za lokalizovanou formu jizvícího pemfigoidu bez

Tab. 1 Cílové antigeny u MMP

Identifikované cílové antigeny u MMP

Rozpoznané antigeny

antigen bulózního pemfigoidu 1 BP 230
antigen bulózního pemfigoidu 2 BP 180
laminin 5
laminin 6
kolagen typ VII

Nerozpoznané antigeny

168 kD epiteliální protein
120 kD epiteliální protein*
uncein

120 kD epiteliální protein popsán Sarretem et al. a Chanem et al. může ve skutečnosti být skrytý ekto-doménou antigenu BP 180

postižení sliznic nebo jednu z forem epidermolysis bullosa acquisita. Dle některých autorů by měl být klasifikován jako separátní klinická jednotka odlišná od MMP (to by platilo i pro následující formu).

- **Diseminovaný typ Provost** je typický výsev puchýřů a jizvením, projevy jsou sice diseminované, ale limitované pouze na kůži, neobjevují se na sliznicích.

PRŮBĚH

Průběh onemocnění popsán v sekci Klinický obraz, komplikace pak v sekci Prognóza.

VYŠETŘENÍ

- Rutinní laboratorní vyšetření nejsou nápomocná pro stanovení diagnózy MMP. Většina hematologických hodnot je v referenčním rozmezí, mohou být zvýšeny

následující parametry: imunoglobuliny, sedimentace erytrocytů a CRP.

- Přímá imunofluorescence (DIF) – lineární depozita autoprotilátek IgG, IgA (u 20 %) v oblasti dermoepidermální junctce.

- Imunoelektronová mikroskopie – vazba autoprotilátek především v lamina lucida.

- Cirkulující autoprotilátky u 10, maximálně 20 % nemocných v nízkých titrech (1 : 10 až 1 : 20).

- Solí štěpený substrát (salt-split-skin) – u MMP s reaktivitou na antigen BP 180 vazba na epidermální část, u MMP s reaktivitou laminin-332 vazba na dermální část.

- Imunoblot (western blot), imunoprecipitace a imunoelektronová mikroskopie – slouží k lepšímu určení cílových antigenů.

- ELISA testy za užití rekombinantních cílových antigenů – charakterizují autoprotilátkovou reaktivitu.

- CT, RTG vyšetření s kontrastem při postižení horních cest dýchacích, jícnu nebo jako součást screeningu tumoru u anti laminin-332 MMP.

Souhrn cílových antigenů podává tabulka 1.

DIAGNOSTIKA

Typický klinický obraz tak, jak byl popsán výše (postižení sliznic v různých lokalizacích a kůže).

Laboratorní vyšetření – viz popis v sekci Vyšetření.

Diagnostická kritéria v souhrnu představuje tabulka 2.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V diferenciální diagnostice MMP bychom měli pomýšlet na následující jednotky:

- Lichen planus – postihuje kůži i sliznice typickými svědivými plochými polygonálními papulkami a plaky s jemným bělavým zbarvením nebo se síťovitou strukturou. Postihuje i sliznici orální, jícnu,

Tab. 2 Diagnostická kritéria mukózního membranózního (jizvícího slizničního) pemfigoidu

Typ vyšetření	Nálezy
klinické vyšetření	eroze a ulcerace sliznic s jizvením
histologie	subepidermální štěp (puchýř) + řídký, smíšený zánětlivý leukocytární infiltrát
DIF	lineární IgG a C3 depozita v DEJ
IIF při užití salt-split-skin substrátu	vazba IgG nebo IgA autoprotilátek na epidermální i dermální straně štěpu
ELISA/imunoblot	BP 180, laminin 332, α6-β4-integrin specifické IgG/IgA autoprotilátky



vaginu, spojivky, uretru, anus a larynx. Orální forma může být jedinou lokalizací postižení asi u 20 % pacientů a manifestuje se běžně retikulárními plakami. Objevují se i atrofické, erozivní a puchýřnaté léze na bukalní sliznici, na gingivě a na jazyku.

- Stevensův-Johnsonův syndrom – jde o závažnou kožní lézi, kterým předchází horečka, malátnost, bolesti hlavy a krku, rýma, kašel a bolesti kloubů. Dochází k výsevu makul, nejprve na obličej, krku a bradě a centrální části trupu s šířením na končetiny. Slizniční léze se tvoří paralelně nebo předchází kožním lézím. Postižena je především sliznice dutiny ústní, méně často spojivky a anogenitální krajina. Edém a erytém jsou sledovány výsevem puchýřů, erozí, až mělkých ulcerací.

- Erythema multiforme – výsev typických erytematózních iris lézí symetricky na končetinách, ve dlaních a na trupu. U většiny pacientů i určitý stupeň postižení orální sliznice.

- Pemphigus vulgaris – rozsáhlé slizniční léze s bolestivými erozemi a plochými puchýři, rozsáhlé je i postižení kůže.

- Paraneoplastický pemfigus – závažné orální a spojivkové slizniční erozivní léze s šupíci se purpurovými lichenoidními papulami a plakami na kůži. Asociace s neoplazmaty (nejčastější lymfoidní malignity).

- Bulózní pemfigoid – velké napjaté puchýře na erytematózním podkladu, většinou nepostihuje slizniční membrány.

- Lineární IgA bulózní dermatóza s dominantním postižením kůže – svědící anulární papuly a puchýřky symetricky v oblasti extenzorových povrchů a na trupu. U dětí často anulární shluky puchýřků popisované jako „hrozný šperk“. U poloviny nemocných i postižení sliznic.

- Epidermolysis bullosa acquisita s dominantním postižením kůže – predominantně v oblastech kůže exponovaných traumatu, kožní fragilita, puchýře, eroze, jizvení a tvorba milíí. Mohou být postiženy i sliznice.

- Bulózní onemocnění u dialyzovaných.
- Léky indukovaná bulózní onemocnění.

TERAPIE

Cílem terapie MMP je suprese rozsáhlé tvorby puchýřů, podpora hojení a prevence jizvení. K potlačení aktivity onemocnění a minimalizaci rizika pro pacienty by měly být užity nejnižší dávky imunosupresivních léků. Onemocnění je extrémně obtížné stran terapie. I při optimální kontrole onemocnění může docházet k vývoji dalších puchýřků. Rizika a benefity terapie

musí být zhodnoceny individuálně u každého pacienta.

Každodenní čištění, kompresivní terapie a aplikace lokálních přípravků na rány typu erozí podporuje hojení. Cílem hojení ran je minimalizace traumatu okolní kůže a jizvení.

U mírných lokalizovaných forem MMP vystačíme s lokálně aplikovanými kortikoidy (na sliznice vhodné přípravky typu orabase, toho času žel v České republice nedostupné). Lze aplikovat i kortikoidy intraleziálně 1x týdně až 1x za 2 týdny. U onemocnění s rozsáhlým postižením a progresivním jizvením je nutné zavedení systémové terapie prednisonem (snížení kapilární permeability a suprese aktivity polymorfonukleárních, dávky 1-1,5 mg/kg/den) a/nebo kortikoidy spořicími imunosupresivní, jako jsou cyklofosfamid (dávky 1-2 mg/kg/den), azathioprin (inhibice syntézy DNA, RNA a proteinů, snížení proliferace imunitních buněk ústí v pokles autoimunní aktivity, dávky 1-2 mg/kg/den, nutný monitoring aktivity thio-puryl metyltransferázy), cyklosporin nebo mykofenolát mofetil. Některé randomizované kontrolní studie prokázaly nejlepší odpověď na cyklofosfamid, zatímco mírné až středně závažné formy vykazovaly efekt při léčbě dapsonem. U refrakterních případů byl indikován i rituximab (anti-CD20) a v retrospektivní studii 24 pacientů vykazovalo příznivou odpověď 100 % pacientů ve srovnání se 40 % pacientů léčených konvenčním způsobem.

Dapson je lékem volby u očních forem MMP a vykazuje často příznivou odpověď i u orálních forem MMP (50-200 mg/den). Jde o baktericidní a bakteriostatický přípravek proti mykobakteriím. Mechanismus účinku je obdobný sulfonamidům, kde kompetitivní antagonisté PABA (kyselina paraaminobenzoová) brání formaci kyseliny listové, a inhibují tak bakteriální růst. Terapeutický úspěch byl prokázán také při podání imunoglobulinu i. v. (vazba a neutralizace patogenních autoprotilátek, náklady a dostupnost limitují užití pro rezistentní a závažné bulózní choroby v adjuvantní terapii nebo užití jako monoterapie u nemocných s kontraindikacemi imunosupresivní léčby).

Mitomycin aplikovaný subkonjunktiválně vykazoval efekt v redukci slizniční fibrózy. Indukuje obdobně jako fluorouracil na dávce závislou inhibici proliferace fibroblastů *in vitro* a *in vivo*, přispívá tedy k prevenci očního progresivního jizvení.

U některých nemocných jsou nutné chirurgické intervence ke zlepšení funkčních schopností nebo k prevenci dalšího postupu choroby. Tyto intervence jsou zaměře-

ny na následky chronického jizvení. Jde o ablaci zarůstajících řas bránící dalšímu poškození a procedury uvolňující entropium. Transfer epitelálních kmenových buněk vedl ke zlepšení visu u nemocných s oční formou MMP. Před a bezprostředně po chirurgickém zákroku je třeba věnovat péči kontrole závažných komponenty onemocnění. Postižení horních dýchacích cest může vyžadovat tracheostomii a obstrukce jícnu pak může vyžadovat dilatační procedury.

I když není dietní restrikce nezbytná, doporučuje se při postižení ústní dutiny vyhnout se potravinám kyselého charakteru (rajčata, pomerančový džus) a tuhým potravinám, které mohou mechanicky traumatizovat orální epitel (bramborové lupínky, ořechy, syrová zelenina, nekrájené ovoce).

U pacientů se systémovou orální terapií prednisonem je potřeba dostatečné množství kalcia a vitamínu D (u nemocných bez anamnézy nefrolitiázy 1,5 g denně a denní minimum vitamínu D je 800 IU mezinárodních jednotek/den).

Terapie MMP vyžaduje koordinovaný týmový přístup. Specifické konzultace se řídí fenotypem onemocnění a postiženým orgánem. Je nutná kooperace dermatologů s internisty, oftalmology, ORL lékaři a stomatology. Namístě ale může být i kooperace s gynekology, gastroenterology a endokrinology (profylaxe osteoporózy). Pacienty je třeba podpořit k vedení pokud možno normálního života. Nicméně kožní i slizniční puchýřnaté změny mohou být indukované traumatem. Dentální náhrady, kontaktní čočky mohou exacerbovat slizniční onemocnění. Minimalizace aktivit typu kontaktních sportů může prospět, na druhé straně plavání či cvičení ve vodě může pacientům pomoci v hojení lézí.

PROGNÓZA

Onemocnění je spojováno s řadou komplikací – viz již výše v textu. Pro shrnutí uvádíme nejčastější komplikace v přehledu:

- jizvení rohovky a spojivky, trichiáza, rohovkové epitelální defekty, sterilní a infekční ulcerace a jizvení, keratinizace rohovky, zkrácení fornixu, synechie, symblefaron, ankyloblefaron, redukce produkce slz, glaukom, ztráta visu až slepota,
- kožní slizniční membrány – gingivitidy, sekundární infekce, výsev kožních puchýřů s jizvením a tvorbou milíí,
- anogenitální krajina – srůsty labií, vaginální a uretrální stenóza, fimóza, konstrikce análního kanálu
- nasopharynx – chrapot, ztráta hlasu, stenóza,



● esophagus – dysfagie, striktury, stenózy. Extenzivní studie zabývající se dlouhodobou prognózou pacientů s MMP nebyly provedeny. Jde o chronické progredující onemocnění špatně odpovídající na terapii. U některých nemocných může dojít k dlouhodobé remisi. Onemocnění je charakterizováno intermitentními exacerbacemi a změnou aktivity onemocnění. Individuální puchýřnaté léze mohou svědčit, následné eroze jsou často bolestivé. Podle lokalizace postižení dochází k závažným komplikacím – viz výše. Tyto komplikace jsou často rezistentní na terapii. Studie 35 nemocných s anti laminin-332 MMP naznačila zvýšené riziko malignit srovnatelné s dospělými jedinci s dermatomyozitidou. Toto riziko je obzvláště vysoké v prvním roce onemocnění. Nemocní musí být poučeni o chronické povaze nemoci a na místě je nápomoc v identifikaci faktorů, které mohou zvýšit aktivitu onemocnění.

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

Literatura

- AMBER, KT., BLOOM, R., HERTL, M.** A systematic review with pooled analysis of clinical presentation and immunodiagnostic testing in mucous membrane pemphigoid: association of anti-laminin-332 IgG with oropharyngeal involvement and the usefulness of ELISA. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 1, p. 72–77.
- HEILIGENHAUS, A., BONSMANN, G., HEINZ, C., SCHNEIDER, S., ZIERHUT, M., BEHRENS-BAUMANN, W.** Diagnostic and therapeutic recommendations for mucous membrane pemphigoid of the eye. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2005, 222, p. 689–703
- CHAN, LS., AHMED, AR., ANHALT, GJ., et al.** The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*, 2002, 138, p. 370–379.
- LAZAROVA, Z., YANCEY, K.** Cicatricial pemphigo-

id: immunopathogenesis and treatment. Derm Ther, 2002, 15, p. 382–388.

MALEY, A., WARREN, M., HABERMAN, I., et al. Rituximab combined with conventional therapy versus conventional therapy alone for the treatment of mucous membrane pemphigoid (MMP). *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74, p. 835–840.

ROBIN, H., HOANG-XUAN, T. *Fibrosing Conjunctivitis. Chapter 4. Ento Key Fastest Otolaryngology & Ophthalmology Insight Engine* [Internet]. Dostupné z: <https://entokey.com/fibrosing-conjunctivitis/>.

SCULLY, C., CARROZZO, M., GANDOLFO, S., et al. Update on mucous membrane pemphigoid: a heterogeneous immune-mediated subepithelial blistering entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999, 88, p. 56–68.

TAVAKOLPOUR, S. The role of intravenous immunoglobulin in treatment of mucous membrane pemphigoid: A review of literature. *J Res Med Sci*, 2016, 21, p. 37.

VALDEBRAN, M. Cicatricial (Mucous Membrane) Pemphigoid [Internet]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1062534-overview>.

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.
e-mail: salavecm@post.cz

Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

DUPIXENT®

(dupilumab)

Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých pacientů, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii.¹

Zkrácená informace o přípravku:

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

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Léčivá látka: Dupilumab. **Indikace:** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých pacientů, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání:** Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě atopické dermatitidy. **Dávkování:** Doporučená iniciační dávka přípravku Dupixent u dospělých pacientů je 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. Přípravek Dupixent lze používat s topickými kortikosteroidy nebo bez nich. Mohou být použity také topické inhibitory kalcineurinu, které by však měly být vyhrazeny pouze pro problémové oblasti, jako jsou obličej, krk, intertriginózní oblast a oblast genitálií. U pacientů, u nichž nebyla po 16 týdnech léčby zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit přerušení léčby. U starších pacientů se nedoporučuje úprava dávkování. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost přípravku Dupixent u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. **Způsob podání:** Subkutánní podání. Přípravek Dupixent se podává subkutánní injekcí do stehna nebo do břišní krajiny, s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku. Doporučuje se střídání místa vpichu při každé injekci. Přípravek Dupixent nesmí být aplikován do citlivé nebo poškozené kůže a do oblastí kůže s přítomností modřin nebo žil. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Dohledatelnost:** Název a číslo šarže podávaného biologického přípravku musí být pečlivě zaznamenány, aby bylo možné je následně dohledat. **Hypersenzitivita:** Pokud dojde k systémové hypersenzitivní reakci (okamžitě nebo opožděně), musí být podávání přípravku Dupixent okamžitě přerušeno a musí být zahájena příslušná léčba. **Parazitární infekce (helminthózy):** Pacienti se známými parazitárními infekcemi byli vyloučeni z účasti v klinických studiích. Přípravek Dupixent může ovlivňovat imunitní odpověď proti parazitárním infekcím tím, že inhibuje signální dráhu IL-4 / IL-13. Pacienti s již existujícími parazitárními infekcemi mají být léčeni ještě před zahájením léčby přípravkem Dupixent a neregují na antiparazitární léčbu, musí být léčba přípravkem Dupixent přerušena, dokud infekce neodezní. **Příhody související s konjunktivitidou:** Pacienti léčení přípravkem Dupixent, u nichž dojde k rozvoji konjunktivitidy přetrvávající i po standardní léčbě, by měli podstoupit oftalmologické vyšetření. **Komorbidní astma:** Bezpečnost a účinnost přípravku Dupixent při léčbě astmatu nebyla stanovena. Pacienti s komorbidním výskytom astmatu nemají upravovat nebo přerušovat léčbu astmatu bez konzultace s lékařem. Pacienti s komorbidním astmatem mají být pečlivě sledováni po vysazení přípravku Dupixent. **Interakce:** V klinické studii u pacientů s AD byly hodnoceny účinky dupilumabu na FK substrátů CYP. Údaje shromážděné v této studii neprokázaly klinicky významné účinky dupilumabu na aktivitu CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP2C9. Bezpečnost a účinnost přípravku Dupixent při současném podání s živými vakcínami nebyla studována. Pacienti užívající přípravek Dupixent proto mohou být souběžně očkováni inaktivovanou nebo neživou vakcínou. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** Údaje o podávání dupilumabu těhotným ženám jsou omezené. Přípravek Dupixent lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod. **Kojení:** Není známo, zda se dupilumab vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda je systémově absorbován po perorálním podání. Je třeba rozhodnout, zda je vhodné přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Dupixent s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu. **Fertilita:** Studie na zvířatech neprokázaly zhoršení fertility. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Dupixent nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** reakce v místě vpichu injekce. **Časté:** alergická konjunktivitida, orální herpes simplex, eosinofilie, bolest hlavy, svědění očí, blefaritida. **Předávkování:** Pro předávkování přípravkem Dupixent neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování sledujte pacienta na všechny příznaky a projevy nežádoucích účinků a okamžitě zahajte vhodnou symptomatickou léčbu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Chránit před mrazem, uchovávat v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 2 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce. Balení 1 předplněná injekční stříkačka, 2 předplněné injekční stříkačky, vícečetné balení obsahující 3 předplněné injekční stříkačky (3 balení po 1), nebo vícečetné balení obsahující 6 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2). **Registrační čísla:** EU/1/17/1229/001-008. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis groupe: 54, rue la Boétie, 75008 Paris, Francie. **Datum poslední revize textu:** 16. 1. 2018. **Přípravek bude vydáván pouze na lékařský předpis.** Léčivý přípravek Dupixent dosud není dostupný na trhu v České republice. **Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku.**

Další informace jsou k dispozici na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.cz.

