Časopis **České akademie dermatovenerologie**
ročník 5 • číslo vydání 2 • září 2015 • cena 125 Kč

2015/3

Česká dermato-venerologie

TÉMA ČÍSLA

Pachyonychia congenita

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ
Scleroedema adultorum Buschke a scleromyxedema
str. 150

NOVINKY V TERAPII
Léčba psoriázy u dětí
str. 159

KAZUISTIKA
Tuhé podkožní uzly nejasné etiologie
str. 180

ABSTRAKTA
1. národní kongres Vzácné kožní nemoci
str. 191

VĚDOMOSTNÍ TEST
hodnocený dvěma kredity České lékařské komory
str. 201

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

HYPERTROFICKÁ DYSTROFIE NEHTŮ, MUTACE *K6A* (VELKÉ FOTO), VLEVO PLANTÁRNÍ KERATÓZY, MUTACE *K6A*

PARTNEREM TOHOTO VYDÁNÍ JE:
MSD

MLADÁ FRONTA

21. národní dermatologický kongres

Česká akademie dermatovenerologie

Novinky v patofyziologii kožních onemocnění, jejich klinický dopad

Vážené kolegyně a kolegové!
Již potřetí se v Brně bude konat národní kongres České akademie dermatovenerologie. Program bude zaměřen na novinky i trendy v oboru, na úzkou provázanost praxe s pokroky ve vědě a výzkumu, osloví dermatology i zdravotní sestry, i zástupce jiných specializací. Přednášet budou naši i zahraniční odborníci.

V jednotlivých tématických blocích zazní novinky z oblasti zánětlivých dějů a imunitní odpovědi u důležitých dermatóz, genomické souvislosti u nejčastěji podávaných léků v dermatologii, význam mitochondriální dědičnosti pro moderní medicínu, mechanizmy antimikrobiální obrany kůže,nové chorobné jednotky z pohledu histopatologa. Zajímavé budou přednášky o klinických zkušenostech v diagnostice častých nebo naopak vzácných, ale závažných onemocnění.

Zazní analýza velkých kohort nemocných u některých diagnóz, problematika dopělého věku i dětské dermatologie, renomované příspěvky k některým infekčním agens, dermatoonkologické důsledky imunosuprese, nové souvislosti diagnostiky a léčby psoriázy, kopřivky, rosacey, syphilis aj. Mladí lékaři dostanou příležitost v sekci rezidentů, souběžně bude probíhat sekce zdravotních sester. Část příspěvků bude prezentována na posterech. Zařazeno bude 6 satelitním sympozií s aktuální problematikou.

Vítáme každého, bez ohledu na členství v té či oné společnosti. Budeme se snažit naplnit 2 dny hodnotným odborným programem, vstřícnou, přátelskou a kolegiální atmosférou.

Prof. MUDr. Vladimír Vašků, předseda ČADV

Termín konání: 13.–14. listopadu 2015
Místo konání: Best Western Premier hotel International, Husova 16, 65921 Brno
Pořadatelé: Česká akademie dermatovenerologie,
I. Dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU,
Dermatovenerologická klinika Nemocnice Na Bulovce 2. LF UK v Praze.

Odborný garant: Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
Organizátor: V.M.EST, a.s., Boleslavova 17, Praha
Online registrace: http://www.dermasympozium.cz/kongres_21NDK.html

Na kongresu proběhne plenární schůze ČADV.

Akce bude ohodnocena odpovídajícím počtem kreditů ČLK a ČAS.

Bude vyhlášen vítěz soutěže o nejlepší publikaci do 35 let a předána Cena Antonína Trýba.

Detailní program bude následovat na 2. oznámení.

EAU THERMALE Avène
Generální partner kongresu

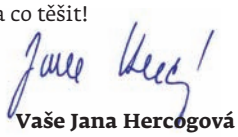
Milí kolegové,

dovoluji si vás pozdravit na začátku školního roku, který je pro náš časopis významný – právě před čtyřmi lety jsme totiž vydali první číslo a tímto zářijovým vydáním vstupujeme fakticky do pátého ročníku. Vydavatelé to počítají jinak, máme proto „úředně“ pátý ročník již od začátku letošního roku. Pět let je v každém případě důvodem k bilanci, stojí za to zamyslet se, co zlepšit, aby se vám časopis líbil. Vím, že jsme časopis mladý, neporovnatelně mladší než náš nejstarší dermatologický odborný časopis Česko-slovenská dermatologie. V tomto čísle se dočtete, že ten oslaví v roce 2019 již sto let. Protože jsem měla tu čest být v letech 2005–2008 šéfredaktorkou i Česko-slovenské dermatologie, mohu srovnávat. Jsem moc ráda, že díky perfektní spolupráci s paní doktorkami Lízlerovou a Vitoušovou dostáváte časopis pravidelně a včas, přesně podle harmonogramu. Díky vám, kteří do časopisu přispíváte nebo kteří nám dáváte náměty na témata, jsou články zajímavé a rozmanité. A díky mým kolegům na klinice i rezidentům z různých oddělení se tak společně dozvídáme více a více z našeho oboru (či oborů). Stále dodržujeme stejný rozsah a časopis je stabilní i ekonomicky, za což patří dík našim partnerům. I přesto je každé číslo výzvou, na kterou se znovu těším. A doufám, že odborné informace jsou pro vás vždy aktuální a potřebné ve vaší praxi. Nároky na naše praxe jsou dnes obrovské. Nejsou zdaleka jen odborné, ale i organizační, personální, technické, hygienické, akreditační a jiné, hlavně ekonomické. Zdá se, jakoby starostí jen přibývalo a našeho času a soukromí ubývalo.

A tak se nám v tichosti, koncem července objevil ve schránkách dopis. Nevím, zda jste náhodou nebyli na dovolené a dopis si ani nepřečetli. Ale byl to dopis důležitý, protože v něm byl vložen hlasovací lístek k jednokolové volbě členů výboru ČDS. Jednokolová volba a 25 pracovních dnů k odeslání volebního lístku, to se událo poprvé v historii odborné společnosti (chybění razítka ČLS JEP bylo již před čtyřmi lety). Nejprve jsem dopis založila, protože si o takto organizovaných volbách myslím své. Ale když jsem si znovu přečetla doprovodný dopis předsedy společnosti a našla identické věty v jeho předvolebním dopise před čtyřmi lety, začala jsem se ptát sama sebe. Je možné, že mu členové společnosti nestojí za to, aby napsal jiný text? Proč poslal dopisy v polovině prázdnin, kdy jsou všichni na dovolených? Proč není dopis podepsán i dalšími členy vedení výboru? A proč ho vlastně neposílá volební komise? A proč máme volit stejné osoby, které řídí naši společnost již osm i více let? V demokratických společnostech se lidé ve vedení střídají. Ze své osobní zkušenosti ve vedení EADV vím, že je běžná volba vedení dva roky a kontinuita je zaručena volbou „president – elect, secretary general – elect“, kteří jedno volební období pozorují, co se ve výboru děje. Stejná pravidla může mít i ČDS, stanovy ČLS JEP jí to dovolují. To je však vše v rukou výboru a členů společnosti, pokud dostanou skutečnou možnost něco ovlivnit. Nyní jsme měli možnost, jednou za čtyři roky, vyjádřit svůj názor. Věřím, že je v této zemi řada organizačně schopných, odborně a morálně zdatných kolegů, kterým jde o obor a spolupráci. Proto jsme se po poradě s kolegy z různých regionů a s vedením Akademie rozhodli nejprve vám zaslat spolu s profesorem Vašků návrhy jmen kolegů, kteří vyjádřili zájem spolupracovat. To, co se po jednom dopise členům Akademie začalo odehrávat, mne přesvědčilo, že to bylo rozhodnutí správné.

Přeji vám v babím létě jenom samá správná rozhodnutí a brzy na shledanou na našich odborných akcích, nejdéle 13.–14. listopadu v Brně na 21. národním dermatologickém kongresu. Již nyní se máme v letošním roce na co těšit!

V úctě,



Vaše Jana Hercogová

Foto na obálce: klinické foto z archivu Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce

OBSAH

SUCCUS 141

CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Jiráková, A., Křížková, V., Zelenková, D., Hercogová, J. Pachyonychia congenita 143

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Adam Z., Litzman J., Szturz P., Krejčí M., Vašků V., Pour L., Michalková E., Ševčíková S., Čermáková Z., Veselý K., Vaníček J., Pourová E., Král Z. Scleroedema adultorum Buschke a scleromyxedema 150

DERMATOLOGIE – NOVINKY V TERAPII

Jůzlová, K., Boháč, P., Hercogová, J. Léčba psoriázy u dětí 159

Litvik, R. Problematika hyperplastických jizev a možnosti ovlivnění jejich vzhledu 167

Ďurčanská, V., Jedličková, H., Zgažarová, S., Vašků, V. Naše skúsenosti s fototerapiou v liečbe pacientov s lokalizovanou sklerodermiou 171

KAZUISTIKA

Sečníková, Z., Zelenková, D., Jůzlová, K., Hercogová, J. Tuhé podkožní uzly nejasné etiologie 180

Z HISTORIE ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE

Kružicová, Z. Časopis Česká dermatologie a založení Československé vědecké společnosti dermato-venerologické 184

ABSTRAKTA Z KONGRESU

1. národní kongres Vzácné kožní nemoci - abstrakta 191

ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE

Kalendář akcí 199

VĚDOMOSTNÍ TEST 201

CONTENTS

SUCCUS 141

CONTINUOUS EDUCATION

Jirakova, A., Krizkova, V., Zelenkova, D., Hercogova, J. Pachyonychia congenita 143

POSTGRADUATE EDUCATION

Adam Z., Litzman J., Szturz P., Krejci M., Vasku V., Pour L., Michalkova E., Sevcikova S.,Cermakova Z., Vesely K., Vanicek J., Pourova E., Kral Z. Scleroedema adultorum Buschke and scleromyxedema 150

DERMATOLOGY – INNOVATIONS IN THERAPY

Juzlova, K., Bohac, P., Hercogova, J. Treatment of psoriasis in children 159

Litvik, R. The issue of hyperplastic scars and of the possibilities influencing their appearance 167

Durcanska, V., Jedlickova, H., Zgazarova, S., Vasku, V. Our experience with phototherapy in the treatment of patients with localized scleroderma 171

CASE REPORT

Secnikova, Z., Zelenkova, D., Juzlova, K., Hercogova, J. Solid subcutaneous nodules unknown origin 180

FROM THE HISTORY OF CZECH DERMATOVENEROLOGY

Kruzicova, Z. The journal Czech Dermatology and the establishment of the Czechoslovak scientific Society dermato-venereology 184

CONGRESS ABSTRACTS

1st National Congress Rare Skin Diseases – Abstracts 191

CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS

Educational events schedule 199

TEST 201

Inzerce A151010108

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Česká dermato-venerologie

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

ŠÉFREDAKTORKA MUDr. Michaela Lízlerová

EDITORKA PhDr. Edita Vitoušová

PRODUKČNÍ REDAKCE Jana Schrammová

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

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

GRAFICKÁ ÚPRAVA Petra Tejnická

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

MF MLADÁ FRONTA

GENERÁLNÍ ŘEDITEL Ing. David Hurta

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES Karel Novotný, BA (Hons)

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

MARKETING
ŘEDITELKA MARKETINGU Hana Holková
BRAND MANAGER Veronika Zofová

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

VYDÁVÁ Mladá fronta a. s. www.mf.cz

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

DISTRIBUCE
Předplatné pro ČR vyřizuje: A.L.L. production s. r. o., P. O. BOX 732, 111 21 Praha 1
tel. 800 248 248, e-mail: mladafronta@predplatne.cz, www.mf.cz

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

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

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

Tisk EUROPRINT a. s.

Časopis vychází 18. 9. 2015
číslo 3/2015, ročník 5
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

STUDIE ERIVANCE: DVANÁCTIMĚSÍČNÍ SLEDOVÁNÍ ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI VISMODEGIBU U PACIENTŮ S POKROČILÝM BAZOCELULÁRNÍM KARCINOMEM

Většina bazocelulárních karcinomů (BCC) se léčí chirurgicky, nicméně pokud dojde k lokální invazi nebo dokonce metastazování, tato standardní terapie není dostatečně účinná nebo vede k nepříznivým následkům. V patogenezi a progresi BCC hraje roli aberantní Hedgehog signální cesta, kterou inhibuje selektivně vismodegib. Ten se ukázal účinným v léčbě 30 % nemocných s metastatickým BCC nebo ve 43 % u pacientů s lokálně pokročilým nádorem. Byl proto FDA povolen v léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo metastatickým BCC, který recidivoval po chirurgické terapii, nebo u těch nemocných, kde nelze chirurgické řešení nebo radioterapii provést. V červenci 2013 byl uvolněn podmínečně také v Evropské unii. Jednalo se o multicentrickou studii ve fázi IIb, která měla jedno rameno a dvě kohorty pacientů. Ti byli léčeni vismodegibem v denní dávce 150 mg. Do studie bylo zařazeno celkem 104 nemocných s metastatickým BCC (33) a lokálně pokročilým BCC (71), léčili se v 31 centrech v USA, Evropě nebo Austrálii. Studie navazuje na předchozí a hodnotí výsledky za dalších 12 měsíců. Výsledky. Vismodegib byl podáván průměrně po dobu 12,9 měsíce. Odpověď na léčbu se zvýšila v porovnání s předchozí studií z 30,3 % na 33,3 % u nemocných s metastatickým BCC a ze 42,9 % na 47,6 % u pacientů s lokálně pokročilým BCC. Střední doba přežití u pacientů s metastatickým BCC byla 24,1 měsíce, u nemocných s lokálně pokročilým BCC se zvýšila v porovnání s předchozím sledováním ze 7,6 na 9,5 měsíce. Prodloužením studie nebyla zaznamenána nová bezpečnostní data. Tato studie tak potvrdila účinnos a bezpečnost vismodegibu v léčbě pokročilého BCC.

SEKULIC, A., MIGDEN, MR., LEWIS, K., et al. *Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-months update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC.* Am Acad Dermatol, 2015, 72, p. 1021–1026.

RIZIKO VZNIKU LYMFOMU U PACIENTŮ S ATOPICKOU DERMATITIDOU A ROLE ZEVNÍ TERAPIE: SOUHRNNÉ SDĚLENÍ A METAANALÝZA

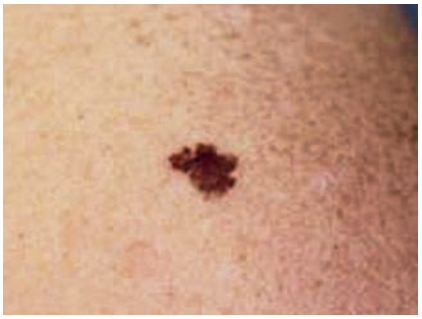
Atopická dermatitida je chronické zánětlivé onemocnění postihující 15 % dětí a až 3 % dospělých v západních zemích. Riziko vzniku lymfomu u nemocných s atopickou dermatitidou se diskutuje, existují izolované kazuistiky na toto téma. Pro své možné systémové působení jsou zmiňovány jak kortikosteroidy, tak inhibitory kalcineurinu. Proto si dali autoři sdělení za cíl nalézt v publikovaných pracích odpovědi na dvě otázky: zda mají pacienti s atopickou dermatitidou zvýšené riziko vzniku lymfomu v porovnání s běžnou populací a zda toto riziko mohou ovlivnit kortikosteroidy či inhibitory kalcineurinu. Prostudovali literaturu mezi lety 1980 a 2014 (databáze PubMed, Cochrane, Scopus), celkem 3979 odborných článků, a nakonec zařadili 24 studií. Ve studiích kohort pacientů pozorovali mírně vyšší riziko vzniku lymfomu (RR 1,43), rizikovým faktorem byla tíže atopické dermatitidy. Silně účinné kortikosteroidy, nikoli inhibitory kalcineurinu, byly asociovány s vyšším rizikem vzniku lymfomu. Na základě podrobného rozboru konstatovali, že u pacientů s atopickou dermatitidou je mírně zvýšené riziko vzniku lymfomu, že je však někdy obtížná diferenciální diagnostika mezi atopickou dermatitidou a T-buněčným lymfomem – pacient může být léčen pod diagnózou dermatitidy. Proto by u dospělých nemocných s těžkou formou atopické dermatitidy měl být vždy vyloučen kožní lymfom. Pacienti by měli být poučeni o bezpečnosti používání topických kalcienurinových inhibitorů (pimekrolimu a takrolimu) vzhledem k možnosti vzniku lymfomu. Autoři také upozorňují na limit této metaanalýzy daný systémovými imunosupresivy (azathioprin, cyklosporin) nebo fototerapií.

LEGENDRE, L., BARNETHCHE, T., MAZEREEUW-HAUTIER, J., MEYER, N., MURRELL, D., PAUL, C. *Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis.* Am Acad Dermatol, 2015, 72, p. 992–1002.

5% IMIQUIMOD V KRÉMU JAKO PRIMÁRNÍ NEBO ADJUVANTNÍ TERAPIE MELANOMA *IN SITU* TYPU LENTIGO MALIGNA

Lentigo maligna je typ maligního melanomu *in situ*, který postihuje kůži exponovanou slunci osob ve vyšším věku. Jeho výskyt se zvyšuje, riziko progrese do maligního melanomu se odhaduje na 5–50 %. Léčba je chirurgická, doporučuje se provést excizi s pětimilimetrovým lemem. Nicméně chirurgická excize může být problematická u nemocných s významnými komorbiditami, vzhledem k lokalizaci může být i problémem kosmetickým. V poslední době byly provedeny studie s 5% imiquimodem v krému, zhojení bylo referováno v 53–100 % případů. Metodika studií však nebyla jednotná a dosud nebyly provedeny žádné prospektivní, randomizované studie porovnávající imiquimod a Mohsovu mikrografickou chirurgii. Přesto i FDA a Americká dermatologická akademie uznávají potenciální výhody imiquimodu u nemocných, kde není možné provést kompletní chirurgické odstranění nádoru.

Autoři se proto zaměřili na účinnost imiquimodu jako primární a adjuvantní možnosti léčby lentigo maligna. Provedli retrospektivní studii u nemocných s lentigo maligna a lentigo maligna melanomem, kteří absolvovali léčbu 5% imiquimodem jako první poté, co byla provedena probatorní excize potvrzující diagnózu nebo u těch, kde totální excize měla úz-



ké okraje (léze zasahovala do okraje nebo okraje byly menší než 1 mm). Byli hodnoceni pacienti léčení mezi lety 2003–2013. Do studie bylo zařazeno 63 nemocných průměrného věku 71 let, 76 % byli muži. Průměrný rozměr léze byl 15 (4–40) mm, 74 % lézí bylo lokalizováno na hlavě a krku. U 16 nemocných byl diagnostikován lentigo maligna melanom a podle Breslowa byla tloušťka nádoru průměrně 1,17 mm. Imiquimod byl aplikován 3–5krát týdně na kožní léze a do okolí 2 cm po dobu 12 týdnů, pacienti byli sledováni průměrně 52 měsíců od biopsie nebo 42 měsíců od ukončení léčby imiquimodem. U 22 pacientů byl imiquimod využit jako primární léčba, ve zbývajících 41 případech jako adjuvantní terapie. Analýza byla provedena u 58 pacientů. Klinicky se během 42 měsíců zhojilo 86 % nemocných, přitom u pacientů léčených primárně imiquimodem bylo toto procento nižší (72 %), naopak v případě adjuvantní terapie byla úspěšnost vyšší (94 %). Autoři na základě prezentovaných dat doporučují 5% imiquimod využít v léčbě lézí lentigo maligna za podrobného sledování pacientů.

SWETTER, SM., CHEN, FW., KIM, DD., EGBERT, BM. *Imiquimod 5% cream as primary or adjuvant therapy for melanoma in situ, lentigo maligna type.* Am Acad Dermatol, 2015, 72, p. 1047–1053.

RETROSPEKTIVNÍ STUDIE KOŽNÍCH MALIGNÍCH MELANOMŮ TLOUŠŤKY VĚTŠÍ NEŽ 2 MM, EXCIDOVANÝCH S JEDNO- VERSUS DVOUCENTIMETROVÝM LEMEM

Většina léčebných postupů u maligního melanomu doporučuje nejméně dvoucentimetrový lem u lézí, které mají tloušťku větší než 2 mm. Nicméně právě kolem velikosti lemu je řada kontroverzních dat. Nedostatečný lem znamená vyšší riziko rekurence, větší lem zvyšuje morbiditu a event. i cenu výkonu. Celková délka přežití ani doba bez známek nemoci či lokální recidiva se nezlepší excizí s lemem větším než 2 cm. Proto se většina klinických doporučených postupů přiklání k dvoucentimetrovému lemu. Autoři se zaměřili na zhodnocení pacientů léčených na univerzitním pracovišti v Bernu během 16 let (1996–2012). U všech pacientů se jednalo o solitární melanomy kůže bez metastáz v době excize, tloušťky větší než 2 mm. Operatéři volili sami jedno- nebo dvoucentimetrový lem. Ve sledovaném období bylo na klinice léčeno celkem 325 pacientů (138 žen a 187 mužů, průměrného věku 61 let) s maligním melanomem tlustším než 2 mm, průměrně byla tloušťka podle Breslowa 4,36 mm, u 105 nemocných byla větší než 4 mm, doba sledování byla průměrně 1852 dnů. Nejčastějším typem melanomu byl nodózní typ (68 %), nejvzácnějším byl amelanotický melanom (1 %). Většina melanomů byla na trupu, 140 nemocných mělo na povrchu ulceraci, 106 nemocných (32 %) mělo pozitivní nález sentinelové uzliny, 54 pacientů zemřelo; 228 pacientů bylo operováno s jednocentimetrovým lemem, u 97 nemocných byl melanom excidován s dvoucentimetrovým lemem. Statistickou analýzou nebyly zjištěny rozdíly mezi charakteristikami dvou skupin nemocných, jen nález ulcerace byl častější u skupiny léčené excizí s jednocentimetrovým lemem. Výsledky. Autoři práce popsali lokální rekurence nádoru u 11 pacientů, lokoregionální metastázy u 74 a vzdálené metastázy u 77 nemocných. Statisticky však nebyl pozorován významný rozdíl mezi dvěma skupinami nemocných, léčených buď excizí s jedno- nebo dvoucentimetrovým lemem. Více metastáz bylo ve skupině léčené excizí s dvoucentimetrovým lemem, ale rozdíl nebyl signifikantní. Autoři proto uzavírají práci tvrzením, že navzdory četným studiím chybí jasné důkazy o tom, že větší okraje excize znamenají lepší prognózu pro nemocné. Doporučují, aby byly provedeny rozsáhlejší randomizované klinické studie.

HUNGER, RE., ANGERMEIER, S., JAFARI, MS., OCHSENBEIN, A., SHAFIGHI, M. *A retrospective study of 1- versus 2-cm excision margins for cutaneous malignant melanomas thicker than 2 mm.* Am Acad Dermatol, 2015, 72, p. 1054–1059.

ZLEPŠENÍ LÉZÍ VE KŠTICI A NA NEHTECH U CHRONICKÉ PLAKOVÉ PSORIÁZY PŘI LÉČBĚ IXEKIZUMABEM V DRUHÉ FÁZI KLINICKÉ STUDIE

Postižení nehtů u chronické stacionární psoriázy je udáváno u 41–77 % pacientů, postižení kštice potom až u 80 % nemocných. Obě lokality jsou významné a mají některé společné rysy, neboť mohou zásadně snížit kvalitu života, jsou hůře léčitelné jak lokálními, tak systémovými léky i fototerapií. V poslední době se ukazují jako nejúčinnější biologické léky.

Ixekuzimab je plně humánní monoklonální protilátka cílená proti IL-17A, která ve 2. fázi klinické studie prokázala svou účinnost po 20 týdnech léčby. Autoři prezentují výsledky účinnosti na nehty a kůži kštice po jednom roce léčby. Jde o randomizovanou, dvojitě zalepenou klinickou studii kontrolovanou placebem, kterou absolvovalo 142 nemocných. U 58 z nich byly postiženy nehty a u 105 kštice. Ixekizumab byl podáván subkutánně v dávce 10, 25, 75 nebo 150 mg v týdnu 0, 2, 4, 8, 12, 16. Dále nemocní dostávali 120 mg subkutánně jednou za čtyři týdny. Do 48. týdne bylo zhojeno 78 % pacientů s postižením kštice a 51 % s postižením nehtů. Autoři proto shrnují, že ixekuzimab je rychle účinný na léze psoriázy ve kštici i na nehtech.

LANGLEY, RG., RICH, P., MENTER, A., et al. *Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis.* JEADV, 2015, 29, p. 1763–1770.

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

Pachyonychia congenita

Jiráková A.

Křížková V., Zelenková D., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 3, s. 143–149

SOUHRN

Pachyonychia congenita je velmi vzácným onemocněním (~ 1 : 500 000–1 : 1 000 000), vyvolaným autosomálně dominantní mutací jednoho z pěti genů zodpovědných za tvorbu keratinu (*K6a, K6b, K6c, K16, K17*). Pachyonychia congenita byla poprvé popsána Jadassohnem a Lewandowským v roce 1906. Hlavními příznaky choroby jsou hypertrofická dystrofie nehtů (nemusejí být postiženy všechny nehty), bolestivé palmoplantární keratózy, cysty, folikulární hyperkeratóza a leukokeratóza sliznice dutiny ústní. Dalšími příznaky, které mohou být u pacientů s pachyonychia congenita přítomny, jsou puchýře na dlaních a ploskách, hyperhidróza, ložisková alopecie, zubní malformace a změny rohovky. Za vznik pachyonychia congenita může zodpovídat téměř 100 různých mutací v genech pro keratin. Pachyonychia congenita může být dědičná nebo může být výsledkem spontánní mutace.

Neexistuje účinná terapie pachyonychia congenita, částečného zlepšení je možné dosáhnout retinoidy, důležitá je analgetická léčba. V současné době probíhají studie genové terapie s využitím siRNA a také studie se statiny nebo lokálně aplikovaným rapamycinem.

Na naší klinice v současnosti máme v péči šest pacientů s pachyonychia congenita. Většina pacientů z této skupiny byla dlouhodobě vedena a léčena na různých dermatologických pracovištích s diagnózou onychomykóza. První případ geneticky potvrzené pachyonychia congenita v České republice s novou mutací genu pro keratin byl publikován letos (Dermatol Ther, 2015, 28(1), p. 10–12).

KLÍČOVÁ SLOVA

pachyonychia congenita • hypertrofie nehtů • palmoplantární keratózy • porucha keratinu • onychomykóza • vzácné kožní onemocnění

SUMMARY

Jirakova, A., Hercogova, J. Pachyonychia congenita

Pachyonychia congenita is a very rare autosomal dominant skin disorder (~ 1 : 500.000-1 : 1.000.000) caused by the mutation in one of five keratin genes (*K6a, K6b, K6c, K16, K17*). Pachyonychia congenita was for the first time described by Jadassohn and Lewandowsky in 1906. It is characterized predominantly by hypertrophic nail dystrophy (not all the nails have to be affected), very painful palmoplantar keratoderma, cysts, folicular hyperkeratosis and oral leukokeratosis. There can be also present palmoplantar vesicles, hyperhidrosis, alopecia, teeth malformations and corneal changes.

Pachyonychia congenita can be caused by the mutations in nearly 100 different genes for keratin. Pachyonychia congenita may be hereditary or may be a result of spontaneous mutation.

Presently there is no effective treatment for pachyonychia congenita, some approvement could be achieved with retinoids. Pain relaese is an important part of the treatment. Currently there are ongoing studies related to gene therapy using siRNA, statins and topical rapamycin.

Recently, we have take care of six patients with pachyonychia congenita at our department. Most of them were treated for a long time at different dermatological departments and misdiagnosed as onychomycosis. The first case of genetically confirmed pachyonychia congenita (with the new keratin mutation) has been published in the Czech Republic this year (Dermatol Ther, 2015, 28(1), p. 10–12).

KEY WORDS

pachyonychia congenita • nail hypertrophy • palmoplantar keratoderma • keratin disorder • onychomycosis • rare skin disorder

Pachyonychia congenita (PC) je velmi vzácná autosomálně dominantní genodermatóza spojená s poruchou keratinizace, způsobená mutací v jednom z genů zodpovědných za tvorbu keratinu. Odhaduje se, že ve světě je v současnosti přibližně 5000–10 000 případů PC.[1, 2] PC byla poprvé popsána začátkem 20. století (1904) Mullerem,[3] Wilsonem a Cantarem.[4] Následně Jadassohn a Lewandowský popsali v roce 1906 případ dvojčat s PC a vyjádřili domněnku, že se jedná o dědičnou poruchu. Teprve v 90. letech minulého století se pomocí molekulární genetiky potvrdila teorie, že se může jednat o mutace genů zodpovědných za tvorbu keratinu (Munro et al., 1994). Krátce poté, v roce 1995, McLean a kolektiv popsali jako první mutace v genech pro keratin *KRT16* a *KRT17*.[5] Následně byly identifikovány mutace v genech pro keratin *KRT6a* a *KRT6b*.[6, 7] V roce 2010 Wilson a kolektiv potvrdili, že existuje další gen pro keratin, *KRT6c*, jehož mutace způsobuje PC.[8]

Keratiny jsou jednou ze složek intermediárních filament, která tvoří cytoskelet buněk. Hlavní funkcí tohoto cytoskeletu je poskytovat buňkám mechanickou pevnost a odolnost. Narušení cytoskeletu v důsledku genetické mutace genu pro keratin vede k extrémní křehkosti epiteliálních buněk, což se projevuje jejich cytolýzou a hyperkeratózou. Týká se to těch buněk, ve kterých je výrazná exprese genů pro keratin *K6a, K6b, K6c, K16, K17*. Nejčastěji se jedná o bazální a suprabazální vrstvu palmoplantární epidermis, kožních adnex a sliznice dutiny ústní. Proto hlavními příznaky PC jsou: palmoplantární keratózy, hypertrofická dystrofie nehtů, leukokeratóza sliznice dutiny ústní a epidermální cysty. Ve většině případů se jedná o bodové genové mutace typu inzerce, delece nebo substituce.[6]

MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE PODTYPŮ PACHYONYCHIA CONGENITA

V roce 2003 vzniklo ve Spojených státech sdružení pacientů, tzv. Pachyonychia Congenita Project. Hlavním cílem tohoto sdružení je podpora poskytovaná pacientům s PC a také podpora a financovaní projektů a studií, jejichž cílem je nález účinné léčby PC.[10] Jako další krok v roce 2004 vzniklo International PC Consortium (IPCC), které tvoří skupina lékařů a vědců, jejichž hlavním cílem je vývoj úspěšné léčby PC. Cílem programu IPCC je podrobnější analýza a korelace fenotypických a genetických rysů PC. V současné době je v registru (International PC Research Registry – IPCRR) přes 700 pacientů s diagnózou PC. Ve všech případech byla diagnóza potvrzena genetickým vyšetřením.

Historicky byla PC rozdělena na základě kombinací ektodermálních poruch na dva

podtypy, PC-1 (Jadassohn-Lewandowsky) a PC-2 (Jackson-Lawler). Typ PC-1 byl charakterizován ztluštěním nehtových plotének, palmoplantárními hyperkeratózami, hyperhidrózou, folikulárními keratózami, leukokeratózou a tendencí k tvorbě puchýřů, typ PC-2 byl podobný, ale chybělo postižení sliznice dutiny ústní a navíc byly popisovány steatocystoma multiplex a natální zuby. Tato klasifikace byla vytvořena na základě velmi nepatrných fenotypických rozdílů, hlavně přítomností či absencí epidermálních cyst. V současné době analýza stovek pacientů v rámci IPCRR ukázala, že tradiční klasifikace na PC-1 a PC-2 má mnoho omezení a nezahrnuje genotypické rysy. Proto byla v roce 2010 navržena nová klasifikace, která za základní prvek považuje druh mutace v genu pro keratin. Nová klasifikace rozlišuje PC-6a (pacient s mutací v genu pro keratin *K6a*), PC-6b, PC-6c, PC-16 a PC-17. V případech, kdy existuje podezření na PC, ale žádná mutace nebyla nalezena (či se ještě nezjišťovala), se používá termín PC-U („unknown“).[1] Podle poslední zprávy IPCRR z července letošního roku největší procento mezi registrovanými mutacemi tvoří mutace *K6a* (40 %), dále *K16* (32 %), *K17* (16 %), *K6b* (9 %) a *K6c* (3 %).[10]

KLINICKÝ OBRAZ PACHYONYCHIA CONGENITA

První příznaky PC bývají přítomny při narození, ale mohou se objevit i později. Termínem pachyonychia congenita tarda se označuje varianta vznikající až v období dospívání.

HLAVNÍ PROJEVY

1. Bolest chodidel

Ačkoli hypertrofická dystrofie nehtů je hlavním fenotypickým příznakem PC, od kterého se odvozuje i název onemocnění, nejvýznamnějším subjektivním příznakem je bolest v oblastech plantárních keratóz. Eliason a kolektiv uvádějí, že tato bolest se vyskytuje u 89 % pacientů s PC (100 % pacientů s mutací *KRT6b* a *KRT6c*).[1] Tato bolest u pacientů s PC výrazně graduje během dne. U některých pacientů bývá důvodem pro používání zdravotnických pomůcek při chůzi. Může také vést k trvalé invaliditě a nutnosti používaní invalidního vozíku. Také velmi negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů s PC. Důvod bolesti není přesně znám. Předpokládá se, že je důsledkem puchýřů uložených hluboko pod keratózami v místech tlakových bodů plantární oblasti. Tvorba puchýřů a bolest v oblasti chodidel je velmi častým projevem PC, který se zdá být v současné literatuře často podceňován.[11]

2. Hypertrofická dystrofie nehtů

Hypertrofická dystrofie nehtů je nejčastějším projevem PC (Obr. 1–23). Týká se 98 % pacientů s PC.[1] Může se vyskytovat již v raném věku nebo i od narození a stupeň její závažnosti může být různý. V mnoha případech se nemusí týkat všech 20 prstů (u pacientů s *KRT6c* se vyskytuje minimální postižení nehtových plotének). Častěji jsou postiženy nehty dolních končetin. Může to být z důvodu větších traumat, kterému jsou vystavovány nehty dolních končetin v obuvi. Nehty u PC jsou hypertrofické, výrazně zhrubělé, často se žlutavým nebo hnědočerným zbarvením nehtové ploténky. U pacientů s PC se navíc často sekundárně vyskytuje onychomykóza.[12]

3. Plantární keratózy

Keratózy chodidel se vyskytují u téměř 95 % pacientů s PC (Obr. 24–27). Mohou se projevovat ve formě mozolů, puchýřů, ragád, zhrubělé kůže a být provázeny vznikem bolestivých erozí. Většina pacientů má tyto projevy od dětství a v průběhu let nepozoruje jejich zlepšení či regresi.

4. Leukokeratóza sliznice dutiny ústní

Leukokeratóza v dutině ústní se vyskytuje u téměř 70 % pacientů s PC (Obr. 28). Nejčastěji a nejdříve (95 % případů před 20. rokem života) se vyskytuje u pacientů s mutací *KRT6a* a *KRT17*.[13] V mnoha případech je to u nemluvňat vůbec první projev PC, který bývá nesprávně diagnostikován jako kvasinková infekce. Projevuje se bílým zbarvením sliznice jazyka jak centrálně, tak/nebo na jeho laterálních stranách. Tento projev není bolestivý.

MÉNĚ ČASTÉ PROJEVY

1. Cysty

Přibližně 41 % pacientů s PC uvádí výskyt cyst (Obr. 29). Nejčastěji jsou to epidermální cysty a steatocystoma multiplex. U pacientů s KRT17 je riziko vzniku těchto cyst mnohem vyšší. Mohou se vyskytnout kdekoliv na těle pacienta. U dětí je častý výskyt milií (Obr. 30).

2. Natální zuby

Natální zuby jsou přítomny již při narození, objevují se prenatálně či v průběhu porodu. Nejsou to zuby přespočetné, jsou to mléčné první zuby. Vyskytují se skoro výlučně u pacientů s mutací *KRT17*, výjimečně u pacientů s mutací *KRT16* a *KRT6b*.

3. Další symptomy

Folikulární hyperkeratóza, hyperhidróza, ložisková alopecie a změny rohovky (Obr. 31) představují další příznaky u nemocných s PC.

PACHYONYCHIA CONGENITA A KVALITA ŽIVOTA

Velmi výrazné snížení kvality života u pacientů s PC je dáno bolestí v oblasti plantárních keratóz. Přes 60 % pacientů s PC tvrdí, že kvalita jejich života byla zásadně snížena v důsledku této bolesti minimálně jednou týdně. V letošním roce Abbas, Schwartz, Smith a kolektiv vytvořili nový specifický dotazník kvality života pro pacienty s PC, tzv. PCQoL (Pachyonychia Congenita Quality of Life).[14] Tento dotazník byl vytvořen na základě dotazníku Dermatology Life Quality Index (DLQI) a jeho hlavním cílem je vyhodnotit odpověď na léčbu u pacientů s PC. Obsahuje 12 otázek a je přímo zaměřen na fyzické potíže, které významným způsobem ovlivňují kvalitu života pacientů s PC.

Vyšetření

Genetické vyšetření potvrzující diagnózu PC se v současné době v České republice neprovádí. Možnost genetického vyšetření nabízí IPCRR v laboratořích v Dundee ve Skotsku a také v Gaithersburgu v Marylandu (USA). Vyšetření je zdarma, ale pacient musí postupovat podle přesně stanoveného protokolu IPCRR. Tento protokol IPCRR před genetickým vyšetřením při podezření na PC zahrnuje následující body:

1. Pacient při podezření na PC musí podrobně vyplnit formuláře týkající se jeho příznaků (jsou dostupné na webu IPCRR).
2. Kožní projevy, které pacient uvádí, musí být detailně vyfotografovány podle vzoru dostupného na webu IPCRR.
3. Po zaslání formuláře a fotografií e-mailem či poštou do IPCRR je jedním ze specialistů na PC domluvena telefonická konzultace s pacientem. Jejím cílem je ověřit poskytnuté informace a prodiskutovat eventuální otázky týkající se pacienta a jeho onemocnění.
4. Na základě dostupných informací dermatolog z IPCRR rozhodne, zda daný pacient podstoupí genetické vyšetření.
5. Pokud bude doporučeno provést genetické vyšetření, pacientovi bude odeslán speciální set k provedení odběru. Využívá se DNA izolovaná ze slin odebraných z bukálního stěru. Genetické vyšetření se provádí v laboratoři v Dundee ve Skotsku.

V případě pozitivního výsledku je nutné provést potvrzující test, který se odesílá do

laboratoře v Gaithersburgu v Marylandu v USA. Při pozitivitě i druhého testu je stanovena diagnóza PC. Pacientovi a jeho ošetřujícímu lékaři je poskytnuta podrobná zpráva týkající se jak samotných výsledků, tak i individuálního postupu a péče o projevy PC.
Histopatologické vyšetření. V klinických studiích byly při histopatologickém vyšetření zjištěny abnormální akumulace keratinu kolem vývodů potních žláz, což může vysvětlit hyperhidrózu udávanou některými pacienty.

DIAGNOSTIKA

Ztluštění nehtových plotének a další klinické známky ektodermální dysplazie, anamnestický údaj o přítomnosti natálních zubů. Diagnózu musí potvrdit genetické vyšetření.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Hlavním typickým příznakem PC jsou ztluštělé nehtové ploténky, které ale v případě přítomnosti dalších klinických symptomů (hyperkeratózy, nález na sliznici dutiny ústní, bolest, cysty, natální zuby aj.) nečiní diagnostické potíže. Vzhledem k přítomnosti bul je nutné odlišit nemocné s epidermolysis bullosa simplex. Dále připadají v diferenciální diagnostice v úvahu onemocnění doprovázená hypertrofií nehtových plotének a podnehtovými hyperkeratózami, jako jsou psoriáza, mukokutánní kandidóza, ichtyózy, distální subungvální onychomykóza, pityriasis rubra pilaris, morbus Darier, event. i scabies Norwegica.

TERAPIE

LÉČBA BOLESTI

V současnosti neexistuje úspěšná léčba PC. Podle posledních studií se zdá být nejdůležitější analgetická terapie plantárních keratóz.[15] Tyto keratózy jsou velmi bolestivé a mohou vést k invaliditě. Zatím neexistuje doporučená analgetická léčba. Účinná se zdají být nesteroidní antiflogistika (NSAID) jako paracetamol, salicyláty, deriváty kyseliny propionové (ibuprofen). V případě chronické bolesti mohou být nápomocná i antidepresiva. Nejčastěji se doporučují selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, fluoxetin, sertralin, paroxetin). Další skupinou léků, která je indikována v terapii chronické bolesti PC, jsou antikonvulzíva (antiepileptika) jako gabapentin a pregabalin.[15]

SYSTÉMOVÉ RETINOIDY

Před pár lety se zdála být velmi slibná terapie systémovými retinoidy, provedené klinické studie však účinnost prakticky vyvrátily.[16] Celková úspěšnost v případě acitretinu byla totiž 58 % a isotretinoinu 36 %. Pacienti byli léčeni dávkou 10–50 mg/den po dobu od 1 do 24 měsíců (50 % pacientů bylo léčeno déle než pět měsíců). Ve skupině pacientů, kteří dostávali acitretin, udávalo až 90 % ztenčení mozolů v oblasti chodidel. Ve skupině s isotretinoinem to bylo 57 % nemocných. Zmírnění pocitu bolesti chodidel hlásilo 63 % pacientů na terapii acitretinem a 50 % pacientů na terapii isotretinoinem. Všichni pacienti pociťovali obvyklé nežádoucí účinky obou léků jako suchost kůže, rtů a očí, ztrátu vlasů a také bolesti kloubů a kostí. Zdá se, že nejlepší terapeutický efekt by měla mít terapie nízkou dávkou acitretinu (10–25 mg/den), ponechaná delší dobu.[16]

GENOVÁ TERAPIE siRNA

Ačkoli PC je velmi vzácným onemocněním, v současné době je toto onemocnění v čele dermatologických studií s využitím genové terapie. Ve studiích hraje hlavní roli siRNA (short interfering RNA), která selektivně inhibuje expresi zmutované alely genu keratinu. Úspěšnost této metody byla prokázána ve fázi Ib klinické studie.[17] V tomto projektu byla drobná molekula siRNA aplikována podkožně do mozolů přítomných na chodidlech pacientů s PC a v průběhu léčby došlo k velmi výrazné regresi mozolů. Hlavními problémy této metody jsou však velmi výrazná bolestivost během aplikace a finanční náročnost.

STATINY

V posledních letech jsou velmi aktivně zpracovávány studie využití statinů k terapii PC. Statiny jsou hipolipidemika, která jsou běžně užívána k léčbě hypercholesterolémie a smíšených dyslipidémií. Statiny blokují expresi genu *K6a*, jehož mutace je zodpovědná za vznik PC. Přesný mechanismus není dosud znám. Poslední studie ukazují, že tato inhibice probíhá v důsledku inhibice dráhy cholesterol-mevalonát.[18] Též se předpokládá, že protizánětlivý efekt statinů by mohl inhibovat tvorbu hyperkeratóz. Výhodou těchto léků je jejich vynikající bezpečnostní profil. Uvažuje se také o kombinované terapii nízkých dávek systémových nebo lokálních retinoidů se statiny.

RAPAMYCIN

V současné době probíhá také klinická studie fáze Ib lokálního využití rapamycinu na projevy plantárních hyperkeratóz. Předpokládá se, že mechanismus účinku lokálně aplikovaného rapamycinu a statinů je velmi podobný a spočívá v inhibici exprese K6.[15]

OCHRANNÁ OPATŘENÍ

Pro pacienty s PC jsou důležitá zvýšená hygienická opatření jako pravidelné zkracování nehtových plotének, jejich broušení a také obrušování plantárních hyperkeratóz. Při práci, kdy hrozí riziko vzniku infekce nebo poranění postižených partií, je nutné nosit ochranné rukavice a oblečení. Pacienti musí pravidelně používat emoliencia a keratolytika zejména na hyperkeratózy na dlaních a ploskách.

PACHYONYCHIA CONGENITA NA NAŠÍ KLINICE

V současnosti máme na naší klinice v péči šest pacientů ze tří rodin s diagnózou PC. V pěti případech byla diagnóza potvrzena genetickým vyšetřením, u posledního nemocného na výsledek čekáme.
V první rodině je postižený otec (39 let) a dvě dcery (6 let a 4 roky). U otce se objevily první projevy ve formě mírně žlutavého zbarvení nehtových plotének horních (HK) a dolních končetin (DK) ve věku čtyř let. Postupně se s věkem objevovaly plantární hyperkeratózy. Pacient opakovaně podstoupil mykologické vyšetření nehtů horních i dolních končetin s výsledkem onychomykózy působené kvasinkami. Během dospívání byl vyšetřen na mnoha kožních klinikách, kde mu byla vždy stanovena diagnóza onychomykózy. Pacient absolvoval 4krát celkovou antimykotickou léčbu itrakonazolem, vždy bez efektu. Při vyšetření na naší klinice měl pacient postiženy celkem čtyři nehty HK (palce a ukazováky; Obr. 1–4) a všechny nehtové ploténky DK (Obr. 5, 6). Pacient uvedl, že dvakrát měsíčně trpí bakteriální infekcí nehtů HK, která je následována odloučením nehtové ploténky. Při objektivním vyšetření jsme zjistili výrazné hyperkeratózy na obou ploskách (Obr. 24) a mírnou leukokeratózu na jazyku (Obr. 28).
Obě dcery pacienta měly také výrazné postižení nehtových plotének. Šestiletá holčička měla změny na nehtech od dvou let a opakované mykologické stěry byly negativní. Během vyšetření na naší klinice měla mírnou onychodystrofii na třech prstech PHK a dvou prstech LHK s výrazným žlutavým zbarvením (Obr. 7, 8). Ztluštění a žlutavé zbarvení byly přítomny na čtyřech nehtech PDK a na pěti nehtech LDK (Obr. 9, 10). Mladší holčička měla změny na všech nehtech HK a DK od čtyř měsíců (Obr. 11–13).