Reference:

1. SPC Dupixent.

Datum přípravy materiálu: duben 2018.

Určeno pro odbornou veřejnost.

GZCS.DUPL18.04.0079

DUPIXENT®
(dupilumab)

SANOFI GENZYME



Získaná bulózní epidermolýza – epidermolysis bullosa acquisita

Salavec M.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 4, s. 244–248

SOUHRN

Epidermolysis bullosa acquisita je chronické autoimunitní puchýřnaté onemocnění s postižením kůže a sliznic. Je charakterizována produkcí IgG autoprotilátek namířených proti nekolagenní doméně kolagenu typu VII. Pravděpodobná je genetická predispozice onemocnění. Průběh je většinou pozvolný a klinicky se manifestuje nejčastěji tvorbou puchýřků, jizev a milíí, zejména v oblastech náchylných k traumatu. Terapeuticky se využívají systémové kortikoidy, protizánětlivé léky a imunosupresiva.

KLÍČOVÁ SLOVA

epidermolysis bullosa acquisita • IgG autoprotilátky • kortikoidy

SUMMARY

Salavec, M. *Acquired bullous epidermolysis – epidermolysis bullosa acquisita*

Epidermolysis bullosa acquisita is a chronic autoimmune blistering disease affecting the skin and mucous membranes. It is characterised by production of IgG auto-antibodies aimed against non-collagen type VII collagen domain. A genetic predisposition is likely. The course of the disease is typically gradual and clinically manifests with blisters, scars and milia, especially in areas susceptible to physical trauma. Therapy includes systemic corticosteroids, anti-inflammatory drugs and immunosuppressives.

KEY WORDS

epidermolysis bullosa acquisita • IgG auto-antibodies • corticoids

DEFINICE

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) je chronické autoimunitní puchýřnaté onemocnění s postižením kůže a sliznic. Autoimunitní aktivita vede k produkci autoprotilátek namířených proti kolagenu

typu VII – hlavní komponentě kotvících fibril spojujících bazální membránu s dermis. Klasické příznaky onemocnění se manifestují jako výsevy puchýřků, mírně závažné postižení sliznic a hojení za vzniku jizev primárně v lokalizacích se sklonem k traumatu. U další rozdílné závažnější formy onemocnění pak zjišťujeme generalizovaný výsev puchýřků a bul primárně v oblasti trupu a flexorů. V humánní populaci se jedná o onemocnění vzácné, u zvířat nebylo – s výjimkou psů – literárně dokumentováno. U králíků jsou IgG autoprotilátky namířeny též proti nekolagenní doméně NC1 kolagenu typu VII (je z 80 % homologická v sekvencích aminokyselin s humánní NC1 doménou).

HISTORIE

Epidermolysis bullosa acquisita byla poprvé popsána v roce 1895 G. T. Elliottem na dvou kazuistických případech v USA a byla označena Kahlitzem adjektivem „acquired“ (jako epidermolysis bullosa acquisita) na základě velkých klinických shodných symptomů s genetickým postižením dětí ve formě dystrofické epidermolysis bullosa. První sumarizaci literatury provedli Wise a Lautman v roce 1915 spolu s popisem kožních změn u jednotky, kterou označili jako epidermolysis bullosa dystrophica s pozdním nástupem. Mnoho do této doby popsaných případů jako EBA byla ve skutečnosti jiná onemocnění, např. porphyria cutanea tarda, pemfigus nebo pemfigoid. V roce 1941 publikovali Hundley a Smith kazuistiku EBA u 75letého jedince s dvacetiletou anamnézou puchýřů nad klouby indukovaných traumatem a dystrofií nehtových plotének. Turner a Obermayer, dále i Brunsting a Mason rozpoznali obdobnosti EBA a získané formy porfyrie. V roce 1971 publikovali Roenigk se spol. přehledový článek s revizí celosvětově publikovaných dat, popsali tři nové případy a položili základ k prvním diagnostickým kritériím EBA. Popis kotvících fibril jako struktur spojujících epidermis a zónu bazální mem-

brány s dermis je datován do roku 1975 (Briggaman a Wheeler).

EPIDEMIOLOGIE

Epidermolysis bullosa acquisita je vzácným onemocněním, incidence je udávána v počtu 0, 26 % případů/1 milion obyvatel. Celkově tvoří asi 5 % puchýřnatých dermatóz. Údaje o rasové distribuci stejně jako o postižení pohlaví nejsou známy. Onemocnění se manifestuje v jakémkoli věku, častější výskyt ale pozorujeme ve věku starším. Na druhé straně byly literárně publikovány i případy postižení dětí.

ETIOPATOGENEZE

Epidermolysis bullosa acquisita je charakterizována produkcí IgG autoprotilátek namířených proti nekolagenní doméně kolagenu typu VII (hlavní složka kotvících fibril spojujících bazální membránu se strukturou dermis).

Některá zjištění předpokládají genetickou predispozici onemocnění. V literatuře byly popsány případy vícečetného postižení EBA v rámci jedné rodiny. U Afroameričanů s EBA byla zjištěna asociace s HLA-DRB1. Tito pacienti však vykázali atypický klinický obraz onemocnění. U černochů na jihovýchodě USA byla zjištěna asociace s HLA-DR2. Následné větší studie však neprokázaly signifikantní asociaci s HLA alelami u bělošské populace v USA.

Po vazbě autoprotilátek dochází k dermo-epidermální separaci. Podle variací protilátkové odpovědi existují podskupiny pacientů – buď zjišťujeme IgG autoprotilátky s vazbou na centrální, trojitě stočenou kolagenní (označena jako NC2) doménu kolagenu typu VII, nebo spíše IgA než IgG typ protilátkové odpovědi (mírné formy závažnosti onemocnění) s vazbou na kolagen typu VII. NC2 doména zprostředkuje za experimentálních podmínek antiparalelní formaci dimerů. Takto, se zacílením autoprotilátek na NC2 doménu, může dojít k destabilizaci kotvících



fibril interferencí s antiparalelní tvorbou dimerů, což vyústí v dermo-epidermální ztrátu adheze. Specifické IgG autoproti-látky proti kotvícím fibrilám (typ kolagenu VII) bazální membrány mají heterogenní subtřídy a složení z lehkých řetězců, jejich kapacita aktivace komplementu nekoreluje se zánětlivým fenotypem. Tyto protilátky oslabují pevnost zóny bazální membrány a vedou k manifestaci kožní fragility a traumaty indukované tvorbě puchýřů.

K pochopení patogenní role protilátek proti kolagenu typu VII a patogenese epidermolysis bullosa acquisita přispěly četné myší zvířecí modely. První studie prokázaly, že králíci protilátky proti myšimu kolagenu typu VII byly, stejně jako králíci protilátky lidskému rekombinantnímu proteinu kolagenu typu VII, schopny indukovat tvorbu puchýřů u myší. V poslední době se též prokázalo, že purifikované („affinity-purified“) autoproti-látky proti kolagenu typu VII nemocných s EBA indukují tvorbu puchýřků u kmene dospělých holých myší (SKH1), což dále potvrdilo patogenní roli autoprotilátek proti kolagenu typu VII. Selhání králíčích protilátek proti myšimu kolagenu typu VII v indukci tvorby puchýřků u C5 deficitních myší podporuje roli aktivace komplementu v patogenese onemocnění.

Indukce aktivního modelu autoimunity proti kolagenu typu VII u kmene holých myší (SKH1) odhalilo, že regulační T-buňky (identifikované pro svou schopnost inhibice vývoje autoimunitního procesu) neinhibují vývoj protilátek proti vlastním myším proteinům kolagenu typu VII.

Imunizace kolagenem typu VII u holých SJL myší bez thymu neindukovalo autoimunitní odpověď, zatímco replce T buněk od myší (wild-type) imunizovaných kolagenem typ VII myším s thymem prokázal produkci autoprotilátek s vývojem fenotypu puchýřnatého onemocnění. Takto tedy byla role T buněk v indukci EBA prokázána. Navíc fakt, že EBA odpovídá na léčbu rituximabem (anti CD20) podporuje i roli B buněk v patogenese onemocnění.

KLINICKÝ OBRAZ

Klinicky se EBA manifestuje nejčastěji tvorbou puchýřků, jizev a milíí, zejména v oblastech náchylných k traumatu. Nezářlivé nebo mírně zářlivé projevy jsou nejčastější manifestací EBA. Typické jsou výsevy napjatých puchýřků, bul a vznik erozí nad extenzory rukou, v oblasti loketních krajín, kolen a kotníků. Obsah puchýřků může být hemoragický. Krypta puchýřů na sliznicích velmi brzy praská

a objevují se eroze. Při hojení vznikají jizvy a milie. Objevují se dystrofie nehtů a jizvící alopecie. Klinicky tyto formy připomínají porphyria cutanea tarda (PCT) u starších jedinců nebo epidermolysis bullosa dystrophica (genetický základ onemocnění) při postižení pacientů dětského věku.

Podskupina pacientů ale vykazuje fenotyp generalizovaných zánětlivých puchýřů. Generalizovaná zánětlivá forma EBA je jako další forma onemocnění typická napjatými puchýřky a bulami, které nejsou lokalizovány v trauma-exponovaných oblastech. U některých nemocných se objevují i erytémy, urtikariální plaky a generalizovaný pruritus. Zánětlivé formy se hojí minimálním jizvením, i tvorba milíí je podstatně menší. U některých pacientů s generalizací projevů je nástup onemocnění rychlejší s charakteristickými zánětlivými projevy a rychlou progresí. U těchto nemocných puchýře vznikají jak v trauma-exponovaných, tak dalších okrajích kůže. Klinicky tento typ připomíná bulózní pemfigoid nebo IgA lineární bulózní dermatózu.

Třetí, dlouhodobě zvažovanou variantou EBA bylo označováno onemocnění s převážným postižením sliznic, hojící se signifikantním jizvením a vznikem řady dysfunkcí. U nemocných s převahou slizničního postižení dochází k výsevu puchýřů a jizvení v dutině ústní, na spojivkách, v krajině genitálu, k omezení visu, dysfagickým obtížím a k malnutrici. Klinický obraz těchto nemocných ale nelze odlišit od mukózního membranózního pemfigoidu, identifikace autoantigenů nemůže sama o sobě diagnózu mukózního membranózního pemfigoidu (autoproti-látky jsou namířeny proti komponentám kožní bazální membrány) vyloučit nebo potvrdit, podskupinu nemocných bylo tedy doporučeno do kategorie mukózního membranózního pemfigoidu (konsenzus mezinárodní skupiny expertů) zahrnout.

Byly popsány i formy s převahou postižení kůže hlavy a krku při minimálním postižení sliznic. Ty jsou klinicky velmi obdobné Brunsting-Perryho variantě mukózního membranózního (jizvící slizniční) pemfigoidu, a nelze je tak jednoznačně řadit k EBA. U většiny pacientů EBA je vývoj onemocnění pozvolný. Charakter onemocnění vede ke kožní fragilitě a jizvení vede k restrikci mobility v oblasti kůže nad extenzory končetin.

U pacientů s EBA můžeme v řadě případů diagnostikovat symptomy zářlivého onemocnění střev (IBD – inflammatorny bowel disease). EBA je často asociována s Crohnovou chorobou – kolagen VII je exprimován v oblasti intestinální bazální

membrány. U Crohnovy choroby byly zjištěny cirkulující IgG protilátky namířené proti NCI doméně i bez klinických symptomů EBA. Přítomnost těchto autoprotilátek může představovat preklinický fenomén EBA indukovaný expozicí intestinálního kolagenu VII autoreaktivním lymfocytům (šíření epitopů zánětlivým procesem ve střevě).

U některých nemocných s EBA a dále u jedinců s diagnózou bulózního systémového lupus erythematoses (BSLE, bullous systemic lupus erythematosus) byly vedle protilátek proti kolagenu typu VII popsány i cirkulující protilátky proti dalším složkám bazální membrány, jako např. proti antigenům bulózního pemfigoidu, lamininu-5 a -6. Tato fakta dále podporují roli šíření antigenních epitopů.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

V histopatologickém vyšetření vzorku (pokud možno celého puchýře) zjišťujeme subepidermálně lokalizovaný puchýř s smíšeným zánětlivým infiltrátem v koriu.

KLASIFIKACE A VARIANTY

Z hlediska současných poznatků lze tuto klinickou jednotku rozdělit do dvou forem:

- forma s nezářlivými nebo mírně zářlivými projevy – nejčastější manifestace,
- generalizovaná zánětlivá forma.

PRŮBĚH A KOMPLIKACE

U většiny pacientů s EBA je vývoj onemocnění pozvolný. Charakter onemocnění vede ke kožní fragilitě, jizvení a restrikci mobility v oblasti kůže nad extenzory končetin. Přirozeným důsledkem otevřených ran a erozí v imunosuprimovaném terénu jsou infekce. Na základě chronického zářlivého procesu a imunosuprese navozené terapií se mohou objevit maligní transformace. Některé typy léčiv mohou vést také k supresi kostní dřene. Terapie dětských pacientů může vyústit v retardaci růstu. Systémové komplikace navozené kortikoidní terapií EBA prednisolem zahrnují adrenální insuficienci, osteoporózu a kataraktu. Tvorba jizev nad extenzorovými plochami i vlastní chronický zářlivý proces významně omezují denní aktivity postižených jedinců. Jizvící charakter onemocnění vede k destrukcím nehtových plotének a ztrátám vlasů. Postižení orofaryngeální sliznice může vést k manifestaci onemocnění periodontu, vzniku orálních slizničních erozí a striktur jícnu, tento



stav nepříznivě ovlivňuje příjem potravy. Stenózy supraglotické krajiny vedou k ovlivnění funkce dýchacích cest. Oční postižení obturujez nazolakrimální vývody, objevuje se jizvení spojivek a slepota.

VYŠETŘENÍ

Vedle histologického vyšetření s barvením hematoxylinem-eosinem se v diagnostice využívají imunohistochemické techniky. V přímé imunofluorescenci (DIF, direct immunofluorescence) jsou typická lineární depozita IgG (méně často IgM, IgA) a C3 (též méně často) v oblasti zóny bazální membrány. Profil depozit má tvar vroubkovaného písmene „u“, zatímco vroubkovaný profil ve tvaru písmene „n“ je typický pro bulózní pemfigoid.

Přínosem pro korektní diagnostiku je i užití nepřímé imunofluorescence včetně užití solí štěpených technik s určením vazebného místa IgG depozit – viz diagnostika v bodech níže.

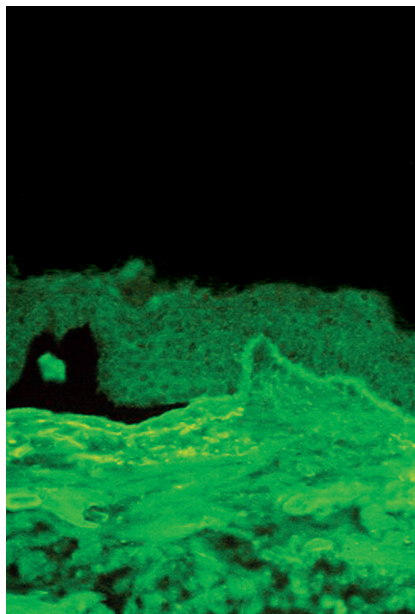
Další metody určení správné diagnózy jsou shrnuty v části diagnostika v bodech.

DIAGNOSTIKA V BODECH

Důležité je správné určení diagnózy před zahájením terapie, která vyžaduje dlouhodobé systémové užití kortikoidů a dalších imunopresiv s možností manifestace závažných nežádoucích účinků. Jejich monitoring a prevence jsou naprosto nezbytné. Při manifestaci onemocnění v dětském věku může dojít k záměně onemocnění za geneticky podmíněnou formu epidermolysis bullosa dystrophica. V těchto případech časné manifestace je nutné vyšetření přímou imunofluorescencí. V případě gastrointestinálních symptomů se doporučuje diagnostické zhodnocení k vyloučení závažných střevních onemocnění (IBD, inflammatory bowel disease). EBA je ovšem též asociována s některými interními malignitami.