Podrobnější rodinnou anamnézou pacienta jsme zjistili, že podobné změny na nehtech měli i paternální babička a otec pacienta.
Díky spolupráci s IPCRR se nám podařilo odeslat krev pacienta na podrobné genetické vyšetření, které potvrdilo přítomnost mutace K6a p.Arg164Pro K6a p.R164P c.491G>C. Jedná se o případ nové mutace v registru IPCRR a první případ PC v České republice potvrzený genetickým vyšetřením.[12]
Ve druhé rodině byl postiženým 35letý otec a dvouměsíční syn. Otec měl při narození přítomny dva natální zuby, řezáky kónického tvaru, které byly ihned po narození odstraněny. Při vyšetření na naší klinice měl výraznou dystrofii všech nehtových plotének rukou i nohou, přítomnou od dvou měsíců věku (Obr. 18–23). Už jako dítě podstoupil opakovanou antimykotickou terapii, opakované ablace nehtových plotének, a to bez jakéhokoli efektu. Při objektivním vyšetření pacienta jsme pozorovali výrazné plantární hyperkeratózy s ragádami (Obr. 25–27). Dále jsme zjistili, že má ložiskovou alopecii (Obr. 31) a na horní části zad mnohočetné drobné cysty (Obr. 29). Pacient uváděl zvýšené pocení. Jeho dvouměsíční syn měl na obličeji mnohočetná drobná milia (Obr. 30). Postiženy byly všechny nehtové ploténky na rukou i nohou (Obr. 14–17). Změny na nehtech byly přítomny již od třetího týdne věku. Při narození měl chlapeček dva natální zuby v dolní čelisti v oblasti řezáků, které byly následně odstraněny.
Byl sestaven rodokmen do třetího pokolení, u žádného člena rodiny nebyly zjištěny změny na nehtech, ploskách ani na kůži. Díky spolupráci s IPCRR se podařilo vyšetřit pacienta geneticky a diagnóza PC s mutací K17 L91P se potvrdila.
Obě rodiny jsou v dispenzarizační péči na naší klinice. Recentně vyšetřujeme jednoho dalšího dospělého pacienta a čekáme na výsledek genetických testů.

ZÁVĚR

Pachyonychia congenita je velmi vzácnou genodermatózou, často se první příznaky manifestují u dětí. Je to vzácná kožní nemoc, ale dermatolog nebo pediatr se s ní může v praxi potkat. Kazuistiky našich pacientů zdůrazňují, jak důležité je klinické vyšetření kůže, kožních adnex a sliznic doplněné o pečlivou osobní a rodinnou anamnézu. Spolupráce dermatologa s dalšími specialisty je podmínkou stanovení správné diagnózy, jejíž podmínkou je genetické vyšetření v současné době ve spolupráci s IPCRR. Vzhledem k tomu, že s IPCRR spolupracujeme od roku 2011, můžeme toto vyšetření zprostředkovat. Budeme proto vděčni za odeslání pacientů s podezřením na PC do ambulance pro genodermatózy na naší klinice.

Foto z archívu Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce.

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

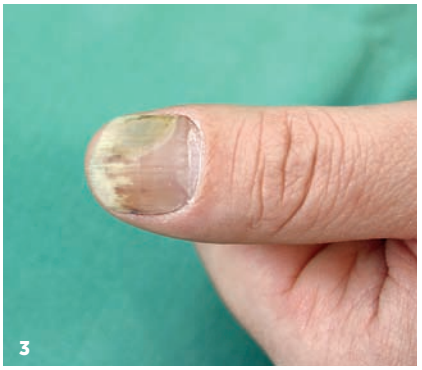
Literatura

1. **ELIASON, MJ., LEACHMAN, SA., FENG, BJ., et al.** *A review of the clinical phenotype of 254 patients with genetically confirmed pachyonychia congenita.* J Am Acad Dermatol, 2012, 64, p. 680–686.
2. **LEACHMAN, SA., KASPAR, RL., FLECKMAN, P., et al.** *Clinical and pathological features of pachyonychia congenita.* I Investig Dermatol Symp Proc, 2005, 10, p. 3–17.
3. **MULLER, C.** *Zur Kasuistic der kongenitalen onchogryphosis.* Muenchener Medizinische Wochenschrift, 1904, 49, p. 2180–2182.
4. **WILSON, AG., CANTAR, MB.** *Three cases of hereditary hyperkeratosis of the nail-bed.* Br J Dermatol, 1904, 17, p. 13–14.
5. **McLEAN, WH., RUGG, EL., LUNNY, DP., et al.** *Keratin 16 and keratin 17 mutations cause pachyonychia congenita.* Nat Genet, 1995, 9, p. 273–278.
6. **BOWDEN, PE., HALEY, JL., KANSKY, A., et al.** *Mutation of a type II keratin gene (K6a) in pachyonychia congenita.* Nat Genet, 1995, 10, p. 363–365.
7. **SMITH, FJ., JONKMAN, MF., van GOOR, H., et al.** *A mutation in human keratin K6b produces a phenocopy of the K17 disorder pachyonychia congenita type 2.* Hum Mol Genet, 1998, 7, p. 1143–1148.
8. **WILSON, NJ., MESSENGER, AG., LEACHMAN, SA., et al.** *Keratin K6c mutations cause focal palmoplantar keratoderma.* J Invest Dermatol, 2010, 130, p. 425–429.
9. **SMITH, FJD., LIAO, H., CASSIDY, AJ., et al.** *The genetic basis of pachyonychia congenita.* J Investig Dermatol Symp Proc, 2005, 10, p. 21–30.
10. **www.pachyonychia.org**
11. **SMITH, FJD., HICKERSON, RP., SAYERS, JM., et al.** *Development of therapeutic siRNAs for pachyonychia congenita.* J Invest Dermatol, 2008, 128, p. 50–58.
12. **JIRÁKOVÁ, A., RAJSKÁ, L., ROB, F., et al.** *First case of pachyonychia congenita in the Czech Republic.* Dermatol Therap, 2015, 28, p. 10–12.
13. **SPAUNHURST, KM., HOGENDORF, AM., SMITH, FJD., et al.** *Pachyonychia congenita patients with mutations in KRT6a have more extensive disease compared with patients who have mutations in KRT16.* Br J Dermatol, 2012, 166, p. 875–878.
14. **ABBAS, M., SCHWARTZ, ME., SMITH, FJD., et al.** *PCQoL: A Quality of Life Assessment Measure for Pachyonychia Congenita.* J Cutan Med Surg, 2015, 19, p. 57–65.
15. **KASPAR, RL., LEACHMAN, SA., McLEAN, WH., et al.** *Toward a treatment for pachyonychia congenita: report on the 7th Annual International Pachyonychia Congenita Consortium Meeting.* J Invest Dermatol, 2011, 131, p. 1011–1014.
16. **GRUBER, R., EDLINGER, M., KASPAR, R., et al.** *An appraisal of oral retinoids in the treatment of pachyonychia congenita.* J Am Acad Dermatol, 2012, 66, p. 193–199.
17. **LEACHMAN, SA., HICKERSON, RP., SCHWARTZ, ME., et al.** *First-in-human mutation-targeted siRNA phase Ib trial of an inherited skin disorder.* Mol Ther, 2010, 18, p. 442–446.
18. **ZHAO, Y., GARTNER, U., SMITH, FJD., et al.** *Statins downregulate K6a promoter activity: a possible therapeutic avenue for pachyonychia congenita.* J Invest Dermatol. 2011, 131, p. 1045–1052.

MUDr. Anna Jiráková, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
e-mail: annajirakova@seznam.cz
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika, Centrum pro dětskou dermatologii

1

2


3

1–13 Hypertrofická dystrofie nehtů, mutace *K6a*

4

5

6

7

8

9

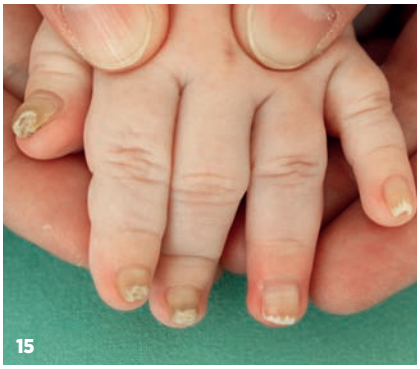
10

11

12

13

14


15

14–23 Hypertrofická dystrofie nehtů, mutace *K17*

16

17

18

19

20

21

22

23

24

24 Plantární keratózy, mutace *K6a*

25–27 Plantární keratózy, mutace *K17*

Leukokeratóza v oblasti jazyku

Cysty, mutace *K17*

Milia, mutace *K17*

Alopecie, mutace *K17*

Scleroedema adultorum Buschke a scleromyxedema

Adam Z.

Litzman J., Szturz P., Krejčí M., Vašků V., Pour L., Michalková E., Ševčíková S., Čermáková Z., Veselý K., Vaníček J., Pourová E., Král Z.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. xx–xx

SOUHRN

Mucinózy typu skleredému a skleromyxedému jsou choroby s excesivní tvorbou depozit mucinu v kůži a podkoží, což způsobuje ztuhnutí kůže. Depozita v kůži a podkoží omezují pohyb končetin, hrudníku, ale i úst. Stejným mechanismem jsou poškozovány i další orgány (srdce, plíce, trávicí trubice). Příčinou je zřejmě stimulace tvorby mucinu ve fibroblastech imunoglobuliny, často se jedná o monoklonální imunoglobulin. Proto jsou tyto choroby obvykle asociovány s monoklonální gamapatií.
Pro léčbu mucinózy spojené s monoklonální gamapatií je možné použít chemoterapii a vysokodávkovanou chemoterapii jako u mnohočetného myelomu. Pokud tato léčba není možná anebo po ní nedojde k vymizení monoklonálního imunoglobulinu, lze dosáhnout zlepšení opakovanou aplikací nitrožilních imunoglobulinů. Léčba nitrožilními imunoglobuliny vede k odstranění kožních příznaků, ale nevede k poklesu monoklonálního imunoglobulinu.

KLÍČOVÁ SLOVA

mucinóza • skleredém • skleromyxedém • papulární mucinóza • monoklonální gamapatie nejistého významu • mnohočetný myelom • monoklonální imunoglobulin

SUMMARY

Adam, Z., Litzman, J. Szturz, P., Krejci, M., Vasku, V., Pour, L., Michalkova, E., Sevcikova, S., Cermakova, Z., Vesely, K., Vanicek, J., Pourova, E., Kral, Z. Treatment of mucinoses - scleroedema adultorum Buschke and scleromyxedema with presence of monoclonal immunoglobulin

Mucinoses of the scleroedema or scleromyxedema type are diseases characteristic by excessive formation of mucin deposits in the skin and hypodermis, which makes the skin inflexible. The deposits limit the movement of the limbs, the chest but also the mouth. Internal organs can be damaged by the same mechanism (heart, lungs, digestive tract). The cause of these changes is probably stimulation of mucin formation in the fibroblasts by immunoglobulins, usually monoclonal immunoglobulin. This is why these diseases are often associated with monoclonal gamapathy.
To treat mucinoses associated with monoclonal gamapathy, chemotherapy can be used, specifically high-dose chemotherapy used for multiple myeloma. If this treatment is impossible or remains inefficient, immunoglobulins can be applied intravenously. The latter treatment removes the dermal symptoms, but does not lead to lowering the level of monoclonal immunoglobulin.

KEY WORDS

mucinosis • scleroedema • scleromyxedema • papular mucinosis • monoclonal gamapathy of uncertain significance • multiple myeloma • monoclonal immunoglobulin

Mucinózy je termín pro skupinu velmi vzácných chorob, které jsou charakterizovány hromaděním mucinu – mukopolysacharidů (glukosaminoglykanů) v kůži a podkoží, ale i v jiných orgánech a tkáních. Protože změny kožního povrchu jsou zřetelné již na první pohled a hlavně na pohmat, jsou tyto nemoci popisovány v učebnicích dermatologie.
Skleredém a skleromyxedém jsou názvy pro velmi podobné nemoci. Jejich společným projevem je zesílení kůže a podkoží způsobené akumulací mucinu až do té míry, že kůže představuje krunýř omezující pohyb úst a končetin. U skleromyxedému se mohou vytvářet skupiny papul a mění se i barva kůže. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu je společná – jak pro skleredém, tak pro skleromyxedém – a v textu je diskutována i etiologická souvislost. Obě nemoci, jak skleredém, tak skleromyxedém, postihují nejenom kůži, ale také vnitřní orgány, tkáně a centrální nervový systém.[1] Cílem textu je poukázat na tyto choroby, které etiopatogenezí, přítomností monoklonálního imunoglobulinu i způsobem léčby patří jak do oblasti dermatologie, tak do oblasti hematologie a celé vnitřní medicíny.

DEFINICE A KLASIFIKACE MUCINÓZ

Mucinózy je termín pro skupinu chorob, které jsou charakterizovány hromaděním mucinu – mukopolysacharidů (glukosaminoglykanů) v kůži a podkoží, ale i v jiných orgánech a tkáních. Depozita mukopolysacharidů lze prokázat speciálním histochemickým barvením. Nahromaděné mukopolysacharidy se v jednotlivých případech liší nepatrně svým chemickým složením. Dermální mucin je produkován za normálních okolností fibroblasty a je složen z kyselých glykosaminoglykanů. Epitelový mucin, tvořený kyselými a neutrálními glykosaminoglykany, je produkován v potních žlázkách a ve vlasových folikulech. Autoři učebnic dermatologie rozdělují mucinózy do několika klinických jednotek, které uvádí Tab. 1.[1, 4]
Mucinózy se vyskytují velmi vzácně. Odborná literatura uvádí jen počty popsaných případů, jejich počet se pohybuje ve stovkách, ale vůbec neuvádí informaci o incidenci. Při zadání hesla mucinóza, skleredém, skleroedém a skleromyxedém jsme v české a slovenské literatuře nalezli celkem jen osm publikací zmiňujících uvedené vzácné choroby.[5–11]

KLINICKÉ PROJEVY SKLEROMYXEDÉMU A SKLEREDÉMU

LICHEN MYXEDEMATOSUS A SKLEROMYXEDÉM, SYNONYMEM PAPULÁRNÍ MUCINÓZA

Kožní projevy skleromyxedému

Jedná se o vzácná onemocnění ze skupiny mucinóz, s výsevem papul podmíněných

Tab. 1 Přehled základních kožních mucinóz[1, 4]

Epitelové mucinózy
mucinosis folicularis (izolovaná ložiska v ochlupených místech s následkem alopecie; v 80 % případů spojené s klonálním lymfocytárním onemocněním)
Dermální mucinózy při tyreopatiích
myxedema diffusum
myxedema pretibiale
Dermální mucinózy bez průkazů tyreopatie
lichen myxedematosus, při generalizovaném postižení se nazývá skleromyxedém
scleroedema adultorum Buschke
mucinosis erythematosa reticularis
mucinosis cutanea focalis
Sekundární (mucin je vedlejším nálezem)
lupus erythematodes, dermatomyositis, sklerodermie, granuloma anulare

depozity mucinu v koriu a fibroprodukcí. Typické jsou bělavé, drobné, ploché, lesklé a tuhé, často lineárně uspořádané nahloučené papuly barvy kůže (vosku), někdy se sklonem ke splývání do ložisek. Papuly velikosti 2–3 mm se nacházejí na rukou, předloktí, tváři, krku, a horní části trupu. Současně dochází ke ztluštění kůže prakticky celého těla. Generalizované projevy s výrazným zmnožením vaziva a se vznikem tuhé kůže, omezující hybnost, připomínající systémovou sklerodermii či skleredém, bývají označeny jako skleromyxedém. Ztuhlá kůže může být mramorovaná, někde bledá, jinde lividní.[1, 4]
Histopatologicky je typické nahromadění hlenu (chemicky glykosaminoglykanů) v dermis kůže, které je doprovázeno proliferací fibroblastů a zmnožením kolagenu v horní a střední dermis. Fibroblasty jsou nepravidelně uspořádané a kolagen má vágně vírovité řazení. Kolem cév jsou často řídké lymfocytární infiltráty.[1, 4]
Kožní změny pozorované u našich pacientů s monoklonální gamapatií, jednou z forem mucinózy, demonstrují Obr. 1– 8.

Dlouhodobé mimokožní projevy skleromyxedému

Nemocní se skleromyxedémem mohou mít poškozeny i další orgány. Postižení trávicí trubice touto mucinózou způsobuje poruchu pasáže jícnem, žaludkem i tlustým střevem. Zácpou trpěli i naši pacienti. Postižení svalů se projevuje svalovou slabostí a mohou být i zvýšené hodnoty myoglobinu a kreatinkinázy.
Poškození plic se manifestuje restrikční, méně často obstrukční ventilační poruchou. Poškození plic může být asociováno s plicní hypertenzí.[12] Zda jde o kauzální souvislost, či koincidenci, nebylo zatím objasněno. V našem souboru čtyř pacientů byla v jednom případě diagnostikována primární plicní hypertenze. Patologické výsledky funkčního vyšetření plic má i poslední popsaný pacient.
Literatura popisuje u osob se skleredémem také kardiomyopatii, nefropatii a artritidu. Echokardiografické vyšetření posledního pacienta popsalo hypokontraktilitu srdce. Kloubní postižení bývá někdy dokumentováno scintigrafickými metodami.[13, 14]

Obr. 1 Fotografie kůže pacientky se skleromyxedémem. Lineární konfigurace papul.

V patogenezi orgánového poškození, které může postihnout kterýkoliv orgán, mají významnou roli mucinová depozita v medii a adventicii cév těchto orgánů.

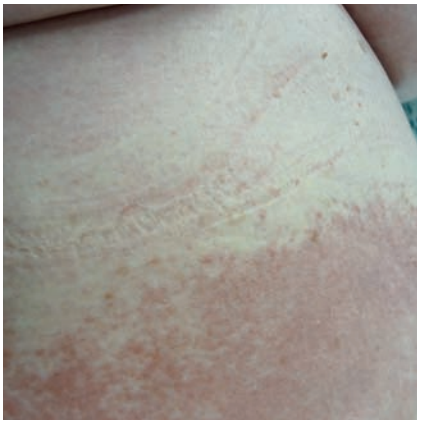
Akutní komplikace – dermatoneurosyndrom

Akutní, život ohrožující komplikace způsobuje poškození mozkových cév a mozku touto chorobou. Neurologické komplikace mucinóz jsou velmi pestré, od nejlehčích, které se manifestují třeba jen jako nevýrazné závratě či změny kognitivních funkcí, až po závažné neurologické symptomy, poruchy vědomí typu somnolence, soporu a kómatu a křečové stavy. Pro závažnou neurologickou poruchu u osob s mucinózou se používá termínu „dermatoneurosyndrom“. Tímto termínem se označuje kritická, život ohrožující porucha vědomí až úrovně kómatu, často komplikovaná záchvaty křečí. Dermatoneurosyndrom může následovat v intervalu několika týdnů po prodělaném horečnatém onemocnění, které jako by bylo spouštěčem této komplikace.
Zobrazení mozku metodou CT v průběhu této ataky bývá zpravidla normální a ve vyšetření mozkomíšního moku v průběhu dermatoneurosyndromu nebyly popsány žádné typické patologické změny. Stejně tomu bylo i u našeho pacienta s dermatoneurosyndromem.
Při adekvátní léčbě, zahrnující plazmaferézu a nitrožilní podání imunoglobulinů ve vysokých dávkách, se popisuje úprava této dramatické ataky.
Příčina dermatoneurosyndromu není jasná. Obvyklé bývá sice přítomen M-Ig, ten však bývá v nízké koncentraci, takže není možné se domnívat, že by dermatoneurosyndrom byl projev hyperviskozity.[15, 16]
Akutní ataku dermatoneurosyndromu prodělal jeden z našich pacientů, k úpravě přispělo nitrožilní podání imunoglobulinů. Nitrožilní podání vysokých dávek má výrazný imunomodulační efekt, proto se používá při zvládání některých život ohrožujících projevů autoimunity, například vzestupné polyradikuloneuritidy, závažné imunitní trombocytopenie a jiných. Pozitivní účinek vysokých dávek imunoglobulinů svědčí pro autoimunitní mechanismus popisovaného dermatoneurosyndromu.

SKLEREDÉM (SCLEROEDEMA)

Skleredém (scleroedema adultorum Buschke) je charakterizován indurací kůže s predilekcí pro tvář, šíji, ramena a horní část trupu. Postihuje osoby v každém věku. Skleredém je vzácné onemocnění s depozity mucinu v rozsahu celého koria. Dochází k postupnému vzniku tuhé, nezřasitelné kůže, postihující hlavu, krk,

Obr. 2 Mramorovaná kůže pacientky se sklero-myxedémem, místy bledá, místy lividní



Obr. 3 Mramorovaná kůže pacientky se sklero-myxedémem, místy bledá, místy lividní

Obr. 4 Struktura ztluštělé kůže pacientky se skleromyxedémem

Obr. 5 Čelo pacienta se skleredémem

Obr. 6 Fotografie kůže pacienta zblízka

horní partie trupu a někdy i končetiny. Proces přechází i do podkoží a do podkožního tuku. U osob s klinicky manifestním skleredémem může dojít k poškození trávicího ústrojí, srdce plic a svalů, stejně jak je popsáno u osob se skleromyxedémem. V případě skleredému se literární prameny shodují na dvou klinických formách.[1, 4]

Histopatologicky je ztluštění retikulární dermis, kolagenní vlákna jsou rozšířená a navzájem separovaná hromaděním hlenu v různém množství. Epidermis a kožní adnexa jsou intaktní. Acelulární fibróza dermis u skleredému tak kontrastuje s výraznou fibroblastickou proliferací u skleromyxedému.

Klinický průběh – tranzitorní anebo chronický

Velmi výjimečná první tranzitorní forma nasedá na horečnaté onemocnění. Skleredém se objeví po 4–6 týdnech po odeznění horečnatého onemocnění a má tendenci ke spontánnímu ústupu a úpravě kůže a podkoží do původního stavu.

Druhá forma má chronicky progresivní průběh. Obvykle v anamnéze není zjistitelné žádné horečnaté onemocnění, ale pouze postupně se zhoršující kožní projevy, zesílení kůže a podkoží omezující pohyb.

Tato forma má dlouholetý průběh, zesilující a tuhnoucí kůže a podkoží postupně více a více limitují hybnost úst, hybnost končetin i dýchací pohyby hrudníku. Nemocný člověk jako by byl uzavřen v krunýři, který jej velmi omezuje. A k tomu se přidává poškození vnitřních orgánů, jak je popsáno u projevů předchozí jednotky, skleromyxedému.[1, 4] Chronická forma je popisována jak u diabetiků závislých na inzulínu, tak u pacientů s monoklonální gamapatií, a výjimečně i u pacientů bez těchto dvou chorob.

Diferenciální diagnóza skleredému

Skleredém a skleromyxedém mají společnou charakteristiku – zesílení kůže. Skleredém postihuje obvykle hlavu, krk, šíji a hrudník, tedy je přítomno celkové postižení, zatímco skleromyxedém může být lokalizovaný a mimo zesílené kůže jsou na kůži viditelné papuly barvy včelího vosku. V některých případech nemusí být zcela zřejmé, zda postižení nazvat skleredémem či skleromyxedémem.

Zásadním odlišením je, že na rozdíl od skleredému má skleromyxedém navíc papuly. Některé učebnice dermatologie uvádějí, že při skleredému není možné posunout kůži oproti spodině, zatímco u skleromyxedému to možné je. V případě skleromyxedému se častěji než u skleredému popisuje generalizované orgánové poškození, ale zřejmě u obou těchto jednotek je nutno počítat s tím, že patologické projevy postihují a poškozují i další orgány a tkáně. U obou jednotek, skleredému a skleromyxedému, je velmi často prokazatelný M-Ig.

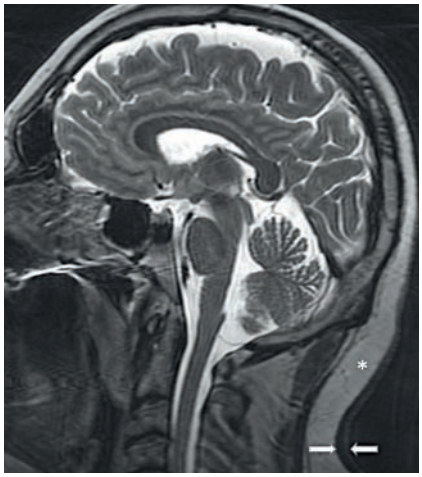
V rámci diferenciální diagnózy jsou uváděny následující jednotky: systémová sklerodermie, eozinofilní fasciitida a hlavně skleromyxedém. Od systémové sklerózy se pacienti se skleredémem liší nepřítomností Raynaudova fenoménu, nepřítomností akrální sklerózy a nepřítomností antinukleárních protilátek (ANA a další).[17]

ETIOLOGIE MUCINÓZ TYPU MYXEDÉMU, SKLEROMYXEDÉMU A SKLEREDÉMU

V rámci etiopatogeneze zmíníme etiologii jak dermálních mucinóz u tyreopatií, tak netyreoidních mucinóz, neboť u všech typů je pravděpodobná autoimunitní etiopatogeneze.

ETIOPATOGENEZE MYXEDÉMU U TYREOPATIÍ

Všeobecně známé extratyreoideální projevy hypotyreózy při Gravesově-Basedowově chorobě jsou spojené se zvýšenou tvorbou a akumulací mucinu v určitých oblastech, Gravesova orbitopatie se vyskytují u 25 % nemocných s autoimunitní hypotyreózou, tyreoidní dermopatie (zvaná též pretibiální myxedém) u 1,5 % nemocných, kožní změny zvané „acropachy“ jen u 0,3 % pacientů s Gravesovou hypotyreózou.



Obr. 7 MR zobrazení pacienta. Mezi šipkami je vidět zesílení dermis až na 8 mm, normální šířka dermis je cca 3–5 mm. Hvězdička ukazuje vrstvu podkožního tuku na krku, jehož MR signál je kvůli fibrotizaci nižší než obvykle (3T MR přístroj, sagitální rovina T2 váženého obrazu). V pokročilých stadiích, kdy dochází již k fibrotizaci podkoží, je jeho MR signál snížen.

Uvedené extratyreoideální projevy hypotyreózy mají autoimunitní příčinu, zřejmě zprostředkovanou protilátkami proti TSH receptoru, které stimulují také fibrocyty v určité lokalitě ke tvorbě mucinu. Protože systémová léčba glukokortikoidy mívá nedostatečnou léčebnou odpověď, tak současná léčba středně těžké a těžké Gravesovy orbitopatie používá následující modality: radioterapii, imunosupresi cyklosporinem a nově se v této indikaci používá i rituximab – podobně jako u jiných autoimunitních chorob.[18] Nicméně existuje více prací, které i v této indikaci popsaly příznivý efekt léčby imunomodulačními dávkami nitrožilně aplikovaných imunoglobulinů.[19]

ETIOPATOGENEZE SKLEROMYXEDÉMU

Starší práce popisují stimulující vliv séra pacientů se skleromyxedémem na proliferaci fibroblastů, na tvorbu hyaluronové kyseliny a na tvorbu prostaglandinu-E lidskými fibroblasty.[20, 21] V těchto publikacích však nebylo blíže specifikováno, která molekula tento stimulační účinek má.

Později bylo prokázáno, že u 80 % osob se skleromyxedémem je přítomen M-Ig. Nicméně diagnózu symptomatického mnohočetného myelomu splní snad jen 10 % nemocných. U většiny osob se skleromyxedémem odpovídá plazmocelulární proliferace v kostní dřeni low-grade plazmocelulární gamapatii neboli monoklonální gamapatii nejistého významu (monoclonal gammopathy of unknown significance – MGUS).[22]

Rongioletti a kol. (2013) popisuje kolektiv 30 osob se skleromyxedémem. U 27 z nich byl v séru detekován M-Ig, ale u žádného nebyla splněna diagnóza mnohočetného myelomu. U 30 % z nich bylo zjištěno orgánové poškození.[23]

M-Ig v nízké koncentraci většinu svých nositelů nepoškozuje, nicméně v menšině případů je popisováno zaměření antigenní determinanty M-Ig proti některému z autoantigenů, se vznikem závažných klinických příznaků. Přehled prokázaných vazeb monoklonálního imunoglobulinu na autoantigeny a touto vazbou vyvolaných patologických změn v organismu popisujeme v jiném textu.[24]

Nicméně existuje otázka, zda existuje kauzální souvislost mezi monoklonálním imunoglobulinem a kožními změnami skleromyxedému, nebo zda oba tyto jevy mají stejnou vyvolávající příčinu, takže spolu koexistují. Dosažení kompletní hematologické remise u mnohočetného myelomu a vymizení skleromyxedému či skleredému se dají vysvětlit jako průkaz příčinné souvislosti mezi M-Ig a těmito mucinózami. M-Ig v těchto případech zřejmě stimuluje fibroblasty v kůži a v podkoží k nadměrné tvorbě mucinu. Úplné vymizení skleredému i obstipace, která skleredém provázela, jsme i my pozorovali u druhého popsaného pacienta, u něhož vysokodávkovaná chemoterapie vedla k dlouhodobému vymizení M-Ig.

Nicméně je faktem, že existují i případy skleredému a skleromyxedému bez M-Ig. V těchto případech jsou buď fibroblasty stimulovány imunoglobulinem v tak nízké koncentraci, že monoklonalita imunoglobulinu není prokazatelná, nebo bude existovat ještě jiný spouštěcí mechanismus. Je pravděpodobné, že i jiná, v následujícím odstavci popsaná onemocnění, probíhající paralelně s mucinózou, mohou stimulovat tvorbu imunoglobulinu v nízké koncentraci, který stimuluje tvorbu mucinu ve fibroblastech. Také účinnost imunosupresivní léčby svědčí pro autoimunitní mechanismus vzniku mucinóz.

ETIOPATOGENEZE CHRONICKÉ FORMY SKLEREDÉMU

Nemoc bývá pozorována častěji u diabetiků, a proto byla dávána do souvislosti s diabetes mellitus. Nicméně není jasné, zda obě nemoci mají společný vyvolávající mechanismus nebo zda mezi diabetes mellitus a skleredémem je příčinná souvislost. Hyperglykémie přímou příčinou skleredému zřejmě nebude, neboť diabetes mellitus je velmi častá choroba a jen zcela výjimečně je provázen skleredémem.

U nemocných se skleredémem byly současně popsány i další choroby, sarkoidóza, karcinoid, karcinom žlučníku a další maligní choroby a bylo spekulováno o možné souvislosti.[25–28] Ale také byla popisována přítomnost skleredému u osob se systémovými nemocemi pojiva.[29]

Již od 80. let je známo, že osoby se skleredémem mívají často přítomný M-Ig. Koncentrace M-Ig je obvykle v nízké koncentraci, odpovídající monoklonální gamapatii nejistého významu (MGUS). Vzácněji jsou popisovány vyšší M-Ig, odpovídající symptomatickému myelomu. A zcela výjimečně byl popsán souběh skleredému a Waldenströmovy makroglobulinémie.[30–34]

Asi u poloviny publikovaných případů skleredému, citovaných v tomto textu, byla popsána přítomnost M-Ig. Jde dominantně o dermatologické publikace, a tak výsledek imunofixační elektroforézy a denzitometrie není obsažen ve všech popisech případů, neboť jde o metody dominantně používané při vyšetřování krevních chorob. Přesnější vyjádření, než že „monoklonální imunoglobulin je u osob se skleredémem často nalézán“, jsme v odborné literatuře nenašli.

Popisy případů skleredému a MGUS či mnohočetného myelomu, u nichž protimyelomová léčba navodila kompletní hematologickou remisi a současně i vymizení skleredému, signalizují, že M-Ig a skleredém spolu mohou etiopatogeneticky souviset podobně jako u osob se skleromyxedémem.

Na základě uvedených faktů se domníváme, že vznik uvedených netyreoideálních i tyreoideálních mucinóz je indukován autoprotilátkami a že tyto autoprotilátky mohou být někdy přítomné jen v nízké koncentraci, nesplňující charakter M-Ig, zatímco v jiných případech tyto protilátky již charakteristiku M-Ig, produkovaného klonem plazmocytů v kostní dřeni, většinou indolentního charakteru (MGUS) a méně často charakteru symptomatického mnohočetného myelomu, splňují.

LÉČBA SKLEREDÉMU A SKLEROMYXEDÉMU

V literatuře lze najít velmi různorodé léčebné postupy, které dosahovaly většího či menšího efektu. Uvedeme přehled informací o léčbě z literatury, které jsou základem pro rozhodování o léčbě.

KORTIKOSTEROIDY

Kortikosteroidy jsou často používány s ideou zamezit proliferaci vaziva a zastavit zánětlivé změny. Proto byly použity i s cílem zastavit proliferaci vaziva a tvorbu mukopolysacharidů u obou mucinóz. V případě skleredému a skleromyxedému se sice v literatuře objevily ojedinělé pozitivní zprávy,[35, 36] většina autorů se shoduje na

tom, že efekt monoterapie kortikosteroidy byl malý, ne-li žádný. Rongioletti (2013), který zveřejnil hodnocení největšího souboru, 30 nemocných, uvádí, že monoterapie kortikosteroidy neměla žádný klinicky významný přínos.[23] Podobně je tomu také u Gravesovy orbitopatie – kdy léčba kortikosteroidy většinou nepřináší zásadní zlepšení,[18] ale nitrožilní aplikované imunoglobuliny pomohly.[19]

LÉČBA NITROŽILNÍMI IMUNOGLOBULINY

Preparáty nitrožilních imunoglobulinů (IVIG) obsahují polyklonální imunoglobulin třídy IgG od tisíců dárců. První rozpoznanou indikací imunoglobulinové léčby byla séroterapie infekcí a preventivní pravidelné podávání u pacientů s poruchou tvorby protilátek. Při dlouhodobé substituci imunoglobulinů se podává obvykle 0,4 g/kg ve 3–4 týdenních intervalech.[37]

V podstatě náhodou bylo v roce 1981 u dítěte s imunitní trombocytopenií a současnou hypogamaglobulinémií prokázáno, že infúze IVIG může vést ke zvýšení počtu trombocytů,[38] což otevřelo dveře imunomodulačnímu použití IVIG. Jednotlivé dávky IVIG podávané pro imunomodulační terapii obvykle dosahují 2 g/kg rozděleně podaných v době 1–4 dní, terapii je obvykle nutné opakovat, někdy může být celoživotní. Onemocnění, u nichž velké studie i ojedinělá kazuistická sdělení ukázaly prokázaný nebo možný pozitivní efekt IVIG, je velké množství, jedná se o onemocnění autoimunitní a zánětlivá. Přehled nejčastěji akceptovaných indikací je uveden v Tab. 2.

Za posledních 30 let byla popsána řada mechanismů, které by se mohly na pozitivním klinickém efektu podání vysokých dávek IVIG podílet. Je možné prokázat jejich určitý efekt na úrovni ovlivnění tvorby (auto)protilátek nebo hladiny plazmatických protilátek ovlivněním idiotyp-antiidiotypové sítě (tj. existencí protilátek vázajících se na autoprotilátky) nebo zkrácení poločasu protilátek blokádou tzv. FcRn (neonatální Fc receptor). Tento mechanismus by se mohl uplatňovat u chorob, kde se patogeneticky uplatňují antireceptorové autoprotilátky. Zdá se ale, že nejdůležitějším efektem IVIG je ovlivnění efektorové fáze imunitní reakce. V případě idiopatické trombocytopenické purpury je významným efektem blokáda receptorů pro IgG (FcγR) na facocytujících buňkách, tj. zabránění fagocytózy opsonizovaných trombocytů. Významné jsou i další protizánětlivé efekty IVIG na mnoha dalších úrovních – neutralizace a snížení tvorby prozánětlivých cytokinů, snížení exprese adhezívních molekul, blokáda aktivace komplementového systému, ovlivnění funkce dendritických buněk. Uvedené mechanismy mohou působit synergicky a je obvykle obtížné až nemožné určit, kterým mechanismem IVIG i konkrétní choroby (a možná u konkrétního pacienta) především působí.[39, 40]

Z uvedeného vyplývá, že IVIG rozhodně nepatří mezi klasická imunosupresiva, neboť málo ovlivňují centrální část autoimunitní reakce. Asi významnější je jejich schopnost ovlivnit hladinu již vytvořených autoprotilátek. Hlavním místem působení je ale ovlivnění zánětu, ať již autoimunitního nebo jiného původu. To vysvětluje, proč často nejsou klasická imunospresiva a IVIG jednoduše zaměnitelné.

Literatura pojednávající o léčbě skleromyxedému a skleredému popisuje velmi často klinicky signifikantní léčebný efekt nitrožilně podaných vysokých dávek imunoglobulinů, který však nebyl vždy trvalý. Někdy po ukončení léčby postižení recidivovalo, a proto je doporučována udržovací léčba. Nejčastěji byla podána klasická dávka 2 g/kg 1krát za měsíc, méně často byly použity dávky nižší. V publikované literatuře se nacházejí velmi četná hodnocení této léčebné metody, popisující klinicky významný přínos pro nemocné, a to jak u lidí se skleromyxedémem, tak se skleredémem.[41–53] Popsán byl i případ postreptokokového skleredému úspěšně léčeného nitrožilními imunoglobuliny.[54]

V souboru 30 pacientů navodilo nitrožilní podání imunoglobulinů čtyři remise kompletní a devět remisí parciálních.[23]

Němečtí autoři u svých čtyř pacientů vyzkoušeli jak léčbu metodou PUVA, tak léčbu metotrexátem, acitretinem, cyklofosfamidem a talidomidem a extrakorporální fotoforézou. Nejlepšího efektu bylo dosaženo při léčbě nitrožilně aplikovanými imunoglobuliny (2 g/kg hmotnosti/měsíc), s dexametazonem a bortezomibem.[55]

Léčba nitrožilními gamaglobuliny, případně i s plazmaferézou, pomohla v případě život ohrožujícího dermatoneurosyndromu s poruchou vědomí.[56–58] Vysoké dávky imunoglobulinů mohou zřejmě interferovat s vazbou cirkulujících monoklonálních protilátek a rušit tak jejich autoimunitní působení, aniž by tyto vysoké dávky imunoglobulinů ovlivňovaly tvorbu monoklonálního imunoglobulinu s autoimunitní aktivitou.

Velmi dobrý efekt nitrožilních imunoglobulinů můžeme zatím potvrdit u jednoho pacienta, kterého nitrožilními imunoglobuliny již léčíme.

LÉČBA CYKLOSPORINEM

Pro léčbu skleredému a skleromyxedému byla testována také léčba cyklosporinem. V literatuře lze nalézt jen ojedinělé případy s pozitivním hodnocením.[59, 60]

V ostatních pracích, které popisují přínos nitrožilních imunoglobulinů pro léčbu této skupiny pacientů, je léčba cyklosporinem také zmíněna, ale jen jako neúčinná či málo účinná.[22, 23] Vzhledem k tomu, že počet publikací s pozitivním hodnocením léčby cyklosporinem je malý, podstatně menší než počet publikací pozitivně hodnotících nitrožilní imunoglobuliny, je zřejmé, že imunosupresivní léčba cyklosporinem nebude zdaleka tak účinná jako imunosupresivní léčba nitrožilními imunoglobuliny.

LÉČBA METOTREXÁTEM

Metotrexát je stále standardním lékem pro revmatoidní artritidu a některé další systémové nemoci pojiva. A tak je pochopitelné, že stejná léčba byla testována u pacientů se skleredémem a skleromyxedémem. V literatuře lze najít hodnocení metotrexátu v této indikaci jak pozitivní,[61, 62] tak i negativní.[63]

Tab. 2 Výčet nejčastějších indikací imunomodulační léčby vysokými dávkami nitrožilně aplikovaných imunoglobulinů[39, 40]

Inflamatorní choroby
Kawasakiho choroba
Alogenní transplantace
transplantace ledvin AB0 inkompatibilním dárcem či jiné komplikace
některé těžké formy graft versus host disease při alogenní transplantaci kostní dřeně
Krevní choroby
imunitní trombocytopenie
autoimunitní hemolytická anémie
autoimunitní neutropenie
HIV-asociovaná trombocytopenie
aloimunitní trombocytopenie novorozenců
těžká anémie asociovaná s infekcí parvovirem B19
Kožní choroby
bulózní pemfigoid
epidermolysis bullosa aquisita
mukózní pemfigoid
pemphigus vulgaris
toxická epidermální nekrolýza nebo Stevensův-Johnsonův syndrom a nekrotizující fasciitida
Neurologické choroby
chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie
multifokální motorická neuropatie
Guillan-Barré syndrom
Lambert-Eaton myastenický syndrom
těžká myastenie
opsoclonus myoclonus
polyradikuloneuropatie
refrakterní dermatomyozitida
testuje se u některých forem roztroušené sklerózy

Vzhledem k tomu, že pozitivních hodnocení bylo publikováno poměrně málo, z přehledu literatury opět vychází, že tato léčba bude podstatně méně přínosná než nitrožilní podání imunoglobulinů.

THALIDOMID

Thalidomid má své místo při léčbě mnohočetného myelomu a v literatuře lze nalézt také publikované zprávy o přínosu pro pacienty se skleromyxedémem i skleredémem. Ve 14 publikacích je popsána léčba 17 osob talidomidem a ve většině případů je zaznamenáno zlepšení kožních příznaků, nikoliv však úplné vymizení.[64–71]

Abarzúa (2014) popisuje efekt thalidomidu u pacienta, který dokonce neměl prokázaný M-Ig.[72] Thalidomid zpomaluje pasáž trávicím traktem a má prokoagulační vliv, což limituje jeho použití u skupiny nemocných často trpících obstipací.

FOTOTERAPIE PUVA A UVA1

Fototerapie je jednou z častěji používaných metod v dermatologii. Někteří autoři popisují přínos této metody pro pacienty se skleromyxedémem, zatímco jiní u svých pacientů léčebný úspěch metody PUVA (ústup nemoci) nezaznamenali.[73] Podobně při zadání hesla skleredém lze nalézt pozitivní hodnocení fototerapie buď s aplikací psoralenu (PUVA), nebo bez psoralenu (UVA-1).[64–80]

Vzhledem k četnějším publikacím s pozitivními závěry považujeme tuto terapii za jednu z přijatelných možností, kterou je při neúspěchu nitrožilních imunoglobulinů možné otestovat. Dle informací z literatury je zřejmě nitrožilní léčba imunoglobuliny účinnější než fototerapie.

RADIOTERAPIE

Přínos radioterapie je popisován jen u skleroedema adultorum Buschke. Obvykle se používá radioterapie nízce energetickými elektrony. V literatuře lze najít publikace s pozitivním hodnocením této léčebné modality.[81–84]

Němečtí autoři použili metodu nízce energetických elektronů (9MeV v celkové dávce 20 Gy a denní dávce 2 Gy) pro léčbu pacienta, u něhož nebyla fototerapie účinná. Autoři popisují efekt této léčby jako drobné zlepšení, vymizení pruritu, ale nedošlo k signifikantní změně kožní tloušťky. Autoři této publikace jsou k možnosti přínosu radioterapie v této indikaci kritičtější než dřívější publikace.[85]

PLAZMAFERÉZA

Úspěšné použití plazmaferézy je v literatuře popsáno u více případů skleromyxedému s paroxyzmy alterace mozkové činnosti, vyúsťující ve zmatenost, poruchu vědomí a křeče. Tyto stavy vyžadují někdy i řízenou ventilaci, jak je uvedeno výše v popisu dermatoneurosyndromu.[86–89]

Plazmaferéza je dle literárních pramenů používána jako metoda pro léčbu kritických situací u mucinóz (dermatoneurosyndromu), nikoliv jako léčba první linie.

VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE

Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk je standardní léčebný postup pro symptomatický mnohočetný myelom. Je však účinným léčebným postupem i při nízce agresivních (low-grade) plazmocelulárních proliferacích, jako jsou primární systémová AL-amyloidóza a POEMS syndrom, tedy jednotky, u nichž je pouze malý počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni a není dynamický vzestup M-Ig. Vyšší počet léčebných odpovědí u osob s nízkou koncentrací M-Ig než u osob s koncentrací vyšší popsal již v roce 1995 Singhal.[90] V roce 2001 byla poprvé popsána kompletní remise skleromyxedému po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací kostní dřeně.[91]

Následně bylo popsáno více než 20 případů, kdy byl skleromyxedém pomocí tohoto postupu úspěšně a dlouhodobě vyléčen.[92–103] Léčba vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk představuje léčebnou možnost pro pacienty s mucinózou a monoklonální gamapatií. Její použití je však limitováno věkem nemocného a současnými komorbiditami, případně poškozením vnitřních orgánů mucinózou. Při volbě vysokodávkované chemoterapie je vhodné vždy vyšetřit životně důležité orgány, srdce a plíce, ale respektovat i možné poškození motility trávicího traktu.

LÉČEBNÉ POSTUPY POUŽÍVANÉ TÉŽ U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

V literatuře lze najít zprávy popisující pacienty s mnohočetným myelomem, u nichž chemoterapie dosáhla hematologické kompletní remise a zároveň došlo k zásadnímu ústupu či totálnímu vymizení projevů skleredému.[104–106] Klasickým cytostatikem pro myelom je melfalan, proto byl také použit při léčbě mucinózy s přítomností M-Ig. A v případech, kdy melfalan vedl k vymizení M-Ig (negativní imunofixace), došlo i k vymizení projevů mucinózy.[107]

Následně byly používány i další léčebné postupy, klasicky používané pro mnohočetný myelom, například cyklofosfamid a dexametazon.[108]

A samozřejmě lze najít i popisy úspěšné léčby mucinóz novými léky registrovanými pro mnohočetný myelom, thalidomid, bortezomib a lenalidomid.[109–113] Brunet-Possenti se spolupracovníky popsal případ muže s diagnózou skleromyxedému, který byl zpočátku léčen hydroxychlorochinem, kortikosteroidy a thalidomidem s ne zcela uspokojivými výsledky. Obrat nastal až po zahájení režimu s lenalidomidem, derivátem thalidomidu, který v obvyklém dávkování (25 mg denně po dobu tří týdnů s navazující týdenní pauzou) uvedl onemocnění do parciální klinické remise s výrazným ústupem kožních projevů. K posílení léčebného efektu byly po 18 cyklech monoterapie lenalidomidem přidány do kombinace pravidelné aplikace intravenózních imunoglobulinů v dávce 2 g/kg v intervalu jednoho měsíce (celkem šest podání). Touto léčbou dosáhli autoři během tří měsíců kompletní klinické remise skleromyxedému, která přetrvávala i dva roky po ukončení použití imunoglobulinů, kdy byl pacient ponechán na dlouhodobé udržovací terapii lenalidomidem.[113]

PROBLÉM PACIENTŮ S VELMI VZÁCNÝMI DIAGNÓZAMI

Velmi vzácná onemocnění lze definovat na základě jejich prevalence nepřesahující jednoho postiženého na 100 000 obyvatel. Jedná se tedy o natolik raritní jednotky, že se lékaři při jejich diagnostice a léčbě většinou řídí jen sporadickými popisy jednotlivých případů či malých souborů pacientů. I když zde nejsou k dispozici výsledky velkých prospektivních randomizovaných studií, z nichž by plynula jednoznačná doporučení pro léčebně-diagnostickou péči, mohou být také těmto pacientům poskytnuty kvalitní zdravotnické služby v rámci komplexní mezioborové spolupráce. Na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno se velmi vzácným diagnózám věnujeme již řadu let a zajištění účinné léčby moderními preparáty patří mezi naše priority.

Zájemci o tuto tematiku z řad nejen odborníků, ale i nejširší veřejnosti naleznou další informace na našem pilotním internetovém portálu, jehož činnost byla zahájena v roce 2014 (www.vzacne-diagnozy.cz). Na webových stránkách jsou rovněž uveřejněna aktuální souhrnná data z našeho „Registru velmi vzácných hematoonkologických onemocnění u dospělých osob“, do něhož bylo ke dni 18. 3. 2015 zařazeno celkem 124 pacientů s velmi vzácnými diagnózami, a to včetně zde diskutovaných případů. Věříme, že zvýšení povědomí o této skupině chorob omezí nežádoucí diagnostické prodlevy, usnadní léčebná rozhodnutí, a celkově tak povede k dalšímu zkvalitnění zdravotní péče.

ZÁVĚR PRO PRAXI

Skleredém a skleromyxedém jsou velmi vzácné nemoci ze skupiny mucinóz s viditelným a hmatatelným ztluštěním kůže a podkoží, limitující postupně pohyb a polykání. Nejde však jen o onemocnění kožního povrchu, současně bývají poškozeny i vnitřní orgány (plíce, srdce, trávicí trakt), takže je to nemoc interní, postihující celého člověka. Nejčastější z mimokožních projevů je poškození funkce plic ve formě restrikční či obstrukční poruchy, někdy s projevy primární plicní hypertenze. Depozita mucinu v cévách poškozují i funkce srdce.
Neurologické poškození může akutně kulminovat ve formě dermatoneurosyndromu, cože je termín pro akutně nastupující poruchu vědomí (zmatenost, somnolence až kóma). Někdy je tento stav provázený křečemi. Zásadní pro zvládnutí tohoto akutního stavu jsou plazmaferéza a nitrožilní podání vysokých dávek imunoglobulinů.
Etiologie uvedených mucinóz je velmi pravděpodobně způsobena stimulací tvorby mucinu ve fibroblastech imunoglobulinem, který často splňuje charakteristiku M-Ig. Cílem léčby je zastavení stimulace tvorby mucinu ve fibroblastech. Toho lze dosáhnout dvěma léčebnými postupy. První možností je zastavit syntézu monoklonálního imunoglobulinu v plazmocytech, který stimuluje tvorbu mucinu pomocí klasické či vysokodávkované chemoterapie. Je prokázáno, že při úplném vymizení M-Ig vymizí i projevy mucinózy. Předpokladem úspěchu je chemosenzitivita nemoci ke klasické chemoterapii a vhodnost pacienta k chemoterapii vysokodávkované. Druhou léčebnou možností je zasáhnout do procesu navázání monoklonálního imunoglobulinu s autoimunitní aktivitou na cílové struktury nebo snížením úrovně zánětu – neboli přímo do procesů, které mají za následek stimulaci tvorby mucinu. Toho lze dosáhnout pomocí imunomodulační léčby vysokými dávkami nitrožilně aplikovaných imunoglobulinů. Klasická imunosupresiva (prednison, azathioprin, metotrexát či cyklosporin) jsou v této indikaci neúčinná, protože jejich dominantním cílem účinku jsou autoimunitu vyvolávající lymfatické buňky, a nikoliv inhibice účinků již vytvořených autoprotilátek.
Pokud se stav nemocného při léčbě imunomodulačními dávkami nitrožilně podávaných imunglobulinů zásadně zlepší a nejsou další kontraindikace vysokodávkované chemoterapie, je možné provést sběr krvetvorných buněk z periferní krve a vysokodávkovanou chemoterapii. Ostatní způsoby léčby jsou méně účinné či neúčinné. Léčba samotnými kortikoidy není dle našich i literárních zkušeností přínosná.

Obrazová dokumentace z archívu autorů.

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

Práce byla vytvořena na podporu následujících grantových aktivit: MZ ČR-RVO (FNBr, 65269705) a 23/14/NAP a dále IGA NT 14575.

Literatura

1. **ŠTORK, J.** *Dermatovenerologie.* Praha : Galén, 2013, 500 s.
2. **International Myeloma Working Group.** *Criteria for the classficication of monoclonal gammopathies, multiple myelom and releated disorders: a report of the International Meyloma Working Group.* Brit J Hematol, 2003, 121, p. 749–757.
3. **Česká myelomová skupina.** *Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu.* Transfuze hematol dnes, 2012, 18(Suppl. 1), s. 1–89.
4. **POCK, L.** *Kožní mucinózy.* Čes-slov Derm, 2006, 81, s. 313–325.
5. **ŽAMBOCH, K., ŠČUDLA, V., PIKA, T., a kol.** *Vzácná konincidence papulární mucinózy s primární systémovou AL-amyloidózou.* Interní Med Praxi, 2008, 10, s. 248–250.
6. **ŽAMBOCH, K., TICHÁ, V., PIKA, T., et al.** *Vzácná koincidence papulární mucinózy (lichen myxedematosus s primární AL-amyloidózou.* Vnitř Lék, 2007, 53, s. 591–592.
7. **DRLÍK, L., POCK, L., PAŤAVOVÁ, V., et al.** *Retikulární erytematózní mucinóza.* Dermatol Praxi, 2011, 5, s. 150–151.
8. **SAINEROVÁ, A., VENCOVSKÝ, J.** *Skleromyxedém.* Čes Revmatol, 1998, 6, s. 90.
9. **POCK, L., ABRAHÁMOVÁ, S.** *Retikulární erytematózní mucinóza.* Čes-slov Derm 2000, 72, s. 117–119.
10. **ŠTORK, J., VOSMÍK, F.** *Klinický případ: Erytémy trupu.* Čes-slov Derm 1997, 72, s. 205–206.
11. **ŠTÍTNÁ, M.. RASOCHOVÁ, E.** *Diseminované voskové papuly a facies leontina.* Čes-slov Derm, 2012, 87, p. 57–59.
12. **GODBY, A., BERSTRESSER, PR., CHAKER, B., et al.** *Fatal scleromyxedema. Report of a case and review of the literature.* J Amer Acad Dermatol, 1998, 38, p. 289–294.
13. **De SIMONE, C., CASTRIOTA, M., CARBONE, A., et al.** *Cardiomyopathy in scleromyxedema: report of a fatal case.* Eur J Dermatol, 2010, 20, p. 852–853.
14. **RIMON, D., LURIE, M., STORCH, S., et al.** *Cardiomyopathy and multiple myeloma. Complications of scleroedema adultorum.* Arch Intern Med, 1988, 148, p. 551–553.
15. **MARSHALL, K., KLEPEISS, SA., IOFFREDA, MD., et al.** *Scleromyxedema presenting with neurologic symptoms: a case report and review of the literature.* Cutis, 2010, 85, p. 137–140.
16. **FLEMING, KE., VIRMANI, D., SUTTON, E., et al.** *Scleromyxedema and the dermato-neuro syndrome: case report and review of the literature.* J Cutan Pathol, 2012, 39, p. 508–517.
17. **ŠTORK, J.** *Kožní fibróza u systémové sklerodermie a její diferenciální diagnóza.* Postgrad Med, 2014, 16, s. 212–218.
18. **BARTALENA, L., FATOURECHI, V.** *Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update.* J Endocrinol Invest, 2014, 37, p. 691–700.
19. **BASCHIERI, L., ANTONELLI, A., NARDI, S., et al.** *Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy.* Thyroid, 1997, 7, p. 579–585.
20. **HERPES, RA., RISPER, J.** *Lichen myxedematosus (scleromyxedema) serum stimulates human skin fibroblast proliferation.* Science, 1978, 199, p. 545–547.
21. **YARON, M., YARON, I., YUST, I., et al.** *Lichen myxedematosus (scleromyxedema) serum stimulates hyaluronic acid and prostaglandin E production by human fibroblast.* J Rheumatol, 1985, 12, p. 171–175.
22. **RONGIOLETTI, F.** *Update on classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus and scleromyxedema.* J Am Acad Dermatol, 2001, 44, p. 273–281.
23. **RONGIOLETTI, F., MERLO, G., CINOTTI, E., et al.** *Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients.* J Am Acad Dermatol, 2013, 69, p. 66–72.
24. **ADAM, Z., KISSOVÁ, J., POUR, L., et al.** *Myopatie při Waldenströmově makroglobulinémii. Popis případu a přehled autoimunitních projevů monoklonálních imunoglobulinů typu IgM.* Vnitř lék, 2015, v tisku.
25. **MEGUERDITCHIAN, C., JACQUET, P., BÉLIARD, S., et al.** *Scleroedema adultorum of Buschke: an underecognized skin complication of diabetes.* Diabetes Metab, 2006, 32(5 Pt 1), p. 481–484.
26. **INOKUMA, D., SAWAMURA, D., SHIBAKI, A., et al.** *Scleroedema adultorum associated with sarcoidosis.* Clin Exp Dermatol, 2009, 34, e428–e429.
27. **YU, JI., PARK, W., LEE., KK.** *Scleroedema adultorum of Buschke associated with a carcinoid tumor.* Int J Dermatol, 2009, 48, p. 784–786.
28. **MANCHANDA, Y., DAS, S., SHARMA, VK., et al.** *Scleroedema associated with carcinoma of the gall bladder.* Br J Dermatol, 2005, 152, p. 1373–1374.
29. **MIYAGAWA, S., DOHI, K., TSURUTA, S., et al.** *Scleroedema of Buschke associated with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome.* Br J Dermatol, 1989, 121, p. 517–520.
30. **BASARAB, T., BURROWS, NP., MUNN, SE., et al.** *Systemic involvement in scleroedema of Buschke associated with IgG-kappa paraproteinaemia.* Br J Dermatol, 1997, 136, p. 939–942.
31. **RATIP, S., AKIN, H., OZDEMIRLI, M., et al.** *Scleroedema of Buschke associated with Waldenström's macroglobulinaemia.* Br J Dermatol, 2000, 143, p. 450–4502.
32. **VALENTE, L., VELHO, GC., FARINHA, F., et al.** *Scleroedema, acanthosis nigricans and IgA/Kappa multiple myeloma.* Ann Dermatol Venereol, 1997, 124, p. 537–539.
33. **SALISBURY, JA., SHALLCROSS, H., LEIGH, IM.** *Scleroedema of Buschke associated with multiple myeloma.* Clin Exp Dermatol, 1981, 13, p. 269–270.
34. **HODAK, E., TAMIR, R., DAVID, M., HART,**

M., et al. *Scleroedema adultorum associated with IgG-kappa multiple myeloma-a case report and review of the literature*. Clin Exp Dermatol, 1988, 13, p. 271–274.

35. **DOGRA, S., HANDA, S., KANWAR, AJ.** *Dexamethasone pulse therapy for scleroedema.* Pediatr Dermatol, 2004, 21, p. 280–281.

36. **KURTOĞLU, S., YÜKSEL, S., GÜNDÜZ, Z., et al.** *Use of high-dose intravenous corticosteroid treatment in a child with scleroedema.* J Emerg Med, 2004, 26, p. 245–246.

37. **KERR, J., QUINTI, I., EIBL, M., et al.** *Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in Europe.* Front Immunol, 2014, 5, 629. doi: 10.3389/fimmu.2014.00629. eCollection 2014.

38. **IMBACH, P., BARANDUN, S., D´APUZZO, V., et al.** *High dose intravenous gamaglobulin for idiopathic trombocytopenic purpura in childhood.* Lancer, 1981, 1, S250–S253.

39. **NAGELKERKE, SQ., KUIJPERS, TW.** *Immunomodulation by IVIg and the Role of Fc-Gamma Receptors: Classic Mechanisms of Action after all?* Front Immunol, 2015, 5, 674. doi: 10.3389 / fimmu. 2014.00674. eCollection 2014.

40. **GELFAND, EW.** *Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases.* N Engl J Med, 2012, 367, p. 2015–2025.

41. **LISTER, RK., WHITTAKER, JS., BLAFL, C., et al.** *Scleroedema: response to high dose intravenous imunoglobulin.* J Amer Acad Dermatol, 2000, 43, p. 403–408.

42. **CAUDILL, L., HOWELL, E.** *Scleromyxedema: a case clinically and histologically responsive to intravenous immunoglobulin*. J Clin Aesthet Dermatol, 2014, 7, p. 45–47.

43. **MACNAB, M., KENNY, P.** *Successful intravenous immunoglobulin treatment of atypical lichen myxedematosus associated with hypothyroidism and central nervous system involvement: case report and discussion of the literature*. J Cutan Med Surg, 2013, 17, p. 69–73.

44. **MAJESKI, C., TAHER, M., GREWAL, P., et al.** *Combination oral prednisone and intravenous immunoglobulin in the treatment of scleromyxedema*. J Cutan Med Surg, 2005, 9, p. 99–104.

45. **WOJAS-PELC, A., BŁASZCZYK, M., GLIŃSKA, M., et al.** *Tumorous variant of scleromyxedema. Successful therapy with intravenous immunoglobulins*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005, 19, p. 462–565.

46. **BIDIER, M., ZSCHOCHE, C., GHOLAM, P., et al.** *Scleromyxoedema: clinical follow-up after successful treatment with high-dose immunoglobulins reveals different long-term outcomes.* Acta Derm Venereol, 2012, 92, p. 408–409.

47. **MANOUSARIDIS, I., LOESER, C., GOERDT, S., et al.** *Managing scleromyxedema with intravenous immunoglobulin: acute worsening of scleromyxedema with biclonal gammopathy*. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat, 2010, 19, p. 15–19.

48. **ROQUE DIAMANTINO, F., DE E LOPES JOÃO, AM., et al.** *Treatment of scleromyxedema with intravenous immunoglobulin*. Eur J Dermatol, 2010, 20, p. 861–862.

49. **TOPF, S., SIMON, M., Jr., SCHELL, H., et al.** *Marked improvement in scleromyxedema with high-dose intravenous immunoglobulin.* Hautarzt, 2007, 58, p. 525–528.

50. **SROA, N., CAMPBELL, S., BECHTEL, M.** *Intravenous immunoglobulin therapy for scleromyxedema: a case report and review of literature*. J Drugs Dermatol, 2010, 9, p. 263–265.

51. **JOLLES, S., HUGHES, J.** *Use of IGIV in the treatment of atopic dermatitis, urticaria, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis, and pretibia myxedema.* Int Immunopharmacol, 2006, 6, p. 579–591.

52. **SOMMER, LL., HEIMANN, WR.** *Fulminans in dermatology: a Call to action. A recommendation for consideration of the term scleroedema fulminans*. J Clin Aesthet Dermatos, 2014, 7, p. 42–45.

53. **EASTHAM, AB., FEMIA, AN., VELEZ, NF., et al.** *Paraproteinemia-associated scleroedema treated successfully with intravenous immunoglobulin*. JAMA Dermatol, 2014, 150, p. 788–789.

54. **AICHELBURG, MC., LOEWE, R., SCHICHER, N., et al.** *Successful treatment of poststreptococcal scleroedema Adultorum Buschke with intravenous immunoglobulins*. Arch Dermatos, 2012, 148, p. 1126–1128.

55. **KÖRBER, A., FRANCKSON, T., GRABBE, S., DISSEMOND, J.** *Successful therapy of scleromyxoedema Arndt-Gottron with low-dose intravenous immunoglobulin*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007, 21, p. 553–554.

56. **REY, JB., LURIA, RB.** *Treatment of scleromyxedema and the dermatoneuro syndromes with intravenous imunoglobulin.* J Amer Acad Dermatos, 2009, 60, p. 1037–1041.

57. **BIELSA, I., BENVENUTTI, F., GUINOVART, RM.** *Good response of scleromyxedema and dermato-neuro syndrome to treatment with intravenous immunoglobulins*. Actas Dermosifiliogr, 2012, 103, p. 317–320.

58. **CHARLES, S., HAINAUT, E., CANTE, V., et al.** *Dermato-neuro syndrome during scleromyxedema: efficacy of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin*. Ann Dermatol Venereol, 2014, 141, p. 523–527.

59. **AÇIKGÖZ, G., ÖZMEN, I., HÜSEYNOV, S., et al.** *A case of atypical scleromyxedema without gammopathy treated with cyclosporine*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2014, 80, p. 278.

60. **SAIGOH, S., TASHIRO, A., FUJITA, S., et al.** *Successful treatment of intractable scleromyxedema with cyclosporin A*. Dermatology, 2003, 207, p. 410–411.

61. **DGRAMACI, AS., INAN, MU., ATIK, E., et al.** *Scleroedema diabeticorum partially treated with low dose methotrexate. Report of 5 cases.* Balkan Med J, 2012, 29, p. 218–221.

62. **SEYGER, MM., HOOGEN, FH., MARE, S.** *A patient with severe scleroedema diabeticorum partially responding to low dose methotrexate*. Dermatology, 1999, 198, p. 177–179.

63. **BREUCKMANN, F., APPELHANS, C., HARATI, A., et al.** *Failure of low dose methotrexate in the treatment of scleroedema diabeticorum in seven cases*. Dermatology, 2005, 211, p. 299–301.

64. **PASCUALINI, MF., CABALLERO ESCUTI, G., et al.** *Response to thalidomide in scleromyxedema*. Medicina (B Aires), 2013, 73, p. 252–254.

65. **LAIMER, M., NAMBERGER, K., MASSONE, C., et al.** *Vincristine, idarubicin, dexamethasone and thalidomide in scleromyxoedema*. Acta Derm Venereol, 2009, 89, p. 631–635.

66. **SANSBURY, JC., COCUROCCIA, B., JORIZZO, JL., et al.** *Treatment of recalcitrant scleromyxedema with thalidomide in 3 patients.* J Amer Acad Dermatol, 2004, 51, p. 126–131.

67. **GUARENTI, I., SEBASTIANI, V., PINTO, G., et al.** *Successful treatment of scleromyxedema with oral thalidomide*. Int J Dermatol, 2013, 52, p. 631–632.

68. **AMINI-ADLE, M., THIEULENT, N., DALLE, S., et al.** *Scleromyxedema: successful treatment with thalidomide in two patients*. Dermatology, 2007, 214, p. 58–60.

69. **HYSSEN, JP., ZACHARIAE, C., MENNÉ, T.** *Successful treatment of scleromyxedema using thalidomide.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006, 20, p. 1396–1397.

70. **WU, MY., HONG, JB., YANG, CC.** *Scleromyxedema with myopathy was successfully treated by thalidomide.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23, p. 189–190.

71. **MARTINS, A., PAIVA LOPES, MJ., TAVARES-BELO, R., et al.** *Scleromyxedema – thalidomide therapy*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008, 22, p. 622–624.

72. **ABARZUA, AA., GIESEN, L., SANDOVAL, OM., et al.** *Scleromyxedema without paraproteinemia.* Int J Dermatology, 2014, 53, p. 971–974.

73. **KREUTER, A., STÜCKER, M., KOLIOS, AGA., et al.** *Skleromyxödem*. Zeitschrift Rheumatol, 2012, 71, S. 504–514.

74. **KOCHS, C., BOCKMANN, A., HANNEKEN, S., et al.** *Scleroedema diabeticorum: successful treatment with UVA-1 phototherapy*. Hautarzt, 2011, 62, p. 255–257.

75. **MARTÍN, C., REQUENA, L., MANRIQUE, K., et al.** *Scleroedema diabeticorum in a patient with type 2 diabetes mellitus*. Case Rep Endocrinol, 2011:560273.

76. **YÜKSEK, J., SEZER, E., KÖSEOĞLU, D., et al.** *Scleroedema treated with broad-band ultraviolet A phototherapy plus colchicine*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2010, 26, p. 257–260.

77. **THUMPIMUKVATANA, N., WONGPRAPARUT, C., LIM, HW.** *Scleroedema diabeticorum successfully treated with ultraviolet A1 phototherapy*. J Dermatol, 2010, 37, p. 1036–1039.

78. **NAKAJIMA, K., IWAGAKI, M., IKEDA, M., et al.** *Two cases of diabetic scleroedema that responded to PUVA therapy.* J Dermatol, 2006, 33, p. 820–822.

79. **EBERLEIN-KÖNIG, B., VOGEL, M., KATZER, K., et al.** *Successful UVA1 phototherapy in a patient with scleroedema adultorum*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005, 19, p. 203–204.

80. **JANIGA, JJ., WARD, DH., LIM, HW.** *UVA-1 as a treatment for scleroedema*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2004, 20, p. 210–211.

81. **BOWEN, AR., SMITH, L., ZONE, JJ.** *Scleroedema adultorum of Buschke treated with radiation*. Arch Dermatol, 2003, 139, p. 780–784.

82. **LEE, MV., COI, JH., SUNG, KJ.** *Electron beam therapy in patientes with scleroderma.* Acta Derm Venereol, 2000, 80, p. 307–308.

83. **LOWE, NJ., DUFTON, PA., HUNTER, RD., et al.** *Electron beam therapy of scleromyxedema.* Brit J Dermatol, 1982, 106, p. 449–453.

84. **TAMBURIN, LM., PENA, JR., MEREDITH, R., et al.** *Scleroedema of Buschke successfully treated with electron beam therapy*. Arch Dermatol, 1998, 134, p. 419–422.

85. **KÖNEMANN, S., HESSELMANN, S., BÖLLING, T., et al.** *Radiotherapy of benign diseases-scleroedema adultorum Buschke*. Strahlenther Onkol, 2004, 180, p. 811–814.

86. **Do PRADO, AD., SCHMOELLER, D., BISI, MC., et al.** *Scleromyxedema with monoclonal gammopathy and neurological involvement: recovery from coma after plasmapheresis?* Int J Dermatol, 2012, 51, p. 1013–1015.

87. **NIEVES, DS., BONDI, EE., WALLMARK, J., et al.** *Scleromyxedema: successful treatment of cutaneous and neurologic symptomes*. Curie, 2000, 65, p. 89–92.

88. **CHARLES, S., HAINAUT, E., CANTE, V., et al.** *Dermato-neuro syndrome during scleromyxedema: efficacy of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin*. Ann Dermatol Venereol, 2014, 141, p. 523–527.

89. **EL-DAROUTI, MA., HEGAZY, RA., FAWZY, MM., et al.** *Scleromyxedema: a novel therapeutic approach*. J Am Acad Dermatol, 2013, 69, p. 1062–1066.

90. **SINGHAL, S., POWLES, R., MILAN, S., et al.** *Kinetics of paraprotein clearence after autografting for multiple myeloma.* Bone Marrow Transplant, 1995, 16, p. 537–540.

91. **FAESEL, AM., DONATU, ML., DUVIC, M.** *Complette remission of scleromyxedema followit autologous stem cell transplantation.* Arch Dermatos, 2001, 137, p. 1071–1072.

92. **SHAYEGI, N., ALAKEL, N., MIDDEKE, JM., et al.** *Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of refractory scleromyxedema*. Transl Res, 2015, 165, p. 321–324.

93. **DEVOS, T., THIESSEN, S., CUYLE, PJ., et al.** *Long-term follow-up in a patient with the dermato-neuro syndrome treated with high-dose melphalan, thalidomide, and intravenous immunoglobulins for more than 7 years*. Ann Hematol, 2014, 93, p. 1927–1928.

94. **BRAUE, A., DOLIANITIS, C., VARIGOS, G.** *Spontaneous resolution of facial popular mucinosis in a transplant patient.* Australas J Dermatol, 2008, 49, p. 164–166.

95. **ATAERGIN, S., ARPACI, F., DEMIRIZ, M., et al.** *Transient efficacy of double high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation, immunoglobulin, thalidomide, and bortezomib in the treatment of scleromyxedem*a. Am J Clin Dermatol, 2008, 9, p. 271–273.

96. **CHENG, T., GNANAKUMAR, V., HEGEDUS, C., et al.** *Complete and durable remission in a patient with life--threatening scleromyxedema treated with high-dose melphalan and BU with auto-SCT*. Bone Marrow Transplant, 2008, 42, p. 215–217.

97. **IRANZO, P., LÓPEZ-LERMA, I., BLADÉ, J., et al.** *C. Scleromyxoedema treated with autologous stem cell transplantation*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007, 21, p. 129–130.

98. **ILLA, I., de la TORRE, C., ROJAS-GARCIA, R., et al.** *Steady remission of scleromyxedema 3 years after autologous stem cell transplantation: an in vivo and in vitro study.* Blood, 2006, 108, p. 773–774.

99. **LACY, MQ., HOGAN, WJ., GERTZ, MA., et al.** *Successful treatment of scleromyxedema with utologous peripheral blood stem cell transplantation*. Arch Dermatol, 2005, 141, p. 1277–1282.

100. **DONATO, ML., FEASEL, AM., WEBER, DM., et al.** *Scleromyxedema: role of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation.* Blood, 2006, 107, p. 463–466.

101. **FEASEL, AM., DONATO, ML., DUVIC, M.** *Complete remission of scleromyxedema following autologous stem cell transplantation*. Arch Dermatol, 2001, 137, p. 1071–1072.

102. **BOS, R., de WAAL, EG., KUIPER, H., et al.** *Thalidomide and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation for scleromyxoedema*. Rheumatology (Oxford), 2011, 50, p. 1925–1926.

103. **ATAERGIN, S., ARPACI, F., DEMIRIZ, M., et al.** *Transient efficacy of double high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation, immunoglobulin, thalidomide, and bortezomib in the treatment of scleromyxedema*. Am J Clin Dermatol, 2008, 9, p. 271–273.

104. **PUJOL, JA., BUENO, M., FUERTES, MA., et al.** *Improvement of scleroedema associated with IgA multiple myeloma after chemotherapy*. Clin Exp Dermatol, 1995, 20, p. 149–152.

105. **SZTURZ, P., ADAM, Z., VAŠKŮ, V., et al.** *Complete remission of multiple myeloma associated scleroedema after bortezomib-based treatment.* Leuk Lymphoma, 2013, 54, p. 1324–1326.

106. **SANTOS-JUANES, J., OSUNA, CG., IGLESIAS, JR., et al.** *Treatment with chemotherapy of scleroedema associated with Ig A myeloma*. Int J Dermatol, 2001, 40, p. 720–721.

107. **SCHUBERT, K., STEIN, A., MEURER, M.** *Initial scleromyxedema. Successful treatment with melphalan*. Hautarzt, 2002, 53, p. 478–482. German.

108. **KULDEEP, CM., MITTAL, AK., GUPTA, LK., et al.** *Successful treatment of scleromyxedema with dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2005, 71, p. 44–45.

109. **YEUNG, CK., LOONG, F., KWONG, YL.** *Scleromyxoedema due to a plasma cell neoplasm: rapid remission with bortezomib, thalidomide and dexamethasone*. Br J Haematol, 2012, 157, p. 411.

110. **CAÑUETO, J., LABRADOR, J., ROMÁN, C., et al.** *The combination of bortezomib and dexamethasone is an efficient therapy for relapsed/refractory scleromyxedema: a rare disease with new clinical insights.* Eur J Haematol, 2012, 88, p. 450–454.

111. **FETT, NM., TOPORCER, MB., DALMAU, J., et al,.** *Scleromyxedema and dermato-neuro syndrome in a patient with multiple myeloma effectively treated with dexamethasone and bortezomib*. Am J Hematol, 2011, 86, p. 893–896.

112. **MIGKOU, M., GKOTZAMANIDOU, M., TERPOS, E., et al.** *Response to bortezomib of a patient with scleromyxedema refractory to other therapies.* Leuk Res, 2011, 35, e209– e211.

113. **BRUNET-POSSENTI, F., HERMINE, O., MARINHO, E., et al.** *Combination of intravenous immunoglobulins and lenalidomide in the treatment of scleromyxedema.* J Am Acad Dermatol, 2013, 69, p. 319–320.

[1]prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., [2]MUDr. Jiří Litzman, CSc., [1]MUDr. Petr Szturz, Ph.D., [1]doc. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.,
[3]prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., [1]doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., [1] MUDr. Eva Michalková, [4]RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.,
[5]MUDr. Zdeňka Čermáková, Ph.D., [6]MUDr. Karel Veselý, Ph.D., [7]MUDr. Jiří Vaníček, Ph.D., [8]MUDr. Eva Pourová, [1]MUDr. Zdeněk Král, CSc.
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

[1]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Interní hematologická a onkologická klinika

[2]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Ústav klinické imunologie a alergologie

[3]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Dermatologická klinika

[4]Masarykova univerzita, Ústav patologické fyziologie

[5]Fakultní nemocnice Brno, Oddělení klinické biochemie

[6]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny, I. patologicko-anatomický ústav

[7]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Klinika zobrazovacích metod

[8]Ordinace praktického lékaře pro dospělé, Pustiměř

Léčba **psoriázy** u dětí

Jůzlová K. | **Boháč P., Hercogová J.**

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 3, s. 159–166

SOUHRN

Psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, řazené mezi autoimunitní nemoci, na jehož etiopatogenezi se podílejí genetická predispozice a faktory vnějšího prostředí. Při léčbě psoriázy u dětí je potřeba větší opatrnosti při volbě lokálního i celkového preparátu. V případě biologické léčby je otázkou do budoucnosti, zda je pro děti opravdu bezpečnější a zda by měla být upřednostňována před konvenční systémovou léčbou.

KLÍČOVÁ SLOVA

psoriáza u dětí a adolescentů • lokální léčba • systémová léčba • biologická léčba

SUMMARY

Juzlova, K., Bohac, P., Hercogova, J. Treatment of psoriasis in children

Psoriasis is an inflammatory skin disease classified among autoimmune disease, whose aetiopathogenesis is influenced by genetic predispositions and external factors. When treating psoriasis in children, it is necessary to be extra careful when choosing both local and systemic drugs. In case of biological treatment, a question for the future whether it is truly safer for children and if it should be preferred to conventional systemic treatment.

KEY WORDS

psoriasis in children and adolescents • local treatment • systemic treatment • biological treatment

Psoriáza je zánětlivá kožní choroba, řazená mezi autoimunitní nemoci, na jejíž etiopatogenezi se podílejí genetická predispozice a faktory vnějšího prostředí. Podle posledních poznatků se psoriáza manifestuje nejen typickými kožními projevy a kloubním postižením, ale také řadou dalších onemocnění, jako jsou metabolický syndrom, ateroskleróza, idiopatické střevní záněty, celiakie či deprese.[1, 2, 3, 4] Tyto asociované nemoci, které se objevují i v dětském věku, výrazně zhoršují kvalitu života pacientů s psoriázou.[5, 6, 7, 8]

EPIDEMIOLOGIE A GENETIKA

Prevalence psoriázy se v Evropě pohybuje průměrně mezi 1,5–4,7 %.[1, 2] Asi u jedné třetiny pacientů s psoriázou se první projevy nemoci objeví v dětském věku.[8] V Německu je prevalence psoriázy u dětí ve věku do devíti let odhadována na 0,18 % a ve věku 10–19 let na 0,83 %.[9] Ve Velké Británii se udává prevalence psoriázy u dětí do devíti let okolo 0,55 % a ve věku 10–19 let okolo 1,37 % Ve skupině pacientů s psoriázou do 20 let je ve Velké Británii výskyt o 20 % vyšší u dívek než u chlapců.[10] Incidence psoriázy u dětí se od roku 1970 se zvýšila o více než dvojnásobek.[8]

Na základě genetických a epidemiologických faktorů rozlišujeme dva typy psoriázy. Typ I představuje 75 % všech nemocných, u kterých dochází k první manifestaci choroby do 40 let věku. U tohoto typu psoriázy je silná vazba na HLA antigeny (Cw6, A30, B13, B57/17) a je typický familiární výskyt. Typ II je typický pozdějším nástupem choroby, zpravidla po 40. roce věku, není u něj vazba na HLA antigeny a nebývá familiární výskyt.[11, 12] Psoriáza u dětí a adolescentů ve srovnání s dospělou populací bývá častěji spuštěna prodělanou infekcí (nejčastěji streptokokovou tonzilitidou), stresem či traumatem.[13, 14] V případě postižení jednoho rodiče psoriázou existuje 25% riziko vzniku choroby u dítěte, při postižení obou rodičů dosahuje riziko pro dítě až 75 %.[15]

KLINICKÉ FORMY

Až jedna třetina případů lupénky vzniká v dětském věku. Objevuje se nejčastěji kolem 8.–12. roku, ale může se objevit i dříve.[16, 17] U dětí se vyskytují stejné typy psoriázy jako u dospělých, ovšem častěji se objevuje gutátní forma. Chronicky stacionární, tzv. plakový typ psoriázy bývá přítomen u 30–60 % dětí. Kštice a obličej bývají v dětském věku postiženy častěji. Vzácnou variantou není inverzní forma lupénky.[17]

LÉČBA

Léčba psoriázy v dětském věku je podobná léčbě psoriázy u dospělých, přesto existují určité rozdíly. Vzhledem k tomu, že neexistují doporučené postupy pro léčbu psoriázy u dětí a konvenční systémové preparáty nejsou v této indikaci schváleny, může být řešení především závažnějších forem svízelné. Dalším limitujícím faktorem je také fakt, že na léky podávané v dětském věku často neexistují randomizované klinické studie. I u dětí je důležité sledovat ovlivnění kvality života, a to u pacientů i v rodinách.[5]

LOKÁLNÍ LÉČBA

Lokální léčba představuje základ pro léčbu psoriázy, využívá se buď samostatně u mírné a středně těžké psoriázy, nebo je doplňkem systémové léčby či fototerapie. Mezi výhody místní léčby patří cílené působení na psoriatické léze, účinnost, bezpečnost a dobrá tolerance. Naopak nevýhodou je její časová náročnost.[18]

Je potřeba si uvědomit, že kůže v dětském věku má odlišné fyziologické vlastnosti. Dětská kůže (především epidermis) je tenčí, dále má nestabilní intercelulární spoje, podkoží s nižším obsahem tuku, slabší obranné funkce aj. Mezi nejdůležitější charakteristiky patří zvýšená propustnost zevně aplikovaných lékových forem, a tak u dětí existuje vyšší riziko systémových účinků.[19] V léčbě psoriázy se běžně používají externa s obsahem salicylátů a dehtů, která mohou u dětí právě v důsledku zvýšeného vstřebávání způsobit intoxikaci.

Emoliencia

Emoliencia tvoří podpůrnou péči o psoriatickou kůži. Vytvořením okluze omezují odpařování vody a umožňují hydrataci rohové vrstvy. Pravidelné používání emoliencií zlepšuje komfort nemocného, redukuje šupiny, praskliny a svědění.[19] Navíc emoliencia potencují účinnost topických kortikosteroidů, neboť zlepšují jejich penetraci kůží. Účinnost přímo na psoriatické léze v klinických studiích je sporná, pohybuje se mezi 15–47 %, naopak i samotná emoliencia mohou působit nežádoucí lékové reakce v podobě iritační dermatitidy, alergické kontaktní dermatitidy, acne cosmetica a poruch pigmentace. Experimentálně a klinicky bylo též prokázáno, že některá emoliencia (typu olej ve vodě) zvyšují penetraci kůže pro

UVA a UVB, pokud jsou aplikovány před fototerapií. Naopak některá emoliencia (např. vazelína) ve studiích *in vitro* spíše penetraci UV záření blokovaly. Tradovaný kortikosteroidy šetřící efekt emoliencií při použití v kombinaci s kortikosteroidy nebyl v kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studiích prokázán.[19] Mezi nejčastěji používaná emoliencia patří vazelína, synderman, cutilan, ambiderman či cremor neoaquasorbi.[18]

Keratolytika

Keratolytika tvoří nezbytnou součást zevní péče o psoriatickou kůži. V dětském věku dáváme přednost externům s obsahem urey, která představuje standard v adjuvantní léčbě psoriázy u dětí.[17]

Urea vykazuje proteolytické, keratolytické, hydratační, hygroskopické a antipruriginózní účinky, zlepšuje penetraci a ztenčuje epidermis. Redukuje tak hyperproliferaci a indukuje diferenciaci keratinocytů. Efekt se vysvětluje interferencí se strukturami keratinu bez porušení epidermální kožní bariéry. Ve studiích byl popsán efekt 10% urey ve srovnání s vehikulem ve smyslu snížení erytému, infiltrace a deskvamace lézí. Zlepšení penetrace dalších diferentních léků (bifonazolu, ditranolu nebo betametazon dipropionátu a kalcipotirolu) je jen mírné.[19]

Nejvíce užívaným keratolytikem v léčbě psoriázy je **kyselina salicylová**. V koncentraci 5 % a vyšší má se stoupající koncentrací vyšší rychlý efekt na rohovou vrstvu. Předpokládá se, že snižuje kohezi intercelulárních spojů mezi korneocyty tím, že rozpouští intercelulární substanci a redukuje pH stratum corneum, tím zvyšuje hydrataci a změkčuje pokožku. Topicky aplikovaná kyselina salicylová má také antipruriginózní účinek a v koncentracích nad 0,3 % působí bakteriostaticky a baktericidně na kvasinky a baktérie (grampozitivní i gramnegativní). Je účinná na plaky psoriázy s infiltrací a šupinami, zvyšuje penetraci dalších léků a je výhodné její využití před zahájením fototerapie. Protože ale je v koncentraci 0,1 % a vyšší fotoprotektivní, není doporučeno ji používat před UVB fototerapií. Využití kyseliny salicylové je limitováno rizikem chronické nebo akutní intoxikace. Mezi její příznaky patří návaly horka, pocení, bolest hlavy, hučení v uších, nauzea, únava, zvracení, poruchy vědomí, vzestup teploty, poruchy krevní srážlivosti či poškození jater a ledvin. Tyto příznaky jsou popisovány zejména po dlouhodobé aplikaci kyseliny salicylové na velké plochy těla u dětí mladších 12 let a u pacientů s významným poškozením ledvin a jater.[19] Při používání kyseliny salicylové se mohou též objevit příznaky iritační kontaktní dermatitidy nebo tranzientní výpad telogenních vlasů při aplikaci do kštice. Během léčby by nemocný neměl užívat systémové léky, které mohou zvýšit hladinu kyseliny salicylové v séru. Topická aplikace může snížit účinnost kalcipotriolu. Kyselina salicylová se v klinických studiích používá v 6% koncentraci, v monoterapii zejména u léčby psoriázy ve kštici, aplikuje se jednou denně na 12 hodin. V kombinaci s kortikosteroidy se využívá koncentrace 2 % nebo 5 %. Je adjuvatním léčivem v terapii psoriázy kdekoli na těle, adherence k léčbě vzhledem k tomu, že vehikula bývají mastná, není dobrá.

Do šesti měsíců věku je aplikace salicylátů kontraindikována, do šesti let se doporučuje nepřekračovat 1% koncentraci, od šesti let je možno aplikovat 5% a od 12 let i 10% kyselinu salicylovou.[20]

Alfa-hydroxykyseliny (kyselina glykolová a mléčná) se využívají v roztocích s cílem exfoliace hyperkeratóz. Jejich využití v léčbě lupénky není zatím v klinických doporučených postupech zmiňováno. V malé klinické studii byla popsána signifikantní redukce hyperkeratózy a erytému u pacientů léčených kyselinou glykolovou v monoterapii, efekt byl srovnatelný s účinkem 0,05% betametazon valerátu.[19]

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy patří stále mezi nejčastější externa využívaná v léčbě psoriázy v každém věku.[8] U dětí většinou doporučujeme kortikoidy slabé až středně silné účinné, snažíme se vyhnout aplikaci velmi silných kortikoidů. V případě nutnosti je lze použít ovšem pouze krátkodobě a na malé plochy. Do obličeje a do intertriginózních oblastí aplikujeme pouze slabé kortikosteroidy, a to po co nejkratší dobu. V magistraliter připravovaných léčivech je možné využít u dětí dexametazon do maximálně 0,01% koncentrace.[20]

Analoga vitamínu D_3

Analoga vitamínu D_3 účinkují prostřednictvím vazby na steroidní nukleární receptory pro vitamín D. Navodí diferenciaci keratinocytů a inhibují jejich proliferaci.[21] Na rozdíl od vitamínu D mají minimální vliv na metabolismus kalcia a vitamínu D.[8] Při používání analogů vitamínu D_3 se nedoporučuje současná aplikace salicylátů, neboť kyselé pH analoga inaktivuje.[18]

Z analogů vitamínu D_3 je v dětském věku preferován **kalcipotriol**. Je indikován k léčbě mírné až středně těžké psoriázy. Aplikace kalcipotriolu u dětí by neměla přesáhnout 30 % tělesného povrchu a maximální doporučenou dávku 50 g/týden/m^2.[21] Aplikace **takalcitolu** či **kalcitriolu** není u dětí doporučována. V současné době není kalcipotriol dostupný samostatně, pouze ve fixní kombinaci s kortikoidem. Kombinovaný preparát je vhodnější aplikovat až u dětí nad 12 let.

Účinnost a bezpečnost kombinovaného preparátu kacipotriol/betametazon dipropionát byla prověřena několika studiemi v dětské populaci.[22–24] Do prospektivní studie bylo zařazeno 73 pacientů ve věku 3–18 let s plakovým typem psoriázy, kteří byli léčeni kombinovaným preparátem kalcipotriol/betametazon dipropionát v masti jednou denně s mediánem 35 týdnů. Největší efekt preparátu byl zaznamenán v prvních týdnech léčby. U pěti dětí se objevily nežádoucí účinky nejčastěji v podobě strií.[22] V další multicentrické studii byl kombinovaný preparát podáván dětem ve věku 12–17 let s mírnou až středně těžkou psoriázou po dobu osmi týdnů. Výsledky studie potvrdily dobrou snášenlivost a účinnost.[23] Oostveen et al. popsali účinnost kombinovaného preparátu kalcipotriol/betametazon dipropionát ve formě gelu na psoriázu kštice u dětí ve věku 4–17 let.[24]

Dehty

Dehty patří mezi nejstarší preparáty v léčbě psoriázy. Kamenouhelný dehet vzniká destilací černého uhlí a používá se přímo jako **pix lithantracis** v koncentraci do 5 % nebo jako destilovaný produkt **liquor carbonis detergens** v koncentraci do 10 %. Nedoporučuje se používat na více než 20 % povrchu kůže a po dobu delší než čtyři týdny.[20] Jejich nevýhodou je nepříjemný zápach, zbarvení kůže i oblečení. Dehty lze kombinovat s kortikoidy, salicyláty i s fototerapií (tzv. Göckermanova metoda: 5% pix pasta se aplikuje na 24 hodin, poté se smyje a postižená kůže se ozáří UVB fototerapií). Jako nežádoucí účinek se v průběhu léčby může objevit iritace kůže, folikulitida (acne picea) či kontaktní alergická dermatitida.[20] Při dlouhodobé aplikaci na větší plochy se mohou projevit nefrotoxické účinky,[16] proto je vhodné provádět pravidelné vyšetření moči. Přípravky s kamenouhelným dehtem se nesmějí používat u těhotných v 1. trimestru, v období kojení a u dětí do jednoho roku věku, kdy se mají používat na nejvíce 5 % povrchu těla na nejdéle tři týdny a má se kontrolovat moč.