Stanovení diagnózy je možné na základě následujících parametrů:

- anamnéza;
- klinický obraz – viz výše;
- histopatologické vyšetření – viz výše;
- přímá imunofluorescence (DIF, direct immunofluorescence) – normálně vyhlížející perilezionální tkáň, viz výše;
- imunofluorescenční vyšetření metodami nepřímé imunofluorescence (IIF, indirect immunofluorescence – průkaz lineárních depozit IgG v zóně bazální membrány) včetně využití solí štěpeného kožního substrátu (v nepřímé imunofluorescenci): průkaz cirkulujících protilátek IgG na dermální straně štěpu (Obr. 1, 2)



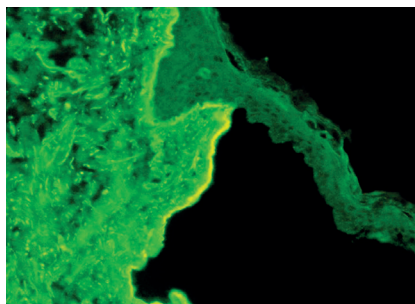
Obr. 1 EBA, soli štěpený vzorek, depozita IgG na dermální straně štěpu (autor: M. Salavec)

(stejný obraz nacházíme ale i bulózního SLE, jizvicího pemfigoidu epiligrinového typu s protilátkami proti lamininu-5 a lamininu-6, u anti-p105 pemfigoidu s protilátkami proti proteinu 105 kD ve spodní části lamina lucida);

● imunoelektronová mikroskopie přímá i nepřímá: detekce vazebných míst protilátek, ultrastrukturní lokalizace protilátek *in vivo* v oblasti lamina densa a v sublamina densa, na rozdíl od bulózního pemfigoidu v hemidezmosomech a v horní lamina lucida;

● imunoblotting: identifikace antigenů BMZ IgG protilátkami; detekuje denaturovaný protein bazální membrány 290 kD, globulární část alfa řetězce 145 kD kolagenu typu VII;

● ELISA testy: využití rekombinantního nedenaturovaného typu kolagenu VII, citlivější a specifitější metoda než imunoblotting;



Obr. 2 EBA, soli štěpený vzorek, depozita IgG na dermální straně štěpu (autor: M. Salavec)

● imunoprecipitace: průkaz specifických antigenů BMZ rozpoznávaných cirkulujícími IgG protilátkami; detekuje 290 kD protein z kultivovaných keratinocytů nebo fibroblastů;

● tzv. „immunomapping“ kolagenu typu IV – napomáhá odlišení EBA od bulózního pemfigoidu (BP, bullous pemphigoid) a mukózního membranózního pemfigoidu epiligrinového typu (AACP, anti-epiligrin cicatricial pemphigoid). Kolagen typu IV je hlavní složkou lamina densa a barvení vytyčí oblast zóny bazální membrány – pozitivní barvení kolagenu typu IV v krytbě puchýřů předpokládá přítomnost protilátek proti epitopům pod lamina densa, jak je popisováno u EBA. Při srovnání detekce kolagenu typu IV u BP a AACP zjišťujeme jeho lokalizaci na spodině puchýře. Tato metoda je citlivější než metoda nepřímé imunofluorescence.

Diagnostická kritéria onemocnění shrnuje tabulka 1.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit následující klinické jednotky:

- bulózní pemfigoid,
- jizvicí pemfigoid,
- lineární IgA bulózní dermatóza,
- bulózní SLE,
- porphyria cutanea tarda,
- kongenitální epidermolysis bullosa dystrophica.

TERAPIE

Cílem terapie je snížení rizika tvorby nových puchýřů, podpora hojení a prevence jizvicích procesů i jejich následků. Nemocní s EBA většinou vyžadují systémovou terapii kortikoidy p. o., protizánětlivými léky a imunopresivy. V rámci plánování dlouhodobé systémové terapie kortikoidy je důležité nasazení kalcia, vitaminu D a event. i bisfosfonátů pro prevenci kortikoidy indukované osteoporózy. Indikovány tedy jsou:

- Kortikoidy (úprava zvýšené cévní permeability a potlačení aktivity polymorfonukleárních buněk a lymfocytů, zejm. u zánětlivých forem) systémově; dávky prednisonu 0,5–1,5 mg/kg/den p. o. následným snížením. Nicméně účinek systémově podávaných steroidů není příliš efektivní.
- Další kortikoidy-šetřící imunopresiva: mykofenolát mofetil (MMF), azathioprin v dávkách 1–2 mg/kg/den p. o. v kombinaci s kortikoidy.
- Sulfony v dávkách od 50 do 300 mg/den (dapson) v monoterapii i v kombinaci s kortikoidy.



Tab. 1 Diagnostická kritéria

Diagnostická kritéria epidermolysis bullosa acquisita (EBA)	
Typ vyšetření	Nálezy
klinické vyšetření	nezánětlivá forma: kožní a slizniční fragilita, traumatem indukované puchýře v predilekcích, jizvení, kožní atrofie, tvorba milii zánětlivá forma: bulózní pemphigoid-like generalizované erupce napjatých puchýřů na erytematózním podkladu
histologie	subepidermální štěp (puchýř) + neutrofilní nebo mírný zánětlivý infiltrát
DIF	lineární depozita IgG a IgA v DEJ
IIF při užití salt-split-skin substrátu	lineární depozita na dermální straně štěpu DEJ
ELISA/Imunoblot	kolagen VII-specifický IgG nebo IgA

● Kolchicin – podávání v dávkách 0,5–2,9 mg/kg/den v monoterapii nebo kombinaci s dalšími typy terapie může vést k remisi onemocnění. Častým nežádoucím účinkem této léčby je průjem.

● Fotoferéza (psoraleny a extrakorporální ozáření UVA senzibilizovaných leukocytů; fotoinaktivované buňky jsou reinfundovány pacientovi) v sérii 3–6 cyklů (ojedinelé indikace).

● I. v. imunoglobuliny v dávce 2 g/kg/cykklus, 23 cyklů do 39 měsíců léčby; průkaz delší remise u pacientů neodpovídajících na standardní terapii.

● Biologická terapie (řada publikací od roku 2006, monoklonální protilátka anti-CD20, rituximab, Mabthera) v dávkách 375 mg/m² tělesného povrchu i. v. po čtyři následující týdny s následným podáním 1krát měsíčně po další čtyři měsíce.

● Cílem dalšího výzkumu je cílově specifická imunomodulační terapie.

● V terapeutických opatřeních je také nutná důkladná anamnéza gastrointestinálních obtíží (asociace se zánětlivými onemocněními střeva, doporučení eliminace tuhé stravy a jídel s vysokým obsahem kyselých látek).

● Velmi žádoucí je zajištění spolupráce stomatologů a oftalmologů (riziko vývoje katarakt při kortikoidní terapii).

● Doporučuje se eliminace aktivit vedoucích k traumatům kožního povrchu, užívání ochranných pomůcek zejména k ochraně extenzorových kožních povrchů.

● U nemocných s postižením sliznice dutiny ústní je důležitá eliminace tuhé a dráždivé stravy s vysokým obsahem kyselých složek (rajčata, pomerančové džusy). Příjem této stravy může vyústit v traumatizaci sliznice a podpořit i vznik nových projevů.

● Doporučuje se důkladná, ale citlivě prováděná hygiena ústní dutiny.

PREVENCE

V prevenci nežádoucích změn se uplatňují pravidla shrnutá v závěru sekce terapie. Koordinace péče ošetřujícího lékaře je důležitá při monitoringu nežádoucích účinků léčby a celkového zdravotního stavu pacienta. Ve stadiu aktivního onemocnění by měli být pacienti kontrolováni 1krát měsíčně, v remisích až pouze 1krát ročně.

PROGNÓZA

Prognóza *quad vitam* je dobrá. Při vhodné terapii a péči se nemocní dožívají věku srovnatelného s normální populací. Jde o jednotku se střídáním remisí a exacerbací. Mortalita jako přímý důsledek onemocnění je vzácná. Naproti tomu je nutné konstatovat, že onemocnění relativně neodpovídá na terapii a může významně přispět k morbiditě. K tomu je nutné přičíst i manifestaci nežádoucích účinků asociovaných s indikovanou terapií.

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

Literatura

AHMED, AR., GÜRCAN, HM. *Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with intravenous immunoglobulin in patients non-responsive to conventional therapy: clinical outcome and post-treatment long-term follow-up.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26, p.1074–1083.

CROOM, DL. *Epidermolysis Bullosa Acquisita.* Updated 2016, Apr 29. <http://emedicine.medscape.com/article/1063083-overview>

ELSTON, DM., STRATMAN, EJ., MILLER, SJ. *Skin biopsy: Biopsy issues in specific diseases.* J Am Acad Dermatol, 2016, 74, 1–16; quiz 17–18.

GAMMON, WR., BRIGGAMAN, RA., INMAN, AO.^{3rd}, QUEEN, LL., WHEELER, CE. *Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin.* J Invest Dermatol, 1984, 82, p. 139–144.

GÜRCAN, HM., AHMED, AR. *Current concepts in the treatment of epidermolysis bullosa acquisita.* Expert Opin Pharmacother, 2011, 12, p. 1259–1268.

CHAN, LS., AHMED, AR., ANHALT, GJ., BERNAUER, W., COOPER, KD., ELDER, MJ. et al. *The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators.* Arch Dermatol, 2002, 138, p. 370–379.

CHAN, LS., FINE, JD., BRIGGAMAN, RA., et al. *Identification and partial characterization of a novel 105-kDalton lower lamina lucida autoantigen associated with a novel immune-mediated subepidermal blistering disease.* J Invest Dermatol, 1993, 101, p. 262–267.

INTONG, LR., MURRELL, DF. *Management of epidermolysis bullosa acquisita.* Dermatol Clin, 2011, 29, p. 643–647.

IWATA, H., WITTE, M., SAMAVEDAM, UK., et al. *Radiosensitive Hematopoietic Cells Determine the Extent of Skin Inflammation in Experimental Epidermolysis Bullosa Acquisita.* J Immunol, 2015, 195, p. 1945–1954.

KIM, JH., KIM, YH., KIM, SC. *Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases.* Acta Derm Venereol, 2011, 91, p. 307–312.

LEHMAN, JS., CAMILLERI, MJ., GIBSON, LE. *Epidermolysis bullosa acquisita: concise review and practical considerations.* Int J Dermatol, 2009, 48, p. 227–235; quiz 235–236.

ROENIGK, HH. Jr., RYAN, JG., BERGFELD, WF.



POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Epidermolysis bullosa acquisita: report of three cases and review of all published cases. Arch Dermatol, 1971, 103, p. 1-10.

SCHMIDT, E., BENOIT, S., BROCKER, EB., et al.
Successful adjuvant treatment of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita with anti-CD20

antibody rituximab. Arch Dermatol, 2006, 142, p. 147-150.

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.
e-mail: salavecm@post.cz

Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Inzerce

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

Představujeme publikaci



Perioperační medicína nejen pro praktické lékaře

Většina praktiků byla na operačním sále před mnoha lety. Od té doby se změnilы nejen typy výkonů a způsoby anestezie, ale i mnohé technické postupy. Na druhou stranu jsou operováni i pacienti, u kterých by dříve pro jejich polymorbiditu nebyl operační výkon vůbec zvažován.

Do ambulance praktického lékaře přicházejí pacienti na předoperační vyšetření a/nebo pro úpravu medikace s cílem optimalizace zdravotního stavu před operací. Po výkonu se pak do ordinace vracejí a očekávají, že lékař bude adekvátně reagovat na ordinace specialisty a na změny vyvolané v organismu operačním výkonem.

Cílem této knihy je instruovat lékaře, jaké nároky má splňovat současná předoperační příprava, nastítnit organizaci provozu centrálních operačních sálů velkých nemocnic, ukázat současnou operativu s důrazem na nové operační techniky u nejčastějších výkonů a osvětlit anesteziologické praktiky v širších souvislostech vztažených ke zdravotnímu stavu pacienta před operací. Kniha uvádí do souvislosti i nutnost intenzivní pooperační péče u některých nemocných a osvětluje požadavky, se kterými pacient přichází zpět do ambulance po propuštění z nemocnice.

Autoři: Dagmar Seidlová, Petr Štourač
Doporučená cena 605 Kč

MEDICAL SERVICES

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





Anetodermia a ďalšie atrofické choroby kože

Duchoňová M.

Čes. Dermatovenrol., 2018, 8, č. 4, s. 249–251

SÚHRN

Anetodermia je vzácne kožné ochorenie, pri ktorom dochádza k redukcii elastických vlákien v dermis, následkom čoho vznikajú herniácie kória a podkožného tukového tkaniva. Anetodermia patrí medzi atrofické ochorenia kože, spolu so striami, piezogenickými pedálnymi papulami, vermikulárnou atrofodermiou a najčastejšou senilnou aktinickou atrofiou kože.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

anetodermia • striae atrophicae distensae • atrophoderma vermiculata • piezogenic pedal papules • fokálna dermálna hypoplázia • senilná aktinická atrofia

SUMMARY

Duchonova M. Anetodermia and other atrophic skin diseases

Anetoderma is a rare skin disease, characterised by reduction of elastic fibres in the dermis, which results in herniation of the dermis and subcutaneous fat tissue. Anetoderma belongs among atrophic skin diseases, along with stretch marks, piezogenic papules, vermicular atrophoderma and the common senile actinic skin atrophy.

KEY WORDS

anetoderma • striae atrophicae distensae • atrophoderma vermiculata • piezogenic pedal papules • focal dermal hypoplasia • senile actinic atrophy

DEFINÍCIA

Ide o pomerne vzácne ochorenie, pri ktorom dochádza k ložiskovitému úbytku elastických vlákien v koži a celkovo tenšiu dermis, následkom čoho vznikajú makulózne vyklenutia, tzv. herniácia kória a podkožného tukového tkaniva.

EPIDEMIOLOGIA

Ide o vzácne ochorenie.

ETIOPATOGENÉZA

Primárna forma je často prediktorom imunologických ochorení, predovšetkým v spojitosti s antifosfolipidovými protilátkami. Sekundárna forma môže byť následkom rôznych iných ochorení (napr. varicella, lupus erythematoses, lepra, infantilný hemangióm atď.).

KLINICKÝ OBRAZ

Presne ohraničené, makulózne, ochabnuté polguľovité (mčchýrkovité) vyklenutie kože (Obr. 1), farby kože, veľkosti niekoľko milimetrov až 2 cm v priemere, ktoré sa



Obr. 1 Anetodermia



Obr. 2 Anetodermia



Obr. 3 Anetodermia

po stlačení ľahko prepadáva pod úroveň okolitej kože – fenomén „gombíkovej diery“ – podobne ako pri neurofibromatóze. Palpačne cítime pupkovitú dehiscenciu podkožia. Primárna forma sa vyskytuje predovšetkým na krku, hornej polovici trupu, na ramenách (Obr. 2), sekundárna forma reflektuje lokalizáciu predchádzajúceho ochorenia. Koža na povrchu sa dá zriasniť ako cigaretový papier (Obr. 3). Subjektívne bez pocitov.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Chýbanie elastických vlákien a stenčenie dermis.

KLASIFIKÁCIA

Primárna anetodermia

Schweningerov-Buzzinho typ – sponťanne vyvíjajúce sa početné ostro ohraničené okrúhle bielomedorasté atrofické ložiská s priemerom 1–2 cm lokalizované



zväčša na trupe, palpačne možno vyhmatať pupkovitú štrbinu, z ktorej sa často hrniovito vyklenuje tukové tkanivo, často bez predchádzajúcej zápalovej fázy.

Jadassohnov-Pellizzariho typ - belavé alebo červenkasté ohraničené atrofické ložiská, ktorým predchádza zápalové štádium s erytémom a opuchom (anetodermia erythematosa).

Pasiniho-Pieriniho typ - idiopatická anetodermia - minimálne vpáčené hyperpigmentované oválne makuly veľkosti 2-8 cm, na zadnej strane trupu v lumbálnej oblasti, podobná morfee, často vzniká v puberte a pretrváva dlhodobo.

Sekundárna anetodermia

Následok iných kožných ochorení.

VYŠETRENIA A DIAGNOSTIKA

Typický klinický obraz, histologické vyšetrenie.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Iné atrofické ochorenia kože, neurofibromatóza, morfea, lichen sclerosus et atrophicus.

TERAPIA

V zápalovej fáze sa odporúča penicilín v rovnakých dávkach ako pri sklerodermii, atrofické štádium nemožno ovplyvniť liečbou, z estetického hľadiska môžeme zvážiť chirurgickú excíziu, laser.

PROGNÓZA

Jednotlivé prejavy sú trvalé, pri idiopatických formách sa nedá vylúčiť prírúbanie prejavov, po ich erupatívnom vzniku relatívne ireverzibilné.

STRIAE ATROPHICAE DISTENZAE

DEFINÍCIA

Prúžkovitá atfria kože ako dôsledok poškodenia dermis následkom rýchleho mechanického natáhovania kože.

EPIDEMIOLOGIA

Vyskytuje sa cca u 40 % dospievajúcej populácie a až u 75 % gravidných žien.

ETIOPATOGENÉZA

Patogenéza nie je úplne jasná, na vznik strií sa podieľa mechanický ťah kože, najčastejšie v súvislosti s rýchlym prírúbaním telesného objemu, rastom



Obr. 5 Striae distenzae

a hormonálnymi zmenami, najčastejšie v puberte a tehotenstve, pri Cushingovej chorobe, pri liečbe kortikosteroidmi, tiež pri rýchlom náraste tukovej alebo svalovej hmoty.

KLINICKÝ OBRAZ

Súbežne prebiehajúce prúžky atrofickej kože rôznej šírky uložené kolmo na smer ťahu rozpínajúcej sa kože, často pozdĺž línií štiepiteľnosti kože. Strie bývajú početné, uložené symetricky rovnobežne vedľa seba, spočiatku sú červenofialovej farby, niekedy aj mierne elevované nad povrch (striae rubra), postupne blednú a menia sa na vklenuté pruhy farby kože rôznej šírky (1 mm-2 cm) so stenčenou kožou a zriadeným povrchom (striae alba). Najčastejšie sa vyskytujú na gluteách, proximálnych častiach stehien, ramenách, u tehotných na brucho a pri rýchlom raste aj v bedrovej a lumbálnej oblasti (Obr. 5).