Mezi sedimentační dehty patří **ichtamol**, který je dostupný v klasické formě tzv. tmavý ichtamol a jako světlý ichtamol. Světlý ichtamol je součástí

Inzerce A151008605

Zůstává dnů na jiné důležité věci v životě[1]

Vazbou sdílené podjednotky p40 IL-12 a IL-23 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky jak u psoriázy tak u psoriatické artritidy[1]

Stelara®
(ustekinumab)

Zkrácené informace o léčivém přípravku STELARA
Název přípravku a léková forma: STELARA 45 mg injekční roztok resp. injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Léčivá látka:** ustekinumab 45 mg v 0,5 ml. **Indikace*:** Léčba středně těžké až těžké plakové psoriázy dospělých, u kterých selhaly jiné systémové léčby, včetně podávání cyklosporinu, MTX nebo PUVA, nebo kteří tyto léčby nesnášejí nebo jsou u nich kontraindikovány. Léčba psoriatické artritidy u dospělých pacientů, buď samostatně nebo v kombinaci s MTX, pokud odpověď na předchozí léčbu DMARD nebyla dostatečná. Léčba středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospívajících pacientů ve věku od 12 let a starších, kteří jsou pod nedostatečnou kontrolou nebo nesnášejí jiné systémové léčby nebo fototerapii. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. STELARA nesmí být podávána pacientům s klinicky závažnou aktivní infekcí. **Zvláštní upozornění:** Může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. Před zahájením léčby přípravkem STELARA musí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. STELARA nesmí být podána pacientům s aktivní tuberkulózou. Ustekinumab je selektivní imunosupresivum a může mít potenciál zvyšovat riziko malignit. Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je BCG) nebyly podávány souběžně s přípravkem STELARA. Vzácně se vyskytly anafylaktické reakce a angioedém. U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida. Více viz SmPC. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí. U souběžně podávaných léčivých přípravků (paracetamol/acetaminofen, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) nebyly náznaky interakcí. **Těhotenství a kojení:** Doporučuje se vyvarovat podávání přípravku STELARA v těhotenství. Alespoň 15 týdnů po ukončení léčby by měly ženy ve fertilním věku používat efektivní metodu antikoncepce. Užívání přípravku STELARA během kojení by mělo být posouzeno na základě přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku. **Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů:** STELARA nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Dávkování a způsob podání*:** Plaková psoriáza a psoriatická artritida: Dospělí a starší pacienti: 45 mg subkutánně v týdnu 0, následovaná dávkou 45 mg v týdnu 4 a dále pak každý 12. týden. Pacienti s tělesnou hmotností více než 100 kg: 90 mg subkutánně v týdnu 0, následovaná dávkou 90 mg v týdnu 4 a dále pak každý 12. týden. U pacientů, u kterých nebyla po 28 týdnech pozorována odpověď na léčbu, by se mělo uvažovat o ukončení léčby. Plaková psoriáza u pediatrické populace (12 let a starší): doporučená dávka je založena na tělesné hmotnosti v době dávkování v týdnu 0 a 4 a pak dále každý 12. týden jako subkutánní injekce, více viz SmPC. Zhoršená funkce ledvin a jater: nesledovalo se, a proto nemůže být dávka doporučena. Místa vpichu injekce by neměla být v oblasti kůže postižené psoriázou. **Nežádoucí účinky a předávkování:** Nejčastější: nasofaryngitida, bolest hlavy a infekce horních dýchacích cest. Nejzávažnější: závažné reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe. Jednotlivé dávky až do 6 mg/kg nebyly omezeny toxicitou. Více viz SmPC. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/08/494/001 resp. EU/1/08/494/003. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce, chraňte před mrazem a světlem. Doba použitelnosti 2 roky. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička resp. 1 předplněná injekční stříkačka. **Datum poslední revize textu*:** 24.6.2015. **Výdej a úhrada léčivého přípravku:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SmPC), která je dostupná na vyžádání. Úplná informace o přípravku je k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) nebo na adrese: Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5, tel: +420 227 012 254, fax: +420 227 012 328; www.janssen.cz
*prosím všimněte si vyznačených nových změn v SPC

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

1. SmPC STELARA 45 mg, injekční roztok resp. injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum revize textu: červen 2015

PHCZ/STE/0615/0005

komerčně vyráběných šampónů, mýdel a mycích gelů. Díky tomu, že nešpiní oblečení, má minimální zápach a bývá dobře tolerován, je oblíbeným preparátem v léčbě psoriázy u dětí. Ichtamol i tinktura z kamenouhelného dehtu se používají u dětí od jednoho roku do 12 let v koncentraci 1 %–5 %. Vzhledem k možnosti fotosenzibilizace je optimální doba léčby podzim až zima.[20]

Cignolin

Cignolin (antralin či ditranol) je antracenový derivát, jehož mechanismus účinku spočívá v inhibici exprese receptoru pro epidermální růstový factor (EGF) a sekreci tumor nekrotizujícího faktoru z keratinocytů. V léčbě psoriázy využíváme jeho antiproliferativní účinky. Aplikace většinou probíhá za hospitalizace ev. ambulantně formou minutové terapie. Pro své iritační účinky a zbarvení nehtů i oděvu se u dětí používá minimálně, obvykle v koncentraci od 0,1 do 1 % na dobu do tří týdnů u hospitalizovaných pacientů, včetně dětí od 12 let. Ambulantně se někdy využívají koncentrace 0,5–4 % (vyšší koncentrace ne u dětí) krátkodobě na malé plochy, event. k tzv. minutové terapii v kombinaci s UVB fototerapií (tzv. Ingramova metoda).[18, 20] Po perkutánním vstřebání může být nefrotoxický, což se může stát při kombinaci s kyselinou salicylovou nebo při aplikaci na velké plochy kůže.

Topické imunomodulátory

Jedná se o kalcineurinové inhibitory (**takrolimus, pimekrolimus**), jejich účinnost na psoriatické plaky je však menší než účinnost kortikoidů. Jsou používány především k léčbě psoriázy v obličeji a v intertriginózních oblastech,[1] u dětí takrolimus ve formě 0,03% masti nebo pimekrolimus ve formě 0,1% krému. Použití topických imunomodulátorů je v léčbě psoriázy off-label.

Fototerapie

V léčbě psoriázy se používá ultrafialové záření UVB (290–320 nm) a UVA (320–400 nm). Nejúčinnější je vlnová délka v rozmezí **308–313 nm**, tzn. úzkopásmové UVB záření.[8] V dětském věku není fotochemoterapie (PUVA) využívající kombinace 8-metoxypsoralenu a UVA záření doporučována.[20]

Celkovou fototerapii u dětí indikujeme při postižení nad 20 % tělesného povrchu nebo je-li místní léčba neúčinná.[16] Při postižení plosek, dlaní či kštice lze použít lokální zářiče. Na plaky v obličeji nebo na izolovaná ložiska na trupu či končetinách je vhodné využít tzv. **fokusovanou fototerapii**, tj. ozařování jen postižené kůže. K této fokusované fototerapii se využívají optimálně buď úzkopásmové záření UVB 311 nm, nebo excimerové záření (laser či světlo) o vlnové délce 308 nm. Fokusovaná fototerapie je určena pro efektivní léčbu lokalizovaných projevů psoriázy.[1, 25]

SYSTÉMOVÁ LÉČBA

V dětském věku jsou všechny konvenční systémové preparáty v léčbě psoriázy off-label indikací. Jejich podávání u dětí je tedy potřeba důkladně zvážit a v případě, kdy je celková léčba nezbytná, je nutné rodiče důkladně poučit a o tomto poučení provést podrobný zápis do dokumentace.[26] Při podávání celkové léčby dětem je nutné pamatovat, že orgány jsou často nezralé, může být zpomalená detoxikace a prodloužené vylučování léčiva. Normální jaterní clearence je dosažena až během puberty.

Cyklosporin

Cyklosporin je kalcineurinový inhibitor, který byl objeven a poprvé použit v transplantační medicíně v roce 1973. V dermatologii je využíván především ke krátkodobé léčbě psoriázy nereagující na lokální terapii či fototerapii. Dlouhodobá léčba je spojena s mnoha riziky. Mechanismus účinku spočívá v inhibici transkripce a proteosyntézy aktivačních cytokinů, jako jsou interleukin 2, 3, 4, interferon gama (IFN-gama), tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-alfa) a granulocytární a makrofágový stimulační faktor.[26] Užívá se v dávce 2,5–5 mg/kg/den (tedy ve stejném dávkování jako u dospělých) po dobu 3–4 měsíců a pak se dávka postupně snižuje až do úplného vysazení.[16] Výhodou je rychlý nástup účinku, který je pozorován již od třetího týdne užívání. Absolutní kontraindikací k zahájení léčby cyklosporinem jsou renální insuficience, nekompenzovaná hypertenze, závažné infekční onemocnění, současná PUVA terapie, maligní onemocnění, imunodeficience, gravidita, laktace a současné užívání některých léků.

Nežádoucí účinky cyklosporinu bývají závislé na dávce a při snížení dávky či vysazení obvykle vymizí. Mezi nežádoucí účinky cyklosporinu patří především hypertenze, nefrotoxicita a hyperlipidémie. V průběhu terapie cyklosporinem se mohou objevit hypomagnezémie, hyperkalémie , hyperplazie dásní, hirzutismus, horečka, třes, gynekomastie, hepatotoxicita, hyperbilirubinémie, diabetes, bolesti hlavy, akneiformní erupce, parestézie, lymfomy, nemelanomové kožní nádory, pankreatitida, nauzea až zvracení či průjem. Vzhledem k tomu, že se metabolizuje přes cytochrom P450, má mnohočetné lékové interakce. Některé léky jsou proto kontraindikovány. Jedná se například o rosuvastatin či takrolimus. U jiných léků se doporučuje snížit jejich dávku, např. u lovastatinu či simvastinu. Mezi léky zvyšující hladinu cyklosporinu patří makrolidy, azolová antimykotika, kotrimoxazol či sulfasalazin aj. Hladinu cyklosporinu zvyšuje také grapefruitová šťáva. Naopak jeho hladinu snižují azathioprin, terbinafin, dexametazon, třezalka aj.

V průběhu léčby cyklosporinem se doporučuje kontrolovat krevní tlak, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, Na, K, Cl, Mg, glykémii, ureu, kreatinin, clearance kreatininu, kyselinu močovou, jaterní enzymy, lipidy, vyšetření moči chemicky a sedimentu a především u problematických pacientů hladinu cyklosporinu. Po dobu užívání cyklosporinu je kontraindikováno podávání živých vakcín.[16, 26]

Metotrexát

Metotrexát je analog kyseliny listové, působí antiproliferativně a imunomodulačně díky inhibici syntézy nukleových kyselin v aktivovaných T-buňkách a v keratinocytech. Účinek nastupuje během několika týdnů. Výhodou metotrexátu je jeho působení na klouby. Mezi kontraindikace v zahájení léčby metotrexátem řadíme graviditu, kojení, plánované početí, onemocnění jater, ledvin, abúzus alkoholu, hematologické onemocnění, závažná infekce, žaludeční vřed, gastritidu či malignitu v anamnéze.

V průběhu léčby metotrexátem se může objevit elevace jaterních testů, myelosuprese, plicní fibróza ev. snížení renálních funkcí. Vzhledem k mutagennímu a teratogennímu účinku musí pacienti (muži i ženy) metotrexát vysadit minimálně tři měsíce před plánovaným početím.

Metotrexát vykazuje četné interakce např. se salicyláty, nesteroidními antirevmatiky, sulfonamidy, penicilinem, tetracykliny, chloramfenikolem, trimetoprimem, barbituráty, probenecidem, cyklosporinem atd.

Metotrexát je preparát, který se dlouhodobě používá v dětské revmatologii. Klinické dvojitě zaslepené studie jsou k dispozici pouze pro juvenilní idiopatickou artritidu. Doporučována je dávka 10–15 mg/m^2 nebo 0,2–0,4 mg/kg jednou týdně perorálně, subkutánně či intramuskulárně.[16] Následující den po užití metotrexátu se doporučuje užít 5 mg kyseliny listové k minimalizaci rizika vzniku nežádoucích účinků, jako jsou nauzea, únava, cefalea či makrocytární anémie.[16] Tolerance metotrexátu v dětském věku je lepší než

v dospělosti.[17] Po dobu užívání metotrexátu je kontraindikováno podávání živých vakcín.[16, 26]

Acitretin

V rámci systémové léčby psoriázy se také používá acitretin. Patří mezi retinoidy, tj. deriváty vitamínu A. Acitretin moduluje epidermální proliferaci a diferenciaci a vede k inhibici produkce VEGF keratinocyty a k inhibici Th17.

Léčba acitretinem se zahajuje obvykle v dávce 0,3–0,5 mg/kg/den. Po 3–4 týdnech může být navýšena v závislosti na účinnosti a toleranci až na maximální denní dávku 1 mg/kg/den. Acitretin volíme především u pustulózní psoriázy a erytrodermie. Kombinace acitretinu s fototerapií UVB či PUVA terapií umožní snížení dávky acitretinu, a tím snížení rizika vzniku nežádoucích účinků.

Mezi nežádoucí účinky acitretinu patří hypervitaminóza A projevující se cheilitidou či xerózou kůže, konjunktivitidou, dále se může objevit výpad vlasů, elevace sérových lipidů, hepatotoxicita, fotosenzitivita, bolest svalů, kloubů, kostní změny, intrakraniální hypertenze, zhoršené barevné a noční vidění, paronychium a periungvální granulace.[26] U dětí může vzácně dojít k předčasnému uzávěru růstových štěrbin a tvorbě hyperostóz. Proto se doporučuje u dětí, které užívají acitretin déle než šest měsíců, rtg vyšetření kostí.[16]

Systémová léčba acitretinem je kontraindikována u pacientů se závažným postižením jater, ledvin, u alkoholiků, pacientů s hepatitidou, dárců krve a u gravidních a kojících žen. Plánování gravidity u žen léčených acitretinem se doporučuje nejdříve za dva roky po jeho vysazení. Při celkové léčbě acitretinem je potřeba pamatovat na možné interakce s tetracykliny (riziko intrakraniální hypertenze), vitamínem A, metotrexátem, azoly atd. V případě současné léčbě hypolipidemiky existuje zvýšené riziko svalové toxicity a při kombinaci s nízkodávkovanou progesteronovou kontracepcí může dojít ke snížení kontraceptivního účinku.

Před zahájením a v průběhu celkové léčby je doporučováno vyšetření krevního obrazu, glykémie, bilirubinu, jaterních testů, urey, kreatininu, triglyceridů, cholesterolu, moči (chemicky a sedimentu) a test gravidity. Test gravidity by měl být prováděn u žen ve fertilním věku vždy 1krát měsíčně v průběhu léčby a ještě dva roky po jejím ukončení.[1].

Biologická léčba

Jedná se o selektivně působící preparáty zasahující v konkrétním patogenetickém kroku psoriázy. Díky této selektivitě jsou také bezpečnější než konvenční preparáty. U dětí je v léčbě psoriázy možné podávat etanercept (děti od 6 let), adalimumab (děti od 4 let) a nově i ustekinumab (děti od 12 let).

Etanercept je plně humánní rekombinantní fúzní protein, který po vazbě na solubilní TNF blokuje jeho interakci s povrchovými receptory.[1] .

Indikace k zahájení léčby psoriázy u dětí etanerceptem jsou podle SPC: léčba chronické těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od šesti let, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu nebo netolerují jinou celkovou terapii nebo fototerapii. Doporučená dávka je 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně až po dobu 24 týdnů. Aplikuje se subkutánně. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 týdnech, má být terapie ukončena. Pokud je indikováno opakované léčení etanerceptem, má se postupovat podle výše uvedených pokynů o délce terapie. Podává se dávka 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.[27]

Mezi další nově schválený biologický lék pro pediatrickou populaci je **adalimumab**. Jedná se o rekombinantní plně humánní monoklonální protilátku, která se s vysokou afinitou váže na solubilní i transmembránový TNF-alfa a blokuje jeho interakci s povrchovými receptory.[1]

Tento přípravek je podle SPC indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od čtyř let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapii nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. Doporučená dávka je 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti (do maximální jednotlivé dávky 40 mg), podávaná jednou týdně u prvních dvou dávek a následně každé dva týdny subkutánní injekcí. Pokračování terapie déle než 16 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají. Je-li léčba adalimumabem indikována opětovně, měl by být dodržen výše uvedený postup dávkování a trvání léčby. Bezpečnost přípravku u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou byla hodnocena průměrně 13 měsíců.[28]

Ustekinumab je plně humánní monoklonální protilátka, která váže podjednotku p40 k Il-12 a Il-23. Působí jak na Th1, tak na Th17 imunitní odpověď.[1] Účinnost a bezpečnost tohoto preparátu u mladistvých byla prověřena randomizovanou klinickou studií CADMUS. Do této studie byli zařazeni adolescenti ve věku od 12 do 17 let, kteří splňovali následující kritéria: Psoriasis Area Severity Index [PASI] ≥ 12, Physician´s Global Assessment [PGA] ≥ 3, Body Surface Area [BSA] ≥ 10. Jednalo se o pacienty, kteří trpěli psoriázou minimálně šest měsíců a u kterých selhala lokální léčba nebo byli indikováni k fototerapii či konvenční systémové léčbě. Byla zvolena standardní dávka 0,75 mg/kg ([≤ 60 kg], 45 mg [> 60-≤ 100 kg] a 90 mg [> 100 kg]) nebo polovina standardní dávky 0,375 mg/kg ([≤ 60 kg], 22,5 mg [> 60-≤ 100 kg] a 45 mg [> 100 kg]). Do studie byli zařazeni adolescentní pacienti, kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii. Přibližně 60% pacientů mělo předchozí konvenční systémovou terapii nebo fototerapii. Přibližně 11% pacientů mělo předchozí biologickou léčbu. Ve 12. týdnu bylo PASI 90 dosaženo u 61,1 % pacientů se standardní dávkou.[29]

Indikace k léčbě ustekinumabem u dětí podle SPC jsou: léčba středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospívajících pacientů ve věku od 12 let a starších, kteří jsou pod nedostatečnou kontrolou nebo nesnášejí jiné systémové léčby nebo fototerapii. Ustekinumab se podává v týdnu 0, 4 a dále každý 12. týden v subkutánní injekci, dávkování je podle hmotnosti 0,75 mg/kg ([≤ 60 kg], 45 mg [> 60-≤ 100 kg], a 90 mg [> 100 kg]). Pokud se nedostaví efekt léčby do 28 týdnů, je třeba zvážit ukončení terapie.[30]

Mezi kontraindikace k zahájení biologické léčby obecně patří infekce (tuberkulóza, chronické infekce), gravidita, laktace, současné podávání živých vakcín, malignity a prekancerózy, těžké imunodefekty, alergie na daný lék. U anti-TNF preparátů jsou to demyelinizační procesy, systémový lupus erythematodes a městnavá choroba srdeční III. a IV. stupně.[1, 16]

Léčba biologiky je koncentrována do center biologické léčby pro děti a je zatím hrazena za zdravotního pojištění u dětí pouze v případě etanerceptu u dětí od 8 let věku.[31]

V loňském roce jsme publikovali první případ dětského pacienta léčeného etanerceptem v ČR a současně i jednoho z prvních vůbec léčených pro pustulózní psoriázu.[32]

V současnosti jsou na naší klinice léčeny biologickými léky celkem čtyři děti.

ZÁVĚR

V dětském věku je potřeba větší opatrnosti při volbě lokálního i celkového preparátu. Máme-li v léčbě psoriázy u dětí respektovat podávání pouze schválených léků, tzn. vycházet z SPC, pak po neúspěšné lokální léčbě a fototerapii je další volbou nikoli systémová terapie klasickými léky (cyklosporin, metotrexát, acitretin), ale biologická léčba (etanercept, adalimu-

mab, ustekinumab). Otázkou do budoucnosti zůstává, zda je biologická léčba pro děti opravdu bezpečnější a zda by měla být upřednostňována před konvenční systémovou léčbou. Dále budeme v budoucnosti řešit i další otázky, např. jak budeme v dospělosti přistupovat k pacientům s biologickou léčbou zahájenou v dětském věku a zda se budeme event. po dosažení dospělosti vracet ke klasické systémové léčbě. Odpovědi na tyto a podobné otázky přinesou klinická praxe a studie dlouhodobé bezpečnosti.

Foto z archívu Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce.

Prohlášení autorů: J. Hercogová v posledních 12 měsících byla konzultant, přednášela nebo měla klinickou studii firem AbbVie, Actavis, Amgen, Contipro, Galen Symposion, Merck Serono, Nordic Pharma, Novartis, Pierre-Fabre, PR Konektor, Spa Gourmand.

Literatura

1. **HERCOGOVÁ, J.** *Psoriasis*. Čes Dermatovenerol, 2011, 1, s. 8–26.

2. **VOTRUBOVA, J., JUZLOVA, K., SMERHOVSKY, Z., et al.** *Risk factors for comorbidities in Czech psoriatic patients: results of a hospital-based case-control study*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2014, 158, p. 288–294.

3. **FIALOVÁ, J., HERCOGOVÁ, J.** *Psoriáza*. Postgrad Med, 2010, 12, s. 435–444.

4. **LOTTI, T., HERCOGOVA, J., PRIGNANO, F.** *The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities*? Dermatol Ther, 2010, 23, p. 119–122.

5. **NĚMCOVÁ, A., KOVANDOVÁ, D., HERCOGOVÁ, J.** *Quality of life in patients with chronic psoriasis*. JEADV, 2007, 21, p. 33.

6. **A BUABARA, K., AZFAR, RS., SHIN, DB., et al.** *Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom*. Br J Dermatol, 2010, 163, p. 586–592.

7. **GERDES, S., MROWIETZ, U.** *Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice*. Hautarzt, 2012, 63, p. 202–213.

8. **BRONCKERS, IM., PALLER, AS., van GEEL, MJ., et al.** *Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities*. Paediatr Drugs, 2015, June 14. [Epub ahead of print]).

9. **AUGUSTIN, M., GLAESKE, G., RADTKE, MA., et al.** *Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children*. Br J Dermat, 2010, 162, p. 633–636.

10. **GELFAND, JM., WEINSTEIN, R., PORTER, SB., et al.** *Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study*. Arch Dermatol, 2005, 141, p. 1537–1541.

11. **HERCOGOVÁ, J.** *Jak přibrzdit chorobný vývoj lupénky*. Med Prom, 2005, 6, s. 40.

12. **DUFFIN, KC., WOODCOCK, J., KRUEGER, GG.** *Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association*. Dermatol Ther, 2010, 23, p. 101–113.

13. **SEYHAN, M., COŞKUN, BK., SAĞLAM, H., et al.** *Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features*. Pediatr Int, 2006, 48, p. 525–530.

14. **SILVERBERG, NB.** *Update on pediatric psoriasis*. Cutis, 2015, 95, p. 147–152. Review.

15. **BOWCOCK, AM., COOKSOB, WOCM.** *The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis*. Human Molecular Genetics, 2004, 13, p. 43–45.

16. **BUČKOVÁ, H., POLÁŠKOVÁ, S**. *Psoriáza dětí*. Čes-slov Derm, 2013, 88, s. 57–103.

17. **STICHERLING, M., AUGUSTIN, M., BOEHNCKE, WH., et al.** *Therapy of psoriasis in childhood and adolescence – a German expert consensus*. J Dtsch Dermatol Ges, 2011, 9, p. 815–823.

18. **BENÁKOVÁ, N., ETTLER, K., ŠTORK, J., VAŠKŮ, V.** *Psoriáza nejen pro praxi*. 1. vyd, Praha : Triton, 2007. ISBN 978-80-7254-966-5.

19. **JACOBI, A., MAYER, A., AUGUSTIN, M.** *Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review*. Dermatol Ther (Heidelb), 2015, 5, p. 1–18.

20. **SKLENÁŘ, Z., SKOŘEPOVÁ, M., STANĚK, M.** *Magistraliter receptura v dermatologii*. 1. vyd, Praha : Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-588-8.

21. **ORANJE, AP., MARCOUX, D., SVENSSON, A., et al.** *Topical calcipotriol in childhood psoriasis*. J Am Acad Dermatol, 1997, 195, p. 10–19.

22. **Van GEEL, MJ., MUL, K., OOSTVEEN, AM., et al.** *Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: long-term daily clinical practice data in a prospective cohort*. Br J Dermatol, 2014, 171, p. 363–369.

23. **GOODERHAM, M., DEBARRE, JM., KEDDY-GRANT, J., et al.** *Safety and efficacy of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in adolescents 12–17 years of age*. Br J Dermatol, 2014, 171, p. 1470–1477.

24. **OOSTVEEN, AM., DE JONG, EM., DONDERS, AR., et al.** *Treatment of paediatric scalp psoriasis with calcipotriene/betamethasone dipropionate scalp formulation: effectiveness, safety and influence on children's quality of life in daily practice*. J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV, 2015, 29, p. 1193–1197.

25. **BRAZZINI, B., MAVILIA, L., HERCOGOVA, J., LOTTI, T.** *Excimer light: pearls from around the world*. Int J Immunopathol Pharmacol Sec Dermatol, 2002, 13(Suppl. 1), p. 20–24.

26. **FIALOVÁ, J., VOJÁČKOVÁ, N., HERCOGOVÁ, J.** *Imunosupresiva – 2. část*. Čes Dermatovenerol, 2012, 2, s. 38–44.

27. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf

28. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf

29. **LANDELLS, I., MARANO, C., HSU, MC., et al.** *Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study*. J Am Acad Dermatol, 2015, Aug 7. pii: S0190-9622(15)01872-1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.002. [Epub ahead of print].

30. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf.

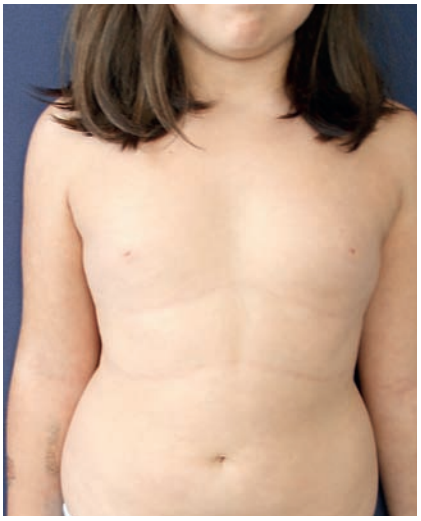
31. http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027283&tab=prices.

32. **FIALOVÁ, J., VOJÁČKOVÁ, N., VAŇOUSOVÁ, D., HERCOGOVÁ, J.** *Juvenile generalized pustular psoriasis treated with etanercept*. Dermatol Ther, 2014, 27, p. 105–108.

MUDr. Kateřina Jůzlová, MUDr. Petr Boháč, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
e-mail: katerina.juzlova@gmail.com
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika, Centrum biologické léčby

Obr. 1 Pacient č. 1: sedmiletá dívka před zahájením léčby cyklosporinem

Obr. 2 Pacient č. 1: sedmiletá dívka před zahájením léčby cyklosporinem



Obr. 3 Pacient č. 1: sedmiletá dívka po dvou měsících léčby cyklosporinem

Obr. 4 Pacient č. 2: devítiletý chlapec před léčbou cyklosporinem

Obr. 5 Pacient č. 2: devítiletý chlapec před léčbou cyklosporinem

Obr. 6 Pacient č. 2: devítiletý chlapec po čtyřměsíční léčbě cyklosporinem

Obr. 7 Pacient č. 3: devítiletý chlapec před zahájením léčby etanerceptem

Obr. 8 Pacient č. 3 po 1,5 roku léčby etanerceptem

Obr. 9 Pacient č. 3 po čtyřech letech léčby etanerceptem

Obr. 10 Pacient č. 3 po čtyřech letech léčby etanerceptem

Obr. 11 Pacient č. 3 po 5,5 roku léčby etanerceptem, před switchem na adalimumab

Obr. 12 Pacient č. 3 po pěti měsících léčby adalimumabem

Obr. 13 Pacient č. 4: čtrnáctiletá dívka před zahájením léčby etanerceptem

Obr. 14 Pacient č. 4: čtrnáctiletá dívka po šesti měsících léčby etanerceptem

Problematika hyperplastických jizev a možnosti ovlivnění jejich vzhledu

Litvik R.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 3, s. 167–170

SOUHRN

Hypertrofické a keloidní jizby představují typy abnormálních jizev s nadprodukcí kolagenu (hyperplastické jizvy), které působí postiženým významné kosmetické i psychické obtíže. V praxi se ke korekci vzhledu jizvy používají nejrůznější metody. Léčebnými modalitami se snažíme o co nejlepší kosmetický vzhled stávající abnormální jizvy.

KLÍČOVÁ SLOVA

hypertrofické jizvy • keloidní jizvy • terapie • kvalita života

SUMMARY

Litvik, R. The issue of hyperplastic scars and the possibilities of influencing their appearance

Hypertrophic and keloid scars are a type of abnormal scars characterised by excessive production of collagen (hyperplastic scars), which can cause significant cosmetic and psychological difficulties to the affected patients. Various methods can be used for correction of the scar's appearance; they are meant to achieve the best possible cosmetic appearance of an already developed abnormal scar.

KEY WORDS

hypertrophic scar • keloid scars • therapy • quality of life

Jizvení kůže po operaci nebo úrazu je běžným zdravotním problémem. Ročně je provedeno bezmála 44 miliónů chirurgických zákroků ve Spojených státech amerických, resp. 42 miliónů chirurgických zákroků v Evropské unii. Nedávný průzkum odhalil nespokojenost pacientů s pooperačním vzhledem jizvy, a to bez ohledu na jejich pohlaví, věk a etnickou příslušnost. Celkem 91 % dotazovaných pacientů si přálo zlepšení vzhledu stávající jizvy po operaci. Tato uvedená data jsou podporována velkým počtem pacientů, kteří následně vyhledávají chirurgickou revizi stávající jizvy (ve Spojených státech amerických se jednalo o 171 000 pacientů v roce 2009).

DEFINICE, ETIOPATOGENEZE A EPIDEMIOLOGIE

Hyperplastické (hypertrofické a keloidní) jizvy lze definovat jako odchylky od typického hojení ran. Anabolické a katabolické procesy v ráně s fyziologickým hojením dosáhnou rovnováhy přibližně za 6–8 týdnů po původním poranění. V této fázi hojení rány je pevnost jizvy přibližně 30–40 %. S vyzráváním jizvy v čase se pevnost jizvy v tahu zvyšuje v důsledku postupného zesíťování kolagenních vláken příčnými vazbami. Pokud dojde k poruše rovnováhy mezi anabolickou a katabolickou fází tvorby jizvy, vytváří se větší množství kolagenu, které není degradováno, a jizva roste ve všech směrech. Taková jizva se pak vyvyšuje nad kožní povrch a zůstává více prokrvená. Nadměrné množství fibrózní tkáně je označováno termínem hypertrofická a keloidní jizva.[1]

Přesný mechanismus vzniku hypertrofických a keloidních jizev nebyl dosud objasněn. Nicméně zvýšená prevalence keloidních jizev u osob se zvýšenou kožní pigmentací podporuje význam genetické podstaty nebo alespoň genetické souvislosti tohoto výsledného stavu hojení kůže. Primární příčinou vzniku hypertrofické a keloidní jizvy jsou traumata kůže – jak fyzikální (např. propíchnutí ušního lalůčku, chirurgický výkon), tak patologická (např. akné, plané neštovice, popáleniny). K tvorbě hypertrofických a keloidních jizev může přispět také přítomnost cizích látek, infekce, hematomu nebo zvýšeného napětí kůže v místě sutury rány. V literatuře byly popsány případy i spontánního vzniku keloidních jizev.

Keloidními jizvami je postižen pouze člověk, nejvyšší incidence keloidních jizev je u osob ve věku od 10 do 30 let, postižena bývají obě pohlaví stejně. Keloidní jizvy jsou častější u etnika s vyšším fototypem, jedinci bílé rasy bývají postiženi méně často.[2, 3, 4]

KLINICKÝ NÁLEZ, DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Keloidní jizvy jsou způsobeny nadměrným růstem jizevnaté tkáně, obvykle v oblastech předchozího traumatu. Takové jizvy se šíří do okolí oblasti poškození a vyčnívají nad úroveň okolní kůže. Přesahují tedy hranice původní rány (chirurgického výkonu), obvykle spontánně neregredují a po opakovaném vyříznutí mají tendenci recidivovat. Hypertrofické jizvy jsou charakterizovány jako klobáskovité, vyvýšené fibrózní provazce, které obvykle neexpandují za hranice původního zranění a mohou spontánně během 12–24 měsíců regredovat, i když regrese nemusí být kompletní. Hypertrofické a keloidní jizvy obvykle nepůsobí, kromě kosmetického diskomfortu, svým nositelům větší potíže. Vzácně pacienti popisují pocit bolestivosti, svědění či pálení. Je všeobecně známo,

že jizvy ovlivňují kvalitu života pacientů ve fyzické a psychické rovině. Fyzické utrpení se často vyskytuje u jizev, které negativně ovlivňují mobilitu pacientů, jedná se o jizvy v blízkosti kloubů. Jizvy jsou také významně spojeny s poruchami sebevědomí, s úzkostmi a depresemi (tzv. jizvy na duši). Až 25 % pacientů s jizvou na hrudníku po kardiochirurgické operaci pro vrozenou srdeční vadu nenávidí svou jizvu. V diferenciální diagnostice je nutno odlišit především dermatofibrom (tuhá, polokulovitá papule barvy kůže nebo nahnědlá) a dermatofibrosarkom (projev napodobující keloidní jizvu, za kterou bývá často zaměněn). V obou případech histologické vyšetření pomůže tyto nozologické jednotky odlišit.

Diagnóza je obvykle založena na klinickém nálezu. Tíži klinického stavu jizvy lze skórovat podle nejrůznějších klasifikací jizev, v praxi se nejčastěji používá klasifikace z Vancouveru (tzv. Vancouver Scar Classification, Tab.). V nejistých případech může potvrdit diagnózu biopsie.[2, 3, 4, 5, 6]

LÉČBA

K výběru vhodné terapie musíme zvážit charakter, lokalizaci, velikost a hloubku jizvy, věk pacienta a eventuální odpovědi na předchozí léčbu. Léčba hypertrofických a keloidních jizev zahrnuje aplikaci gelu s obsahem extraktu z cibule, okluzívních či semiokluzívních silikonových obvazů, kompresivní terapii, intralezionální aplikaci kortikosteroidů, 5-fluorouracilu (5-FU), bleomycinu, doxorubicinu či interferonů (IFN), promražení jizvy (kryalizace) tekutým dusíkem, excizi jizvy či radioterapii. Lokálně lze také aplikovat verapamil, kyselinu retinovou, imiquimod či takrolimus a mnoho dalších látek. Slibné výsledky v léčbě hypertrofických a keloidních jizev vykazují antiangiogenní faktory, jako jsou inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) bevacizumab či deriváty transformujícího růstového faktoru (TGF)-b3 a rekombinantní lidské interleukiny (rhIL-10), které účinně snižují syntézu kolagenu.[2, 3, 4, 7]

Tab. Hodnocení vzhledu jizvy (Vancouver Scar Classification)[5]

Pigmentace
0: normální barva
1: hypopigmentace
2: smíšená pigmentace
3: hyperpigmentace
Vaskularizace
0: normální barva
1: růžová
2: červená
3: purpurová
Pružnost, ohebnost
0: normální
1: vláčná, poddajná
2: ohebná, pružná
3: pevná
4: vzhledu lana
5: kontraktura
Vyvýšení jizvy nad okolní kůži
0: v rovině (plochá)
1: pod 2 mm
2: 2–5 mm
3: nad 5 mm

Velmi významnou součástí terapie hypertrofických a keloidních jizev je **prevence**. Je nezbytné pečlivě indikovat kosmetické chirurgické zákroky u pacientů se sklonem k těmto druhům jizev. Sutura rány by měla vykazovat co nejmenší napětí, řezy by neměly překročit kloubní prostory. Všechny zákroky by měly být realizovány ve směru štěpitelnosti kůže.

Léčba **okluzívními silikonovými tlakovými fóliemi** 24 hodin denně po dobu až 12 měsíců vedla k výraznému zlepšení vzhledu jizev u 34 % pacientů, k mírnému zlepšení u 37,5 % pacientů a u 28 % pacientů bylo zlepšení nepatrné nebo nebylo prokázáno žádné.

Pacienti léčení semipermeabilními, **semiokluzívními silikonovými obvazy** ve formě gelu po dobu 8 týdnů zaznamenali až v 85 % případů oplošťování jizev. Přesný mechanismus účinku silikonového gelu není znám, předpokládá se ovlivnění transepidermálních ztrát vody. U pacientů po excizi hypertrofické a/nebo keloidní jizvy byl semipermeabilní silikonový gel aplikován preventivně k zábraně vzniku abnormální jizvy. Abnormální jizva vznikla pouze u 36 % pacientů léčených silikonovým gelem v porovnání s 83 % pacientů léčených placebem.[1, 7,8, 9, 10, 11] Studií se silikonem existuje celá řada, jednoznačný benefit u hyperplastických jizev je nadále hodnocen rozporuplně. Metaanalýza 13 klinických studií (s celkovým množstvím 559 „léčených“ pacientů) dospěla k závěru, že existuje pouze slabý důkaz účinnosti silikonu.

Gel s obsahem extraktu cibule, heparinu a alantoinu je v léčbě hyperplastických jizev používán již více než 30 let. Klinickými studiemi je prokázán komplexní antiproliferativní účinek na fibroblasty s příznivým ovlivněním syntézy kolagenu a extracelulární dermální matrix. Gel obsahuje:[2, 3, 4, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

a) extrakt z *Allium cepae* (cibule), a to 100 mg extraktu na 1 g gelu. Extrakt obsahuje mnoho aktivních substancí. Jedná se především o antioxidanty (polyfenoly), flavonoidy (kvercetin, kampferol, cepaliny), prostaglandiny, metaloproteinázy a thiosulfáty. Antiproliferativní mechanismus účinku extraktu z cibule je komplexní. Pokud je extrakt aplikován na jizvy, dochází ke snížené produkci kolagenu fibroblasty a ke zlepšení jeho prostorové organizace s tenčími fibrilami kolagenu. Dále vykazuje extrakt z cibule významný protizánětlivý (zejména díky obsahu cepalinů) a antimikrobiální účinek (především proti grampozitivním (G+) baktériím, a to díky obsahu thiosulfátů);

b) heparin sulfát 50 IU na 1 g gelu s protizánětlivým účinkem, ovlivňuje také významně neoangiogenezi, syntézu a prostorovou strukturu a organizaci kolagenu, usnadňuje epitelizaci, má antiadhezívní a antikoagulační účinky. Heparin sám o sobě zesiluje protizánětlivý účinek extraktu z cibule (synergismus účinků) a usnadňuje prostorovou reorganizaci kolagenu, který má významně tenčí kolagenní fibrily;

c) alantoin 10 mg na 1 g gelu (0,1%) příznivě ovlivňuje proliferaci buněk a usnadňuje epitelizaci. Má také emolienční vlastnosti a rovněž vykazuje protizánětlivý účinek. Alantoin braní transepidermálním ztrátám vody z oblasti jizvy, optimálně hydratuje stratum corneum, a tím epidermis, což příznivě ovlivňuje aktivitu dermálních kapilár s redukcí otoku, prokrvení.

Klinickými studiemi bylo prokázáno snížení tvorby hyperplastických jizev v hrudní i gynekologické chirurgii. Beuth prokázal, že aplikace gelu s obsahem extraktu z cibule, alantoinu a heparinu je dokonce účinnější ve snížení tvorby hypertrofické jizvy než lokálně použité kortikosteroidy (triamcinolon, klobetazol a betametazon): 555 pacientům byl aplikován na oblast hypertrofické jizvy gel s obsahem extraktu z cibule, alantoinu a heparinu, 216 pacientům byl aplikován kortikosteroid (intralezionálně nebo zevně). Na konci studie byla pozorována „normalizace“ hypertrofické jizvy ve skupině léčené gelem s obsahem extraktu z cibule, alantoinu a heparinu ve 42,5 % vs. 22,2 % ve skupině aplikující kortikosteroid.[18] Dále bylo také prokázáno úspěšné profylaktické použití gelu s obsahem extraktu z cibule, alantoinu a heparinu po chirurgických zákrocích, kdy nedošlo k rozvoji hyperplastické jizvy v hrudní a gynekologické chirurgii, ale také v „malé“ chirurgii po tangenciálních

excizích seboroických keratóz a intradermálních pigmentových névů.[3, 6, 12, 13, 19]

Kompresní terapie má vliv na ztenčování kůže a snížení soudržnosti kolagenových vláken, které bylo u hypertrofických jizev ošetřených tlakem opakovaně prokázáno elektronovým mikroskopem. Kompresní léčba spočívá v bodové kompresi jizvy v kombinaci s elastickými adhezívními obvazy ze spandexu nebo elastanu.

Intralezionálně podávané kortikosteroidy ovlivňují nadměrné jizvení snížením syntézy kolagenu, změnou v syntéze glykosaminoglykanů a sníženou produkcí prozánětlivých mediátorů fibroblastů při hojení jizvou. Nejčastěji používaným kortikosteroidem je triamcinolon acetonid (TCA) v koncentraci 10–40 mg/ml podávaný intralezionálně ve 4–6 týdenních intervalech. Intralezionální terapie kortikosteroidy je využívaná buď samostatně, nebo v kombinaci s excizí keloidní jizvy. Odpověď na terapii činí 50–100 %, přičemž recidivy jsou popisovány u 9–50 % zcela zhojených jizev. Mezi komplikace léčby kortikosteroidy patří atrofie kůže a pigmentové změny.[2, 3, 4, 7]

Nové možnosti léčby hypertrofických a keloidních jizev zahrnují intralezionálně aplikované interferony (IFN), 5-FU, doxorubicin a verapamil. **Terapie interferony** vede ke snížení produkce kolagenu typu I, III a VI ve fibroblastech keloidních jizev. IFN-α a IFN-β snižují rovněž produkci glykosaminoglykanů (GAG) ve fibroblastech, které tvoří lešení pro ukládání kožního kolagenu. Interferony aplikované injekčně do sutury po excizi keloidu působí profylakticky a snižují počty recidiv keloidních jizev. Beerman a Flores prokázali na souboru 124 keloidních jizev statisticky významné snížení recidiv keloidů po pooperační injekční aplikaci IFN-β2b (18 %) ve srovnání se samotnou excizí keloidní jizvy (51,1 %) a intralezionální aplikací TCA (58,4 %).[7, 20]

Intralezionálně aplikovaný 5-fluorouracil (5-FU), analog pyrimidinu s antimetabolickou aktivitou, inhibuje proliferaci fibroblastů ve tkáňové kultuře, a omezuje tak pooperační jizvení. V retrospektivní studii, zahrnující 1000 pacientů s hypertrofickými a keloidními jizvami sledovaných až 9 let od ukončení terapie, bylo zjištěno, že nejúčinnějším terapeutickým režimem v léčbě abnormálních jizev je kombinovaná terapie 0,1 ml TCA (10 mg/ml) a 0,9 ml 5-FU (50 mg/ml), podávaná až 3krát týdně intralezionálně do jizvy.

Intralezionálně aplikovaný bleomycin v koncentraci 1,5 IU/ml ireverzibilně inaktivuje prolyl-4-hydroxylázu ve fibroblastech, a inhibuje tak kompletování α-řetězců kolagenu.

K celkové regresi keloidní jizvy dochází v 84 % případů.[21, 22]

Intralezionálně podaný verapamil, blokátor kalciového kanálu, inhibuje syntézu a sekreci molekul extracelulární matrix dermis (kolagen, GAG, fibronektin). Po chirurgickém odstranění jizvy lze intralezionálně aplikovat verapamil v dávce 2,5 mg/ml v pěti sezeních, ke zlepšení vzhledu keloidní jizvy dochází v 54 % případů.[23]

Lokálně aplikované **deriváty retinové kyseliny** snižují syntézu tonofilament a keratohyalinu, zvyšují produkci glykosaminoglykanů i růst epidermálních buněk, inhibují syntézu DNA a ovlivňují metabolismus kolagenu. *In vivo* vede aplikace 0,05% kyseliny retinové ke zmenšení rozsahu hypertrofické jizvy u 50–100 % léčených pacientů a ke zmenšení rozsahu keloidní jizvy u méně než 20 % léčených pacientů.[2, 7, 3, 4, 24, 25]

Dále lze v léčbě hypertrofických a keloidních jizev experimentálně využít imiquimod, takrolimus, lidský rekombinantní TGF-b3 (avotermin) a lidský rekombinantní IL-10. Všechny tyto lokálně podané látky v experimentu snižují následné jizvení po chirurgických výkonech.[2, 3, 4, 7]

Použití **radioterapie** v léčbě keloidů zůstává nadále kontroverzní, ačkoliv mnohé studie prokázaly účinnost této modality léčby se snížením počtu recidiv keloidních jizev.[13, 20, 26] Na základě srovnávacích studií bylo prokázáno, že poměr recidiv keloidních jizev je závislý na dávce radioterapie. Vyšší počet recidiv vykázali pacienti léčení celkovou dávkou radioterapie menší než 12 Gy, proto by měla po chirurgické excizi jizvy následovat frakcionovaná radioterapie do celkové dávky minimálně 12 Gy.[27]

Kryochirurgická média (tekutý dusík) ovlivňují mikrovaskularizaci jizvy a způsobují poškození buněk cestou tvorby intracelulárních krystalů, které navodí tkáňovou anoxii. Obecně se k dosažení požadovaného efektu užívá jednoho až tří mrazících – rozehřívacích cyklů, z nichž každý trvá 10–30 sekund. Léčbu je nutné opakovat každých 20–30 dní. V monoterapii vede kryodestrukce k úplnému odstranění keloidní jizvy u 51–74 % pacientů (sledování 30 měsíců od zhojení).[7]

Vzhled jizvy lze také úspěšně korigovat **laserovými výkony** (ablativní a cévní lasery), fotodynamickou terapií (PDT) a **intenzívním pulsním světlem** (IPL). IPL je účinné ve zlepšování vzhledu hypertrofických a keloidních jizev bez ohledu na jejich původ. Erol a spol. hodnotili hypertrofické a keloidní jizvy u 109 pacientů ošetřených IPL ve 2–4týdenních intervalech s průměrným počtem osmi ošetření. Celkové klinické zlepšení bylo zaznamenáno u většiny pacientů (92,5 %), léčba vedla k omezení výšky, zmenšení tuhosti a zmírnění zarudnutí jizvy.[26] **Fototerapie ultrafialovým zářením A1** (UVA-1, 340–400 nm) je úspěšně využívána k léčbě lokalizované a systémové sklerodermie indukcí kolagenázy I (matrix metaloproteinázy I) produkované fibroblasty. Na zvířecích modelech bylo prokázáno významné snížení tloušťky jizvy a obsahu kolagenu v jizvách ozářených UVA-1 zářením.[4, 7]

Možná je rovněž **excize** keloidní jizvy. Zásady fyziologického operování (pečlivá sutura pod minimálním napětím a tahem okrajů souběžně s liniemi štěpitelnosti kůže) minimalizují riziko rozvoje keloidní jizvy. Pokud je to nutné, je vždy volen vnitřní steh (sutura po vrstvách kůže) redukující tah v ráně. V průběhu bezprostředního pooperačního období je vhodné používat tlakové obvazy a pomůcky u pacientů, u kterých se vyskytují hypertrofické a keloidní jizvy v anamnéze. Snížený počet recidiv keloidních jizev je udáván po excizi jizvy kombinované s jinou pooperační metodou: radioterapií, intralezionální aplikací IFN, kortikosteroidu či 5-FU. Je prokázáno, že samostatná chirurgická excize vede k recidivě keloidní jizvy ve 45–100 % případů a neměla by proto být jako monoterapie v léčbě keloidních jizev používána.[4, 6, 7, 28]

ZÁVĚR

Hypertrofické a keloidní jizby představují typy abnormálních jizev s nadprodukcí kolagenu (hyperplastické jizvy), které působí postiženým významné kosmetické i psychické obtíže. V praxi se ke korekci vzhledu jizvy používají nejrůznější metody. Nejedná se o léčebné metody v pravém slova smyslu, neboť jizva nikdy nevymizí. Léčebnými modalitami se snažíme o co nejlepší kosmetický vzhled stávající abnormální jizvy. V přehledu byly popsány metody, jejichž výběr závisí na zkušenostech ošetřujícího personálu a charakteru, lokalizaci a velikosti jizvy, věku pacienta a eventuální odpovědi na předchozí léčbu. Jsou zmíněna preventivní opatření fyziologického operování, které minimalizují výskyt hypertrofických a keloidních jizev.

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce spolupracoval s firmou Alpen Pharma CZ, s. r. o.

Literatura

1. **HANASONO, MM., LUM, J., CARROLL, LA., et al.** *The effect of silicone gel on basis fibroblast growth*

factor levels in fibroblast cell culture. Arch Facial Plast Surg, 2004, 6, p. 88–93.

2. **ENGLISH, RS., SHENEFELT, PD.** *Keloids and hypertrophic scars.* Dermatol Surg, 1999, 25, p. 631–638.

3. **MUSTOE, TA., COOTER, RD., GOLD, MH., et al.** *International Advisory Panel on Scar Management: International clinical recommendations on scar management.* Plast Reconstr Surg, 2002, 110, p. 560–571.

4. **SHAFFER, JJ., TAYLOR, SC., COOK-BOLDEN, F.** *Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options.* J Am Acad Dermatol, 2002, 46(Suppl. 2), p. 563–569.

5. **KARAGOZ, H., YUKSEL, F., ULKUR, E., et al.** *Comparison of efficacy of silicone gel, silicone gel sheeting, and topical onion extract including heparin and allantoin for the treatment of postburn hypertrophic scars.* Burns, 2009, 35, p. 1097–1103.

6. **ROBLES, DT., MOORE, E., DRAZNIN, M., et al.** *Keloids: pathophysiology and management.* Dermatol Online J, 2007, 13, p. 9.

7. **BERMAN, B., AMINI, S., VIERA, M.** *Keloid and hypertrohic scar.* E-medicine, February 2009, http://emedicine.medscape.com/article/1057599-overwiew

8. **BORGOGNONI, L.** *Biological effects of silicon gel sheeting.* Wound Repair Regen, 2002, 10, p. 118–121.

9. **FULTON, JE., Jr.** *Silicone gel sheeting for the prevention and managementbof evolving hypertrophic and keloid scars.* Dermatol Surg, 1995, 21, p. 947–951.

10. **GOLD, MH., FOSTER, TD., ADAIR, MA., et al.** *Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an offcice setting.* Dermatol Surg, 2001, 27, p. 641–644.

11. **MERCER, NS.** *Silicone gel in the treatment of keloids scars.* Br J Plast Surg, 1989, 42, p. 83–87.

12. **DRAELOS, ZD.** *The ability of onion extract gel to improve the cosmetic appearance of postsurgical scars.* J Cosmet Dermatol, 2008, 7, p. 101–104.

13. **DURMUS, AS., YAMAN, M., CAN, HN.** *Effects of extractum cepae, heparin, allantoin gel and silver sulfadiazine on burn wound healing: an experimental study in a rat model.* Veterinarni Medicina, 2012, 57, p. 287–292.

14. **HOSNUTER, M., PAYASLI, C., ISIKDEMIR, A., et al.** *The effects of onion extract on hypertrophic and keloid scars.* J Wound Care, 2007, 16, p. 251–254.

15. **OCAMPO-CANDIANI, J., VÁZQUEZ-MARTÍNEZ, O., BENAVIDES, JLI., et al.** *The profylactic use of a topical scar gel containing extract of Allium cepae, allantoin and heparin improves sypmtoms and appearance of cesarean-section scars compared with untreated scars.* J Drugs Dermatol, 2014, 13, p. 76–82.

16. **TEMIZ, C., TEMIZ, P., SAYIN, M., et al.** *Effect of Cepea extract-heparin and allantoin mixture on epidural fibrosis in a rat hemilaminectomy model.* Turkish Neurosurgery, 2009, 19, p. 387–392.

17. **WILLITAL, GH., SIMON, J.** *Efficacy of early initiation of a gel containing extractum cepae, heparin, and allantoin for scar treatment: an observational, noninterventional study of daily practise.* J Drugs Dermatol, 2013, 12, p. 55–59.

18. **BEUTH, J., HUNZELMANN, N., Van LEENDERT, R., et al.** *Safety and efficacy of local administration of Contractubex to hypetrophic scars in comparison to corticosteroid treatment. Results of a multicenter, comparative epidemiological cohort study in Germany.* In vivo, 2006, 20, p. 277–284.

19. **MARAGAKIS, M., WILLITAL, GH., MICHEL, G., et al.** *Possibilities of scar treatment after thoracic surgery.* Drugs Exptl Clin Res, 1995, 5, p. 199–205.

20. **BERMAN, B., FLORES, F.** Interferons. In **WOLVERTON, SE., (Ed.)**, *Comprehensive dermatologic drug therapy.* Philadelphia : Saunders, 2001, p. 339–357.

21. **ESPANA, A., SOLANO, T., QUINTANILLA, E.** *Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctutes.* Dermatol Surg, 2001, 27, p. 23–27.

22. **SASAKI, T., HOLEYFIELD, KC., UITTO, J.** *Doxorubicine-induced inhibition of prolyl hydroxylation during collagen biosynthesis in human skin fibroblasts cultures. Relevance to imparied wound healing.* J Clin Invest, 1987, 23, p. 735–741.

23. **D´ANDREA, F., BRONGO, S., FERRARO, G., et al.** *Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil.* Dermatology, 2002, 204, p. 60–62.

24. **JANSSEN de LIMPENS, AM.** *The local treatment of hypertrophic scars and keloids with topical retinoic acid.* Br J Dermatol, 1980, 103, p. 319–323.

25. **PANABIERE-CASTAINGS, MH.** *Retinoic acid in the treatment of keloids.* J Dermatol Surg Oncol, 1988, 14, p. 1275–1276.

26. **EROL, OO., GURLEK, A., AGAOGLU, G., et al.** *Treatment of hypertrophic scars and keloids using intense pulsed light (IPL).* Aesthetic Plast Surg, 2008, 32, p. 902–909.

27. **GARG, MK., WEISS, P., SHARMA, AK., et al.** *Adjuvant high dose rate brachytherapy (Ir-192) in the management of keloids which have recurred after surgical excision and external radiation.* Radiother Oncol, 2004, 73, p. 233–236.

28. **FIKRLE, T., PIZINGER, K.** *Cryosurgery in the treatment of earlobe keloids: report of seven cases.* Dermatos Surg, 2005, 31, p. 1728–1731.

MUDr. Radek Litvik
e-mail: radek.litvik@fno.cz
Fakultní nemocnice Ostrava, Kožní oddělení

Naše skúsenosti s fototerapiou v liečbe pacientov s lokalizovanou sklerodermiou

Ďurčanská V.

Jedličková H., Zgažarová S., Vašků V.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 3, s. 171–179

SÚHRN

Sklerodermia je ochorenie s podielom autoimunitnej zložky a významnou fibrotizáciou tkaniva. U lokalizovanej sklerodermie, morfey, dochádza predovšetkým ku sklerotizácii kože a podkožného väziva, zriedkavo i svalov, kostí, v prípade lokalizácie na krku a hlave vedie i k postihnutiu nervového systému. Morfea neohrozuje pacientov na živote, avšak pri rozsiahlom poškodení podstatne znižuje jeho kvalitu. Do terapeutických postupov patrí lokálna liečba, fototerapia, resp. fotochemoterapia. Pri nedostatočnom efekte predchádzajúcej liečby, či veľkom rozsahu je možné voliť z antimalarík, metotrexátu, systémovo podávaných kortikosteroidov. Využíva sa i penicilín s výhodou u pacientov s anamnézou boreliózy či pozitívnom sérologickom vyšetrení na borélie.
Popisujeme skúsenosti so svetloliečbou na I. dermatovenerologickej klinike v Brne v rokoch 2005–2015 na súbore 27 pacientov, u ktorých bola použitá svetloliečba. U 13 pacientov bola použitá PUVA, jednej pacientky UVB 311 nm, u 17 nízkodávková UVA1 (z toho traja pacienti mali pred zahájením UVA1 PUVA fototerapiu a jedna pacientka UVB 311 nm). V článku popisujeme celkové kumulatívne dávky, počet žiarení a dĺžku trvania fototerapie, efekt svetloliečby podľa štádia, v ktorom bola svetloliečba zahájená, prípadne komplikácie.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ

lokalizovaná sklerodermia • morfea • fototerapia

SUMMARY

Durcanska, V., Jedlickova, H., Zgazarová, S., Vasků, V. Our experience with phototherapy localized in the treatment of patients with scleroderma

Scleroderma is a rare fibrosing disorder of the skin that may involve the underlying connective tissue, muscle, bone; if localized at neck and head central nervous system can be involved. Morphea is not life threatening, but substantially influence the quality of life. Etiology of this disease is unknown, association with borrelia infection is possible. Local therapy, phototherapy or photochemotherapy has been used. In case of severe involvement or if no effect of phototherapy, antimalarics, methotrexate, systemic steroids can be used. Therapy with penicillin is used with good effect, for patients with anamnesis of borrelia or positive serologic tests for borrelia.
The aim of this study is to present the results of phototherapy at 1st Department of Dermatovenereology Brno in period of 10 years (2005–2015). Twenty seven patients were treated with PUVA, UVA1 and UVB narrow-band. PUVA was used in 13 patients, NB UVB in 1 patient and lowdose UVA1 was used in 17 patients (3 patients had PUVA and 1 patient had NB UVB before). We present cummulative doses, number of sessions and duration of phototherapy and its effectivity according to stage, when treatment was initiated and complications.

KEY WORDS

localised scleroderma • morfea • phototherapy

Pojem sklerodermia zahrňuje heterogénnu skupinu ochorení, charakterizovanú vznikom tuhej kože. U lokalizovanej sklerodermie (LS) dochádza k fibrotizácii kože, podkožného väziva a priľahlej kosti, a zriedkavo, ak sa nachádza v oblasti hlavy a krku, dochádza aj k postihnutiu nervového systému.[1] Symetrické tuhnutie v oblasti akier spolu s postihnutím vnútorných orgánov a Raynaudovým fenoménom je typické pre sklerodermiu systémovú. V prípade, že dochádza k prekrývaniu sklerodermie s inými ochoreniami spojiva, hovoríme o prekryvných syndrómoch.[2]
LS je pomerne vzácne ochorenie, incidencia sa odhaduje na 2,7/100 000 obyvateľov ročne.[2] Postihuje predovšetkým ženské pohlavie. Pre detský vek je typická lineárna forma lokalizovanej sklerodermie, u dospelých sa vyskytuje najčastejšie ložisková LS.[3]
Vyvolávajúce faktory nie sú známe. Býva však pozorovaná koincidencia s infekciami, predovšetkým *Borrelia burgdorferi*, pozorovaná prvýkrát Asbrinkovou a kolektívom v roku 1986.[1, 4, 5, 6] Lokalizovaná sklerodermia môže ďalej vzniknúť v mieste ionozujúcej radiácie,[7, 8] vakcinácie či chronickej traumatizácie,[4] vzácnejšie tiež ako prejav paraneoplastický.[9, 10, 11]
Ložiská morfey prechádzajú vývojom. Pre počiatočné – zápalové – štádium je typický vznik oválnych alebo anulárnych škvŕn, červenej alebo lividnej farby, s edémom a akcentovaným lemom, tzv. lilac ringom (orgovánovým lemem). Neskôr z centra ložisko induruje, nadobúda voskovitý vzhľad, je lesklé, slonovinovožltej farby – všetko v dôsledku zmnoženia väziva a fibrotizácie. Po určitej dobe (mesiace až roky) môže spontánne dôjsť k strate aktivity procesu, ktorá sa prejaví atrofizáciou kože i podkožia, môže byť sprevádzaná zmenou pigmentácie, častejšie smerom k hyperpigmentácii.
Podľa Laxera a Zuliana rozdeľujeme lokalizovanú sklerodermiu na cirkumskriptnú, lineárnu, generalizovanú, pansklerotickú a zmiešanú.[1, 12]
Pre stanovenie diagnózy lokalizovaná sklerodermia je dôležitý klinický obraz a histopatologické vyšetrenie. Sérologicky môžeme detekovať pozitívne protilátky proti boréliám, ďalej antinukleárne protilátky granulárneho typu, SS-A, antihis-

tónové,[13] antitopoizomerázové protilátky a reumatoídny faktor.[14]
Terapia je problematická. V lokálnej liečbe používame kortikosteroidy a deriváty vitamínu D_3. Zo systémovo podávaných preparátov býva prokain penicilín pre jeho antibiotický a fibrolytický efekt (podobná štruktúra PNC a prolylhydroxylázových inhibítorov, ktoré negatívne ovplyvňujú metabolizmus kolagénu).[2]
Z celkovo podávaných prípravkov pri rozsiahlom, funkčnom postihnutí alebo pri nedostatočnom efekte predchádzajúcej terapie je doporučovaný metotrexát, alebo mykofenolát mofetil v monoterapií alebo v kombinácií so systémovými kortikosteroidmi,[12, 15, 16] metalkaptáza, či už postupne opúšťané antimalariká.[17]
V oblasti fototerapie LS i LSA sa osvedčuje fotochemoterapia PUVA.[3, 16, 18, 19, 20] Podstatne menšou záťažou, pri rovnako vysokej účinnosti, je liečba UVA1 (340–400 nm), stredne dávková, ktorá je doporučovaná na základe dát získaných z randomizovaných klinických štúdií alebo metaanalýz, najvhodnejšia sa javí stredne dávková UVA1 3–5krát týždenne, do celkom 40 žiarení.[21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28] Tiež boli publikované práce s použitím fototerapie v spektre UVB.[26]

SÚBOR PACIENTOV

Prezentujeme naše skúsenosti s fototerapiou PUVA, UVA1 a UVB 311 v liečbe pacientov s lokalizovanou sklerodermiou na I. dermatovenerologickej klinike v rokoch od 2005 do 2015. **Fotochemoterapia** (Tab.1, 4), bola zahájena u 13 pacientov (11 žien a 2 mužov). U 3 pacientov prebiehala fototerapia v 2 cykloch. Medián veku vzniku LS bol 59 rokov (SD 22, 15, min 8 – max 77 rokov). U 3 pacientov vznikla LS v detskom veku – medián bol 13 (SD 7,07) a u 10 dospelých pacientov bol medián veku vzniku LS 61 rokov (SD 11, 83). U 8 pacientov sa jednalo o generalizovanú morfeu, u 2 o ložiskovú sklerodermiu, 2x sa jednalo o zmiešanú formu lineárnej a ložiskovej sklerodermie, u 2 pacientov sa spolu s lokalizovanou sklerodermiou vyskytol i extragenitálny lichen sclerosus et atrophicus. U 8 pacientov bola LS pri zahájení svetloliečby v sklerotickom štádiu, u 4 v zápalovom a u 1 pacientky v atrofickom štádiu s progredujúcou atrofizáciou. Liečbe PUVA predchádzala v 11 prípadoch kúra s injekčným prokain PNC, jedna pacientka mala v priebehu ochorenia penicilamín, 1 bola liečená prednisonom a chlorochinolonom. Ako podporná liečba bol u všetkých pacientov podávaný vitamín E. Lokálne boli aplikované emoliencia, topické kortikosteroidy 3. a 4. triedy účinnosti, deriváty vitamínu D_3, masáže s heparinoidom a bromexinom.
Nízkodávková (low dose, LD) UVA1 bola zahájená 17 pacientov, 2 mužov a 15 žien (Tab. 2, 4), s vekovým priemerom pri vzniku LS 38 rokov (SD 25,88, min 8 – max 74 roka). U 6 pacientov do 18 rokov veku bol medián vzniku LS 8 rokov (SD 6,73). U 11 dospelých bol medián vzniku 59 rokov (SD 17,19). U 3 pacientov prebiehala svetloliečba v 2 cykloch. U 10 pacientov sa jednalo o generalizovanú lokalizovanú sklerodermiu, u 3 pacientov o ložiskovú sklerodermiu, u 3 pacientiek o lineárnu

Tab. 1 Celková dávka, dĺžka, efekt a komplikácie fotochemoterapie PUVA

	Vek vzniku	Pohlavie	Fototyp	Štádium LS	Celková dávka J/cm²	Dĺžka fototerapie týždne	Počet žiarení	Komplikácie	Predchádzajúca terapia	Efekt po ukončení fototerapie/ mesiace	Následujúca terapia
pacient 1	34	M	2	S	360	73	53		PNC, KS	R66M, HP	
pacient 2	64	F	1	S	79	24	38	VE, FD	PNC, KS	PE	KS + D_3
pacient 3	58	F	2	S	406,5 170	88 36	74 41	VE, FD fenofibrát	PNC, KS	PE PE	KS + D_3
pacient 4	67	F	2	Z	118,3	38	50	VE	PNC, KS	R 45M, HP	0
pacient 5	53	F	2	Z	264	34	55	FD alprazolam	PNC, KS	R 66M, HP	UVA1, KS + D_3
pacient 6	59	F	2	S	425 222	88 31	54 43		PNC, KS	PE, HP BE	MTX + prednison
pacient 7	59	F	2	S	85,6 90,5	16 27	29 49	iritácia	PNC, PNA	PE, HP PE, HP	PUVA, UVA1
pacient 8	77	F	2	Z	165	37	46		KS	R 36M	KS
pacient 9	18	F	3	A	37	11	22	tepelná urtikária	PNC, KS	BE	chlorochin
pacient 10	18	F	2	S	62	15	24	iritácia	PNC, KS	BE	UVA1
pacient 11	61	M	2	S	187,5	41	46		PNC, KS	R 3M, HP	0
pacient 12	8, relapsy	F	2	Z	112,4	20	35	VE, PUVA hypertrichóza	PNC, prednison, chlorochin, KS	PE	UVA1
pacient 13	66	F	3	S + LSA	57,4	27	35	VE, recid. infekty HCD	PNC, KS	PE, HP	KS

VE – vstupný erytém, FR – fototoxická dermatitída, R – remisia, PE – parciálny efekt (zmäkčenie alebo redukcia plochy ložiska), BE – bez efektu, HP- hyperpigmentácia, I – incompliance, M – muž, F – žena, FF – fototyp podľa Fitzpatricka, PNC – penicilin, PNA –penicilamin, KS – lokálne kortikoidy, D_3 – lokálne deriváty vitamínu D_3, MTX – metotrexát

Tab. 2 Celková dávka, dĺžka, efekt a komplikácie fototerapie LD UVA1

	Vek vzniku	Pohlavie	FF	Štádium LS	Celková dávka J/cm²	Dĺžka fototerapie týždne	Počet žiarení	Komplikácie	Predchádzajúca terapia	Efekt po ukončení fototerapie/ mesiace	Následujúca terapia
pacient 7	59	F	2	S+LSA	442,4	19	35		PNC, PNA, PUVA	PE	KS + D_3
pacient 10	18	F	2	S	16,2 36,1	11 15	10 12	oživenie atop. ekzému	PNC PUVA	BE, I PE	UVA1 KS
pacient 12	8, relapsy	F	3	A	59,4 690,6	15 48	26 59		PNC, PUVA, KS	PE PE, HP	UVA1 chlorochin
pacient 14	74	F	2	S	214,8	16	25		0	PE + HP,	KS + D_3
pacient 15	27	M	2	S	129,6	9	16		PNC, KS	PE, I	KS + D_3
pacient 16	70	F	2	Z	211,7	17	33		PNC, KS	R 15M	KS + D_3
pacient 17	29	F	3	Z	101,2	24	24	pruritus	PNC, UVB 311, KS	R6M, HP – UVA1	UVA1, KS + D_3
pacient 18	6	F	2	S	36,9 89,3	8 29	10 23		PNC, PNA, prednison, KS	PE PE	KS + D_3
pacient 19	44	F	2	S	284,8	14	27		PNC, KS	PE	KS + D_3
pacient 20	8	F	2	S	147,3	15	31		PNC, prednison, KS	R 24M, HP	0
pacient 21	17	F	3	A	304,2	21	44		PNC, prednison, chlorochin	R 24 M ,HP	0
pacient 22	55	M	2	S	164,6	23	23		KS	R 24M	0
pacient 23	67	F	2	Z	566,4	30	42	pruritus	KS + D_3	R 5M	KS + D_3
pacient 24	3	F	2	S	54,6	10	15		PNC, chlorochin, PNA, prednison, KS	PE 9M	KS + D_3
pacient 25	73	F	2	S	289,2	18	34		PNC, KS	PE	KS + D_3
pacient 26	38	F	2	Z	382,2	14	25		NC, KS	PE, HP	KS + D_3
pacient 27	60	F	2	S	208,2	17	38		PNC, KS + D_3	PE	KS + D_3

VE – vstupný erytém, FR – fototoxická dermatitída, R – remisia, PE – parciálny efekt (zmäkčenie alebo redukcia plochy ložiska), BE – bez efektu, HP- hyperpigmentácia, I – incompliance, M – muž, F – žena, FF – fototyp podľa Fitzpatricka, PNC – penicilín, PNA –penicilamín, KS – lokálne kortikoidy, D_3 – lokálne deriváty vitamínu D_3, MTX – metotrexát

formu LS, a 1 zmiešanú variantu lineárnej a ložiskovej sklerodermie, 2 pacientky mali LS v kombinácií s LSA. U 13 pacientov bola LS v sklerotickom štádiu, u 3 pacientov bola sklerodermia v zápalovom štádiu a u 2 pacientov boli ložiská atrofické, ale dochádzalo k progresií atrofizácie. Liečbe UVA1 predchádzala v 11 prípadoch kúra s injekčným prokain PNC, 3 pacienti mali v priebehu ochorenia penicilamín, 4 boli liečení prednisonom a 2 antimalarikami (chlorochinolon). Traja pacienti boli liečení PUVA fotochemoterapiou. Lokálne boli aplikované emoliencia, topické kortikosteroidy 3. a 4. triedy účinnosti, deriváty vitamínu D_3, masáže s heparinoidom a bromexinom.

UVB 311nm bola nasadená u jednej pacientky s generalizovanou lokalizovanou sklerodemiou v zápalovom štádiu (Tab. 3, 4). Vzhľadom k rozsahu bola zvažovaná svetloliečba a pre silnú pozitivitu biodózy UVA a klinický obraz imponujúci ako povrchové postihnutie, bola zahájená fototerapia úzkym pruhom v spektre UVB. Pred zahájením bola liečená injekčným penicilínom a lokálnymi kortikoidmi 4. triedy účinnosti.

METODIKA

Fototerapia, resp. fotochemoterapia bola zahájená u pacientov s minimálne tromi ložiskami sklerodermie alebo s ložiskom väčším rozsahom jako 8x 8 cm, u ktorých pretrvávala aktivita procesu, tj. ložiská boli v zápalovom, v sklerotickom či v atrofickom štádiu, pokiaľ pretrvávala tvorba nových ložísk alebo dochádzalo k progresií atrofizácie aj napriek zavedenej liečbe. Vylučovacím kritériom bola prítomnosť fotosenzitivity, anamnéza melanómu a/alebo nemelanómového kožného nádoru, tehotenstvo. Cieľom bolo navodiť re-

Tab. 3 Celková dávka, dĺžka, efekt a komplikácie fotochemoterapie UVB311

	Vek vzniku	Pohlavie	FF	Štádium LS	Celková dávka J/cm²	Dĺžka fototerapie týždne	Počet žiarení	Komplikácie	Predchádzajúca terapia	Efekt po ukončení fototerapie/ mesiace	Následujúca terapia
Pacient 17	29	F	3	Z	53,65	28	62	pruritus	PNC, KS	R 2M	UVA1, chlorochin, prednison

VE – vstupný erytém, FR – fototoxická dermatitída, R – remisia, PE – parciálny efekt (zmäkčenie alebo redukcia plochy ložiska), BE – bez efektu, HP- hyperpigmentácia, I – incompliance, M – muž, F – žena, FF – fototyp podľa Fitzpatricka, PNC – penicilin, PNA –penicilamin, KS – lokálne kortikoidy, D_3 – lokálne deriváty vitamínu D_3, MTX – metotrexát

Tab. 4 Druh LS, vek vzniku, štádium LS, podla štádia a druhu fototerapie

Druh fototerapie:	PUVA spolu	spolu LD UVA1	UVB311
typ LS	8x GS 2x SC 2x zmieš 1x lin (2x LS + LSA)	10x GS 3x SC 1x zmieš 3x lin (2x LS + LSA)	1x GS
počet pacientov celkom	13	17	1
vek vzniku median SD (min – max)	59 22, 15, 8–77	38 25,88 8–74	29
štádium LS v 1. cykle FT	4x Z 8x S 1x A	4x Z 11x S 2x A	1x Z
štádium LS v 2. cykle FT	3x S	2x S 1x A	
pozit ANA	4	4	0

GS – generalizovaná sklerodermia, SC – sklerodermia cirkumscripta, lin – lineárna sklerodermia, zmieš – zmiešaná sklerodermia (lineárna + ložisková sklerodermia) , LSA – lichen sclerosus et atrophicus, Z – zápalové štádium, S – sklerotické štádium, A – atrofické štádium, FT – fototerapia, LS – ložisková sklerodermia, SD – smerodajná odchýlka

Tab. 5 Parametre svetloliečby podľa celkového efektu, priemer kumulatívnej dávky, počtu žiarení a dĺžky fototerapie – remisia, parciálny efekt, žiadny efekt

	Kumulatívna dávka/J/cm²	Počet žiarení	Dĺžka fototerapie/týždne
priemer	177,63 (min 37 – max 425)	43,375 (min 22 – max 74)	37,785 (min 11 – max 88)
remisia	218,96 (min 118, 3 – max 360)	47, 5 (min 46 – max 55)	48,8 (min 37 – max 73)
parciálny efekt	178, 3 (min 57,4 – max 425)	44,37 (min 39 – max 74)	40, 75 (min 16 – max 88)
bez efektu	107 (min 37 – max 222)	29,66 (min 22 – max 43)	19 (min 11 – max 31)

misiu, event zmierniť zápalovú reakciu, sklerotizáciu a atrofizáciu. Svetloliečba bola ukončená predčasne pre nedostatočný efekt fototerapie (tvorba nových ložisiek, pretrvávajúca zápalová aktivita a sklerotizácia aj po viac ako 40 žiareniach), ďalej incompliance pacienta, závažné komplikácie ako výrazná fototoxická reakcia, závažná bakteriálna či vírusová infekcia, onkologické ochorenie. Súbežnú dermatologickú terapiu predstavovali lokálne kortikosteroidy 3. a 4. triedy účinnosti, deriváty vitamínu D_3, emoliencia, podporné masáže heparinoidom s bromexinom, u jednej pacientky prebiehala liečba s prednisonom, v priebehu svetloliečby však bola pre dobrý efekt terapie ukončená. Všetci pacienti užívali ako antioxidant vitamín E.

Vzhľadom na to, že sa jednalo aj o starších pacientov s internými komorbiditami, bola ponechaná aj interná medikácia, s redukciou dávok event. vysadením potenciálnych fotosenzibilizátorov ako sú hypolipidemiká, diuretiká, či benzodiazepíny.

PUVA prebiehala v kabíne Waldman UV 7001K. Perorálne užívali 5-metoxypsoralen. Úvodná fáza fototerapie trvala 14 dní a to 4x týždenne , vstupná dávka bola 0,5 J/cm², alebo 0,2 J/ cm². Následne sa intervaly predlžovali na 2x t… 1x t… až 10 J/cm² 1x za 3 t. Dávka bola navyšovaná o 0,5 J/cm² po 3 žia-

Tab. 6 Efektivita I.cyklu svetloliečby PUVA podľa štádia LS, v ktorom bola svetloliečba zahájená

Štádium	Remisia (%)	Parciálny efekt (%)	Žiaden efekt (%)
zápalové	75	25	
sklerotické	25	62,5	12,5
atrofické			100

Tab. 7 Parametre LD UVA1 podľa výsledného efektu, priemer kumulatívnej dávky, počtu žiarení a dĺžky fototerapie – remisia, parciálny efekt, žiaden efekt

	Kumulatívna dávka/J/cm²	Počet žiarení	Dĺžka fototerapie/týždne
priemer	221,475 (min 16,2 – max 690,6)	27,6 (min 10 – max 59)	18,65 (min 8 – max 48)
remisia	248,23 (min 101,2 – max 566,4).	32,83 (min 23 – max 44)	23,67 (min 15 – max 42)
parciálny efekt	240,1 (min 36,1 – max 690,6)	27,91 (min 12 – max 38)	18,083 (min 9 – max 29)
bez efektu	16,2	11	10

reniach, avšak u každého pacienta sa priebeh individualizoval podľa fototypu, tolerancie, priebehu.

LD UVA1 fototerapia prebiehala na paneli N-LINEh, od firmy MedLine. Frekvencie sedení a úvodné dávky boli volené podľa doporučení výrobcu – v priebehu 14 dní 3x t od 0,5–1,2 J/cm². Pri výskyte ložísk LS na viac ako na jednej strane tela, pacient po ukončeni žiarenia spredu rotoval a žiarenie bolo zopakované v rovnakej dávke i čase na zadnú časť tela, či zboku (tj. dávka sa zdvoj-trojnásobovala). Po 2 týždňoch navštevoval pacient UVA1 liečbu 2x t, so zvyšovaním dávky o 0,4–0,6 J/cm², až na 1x týždenne s maximálnou dávkou 10 J/cm² (resp. 20–30 J/cm²). Dávky i jednotlivé sedenia UVA 1 však boli individualizované podľa fototypu, tolerancie, priebehu svetloliečby a ochorenia.

Svetloliečba UVB 311 nm prebiehala v kabíne Waldman 7001K. Úvodná dávka bola 0,2 J/cm². Dávka bola navyšovaná po 3 sedeniach o 0,2 J/cm². Úvodná fáza trvala 3 t, počas ktorých dochádzala na kliniku 3x t, potom sa intervaly predlžovali na 2x až 1x týždenne. Maximálna dávka bola 1,6 J/cm². Po ukončení fototerapie boli všetci pacienti ponechaní v našom sledovaní po dobu 24 mesiacov.

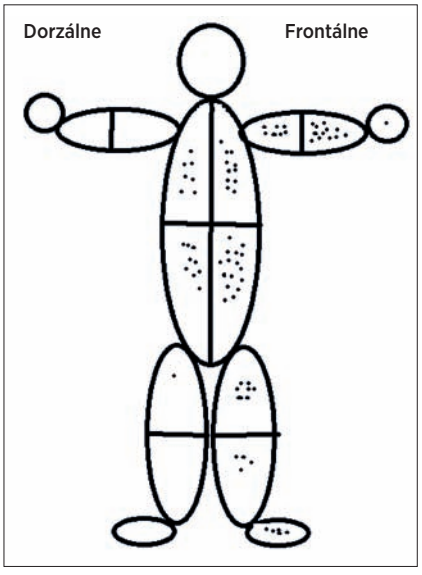
VÝSLEDKY

Účinnosť svetloliečby bola vyhodnocovaná v priebehu a po ukončení fototerapie. Hodnotenie prebiehalo palpačne (sledovala sa možnosť vytvoriť riasu na ložisku) a pohľadom, sledovaná bola prítomnosť erytému, sklerotizácie, hyperpigmentácií, atrofie či prítomnosť nových prejavov.

PUVA fotochemoterapia bola využitá u 13 pacientov (2 mužov a 11 žien), z toho u 3 pacientiek prebiehala v dvoch cykloch – tj. bola s odstupom niekoľkých mesiacov až rokov zahájená od úvodnej fázy fototerapie (Tab. 5). Priemerná kumulatívna dávka za jeden cyklus PUVA bola 177,63 J/cm², priemerný počet žiarení bol 43,4, a priemerná dĺžka svetloliečby bola 37,8 týždňa. U 5 pacientov s fotochemoterapiou, ktorí dosiahli remisiu, bola priemerná dávka za cyklus svetloliečby 218,96 J/cm². Z toho remisia trvajúca 24 mesiacov a viac bola dosiahnutá u 4/5, tj. u 80 % pacientov. Pacienti, u ktorých bol dosiahnutý parciálny efekt, mali priemernú dávku za cyklus svetloliečby 178,3 J/cm². Pacienti s žiadnym efektom svetloliečby mali kumulatívnu dávku za cyklus svetloliečby 107 J/cm².

Bola sledovaná účinnosť fototerapie v závislosti na štádiu LS, ktorom bola zahájená (Tab. 6). V prvom cykle bola PUv dosiahnutá remisia u 75 % pacientov v zápalovom štádiu, 25 % pacientov v štádiu sklerotickom. Parciálne zlepšenie bolo dosiahnuté u 25 % pacientov v zápalovom štádiu, u 62,5 % acientov s LS v sklerotickom štádiu. Bez efektu bola fototerapia u 100 % pacientov v štádiu atrofickom a 12,5 % pacientov v štádiu sklerotickom. Pri opakovaní cyklu PUVA zlepšenie sklerotizácie bolo pozorované u 2 pacientiek, 1x pri vzplanutí ochorenia po druhom cykle fototochemoterapie nebol pozorovaný žiaden efekt – 1 pacientka mala rozsiahlu veľkoložiskovú sklerodermiu na DKK takmer v celom rozsahu predkolení a bruchu s nemožnosťou riasiť kožu ani po 43 žiareniach.

Priemerná kumulatívna dávka za cyklus UVA1 je 221,4 J/cm² (Tab. 7), priemerná dĺžka fototerapie bola 18,7 týždňa a priemerný počet žiarení bol 27,6. U 6 pacientov s fototerapiou UVA1, ktorí dosiahli remisiu, bola priemerná dávka za cyklus svetloliečby 248,23 J/cm². Pacienti, u ktorých bol dosiahnutý parciálny efekt, mali priemernú dávku za cyklus svetloliečby 240,1 J/cm². Pacientka s nulovým efektom svetloliečby mala kumulatívnu dávku za cyklus svetloliečby 16,2 J/cm². U LD UVA1 bola remisia (Tab. 8) v prvom cykle navodená u 75 % pacientov v zápalovom štádiu LS, u 18,18 % z pacientov so sklerotizáciou a u 50 % pacientov s atrofizáciou. Remisia trvajúca 2 roky a viac bola dosiahnutá u 3 pacientov zo 6, tj. 50 %. Parciálny efekt svetloliečby bol dosiahnutý u 72,7 % pacientov v sklerotic-



Obr. 1 Distribúcia jednotlivých ložisk na trupe:

Tab. 8 Efekt I. cyklu svetloliečby LD UVA1 podľa štádia, v ktorom bola svetloliečba zahájená

	Remisia (%)	Parciálny efekt (%)	Žiaden efekt (%)
zápalové	75	25	
sklerotické	18,18	72,72	9,09
atrofické	50	50	

kom štádiu, u 25 % pacientov v zápalovom štádiu a u 50 % pacientov s atrofizáciou. U 1 pacientky v sklerotickom štádiu nebol dosiahnutý efekt svetloliečby. U 3 pacientiek (2 v sklerotickom a 1 atrofickom štádiu) bola UVA1 použitá v dvoch cykloch, v druhom cykle fototerapie, pri dôslednom dodržovaní doporučeného režimu, bolo pozorované zmiernenie fibrotizácie i atrofizácie u všetkých 3 pacientiek.

Svetloliečba UVB úzky pruh bola zahájená u 1 pacientky so zápalovým štádiom LS, trvala 28 týždňov, celkom 62 žiarení a kumulatívna dávka bola 53,65 J/cm^2. Dôvodom k ukončeniu bola remisia ochorenia s navodením hyperpigmentácie, ktorá pretrvávala od ukončenia fototerapie po dobu 2 mesiacov, následne došlo k oživeniu erytému na ložisku chrbta a bola zahájená svetloliečba UVA1.

UVB 311 bolo zahájené v zápalovom štádiu LS a fototerapiou bola navodená remisia. Parametre svetloliečby UVB úzkym pruhom – viz vyššie.

U svetloliečby boli sledované i komplikácie či nežiadúce účinky. Na začiatku fotochemoterapie sa vyskytli u 5 pacientiek vstupné erytémy, vyžadujúce dočasné prerušenie liečby. Tieto viedli ku zníženiu úvodnej dávky z 0,5 na 0,2 J/cm^2, po ktorej došlo k minimalizácii rozsahu erytému. Takisto bolo v úvode liečby užívanie metoxypsoralenu sprevádzané dyspepsiou, po opakovanom poučení pacientov táto intolerancia ustúpila. V priebehu fototerapie PUVA sa vyskytli opakovane fototoxické exantémy u 2 pacientiek v dôsledku užívania lieku s fotosenzibilizačným potenciálom (fenofibrát, atorvastatin, alprazolam) z internej alebo psychiatrickej indikácie. U jednej z nich bol fototoxický exantém dôvodom k ukončeniu svetloliečby. Z ďalších nežiadúcich účinkov došlo u jednej pacientky k rozvoji PUVA hypertrichózy. U jednej pacientky sa rozvinula tepelná urticaria. Iritácia sklerotizovaného ložiska – pálenie, erytém a edematózne presiaknutie s deskvamáciou sa objavilo u 2 pacientiek, a tiež bolo dôvodom k prerušeniu svetloliečby.

V priebehu svetloliečby LD UVA1 bol u dvoch pacientiek udávaný pruritus kože, ktorý ustúpil po emolienciách, 1x mierne oživenie atopického ekzému. V priebehu fototerapie UVB 311 nm bol pacientkou tiež udávaný pruritus, ktorý ustúpil po emolienciách.

DISKUSIA

U lokalizovanej sklerodermie neznámym vyvolávajúcim faktorom dochádza k poškodeniu cievnej steny, endoteliálne bunky produkujú cytokíny, ktoré indukujú tvorbu adhezívnych molekúl, vedú k aktivácii trombocytov so sekréciou PDGF – platelet derived growth factor (rastový doštičkový faktor) a k infiltrácii koria zápalovými bunkami s produkciou prozápalových cytokínov a interleukínov ako TGF beta – transforming growth factor beta (rastový transformujúci faktor beta), IL-2, IL-4, IL-6 (interleukín 2, 4, 6). Tak do intersticia priťahujú fibroblasty a aktivujú ich, čo vedie nadprodukcií extracelulárnej matrix – kolagénu, fibronektínu a glykosaminoglykanov, jej zníženej degradácii a vzniku fibrotizácie.[17]

Pre liečbu lokalizovanej sklerodermie sa používa UVA1 (často využívaná hlavne v Nemecku), nedostatok zdrojov svetla s týmto spektrom viedol k hľadaniu a vy-

Obr. 2 Pacientka č. 3 s lineárnou sklerodermiou po 2. cykle PUVA fotochemoterapie s parciálnym efektom

užívaniu iných spektier ako širokospektré UVA, UVB 311 aj PUVA. V roku 1994 Martina Kerscher prvá publikovala prípad 2 pacientov, u ktorých zlyhala konvenčná terapia a bathPUVA sa ukázala jako úspešná – po 15 týždňoch a celkom 30 sedeniach došlo k normalizácii elasticity kože a pri histologickom vyšetrení bola koža bez známok sklerotizácie.[18] O rok neskôr opäť tá istá autorka použila nízkodávkovú UVA1 fototerapiu (400–340 nm) na liečbu 10 pacientov s veľkým rozsahom lokalizovanej sklerodermie po dobu 6 týždňov, 24 sedeniami v dávke 20 J/cm^2 s porovnateľným efektom ako PUVA.[24] A nakoniec v roku 1997 bola na liečbu LS použitá vysokodávková UVA1.[29]

Aj keď presný mechanizmus fototerapie nie je objasnený, ukázalo sa, že svetloliečba ovplyvňuje celú radu procesov na úrovni molekulárnej a v konečnom dôsledku aj bunkovej. (P)UVA generuje reaktívne kyslíkové produkty – singletový kyslík, superoxidové anióny a hydroxylové radikály, ktoré vedú k peroxidácií lipidov, štrukturálnej a funkčnej modifikácií membrán – a tak k ich zvýšenej priepustnosti, inaktivácií bunkových enzýmov a transportných proteínov. Navyše singletový kyslík je schopný otvárať mitochondriálne megakanály a uvoľnuje apoptotický iniciačný faktor a cytochrom C, čo vedie k poškodeniu DNA.[3] UVA1 pôsobí najmä produkciou singletového kyslíka, čím indukuje skorú, na proteosyntéze nezávislú apoptózu, alternatívnou aktiváciou systému FAS/FAS ligand.[3] Dlhovlnné UVA pravdepodobne cez pokles antioxidantov a zasiahnutím cesty C kináz[3] a zvyšením hladiny INF gamma zvyšuje produkciu matrix metaloproteináz.[12] Simultánne dochádza k produkcií IL-1 a IL-6 , čo vedie k produkcii mRNA a proteínu intersticiálnej kolagenázy.[3] UVA1[12] i PUVA[3] ovplyvnením fibroblastov (zdravých i fibroblastov SSc) znižuje syntézu kolagénu I a III (PUVA má vplyv na IL1, ďalej i na TNF-alfa a beta, ktoré sa podieľajú na vzniku a udržovaní sklerodermie.[18, 19, 30] UVA1 prostredníctvom IL 6 vedie tiež k zníženej produkcii glykosaminoglykanov.[12] Taktiež redukuje hladiny cathepsínu G, ktorý desintegruje kolagén I a iné zložky extracelulárnej matrix ako laminín, fibronektín a pro-

Obr. 3 Ložisková sklerodermia na nohe pacientky č. 20 pred fototerapiou UVA1

Obr. 4 Ložisková sklerodermia u pacientky č. 20 po fototerapii UVA1 – hyperpigmentová ložiska s atrofizáciou

teoglykany.[31] U fibroblastov vystavených pôsobeniu PUVA dochádza k inhibícii replikácie DNA, poškodeniu DNA, zastaveniu bunkového cyklu, prechádza z fázy mitoticky aktívnej bunky do postmitotického štádia,[32] čím je redukovaná tvorba kolagénu. Znížením aktivity prolylhydroxyláz, enzýmov stabilizujúcich štruktúru kolagénu, vedie k destabilizácii vazieb medzi kolagénovými vláknami. K rozrušovaniu medzibunkovej hmoty prispieva aj prostredníctvom zvýšenej syntézy MMP (matrix metaloproteináz), a to zvýšením produkcie IL-alfa, IL-beta a kyslíkových radikálov, alebo prostredníctvom aktivovanej signálnej molekuly Smad7, dochádza tak k bloku génovej expresie TGF-beta, fibrogenetického proteínu, ktorý zvyšuje tvorbu kolagénu, inhibuje MMP a stimuluje inhibítory.[18, 19, 32] Po požití, či lokálnom ošetrení psoralénom s následnou expozíciou UVA žiareniu dochádza k elevácií hladiny TGF-beta a TNF-alfa v krvi a tak je suprimovaná syntéza prokolagénu u lokalizovanej i systémovej sklerodermie.[19, 33] UVA1 pôsobí protizápalovo – znižuje hladiny ľudských beta defensinov 1 a 3, ktoré sa nachádzajú v zvýšenej hladine u kože postihnutej zápalom,[28] indukuje apoptózu T-lymfocytov [3] a Langerhansových buniek.[12] Po PUVA dochádza k poklesu hladiny CD3+ a CD4+ lymfocytov v tkanive,[19] ďalej je inhibovaná expresiu cyklooxygenáz, čím sa znižuje produkcia prostagladínu E2[34] a tak tiež pôsobí protizápalovo. V patogenéze sklerodermie zohrávajú úlohu adhezívne molekuly ako sú VCAM – vascular cellular adhesion molecule (vaskulárna adhezívna molekula), VEGF – vascular endothelial growth factor (rastový faktor pre cievny endotel), ICAM – intercellular adhesion molecule (adhezívna mezibunková molekula). Podľa Usmaniho došlo po ožiarení PUVA k signifikantne významnému poklesu ($p = 0,059$) hladiny VCAM u 10 z celkom 13 pacientov. Podľa toho istého autora došlo tiež k poklesu hladiny hladiny VEGF u pacientov s morfeou pred a po ožiarení, avšak táto zmena nebola signifikantne významná ($p = 0,063$), doterajšie výsledky pre tento istý faktor u systémovej sklerodermie sú sporné.[20, 35] PUVA a UVA1 teda zasahuje pozitívne na všetkých stupňoch patogenézy LS – znižuje hladinu adhezívnych molekúl, cytokínov a inaktivuje fibroblasty, čím pôsobí protizápalovo a zabraňuje nadmernej tvorbe kolagénu, na druhej strane aktivuje MMP a pôsobí fibrinolyticky.