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Atrofická epiderma, homogénny dermálny kolagén, elastické vlákna chýbajú, na okrajoch strií sú valcovito napučané alebo stočené.

PRIEBEH

Náhly vznik, postupom času sa môžu čiastočne redukovať, väčšinou sú trvalé.

VYŠETRENIA

Nie sú potrebné.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Diagnóza je ľahká, musíme vylúčiť hormonálne ochorenia, ktoré sú sprevádzané vznikom strií (Cushingov syndróm, Marfanov syndróm).

TERAPIA

Neexistuje jednoznačne účinná terapia, na zmiernenie prejavov sa môže využiť laserové ošetrenie (pulse dye laser - striae rubra, Excimer laser 308 nm - striae alba), rádiová frekvencia, lokálny tretinoin 0,1%, enzýmová terapia.

PREVENCIA

Pravidelné premasťovanie kože (emolienenciá) v predilekčných lokalitách počas rizikového obdobia.



Obr. 4 Piezogenic pedal papules

PIEZOGENIC PEDAL PAPULES

DEFINÍCIA

Ložiskovitá herniácia tuku v oblasti laterálnych strán päty patrná v stoji.

ETIOPATOGENÉZA

Ide o ložiskovitú redukciu spojivového tkaniva v oblasti laterálnych strán päty, následkom čoho vznikajú drobné herniácie tuku farby kože.

KLINICKÝ OBRAZ

Polguľovité vyklenutia farby kože, veľkosti 2-3 mm, ktoré sa objavujú v stoji pri tlaku na nohu (Obr. 4), miznú pri vyložení nôh.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Redukcia spojivového tkaniva.

TERAPIA

Neexistuje účinná terapia, ale nie je nevyhnutná.

PROGNÓZA

Toto benigne ochorenie nepredstavuje žiadne riziká ani komplikácie.

ATROPHODERMIA VERMICULATA

DEFINÍCIA

Symetrické drobné vermiformné atfrie kože tváre akoby spôsobené červotočom.

ETIOPATOGENÉZA

Neznáma etiológia, predpokladá sa súvislosť s keratosis pilaris rubra atrophicans faciei alebo s chronickou akneiformnou folikulitídou.



KLINICKÝ OBRAZ

Už od ranného detstva, od puberty sa tvoria na oboch lícach pod zygomatickými oblúkmi drobné pruhovité, jamkovité, alebo sieťovité priehlbinky bez reakcií, ktoré pôsobia akoby chodbičky spôsobené červotočom.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Folikulárne keratózy, malé rohovinové cysty, atrofia epidermy a mazových žliaz, hrudkovatenie elastiky.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Jazvy po akné, lupus erythematoses discoides chronicus.

TERAPIA

Z estetického hľadiska dermabrázia.

FOKÁLNA DERMÁLNA HYPOPLÁZIA

DEFINÍCIA

Ochorenie s ektoodermálnymi a mezoderálnymi poruchami, ktoré sa manifestuje ako kombinácia porúch tvorby kože a jej adnex v spojení s deformáciami očí, zubov, uší, skeletu, ale aj vnútorných orgánov.

EPIDEMIOLOGIA

Vzácné ochorenie viazané na X chromozóm, pre jedincov mužského pohlavia predstavuje letálny faktor.

ETIOPATOGENÉZA

Nejasná, pravdepodobne genetické defekty alebo pôsobením nox počas tehotenstva.

KLINICKÝ OBRAZ

Typické sú ohraničené kožné atrofie, ktoré možno dokázať hneď po narodení, alebo sa vyvíjajú v rannom detstve. Atrofie veľkosti šošovice sú usporiadané retikulárne, pásovito, ale aj nepravidelne, môžu konfluovať do väčších ložísk. Koža na povrchu je atroficky stenčená, mierne vtiahnutá, hnedasto červenkastá a na povrchu ju mož-

no ziasniť ako cigaretový papier. Niekedy sú atrofické miesta vyplnené tukovým tkanivom ako anetodermické hernie. Poruchy pigmentácie a prítomnosť kapilár môžu imitovať kongenitálnu poikilodermiu. Klinický obraz dopĺňajú onychodystrofie a jazvovité alopecie vyvolané hlbšími defektmi v tkanive. Zmeny skeletu sa vyskytujú v 50 % prípadov, a to syndaktilie, hypoplázia prstov, skolióza, spina bifida, hypoplázie rebier atď.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Zúžené kórium, subkutánne tukové tkanivo zasahuje tesne pod tenkú epidermu.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Kongenitálne poikilodermie, naevus lipomatodes cutaneus superficialis, incontinentia pigmenti.

TERAPIA

Symptomatická.

SENILNÁ AKTINICKÁ KOŽNÁ ATROFIA

DEFINÍCIA

Diferencujeme intrinzické starnutie kože (geneticky dané) a extrinzické starnutie kože (na koži exponovanej slnku). Starecké zmeny kože sú najzjavnejšie na svetlej koži (fototyp I, II) na nekrytých častiach tela (tvár, krk, ruky).

KLINICKÝ OBRAZ

Intrinzická kožná atrofia (forma starnutia) – kryté oblasti kože: koža krytá pred slnečným žiarením starne pomalšie, vo vyššom veku postupne ustupuje kožný turgor, prekrvenie, sekrécia potných a mazových žliaz sa redukuje, koža má sklon k pityriaziformnej deskvamácii. Predovšetkým na trupe sa tvoria seboroické veruky a hemangiómy, môžu vzniknúť svrbivé exsikačné ekzematidy.

Extrinzická kožná atrofia (forma starnutia) – slnku exponované časti: starnu-

tie kože je oveľa rýchlejšie, závisí aj od fototypu a expozícií slnka ktoré sa počas života sumarizuje. Pozorujeme postupný úbytok subkutánneho tkaniva, stenčené kórium so stratou kožného turgoru, koža sa stáva voľná, tenká, ochabnutá, ľahko zraniteľná, presvitajú krvné cievy, vyvíja sa **poikilodermia** hyper a depigmentáciami, telenagiectáziami. Tvorí sa ostro ohraničené starecké škvrny (**lentiginos seniles**), tiež ploché seboroické veruky a keratózy. Po mechanických traumách môžu vzniknúť škvrnité alebo pásovité hemorágie (**purpura senilis**), po drobných zraneniach sa tvoria pásovité, škvrnité, často aj bizarné belavé atrofické jazvičky (**pseudocicatrices stellares spontaneés**). Časté sú **aktinické keratózy**. Na tvári sú početné **vrásky**, pribúdaním patologického tkaniva následkom slnečnej expozície vzniká **solárna elastóza**.

TERAPIA

Symptomatická – metódy estetickej medicíny, fotoprotekcia (ochrana kože pred UVA a UVB žiarením).

Vyhlásenie: autorka nemá v súvislosti s témou práce konflikt záujmov.

Literatúra

- BOLOGNIA, JL., SCHAFFER, JV., DUNCAN, KO., KO, CJ.** *Dermatology Essentials*. Elsevier, 2014, p. 535.
- BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLF, HW.** *Dermatológia a venerológia*. Osveta, 2001, s. 938.
- HABIF, TS., et al.** *Clinical Dermatology, 4th edition*. Mosby, 2004, p. 866.
- HODAK, E., DAVID, M.** *Primary anetoderma and antiphospholipid antibodies – Review of the literature*. Clin Rev Allergy Immunol, 2007, 32, p. 162–166.
- ŠTORK, J. et al.** *Dermatovenerologie*. Praha : Galén, Karolinum, 2009, s. 285.
- WOLF, K., JOHNSON, RA.** *Fitzpatrick's Color atlas and synopsis of Clinical Dermatology, 6th edition*. Medical, 2009, p. 1000.

MUDr. Michaela Duchoňová, PhD.
e-mail: duchon.michaela@gmail.com

Národný ústav detských chorôb, Detská dermatovenerologická klinika
Dermatovenerologická ambulancia SKIN CARE s. r. o.



Keratosis pilaris a ďalšie zápalové folikulárne keratotické syndromy

Duchoňová M.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 4, s. 252–253

SÚHRN

Keratosis pilaris aj dyskeratosis follicularis sú podobné geneticky predisponované folikulárne keratotické syndrómy. Keratosis pilaris sa považuje za variant fyziologického stavu, často pri atopii, zatiaľ čo pri morbus Darier sú prejavy dyskeratózy ústia folikulu omnoho výraznejšie.

KLÍČOVÁ SLOVA

keratosis pilaris • dyskeratosis follicularis • morbus Darier

SUMMARY

Duchonova M. Keratosis pilaris and other inflammatory follicular keratotic syndromes

Keratosis pilaris and dyskeratosis follicularis are similar, genetically determined follicular keratotic syndromes. Keratosis pilaris is considered a variant of the physiological condition, often along with atopia, while in cases of morbus Darier, dyskeratoses of the follicular opening are much more apparent.

KEY WORDS

keratosis pilaris • dyskeratosis follicularis • morbus Darier

KERATOSIS PILARIS

DEFINÍCIA

Ide o časté ochorenie s autozomálne dominantnou dedičnosťou, pri ktorom sú charakteristické keratinové zátky vo folikulárnych ústiach s rôznym stupňom perifolikulárneho erytému, na pohmat drsné, v predilekčných lokalitách na extenzorových stranách končatín, najmä na zadných stranách ramien, na stehnách a gluteách.

EPIDEMIOLOGIA

Vzhľadom k častému výskytu sa považuje za variant fyziologického stavu, postihuje 30–50 % dospelých populácie, častejšie u žien, najviac u adolescentov.

ETIOPATOGENÉZA

Porucha rohovania viazaná na ústie vlasového folikulu, s tvorbou keratotickej infundibulárnej zátky.

KLINICKÝ OBRAZ

Na extenzorových stranách končatín, najmä na zadných stranách ramien, na stehnách a gluteách sú prítomné folikulárne viazané zrohovatené drobné papulky (1 mm) farby kože alebo mierne začervenané, u tmavej populácie až hyperpigmentované, na pohmat drsné, koža je suchá. V ústiach folikulov môžeme nájsť stočený uväznený velusový vlas. Často sa tieto prejavy vyskytujú pri xeróze, ichtyosis vulgaris a atopickkej dermatitíde.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Folikulárna hyperkeratóza.

KLASIFIKÁCIA A VARIANTY

Keratosis pilaris rubra – zapálené začernané folikulárne viazané papuly v predilekčných lokalitách, keratosis pilaris alba – drsná, hrboľatá koža bez podráždenia, keratosis pilaris rubra faciei – drsný začervenaný exantém na lícach.

PRIEBEH

Priebeh ochorenia je zdĺhavý, často začína v detskom veku s maximom v puberte a pretrváva do staroby s obdobiami zhoršenia a zlepšenia.

DIAGNOSTIKA A VYŠETRENIA

Vyšetrenia nie sú potrebné, iba dermatoskopia.

Diagnostika je založená na klinickom obraze a anamnéze dlhodobého pozvoľného priebehu, rodinnej anamnéze. Typický je aj dermatoskopický obraz s folikulárnou hyperkeratoticou zátkou a perifolikulárnym erytémom, niekedy je prítomný stočený alebo zlomený velusový vlas.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Folikulitída, akné, folikulárny lichen planus.

TERAPIA

Liečba nie je nevyhnutná, no pacienti ju vyhľadávajú kvôli osobnému dyskomfortu. Lokálne keratolytiká (urea, kyselina mliečna, kyselina salicylová, vitamín D, niekedy aj lokálne retinoidy), mechanická abrázia (peeling), po prerušení liečby dochádza k recidívam. Úspešná môže byť aj liečba laserom – Pulse Dye Laser, CO₂ laser.

PROGNÓZA

Ide o variant fyziologického stavu, bez komplikácií.

DYSKERATOSIS FOLLICULARIS (MORBUS DARIER)

DEFINÍCIA

Ide o autozomálne dominantné ochorenie s rôznou expresivitou génu, charakterizované tvorbou mnohočetných hyperkeratoticých svrbivých papúl, na povrchu pokrytých šupinami a krustami v seboreických a flexurálnych lokalitách.

HISTÓRIA

Objavená francúzskym dermatológom Ferdinand-Jean Darier.

EPIDEMIOLOGIA

Prevalencia 1: 30 000 až 1: 100 000, často sa objaví v prvých dvoch dekádach života,



s maximom v období puberty, rovnako často u žien aj u mužov.

ETIOPATOGENÉZA

Ochorenie je spôsobené mutáciou génu *ATP2A2*, lokalizovanom na 12. chromozóme. Génový defekt kóduje na ATPáze závislú kalciovú pumpu (SERCA A2) zodpovednú za porušené rozdelenie kalcia v cytozole keratinocyту s následným ovplyvnením vývoja bunkového spojenia a diferenciácie keratinocyту.

KLINICKÝ OBRAZ

Prvé prejavy sa objavujú v období puberty, a to výsevom hyperkeratotických papúl v seboroickej predilekcii – v strednej časti hrudníka, vlasatá časť hlavy, v intertriginózných lokalitách v axilách, perigenitálne. Postihnuté bývajú aj sliznice a akrálne oblasti. Primárne eflorescencie sú svrbivé papuly veľkosti špendlíkovej hlavičky až šošovice (1–3 mm), viazané na folikuly aj extrafolikulárne, pokryté hnedastou rohovou vrstvou, papuly bývajú zoskupené do väčších ložísk. V miestach zaparenín môže povrch macerovať a tvoriť nepríjemné páchnuce vegetácie. Papilárne línie na dlaniach a chodidlách bývajú prerušované bodovitými hyperkeratózami, niekedy s centrálnou priehlbinkou. Aj v ústnej dutine na tvrdom podnebí sa môžu tvoriť ložiská belavých papúl pripomínajúcich dlaždice. Na dorzách rúk a nôh môžu vznikáť hyperkeratózy podobné bradaviciam (acrokeratosis verruciformis). Vlasy nevypadávajú, nechty sú

lomivé a pozdĺžne vrúbkované. Ochorenie negatívne vplyva na psychiku pacienta.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Ložiskovitá akantolýza, dyskeratóza, corps ronds a grains – dyskeratotické bunky, suprabazálne štrbiny, hyperplastická a hyperkeratotická epidermis.

PRIEBEH

Priebeh ochorenia je premenlivý s obdobiami zlepšenia, najmä v chladnom období a zhoršeniami v teplom a vlhkom prostredí, po vystavení UV žiareniu a po mechanickom podráždení kože.

VYŠETRENIA A DIAGNOSTIKA

Diagnostika je založená na klinickom obraze a histologickej verifikácii.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Seboroický ekzém, chronický familiárny pemfigus (m. Hailey-Hailey), verukózný névus, Grover disease, pemfigus foliaceus.

TERAPIA

Liekom voľby sú orálne retinoidy, v akútnej fáze antibiotiká, lokálne kortikosteroidy, lokálne retinoidy, lokálne 3% diclofenac gel.

PREVENCIA

Obmedziť provokačné vplyvy, fotoprotekcia.

PROGNÓZA

Ochorenie je celoživotné, s obdobiami exacerbácií a parciálnymi remisiami, so zvý-

šeným rizikom sekundárnej superinfekcie (bakteriálnej aj vírusovej).

Vyhlásenie: autorka nemá v súvislosti s témou práce konflikt záujmov.

Literatúra

BOLOGNIA, JL., SCHAFFER, JV., DUNCAN, KO., KO, CJ. *Dermatology Essentials*. Elsevier, 2014, p. 535.

BURGE, SM., WILKINSON, JD. *Darier-White disease: A review of the clinical features in 163 patients*. J Am Acad Dermatol, 1992, 27, p. 40–50.

HABIF, TS., et al. *Clinical Dermatology, 4th edition*. Mosby, 2004, p. 866.

HWANG, S., SCHWARTZ, RA. *Keratosis pilaris: a common follicular hyperkeratosis*. Cutis, 2008, 82, p. 177–180.

MILLÁN-PARRILLA, F., RODRIGO-NICOLÁS, B., MOLÉS-POVEDA, P., et al. *Improvement of Darier disease with diclofenac sodium 3% gel*. J Am Acad Dermatol, 2014, 70, p. 89–90.

PANCHAPRATEEP, R., TANUS, A., TOSTI, A. *Clinical, dermoscopic, and histopathologic features of body hair disorders*. J Am Acad Dermatol, 2015, 72, p. 890–900.

SEHGAL, VN., SRIVASTAVA, G. *Darier's (Darier-White) disease / keratosis follicularis*. Int J Dermatol, 2005, 44, p. 184–192.

WOLF K., JOHNSON, RA. *Fitzpatrick's Color atlas and synopsis of Clinical Dermatology, 6th edition*. Medical, 2009, p. 1000.

MUDr. Michaela Duchoňová, PhD.
e-mail: duchon.michaela@gmail.com

Národný ústav detských chorôb, Detská dermatovenerologická klinika
Dermatovenerologická ambulancia SKIN CARE s. r. o.



Nový biosimilární adalimumab – Hyrimoz®

Hercogová J.**SOUHRN**

Biologické léky vstoupily do dermatologické praxe v České republice v roce 2005. Cílem biosimilárních léků je zlepšit dostupnost rozšířením spektra léčebných možností a potenciálně zlevněním léčby. V roce příštím budeme mít k dispozici biosimilární léčiva pro adalimumab. Klinická studie ADACCESS poukazuje na srovnatelné výsledky adalimumabu a jeho biosimilárního přípravku Hyrimoz.