Pri použití UVA1 na liečbu LS sú používané rôzne režimy – rozlišujeme nízky LD režim (low dose) – 10–20 J/cm^2, kumulatívna dávka – CD (cumulative dose) – do 300 J/cm^2, stredný MD režim (medium dose) –30–50 J/cm^2, CD do 975 J/cm^2, a vysokodávkový HD (high dose) režim UVA1 – až 90–130 J/ cm^2, CD 1840 J/cm^2. Rozdielna efektivita jednotlivých režimov UVA1 je kontroverzná, nekontrolované štúdie ukázali väčší potenciál stredne a vysokodávkovej UVA1, výsledky kontrolovaných štúdií nie sú pri porovnaní efektu LD a HD UVA1 až také presvedčivé.[34] Aj napriek extrémnym dávkam a časovej náročnosti vysokodávkovej UVA1 nedochádza u všetkých pacientov k úplnému vyhojeniu lézií.[16] Ďalšou používanou svetloliečbou pre LS býva PUVA. Podľa štúdií je jej efektivita porovnateľná s UVA1. Takže cieľovým bodom svetloliečby lokalizovanej sklerodermie je v sklerotickom štádiu skôr ako normalizácia elasticity kože navodenie zmäkčenia a v zápalovom štádiu ústup erytému s navodením hyperpigmentácie. Preto vhodný pacient indikovaný na zahájenie svetloliečby je pacient s limitovaným rozsahom a povrchovým postihnutím. Pokiaľ ide o pacienta, u ktorého zasahuje LS do subkutánneho tkaniva, fascie, svalov a má funkčné postihnutie končatiny, v prípade nedostatočného efektu svetloliečby je vhodné použiť systémovú liečbu – kortikoidy, metotrexát alebo mykofenolát mofetil. Toto tvrdenie je v súlade aj so súborom našich pacientov, u ktorých takmer vo všetkých prípadoch, pokiaľ pacienti spolupracovali, bolo dosiahnuté zlepšenie, či už úplné vyhojenie, alebo redukcia rozsahu sklerodermie. Efekt po LD UVA1 i po PUVA bol porovnateľný. Remisia či zmiernenie sklerotizácie bolo dosiahnuté v 95 % u LD UVA1: 81,25 % u pacientov s PUVA. Lepší efekt svetloliečby LD UVA1 bol pozorovaný u pacientov so zápalovým štádiom (remisia u 3 zo 4 pacientov, 75 %), zakiaľ čo remisia pacientov v sklerotickom štádiu bola dosiahnutá len u 2 z 11 (18,18 %). U PUVY bola remisia dosiahnutá tiež u 3 zo 4 (75 %) pacientov v zápalovom štádiu, a len u 25 % pacientov v sklerotickom štádiu. Čo potvrdzuje doporučenie zahájiť svetloliečbu čo najskôr a v zápalovom štádiu. Svetloliečba je teda efektívna i u rozsiahlych generalizovaných variant LS a nutnosť zahájenia systémovej terapie nastala v dôsledku nedostatočného efektu len u 2 pacientiek – po PUVA bola voľba metotrexát s prednisonom a po LD UVA1 chlorochin. Odporúčaný počet žiarení sa pred rokmi pohyboval v počte do 20–30, ale zlepšenie kožného nálezu je popisované i po dlhšej aplikácii, preto sa niektorí autori prikláňajú k predĺženiu fototerapie. Podľa posledných doporučení pre liečbu LS z roku 2013 je doporučovaná liečba pre jeden cyklus s energiami UVA1 na úrovni medium dose, tj. 60 J/cm^2 – 5x týždenne, do celkom 40 žiarení.[22] V našom súbore v prípade LD UVA1 bol priemerný počet žiarení u pacientov, ktorí dosiahli remisiu pri použití UVA1 32,83, u pacientov s parciálnym efektom 27,91, v súbore s PUVA u pacientov s remisiou 47,5 a u pacientov s parciálnym efektom 44,37 žiarení. Toto naznačuje, že na dosiahnutie lepšieho efektu v oboch prípadoch sú lepšie cykly svetloliečby s väčším počtom žiarení. Pacienti s PUVA mali priemerne väčší počet žiarení (traja pacienti s rozsiahlou veľkoložiskovou LS mali 88, 88 a 73 žiarení, takto extrémne dlhé cykly boli použité zpočiatku u prvých pacientov liečených PUVA, kedy ešte neboli dostatočné doporučenia na liečbu LS fototerapiou) u ostatných pacientov neboli počty žiarení tak extrémne. Aj keď tak vysoké dávky nie sú doporučované, u týchto pacientov boli dosiahnuté najdlhšie trvajúce remisie.

Aj po ukončení svetloliečby je potrebné pacienta sledovať, pretože aj keď u pacientov s PUVA terapiou bola pozorovaná i dlhodobá remisia, boli popísané i vzplanutia ochorenia po niekoľkých mesiacoch. Po UVA1 publikácie udávajú exacerbácie priemerne 26 mesiacov od ukončenia svetloliečby. U našich pacientov s LD UVA1 bola dĺžka remisie dlhšia ako 24 mesiacov u 3 zo 6 pacientov, tj. 50 %, u pacientov s remisiou liečených fotochemoterapiou bola remisia dlhšia ako 2 roky navodená u 80 % (tj. 4 z 5 pa-

cientov), u UVB 311 nm trvala remisia 2 mesiace. Dĺžka remisie u našich pacientov s PUVA terapiou je takmer o polovicu vyššia, nedá sa vylúčiť priaznivý efekt vyššej kumulatívnej dávky i s vyšším rizikom nežiadúcich účinkov. Keď ale porovnáme dĺžku svetloliečby, efekt a prítomnosť nežiadúcich účinkov, je dosiahnutá porovnatelná efektivita u našich pacientov s menším počtom žiarení a menšou časovou záťažou, menším počtom nežiadúcich účinkov v súbore pacientov s LD UVA1. Výhodou v prípade PUVA je dobrá dostupnosť kabín alebo panelov so zdrojom UVA. Nevýhodou je v súčasnosti zlá dostupnosť psoralenov tak v perorálnej, ako aj v externej forme. Nezanedbateľné sú nežiadúce účinky spojené s jeho užívaním. V priebehu PUVA bol veľký výskyt vstupných erytémov. Podieľala sa na ňom kombinácia nízkeho fototypu pacientov (I–II), i vysoká vstupná dávka 0,5 J/cm^2, pri ktorej bolo účelom dosiahnuť erytém, lebo minimálna fototoxická dávka je želaný jav sprevádzajúci PUVA. Vzhľadom k veľkému rozsahu erytémov bola vstupná dávka pre všetkých pacientov znížená a pri 0,2 J/cm^2 bol vstupný erytém obmedzený. A aj keď samotná fotosenzitivita u pacientov s LS nie je popisovaná, býva u nich častá prítomnosť autoprotilátok z triedy ANA a anti SS-A, ktoré sú s fotosenzitivitou a mimo iné aj závažnejším priebehom asociované.[36, 37, 38] Podľa rôznych autorov sa pozitivita ANA protilátok pohybuje medzi 20–80 %,[1] u pacientov s lineárnou sklerodermiou až viac ako vo 2/3.[1] Aj napriek ANA pozitivite, nie je dôvod svetloliečbu nezahajovať, a tiež nebývajú popisované komplikácie spojené s fotosenzitivitou.[12]

Hoci je možné použiť pri fototerapii LS obe spektrá, UVA i UVB, vzhľadom na dlhšie vlnové dĺžky (320-400 nm), a tým na hlbší prienik žiarenia do tkaniva zdá byť lepšou voľbou UVA. Aj keď dĺžka remisie u našej pacientky liečenej UVB 311 trvala len 2 mesiace, výhodou UVB 311 je širšia dostupnosť zdrojov s touto vlnovou dĺžkou a menšia časová náročnosť jednotlivých sedení, i preto by svetloliečba i v spektre UVB úzky pruh nemala byť u lokalizovanej sklerodermie s povrchovým postihnutím predovšetkým v zápalovom štádiu vynechaná z terapeutických možností. Obe liečebné modality – UVA1 i UVB 311 nm umožňujú terapiu pacientov v období s obmedzenou dostupnosťou 8-methoxypsoralenu.

ZÁVER

Liečba kože postihnutej sklerotizáciou (nie len LS či SSc) je zložitá a pre lekára je stále výzvou. Fototerapia, resp. fotochemoterapia sa stáva bežnou súčasťou liečby lokalizovanej sklerodermie. preto správne indikovaná svetloliečba, v porovnaní s inými terapeutickými možnosťami, u ktorých sú potenciálne život ohrozujúce komplikácie, predstavuje účinné rozšírenie terapeutických možností, pri minimálnych nežiadúcich účinkoch. Naše desaťročné skúsenosti s touto formou liečby sú pozitívne, u väčšiny pacientov došlo k zastaveniu progresie ochorenia, čiastočnému alebo úplnému zmäknutiu a preblednutiu ložisiek, ako výsledný efekt bola niekedy pozorovaná pozápalová pigmentácia. Takisto ako bolo pozorované u iných autorov, fototerapia mala výborný protizápalový účinok hlavne v prvom štádiu kedy dochádza k úplnej regresií ložisiek, ale v štádiu sklerotickom je aj čiastočná úprava elasticity kože považovaná za úspech. Pri rešpektovaní kontraindikácií a individualizácii liečebného režimu je pacientmi dobre tolerovaná. Ale aj po navodení remisie je nutné pacientov ďalej sledovať a v prípade recidívy znova terapeuticky zasiahnuť.

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

Literatúra

1. **FETT, N., WERTH, VP.** *Update on morphea : Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis.* J Am Acad Dermatol, 2011, 64, p. 217–228.
2. **ŠTORK, J.** *Sklerodermie*. 1. vyd, Praha : Galén, 1996, s. 66–83.
3. **BREUKMANN, F., GAMBICHLER, T., ALTMEYER, P., et al.** *UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based rewiew.* BMC Dermatology, 2004, 4, 11, p. 1–14.
4. **EISENDLE, K., GRAMBNER, T., ZELGER, B.** *Morphoea: a manifestation of infection with Borrelia species?* Br J Dermatol, 2007, 157, p. 1189–119.
5. **HERCOGOVÁ, J., DOBRÁ, N., VAŇOUSOVÁ, D.** *Lymeská borelióza.* Čes.-slov. Derm, 80, 2005, 6, s. 309–320.
6. **WEIDE, B., WALZ, T., GARBE, C.** *Is morphoea caused by Borrelia burgdorferi? A review.* Br J Dermatol, 2000, 142, p. 636–644.
7. **HERRMANN, T., GUNTHER, C., CSERE, P.** *Localized morphea – a rare but significant secondary complication following breast cancer radiotherapy*. Strahlentherapie und onkologie, 2009, 185, p. 603–607.
8. **CHEAH, NLC., WONG, DWY., CHETIYAWARDANA, AD.** *Radiation-induced morphea of the breast: a case report*. J Med Case Reports, 2008, 2, p. 136.
9. **BELL, HK., POSTON, GJ., VORA, J.** *Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome.* Br J Dermatol, 2005, 52, p. 71–75.
10. **CIOLKIEWICZ, M., DORMYSLAWSKA, I., CIOLKIEWICZ, A., et al.** *Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma like syndromes and neoplastic disease*. Polskie archiwum medycyny wewnetrznej, 2008, 118 , p. 119–125.
11. **LEANDRO, M.J., ALSENBERG, D.** *Rheumatic diseases and malignancy is there an association?* Scand J Rheumatol,2001, 30, p. 185–188.
12. **FETT, N., WERTH, VP.** *Update on morphea : Part II. Outcome measures and treatment*. J Am Acad Dermatol, 2011, 64, p. 231–242.
13. **SATO, S., FUJIMOTO, M., IHN, H.** *Clinical characteristics associateed with antihistne antibodies with localized scleroderma*. J Am Acad Dermatol, 1994, 31, p. 567– 571.
14. **DRAKE, LA., DINEHART, SM., FARMER, ER., et al.** *Guidelines of care for scleroderma and scleroderdermoid disorders*. J Am Acad Dermatol, 1996, 35, p. 609–614.
15. **KROFT, EBM., CREEMERS, MCV., VAN DEN HOOGEN, FHJ., et al.** *Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localised scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study*. Br J Dermatol, 160, p. 1075–1082.
16. **ZWISCHENBERGER, BA., JACOBE, HT.** *A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm*. J Am Acad Dermatol, 2011, 65, p. 925–941.
17. **HERTL, M.** *Autoimune diseases of the skin, patogenesis, diagnosis, management*. 2nd ed, 2005, Wien : Springer Wien New York, p. 133–163.
18. **KITAMURA, Y., NAMIKAWA, H., HAYASHI, S., et al.** *Effects of UVA irradiation following treatment with 8- methoxypsoralen on type I and type III collagen synthesis in normal and scleroderma fibroblast cultures.* Arch Dermatol Res, 2009, 301 p. 507–513.
19. **USMANI, N., MURPHY, A., VEALE, D., et al.** *Photochemotherapy for localized morphoea: effect on clinical and molecular markers.* Clin Exp Dermatol, 2008, 33, p. 698–704.
20. **USMANI, N., MURPHY, D., VEALE, D., et al.** *Photochemotherapy for systemic sclerosis: effect on clinical and molecular markers.* Clin Exp Dermatol, 2009, 35, p.608–613.
21. **BRENNER, M., HERZIGER, T., BERKING, C., et al.** *Phototerapy and photochemotherapy for sclerotic skin diseases.* Photodermatol Photoimunol Photomed, 2005, 21, p.157–165.
22. **GAMBICHLER, T., TERRAS, S., KREUTER, A.** *Treatment regiments, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: Facts and controversies*, Clinics in Dermatol, 2013, 31, p 438–454.
23. **KERSCHER, M., VOLKENANDT, M., MEURER, M.** *Treatment of localised scleroderma with PUVA bath photochemotherapy*. Lancet, 1994, 343, p. 1233.
24. **KERSCHER, M., DIRCHKA, T., VOLKENANDT, M.** *Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy*. Lancet, 1995, 346, p. 1166.
25. **KREUTER, A., GAMBICHLER, AVERMAETE, A., et al.** *Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: Results of a preliminary study*. J Am Acad Dermatol, 2002, 46, p. 251–255.
26. **KREUTER, A., HYUN, J., STUCKER, M., et el.** *A randomised controlled study of low-dose UVA1,*

medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in treatment of localized scleroderma. J Am Acad Dermatol, 2006, 54, p. 440–447.

27. **KREUTER, A., HYUN, J., SKRYGAN, M., et al.** *Ultraviolet A1 phototherapy decreases inhibitory SMAD7 gene expression in localized scleroderma.* Arch Dermatol Res, 2006, 298, p. 265–272.

28. **KREUTER, A., HYUN, J., SKRYGAN, M., et al.** *Ultraviolet A1-induced downregulation of human beta-defensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlates with clinical improvement in localized scleroderma.* Br J Dermatol, 2006, 155, p. 600–607.

29. **STEGE, H., BERNEBURG, M., HUMKE, S., et al.** *High-dose UVA1 radiation therapy for localised scleroderma.* J Am Acad Dermatol, 1997, 38, p. 21–26.

30. **DUNCAN, MR., BERMAN, B.** *Differential regulation of collagen, glycosaminoglycan, fibronectin and collagenase activity production in cultured human adult dermal fibroblasts by interleukin 1 alpha and beta and tumor necrosis factor-alpha and beta.* J Invest Dermatol, 1989, 92, p. 699–706.

31. **BREUKMANN, F., VON KOBYLETZKI, G., AVERMAETE, A., et al.** *Modulation of catepsin G expresion in severe atopic dermatitis following medium-dose UVA1 phototherapy*, BMC Dermatol, 2002, 2, p. 12.

32. **WLASCHEK, M., HOMMEL, C., WENK, J., et al.** *Isolation and identification of psoralen plus ultraviolet A (PUVA) – induced genes in human dermal fibroblasts by polymerase chain reaction – based subtractive hybridization.* J Invest Dermatol, 2000, 115, 5, p. 909–913.

33. **KAHARI, V., CHEN, YQ., SU, MW. et al.** *Tumor necrosis factor alpha and interferon gamma suppress the activation of human type I collagen gene expression by transforming growth factor beta.* J Clin Invest, 1990, 86, p. 1489–1495.

34. **UCHIYAMA, M., OKUBO, Y., KAWASHIMA, H., et al.** *Case of localized scleroderma successfully treated with bath psoralen and ultraviolet therapy.* J Dermatol, 2010, 37, p. 75–80.

35. **CHOI, JJ., CHO ML., et al.** *Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis.* J Rheumatol, 2003, 30, p. 1529–1533.

36. **ARKACHAISRI, T., FERTIG, N., PINO, S.** *Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood – and adult – onset linear scleroderma. A single center study.* J Rheum, 2008, 35, p. 2439–2444.

37. **FALANGA, V., MEDSGER, TS., REICHLIN, M.** *Antinuclear and anti-single-stranded DNA antibodies in morphea and generalised morphea*, Arch Dermatol, 1987, 123, p. 350–353.

38. **RUFFATI, A., PESERICO, A., RONDINONE, R., et al.** *Prevalence and characteristics of anti-single-stranded DNA antibodies in localised scleroderma. Comparison with systemic lupus erythematosus.* Arch Dermatol, 1991, 127, p. 1180–1183.

MUDr. Veronika Ďurčanská, doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., MUDr. Simona Zgažarová, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
e-mail. veronika durcanska@fnusa.cz
Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice U sv. Anny, I. dermatovenerologická klinika

Inzerce A151001715

Reference: 1) SPC Zineryt®, Astellas Pharma s.r.o., 2014

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ZINERYT®
SLOŽENÍ: Erythromycinum 40 mg, Zinci acetas dihydricus 12 mg v 1 ml roztoku připraveného k použití. LÉKOVÁ FORMA: Kožní roztok (prášek a rozpouštědlo pro přípravu roztoku). INDIKACE: Místní léčba všech forem akné. DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB UŽÍVÁNÍ: ZINERYT® se aplikuje 2x denně na ložiska či postiženou pokožku obvykle po dobu 10 – 12 týdnů, volně na celou pokožku obličeje nebo jiná postižená místa, nejenom na samotné léze, aby byla pokryta celá plocha. Aplikuje se potíráním pokožky aplikátorem za mírného tlaku. KONTRAINDIKACE: Přípravek je kontraindikován u jedinců přecitlivělých na erytromycin nebo jiná antibiotika ze skupiny makrolidových ATB nebo na pomocné látky. SPECIÁLNÍ UPOZORNĚNÍ: Přípravek je určen pouze pro lokální léčbu kůže a neměl by přijít do styku s okem, sliznicí nosu a úst. INTERAKCE: Dosud nebyly zaznamenány. Může se vyvinout zkřížená rezistence na jiná antibiotika ze skupiny makrolidů a linkomycinem nebo klindamycinem. TĚHOTENSTVÍ LAKTACE: Zineryt® nemá být během těhotenství užíván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu právě erytromycinem. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY: Pruritus, erytém, podráždění kůže, pálení kůže, suchá kůže, šupinatění kůže. Tyto nežádoucí příznaky jsou přechodné a klinicky málo významné. UCHOVÁNÍ: Přípravek se skladuje při teplotě 15 – 25 °C. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ: Přípravek v originálním balení uchovávejte při teplotě do 25 C. Použitelnost čerstvě připravěného roztoku je 7 týdnů. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: Astellas Pharma s.r.o., Sokolovská 100/94, 186 00 Praha 8, Česká republika. ČÍSLO REGISTRACE: 46/202/89-C.POSLEDNÍ REVIZE TEXTU: 11. 6. 2014. ZPŮSOB VÝDEJE A HRAZENÍ: Výdej je vázán na lékařský předpis nebo specializaci a je částečně hrazen z prostředků veřejného ZP. Úplný souhrn údajů o přípravku lze získat na vyžádání na adrese: Astellas Pharma s.r.o., Sokolovská100/94, Praha 8. POZNÁMKA: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si úplnou informaci o přípravku.

Tuhé podkožní uzly nejasné etiologie

Sečníková Z. | **Zelenková D., Jůzlová K., Hercogová J.**

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 3, s. 180–183

SOUHRN

Kazuistika popisuje případ devítileté pacientky s podkožními kalcifikacemi na dolních končetinách nejasného původu. Shrnuje diagnostický algoritmus, diferenciálnědiagnostickou rozvahu a možnosti léčby podkožních kalcifikací s přihlédnutím k příčině jejich vzniku.

KLÍČOVÁ SLOVA

podkožní kalcifikace • diagnostika • léčba

SUMMARY

Secnikova, Z., Zelenkova, D., Juzlova, K., Hercogova, J. Solid subcutaneous nodules unknown origin

Case report describes a nine-year old patient with idiophatic subcutaneous calcifications on lower extremities. It summarizes the diagnostic algorithm, differential diagnostic and treatment options with regards to the etiology of their formation.

KEY WORDS

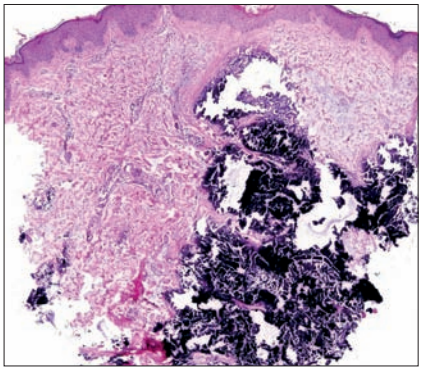
subcutaneous calcifications • diagnostic algorithm • therapy

POPIS PŘÍPADU

Devítiletá pacientka se dostavila na naše pracoviště v 01/2015 pro palpačně bolestivý solitární podkožní uzel ventrálně na levém bérci. Pacientka se dosud s ničím neléčila, pro nižší vzrůst byla přechodně sledována na endokrinologii, kde po normalizaci růstu byla dispenzarizace ukončena. Neprodělala žádné závažnější infekční onemocnění, operaci ani úraz. Nespecifické zatuhnutí na levém bérci, které bylo diagnostiky uzavřeno jako hypertrofická jizva ventrálně, si rodiče všimli již v 11/2013. Z vlastní iniciativy rodičů byla zahájená rehabilitace ve formě 15 aplikací léčby ultrazvukem, které byly prakticky bez efektu.

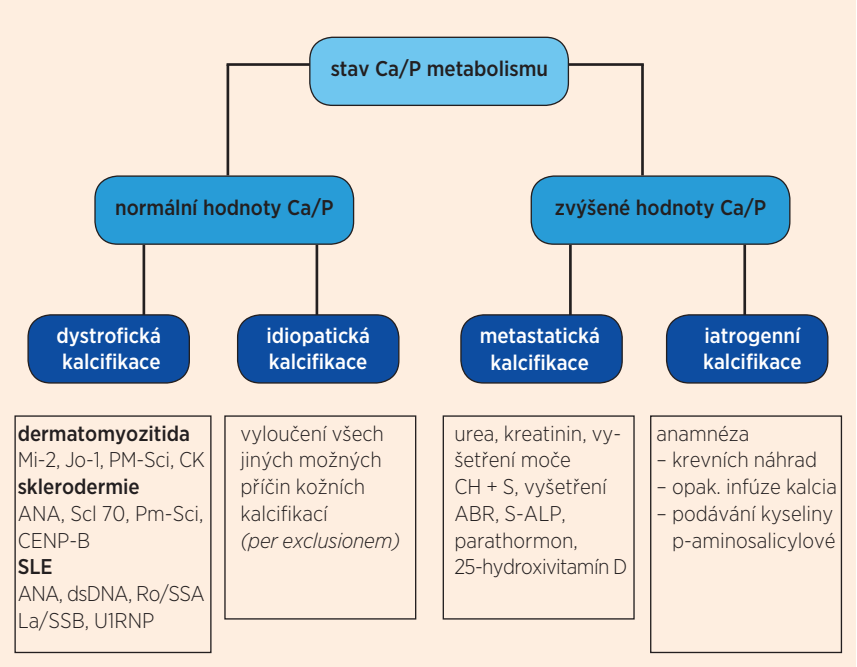
Po klinickém vyšetření pacientky na našem pracovišti byl kromě uzlu na bérci palpačně detekovaný další větší uzel na laterální straně levého kolene. V obou případech byly uzly ostře ohraničené, nepohyblivé vůči spodině, velikosti 1krát 1 cm a 2krát 2 cm, kůže v místě nodulů byla bez zánětlivých změn, kožní kryt nebyl porušen. Indikovali jsme ultrazvukové vyšetření měkkých tkání, rtg vyšetření a provedli biopsii z uzlu na levém bérci. Sonografické i rtg vyšetření odhalilo homogenní, sytě denzní kalcifikační stíny vřetenovitého tvaru (Obr. 1). V histopatologickém vyšetření byla popsána intaktní epidermis s fokální parakeratózou, v koriu nalezena depozita kalcia, k jejichž etiologii se podle patologa nebylo možné vyjádřit (Obr. 2). Biopsie byla dále komplikována spontánní evakuací křídovité hmoty z mís-

Obr. 1 Rtg snímek s nálezem vřetenovitých kalcifikací na levém bérci a periartikulárně v oblasti levého kolene
(Poskytnuto se souhlasem MUDr. J. Laštíka, Radiodiagnostická klinika Nemocnice Na Bulovce)



Obr. 2 Histopatologický preparát s nálezem depozit kalcia v koriu (HE)
(Poskytnuto se souhlasem doc. MUDr. D. Kacerovské, Ph.D., Bioptická laboratoř Plzeň)

Obr. 3 Nález po biopsii komplikované spontánní evakuací křídovité hmoty z rány a lokálním zánětem



Obr. 4 **Diferenciálnědiagnostický algoritmus kožních kalcifikací s doporučením laboratorních vyšetření**
Podle J Am Acad Dermatol, 2011, 65, p. 1–12

ta odběru vzorku a dlouhodobým hojením se vznikem flegmóny (Obr. 3). Pacientka byla následně vyšetřena na dětské endokrinologii FN Motol, kde byly provedeny kompletní laboratorní odběry k vyloučení poruchy kalcium-fosfátového metabolismu a dalších endokrinopatií, včetně tyreopatie nebo poruchy příštítných tělísek. Všechna vyšetření byla v mezích normy. Pediatrem bylo doplněno laboratorní vyšetření se zaměřením na renální funkce, včetně ultrazvukového vyšetření ledvin, kde nebyla shledána žádná odchylka. Vyšetření autoprotilátek (včetně anti Jo-1 a anti Scl-70) bylo rovněž v mezích normy. Diferenciálnědiagnostickou rozvahou po vyloučení poruchy kalcium-fosfátového metabolismu, renální poruchy, autoimunitního onemocnění, traumatu nebo iatrogenní příčiny bylo onemocnění *per exclusionem* klasifikováno jako idiopatická kalcifikace. Pacientka byla ještě odeslána na revmatologické vyšetření, kde byla doporučena dlouhodobá dispenzarizace a na žádost pacientky i rodičů byla provedena chirurgická excize nodulu na levém bérci.

DISKUSE

Kožní kalcifikace lze charakterizovat jako depozita nerozpustných solí vápníku (ve formě uhličitanů nebo fosforečnanů) v kůži a podkoží. Poprvé byla kožní kalcinóza popsána Virchowem v roce 1855. Jedná se o poměrně vzácný jev, který může být součástí různých klinických jednotek nebo syndromů.[1] Kožní kalcinóza je většinou benigní onemocnění, kterého závažnost je přímo úměrná rozsahu postižení. Rozlišujeme kalcifikace lokalizované na jednu oblast a diseminované s rozsáhlejším postižením kůže a podkoží. Nejčastěji se kožní kalcifikace klasifikují do pěti skupin, přičemž nejdůležitějším určujícím faktorem jsou sérové koncentrace kalcia a fosfátů. V současnosti rozlišujeme kalcifikaci dystrofickou, metastatickou, iatrogenní, idiopatickou a do samostatné skupiny se někdy řadí kalcifylaxe.[2]

Dystrofická kalcifikace (DK) vzniká jako následek lokálního poškození tkání bez poruchy metabolismu vápníku a fosfátů. Je nejčastějším typem kalcifikace u dospělých i u dětí. Vzniká při alteraci podkoží (kolagen, elastická vlákna, tuková tkáň) například zánětem, poraněním, nádorem nebo infekcí, přičemž ektopická kalcifikovaná hmota je tvořena převážně hydroxyapatitem a amorfními solemi kalcia.[3] Patofyziologie tohoto procesu zůstává nejasná. Předpokládá se, že fosfáty vázané denaturovanými proteiny nekrotických buněk slouží jako jádro ektopické kalcifikace a zvýšené koncentrace mitochondriálního kalcia a fosfátů mohou vést ke krystalizaci a buněčné nekróze.[4] Nejtěžší forma

Tab. 1 Přehled nejčastějších onemocnění, u kterých se vyskytuje dystrofická kožní kalcifikace

Typ onemocnění	Nejčastější lokalizace kalcifikací	% pacientů s kalcifikacemi
dermatomyozitida	lokty, kolena, svalovina	20 dospělí, 24–70 dětí
sklerodermie (CREST syndrom)	konečky prstů, předloktí, lokty	25–40
lupus erythematodes	končetiny, hýždě, periartikulárně	33
porphyria cutanea tarda	hlava, krk, hřbety rukou	8
pankreatická panikulitida	dolní končetiny periartikulárně	chybí data
pseudoxanthoma elasticum	krk, axily, břicho, fossa poplitea, genitál	chybí data
Ehlersův-Danlosův syndrom	podkožní uzly (sferuly), periartikulárně	chybí data
Wernerův syndrom	šlachy, periartikulárně	velmi vzácně
pilomatrixom	hlava, krk, končetiny	75
tricholemální cysta	kalva	25
bazaliom	solární lokalizace	chybí data
st. p. intramuskulární injekci	hýždě, končetiny	chybí data

Tab. 2 Přehled nejčastějších příčin metastatické kalcifikace

Onemocnění	Patofyziologický mechanismus
chronické selhání ledvin	↓ schopnost odbourávat fosfor a ↓ syntéza vit. D v ledvinách → ↓ absorpce Ca ve střevě → aktivace PTH → ↑ kalcémie a fosfatémie
syndrom milk-alkali	nadměrný příjem potravy s obsahem kalcia, nadměrné užívání antacid → hyperkalcémie (kožní kalcifikace, nauzea, cefalea, polyurie)
hypervitaminóza D	nadměrná resorpce Ca a P ve střevě → hyperkalcémie a hyperkalciurie (kožní kalcifikace a nefrolitiáza)
nádorové onemocnění	přítomnost kostních metastáz může vést k paraneoplastické hyperkalcémii
sarkoidóza	granulomy mohou produkovat 1,25-vitamín D → hyperkalcémie

Tab. 3 Přehled terapeutických možností dystrofických a idiopatických kožních kalcifikací

Léčebná metoda (lék)	Komentář
warfarin	ojedinělé případy úspěšné léčby kalcifikací malého rozsahu, mechanismus fungování nejasný
bisfosfonáty	ovlivnění aktivity makrofágů, tvorby prozánětlivých cytokinů a metabolického obratu kalcia
minocyklin	tetracyklinové ATB schopné vázat kalcium, efekt popsán v léčbě kalcifikací u systémové sklerodermie
diltiazem	blokátor Ca kanálu, efekt popsán v léčbě kalcifikací u dermatomyozitidy
aluminium hydroxid	lék snižuje střevní absorpci fosfátu, popsáno změkčení kalcifikovaných podkožních uzlů u SLE
intravenózní imunoglobuliny	pravděpodobně protizánětlivý efekt léčiva popsaný v léčbě kalcifikací u CREST syndromu
intralezionální kortikosteroidy	efekt léčby velmi sporný, dosud popsaný u jednotlivých případů
extrakorporální rázová vlna	analgetický účinek metody při bolestivosti uzlů
chirurgická excize	metoda volby u idiopatické kalcifikace, zejména skrotálních uzlů, riziko rekurence kalcifikací
CO_2 laser	efekt popsán u pacientů se sklerodermií, riziko rekurence kalcifikací

onemocnění je označována jako calcinosis universalis s tvorbou tuhých pruhovitých kalcifikací s výrazným omezením hybnosti nemocného.[5] V histopatologickém barvení se depozita barví tmavě modře při barvení hematoxylin-eozinem (Obr. 2) a černě při barvení podle von Kossy.

DK může být asociována s celým spektrem nemocí pojivové tkáně, kožních nádorů nebo infekcí. Jednotlivé klinické jednotky jsou znázorněny v Tab. 1. V dětském věku je nejčastější příčinou kalcifikace kůže a podkoží juvenilní dermatomyozitita. Některé dřívější zdroje uvádí incidenci až u 70 % případů,[6] podle současných poznatků lze kalcifikace detekovat asi u 24 % pacientů. Tento pokles incidence kožních kalcifikací u pacientů s juvenilní dermatomyozitidou pravděpodobně souvisí s časnější diagnostikou a agresivnější léčbou základního onemocnění. Kalcifikace se objevují typicky po 2–3 letech trvání onemocnění, ačkoli asi ve 3 % případů se depozita vápníku mohou objevit v čase, kdy příznaky myozitidy ještě nejsou přítomny.[7] Zvápenatělé uzly se objevují typicky na končetinách a nad klouby, kde mohou ulcerovat a být značně bolestivé. Kontraktury v souvislosti s kalcifikacemi se objevují asi u 17–30 % pacientů s juvenilní dermatomyozitidou.

Metastatická kalcifikace (MK) vzniká jako následek poruchy kalcium-fosfátového metabolismu, která vede k precipitaci jejich nerozpustných solí v jinak zdravé kůži a podkoží. Ektopické kalcifikace se mohou vyskytovat v případě hyperkalcémie a/nebo hyperfosfatémie, když kalcium-fosfátový součin v plasmě překročí 5,6 $mmol^2/l^2$.[8] Depozita se typicky objevují v blízkosti kloubů, přičemž jejich velikost koreluje zejména s hyperfosfatémií. Při normalizaci sérových koncentrací fosfátu byla popsána regrese kalcifikovaných nodulů.[2] Příčiny a patofyziologie procesů vedoucích k MK jsou znázorněny v Tab. 2.

Iatrogenní kalcifikace (IK) kůže se může objevit u pacientů léčených intravenózně podávaným kalciem nebo paraaminosalicylovou kyselinou. Předpokládá se, že na etiopatogenezi se podílí souhra dvou faktorů: lokální tkáňové poškození při venepunkci a vyšší koncentrace kalcia v dané oblasti.[9] IK byla taktéž popsána u pacientů po transplantaci jater, kde kromě kůže byly kalcifikací postiženy taktéž plíce, játra, tlusté střevo, žaludek nebo ledviny.[10] Mechanismus vzniku depozit souvisí pravděpodobně se skutečností, že se jedná o výkon s mimořádně velkou spotřebou krevních náhrad s obsahem citrátu (které vážou kalcium s následným vznikem hypokalcémie), a posléze hrazením kalciových solí s cílem normalizace koncentrací vápníku.[11]

Kalcifylaxe je definována jako intramurální kalcifikace malých cév vedoucí k ischemizaci tkáně se vznikem ulcerací. Podle některých autorů je jednou z forem metastatické kalcifikace, protože bývá spojena s poruchou kalcium-fosfátového metabolismu. Nejčastěji postižené jsou cévy v kůži, ale vaskulopatie se může také objevit ve vnitřních orgánech nebo svalovině.[12] Toto závažné onemocnění se vyskytuje téměř výlučně u pacientů s terminálním renálním selháváním (1–4 % dialyzovaných pacientů), dále bylo popsáno například u pacientů s hyperparatyroidismem. K dalším rizikovým faktorům patří obezita, diabetes mellitus, hypoalbuminémie, warfarinizace, deficit proteinu C a S, imunosupresivní terapie.[13]

Idiopatická kalcifikace je případem patologického ukládání solí vápníku bez zjevného tkáňového poškození při normálních sérových koncentracích vápníku

a fosfátu. Do této skupiny zařazujeme tumorózní kalcinózu velkých kloubů, skrotální kalcinózu a subepidermální kalcifikující noduly (SKN), což byl případ naší pacientky. Onemocnění je charakteristické tvorbou solitárních tuhých uzlů velikosti 3–11 mm, které mohou být přítomny již při narození.

Diagnóza kožních kalcifikací se opírá zejména o zobrazovací metody (rtg, CT, MRI, event. scintigrafie k detekci nonviscerálních kalcifikací měkkých tkání) a histopatologické vyšetření. Diferenciálněd iagnostický algoritmus kalcifikací je znázorněn na Obr. 4. Diagnóza idiopatické kalcifikace je stanovena *per exclusionem*. Na rozdíl od jiných typů kalcifikací, u kterých je alespoň do jisté míry možná kauzální léčba, jsou v případě idiopatické kalcifikace terapeutické možnosti velmi omezené. Vzhledem k tomu, že se jedná o onemocnění vzácné, chybí dostatek větších kontrolovaných studií a účinnost jednotlivých metod byla popsána pouze formou menších sérií případů nebo kazuistik. Přehled dosud publikovaných léčebných možností znázorňuje Tab. 3. Žádná z těchto metod ale nebyla dosud akceptována jako standardní léčba. Onemocnění má obvykle benigní průběh a pacienta neohrožuje na životě, ale, stejně jako v případě z našeho pracoviště, mohou být kalcifikované noduly spontánně i palpačně bolestivé. Po traumatizaci se uzly obtížně hojí a evakuace křídového obsahu z nodulů může přetrvávat dlouhodobě.

ZÁVĚR

Idiopatická kalcifikace je vzácné onemocnění, u kterého stanovení správné diagnózy vyžaduje široké spektrum laboratorních a zobrazovacích vyšetření. Efekt jednotlivých terapeutických metod je v současnosti velmi sporný s velkou individuální variabilitou. Vývoj onemocnění je obtížně předvídatelný, z toho důvodu je doporučována úzká mezioborová spolupráce a dlouhodobá dispenzarizace pacientů.

Obr. 3 z archívu Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce.

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

Literatura

1. **REITER, N., EL-SHABRAWI, L., LEINWEBER, B., BERGHOLD, A., ABERER, E.** *Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway.* J Am Acad Dermatol, 2011, p. 1–12.

2. **WALSH, JS., FAIRLEY, JA.** *Calcifying disorders of the skin.* J Am Acad Dermatol, 1995, p. 693–706.

3. **WANG, WJ., LO, WL., WONG, CK.** *Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy.* Arch Dermatol, 1988, p. 1721–1722.

4. **TOUART, DM., SAU, P.** *Cutaneous deposition diseases. Part I.* J Am Acad Dermatol, 1998, p. 149–171.

5. **CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J.** *Kožní změny u interních onemocnění.* Praha : Grada, 2010, s. 76–77.

6. **MOREL, Z., MARTÍNEZ RAMÍREZ, R., MENDIETA, ZS., FAUGIER, FE., MALDONADO VELÁZQUEZ, R.** *Juvenile dermatomyositis and extensive calcinosis. Treatment with methylprednisolone and methotrexate.* Reumatol Clin, 2008, p. 248–250.

7. **PALLER, AS., MANCINI, AJ.** *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology.* Elsevier, 2011, p. 511–512.

8. **emedicine.medscape.com/article/1103137-overview#a5**

9. **ARORA, A., AGARWAL, A., KUMAR, S., GUPTA, S.** *Iatrogenic calcinosis cutis – a rare differential diagnosis of soft-tissue infection in a neonate: a case report.* J Orthop Surg (Hong Kong), 2005, p. 195–198.

10. **LATEO, S., CHARLTON, F., HUDSON, M., LAWRENCE, CM.** *Cutaneous calcification following liver transplantation.* Clin Exp Dermatol, 2005, p. 484–486.

11. **LARRALDE, M., GIACHETTI, A., KOWALCZUK, A., D'AGOSTINO, D., GALIMBERTI, R.** *Calcinosis cutis following liver transplantation in a pediatric patient.* Pediatr Dermatol, 2003, p. 225–228.

12. **RIVET, J., LEBBÉ, C., URENA, P., CORDOLIANI, F., MARTINEZ, F., BAGLIN, AC., AUBERT, P., et al.** *Cutaneous calcification in patients with end-stage renal disease: a regulated process associated with in situ osteopontin expression.* Arch Dermatol, 2006, p. 900–906.

13. **WEENIG, RH., SEWELL, LD., DAVIS, MPD., et al.** *Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome.* J Am Acad Dermatol, 2007, p. 569–579.

MUDr. Zuzana Sečníková, MUDr. Darina Zelenková, MUDr. Kateřina Jůzlová, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
e-mail: z.secnikova@gmail.com
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

Časopis Česká dermatologie a založení Československé vědecké společnosti dermato-venerologické

Kružicová Z.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 3, s. 184–189

ČASOPIS ČESKÁ DERMATOLOGIE

Odborná veřejnost, narůstající množství vědeckých informací a odborných publikací vznikající na živné půdě pražské dermatovenerologické kliniky si vyžádalo vznik samostatného odborného časopisu. A tak prof. Šamberger založil ve spolupráci s prof. Janovským v roce **1919 odborný časopis Česká dermatologie**.

V Praze dne 15. října 1919 vychází z nakladatelství České grafické unie v Praze první číslo časopisu Česká dermatologie (Obr. 1, 2, 3, 4, 5). Hned na úvodní straně je věnování *Lékařům československým* s představením redakční rady. Časopis vydával a řídil prof. dr. Šamberger – přednosta dermatologické kliniky pražské – a doc. dr. Trýb. Redakční rada byla dále ve složení: prof. Bukovský (Praha), dr. Gawalowski (Praha), dr. Hübschmann (Praha), prof. Janovský (Praha), doc. Odstrčil (Olomouc), prof. Ostrčil (Brno), primář Reinsberg (Brno), primář Schwank (Vinohrady) a asist. Švestka (Praha). První číslo časopisu bylo věnováno nestorovi české dermatologie prof. V. Janovskému. Šéfredaktor prof. Šamberger v úvodníku pokračuje:

„Máme dvě nové univerzity, budeme míti tedy dvě kliniky chorob kožních a venerických. Chystá se úprava zdravotnictví v republice. Přinese řadu primářů našeho oboru. Co tu bude nových zřídel vědeckých, co nových pracovníků! Musíme tedy připravit si již vlastní stánek pro vědu oboru svého. Česká dermatologie má jím býti. Věda je pro život. Věda lékařská pro nemocné. Česká dermatologie musí býti také pro lékaře. Obsahem svým musí jím býti užitečnou. Chceme proto, aby v České dermatologii publikovány byly především práce původní a referáty z vědeckých časopisů našich i cizích. Za druhé, aby tam byl stálý oddíl kritických zpráv o nových lécích. A za třetí oddíl, v němž bychom si my, českoslov. lékaři, kladli vzájemně otázky z oboru chorob kožních a venerických a na ně si i odpovídali. Česká dermatologie chce míti v každém svém odběrateli i svého spolupracovníka. Chce přirůst takto k srdci každému československému lékaři. Toť programem jejím, toť vyznáním víry. Časopis vycházeti bude měsíčně v sešitech o dvou arších příručního formátu vyjma srpen a září. Předplatné na celý ročník jest 32 korun i s poštou. Dovolujeme si zváti Vás k odběru a račte užíti ke své přihlášce připojené žádanky.“ [1]

Časopis bylo možné objednat v každém knihkupectví. Každé číslo obsahovalo články původní, zejména českých dermatovenerologů (zde v tomto prvním čísle to byl článek prof. Šambergera *O oedemu lidském*, dr. V. Švestky *Léčba sycosis parasitaria resorcinem* a nakonec dr. Gawalowského *K otázce idiosynkrasie vůči paprskům roentgenovým*, dále referáty většinou ze zahraniční literatury a tisku a v závěru byla sekce Různé zprávy. Na posledních stránkách každého čísla byly reklamy na léky, protézy, zdravotnickou techniku a jiné.

S postupem doby se samozřejmě měnil i samotný časopis, což bylo na první pohled možné vidět na změně jeho názvu. Název Česká dermatologie byl od **2. čísla 22. ročníku v roce 1946 přejmenován na Československou dermatologii** a od roku **1993 dosud se časopis jmenuje Česko-slovenská dermatologie**. Časopis ve svých začátcích nevycházel podle kalendářního roku, ale podlPe roku školního.

ROČNÍK I.

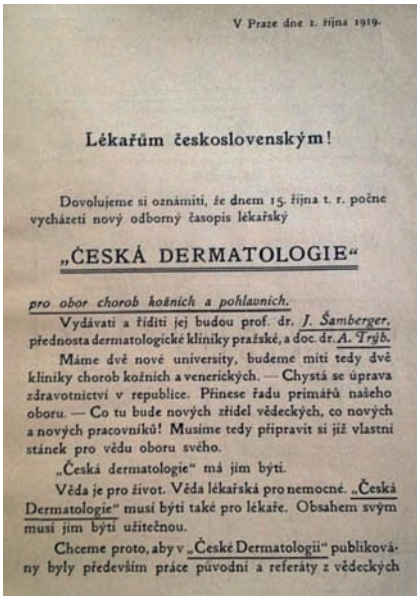
ČESKÁ DERMATOLOGIE

ČASOPIS LÉKAŘSKÝ PRO OBOR CHOROB KOŽNÍCH A POHLAVNÍCH

SPOLUPRACOVNICI:
Prof. BUKOVSKÝ (Praha), asist. GAWALOWSKI (Praha), Dr. HÜBSCHMANN (Praha), Prof. JANOVSKÝ (Praha), Doc. OSTRČIL (Olomouc), Prof. OSTRČIL (Brno), primář REINSBERG (Brno), primář SCHWANK (Vinohrady), asist. ŠVESTKA (Praha), REFERENTSKÝ SBOR DERMATOLOGICKÉ KLINIKY PRAŽSKÉ

VYDÁVAJÍ A ŘÍDÍ
PROF. DR. F. ŠAMBERGER
PŘEDNOSTA DERMATOLOGICKÉ KLINIKY PRAŽSKÉ
A
DOC. DR. A. TRÝB

V PRAZE
NAKLADATELSTVÍ ČESKÉ GRAFICKÉ UNIE A. S.
1920


V Praze dne 1. října 1919.

Lékařům československým!

Dovolujeme si oznámiti, že dnem 15. října t. r. počne vycházeti nový odborný časopis lékařský

„ČESKÁ DERMATOLOGIE“

pro obor chorob kožních a pohlavních.

Vydávati a říditi jej budou prof. dr. *J. Šamberger*, přednosta dermatologické kliniky pražské, a doc. dr. *A. Trýb*.

Máme dvě nové university, budeme míti tedy dvě kliniky chorob kožních a venerických. — Chystá se úprava zdravotnictví v republice. Přinese řadu primářů našeho oboru. — Co tu bude nových zřídel vědeckých, co nových a nových pracovníků! Musíme tedy připravit si již vlastní stánek pro vědu oboru svého.

„Česká dermatologie“ má jím býti.

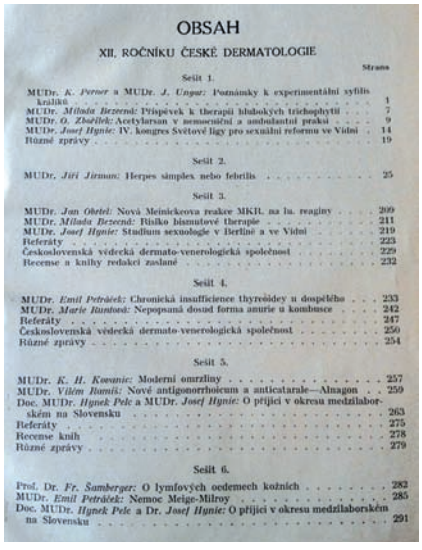
Věda je pro život. Věda lékařská pro nemocné. „Česká Dermatologie“ musí býti také pro lékaře. Obsahem svým musí jím býti užitečnou.