KLÍČOVÁ SLOVA**adalimumab • hyrimoz • biosimilární léky****SUMMARY**

Hercogova, J. A new biosimilar adalimumab – Hyrimoz®

Biological drugs have entered dermatological practice in the Czech Republic in 2005. The aim of biosimilars is to improve availability by widening the range of treatment options and potentially by reducing the cost of the treatment. Next year we will have biosimilar drugs for adalimumab. The clinical trial ADACCESS shows comparable results of adalimumab and its biosimilar Hyrimoz.

KEY WORDS**adalimumab • hyrimoz • biosimilars**

Biologické léky (cílené léky, imunobiologika) jsou léčiva syntetizovaná na živých organismech, která indukují nebo mění imunitní odpověď interakcí se specifickými biologickými cíli. Využívají se v terapii stavů s abnormální imunitní odpovědí. Ty, jež se využívají v léčbě dermatóz, zahrnují tři skupiny: rekombinantní cytokiny a růstové faktory, monoklonální protilátky a fúzní proteiny. Biologické léky vstoupily do dermatologické praxe v České republice (ČR) v roce 2005 a zásadně obohatily naše terapeutické možnosti. Změnily kvalitu

života nemocným se zánětlivými imunitně podmíněnými chorobami. A změnilo i přístup k našemu oboru, a to jak ze strany pacientů, tak ostatních specialistů a plátců zdravotního pojištění. Jejich uvedení na trh je důsledkem detailního poznání patogeneze řady dermatóz. V dermatologii byla první indikací k biologické léčbě psoriáza, konkrétně její nejčastější varianta – chronicky stacionární neboli nověji chronická plaková psoriáza. S nástupem biologických léčiv se začala nově hledat i definice tíže postižení psoriázou, onemocnění bylo klasifikováno na mírnou, středně těžkou a těžkou formu. Odhaduje se, že středně těžká a těžká chronická plaková psoriáza postihuje asi 20 % nemocných, což v naší zemi reprezentuje přibližně 25 000 pacientů. Reálný počet pacientů léčených biologiky z registru Biorep a z registru Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK v Nemocnici Na Bulovce se pohybuje

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 4, s. 254–256

do 2000, to znamená, že není léčena ani jedna desetina těch, kteří by léčeni být mohli či měli. Důvody, které za to mohou, jsou rozmanité, ale cena biologických léků je jedním z rozhodujících spolu se stále malou informovaností jak laické, tak odborné veřejnosti. Biologická léčba je v ČR soustředěna do Center biologické léčby, tato centra jsou, na rozdíl od kupříkladu revmatologie nebo gastroenterologie, pouze v nemocnicích. Je jich nyní 18 a jsou k dispozici např. na www.bezlupenky.cz. Biosimilární léky jsou biologické produkty, které prokázaly vysokou podobnost k biologickým lékům. Cílem uvedení biosimilárních léků do klinické praxe je zlepšit dostupnost rozšířením spektra léčebných možností a potenciálně zlevněním léčby, a tím umožnit terapii mnohem více pacientům. Biosimilární léky jsou s biologickými léčivy zaměnitelné, při terapii biosimilárním léčivem se od něj

Tab. 1 Biologické a biosimilární přípravky pro léčbu psoriázy registrované v ČR

Účinná látka	Obchodní název	Výrobce
Infliximab	Flixabi	Samsung Bioepis NL B.V.
	Inflectra	Pfizer Europe MA EEIG
	Remicade	Janssen Biologics B.V.
	Remsima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
	Zessli	Sandoz GmbH
Etanercept	Benepali	Samsung Bioepis NL B.V.
	Enbrel	Pfizer Europe MA EEIG
Adalimumab	Amgevita	Amgen Europe
	Cyltezo	Boehringer Ingelheim International GmbH
	Halimatoz	Sandoz GmbH
	Hefiya	Sandoz GmbH
	Hulio	Mylan s.a.s.
	Humira	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
	Hyrimoz	Sandoz GmbH
Imraldi	Samsung Bioepis NL B.V.	


Tab. 2 Studie ADACCESS – nežádoucí vedlejší reakce

Randomizovaní pacienti do 51. týdne	GP2017 (n = 168) n (%)	Humira® (n = 171) n (%)
Počet pacientů:		
s nejméně jednou nežádoucí reakcí ve vztahu k léčbě TEAE	103 (61,3 %)	111 (64,9 %)
s nejméně jednou těžkou reakcí ve vztahu k léčbě TEAE	5 (3,0 %)	15 (8,8 %)
s nejméně jednou těžkou nežádoucí reakcí (SAE)	5 (3,0 %)	15 (8,8 %)
s nejméně jednou nežádoucí reakcí v souvislosti s léčbou TEAE	30 (17,9 %)	32 (18,7 %)
s nejméně jednou nežádoucí reakcí v souvislosti s léčbou SAE	2 (1,2 %)	5 (2,9 %)
s nežádoucí reakcí zvláštního zřetele hodnou	13 (7,7 %)	22 (12,9 %)
vyžadujících přerušeni léčby kvůli TEAE	18 (10,7 %)	8 (4,7 %)
kteří přerušili léčbu kvůli TEAE	8 (4,8 %)	12 (7,0 %)
kteří zemřeli	1 (0,6 %)*	0

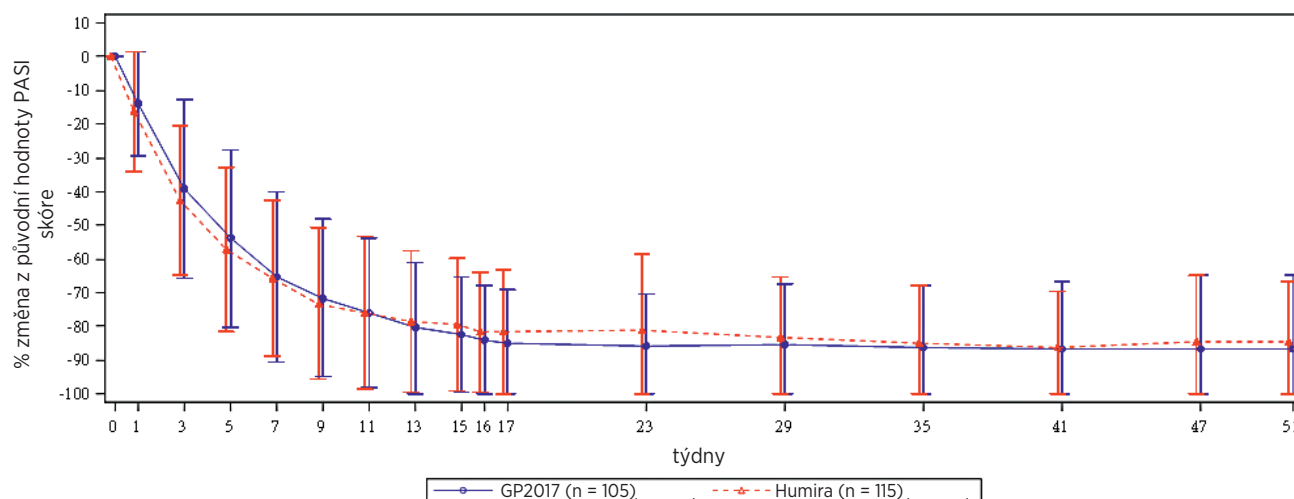
*smrt nebyla v souvislosti s podáním léku

očekává stejný klinický výsledek jako od referenčního biologického léku – z hlediska kvality, bezpečnosti a účinnosti. Užití biosimilárních léků je umožněno expirací patentu referenčního biologika. Podle současného stavu znalostí o biosimilárních léčivech je možné shrnout, že přestože se schvalovací proces v případě uvedení na trh biologika a biosimilárního léku liší, v klinické praxi jsou tato léčiva zaměnitelná s referenčními léky. V současné době jsou v dermatologických indikacích v ČR k dispozici biosimilární léky pro infliximab a etanercept (Tab. 1). V roce příštím budeme mít k dispozici biosimilární léčiva pro adalimumab.

Adalimumab je plně humánní monoklonální protilátka proti TNF o molekulové

hmotnosti 148 kDa. Váže se na membránový i solubilní receptor. Podává se subkutánně v iniciální dávce 80 mg následované 40 mg za jeden týden a poté každý 2. týden. U dětí se podává 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti (do maximální jednotlivé dávky 40 mg) jednou týdně u prvních dvou dávek a následně každé dva týdny. Poločas adalimumabu je 10–20 dnů, byla též popsána tvorba protilátek proti adalimumabu. Adalimumab je indikován k léčbě středně až velmi závažné psoriázy s plaky u dospělých pacientů, a navíc v léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. Úhrada ze zdravotního pojištění je

možná v těchto indikacích u dospělých se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10, kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, metotrexát, cyklosporin nebo fototerapii (PUVA či UVB s úzkým spektrem) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace, dále u dospělých se středně těžkou až těžkou psoriázou s PASI více než 10 se současnou aktivní psoriatickou artropatií, kde nelze použít metotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace. Ukončení léčby nebo přímé převedení na další biologikum je indikováno v případě nedosažení hodnoty PASI 50 po 3 měsících úvodní léčby, při poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo v intervalu PASI 50–75, ale se současnou hodnotou DLQI větší nebo rovno 5. Léčba těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 4 let je hrazena, pokud postihuje více než 10 % tělesného povrchu (BSA) nebo PASI více než 10, a pacient neodpovídá dostatečně na léčbu nebo netoleruje jinou celkovou terapii nebo fototerapii. Léčba se ukončí, pokud pacienti nevykážou po 3 měsících od zahájení terapie zlepšení v parametru PASI nebo BSA alespoň o 50 %. Cílem tohoto sdělení je informovat o novém biosimilárním preparátu GP2017 – Hyrimoz®. Ve studiích byla nejprve prokázána strukturální podobnost mezi adalimumabem a zkoumaným léčivem – GP2017, podobně jako ve studii farmakokinetické GP07–007 na zvířatech byla demonstrována vysoká míra podobnosti mezi preparátem Hyrimoz® a referenčním lékem Humira® (adalimumab). Poté byly provedeny klinické studie. První z nich, GP17–014, zkoumala farmakokinetiku na zdravých dobrovolnících – mužích,


Obr. 1 Porovnání účinnosti preparátu GP2017 a Humira ve studii ADACCESS



kterým byla podána buď jedna injekce preparátu Hyrimoz® (104 dobrovolníků), nebo Humira® dostupná na evropském (103 dobrovolníků) či americkém trhu (104 dobrovolníků). Ve všech zkoumaných skupinách byly pozorovány velmi podobné sérové koncentrace léků během celé doby sledování, tj. od aplikace do 72. dne po podání léku. Oba preparáty byly srovnatelné z pohledu imunogenicity i bezpečnosti. Nejčastějšími nežádoucími vedlejšími účinky byly infekce a infestace.

V klinické studii ADACCESS, GP17-301, byl lék Hyrimoz® podáván pacientům s psoriázou, jednalo se o multicentrickou dvojitě zaslepenou studii v Evropě a v USA. V iniciační fázi dostávali nemocní po dobu 16 týdnů buď Hyrimoz®, nebo Humira®, poté byli buď ponecháni na stejném léčivu, nebo převedeni na druhé léčivo po dobu následujících 45 týdnů, kdy se studie ukončila. Primárním cílem studie bylo dosažení PASI 75 v 16. týdnu v porovnání s výchozím stavem PASI. Sekundárním cílem byl medián změny procent PASI do 16. týdne. Do studie bylo zařazeno celkem 168 pacientů pro GP2017 a 171 pacientů pro adalimumab. Z těchto nemocných celkem 105 a 115 pacientů studii dokončilo.

Výsledky. Účinnost preparátu GP2017 byla srovnatelná a zůstala stejná po dobu sledovaného období 51 týdnů. Odpověď na léčbu měřená pomocí skóre PASI 75 byla srovnatelná. Účinnost hodnocená zkoušejícím podle IGA (Investigator's Global Assessment) skóre byla stejná v obou skupinách, zvyšovala se do 17. týdnu a poté zůstala na stejné úrovni (Obr. 1).

Hyrimoz® byl srovnatelný s Humira® z pohledu účinnosti jak v iniciační, tak v pokračovací fázi studie.

Bezpečnost. Bezpečnostní data byla těž srovnatelná. Hyrimoz® a referenční adalimumab (Humira®) vykazovaly podob-

ný bezpečnostní profil i imunogenicitu během 51týdenního období sledování. Nejméně jeden nežádoucí vedlejší účinek se vyskytl u 61,3 % (Hyrimoz) nebo 64,9 % (Humira), nejčastěji se jednalo o nazofaryngitidu, sinusitidu, infekce horních cest dýchacích, bronchitidu, infekci močových cest, reakci v místě vpichu, únavu, artralgie, bolest zad, kontaktní dermatitidu, kašel, bolest hlavy, hypertenzi nebo průjem (Tab. 2).

Zvýšené hladiny protilátek proti adalimumabu byly detekovány na konci sledovaného období v 51. týdnu u 38,8 % pacientů léčených GP2017 a 45,3 % nemocných léčených Humira, neutralizační protilátky proti adalimumabu byly přítomné u 88,7 %, respektive 84,7 % nemocných.

Klinická studie ADACCESS tak demonstrovala ekvivalenci mezi GP2017 a Humira, byly splněny jak primární, tak sekundární cíle. Ve všech ramenech klinické studie bylo dosaženo srovnatelných výsledků, na základě toho bylo možné konstatovat, že Hyrimoz a Humira jsou srovnatelné bioterapeutické produkty.

V příštím roce se velmi rozšíří portfolio jak biologických, tak biosimilárních přípravků. Se zvětšujícími se zkušenostmi z reálné klinické praxe je nyní jasné, že pro každého pacienta s psoriázou by mělo být možné najít optimální bioterapeutický produkt, pokud klasické léčebné metody selhávají nebo nejsou tolerovány či jsou kontraindikovány. Jediným důvodem uvedení biosimilárních přípravků na trh bylo snížení ceny léčby, a tím zvýšení počtu pacientů léčených těmito moderními léky. Lze jen doufat, že se to opravdu stane a že se každému nemocnému, jenž léčbu potřebuje, tato léčba i dostane. Bude to záviset nejen na podmínkách úhrady v příštím roce, ale i na mezioborové spolupráci a edukaci našich nemocných.

Literatura

BLAUVELT, A., et al. Poster #5224 presented at the American Academy of Dermatology (AAD) annual meeting, 03-07 March 2017.

BLAUVELT, A., et al. Poster #P0405 presented at the 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 13-17 September 2017.

EMA approval for adalimumab and trastuzumab biosimilars [Internet]. Dostupné z: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/EMA-approval-for-adalimumab-and-trastuzumab-biosimilars> [citováno leden, 2018].

Humira Summary of Product Characteristics. Updated December 2017. AbbVie Limited.

JAUCH-LEMBACH, J., et al. Poster #2443 presented at ACR/ARHP Annual Meeting 2017, November 3-8.

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

KRONTHALER, U., et al. Similar preclinical pharmacokinetics of GP2017, a proposed biosimilar adalimumab, and originator adalimumab upon a single and multiple administrations. Poster Presentation at AAD, 2014.

PAVELKA, K. Biosimilární léky v revmatologii v roce 2018. Acta Medicinæ, 2018, 6, s. 54-57.

RICHARDSON, SK., GELFAND, JM. Immunobiologicals, cytokines, and growth factors in dermatology. In **GOLDSMITH, LA., KATZ, SI., GILCHREST, BA., et al.** Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed. McGrawHill, 2012, p. 2814-2825.

SCHIELSTL, et al. Development and analytical characterization of GP2017, a proposed adalimumab biosimilar Poster Presentation at ACG. 2017, P404.

SÚKL. Remicade [Internet]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0027283>.

VANDE CASTEELE, N., SANDBORN, WJ. IBD: Indication extrapolation for anti-TNF biosimilars. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12, p. 373-374. www.fda.gov

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

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



HYRIMOZ[®]

ADALIMUMAB SANDOZ



Zkrácená informace o přípravku Hyrimoz:

Název přípravku: Hyrimoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Hyrimoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg. Jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg. **Indikace:** Revmatoidní artritida, Juvenilní idiopatická artritida, Axiální spondylartritida, Psoriatická artritida, Psoriáza, Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů, Hidradenititis suppurativa, Crohnova choroba, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, Ulcerózní kolitida, Uveitida, Uveitida u pediatrických pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem Hyrimoz má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě Indikovaných onemocnění. Pacienti léčení přípravkem Hyrimoz musí být vybaveni informační kartičkou pacienta. Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Hyrimoz aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné. Přípravek se aplikuje subkutánně. Přípravek Hyrimoz je k dispozici pouze jako předplněná injekční stříkačka o obsahu 40 mg a předplněné pero o obsahu 40 mg. Není proto možné podávat přípravek Hyrimoz pacientům, kteří vyžadují menší než plnou dávku 40 mg. Pro podrobný rozpis dávkování a dávkovací režimy u jednotlivých indikací čtěte úplnou verzi SPC přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce. Středně těžké až těžké srdeční selhání. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Upozornění se týkají těchto situací: Závažné a oportunní infekce, Reaktivace hepatitidy B, Neurologické příhody, Alergické reakce, Imunosuprese, Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy, Hematologické reakce, Očkování, Městnavé srdeční selhání, Autoimunitní procesy, Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF. Chirurgické výkony, Obstrukce tenkého střeva, Starší a pediatrická pacient. Pro úplné informace viz plná verze SPC. **Interakce:** Podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu, Anakinra, Abatacept. **Těhotenství a kojení:** Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Přípravek Hyrimoz lze podávat během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Mohou se objevit vertigo a zrakové poruchy. **Nežádoucí účinky:** Infekce dýchacích cest, systémové infekce, střevní infekce, infekce kůže a měkkých tkání, orální infekce, infekce reprodukčního systému, infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce, karcinom kůže vyjma melanomu, benigní neoplasie, leukopenie, leukocytóza, trombocytopenie, hypersenzitivita, alergie, hypokalémie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, chypokalcémie, hyperglykémie, hypofosfatémie, dehydratace, alterace nálady, parestezie, migréna, poruchy zraku, vertigo, tachykardie, hypertenze, astma, krvácení z GI traktu, rash, svalové spazmy, poškození ledvin, bolest na hrudi, poruchy koagulace, poruchy hojení. Pro úplný výčet viz plná verze SPC. **Druh obalu a velikost balení:** Stříkačka z čírého skla typu I na jedno použití s pryžovou zátkou, jehlou z nerezové oceli s automatickou ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly a plastovým píštěm. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku. Předplněná injekční stříkačka na jedno použití sestavená do pera trojúhelníkového tvaru s transparentním okénkem a štítkem (pero SensoReady). Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou z nerezové oceli, vnitřním pryžovým krytem jehly a pryžovou zátkou. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku. **Balení:** Stříkačka 40 mg: 2 předplněné injekční stříkačky. Pero 40 mg: 2 předplněná pera SensoReady. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** V chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Netřepajte. Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera přípravku Hyrimoz lze uchovávat při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 14 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou použity v průběhu těchto 14 dní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH; Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1286/001, EU/1/18/1286/002, EU/1/18/1286/003, EU/1/18/1286/004, EU/1/18/1286/005, EU/1/18/1286/006. **Datum registrace:** 26.7.2018 **Datum poslední revize textu:** 15.10.2018. Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.



Melanom prepucia

Kristlová H.

Rosolová A., Horažďovský J.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 4, s. 258–259

SOUHRN

Krátká kazuistika představuje případ polymorbidního pacienta se záchytem nodulárního melanomu předkožky. Souhrnně prezentuje výsledky zobrazovacích i histologických vyšetření. Na závěr upozorňuje na nutnost vyšetření celého povrchu těla.

KLÍČOVÁ SLOVA

maligní melanom • polymorbidní pacient • melanom prepucia

SUMMARY

Kristlova, H., Rosolova, A., Horazdovsky, J. Melanoma in penile foreskin

A short case study presents a case of polymorbid patient discovered to have nodular foreskin melanoma. It summarises the results of imaging and histological examinations. It stresses out the necessity of examining the surface of the whole body.

KEY WORDS

maligní melanom • polymorbidní pacient • melanom prepucia

83letý muž byl odeslán v květnu 2018 do naší ambulance spádovým urologem pro útvar na předkožce. Pacient registroval útvar zhruba 3 týdny, obtěžovalo jej krvácení.

Jednalo se o ovoidní útvar velikosti 35 × 40 mm umístěný při vrcholu prepucia na zhruba 9. hodině, růžovošedé barvy, s krvácející ulcerací, na relativně tenké stopce 4 mm (Obr. 1). V jeho okolí na již klidném předkožkovém vaku byly melaninové pigmentace s nepravidelnou zhrubělou až bizarní pigmentovou sítí na ploše zhruba 2 × 3 cm vzhledu dysplastického névu či superficiálně se šířícího melanomu. V pravém třísele bylo dále hmatné zatuhnutí 6 × 7 cm, v levém třísele a levém podbřišku měkké elastické vyklenutí zhruba velikosti 10 × 8 cm.

Pacient v osobní anamnéze prodělal v roce 1992 lehkou CMP, 1994 těžší CMP s pravostrannou hemiparézou a expresivní

fatickou poruchou, následně roku 2000 implantaci kardiostimulátoru s reimplantací v roce 2016. Dále byl též v roce 2016 hospitalizován pro tranzitorní ischemickou ataku, poté 2017 pro ischemickou cévní mozkovou příhodu se smíšenou afázií. Současně byl sledován pro osteoporózu, chronickou obstrukční plicní nemoc, chronickou gastritidu, ischemickou chorobu dolních končetin, ischemickou chorobu srdeční a pro levostrannou tříselnou kýlu. V minulosti kouřil asi 30 let 20 cigaret denně. V trvalé medikaci užíval clopidogrel, teofylin, atorvastatin, tiapridal.

Po dohodě s lékaři urologického oddělení jsme pacienta odeslali k provedení stáginových vyšetření, excizi tumoru a cirkumcizi za hospitalizace. CT plic, mediastina, břicha a pánve prokázalo osteoplastický metastatický proces skeletový postihující Th, L páteř a skelet pánve, ojediněle drobné cysty v játrech a na ledvinách, dále sporné ložisko v segmentu S2 (nelze vyloučit metastatický proces), zmnožené, ale nezvětšené retroperitoneální uzliny, těžký dystrofický emfyzém, aorto-bi profundální bypass a levostrannou tříselnou kýlu. Patologicky

změněné uzliny v pravém třísele neprokázány.

Histologický popis: jedná se rozsáhlé erodovaný a exulcerovaný maligní melanom (35 × 22 × 16 mm) s převážující epiteloidní úpravou. Melanom vytváří objemný květákovitý exofyt na tenké stopce, kterou tvoří fibromuskulární tkáň koria a podkoží. Clark neveden, Breslow 10 mm. Vysoká mitotická aktivita více než 1 mitóza na 1 mm². Histologické známky perineurální propagace ani lymfovaskulární invaze neprokázány. Resekát předkožky ve 2 fragmentech 3 × 20 × 5 mm a 20 × 20 × 5 mm. V okrajích má pigmentace charakter SSM a dysplastického junkčního névu. Tumor je odstraněn v celém rozsahu s minimální vzdáleností resekčních linií 3 mm.

Závěr: nodulární melanom prepucia, pT4b pNX pMX, Melan A a S100 protein pozitivní, CKAE1/AE3 neg.

Pacienta jsme následně odeslali k dermatonkologickému týmu naší nemocnice. Byl zhodnocen jako významně polymorbidní, letitý (83 let), s ještě zachovanou uspokojivou kvalitou života. Tumor byl odstraněn celý a nebyla indikována žádná další



Obr. 1 Ovoidní útvar při vrcholu prepucia



onkologická léčba, pouze symptomatický postup cestou praktického lékaře.

ZÁVĚR

Penilní maligní melanomy tvoří pouze 0,7 % všech penilních malignit a pouze 0,18 % všech melanomů,⁽¹⁾ a tak je naše kazuistika obrazem, který v ordinaci často nevidíme. Navíc se jedná o pacienta poly-

morbidního, sledovaného celou řadou specialistů různých oborů, pacienta, který byl v relativně nedávné době několikrát hospitalizován. Je otázkou, jak dlouho se může tumor této velikosti tvořit, může to však být řada měsíců, možná i let. Chceme proto touto kazuistikou upozornit na nutnost komplexního vyšetření pacientů, a to nejen při přijetí k hospitalizaci, ale zcela zásadně při vyšetření dermatologickém.

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

Literatura

SCHROFER, H., JABILE, AG., DEL MAR, GDP., et al. *Pigmented genital Lesions - Penile melanomas.* EADV Paris - přednáška.

MUDr. Helena Kristlová, MUDr. Anna Rosolová, prim. MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.
e-mail: helena.kristlova@yahoo.com
Kožní oddělení Nemocnice České Budějovice



3. národní venerologický kongres

Sexuálně přenosné nemoci

Salavec M.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 8 č. 4, s. 260–266

Termín STI (sexually transmitted infections – sexuálně přenosné infekce) zahrnuje více než 25 možných organismů přenášených pohlavním stykem a množství klinických syndromů. **Jedno příčinné agens nepůsobí pouze jeden klinický syndrom:**

- PID, uretritidy (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma sp.*, *Ureaplasma sp.*),
- vředové léze genitálu (HSV, syfilis, chancroid),
- vaginální výtok (trichomoníáza, bakteriální vaginóza apod.).

Tato onemocnění vykazují potenciál závažných a trvalých komplikací u postižených (pozdě či neadekvátně léčeni). Všeobecně platí, že **dlouhodobé zdravotní komplikace bývají závažnější u žen** (oligo- až asymptomatický průběh brání včasné diagnóze a terapii). Důležitým faktorem jsou i **psychosociální konsekvence** – ztráta společenské kredibility, důležitý je i přístup zdravotnického personálu, který by měl být bez soudů a předsudků.

STI nejsou stacionární skupinou onemocnění, lze pozorovat vývoj, identifikaci nových patogenů. Redukce počtu řady STI snižuje riziko transmise HIV. Incidence některých STI (gonorea) klesla, u jiných dochází k vzestupu.

Bakteriální STI jako kapavka či syfilis jsou dobře diagnostikovatelné a léčitelné.

Jiné infekce (chlamydiové) vyžadují koordinované úsilí ke kontrole onemocnění.

RIZIKA PRO ADOLESCENTY JSOU CHARAKTERIZOVÁNA NÁSLEDUJÍCÍM ZPŮSOBEM:

- **časný nástup sexuální aktivity,**
- **vysoké riziko vývoje infekčních STI při promiskuitním střídání partnerů, nechráněném styku** (CDC, 1995),
- adolescentní dívky – citlivější k infekcím cervikálního kanálu (Cates 1990),
- **chlamydiové infekce u adolescentů ve vysokém počtu**, až u 30–40 % adolescentních dívek v USA (Toomey et al., 1987; Cates, 1990),
- počty chlamydiových infekcí 2–4× vyšší v této skupině než počty pacientů s kapavkou,
- **virové STI – zvyšující se prevalence v mladších věkových skupinách** (Moscicki et al., 1990),
- **karcinom děložního čípku a mortalita se u mladých dívek zvyšuje** (USA; Krone et al., 1995; Kathleen Toomey, Georgia Department of Human Resources, 1996).

ASPEKTY STI U ŽEN:

- **řada STI snadněji transmittována z mužů na ženy:**
 - riziko infekce kapavkou přenesenou od muže 60–90 % při jednorázovém styku, opačně 20–30 % (Holmes, 1970; Hooper 1978),
 - obdobně i u HSV infekce,
- **STI často asymptomatické u žen** – gonorea, *Chlamydia trachomatis* infekce, **je nutné vyšetření cervikální krajiny! Nové metody mohou zlepšit diagnostiku (molekulárně biologické metody s vyšetřením moči),**
- **snadnější vznik komplikací u žen:**
 - HPV infekce a riziko neoplastických přeměn,
 - sekundární infertilita při onemocnění kapavkou a chlamydiovou infekcí (častěji u žen),
 - ohrožení vývoje plodu při infekci v graviditě, při porodu.

RIZIKA STI PRO GRAVIDNÍ:

- **transmise infekce na plod** – syphilis congenita, HIV,
- **přenos infekce perinatální (při porodu infikovaným kanálem)** – kapavka, chlamydie, CMV, HSV, HIV, HPV,
- **infekce po porodu** – při kojení, přímý kontakt,
- **možné důsledky aktivní infekce v graviditě:**
 - spontánní potrat,
 - mrtvý plod,
 - předčasný porod (bakteriální vaginóza),
 - riziko úmrtí (až 75 % úmrtí nespojených s vrozenými malformacemi),
 - vaginální a cervikální infekce STI patogeny,
 - zánět placenty a fetálních membrán,
 - horečnaté stavy,
 - infekce ran a malé pánve po SC,
 - postpartum infekce včetně infekce uteru s vývojem infertility.
- **PID před graviditou** – ektopická gravidita s rizikem úmrtí.

DOPADY STI U DĚTÍ:

- **potenciálně život ohrožující dopady u plodu a novorozenců** (nezralý imunitní systém), poškození CNS, míchy, očí, n. acusticus,
- **roli hrají:** CMV, HSV, HIV, humánní T-buněčný lymfocytotropní virus typ I, syfilis, kapavka, chlamydiové infekce (pneumonie novorozenců), virus hepatitidy B,
- **syphilis congenita** – fetální či neonatální smrt,



- **infekce CMV** - retardace růstu, hluchota, nízké IQ (obdobně některé stavy u vážných infekcí HSV),
- **transmise HIV z matky na plod - rychlejší progresse HIV infekce (18-24 měsíců) než u dospělých.**

DOPADY STI U MUŽŮ:

- **akutní konsekvence obdobné jako u žen** (kapavka, chlamydie, syfilis); epididymity, prostatidy, striktury uretry u kapavky, asociace s Reiterovým syndromem u chlamydiových infekcí,
- **HPV** - karcinom penisu, anu.

HOMOSEXUALITA A RIZIKO STI

- **MSM (muži mající styk s muži)** - vysoké riziko život ohrožujících STI ve srovnání s heterosexuálními jedinci - HIV, hepatitis B, karcinomy konečníku (AMA, Council on Scientific Affairs, 1996),
- **navíc u MSM riziko rektální syfilis, uretritid a celé řady orálních a gastrointestinálních infekcí,**
- **vysoké riziko HIV/AIDS u MSM,**
- **lesbické páry** - vykazují nižší riziko ve srovnání s MSM či s heterosexuálními páry, nicméně rizika řady bakteriálních a virových infekcí nejsou vyloučena (Marazzo et al., 1996),
- **řada lesbických párů vykazuje rizikové chování** - drogy, prostitute (Chu et al., 1990; Bevier et al., 1995),

- **většina HIV infekcí u lesbických žen přičítána i. v. aplikaci drog či příležitostným heterosexuálním stykům** (Chu et al., 1990, 1994; Cohen et al., 1993; Bevier et al., 1995),
- **transmise HIV z ženy na ženu relativně zřídka** (AMA, Council on Scientific Affairs, 1996).

DOPAD ŘADY STI NA TRANSMISI HIV

- **ulcerativní změny zvyšují riziko infekce HIV** - syfilis, herpes genitalis, chancroid ale i kapavka, chlamydiové infekce a trichomoníáza.

ÚMRTÍ ASOCIOVANÁ S STI

- **HIV/AIDS,**
- **karcinomy asociované s HPV, virem hepatitidy typu B (chronická jaterní onemocnění, karcinom jater),**
- **ektopická gravidita,**
USA 1992: nejčastěji Ca cervixu (57 %), HIV/AIDS (29 %), hepatitis B a C (10 %),
- **podstatný dopad - rozvojové země** (HIV, chlamydiové infekce, kapavka, syfilis, chancroid mezi TOP 20 jednotkami se ztrátou produktivního života v subsaharské Africe)

Dopady STI shrnuje tabulka 1.

Tab. 1 Dopady STI

Dopady STI	Ženy	Muži	Děti
Tumory	cervikální ca ca vulvy, vaginy anální ca ca jater Kaposiho sarkom T-buněčné leukémie lymfomy	penilní Ca anální Ca ca jater T-buněčné leukémie lymfomy	
Reprodukční systém	PID infertilita ektopická gravidita spontánní potrat	epididymitida prostatitida infertilita	
Spojené s graviditou	předčasný porod předčasná ruptura membrán puerperální sepse postpartum infekce		mrtvý plod, nízká porodní hmotnost konjunktivitida pneumonie neonatální sepse akutní hepatitida vrozené abnormality
Neurologie	HTLV myelopatie neurosyfilitida	HTLV myelopatie neurosyfilitida	CMV (cytomegalovirus) HSV (herpes simplex virus) se syfilis asociované neurologické komplikace
Jiné	chronické jaterní choroby cirhóza	chronické jaterní choroby cirhóza	chronické jaterní choroby cirhóza



EKONOMICKÉ DOPADY STI

- **Nejčastější postižení ve věkových skupinách 15– 44 let, ekonomicky produktivní skupina** (Over and Piot, 1993),
- **Světová banka** – odhaduje STI (bez HIV infekce, údaje 20 let staré!) jako druhou nejčastější příčinu ztráty zdraví u žen ve věku 15– 44 let (World Bank, 1993),
- **úspěšná terapie nebo prevence 100 případů syfilis zabrání 1200 případů HIV infekce v 10leté periodě** (Over and Piot, 1993),
- **cílená strategie na promiskuitní jedince v rozvojových zemích výrazně zlepšila efektivitu nákladů na boj s HIV infekcí.**

FAKTORY PODPORUJÍCÍ ŠÍŘENÍ DOPADŮ STI

- **Cestovní ruch,**
- **migrace obyvatel z venkova.**

PREVENCE

OSOBNÍ STRATEGIE

- Důležité pravidelné zdravotní kontroly,
- zásadní je poučení sexuálních partnerů o stanovené diagnóze a léčbě STI,
- změna chování: užití kondomů, odložení prvního sexuálního styku do zralosti, monogamie, otevření partnerovi sexuální minulost.