Chceme proto, aby v „České Dermatologii“ publikovány byly především práce původní a referáty z vědeckých

Obr. 1, 2 Česká dermatologie

Obr. 3, 4 Inzeráty z časopisu Česká dermatologie

Podle kalendářního roku začal časopis vycházet až, počínaje 9. ročníkem, od roku 1928. Od svého založení v roce 1919 až do roku 1953 vycházel časopis desetkrát ročně vyjma letních měsíců července a srpna. Od roku 1953 se zvětšily jeho stránkový rozsah i formát a časopis vycházel pouze šestkrát ročně. Přesto však v roce 1959 vyšel teprve jeho 34. ročník, i když správně měl vyjít ročník 39. Malé nepravidelnosti ve vycházení se objevily již ve 30. letech 20. století, kdy 14. ročník vyšel správně v roce 1933, ale 15. ročník vyšel až v roce 1935, tedy s vynecháním jednoho roku, které bylo pravděpodobně způsobeno tím, že v roce 1934 se v Praze konal III. sjezd Svazu slovanských dermatologů. Poté se začala ve vycházení časopisu projevovat tíživá situace v době okupace, kdy v roce 1938 vychází 18. ročník časopisu, 19. ročník vychází až v roce 1940, 20. ročník v roce 1942 a 21. ročník v roce 1946. Od této doby, až na některé malé nepravidelnosti, vychází časopis Československá dermatologie pravidelně až do současnosti.


OBSAH

XII. ROČNÍKU ČESKÉ DERMATOLOGIE

Strana

Sešit 1.

MUDr. *K. Pernet* a MUDr. *J. Ungar:* Poznámky k experimentální syfilis králíků . . . 1
MUDr. *Miloda Bezsend:* Příspěvek k therapii hlubokých trichophytií . . . 7
MUDr. *O. Zbořilek:* Acetylarsan v nemocniční a ambulantní praksi . . . 9
MUDr. *Josef Hynie:* IV. kongres Světové ligy pro sexuální reformu ve Vídni . . . 14
Různé zprávy . . . 19

Sešit 2.

MUDr. *Jiří Jirman:* Herpes simplex nebo febrilis . . . 25

Sešit 3.

MUDr. *Jan Obrtel:* Nová Meinickeova reakce MKR na lu. reaginy . . . 209
MUDr. *Miloda Bezsend:* Riziko bismutové therapie . . . 211
MUDr. *Josef Hynie:* Studium sexuologie v Berlíně a ve Vídni . . . 219
Referáty . . . 223
Československá vědecká dermato-venerologická společnost . . . 229
Recense a knihy redakci zaslané . . . 232

Sešit 4.

MUDr. *Emil Petráček:* Chronická insufficience thyreoidey u dospělého . . . 233
MUDr. *Marie Rimtová:* Nepospaná dosud forma anurie u kombusce . . . 242
Referáty . . . 247
Československá vědecká dermato-venerologická společnost . . . 250
Různé zprávy . . . 254

Sešit 5.

MUDr. *K. H. Kovanic:* Moderní omrzliny . . . 257
MUDr. *Vilém Roměš:* Nové antigonorrhoicum a anticatarale—Alnagon . . . 259
Doc. MUDr. *Hynek Pelc* a MUDr. *Josef Hynie:* O příjici v okresu medzilaborském na Slovensku . . . 263
Referáty . . . 275
Recense knih . . . 278
Různé zprávy . . . 279

Sešit 6.

Prof. Dr. *Fr. Šamberger:* O lymfových oedemech kožních . . . 283
MUDr. *Emil Petráček:* Nemoc Meige-Milroy . . . 285
Doc. MUDr. *Hynek Pelc* a Dr. *Josef Hynie:* O příjici v okresu medzilaborském na Slovensku . . . 291

Obr. 5 Ukázka obsahu 12. ročníku České dermatologie

Česká grafická unie vydávala časopis od prvního čísla v roce 1919 až do jeho 21. ročníku, tedy do roku 1946. Od následujícího, 22. ročníku, byl časopis vydáván nákladem **Československé dermatologické společnosti v Praze**, od 26. ročníku časopis vydávalo **Zdravotnické nakladatelství** a od 28. ročníku do konce roku 1991 **Avicenum**, **Státní zdravotnické nakladatelství** v Praze. Následující rok, 1992, vydávala časopis **Československá lékařská společnost J. E. Purkyně**. Od 68. ročníku, to je od roku 1993, po rozdělení Československé republiky, vydává časopis až dosud **Česká lékařská společnost J. E. Purkyně v Praze**. V roce 1993 začal časopis vycházet v novém, velkém formátu A4. Právě po rozdělení republiky se zatím naposledy změnil název časopisu, kdy se v názvu objevila pomlčka: Česko-slovenská dermatologie. Zachování společného časopisu se ukázalo být prospěšné nejen pro odborné společnosti obou nově vzniklých států, ale především pro zachování a další kultivování odborné úrovně českých i slovenských dermatovenerologů.

Měnili se i vedoucí redaktoři časopisu. **Nejzasloužilejším vedoucím redaktorem byl jistě prof. MUDr. Karel Hübschmann, který se v této funkci o časopis staral až do roku 1960, tedy celých 39 let.** Od roku 1961 do roku 1970 vedl časopis **prof. MUDr. Jan Obrtel**, přednosta II. dermatovenerologické kliniky 1. LF UK v Praze. Po něm převzal v roce 1971 funkci vedoucího redaktora **prof. MUDr. Zdeněk Šťáva, DrSc.**, taktéž přednosta stejné kliniky, a vykonával ji až do roku 1991. Od následujícího roku, ve kterém vycházel již 67. ročník, vykonával až do konce 78. ročníku v roce 2003 tuto funkci **prof. MUDr. František Vosmík, DrSc.** Aby byla tradice zachována, i on byl přednostou II., později s I. dermatovenerologickou klinikou sloučené, Dermatovenerologické kliniky 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Jeho nástupcem se stal v roce 2004, od 79. ročníku, **prof. Jiří Štork, CSc.**, přednosta Dermatovenerologické kliniky 1. LF UK a VFN, který je v této vedoucí redaktorské funkci až do současnosti.[2]

V letech 2005–2008 byla druhou šéfredaktorkou časopisu prof. MUDr. Jana Her-

cogová, CSc., z Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK. Časopis Česká dermatologie pečlivě monitorovala rozvíjející se odbornou dermatovenerologickou společnost a šíření jména časopisu v zahraničí. O tom svědčí i to, že čtenáře informuje o tom, že časopis *Müncher Medizinische Wochenschrift* registroval zprávu o vycházení našeho časopisu. Za vědeckou práci *Urotropacid, nové účinné desinfeciens cest močových*, publikovanou v České dermatologii, byl valným shromážděním České Akademie udělen autorovi dr. Švestkovi, asistentovi pražské kliniky kožní, návrh II. třídy stipendia prezidenta Josefa Hlávky.[3]

Na konci prvního ročníku prof. Šamberger jako šéfredaktor hodnotí činnost časopisu a jeho výsledky v prvním roce. V tomto případě byla spokojenost na místě, protože dva světové německé archivy – *Archiv für Dermatologie und Syphilis* a *Dermatologische Monatschrifte* – referují o pracích uveřejněných v České dermatologii, čímž se upevnilo postavení našeho měsíčníku v lékařském povědomí okolních států, a dále se tím rozvíjelo pronikání české dermatologie za hranice.[4] Dalším zahraničním úspěchem byla žádost chicagského časopisu *Archives of Dermatology and Syphidology* o výměnu časopisů, čímž se mohly v České dermatologii referovat i články z tohoto prestižního zahraničního časopisu. V roce 1920 převzal redakci a zodpovědným redaktorem se stal dr. Hübschmann.[5]

Časopis přinášel odborné recenze i informace o nových dermatovenerologických učebnicích vydaných u nás i v zahraničí. V roce 1922 přinesl zprávu o vydání *Atlasu chorob kožních a pohlavních* prof. Šambergera a dr. Hübschmana v ceně 45 Kč, který byl velmi rychle rozebrán a vzhledem k zájmu se chystal dotisk tohoto díla. A v tom samém čísle časopisu se dočítáme, že prof. Bukovský a prof. Trýb byli jmenováni dopisujícími členy *Société francaise de dermatologie et de syphyligraphie.*[6]

Odborný časopis věnoval pozornost nejenom významným tuzemským a zahraničním představitelům dermatovenerologie (článek o P. G. Unnovi, zpráva o úmrtí prof. Pečírky atd.), ale i představitelům jiných oborů. Tak tomu bylo i v roce 1923 při příležitosti 70. narozenin internisty prof. Josefa Thomayera (1853–1927). Autoři článku při příležitosti gratulace k významnému životnímu jubileu předního představitele interní medicíny zdůrazňovali nejenom lidské, medicínské a pedagogické schopnosti profesora Thomayera, ale do popředí stavěli i souvislost interní medicíny a velkého množství kožních nemocí, kde kůže byla pouze zrcadlem vnitřní nemoci; proto byla znalost interní medicíny pro každého dermatovenerologa vědeckou nutností.[7]

Z odborného hlediska nelze nezmínit článek o dermatoskopii z roku 1923. V současné době je manuální i digitální dermatoskop nezbytnou součástí každé dermatologické ambulance a patří k základním diagnostickým metodám při vyšetření pigmentových névů, kožních nádorů nebo jiných kožních nemocí. Proto zde musím uvést článek rentgenologa dr. Adama Nováka *O dermatoskopii kůže normální, efflorescencí některých chorob kožních a změn po UV a X-paprscích*. K dermatoskopii se používal optický systém osvětlený malou žárovkou, který zvětšil útvary v epidermis a horním koriu, zejména kapiláry, až 40krát. Dermatoskop v dané době sloužil spíše k pozorování změn cév v horním koriu po předchozím ozáření kůže buď ultrafialovým světlem, nebo X-paprsky, a hodnotily se změny, ztenčování a eventuální zánik cév zásobujících dermis. Kromě toho se daly lépe rozpoznat některé kožní efloresence a jejich poznání vedlo ke zlepšení diagnostiky kožních chorob. V neposlední řadě se dal hodnotit pigment, jeho rozložení a pravidelnost při vyšetřování pigmentových névů. To znamená, že pro ty z nás, kteří mají pocit, že dermatoskop je výdobytkem posledních 20 let moderní dermatologie, dokládá tento článek pravý opak – tj., že za krátkou dobu tomu bude 100 let od zavedení dermatoskopické diagnostiky do dermatologické praxe.[8]

Česká dermatologie samozřejmě informovala své čtenáře i o tak zásadní a významné události, jakou bylo založení Československé vědecké společnosti dermatovenerologické a tento časopis se stal jejím orgánem, časopisem lékařským pro obor chorob kožních a pohlavních.[9]

Časopis monitoruje i situaci v zahraničních odborných společnostech, což dokládá například článek v 1. sešitě časopisu z roku 1924, ve kterém nalézáme zprávu o úmrtí prof. Pavla Šavnika (1882–1924). Jihoslovan Pavel Šavnik, absolvent lékařské fakulty ve Vídni, pracoval na Šambergerově klinice od roku 1919. Jeho hlavním vědeckým zájmem byly venerologie a výzkum syfilis. Česky publikoval v časopise Česká dermatologie články *Spirocheta pallida v ústech*[10] a dále článek *Mohou býti spirochéty původci psoriasis vulgaris?*[11] Šavnik byl v roce 1920 habilitován na pražské lékařské fakultě, v roce 1923 mu bylo nabídnuto místo přednosty kliniky pro nemoci kožní a venerické na lékařské fakultě v Záhřebu, které přijal. V čele kliniky stál pouhé dva roky, do roku 1924, kdy se od pacienta nakazil tyfem a předčasně, v mladém věku 32 let, zemřel. Tím ztratila česká dermatovenerologie spolupracovníka i řádného člena Československé vědecké dermatologické společnosti.[12, 13, 14]

Sedmý sešit 6. ročníku České dermatologie z roku 1925 byl věnovaný vzpomínkám na velikána, zakladatele, otce a významného reformátora české dermatovenerologie – prof. Vítězslava Janovského při příležitosti jeho úmrtí. Hned na úvodní straně časopisu je perokresba portrétu prof. Janovského od Čeňka Kvíčaly. Nejdřív vzpomínal prof. Šamberger, který tento článek uveřejnil v České dermatologii[15] i v Časopisu lékařů českých. Dále na prof. Janovského vzpomíná ve svém článku *Za prof. dr. V. Janovským* prof. Trýb: *„Živý zájem o každé podnikání vědecké charakterizuje nejlépe činnost Janovského za poslední léta. Zvláště jeho účast na založení a vedení naší České dermatologické společnosti. Vídali jste jej tu mezi námi. Šestasedmdesátiletý kmet, ani jediné schůze nevynechal, neodvrátily ho potíže cesty ani tenkráte, kdy už otoky nohou chůzi mu značně ztěžovaly. Přijel vždy do Brna i do Bratislavy, byl pln zájmu a srdečnosti, jeho moudrost byla nám spolehlivým rádcem a sjednocovala nás vzácně v jednu takřka rodinu.*

Na pohřbu Janovského v Praze mluvil Šamberger za nás, českou dermatologii, to je za rodinu, které byl Janovský otcem. Kreibich, přednosta německé pražské kliniky, mluvil za německou společnost dermatologickou, a řekl mimo jiné: „byl věrným synem národa svého a při tom neváhal obohatiti literaturu německou svými pracemi“. Těmi slovy je znamenitě vystižena jiná významná zásada Janovského: jeho vědecký internacionalismus. Vlastně je to zase jen důsledek zmíněných už vlastností, s nimiž je to v organické souvislosti. To věděl Janovský už velmi dávno, a proto neustával učiti se jazykům, udržoval horlivě styky zahraniční a nabádal nás, abychom co nejvíce použili cest, které nám do cizích ohnisek vědy vyšlapal.

Mohl bych vám ještě mnoho povědět o jeho neúnavné píli, o jeho pokrokových snahách, o práci humanitní, stavovské, o jeho zalíbeném úřadu ředitele dětské nemocnice – všechno by vyznělo v jeden smysl: byl to veliký, dobrý člověk. Dychtil po všem, co bylo ušlechtilé a krásné, miloval hudbu, kterou se zabýval až do posledních dnů života, byl horlivým čtenářem krásné literatury a poesie, zahloubával se rád i do filosofie. Vždycky mi připadalo, že v něm máme jednoho z klasiků – který činí vysoko nad své okolí – nejen ve vědě, ale v celém širokém chápání života. V důsledku toho všeho nás, jeho žáky, ať jsme přišli kamkoli s jeho navštívenkou, přijali vždy jen srdečně. Pane profesore, teď když jste odešel před námi do záhadných, jiných světů, zanechal jste nám svoje dílo a svoji výchovu. Víme, co a jak máme činiti, neboť jsme pochopili správnost vašich zásad. Milujíce svůj národ, nezapomeneme, že je povinností žáků Janovského dobře pracovati a ukázati velkým národům, že i u nás jsou poctivá srdce a pilné ruce ochotné

k spolupráci s nimi o lepší los lidstva. Tak chápal jste kulturu vy, pane profesore, a tak jste ji naučil chápati nás!“[16]

Při vstupu do jubilejního 10. ročníku časopisu Česká dermatovenerologie nalézáme na titulní stránce krátké resumé a zhodnocení jeho činnosti prof. Trýbem a prof. Šambergerem, kteří se shodují, že 10. ročník je mezník časový, při kterém je nutno zrekapitulovat první dekádu. Česká dermatologie jako časopis pronikl za hranice Československa. Články z České dermatologie byly referovány v časopisu *Acta Dermatovenereologica*, což umožnilo další šíření prací českých dermatologů mezi zahraniční odbornou veřejnost. Českoslovenští dermatologové zase v referátech nalézají zajímavosti a odborné novinky ze zahraničních časopisů. Oba pánové, Trýb i Šamberger, přejí České dermatologii do dalších ročníků její další profesní růst a stále větší počet čitatelů.[17]

V jubilejním, 10. ročníku časopisu z roku 1930, najdeme mimo jiné i článek asistenta dr. E. Petráčka (1891–1951), který referoval o **VIII. mezinárodním kongresu pro dermatologii a syphiligrafii konaném v Kodani v roce 1930**. Československá republika byla zastoupena prof. Šambergerem, Kreibichem a Gawalowským, kteří se účastnili rokování o ustanovení mezinárodní dermatologické organizace a o době a místě konání příštího kongresu. Spolu s kongresem se konala i výstava, kde byly vystaveny fotografie, muláže a různé preparáty. Pražská klinika byla na této výstavě reprezentována Atlasem kožních chorob, vydávaným prof. Šambergerem a Hübschmannem. Na kodaňském kongresu se přednášelo ve čtyřech jazycích – anglickém, francouzském, italském a německém. Prof. Šamberger byl korraporteurem o hlavním tématu sjezdu – ekzému, byl viceprezidentem kongresu a předsedal vědecké schůzi konané na kongresu dne 6. srpna 1930. Prof. Kreibich přednášel *O problému Langerhansovy buňky*, dr. E. Petráček anglicky *The lymph and cutaneous diseases*. Kongres jako takový měl velký úspěch, hojný počet návštěvníků a vysokou vědeckou hodnotu vzhledem k diskutovaným horkým tématům v dermatovenerologii a navázání mezinárodní spolupráce.[18]

V současné době je zachována kontinuita vycházení časopisu, odborné zaměření časopisu Česko-slovenská dermatologie je velmi široké, na vysoké vědecké úrovni, uveřejňuje práce jak z vlastního oboru, tak i z oborů hraničních. Jsou publikovány práce klinické i experimentální, práce s terapeutickým zaměřením, kazuistiky, historické práce, práce souborné a v posledních letech i repetitoria s kvízovým obsahem. **Za čtyři roky – v roce 2019 – oslaví časopis Česká dermatologie (v současnosti Česko-slovenská dermatologie) 100 let od svého založení.**

ČESKOSLOVENSKÁ VĚDECKÁ SPOLEČNOST DERMATO-VENEROLOGICKÁ

Stejně, jako se rozvíjel odborný časopis Česká dermatologie, byla v československé dermatovenerologické odborné veřejnosti patrná narůstající potřeba založení odborné společnosti, jejímž hlavním cílem by bylo pěstování dermatovenerologie, organizace samotného oboru, kongresů i vzdělávacích akcí, společnosti, ve které by byly usnadněny komunikace a kontakt mezi jednotlivými dermatovenerology.

Proto z podnětu prof. Šambergera, prof. Trýba a prof. Reinsberga byla na 30. prosince 1922 svolána do Brna ustanovující schůze Československé vědecké společnosti dermatovenerologické. Pozvánek bylo rozesláno celkem 81, přičemž se z pozvaných lékařů ústně či písemně omluvilo 27. Dle prezenční listiny bylo na ustanovující schůzi celkem 41 účastníků. Za lékařskou fakultu Masarykovy univerzity se dostavil děkan prof. J. Berka, za biologickou společnost prof. dr. Studnička a za Brněnskou župu lékařskou prof. dr. Vanýsek.

Ustanovující schůze se konala v posluchárně interní kliniky prof. dr. Vanýska v Brně. Slavnostní setkání bylo slavnostně zahájeno v 17 hodin proslovem prof. dr. Trýba, který vítal na nejmladší dermatologické klinice oba šéfy dermatologické kliniky pražské i bratislavské, všechny účastníky, a zejména vítal seniora a učitele všech dermatologů – prof. Janovského. Za potlesku celého auditoria žádal prof. Janovského, aby se ujal řízení schůze. Prof. Janovský po usednutí na předsednické místo vzpomínal na začátky pěstování dermatologie jakožto samostatné vědy a s radostí konstatoval, že s rozmachem této disciplíny za hranicemi vyrostla i u nás řada zdatných pracovníků a mladých adeptů, kteří budou mít s vybudováním tří dermatologických klinik (pražské, brněnské, bratislavské) pole činnosti otevřené.

Na ustanovující schůzi se rokovalo o podmínkách členství a definoval se cíl společnosti. Byly přijaty stanovy nově založené společnosti. Z nich vyjímám následující: **jméno spolku jest Československá vědecká dermato-venerologická společnost. Sídlem spolku bylo Brno. Účelem společnosti jest vědecké pěstování oboru chorob kožních a pohlavních, udržování osobních i vědeckých styků mezi československými odborníky těchto disciplin, udržování vědeckých styků s analogickými společnostmi zahraničními, projednávání stavovských otázek. Řádným členem mohl být každý odborný lékař československé příslušnosti a vědeckého zájmu o dermatologii a venerologii, dermatolog a venerolog výborem přijatý. Orgánem společnosti byla zvolena Česká dermatologie, časopis lékařský pro obor chorob kožních a pohlavních.**

Na ustanovující schůzce proběhla i volba prvního výboru společnosti. Do vedení společnosti a jejím **předsedou byl zvolen prof. Janovský, místopředsedy prof. Reinsberg, Trýb a Šamberger, jednatelem byl zvolen dr. Beutl a pokladníkem dr. Saudek**.

Prof. Trýb navrhoval požádat ministerstvo školství a národní osvěty o subvenci pro společnost, aby byly asistentům klinik hrazeny cestovní výlohy spojené s účastí na schůzích společnosti i v jiných městech a tento návrh byl opět přijat. Na závěr ustanovující schůzky provedl prof. Trýb hosty po své dermatologické brněnské klinice a demonstroval některé vzácnější kožní choroby. Po schůzi se hosté sešli na přátelské besedě ve dvoraně Čtenářského spolku.

Na půdě Československé vědecké společnosti dermatologické a při jejích pravidelných schůzích se nemělo rokovat pouze o pořádání odborných setkání, kongresech, aktuálních problémech či o dalším směrování dermatovenerologie v Československu, ale **společnost měla hrát i roli odborného garanta při řešení obtížných klinických oborových problémů**, demonstraci závažnějších dermatóz spojených se spornou či nejasnou léčbou. Tudíž půda společnosti měla být nejvyšším společným místem jednání předních představitelů dermatovenerologie v Československu v řešení odborných a organizačních záležitostí. **Schůze společnosti se konaly střídavě v Brně, Praze a Bratislavě a mezi tím se měly svolávat schůzky místních sekcí.**

Zde přináším krátký přehled jednotlivých schůzí odborné společnosti:

1. řádná schůze společnosti se konala 23. 3. 1923 v 17:30 h v posluchárně Šambergerovy dermatologické kliniky v Praze a prof. Janovský zde měl slavnostní přednášku *O vývoji dermatologie v Praze*. Na schůzi bylo demonstrováno celkem pět pacientů.[19]

2. schůze společnosti se konala v Bratislavě na klinice prof. Reinsberga dne 29. 6. 1923. Z významných hostů by-

li přítomni děkan lékařské fakulty prof. dr. Růžička a ministerský rada dr. Kraicz, řada lékařů i studentů fakulty a samozřejmě i výbor společnosti. Prof. Janovský jako předseda vyjádřil vřelým proslovem radost nad tím, že se schůze koná právě v Bratislavě, na mladé fakultě Univerzity Komenského. Děkan lékařské fakulty Komenského univerzity přivítal členy společnosti a všechny přítomné na univerzitní půdě Slovenska, vytvořené za těžkých poměrů československými pracovníky v několika málo letech. Poté se slova ujal přednosta dermatovenerologické kliniky Komenského univerzity prof. Reinsberg, který vyjádřil radost z hojné účasti všech přítomných na zasedání a zároveň vzdal úctu a dík spolubudovateli české lékařské vědy, dermatovenerologie a otci všech československých dermatovenerologů – předsedovi společnosti prof. Janovskému. Na zasedání byly opět demonstrovány některé zajímavé případy a bylo předneseno celkem 12 odborných sdělení. Další den po zasedání byl pořádán zdařilý výlet parníkem po Dunaji na Devín.[20, 21]

3. celorepubliková schůze společnosti se konala 8. prosince 1923 v Brně. Na schůzi referovali a své klinické případy demonstrovali: prof. Reinsberg, prof. Ostrčil, prof. Rybák, prof. Bělohradský, prof. Trýb, dr. Apetauer, dr. Bouček, dr. Beutl, dr. Fišer, prof. Teyschl, doc. Bittmann, dr. Fabian, dr. Říha, dr. Vejdovský, dr. Jindra a dr. Saudek.[22]

4. celorepubliková schůze se konala 5. a 6. dubna 1924 v Praze, přičemž v sobotu proběhla přátelská schůzka členů a jejich hostů v hotelu Gráf a v neděli byly uskutečněny přednášky a demonstrace zajímavých pacientů v prostorách kliniky. Předseda prof. Janovský zahájil schůzi vzpomínkou na nedávno zemřelého **prof. Ludwiga Waelsche (1867–1924)**, člena pražské německé dermatologické společnosti.[23] Dále byla naplánovaná další řádná schůze společnosti v červnu 1924 v Bratislavě.[24]

Československá vědecká společnost dermatovenerologická se snažila navázat a posléze udržet kontakty i s jinými vědeckými společnostmi. Medicínu nikdy nelze dělit pouze na onemocnění jedné soustavy nebo jednoho orgánu, naopak pacienta je nutné vnímat jako celek a řádně ho vyšetřit. Proto si každý lékař i při své profesní specializaci musel a musí udržovat kontakt a povědomí o dalších oborech, novinkách v léčbě i diagnostice. **Právě proto byla konána společná schůze dvou vědeckých společností – dermatovenerologické a otorinolaryngologické v Praze – dne 11. května 1924**. Předseda dermatologické společnosti vítal prof. O. Kutvirta (1867–1929), předsedu otorinolaryngologické společnosti. V referování zajímavých klinických pacientů se střídali představitelé obou oborů a vybrali nejzajímavější klinické mezioborové nálezy, jakými byly například referát ORL lékaře dr. V. Horníčka (1894–1982) o léčbě luetických afekcí vnitřního ucha, dále dermatologa dr. Crhy s referátem o stanovisku syfidologů k luetickým afekcím VIII. nervu apod.[25]

5. celorepubliková schůze vědecké společnosti byla organizována dne 28. června 1924 v Bratislavě, kde prof. Reinsberg uvítal hosty, jichž se z bratislavských kruhů dostavilo hojně. Prof. dr. Hynek jménem **Spolku Československých lekárov v Bratislavě** slavnostně jmenoval prof. Janovského prvním čestným členem Spolku lekárov v Bratislavě. Janovský tuto funkci pokládal za osobní čest a na závěr vědeckého programu krátce a kriticky shrnul popřevratovou činnost československých dermatologů: založení odborného časopisu, vydání učebnic a atlasu kožních chorob, založení vědecké společnosti, pěstování zahraničních styků. Vzpomínal na své první kroky dermatologické, které vlastně byly i prvními kroky české dermatologie, a právem se těšil z jejího tehdejšího rozmachu.[26]

VII. celorepubliková schůze odborné společnosti se konala 2. května 1925 v Brně v posluchárně interní kliniky. Tato schůze byla poznamenána nečekanou událostí a tragickou ztrátou otce české dermatovenerologie – smrtí profesora Janovského, kdy přítomní povstáním uctili památku zemřelého. Poté prof. Trýb zahájil odbornou část programu přednáškou *Dnešní stav otázky zánětu kožního* s následnou diskusí.[27]

Další celorepubliková mimořádná schůze, o které bylo referováno v České dermatologii, konaná **dne 24. května 1925 v Praze, byla výjimečná návštěvou prof. Lucien-Marie Pautriere (1876–1959) ze Štrasburku**, který si připravil a přednesl přednášku o abmormálních lichenifikacích.[28]

Další zmínka o celorepublikové schůzi vědecké společnosti byla uveřejněna v delším časovém odstupu od předchozí. **Jednalo se o schůzi konanou dne 22. května 1926 o 17. hodině v posluchárně interní kliniky prof. Vanýska za předsednictví prof. Trýba v Brně**. Nejvíc odborných příspěvků a demonstrací se týkalo světloléčby kožních nemocí.[29]

Sjezd Československé vědecké společnosti s hojným počtem účastníků z Prahy, Brna i Bratislavy byl uspořádán ve dnech 4.–5. prosince 1926 v Praze. Ve zprávě o konané schůzi je uvedeno, že zde byla snaha o přilákání zahraničních, slovanských dermatologů z okolních států. Na schůzi by býval přijel prof. Karwowski z Polska, který se ale pro nedorozumění v datu schůze setkání nakonec nezúčastnil. Prof. Walter a Dyboski rovněž z Polska poslali srdečné omluvné dopisy. Centrálním tématem schůze byla role streptokoků při chorobách kožních a hlavním referentem sjezdu byl dr. Procházka. Téma přilákalo i **doc. Arnolda Jiráska (1887–1960)**, chirurga, který byl pozván prof. Šambergerem. Přednesl některé chirurgické komplikace při operacích žaludku způsobené streptokokovou infekcí, která byla podle podle autora přednášky často přítomna v žaludečních vředech. Na schůzi se domlouvala následující spolupráce mezi chirurgickou a kožní klinikou zejména v otázce bakteriologického vyšetřování nemocných. Na naplánovaném dvoudenním sjezdu společnosti odeznělo velké množství odborných přednášek představitelů i asistentů všech tří dermatologických klinik se živou debatou o sporných otázkách či diagnostických nejasnostech.[30]

Následující celorepubliková schůze odborné vědecké společnosti byla pořádána dne 4. listopadu 1928 v Praze na Šambergerově klinice, kde byli srdečně uvítání všichni přítomní členové z Moravy, Slovenska i Prahy. Odborný program pozůstával opět z mnoha referátů a bohaté diskuse. Kromě toho se na této schůzi odehrál i **řádný valný sjezd československé vědecké společnosti dermatovenerologické, ve 12 hodin dne 4. listopadu 1928.** Úvodní slovo na valném sjezdu měl prof. Šamberger, který hostem sdělil dosavadní ujednání o Svazu slovanských dermatologů. Na valném sjezdu proběhla volba delegátů československé dermatologické společnosti na plánovaný první sjezd slovanských dermatologů ve Varšavě, kterými se stali prof. Šamberger (Praha), prof. Trýb (Brno), prof. Reinsberg (Bratislava), jejich zástupci pak doc. Gawalowski (Praha), doc. Odstrčil (Olomouc) a prim. dr. Měska (Košice). Dále byl na další tři roky zvolen výbor vědecké společnosti, jejímž **předsedou se stal prof. Šamberger, místopředsedy prof. Trýb, prof. Reinsberg a doc. Gawalowski, jednatelem dr. Procházka, pokladníkem doc. Hübschmann a zapisovateli dr. Tréger (Bratislava), dr. Formánek (Brno), dr. Pokorná (Praha). Za náhradníky byli zvoleni dr. Měska (Košice), doc. Odstrčil (Olomouc) a dr. Pohl (Praha). Revizory účtů se staly dr. Čech a dr. Schwank, oba z Prahy. Čestnými členy byli jednohlasně zvo-**

leni prof. Almkvist (Stockholm), prof. Bosellini (Řím), prof. Krzysztalowicz (Varšava), prof. Pautrier (Štrasburk), prof. Rasch (Kodaň), dr. Sabouraud (Paříž) a prof. Unna (Hamburk). Sídlo společnosti se od data valného sjezdu přestěhovalo z Brna do Prahy, byl schválen výdej spojený s publikováním anglických referátů o vědeckých schůzích v *Acta dermatovenerologica* a naplánoval se příští sjezd valné hromady na listopad 1929. Na závěr schůze prof. Reinsberg jménem celé **společnosti poblahopřál prof. Šambergerovi k jeho jmenování čestným členem polského Tovaryšstva dermatologického.**[31]

Valný sjezd Čsl. vědecké dermato-venerologické společnosti se konal dne 7. února 1932. Schůzi otevřel prof. Šamberger vzpomínkou na nečekané úmrtí prof. F. Krzysztalowicze (1868–1931), který byl vědeckou autoritou a zakladatelem Svazu slovanských dermatologů. Krátce ohodnotil zdařilý II. sjezd slovanských dermatologů s hojnou, a především aktivní účastí dermatologů z ČSR. Na valném sjezdu se konala i volba nového výboru, kde prof. Šamberger obhájil místo předsedy, místopředsedy byli zvoleni prof. Trýb, Reinsberg a Hübschmann, jednatelem as. dr. Obrtel, zapisovateli as. dr. Runtová a as. dr. Kukla, pokladníkem as. dr. Hynie, náhradníky byli dr. Petráček, Pacovský, Neumann a revizory prim. dr. Schwank a as. dr. Perner. Členský příspěvek zůstal nadále 50 Kč. Na sjezdu se řešila i myšlenka Mezinárodního svazu dermatologů a konání Mezinárodního kongresu dermatologického. Za vhodné místo konání tohoto kongresu pokládali účastníci sjezdu Budapešť. Kromě jiného se řešila i jazyková otázka mezinárodních kongresů, která zůstala nerozřešena, avšak podle účastníků bylo vhodné počítat i se slovanskými jazyky.[32]

Na valném sjezdu **Čsl. vědecké dermato-venerologické společnosti dne 4. února 1934** pokračují přípravy na III. sjezd slovanských dermatologů, který se měl konat v roce 1934 v Praze. Generální sekretář sjezdu prof. Gawalowski referoval o tom, že hlavními tématy pražského kongresu byla anketou zvolena tato: 1. intradermální injekce (referent prof. Popoff, Sofia), 2. tuberkulóza kůže (referent prof. Kogoj, Záhřeb), 3. retikuloendoteliární systém kůže (referent prof. Leszczynski, Lvov). Kromě sdělení k hlavním tématům budou dále sdělení volná, doba přednášek bude 20 minut (ale asi na základě zkušeností z předchozích kongresů byla zkrácena na 15 minut). Termín sjezdu byl stanoven na 19.– 21. květen 1934. Návrh výboru na kongresový poplatek činí 150 Kč pro členy národních dermatologických společností, pro hosty a rodinné příslušníky 100 Kč; tyto sumy byly schváleny.[33]

Československá vědecká dermato-venerologická společnost pilně pracovala, plánovala a organizovala valné sjezdy. Vyvrcholením její činnosti bylo navázání a upevnění spolupráce se slovanskými dermatology a jejich společným zájmem bylo prosazení slovanských jazyků a slovanských dermatologů na evropské vědecké dermatologické scéně. Toto vše potvrdili založením Svazu slovanských dermatologů, který se sešel na ustavující schůzi dne **5. května 1928 na dermato-venerologické klinice v Praze.**

Literatura

1. **ŠAMBERGER, F.** *Úvodník.* Česká dermatologie, 1919, 1, sešit 1.

2. **VOSMÍK, F.** *Odstupující redaktor: K historii časopisu Česko-slovenská dermatologie.* Čs. derm, 2004, 79, s. 51–52.

3. **Sekce Různé zprávy.** *Česká dermatologie.* 1920, 1, sešit 8. s. 208.

4. **ŠAMBERGER, F.** *Sekce Různé zprávy.* Česká dermatologie, 1920, 1, sešit 10, s. 250.

5. Sekce Různé zprávy. *Česká dermatologie.* 1920, 2, sešit 1, s. 28.

6. **Sekce Různé zprávy.** *Česká dermatologie.* 1922, 3, sešit 10, s. 282.

7. **ŠAMBERGER, F., REINSBERG, V., TRÝB, A., HÜBSCHMANN, K.** *K sedmdesátinám profesora Thomayera.* Česká dermatologie, 1923, 4, sešit 6–7, s. 145–151.

8. **NOVÁK, A.** *O dermatoskopii kůže normální, efflorescencí některých chorob kožních a změn po UV a X-paprscích*, Česká dermatologie, 1923, 4, sešit 8, s. 201–211.

9. **Čsl. vědecká společnost dermatovenerologická.** Česká dermatologie, 1923, 4. sešit 8, s. 230–232.

10. **ŠAVNIK, P.** *Spirocheta pallida v ústech.* Česká dermatologie, 1920, 1, sešit 7, 8, 9.

11. **ŠAVNIK, P.** *Mohou býti spirochéty původci psoriasis vulgaris?* Česká dermatologie, 1921, 2, sešit 7.

12. **HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P.** *BSPLF 1348–1939, díl I. A–K.* Praha, 1988, s. 305.

13. **ŠAMBERGER, F., ŠAVNIK, P.** *Česká dermatologie.* 1924, 6, sešit 1, s. 1–3.

14. **HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P.** *BSPLF, díl II. L–Ž.* Praha 1993, s. 305.

15. **ŠAMBERGER, F.** *Janovského éra v české dermatologii.* Česká dermatologie, 1925, 6, sešit 7, s. 197–203.

16. **TRÝB, A.** *Za prof. dr. V. Janovským.* Česká dermatologie, 1925, 6, sešit 7, s. 204–207.

17. **ŠAMBERGER, F., HÜBSCHMANN, K.** *Jdeme do X. ročníku „České dermatologie".* Česká dermatologie, 1929, 10, 1, s. 1.

18. **PETRÁČEK, E.** *VIII. mezinárodní kongres pro dermatologii a syphiligrafii v Kodani.* Česká dermatologie, 1930, 11, sešit 10.

19. **Čsl. vědecká společnost dermatovenerologická.** Česká dermatologie, 1923, 4, sešit 8, s. 230–232.

20. **Čsl. vědecká společnost dermatovenerologická,** Česká dermatologie, 1923, 4, sešit 10, s. 277–280.

21. **ZÁRUBA, F.** *Založení Československé vědecké dermatologické společnosti*, Čs. dermatologie. 1990, 65, 2, s. 137–140.

22. **Čsl. vědecká společnost dermatovenerologická.** Sekce Různé zprávy, Česká dermatologie, 1924, 5. ročník, 5. sešit, s. 226–228.

23. **HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P**. *Biographisches Lexikon der Deutschen Medizinische Fakultät in Prag 1883–1945.* Praha, 1998, S. 218.

24. **Čsl. vědecká společnost dermatovenerologická.** Sekce Různé zprávy, Česká dermatologie, 1924, 5, sešit 8, s. 320–322.

25. **Společná schůze Čsl. vědecké společnosti dermatovenerologické a čsl. vědecké společnosti otorhinolaryngologické.** *Sekce Různé zprávy*. Česká dermatologie, 1924, 5, sešit 9, s. 351–353.

26. **Čsl. vědecká společnost dermatovenerologická.** *Sekce Různé zprávy.* Česká dermatologie, 1925, 6. ročník, 1. sešit, s. 29–31.

27. **VII. řádná schůze Čsl. společnosti.** *Sekce Různé zprávy*. Česká dermatologie, 1925, 6, sešit 10, s. 297–300.

28. **Schůze Čsl. dermatologické společnosti dne 24. května 1925.** *Sekce Různé zprávy*. Česká dermatologie, 1925, 6. ročník, 6. sešit, s. 276.

29. **Čsl. vědecká dermato-venerologická společnost.** *Sekce Různé zprávy*. Česká dermatologie, 1926, 7, sešit 10, s. 261–264.

30. **Sjezd čsl. vědecké dermatovenerologické společnosti dne 4. a 5. prosince 1926**. *Sekce Různé zprávy*. Česká dermatologie, 1926, 8, sešit 2, s. 46–56.

31. **Řádný valný sjezd dne 4. listopadu 1928 Čsl. vědecké společnosti dermatovenerologické.** *Sekce Různé zprávy*. Česká dermatologie, 1928, 9, sešit 9, s. 259–260.

32. **OBRTEL, J.** *Valný sjezd Čsl. vědecké dermato-venerologické společnosti.* Česká dermatologie, 1932, 13, sešit 8, s. 188–190.

33. **OBRTEL, J.** *Valný sjezd Čsl. vědecké dermatovenerologické společnosti v Praze*, Česká dermatologie, 1934, 15, sešit 5, s. 142–143.

MUDr. Zuzana Kružicová, Ph.D.
e-mail: zuzka.kruzicova@gmail.com
Univerzita Karlova v Praze,Lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

Inzerce A141015660 ▶

Předplaťte si
ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

a získejte

RAŠELINOVOU KOUPEL NATURAL

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

Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 10. 12. 2015

Předplatné časopisu na rok za 399 Kč

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

Předplaťte si bezpečně e-mailem

na e-mailovou schránku **mladafronta@predplatne.cz**, uveďte své **jméno** a **doručovací adresu.** Do předmětu napište kód **MF CDV 0315**.
Předplatit si můžete také **on-line** na našich stránkách **www.mf.cz**

Volejte zdarma 800 248 248

Jednoduše zavolejte své osobní údaje a informaci o požadovaném předplatném a periodiku. Uveďte kód **MF CDV 0315**

Pošlete SMS na číslo 900 09 06

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

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

1. národní kongres **Vzácné kožní nemoci** – abstrakta

17.–18. 4. 2015, Praha

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 3, s. 191–198

VZÁCNÁ DĚTSKÁ REVMATICKÁ ONEMOCNĚNÍ S KOŽNÍMI PROJEVY

Prof. MUDr. Pavla Doležalová, DrSc.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Klinika dětského a dorostového lékařství, Centrum dětské revmatologie

Pojmem revmatická onemocnění se označuje heterogenní skupina primárně zánětlivých systémových onemocnění neznámé etiologie. V dětském věku všechny uvažované jednotky splňují svou nízkou incidencí kritéria „vzácných" chorob. Většina z nich má mezi svými multiorgánovými projevy i postižení kůže, u některých jednotek jsou kožní projevy často jednou z úvodních manifestací, popřípadě patří k charakteristickým symptomům nemoci. Postižení kůže se často kombinuje s horečkou. Typickými příklady těchto stavů jsou systémová forma juvenilní artritidy, primární vaskulitidy či systémový lupus erythematodes. Zvláštní skupinou jsou tzv. autoinflamatorní onemocnění, ke kterým patří stavy charakterizované rekurentními epizodami horečky často provázené vyrážkou či skupina tzv. pyogenních syndromů, u kterých se kožní příznaky kombinují se sterilním zánětem kostí či kloubů. U juvenilní dermatomyozitidy patří kožní projevy k patognomonickým charakteristikám onemocnění a jsou hlavním diagnostickým kritériem této sekundární vaskulopatie. Spolupráce mezi dermatology a revmatology v diagnostice a managementu revmatických onemocnění s kožními projevy je nedílnou součástí interdisciplinární péče o tyto dětské pacienty s těmito onemocněními.

VZÁCNÁ METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ S KOŽNÍMI PROJEVY

Prof. MUDr. Viktor Kožich, CSc.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Ústav dědičných metabolických poruch

Dědičné poruchy metabolismu (DMP) představují klinicky a patogeneticky heterogenní skupinu více než 800 vzácných onemocnění s celkovým populačním výskytem nejméně 1 : 500–1 : 1000. Tyto nemoci obvykle postihují více orgánů, diagnostika je typicky založena na průkazu hromadění metabolitů nad enzymovým či transportním blokem a/nebo deficitu metabolitů pod blokem, dále na vyšetření enzymových aktivit a analýze DNA. Řada DMP má v rámci multisystémového postižení také kožní projevy. Mezi příznaky nacházené u pacientů s DMP patří například cévní léze (např. angiokeratomy, akrocyanóza či teleangiektázie), různé eflorescence (např. seboroická dermatitida, hyperkeratózy, lipogranulomy, abnormality tukové tkáně na hýždích, invertované mamily), ichtyózy, poruchy pigmentace (hyperpigmentace, hypopigmentace či fotosenzitivita), abnormality vlasů (např. trichorrhexis nodosa, „kinky hair" syndrom, alopecie nebo hypertrichóza) či zvýšená elasticita kůže.
V dermatologické praxi by se na DMP mělo pomýšlet při výše uvedených kožních příznacích, a to zejména u pacientů s postižením dalších orgánů (dermatolog by měl aktivně pátrat především po známkách postižení CNS, oka, faciální dysmorfii, kostních dysplaziích a organomegalii). V případě podezření na DMP lze diagnózu potvrdit specializovaným cíleným vyšetřením a u řady nemocných lze zajistit specifickou léčbu.

VZÁCNÉ KOŽNÍ MALIGNITY

MUDr. Kateřina Kubáčková, Ph.D.
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole, Onkologická klinika

Vzácné nádory kůže představují značně heterogenní skupinu nádorů různého embryonálního a histogenetického původu a léčby. Jejich společným rysem je často pouze výskyt v kůži či kožních adnexech. Vzhledem k raritnosti těchto nádorů neexistují léčebná doporučení založená na vysokém stupni evidence. Léčebný přístup je často založen pouze na výsledcích retrospektivních studií či jednotlivých kazuistik. Základem úspěšné terapie jsou časná diagnostika, správná histologická klasifikace a odeslání nemocných do center, která mají zkušenosti s léčbou těchto tumorů. Mezi malignity epidermis a epidermálních adnex patří trichilemnální karcinom, karcinom pilomatrix, které se vyskytují v oblasti vlasového folikulu a vlasové matrix, karcinomy mazových žláz, karcinomy potních žláz (apokrinní, ekrinní), maligní hidradenom, agresivní digitální papilární adenokarcinom, maligní cylindrom, maligní ekrinní spriradenom, mikrocystický adnexální karcinom, primární mucinózní karcinom, ekrinní epiteliom, adenoidně cystický karcinom. Na kůži se může vyskytovat též lymphoepitelioma-like karcinom, podobný lymfoepiteliomu v nazofaryngu, ale s méně agresivním průběhem. Extramamární Pagetova choroba byla pospána nejčastěji v oblasti penisu a skrota s vlastnostmi podobnými jako tumorů v prsním dvorci. V kůži se může dále vyskytovat celé rozsáhlé spektrum sarkomů měkkých

tkání. Dermatofibrosa protuberans je diagnostikována v kůži či podkoží, pro léčbu inoperabilní či metastatické choroby je registrován imatinib, dále skupina fibrohistiocytárních tumorů, vaskulární tumory měkkých tkání, sarkomy z hladké a skeletální svaloviny, nádory pochev periferních nervů, tumory ze skupiny extraoseálních Ewing sarkomů/PNET, světlobuněčné sarkomy (maligní melanom měkkých částí). Léčba těchto různorodých malignit se řídí léčebnými doporučeními pro léčbu sarkomů měkkých tkání. Karcinom z Merkelových buněk je agresivní neuroendokrinní karcinom původem z neurální lišty. Jeho prognóza je horší než maligního melanomu. Podobně jako u melanomu je doporučováno vyšetření sentinelové uzliny, které má pouze prognostický význam, bez vlivu na celkové přežití. Někteří autoři doporučují adjuvantní radioterapii spádové lymfatiky, pokud nemocný není vhodný či odmítne vyšetření sentinelové uzliny. Pro generalizované onemocnění je doporučována podobná kombinace cytostatik jako pro ostatní neuroendokrinní tumory – kombinace cisplatiny a etoposidu.