STRATEGIE ZAMĚŘENÉ NA SPOLEČNOST

- Zaměřeno na veřejné povědomí o onemocnění, programy snižující incidenci HIV a STI,
- **řešení problematiky prostituce a pornografického průmyslu,**
- **role poskytovatele zdravotní péče:**
 - zdravotníci by měli věnovat vyšší pozornost a rozpoznat symptomy STI,
 - nutné je **zajištění terapie partnerů, poradenství (counseling) o rizicích STI a screening rizikových pacientů.**

EPIDEMIOLOGIE VYBRANÝCH NEMOCÍ VÝCHODOČESKÉHO REGIONU 1981–2017

EPIDEMIOLOGIE GLOBÁLNĚ

- **Pokles incidence celosvětově,** Kanada – desetinásobný pokles incidence mezi lety 1982 a 1995 (Michel Alary, The Canadian Journal of Human Sexuality, Volume 6 – Number 2 1997),
- **pokles incidence hlášených případů kapavky byl zaznamenán i v České republice po roce 1989,**
- **po roce 1993 – výrazný pokles hlášených nových infekcí (do roku 2013, dále určitý vzestup),**
- **absolutní počty hlášených případů kapavky CZ:**
 - v roce 1998 – 1055 případů,
 - v roce 2005 – 859 případů (incidence okolo 8,6/100 000 obyvatel/rok),
 - v roce 2016 – 1527 případů.
- **bagatelizující přístup i odborné veřejnosti,**
- **poklesy incidence** – dány snad sníženou virulencí *Neisseria gonorrhoeae*,
- **spíše ale jde o podhlášenost onemocnění a empirickou samoterapii dle symptomů,**
- kapavka je u žen **kvůli oligosymptomatickému průběhu diagnostikována méně častěji,** při promiskuitním způsobu života se ženy stávají rezervoárem infekce,

- **společné celosvětově** – nárůst kmenů *Neisseria gonorrhoeae* rezistentních na terapii (azitromycin, fluorochinolony, TTC a cefalosporiny),
- **chybí systémy pro diagnostiku a hlášení neléčitelných infekcí** v zemích s nižšími příjmy (kde je kapavka častější).

STRATEGICKÁ OPATŘENÍ K REDUKCI POČTU ONEMOCNĚNÍ:

- důsledná depistáž,
- dispenzarizace dle pravidel,
- další výzkum onemocnění,
- uplatnění specifických programů národních i nadnárodních v boji s STI.

EPIDEMIOLOGIE KAPAVKY V KH KRAJI

- Konstituce KH kraje:
- rozloha 4 759 km² (Obr. 1, 2),
- 553 856 obyvatel = 5,3 % celkového počtu obyvatel České republiky,
- 448 obcí, 48 statut města.

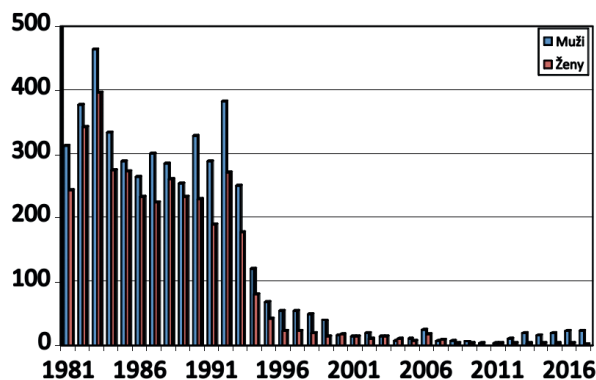


Obr. 1 Královéhradecký kraj

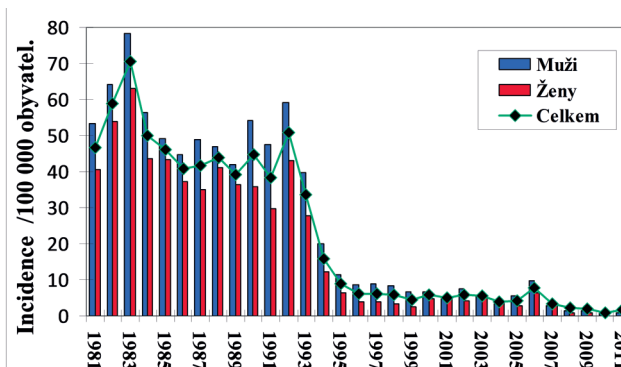


Obr. 2 Královéhradecký kraj

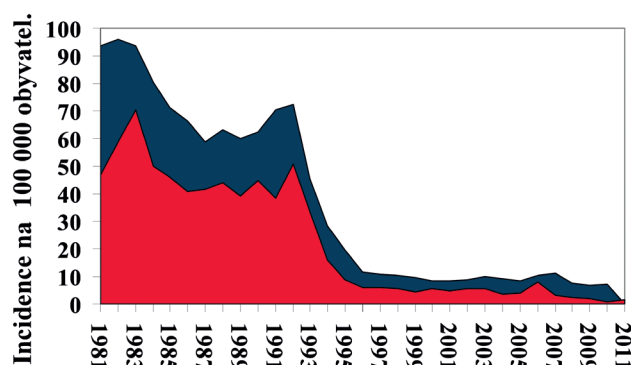
Incidence a diagnóza a léčba kapavky v obrázcích 3–5 a tabulkách 2–4.



Obr. 3 Absolutní počty kapavek, KH kraj 1981–2017



Obr. 4 Incidence kapavky – KH kraj 1981–2011



Obr. 5 Incidence kapavky v letech 1981–2011 v České republice (modrá) a ve Východočeském, respektive Královéhradeckém kraji (červená)

Tab. 2 Hlášené případy kapavky dle rizikového chování 1999–2011

Riziko/dg.	Kapavka/A 54
styk s cizincem	27
nechráněný styk	190
alkohol	0
i. v. aplikace drog	4
vazba, vězení	0
bezdomovci	1
prostituce	6
promiskuita	24
náhodný styk	107
hlášené případy kapavky celkem	321

2012–2017: 67 náhodný styk, 108 nechráněný styk, 13 prostituce + promiskuita

Tab. 3 Metody diagnózy kapavky v letech 1999–2011

Rok/ potvrzení dg.	Mikroskopické vyšetření	Kultivace	LCR, Gen Probe	Hlášené případy kapavky v roce celkem
1999	35	30	7	55
2000	14	16	13	35
2001	11	13	11	29
2002	15	14	14	32
2003	16	13	8	30
2004	8	9	5	20
2005	5	12	8	20
2006	13	23	16	44
2007	3	10	5	18
2008	9	7	4	13
2009	2	9	2	11
2010	1	2	2	4
2011	2	7	3	10
Celkem	134	165	96	321

2012–2017: 86 kultivace, 34 PC (31 vyšetření od 2015), obě metody 20



Tab. 4 Způsoby léčby hlášených pozitivních případů kapavky 1999–2011

Rok/ způsob léčby	AMX	AZIT	Benzathin PNC	CFT	DXY	ERY	OFL, CIPRO	SPM	TTC	Jiná ATB
1999 (55)	0	2	1	3	10	0	6	0	9	24
2000 (35)	4	4	0	0	2	0	3	0	4	18
2001 (29)	1	6	0	3	7	0	2	0	3	7
2002 (32)	0	8	1	0	14	0	4	0	1	4
2003 (30)	0	6	1	0	11	1	3	0	0	8
2004 (20)	1	4	0	0	7	0	0	0	0	8
2005 (20)	0	6	0	0	9	0	1	0	0	4
2006 (44)	0	8	0	0	21	0	4	0	0	11
2007 (18)	0	3	0	0	3	0	4	0	0	8
2008 (13)	0	2	0	0	6	0	1	0	0	4
2009 (11)	0	3	0	0	3	0	0	0	0	5
2010 (4)	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0
2011 (10)	0	2	0	0	4	0	1	0	0	3
celkem (321)	7	57	3	6	97	1	29	0	17	104

KAPAVKA – TERAPIE

- **Zvýšený výskyt rezistentních kmenů** k antibiotikům – důležité zvolit vhodný a správný přístup v diagnostice i v terapii (Tab. 4),
- vhodné kultivační vyšetření se stanovením citlivosti na antibiotika a volba terapie dle nálezu,
- antibiotika z řady tetracyklinů, **makrolidů, azalidů, fluorchinolonů a cefalosporinů**,
- zároveň se provede **kontrola sérologie syfilis**,
- a po souhlasu pacienta i **HIV**,
- WHO – pouze tři potenciálně nové léky na GO, teprve ve vývoji, bez záruky.

KAPAVKA – LEGISLATIVA

- **Zákon č. 258/2000 Sb.** – o ochraně veřejného zdraví,
- **Vyhláška MZ ČR č. 195/2005 Sb.** – podmínky předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění,
- **Směrnice č. 30/1968 Věstníku MZ** – o opatřeních proti pohlavním nemocem, zapsaná ve sbírce zákonů,
- **Věstník MZ ČR z prosince 1997, částka 10** – standardy vyšetřovacích postupů STD.

SYFILIS

- **Každý případ syfilis by měl být hodnocen jako potenciální zdroj epidemie**,
- onemocnění se neobjevuje izolovaně, ale znamená přenos infekce mezi sexuálními partnery,
- v kontrole onemocnění je tedy **potřeba zaměřit se na:**
 - medicínské faktory,
 - sociální faktory,
 - faktory hodnotící rizika či deviantní sexuální chování.

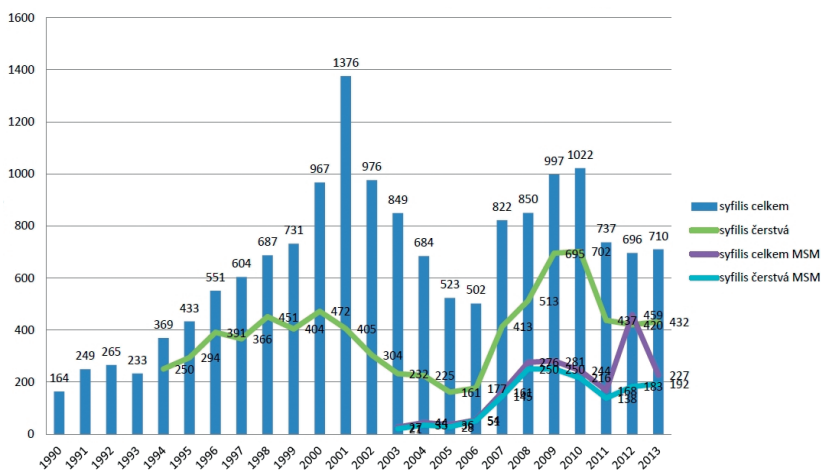
- sociální faktory,
- faktory hodnotící rizika či deviantní sexuální chování.

SYFILIS V ČR A KRÁLOVÉHRADECKÉM KRAJI

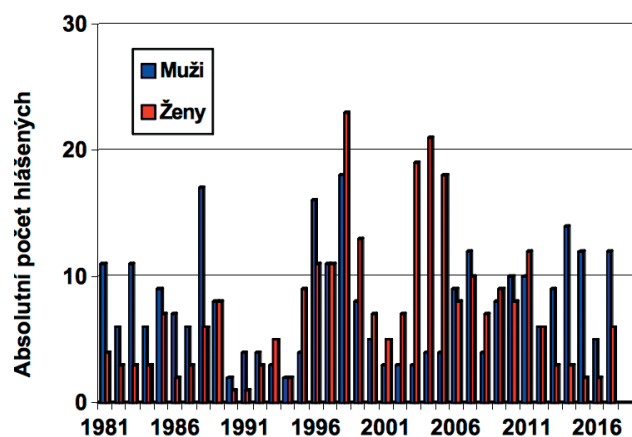
Incidence a léčba syfilis je shrnuta v obrázcích 6–8 a v tabulkách 5–7.

Syfilis v KH kraji 2012–2017:

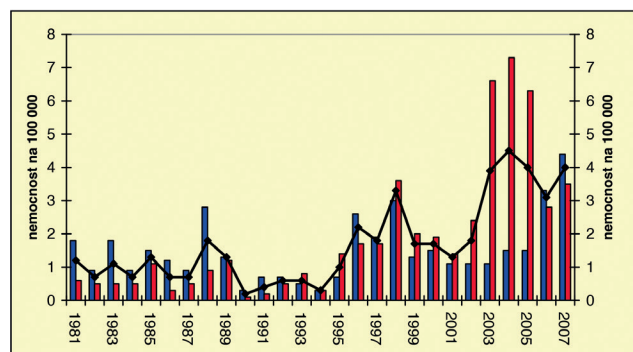
- Celkem hlášeno 80 případů:
 - muži – 58,
 - ženy – 22.
- Ostatní sledovaná data – rizikové chování, diagnostika, způsob terapie, demografická data (dle vzdělání, počty cizinců, apod.) kopírují stav v letech 1999 až 2011.



Obr. 6 Syfilis v ČR 1990–2013 (absolutní počty), zdroj NRL pro dg. syfilis Praha, MUDr. Zákoucká



Obr. 7 Syfilis – KH kraj 1981–2017



Obr. 8 Vývoj nemocnosti syfilis ve Východočeském kraji (1981–2000) a v Královéhradeckém kraji (2001–2007); nemocnost na 100 000 obyvatel; červeně – ženy, modře – muži, černá linka – celkem

Tab. 5 Rozdělení hlášených případů syfilis dle rizikového chování v letech 1999–2011

Riziko/dg.	Syfilis vrozená/A 50	Syfilis časná/A 51	Syfilis pozdní/A 52	Syfilis jiná/A 53
styk s cizincem	0	8	0	4
nechráněný styk	0	34	6	13
alkohol	0	0	0	2
i. v. aplikace drog	0	7	3	3
vazba, vězení	0	9	2	6
bezdomovci	0	1	0	0
prostituce	0	1	0	0
promiskuita	0	9	1	4
náhodný styk	0	35	5	22
jiné (blíže nespecifikováno)	0	12	3	7
nezjištěno	4	14	61	49

Tab. 6 Metody konfirmace diagnózy syfilis bez rozdílu klinických forem v letech 1999–2011

Rok/ potvrzení dg.	Zástinový mikroskop	Netrepon. testy	EIA	IgM EIA	TPI	TPHA	19S IgM SPHA	FTA -ABS	Celkem
1999	2	6	2	2	4	12	5	7	40
2000	3	7	1	0	3	9	1	8	32
2001	0	6	0	1	1	7	0	4	19
2002	0	2	0	0	1	9	2	8	22
2003	0	10	0	0	3	20	6	18	57
2004	0	10	0	0	0	17	1	15	43
2005	1	10	0	0	1	9	1	11	33
2006	1	7	1	0	0	10	0	9	28
2007	0	10	1	1	1	15	1	11	40
2008	3	8	0	0	0	7	3	9	30
2009	0	14	0	0	0	14	3	11	42
2010	1	11	0	0	0	15	8	17	52
2011	0	11	1	0	0	19	9	19	59



Tab. 7 Způsoby léčby všech hlášených pozitivních případů syfilis bez rozdílu klinických forem v letech 1999–2011

Rok/způsob léčby	AMX	AZIT	Benzathin PNC	Benzyl PNC	TTC	DXY	ERY	OFL, CIPRO	Jiná ATB
1999	0	0	6	3	1	1	0	0	10
2000	0	0	0	3	0	0	0	0	9
2001	0	0	1	3	0	0	0	0	3
2002	0	0	3	4	0	2	0	0	1
2003	0	0	5	1	0	14	0	0	2
2004	0	0	1	2	0	18	0	0	4 (1x CFT)
2005	0	0	3	7	0	11	0	0	1
2006	0	0	1	2	0	7	0	0	6
2007	0	0	6	10	0	3	0	0	6
2008	0	0	1	5	0	1	0	0	4
2009	0	0	5	7	0	2	0	0	4
2010	0	0	5	9	0	3	0	0	1
2011	0	0	8	8	0	4	0	0	2
Celkem	0	0	45	62	1	66	0	0	53

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.
e-mail: salavecm@post.cz

Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Jak jednat s pacientem s fobií z pohlavně přenosných chorob...

Kosová J.

Strach z pohlavních nemocí můžeme najít v psychiatrii u celé řady nozologických jednotek. Samostatně tvoří například náplň izolovaných či specifických fobií, jako hlavní či převažující syndrom ho najdeme u hypochondrie, obsedantně kompulzivní poruchy, popřípadě i některých psychóz; a v neposlední řadě se s ním jako s jedním z mnoha symptomů často setkáváme u úzkostných poruch typu generalizované úzkostné poruchy, dalších somatoformních poruch, neurastenie či celé řady jiných, kde může být součástí obecnějšího strachu o zdraví/z nemoci. Pacienti z těchto mnoha rozdílných diagnóz vykazují

sice některé společné rysy (na které se zaměřujeme většinou také v obecnějších – suportivních – způsobech terapie), na druhou stranu každé z výše zmíněných onemocnění má svá specifika nejen v diagnostice, ale také v terapii. Byly dále probrány základní charakteristiky strachu z pohlavně přenosných chorob u specifických fobií, hypochondrie a obsedantně kompulzivní poruchy (jako nejtypičtějších představitelů), případné rozdíly a specifika jejich léčby. Nakonec si autorka dovolila doplnit některé zásady práce s pacienty s těmito příznaky, popřípadě také několik jednoduchých rad a doporučení.

MUDr. Jiřina Kosová
e-mail: Jirina.Kosova@nudz.cz

Národní ústav duševního zdraví, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy



Česká akademie dermatovenerologie 2019

22.–23. 3. 2019

JARNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

Místo konání: **Plzeň**

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

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

ŘÍJEN 2019

PODZIMNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

Místo konání: **Plzeň**

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

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

24. 5. 2019

MYDERMATOLOGY

Místo konání: **Praha**

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

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

22.–23. 11. 2019

25. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

Místo konání: **Brno**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika MU a FNUSA**

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

ZÁŘÍ 2018

4. NÁRODNÍ VENEROLOGICKÝ KONGRES

Místo konání: **bude upřesněno**

Pořadatel: **ČADV, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN HK**

Kontakt: dermatology@bulovka.cz

Žádosti o stipendia na uvedené akce při aktivní účasti zašlete:

dermatology@bulovka.cz nebo k rukám as. MUDr. M. Nečase, Ph.D.: miroslav.necas@fnusa.cz

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

Portál pro odbornou veřejnost: WWW.DERMANET.EU

Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

a získejte jako dárek
**kávovar Cafissimo Tuttocaffé
v hodnotě 2999 Kč ZDARMA!**

- Na přípravu dokonalého espressa, caffè crema, filtrované kávy a čaje s integrovaným zásobníkem na použité kapsle.
- Kávové speciality pouhým stisknutím tlačítka - rychlá a snadná obsluha.
- Výškově nastavitelná odkapávací miska pro optimální přípravu kávy.



Více na www.tchibo.cz

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
27. 2. 2019**

**Předplatné
časopisu na dva
roky za 798 Kč**



Předplatte si bezpečně e-mailem

na e-mailovou schránku mf@send.cz,
uvedte své **jméno** a **doručovací adresu**.
Do předmětu napište kód **MF CDV0418**.
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.
Uvedte kód **MF CDV0418**

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



Otázky k tématu Imunobulózní choroby

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

1. **Bulózní pemfigoid je onemocněním postihující:**
 - a) dětskou populaci,
 - b) jedince mezi 40. a 60. rokem věku,
 - c) jedince nad 60 let věku,
 - d) adolescenty.
2. **U bulózního pemfigoidu dochází k vazbě autoprotilátek na:**
 - a) antigeny zóny bazální membrány,
 - b) adhezivní proteiny epidermis,
 - c) antigeny endomyzia,
 - d) nespecifikované antigeny papilární části dermis.
3. **U bulózního pemfigoidu koreluje přítomnost protilátek proti antigenu BP180 se závažností klinického fenotypu, pokud jde o:**
 - a) IgG protilátky,
 - b) IgE protilátky,
 - c) IgA protilátky,
 - d) IgM protilátky.
4. **Typické puchýře u bulózního pemfigoidu jsou:**
 - a) plihé puchýře,
 - b) napjaté puchýře,
 - c) sedící na nezápětivé spodině,
 - d) vykazující zánětlivé symptomy.
5. **Titry autoprotilátek u bulózního pemfigoidu:**
 - a) korelují se závažností onemocnění,
 - b) nekorelují se závažností onemocnění,
 - c) alespoň nízké titry jsou vždy detekovatelné,
 - d) autoprotilátky v séru nemusí být detekovatelné.
6. **Mortalita u bulózního pemfigoidu je:**
 - a) vyšší než u pemphigus vulgaris,
 - b) srovnatelná s pemphigus vulgaris,
 - c) nižší než u pemphigus vulgaris,
 - d) klinicky nevýznamná.
7. **Bulózní pemfigoid lze od epidermolysis bullosa acquisita odlišit:**
 - a) přímou imunofluorescencí,
 - b) 1M NaCl roztokem štěpeným preparátem,
 - c) přímou imunoelektronovou mikroskopií,
 - d) nepřímou imunofluorescencí.
8. **Kortikoidní systémová terapie bulózního pemfigoidu se řídí dle závažnosti onemocnění a vyžaduje obvykle:**
 - a) vyšší dávky než u pemphigus vulgaris,
 - b) nižší dávky než u pemphigus vulgaris,
 - c) dávky nejsou rozdílné,
 - d) kombinaci s cyklosporinem.
9. **Hlavním autoantigenem u pemphigus vulgaris je:**
 - a) desmoglein-3,
 - b) desmoglein-1,
 - c) antigen BP180 kDa,
 - d) desmokolín 1.
10. **Rozdílný klinický obraz pemphigus vulgaris a pemphigus foliaceus se vysvětluje:**
 - a) rozdílnou expresí desmogleinu-1 a desmogleinu-3 v rohovějící epidermis a sliznici,
 - b) klinický obraz nejvíce rozdíly,
 - c) rozdílnou lokalizací kožních změn,
 - d) je dán závažností klinického průběhu.
11. **Paraneoplastický pemfigus je charakterizován protilátkami namířenými proti:**
 - a) desmogleinu-1,
 - b) desmogleinu-3,
 - c) keratinocytárním peptidům (desmoplakin, periplakin, plakoglobin...),
 - d) antigenu BP230.
12. **Protilátky proti antigenu BP180 mohou být detekovány u:**
 - a) bulózního pemfigoidu,
 - b) pemphigoid gestationis,
 - c) lineární IgA bulózní dermatózy,
 - d) některých slizničních pemfigoidů.
13. **Autoantigeny hrající roli v patogenezi lineární IgA bulózní dermatózy jsou:**
 - a) LABD97,
 - b) LAD-1,
 - c) desmokolín-1,
 - d) laminin-5.
14. **Cílovým antigenem u epidermolysis bullosa acquisita je:**
 - a) kolagen VII,
 - b) envoplakin,
 - c) laminin-5,
 - d) desmoglein-3.
15. **Protilátky vysoce specifické pro dermatitis herpetiformis jsou:**
 - a) proti tkáňové transglutamináze v IgA třídě,
 - b) IgA antiendomyziální protilátky,
 - c) proti gliadinu,
 - d) proti retikulínu.



16. Epidermolysis bullosa acquisita se manifestuje:

- a) v dětském věku,
- b) u starších jedinců,
- c) v jakémkoliv věku,
- d) v graviditě.

17. Epidermolysis bullosa acquisita je onemocněním s tvorbou puchýře:

- a) intraepidermálně,
- b) subepidermálně,
- c) subkorneálně,
- d) suprabazálně.

18. Klinicky se epidermolysis bullosa acquisita nejčastěji vyskytuje ve formě:

- a) nezánětlivé či mírně zánětlivé formy,
- b) zánětlivé formy,
- c) s převahou postižení sliznic,
- d) s převahou postižení genitálu.

19. Komplikací epidermolysis bullosa acquisita mohou být:

- a) maligní transformace (chronický zánět),
- b) jizvení,
- c) restrikce mobility,
- d) psychomotorická retardace.

20. Profil deposit IgG autoprotilátek u epidermolysis bullosa acquisita v zóně bazální membrány je:

- a) tvaru vroubkovaného písmene „u“,
- b) tvaru písmene „n“,
- c) tvaru písmene „v“,
- d) lineární.

Řešení testu z čísla 3/2018: 1bc, 2c, 3ac, 4bd, 5bcd, 6bc, 7abc, 8b, 9a, 10b, 11c, 12bcd, 13ac, 14b, 15bd, 16abc, 17b, 18b, 19c, 20d

Vítězové testu 3/2018:
MUDr. Věra Němcová
MUDr. Daniela Zatloukalová
MUDr. Jana Schmittová

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 31. 1. 2019 na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci zdarma na 25. národní dermatologický kongres v Brně.

Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 4/2018

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.

LÉČBA PSORIÁZY bez ČEKÁNÍ...^{1,2)}

 Perorální podání

 Bez nutnosti screeningu
a laboratorní monitorace
dle SPC



...a žít znovu na plno³⁾


Otezla[®]
(apremilast) 30mg
tablets

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Otezla 2. Torres et al. Am J Clin Dermatol (2018) 19:23–32 3. Thaci D et al, JEADV (2017) 31(3):498-506

OZEZLA – zkrácená informace o přípravku

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

Před předepsáním se seznámte se Souhrnem údajů o přípravku.

Název přípravku: Otezla **Složení:** potahované tablety obsahující 10, 20 nebo 30 mg apremilastu **Indikace:** *Psoriatická artritida:* Přípravek Otezla, samotný nebo v kombinaci s onemocněním modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, kteří adekvátně neodpovídali nebo netolerovali předchozí léčbu DMARD. *Psoriáza:* Přípravek Otezla je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové lupénky u dospělých pacientů, kteří neodpovídali nebo mají kontraindikovanou nebo netolerují jinou systémovou terapii, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA (kombinace psoralenu a UVA záření).

Dávkování a způsob podání: Léčba přípravkem Otezla má být zahájena odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě psoriázy nebo psoriatické artritidy. Doporučená dávka přípravku Otezla je 30 mg dvakrát denně perorálně, ráno a večer, v intervalu přibližně 12 hod, bez mezení příjmu potravin. Je nutné dodržovat plán úvodní titrace uvedené níže v Tabulce 1. Po úvodní titraci není nutná žádná další titrace. *Tabulka 1. Plán titrace dávek*

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

U pacienta, který po 24 týdnech léčby nevykazuje žádné známky léčebného přínosu, je třeba léčbu přehodnotit. Klinické zkušenosti delší než 52 týdnů nejsou k dispozici.

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

Upozornění: Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami, jako jsou intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo malabsorpce glukózy-galaktózy, by neměli tento přípravek užívat. V souvislosti s užíváním přípravku Otezla byl hlášen závažný průjem, nevolnost a zvracení. V některých případech byli pacienti hospitalizováni. U pacientů ve věku 65 let či více může být vyšší riziko komplikací. Pokud se u pacientů rozvine závažný průjem, nevolnost nebo zvracení, může být nutné léčbu apremilastem ukončit. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku přípravku Otezla na 30 mg jednou denně. U pacientů s podváhou na začátku léčby je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost. U pacientů s depresí v anamnéze i bez ní byly po uvedení přípravku na trh pozorovány případy sebevražedných představ a chování, včetně sebevraždy. Rizika a přínosy počínající či pokračující léčby apremilastem je třeba pečlivě zhodnotit. Pokud se u pacientů objeví nové psychiatrické příznaky či dojde ke zhoršení stávajících, nebo jsou zjištěny sebevražedné představy či dojde k sebevražednému pokusu, je doporučeno léčbu apremilastem ukončit.

Informace o zvláštních skupinách pacientů: *Pediatriká populace:* Bezpečnost a účinnost apremilastu u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla stanovena. *Starší pacienti:* U této skupiny pacientů není nutná úprava dávkování. *Pacienti s poruchou funkce ledvin:* U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min dle Cockcroft-Gaultova vzorce) je třeba dávku apremilastu snížit na 30 mg jednou denně. *Pacienti s poruchou funkce jater:* U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování.

Klinicky významné interakce: Nedoporučuje se současné užívání apremilastu se silnými induktory enzymu CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná). Apremilast lze podávat souběžně s ketokonazolem, metotrexátem i perorální antikoncepcí.

Doplňkové informace: Před zahájením léčby je nezbytné vyloučit těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou metodu antikoncepce k zabránění otěhotnění po dobu léčby. Podávání apremilastu během kojení se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy zahrnující průjem a nevolnost. Tyto nežádoucí účinky se zpravidla vyskytovaly v prvních 2 týdnech léčby a obvykle vymizely do 4 týdnů. **Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Registrační čísla: EU/1/14/981/001, EU/1/14/981/002 a EU/1/14/981/003. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Celgene Europe BV, Winthontlaan 6 N, 3526KV Utrecht, Nizozemsko.

Datum poslední revize: Srpen 2018 **Interní kód materiálu:** ZI/OTZ/2018/002

Výdej na lékařský předpis. Hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci psoriáza a po schválení revizním lékařem v indikaci psoriatická artritida.

Adresa obchodního zastoupení: Celgene s.r.o., Novodvorská 994/138, Praha 4, 142 00

Kontakty pro nahlášení nežádoucích účinků spojených s léčbou: www.celgene.eu/czech_republic.aspx

Celgene, s.r.o.

Novodvorská 994/138

142 00 Praha 4, Česká republika

Tel.: +420 241 097 500 • Fax: +420 241 097 600 • www.celgene.eu





Benepali®
Etanercept

ETANERCEPT OD BIOGENU®

BENEPALI® PERO: BEZTLAČÍTKOVÝ AUTOINJEKTOR

- JEDNODUCHÁ APLIKACE TLAKEM NA KŮŽI
- BEZ LATEXU



CVAK
CVAK

Akustický signál - cvaknutí - označuje zahájení a ukončení injekce

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU BENEPALI

Název přípravku: Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje etanerceptum 50 mg v celkovém objemu 1 ml. Jedno předplněné pero obsahuje etanerceptum 50 mg v celkovém objemu 1 ml. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek BENEPALI je indikován pouze u dospělých. **Revmatoidní artritida (RA):** Středně těžká až těžká aktivní RA v kombinaci s methotrexátem v případech, kdy po podání jiných chorobu modifikujících léků (DMARD), včetně methotrexátu (pokud není kontraindikován), nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. Monoterapie v případě intolerance methotrexátu, nebo pokud je léčba methotrexátem nevhodná. Závažná aktivní a progresivní RA bez předchozí léčby methotrexátem. Benepali použity samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem prokazal rentgenologicky měřitelné snížení míry progresu poškození kloubů a fyzické funkční zlepšení. **Psoriatická artritida (PsA):** Aktivní a progresivní PsA u dospělých v případech, kdy po předchozím podání DMARD nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. **Axiální spondylartritida: Ankylozující spondylitida (AS) -** Léčení dospělých se závažnou aktivní AS, jestliže nebylo dosaženo adekvátní odpovědi konvenční léčbou. **Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida (nr-axSpA) -** Léčba dospělých se závažnou nr-axSpA s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo prokazatelnými při zobrazení magnetickou rezonancí (MR), kteří měli nedostatečnou odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID). **Ložisková psoriáza (PP):** Léčení dospělých se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří neodpovídají na jinou celkovou terapii zahrnující cyklosporin, methotrexát nebo psoralen a ultrafialové světlo A (PUVA), nebo tato terapie je pro ně kontraindikována, nebo ji netolerují. **Dávkování a způsob podání:** Subkutánní podání. **RA, PsA, AS, nr-axSpA:** 50 mg jednou týdně. **PP:** 50 mg jednou týdně. Alternativně se může podávat 50 mg dvakrát týdně až po dobu 12 týdnů a potom pokračovat 50 mg jednou týdně. **Kontraindikace** Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SmPC. Sepse nebo riziko sepse. Léčba přípravkem BENEPALI nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí. **Zvláštní upozornění:** **Infekce:** Při používání etanerceptu by měly pozorovány závažné infekce, sepse, tuberkulóza a oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí, listerióza a legionelóza. Pacienti, u kterých se v průběhu léčby rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat a v případě rozvoje závažné infekce, musí být přípravek BENEPALI vysazen. **Tuberkulóza:** Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Při pozitivní diagnóze aktivní tuberkulózy se nesmí terapie přípravkem BENEPALI zahájit. **Reaktivace hepatitidy B:** U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV) a léčení souběžně antagonisty TNF včetně etanerceptu, byla hlášena reaktivace hepatitidy B. Před zahájením léčby přípravkem BENEPALI se musí u pacientů provést test na infekci HBV. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji infekce HBV, by se měla léčba přípravkem BENEPALI ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií. **Alergické reakce:** Vyskytly-li se závažná alergická nebo anafylaktická reakce, léčení přípravkem BENEPALI musí být okamžitě přerušeno a má být zahájena adekvátní terapie. **Imunosuprese:** Pacient s výraznou expozicí viru varicely musí léčbu dočasně přerušit a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster. **Vakcinace:** Současně s přípravkem BENEPALI nesmí být podávány živé vakcíny. **Solidní a hematopoetické maligní nádory:** U pacientů léčených antagonisty TNF nelze vyloučit možné

riziko rozvoje lymfomů, leukémie či jiných hematopoetických nebo solidních malignit. **Hematologické reakce:** U pacientů léčených etanerceptem byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácné případy aplastické anémie, některé s fatálním koncem. Zvýšená pozornost musí být věnována pacientům, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázie. Při potvrzení krevní dyskrázie musí být přípravek BENEPALI vysazen. **Porucha funkce ledvin a jater:** Na základě farmakokinetických údajů není potřeba upravovat dávku u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. **Alkoholická hepatitida, městnavé srdeční selhání:** Lékaři musí být opatrní při podávání přípravku BENEPALI u pacientů se středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidou a městnavým srdečním selháním. Také byly vzácně hlášeny případy nového nástupu městnavého srdečního selhání, včetně městnavého srdečního selhání u pacientů bez preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Současné podávání etanerceptu a anakinry se nedoporučuje. Současné podávání etanerceptu a abataceptu se nedoporučuje. Při zvažování kombinované terapie se sulfasalazinem musí být lékaři opatrní. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku BENEPALI během těhotenství se nedoporučuje. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a tři týdny po ukončení léčby přípravkem BENEPALI používat vhodnou antikoncepci k zabránění otěhotnění. Bylo hlášeno, že se etanercept po subkutánním podání vylučuje do mateřského mléka. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání přípravku BENEPALI. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě aplikace (jako jsou bolest, otok, svědění, zarudnutí a krvácení v místě vpichu), infekce (např. infekce horních cest dýchacích, zánět průdušek, infekce močového měchýře a kožní infekce), alergické reakce, tvorba autoprotilátek, svědění a horečka. U pacientů léčených etanerceptem byly hlášeny závažné infekce (včetně pneumonie, celulitidy, septické artritidy, sepse a parazitárních infekcí), různé typy malignit a případy závažných hematologických, neurologických a autoimunitních reakcí. Úplný seznam nežádoucích účinků je uveden v SPC. **Předávkování:** Není známo žádné antidotum etanerceptu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte předplněné injekční stříkačky nebo pera v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** BENEPALI předplněná injekční stříkačka: Jedna krabička obsahuje 4 předplněné injekční stříkačky. Jedna injekční stříkačka obsahuje dávku 50 mg etanerceptu v 1 ml. **BENEPALI předplněné pero:** Jedna krabička obsahuje 4 předplněné pera. Jedno předplněné pero obsahuje předplněnou injekční stříkačku obsahující 50 mg etanerceptu v 1 ml. **Registrační čísla:** EU/1/15/1074/001; EU/1/15/1074/002. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Samsung Bioepis UK Limited, 3000 Hillwood Drive, Chertsey, Surrey KT16 0RS, Velká Británie. **Výrobce:** Biogen Denmark Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, 3400 Hillerød, Dánsko. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum poslední revize textu:** 08/2016.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku. Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, fax: 255 706 229, www.biogen.com.cz