KOMPLEX TUBERÓZNÍ SKLERÓZY – POHLED NEFROLOGA

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., MUDr. Marek Novotný
Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika nefrologie

Komplex tuberózní sklerózy je autosomálně dominantně dědičné onemocnění s odhadovanou prevalencí 1 : 10 000 osob. Patofyziologickým podkladem onemocnění je mutace v jednom ze dvou tumor supresorových genů *TSC 1* a *TSC 2*, které kódují proteiny hamartin a tuberin, jež za normálních okolností tlumí aktivitu kinázy mTOR, významného regulátoru buněčného dělení. Onemocnění je charakterizováno tvorbou hamartomů potenciálně v jakékoli tělesné tkáni. Nejčastěji postiženými systémy jsou CNS, kůže a ledviny. Onemocnění významně snižuje kvalitu života nemocných. V dětství zejména rozvojem epilepsie a mentálního deficitu, v dospělosti pak postupným zhoršováním renálního a plicního postižení. V posledním desetiletí je klinicky úspěšně testována možnost použití léků ze skupiny mTOR inhibitorů na zmírnění průběhu onemocnění. Cílem přednášky je prezentovat posluchačům základní fakta o komplexu tuberózní sklerózy s nabídkou podrobnějších informací o renální patologii a dermatologické problematice z pohledu internisty s důrazem na mezioborovou spolupráci při diagnostice a léčbě onemocnění.

JSOU VZÁCNÉ KOŽNÍ NEMOCI JEN VROZENÉ?

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MUDr. Anna Jiráková, MUDr. Veronika Křížková, MUDr. Darina Zelenková
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika, Centrum dětské dermatovenerologie

Vzácná onemocnění jsou ta, která postihují méně než jednu osobu z 2000 obyvatel. Některé choroby přitom mohou být vzácné v jedné části světa, zatímco v jiné mohou být relativně časté (např. fogo salvagem v Evropě a v Brazílii nebo albinismus v Evropě a v rovníkové Africe).
V současné době je popsáno asi 7000 vzácných onemocnění, z toho kožní vzácné nemoci tvoří asi desetinu, tedy 700. Donedávna jsme my, dermatologové, za vzácná onemocnění považovali obvykle jen genodermatózy, ale dnes víme, že do této skupiny patří celá škála nozologických jednotek. Mohou to být choroby vrozené, nebo se mohou manifestovat v dospělosti. Kromě genodermatóz to jsou též dermatitidy (infekční i neinfekční), nádory, polyetiologické nozologické jednotky nebo kožní choroby v rámci systémových nemocí. Některá onemocnění mohou napodobovat běžné choroby. Často se jedná o nemoci chronické, progredující, významně zhoršující kvalitu života. Řada vzácných nemocí je neléčitelných nebo obtížně léčitelných, ale mezi dermatologickými vzácnými nemocemi jsou i choroby léčitelné a vyléčitelné.
Společným problémem všech pacientů se vzácnými nemocemi je fakt, že právě kvůli řídkému výskytu je obtížné najít specializované pracoviště nebo specialistu, který včas určí diagnózu a řídí léčbu. Druhým faktem je, že výzkum léků pro tyto nemoci je jen omezený. To vede jak k denním problémům pacientů při hledání informací a kvalifikované odborné péče, tak k sociálním problémům v oblasti zaměstnanosti a začlenění do společnosti. Základem péče o nemocné se vzácnými chorobami je interdisciplinární spolupráce, nutností je úzká návaznost na prenatální diagnostiku a genetické poradenství. Velmi důležitou roli hrají pacientské organizace, u nás reprezentované např. Českou asociací pro vzácná onemocnění (www.vzacna-onemocneni.cz).
Vzácné dermatologické nemoci lze klasifikovat:

- genodermatózy (např. ektodermální dysplazie, tuberózní skleróza a neurofibromatóza, genetické poruchy pigmentace, imunitního systému, fotosenzitivní poruchy, syndromy s tumory, dědičné metabolické vady, poruchy stárnutí, kožní mozaicismus, ichtyózy a poruchy keratinizace, epidermolysis bullosa);
- dermatitidy infekční (kožní leishmaniáza);
- dermatitidy neinfekční (pemfigus, pemfigoid, dermatitis herpetiformis, epidermolysis bullosa aquisita);
- autoimunitní nemoci (dermatomyozitida, lupus erythematodes, sklerodermie);
- akutní dermatitidy (toxická epidermální nekrolýza, angioneurotický edém);
- nádory benigní (lymfangiom);
- nádory maligní (histiocytóza z Langerhansových buněk, mycosis fungoides, Kaposiho sarkom);
- metabolické choroby (porfyrie, amyloidóza kůže, mucinóza kůže);
- polyetiologické jednotky (pyoderma gangraenosum);
- poruchy pigmentace (vitiligo s autoimunitou);
- poruchy keratinizovaných adnex (alopecia totalis, lichen planopilaris, pachyonychia congenita);
- poruchy cévní (primární lymfedém).

Protože porozumět vzácným nemocem je obtížné, což je dáno samotným faktem jejich malé četnosti v denní praxi dermatovenerologa, je třeba zmapovat možnosti mezioborové spolupráce v ČR a navázání užší mezinárodní spolupráce s významnými evropskými centry. Pokud se zlepší povědomí o vzácných kožních onemocněních mezi praktickými lékaři, pediatry, dermatology a dalšími specialisty, bude možné včas vzácnou nemoc zjistit nebo na ni alespoň myslet a vědět, kam pacienta odeslat k další diagnostice a léčbě. Domníváme se, že čím více spolupracujících dermatologických center specializovaných na problematiku vzácných nemocí bude, tím lépe pro pacienty, jejich rodiny i zdravotní pojišťovny (Čes. Dermatovenerol., 2013, 3, s. 211–230).

EPIDERMOLYSIS BULLOSA CENTRE CARE

Prof. MUDr. Martin Laimer, MD
Department of Dermatology, Paracelsus
Medical University Salzburg, Austria

The term epidermolysis bullosa comprises a group of rare genodermatoses that are caused by mutations in genes encoding components of intraepidermal adhesion and dermoepidermal anchorage. Concomitant loss of structural and functional integrity lead to the characteristic moderate to excessive fragility of epithelial tissue with blistering upon mechanical trauma. Involvement of mucous membranes as well as a broad spectrum of relevant complications make EB a multisystemic disease associated with significant morbidity and mortality. In view of currently mostly symptomatic treatments, accurate diagnostic approaches and comprehensive management strategies are essential to improve the quality of life in affected individuals. Implementation of centres of expertise along clusters of expertise and transnational reference networks should further foster intentions to ameliorate the high disease burden by clinical and research means.

NEUROKUTÁNNÍ SYNDROMY

MUDr. Bořivoj Petrák, CSc.
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta
a Fakultní nemocnice v Motole, Klinika dětské neurologie

Neurokutánní syndromy tvoří skupina chorob, které postihují především kůži a nervový systém, ale změny se mohou objevit také v dalších systémech organismu – jedná se tedy o multisystémová onemocnění. Manifestují se od porodu do dospělosti, mají většinou pomalý progresivní charakter a variabilní klinický průběh s vysokým rizikem výskytu nádorů, z nichž převažují hamartomy a benigní nádory, ale vzácné nejsou také maligní novotvary. Zodpovědné geny mají funkci tumor-supresor genů. Nejčastější neurokutánní syndromy (neurofibromatózy, tuberózní skleróza) mají autosomálně dominantní charakter dědičnosti, ale sporadický výskyt je u těchto jednotek také velmi častý. Dále je sem řazen velký počet dalších jednotek, často extrémně vzácných, s různými typy dědičnosti či pouze sporadickým výskytem. Za jednotící prvek pro zařazení do této skupiny je v současnosti považována porucha vývoje v oblasti neurální lišty (utváření neurální lišty, migrace nebo závěrečná diferenciace zárodečných buněk) a postižení neuro-ektodermu. Původní termín fakomatózy se již nepoužívá.
Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1) je nejčastěji se vyskytující onemocnění ze skupiny neurokutánních syndromů. Příčinou je mutace genu *NF1* (17q11.2) a porucha tvorby neurofibrominu – negativního regulátoru komplexu Ras. Klinická diagnóza NF1 je definována sedmi diagnostickými kritérii, včetně skvrn café au lait (CAL) a frecklingu na kůži. Z diferenciálnědiagnostického hlediska je pro NF1 důležitá nová jednotka Legius syndrom.
Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 2 (NF2) je samostatné onemocnění s mutací genu *NF2* (22q12.2) a poruchou tvorby schwannominu. Kožní nález skvrn CAL je chudý, diagnostické jsou oboustranné schwannomy/neurinomy akustiku a další mnohočetné benigní nádory nervového systému.
Tuberózní skleróza (TSC) je druhé nejčastěji se vyskytující onemocnění ze skupiny neurokutánních syndromů. Příčinou je mutace genů *TSC1* (9q34.13) a *TSC2* (16p13.3) s poruchou tvorby hamartinu a tuberinu. Klinická diagnóza TSC je definována dvěma skupinami diagnostických příznaků – hlavních (11) a vedlejších (9). Mezi hlavní kožní příznaky patří hypomelanotické makuly, fibrózní plaka + angiofibromy v obličeji, šagrénová kůže a fibromy kolem nehtů.

KOŽNÍ T-BUNĚČNÉ LYMFOMY NA I. DVK V BRNĚ

Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní
nemocnice u sv. Anny, Dermatovenerologická klinika

Kožní T-buněčné lymfomy (CTCL) jsou heterogenní skupinou nehodgkinských lymfomů a primárně se vyskytují v kůži. Jejich etiopatogeneze zůstává nejasná, nejčastějším typem je mycosis fungoides, indolentní lymfom ve většině případů, agresivní Sézaryho syndrom je méně častý, CD30 pozitivní proliferace jsou ještě vzácnější. Na I. dermatovenerologické klinice v Brně bylo jen od roku 1998 dosud sledováno a léčeno 126 pacientů, z toho pacientů s mycosis fungoides bylo 109, nemocných se Sézaryho syndromem devět. Převažovalo stadium IA – 41 nemocných, IB – 34 pacientů. V léčbě byly použity různé modality vč. léčby kombinované, osou v léčbě jsou fotochemoterapie a modifikátory imunitní odpovědi. Z uvedeného souboru dosud zemřelo 28 pacientů. V časném stadiu onemocnění přežívá 92,5 % pacientů, u Sézaryho syndromu je to 45 % pacientů.
Ve studii genetické variability, která se může podílet na vývoji této malignity, bylo zkoumáno 19 polymorfních variant vybraných genů u 75 pacientů sledovaných od roku 1993, 44 mužů a 31 žen, průměrný věk 56 let. V naší kohortě přežívalo 86 % pacientů pět let, medián přežití byl 19 let. Multivariační Cox regresní model identifikoval MDR-1 (multidrug receptor-1) Ex20/2677 (rs2032582) polymorfismus jako signifikantní genetický faktor ovlivňující přežití pacientů s CTCL. Můžeme předpokládat, že genotyp TT v pozici 2677 daného polymorfismu představuje výhodu pro pacienta s CTCL, jehož onemocnění je tedy možné klinicky dlouhodobě stabilizovat úspěšnou léčbou.

MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE PŘI ŘEŠENÍ ROZSÁHLÝCH KOŽNÍCH AFEKCÍ

MUDr. Martin Molitor, Ph.D., MUDr. Alexander Vatľak, MUDr. Lucie Kalinová, Ph.D.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta
a Nemocnice Na Bulovce, Klinika plastické chirurgie

Rozsáhlé kožní afekce mohou mít různý původ, genezi i prognózu, vždy však znamenají pro postiženého velkou stigmatizaci. Nositelé těchto afekcí jsou omezeni ve společenském životě, jsou vystaveni náročné léčbě, a léčba někdy není vůbec možná, a v některých případech jsou vystaveni i riziku fatální prognózy. Postižené děti trpí navíc nežádoucí pozorností okolí a pocitem jakési nenormálnosti.
Pacienti s rozsáhlým kožním postižením jsou logicky a zcela zásadně primárně sledováni a léčeni dermatology a dermatoonkology. Vybrané skupiny nemocí, u kterých je možná chirurgická intervence, jsou pak často řešeny ve spolupráci s plastickými chirurgy. Plastičtí chirurgové disponují všemi dostupnými znalostmi a zručnostmi ke zvládnutí rozsáhlých kožních defektů.
Na pracovištích plastické chirurgie se z rozsáhlých kožních afekcí nejčastěji řeší rozsáhlé kožní maligní tumory, hemangiomy nebo vaskulární malformace a rozsáhlé pigmentové névy. Při Klinice plastické chirurgie Nemocnice na Bulovce byla pro děti postižené rozsáhlým kožním onemocněním zřízena speciální Poradna pro

mateřská znaménka a vrozené vady kůže. V této poradně se setkávají specialisté z řad dermatologů, plastických chirurgů, dětských chirurgů a dětských lékařů. Komise po vyšetření a zohlednění potřebných nálezů navrhuje pro postižené děti optimální terapii.

PRIMÁRNÍ LYMFEDÉM

**MUDr. Veronika Křížková,
prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.,
MUDr. Darina Zelenková**
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika, Centrum dětské dermatovenerologie

Lymfedém představuje chronické, progredující, často celoživotní onemocnění, které má výrazně negativní dopad na kvalitu života pacienta. Počet lidí trpících lymfedémem se celosvětově odhaduje na 140–250 miliónů, asi polovinu nemocných tvoří pacienti s primárním lymfedémem. Lymfedém je definován jako otok, který vzniká následkem zvýšeného hromadění intersticiální tekutiny ve tkáních při porušené lymfatické drenáži. Příčinou rozvoje primárního lymfedému bývá nejčastěji kongenitální deficit počtu lymfatických cév. Méně obvyklý je výskyt hyperplazie mízních cév nebo fibróza tříselných uzlin. Primární lymfedém může být geneticky podmíněný (např. Nonneův-Milroyův syndrom nebo Meige syndrom). Podle věku manifestace primárního lymfedému rozlišujeme lymphoedema congenitum, praecox a tardum. Kauzální terapie lymfedému zatím neexistuje. Základem léčby lymfatických otoků je soubor konzervativních postupů označovaných jako komplexní dekongestivní terapie. Skládá se z manuální a/nebo přístrojové lymfodrenáže, zevní komprese, pohybových cvičení, péče o kůži a režimových opatření.

NOVINKY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ ONEMOCNĚNÍ SKUPINY PEMFIGU

Doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.
Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, I. dermatovenerologická klinika

Pemfigus patří mezi vzácné závažné autoimunitní dermatózy. V posledních letech bylo popsáno několik nových jednotek a obohatil se pohled na etiopatogenezi pemfigu. U vzácných onemocnění existuje málo dat z prospektivních kontrolovaných terapeutických studií. Proto jsou velkým pokrokem první Evropské doporučené postupy diagnostiky a terapie, které shrnují současné poznatky o moderních vyšetřovacích metodách a vedení léčby těchto onemocnění.

GENODERMATÓZY U DĚTÍ – MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY V ČR

MUDr. Štěpánka Čapková
Fakultní nemocnice v Motole, Dermatologické oddělení pro děti

Dětský dermatolog, který je v ambulanci zahlcen přívalem kojenců a dětí s atopickou dermatitidou, musí pomýšlet i na onemocnění vzácná, kterých je v dermatologii okolo 400. Patří k nim především genodermatózy, jejichž příznaky se většinou objeví již v novorozeneckém nebo kojeneckém věku.
Novorozenci s nejzávažnějšími genodermatózami jsou překládáni z pražských a některých mimopražských novorozeneckých oddělení na tzv. jednotku pro děti s poruchou kožního krytu na Pediatrické klinice 2. LF a FN Motol, kde probíhá mezioborová péče a konzultace s genetikem. U kojenců a větších dětí je dlouholetou tradicí spolupráce při diagnostice a léčbě mezi Dětským kožním oddělením Pediatrické kliniky FN Brno a dětskými kožními ambulancemi při Dermatovenerologické klinice VFN a 1. LF UK, Dermatovenerologické klinice 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Klinice nemocí kožních a pohlavních FN Hradec Králové, Dermatovenerologické klinice FN Plzeň a Dětskou kožní ambulancí Oblastní nemocnice Mladá Boleslav. Hlavním partnerem pro potvrzení diagnózy a odesláním vzorků do laboratoří molekulární diagnostiky je Oddělení klinické genetiky Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol.

RARE DISORDERS OF CORNIFICATION: FROM MUTATIONS TO PATHOPHYSIOLOGY

**[1, 2, 3]PD Hans Christian Hennies, Ph.D.,
[1]prof. Katja Martina Eckl, Ph.D.,
[1, 2]Dulce Maria de Lima Cunha, MSc.,
[1, 2]Roswitha Plank, MSc., [2]Ramona Casper, BSc.,
[1]Ramona Schupart, BSc., [2]Holger Thiele, MD,
[2]Janine Altmüller, MD, [3]Susanne Brodesser, Ph.D.,
[4]Rotem Tidhar, Ph.D., [4]prof. Anthony Futerman, Ph.D.,
[5]PD Vinzenz Oji, MD., [5]prof. Heiko Traupe, MD.,
[6]Ingrid Hausser, Ph.D.,
[7]prof. Johannes Zschocke, MD,
[8]prof. Matthias Schmuth, MD.,
[2,3]prof. Peter Nürnberg, Ph.D.**
[1]Center for Dermatogenetics, Div. of Human Genetics and Dept. of Dermatology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria
[2]Cologne Center for Genomics, University of Cologne, Cologne, Germany
[3]CECAD, University of Cologne, Cologne, Germany
[4]Dept. of Biological Chemistry, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel
[5]Dept. of Dermatology, University Hospital of Münster, Münster, Germany
[6]Inst. of Pathology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany
[7]Div. for Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria
[8]Dept. of Dermatology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Disorders of cornification comprise a large group of diseases characterized by disturbed terminal differentiation of epidermal keratinocytes, which is often associated with an impairment of epidermal barrier function possibly leading to additional features. Many of these are monogenic diseases; they can be divided into common and rare diseases and further into syndromic and non-syndromic forms. Rare, non-syndromic disorders of cornification include congenital ichthyoses, which affect all or most of the integument by generalized scaling and erythema. Further cutaneous features may include hypohidrosis and palmoplantar keratoderma; moreover, extensive scaling can lead to skin infections, contractures, alopecia, and ophthalmologic complications. They consist mainly of autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) and keratinopathic ichthyosis, which is inherited autosomal dominantly in most cases. ARCI are clinically heterogeneous; the scaling of the skin ranges from large and coarse to fine and superficial, erythema may be severe and pronounced or mild and even almost invisible, and ARCI include a number of clinical subtypes such as the so called self-improving congenital ichthyosis.

Mutations underlying ARCI are most frequent in TGM1, the gene for transglutaminase 1, which contributes to binding ω-hydroxy-acyl-sphingosine by esterification to cross-linked proteins of the cornified envelope. ARCI, however, can be caused by mutations in more than nine different genes, most of which code for proteins involved in epidermal lipid homeostasis and contribute to the formation of the cornified envelope.
Both genetic and allelic heterogeneity of rare disorders of cornification significantly complicate the identification of mutations. Massively parallel or "next generation" sequencing can provide highly efficient strategies for the analysis of whole chromosomal regions and whole exomes. The approach is now state-of-the-art for identifying mutations in – possibly heterogeneous – rare monogenic diseases and can be useful also for targeted approaches through parallel sequencing panels of established candidate genes. These approaches have already been proven to be valuable for effective genetic diagnostics. Moreover, the comprehensive identification of unknown mutations and mutation spectra underlying different forms of congenital ichthyosis are the basis for improving our understanding of the function of the affected proteins, the molecular pathophysiology of the diseases, and consequently the identification of drug targets and the design of novel therapeutic strategies.

RARE KERATINSATION DISORDERS – FROM GENE TO THERAPY: *IN-VITRO* DISEASE MODELLING AND PATIENT-SPECIFIC PROTEIN REPLACEMENT APPROACHES

[1]prof. Katja Martina Eckl, Ph.D., [1, 2]Roswitha Plank, MSc., [3]Mor Pavlovsky, MD, [2]Ramona Casper, BSc., [2]Thomas Alef, MSC, [4]prof. Sigrid Tinschert, MD, [3]prof. Eli Stprecher, MD, [5]prof. Heiko Traupe, MD., [1, 2]Dulce Maria de Lima Cunha, MSc., [6]Ingrid Hausser, Ph.D., [7]prof. Marcelo Calderón, Ph.D., [8]prof. Günther Weindl, Ph.D., [8]Sarah Hedtrich, Ph.D., [1, 2, 9]PD Hans Christian Hennies, Ph.D.

[1]Center for Dermatogenetics, Div. for Human Genetics and Dept for Dermatology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria
[2]Center for Dermatogenetics, Cologne Center for Genomics, Univ. of Cologne, Germany
[3]Department of Dermatology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel
[4]Div. for Human Genetics, Medical Univ. Innsbruck, Innsbruck, Austria
[5]Dept. for Dermatology, University of Münster, Germany
[6]EM Laboratory, Institute of Pathology, Univ. Heidelberg, Heidelberg, Germany
[7]Institute for Chemistry and Biochemistry, Freie Universität Berlin, Germany
[8]Institute for Pharmaceutical Science, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany
[9]CECAD, University of Cologne, Cologne, Germany

Rare, congenital keratinisation disorders, among those the autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) have a prevalence of approx. 1 to 200,000 persons in Europe and the US, and therapy is up to date only symptomatic and by no means sufficient. In recent years mutations in nine genes causing ARCI have been identified. Furthermore, the identification of mutation in genes causative for others rare keratinisation disorders shed additional light on epidermal pathways and epidermal barrier integrity. Today we can postulate, that the replacement of the protein which is lacking in the patients epidermis caused by a homozygous or compound heterozygous mutation will return the epidermis to normal or nearly normal function. Tremendous work has been done by us and co-operation partners to generate, establish, and validate 3D full-thickness skin models mimicking human skin from healthy controls and patients with a skin disorder. Models underwent characterisations following European and international standards. Today these models are used to replace animals in the development of protein replacement therapies (PRT) for congenital ichthyosis and other keratinisation disorders. Our main interest is the replacement of transglutaminase-1, 12R-LOX and eLOX-3, encoded by TGM1, ALOX12B and ALOXE3, respectively. Mutations in the TMG1 and the both LOX-genes together account for roughly 50% of all ARCI patients in Germany and Austria. Recently we gained first proof-of-concept results for nanoparticle based PRT using transglutaminase-1 deficient skin models.
To further enhance our interest in reducing animal experiments while developing new pharmaceuticals for rare skin disorders, we are currently developing 3D skin models for more complex diseases of the skin, namely for Neurofibromatosis-1 or Cole disease. Another approach is to integrate cells generated through fate-specific differentiation from induced pluripotent stem cells (iPSCs). We gained first promising results for iPSC-derived melanocytes from healthy and diseased sources. Melanocyte enriched 3D model systems can help us understand the pathomechanisms of rare pigmentation disorders and are an excellent platform for pharmaceutical/cosmetic testing.

PACHYONYCHIA CONGENITA

MUDr. Anna Jiráková, Ph.D., prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika, Centrum dětské dermatovenerologie

Pachyonychia congenita (PC) je velmi vzácným onemocněním (~ 1 : 500 000–1 : 1 000 000), vyvolaným autosomálně dominantní mutací jednoho z pěti genů zodpovědných za tvorbu keratinu (*K6a*, *K6b*, *K6c*, *K16*, *K17*). PC byla poprvé popsána Jadassohnem a Lewandowskym v roce 1906. Hlavními příznaky choroby jsou: hypertrofická dystrofie nehtů (nemusejí být postižený všechny nehty), bolestivá palmoplantární keratodermie, cysty, folikulární hyperkeratóza, leukokeratóza sliznici dutiny ústní. Dalšími příznaky, které mohou být u pacientů s PC přítomny, jsou: vznik puchýřů v oblasti dlaní a plosek, hyperhidróza, alopecia, zubní malformace, změny rohovky. Za vznik PC může být zodpovědných téměř 100 různých mutací v genech pro keratin. PC může být dědičná, nebo může být výsledkem spontánní mutace.
Účinná léčba PC neexistuje. V současné době probíhají studie týkající se genové terapie s využitím siRNA a také lokálně aplikovaného rapamycinu.
Na naší klinice máme v tuto chvíli v péči pět pacientů s PC, tři děti a dva dospělé pacienty. Většina pacientů z této skupiny byla hodně dlouho vedena a léčena na různých dermatologických pracovištích v České republice pod diagnózou onychomykóza.

VZÁCNÁ FORMA POROKERATÓZY

[1]Doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., [1]MUDr. Irena Bartošová, [2]doc. MUDr. Josef Feit, CSc., [1]prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
[1]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Dermatovenerologická klinika
[2]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Ústav patologie

Porokeratózy jsou chronická kožní onemocnění charakterizovaná poruchou rohovění. Porokeratosis verrucosa představuje raritní klinickou variantu dosud neuváděnou v klasifikaci porokeratóz. Celosvětově byly popsány přibližně tři desítky případů, v české literatuře zmínky o dané jednotce nenacházíme. Typicky postihuje mladé zdravé muže. Patognomické je postižení kůže v gluteální oblasti včetně intergluteální rýhy (nález ostře ohraničených růžovočervených map se šupícím povrchem), verukózní útvary na akrech dolních končetin a histologický nález sloupcovité parakeratózy.
Diagnóza bývá stanovena po mnoha letech trvání příznaků, iniciálně je považována za akuminátní kondylomy, tineu či psoriázu. Jednoznačně účinná terapie neexistuje. Pro maligní potenciál je nutná dispenzarizace. V kazuistice byl popsán případ mladého muže, u kterého na základě klinického nálezu, výsledku histologie a porovnání s kazuistikami publikovanými v databázi MEDLINE byla stanovena diagnóza porokeratosis verrucosa. Pacient je v péči kliniky tři roky, parciální terapeutický efekt byl zaznamenán podáváním systémového retinoidu v kombinaci s intenzívní lokální terapií.

LOW DOSE CYTOKINES ORAL TREATMENT OF VITILIGO AND OTHER RARE SKIN DISEASES

Prof. Torello Lotti, MD, MD (Hon).
University of Rome "G. Marconi" Rome, Italy

In recent years, the central role of signaling molecules such as hormones, cytokines and growth factors becomes evident in both physiological and pathological processes; these signaling molecules are the main regulating effectors of whole body biological functions in accordance with the guiding principle of Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology (P. N. E. I.)
The Low Dose Medicine (LDM) represents an innovative medical approach in which the latest evidences in the fields of Molecular Biology, P. N. E. I. and nano-concentration pharmacology are merged.
LDM suggest the use of low-doses of activated biological molecules in order to manage P. N. E. I. homeostasis and this approach represents a new opportunity for the development of therapeutic strategies based on immune balancing interventions.
Scientific evidences of LDM approach efficacy and safety in the treatment of Vitiligo and Other Rare Skin Diseases , and positive preliminary data regarding the oral administration of low dose activated cytokines for Vitiligo and Other Rare Skin Diseases treatment, support LDM-based therapeutic approach for many dermatological diseases.
Keyword: Vitiligo, Other Rare Skin Diseases, Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology, Low Dose Medicine, signaling molecules, Sequential Kinetic Activation, dermatologic diseases

SYSTÉMOVÁ LÉČBA INFANTILNÍCH HEMANGIOMŮ

[1]MUDr. Josef Mališ, [2]MUDr. Veronika Stará
[1]Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a fakultní nemocnice v Motole, Klinika dětské hematologie a onkologie
[2]Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a fakultní nemocnice v Motole, Pediatrická klinika

Infantilní hemangiomy (IH) – nejčastější benigní nádory – postihují 10–12 % kojenců, většinou spontánně involují, 10–20 % progredujících IH může působit závažné funkční obtíže nebo kosmetické vady. IH se dělí do tří skupin: povrchové (superficiální) – 50–60 %, podkožní (hluboké) – 15 % – a smíšené – 25–35 %. Velikost a počet ložisek jsou značně variabilní. Přirozený vývoj infantilních hemangiomů má tři fáze: a) proliferace (období růstu), b) fáze stagnace, c) fáze regrese (involuce). Většina infantilních hemangiomů se objeví v prvních 2–3 týdnech života, pak postupně rostou až do 9.–12. měsíce. Prvních šest měsíců je růst poměrně rychlý, později se zpomaluje. Výjimečně může proliferační fáze trvat déle, někdy i 18–24 měsíců. Nástup involuční fáze, která je však obtížně předvídatelná, se u superficiálních hemangiomů projevuje změnou barvy z jasně červené na matně červenou, fialovou nebo šedou. Involuce hlubokých lézí se projeví zmenšováním a změknutím. Rozhodování, zda je nutné infantilní hemangiom léčit, ovlivňuje několik faktorů: velikost a lokalizace léze, věk dítěte, rychlost růstu a také předpoklad dalšího vývoje hemangiomu, event. jaké by mohlo po něm zůstat reziduum. Aktivní intervence by měla zabránit rozvoji život nebo funkci ohrožujících komplikací nebo již existující komplikace zvrátit. Významný přelom v léčbě IH znamenal rok 2008, kdy Labreze a spol. publikovala první zprávu o úspěšné léčbě IH pomocí neselektivního betablokátoru propranololu (N Engl J Med, June 12, 2008, 358, p. 24). Po této publikaci prvních zpráv o účincích propranololu na IH se rychle objevily další povzbudivé výsledky podávání propranololu a ten se během několika měsíců stal lékem první volby léčby problematických IH. Terapeutické rozmezí se pohybuje mezi 1–3 mg propranololu na kg tělesné hmotnosti a den. Většina autorů uvádí dávku 2 mg/kg/den rozdělenou do 2–3 denních dávek. Délka léčby se velmi různí a primárně závisí na klinické odpovědi. Obvyklé doporučení je, že by měla pokrýt celou dobu proliferační fáze. Průměrná délka léčby se uvádí v různých zprávách kolem 6,4 měsíce (rozmezí 1 týden–15 měsíců). Recentní randomizovaná studie prokázala nejlepší efekt propranololu na IH v dávce 3 mg/kg ve dvou denních dávkách po dobu šesti měsíců. (C. Léauté-Labrèze, N Engl J Med, 2015, 372, p. 735–746). Rozhodujícím faktorem úspěšné terapie je včasné zahájení terapie – v době největší růstové aktivity, tzn. v prvních týdnech a měsících růstu kosmeticky nebo funkčně závažného IH, případně při rozvoji závažných sekundárních změn – ulcerace, krvácení. Mezi vedlejší a nežádoucí projevy patří poruchy spánku, akrocyanóza, hypotenze, bradykardie a hypoglykémie. Propranolol představuje dramatické zlepšení léčby problematických IH; jeho téměř masové nasazení umožnilo stanovit dnes již poměrně jasná kritéria indikace léčby, monitorace a sledování eventuálních vedlejších projevů. Propranolol nelze použít ve všech fázích přirozeného vývoje IH, ale pokud je nasazen správně v době proliferace, je jeho efekt rychlý, velmi dobrý a trvalý.

LÉČBA HEMANGIOMŮ U DĚTÍ Z POHLEDU DERMATOLOGA

MUDr. Darina Zelenková, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika, Centrum dětské dermatovenerologie

Infantilní hemangiomy (IH) jsou nejčastější vaskulární tumory postihující 10–12 % kojenců. Většina tumorů postupně regreduje plně či s minimálními následky. Některé ale mohou ohrozit základní životní funkce. Dermatolog je v takovémto případě součástí mezioborové spolupráce.
Autoři prezentují pohled dermatologa na léčbu hemangiomů a referují výsledky aplikace cévního laseru u těchto pacientů.

KOŽNÍ KOMPLIKACE BIOLOGICKÉ LÉČBY PSORIÁZY A CHOROB PŘÍBUZNÝCH Z POHLEDU PATOGENEZE

MUDr. Martin Tichý, Ph.D.
Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc, Klinika chorob kožních a pohlavních

Zvláštní skupinu nežádoucích účinků registrovaných v průběhu terapie imunitně podmíněných onemocnění preparáty ze skupiny inhibitorů TNF-alfa představují tzv. paradoxní reakce, jejichž frekvence s počtem odléčených pacientů vzrůstá. Jedná se o situace, kdy v průběhu terapie blokátory TNF-alfa dochází ke vzplanutí choroby, která je k anti TNF-alfa terapii běžně indikována. Nejčastější formou těchto paradoxních reakcí jsou projevy kožní v podobě vzplanutí ložiskové psoriázy a různých psoriaziformních exantémů. Mnohem vzácněji je na kůži popsán rozvoj jiných projevů např. v podobě sarkoidních granulomů. Spektrum extrakutánních paradoxních reakcí zahrnuje indukci Crohnovy choroby, kloubního zánětlivého onemocnění (revmatoidní artritida, psoriatická artritida) nebo akutní uveitidy.
Společným jmenovatelem vzniku paradoxních lékových reakcí se zdá být cytokinová dysbalance navozená cílenou inhibicí TNF-alfa. Náhlá masivní blokace TNF-alfa s následnou amplifikací aktivity jiných prozánětlivých cytokinů – zejména IFN-alfa – může u některých osob indukovat vzplanutí patogeneticky příbuzného onemocnění v geneticky predisponovaném terénu, přestože choroba primárně indikovaná k léčbě zůstává v remisi.
Složitost problematiky těchto paradoxních lékových reakcí při terapii inhibitory TNF-alfa dokumentujeme třemi klinickými případy.

NEOBVYKLE PROBÍHAJÍCÍ PŘÍPAD ATYPICKÉ MYKOBAKTERIÓZY

MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D.
Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Dermatovenerologická klinika

Atypická mykobakterióza je infekce vyvolaná podmíněně patogenními druhy mykobaktérií. Je prezentován případ 65letého pacienta s neobvykle probíhající formou kožní mykobakteriózy v podobě verukózně-papilomatózního ložiska na levém lýtku, klinicky zpočátku imponujícího jako chronická vegetující pyodermie. K nákaze došlo zřejmě poraněním o skalní útes při plavání v moři. Mikroskopicky byla popsána suspektní aktinomykotická vlákna, v kultivačním vyšetření byly iniciálně opakovaně prokázány *E. coli* a zlatý stafylokok, zatímco v histologickém obraze bylo popsáno několik tělísek, která by mohla odpovídat mykobaktériím, a to v barvení Fite. Naopak barvení podle Ziehl Neelsena bylo negativní. Jasný granulomatózní proces nebyl histologicky zastižen. PCR vyšetření na atypická mykobaktéria bylo negativní, stejně jako kultivační průkaz. Pacient je léčen nyní již více než čtyři měsíce klaritromycinem a ložisko v oblasti levého lýtka pomalu regreduje. Atypický vzhled a průběh onemocnění mohl být způsoben bakteriální infekcí a případně i souběžnou aktinomykózou. Kromě toho se mohly uplatnit také další faktory pacientova zdravotního stavu jako diabetes a sideropenie.

VZÁCNÉ INFEKCE KŮŽE U TRANSPLANTOVANÝCH

[1, 2]MUDr. Zuzana Sečníková, [1, 2]MUDr. Kateřina Jůzlová, [1, 2]MUDr. Martina Džambová, [3]MUDr. Lenka Hošková, [1, 4]prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.
[1]Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika
[2]Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav epidemiologie
[3]Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika kardiologie
[4]Institut klinické a experimentální medicíny, Dermatovenerologické oddělení

Infekční komplikace představují pro pacienty po transplantaci orgánů závažný problém. V prvním roce po operaci trpí nefatální infekcí 40–70 % nemocných a přibližně u 50 % zemřelých pacientů je příčinou úmrtí právě infekce. Kožní infekce patří k těm nejčastějším, podle současných poznatků se objevují u 66–80 % pacientů po transplantaci. Příčinou zvýšeného rizika těchto komplikací je zejména imunosupresivní léčba, přičemž konvenční imunosuprese působí jak na buněčnou, tak i na humorální složku imunitního systému příjemce.
Autoři prezentovali přehled infekčních nemocí v post-transplantačním období se zaměřením na vzácnější, resp. oportunní infekce, které jsou pro imunosuprimované pacienty charakteristické.
Sdělení bylo doplněno o případ pacienta po transplantaci srdce se vzácným systémovým infekčním onemocněním manifestujícím se iniciálně kožními příznaky. Popsány byly diagnostické i terapeutické obtíže, jež mohou být v případech atypických infekčních agens časté. Zdůrazněna byla potřeba mezioborové spolupráce, která je pro zajištění kvality péče pro pacienta zcela zásadní.
Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 14203.

OBTÍŽNĚ DIFERENCOVATELNÉ ONEMOCNĚNÍ POJIVA

MUDr. Olga Faustmannová, Ph.D.
Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Dermatovenerologická klinika

Autoimunitní onemocnění pojiva představuje pro nemocné výraznou životní komplikaci. V systémové formě snižuje kvalitu života. Kožní projevy onemocnění jsou proměnlivé, mají různou závažnost. Pro celý průběh choroby je obvykle charakteristické střídání exacerbací s remisemi. Incidence těchto chorob se v populaci zvyšuje. Jejich etiopatogeneze není stále objasněna, léčba je pouze symptomatická. U plně rozvinutých nemocí mají pacienti postiženy různé orgánové systémy a zcela nezbytné je jejich sledování a vedení terapeutického procesu u celé řady medicínských odborníků.

Určité procento nemocných je podle mezinárodní klasifikace nemocí obtížně zařaditelných do přesně definované nozologické jednotky.

KOMPLEXNÍ PÉČE O PACIENTY S VZÁCNÝM ONEMOCNĚNÍM NA DKO PEK FN BRNO

[1, 2]MUDr. Jana Kýrová, [1,2]MUDr. Blanka Pinková,
[2, 3]RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.,
[2, 4]MUDr. Renata Gaillyová,
[5]MUDr. Karel Veselý, Ph.D.,
[1, 2]doc. MUDr. Hana Bučková, Ph.D.

[1]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Pediatrická klinika, Dětské kožní oddělení
[2]EB Centrum ČR, Brno
[3]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Interní hematologická a onkologická klinika, Centrum molekulární biologie a genové terapie
[4]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Oddělení lékařské genetiky
[5]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny, I. patologicko-anatomický ústav

Onemocnění, která se vyskytují v populaci méně než u pěti obyvatel z 10 000, se označují jako vzácná (VO). Tuto heterogenní skupinu nemocí tvoří z 80 % onemocnění dědičná, dále pak vzácné infekční, vrozené, nádorové a některé autoimunitní choroby. Díky této „vzácnosti" VO často vyžadují specifickou zdravotní péči, což vede celosvětově ke vzniku center specializované péče pro VO. Cílem těchto center je koncentrovat experty z různých oborů, kteří jsou schopni pacientům s VO poskytovat vysoce kvalitní péči, a tím zajistit maximální efektivitu vynaložených nákladů. Neméně důležitou součástí komplexní péče jsou i fungující pacientské organizace.
Autoři prezentovali zkušenosti Dětského kožního oddělení PEK FN Brno, které se dlouhodobě zaměřuje na genodermatózy a koncentruje vzácná kožní onemocnění v celém rozsahu. DKO ve spolupráci s Centrem molekulární biologie a genové terapie FN Brno a LF MU v Brně (CMBGT) a Oddělením lékařské genetiky (OLG) FN Brno realizuje diagnostiku široké palety genodermatóz na molekulární úrovni (DNA molekulární analýzu). V současnosti je možné ve FN Brno vyšetřit 84 genů, které se ke genodermatózám vztahují. Význam DNA diagnostiky není jen diagnostický, ale také prognostický ve vztahu k riziku opakovaného výskytu onemocnění v rodině a pro možnost případné prenatální nebo preimplantační genetické diagnostiky, které FN Brno také nabízí. Celkem bylo vyšetřeno 650 rodin s výskytem neurofibromatózy a 231 rodin se zbylými genodermatózami. DNA molekulární analýzou bylo odhaleno 64 nových, dosud nepopsaných mutací, které autoři publikují v zahraničních renomovaných časopisech.
Na modelu EB Centra (www.ebcentrum.cz) autoři demonstrovali komplexnost péče o pacienty s VO, s důrazem na multioborovou a mezinárodní spolupráci (www.eb-clinet.org, www.geneskin.org, www.genodermatoses-network.org). Pacientskou organizaci DebRA ČR (www.debra-cz.org) autoři představují jako příklad kvalitně fungující pacientské organizace.
Práce byla podpořena IGA MZ ČR, NT 14585-3.

DERMATITIS HERPETIFORMIS

MUDr. Martina Džambová, MUDr. Zuzana Sečníková, MUDr. Jorga Fialová, MUDr. Darina Zelenková, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

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

Popsán případ 26letého pacienta, léčeného pro histologicky verifikovaný ekzém dlaní a plosek, který navštívil naši kliniku pro výsev svědivého puchýřnatého exantému na extenzorových částech končetin a na hýždích. Probatorní excize s přímou imunoflourescencí potvrdila diagnózu dermatitis herpetiformis Duhring. V imunologickém vyšetření byla zachycena pozitivita protilátek proti tkáňové transglutamináze (tTG-IgA) a pozitivní protilátky proti endomyziu (EMA-IgA). Následné gastroenterologické vyšetření potvrdilo diagnózu celiakie. Zahájena terapie dapsonem v dávce 100 mg denně, spolu s bezlepkovou dietou vedla již po třech týdnech ke kompletní remisi obtíží.
Dermatitis herpetiformis (DH) je autoimunitní puchýřnaté onemocnění s chronickým průběhem, které je projevem gluten-senzitivní enteropatie. Symptomy celiakie jsou u pacientů s DH většinou mírné nebo zcela chybí. Ke správné diagnóze vede až histopatologické vyšetření kožních lézí a imunofluorescenční nález granulárních IgA depozit v dermálních papilách. Nezbytné je gastroenterologické vyšetření k potvrzení enteropatie. V první fázi terapie jsou účinné sulfony (dapson), ale jedinou léčebnou metodou zůstává přísná bezlepková dieta. Případ našeho pacienta poukazuje na vyšší výskyt atopického ekzému u pacientů s DH a dále připomíná zvýšený výskyt řady dalších autoimunitních onemocnění, včetně vyššího rizika vzniku intestinálního lymfomu.

Kalendář vzdělávacích akcí

2015

18.–19. 9. 2015
LETNÍ ŠKOLA VENEROLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: **Nové Zámky, okr. Nymburk**
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz, www.dermanet.eu

7.–11. 10. 2015
24TH EADV CONGRESS

MÍSTO KONÁNÍ: **Copenhagen (Dánsko)**
POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology
KONTAKT: www.eadv.org

16.–17. 10. 2015
PODZIMNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE STÁŽ U MNOHOHLAVÉHO MIKROSKOPU

MÍSTO KONÁNÍ: **Plzeň**
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz, www.dermanet.eu

23.–24. 10. 2015
LYMPHO 2015

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**
POŘADATEL: Česká lymfologická společnost ČLS JEP
KONTAKT: www.lympho.cz

6.–7. 11. 2015
XL. JUBILEJNÍ FLEBOLOGICKÉ DNY

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**
POŘADATEL: Česká flebologická společnost ČLS JEP
KONTAKT: www.flebologie.cz

13.–14. 11. 2015
21. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

MÍSTO KONÁNÍ: **Brno**
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika MU a FNUSA Brno
KONTAKT: vladimir.vasku@fnusa.cz, www.dermanet.eu, www.dermasympozium.cz

2. 12. 2015 (14:00)
PRAŽSKÝ KAZUISTICKÝ SEMINÁŘ

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB**
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz

2016

15. 1. 2016
SYMPOZIUM ANGIODERMATOLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha, IKEM**
POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Klinika preventivní kardiologie IKEM, Centrum dermatologické angiologie, Česká akademie dermatovenerologie
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz, www.dermanet.eu

8.–12. 2. 2016
KURZ PŘEDATESTAČNÍ TÝDENNÍ STÁŽ NA KLINICE, PŘEDNÁŠKY, HISTOPATOLOGICKÉ PREPARÁTY

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce**
PROGRAM: 8:00—12:00 stáž na ambulantní a lůžkové části kliniky; 13—15:30 přednášky – novinky v problematice:
Imunitně podmíněné choroby (psoriáza, atopická dermatitida, kopřivka, bulózní nemoci, vaskulitidy)
Dětská dermatologie (nejčastější choroby, dětské infekční exantémy, terapie, cévní malformace, genodermatózy)
Dermatoonkologie (melanom, nemelanomové kožní nádory, lymfomy, chirurgie, fotodynamická léčba)
Infekční onemocnění (borelióza, erysipel, HPV, sexuálně přenosné nemoci, kožní projevy HIV infekce)
Korektivní dermatologie (nemoci vlasů, nemoci nehtů, řešení stárnutí kůže, lasery v dermatologii, fototerapie)
Pořadatel: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz, www.bulovka.cz

29. 2.–4. 3. 2016
KURZ PŘEDATESTAČNÍ (OPAKOVÁNÍ) TÝDENNÍ STÁŽ NA KLINICE, PŘEDNÁŠKY, HISTOPATOLOGICKÉ PREPARÁTY

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce**
POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz, www.bulovka.cz

22.–23. 4. 2016
22. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz, www.dermanet.eu, www.dermasympozium.cz

9. 5. 2016
16. EVROPSKÝ DEN MELANOMU V ČESKÉ REPUBLICE

MÍSTO KONÁNÍ: **ambulance dermatovenerologů v ČR**
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz, www.dermanet.eu

19.–22. 5. 2016
EADV SPRING SYMPOSIUM

MÍSTO KONÁNÍ: **Athens (Řecko)**
POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology
KONTAKT: www.eadv.org

24.–26. 6. 2016
ATESTACE Z DERMATOVENEROLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: **Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Praha**
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz, www.lf2.cuni.cz

CENA ANTONÍNA TRÝBA

PRO MLADÉ DERMATOLOGY DO 35 LET ZA NEJLEPŠÍ VĚDECKOU PUBLIKACI

Vážené kolegyně a kolegové, milí členové České akademie dermatovenerologie,

výbor ČADV vyhlašuje soutěž o **Cenu Antonína Trýba pro mladé dermatology do 35 let za nejlepší vědeckou publikaci**.
Do soutěže je možno přihlásit vědeckou práci *in extenso*, vědecký výzkum, klinické studie (nikoli lékové), soubory pacientů s různými dermatózami, případně zcela výjimečná kazuistická sdělení. Mohou být přihlášeny i výstupy doktorandského studia v podobě autoreferátu.
Práce je možno poslat v elektronické podobě na adresu (sekr.dvk@fnusa.cz) nebo v tištěné formě na adresu:
Bc. Dagmar Němečková, sekretariát Dermatovenerologické kliniky FN u sv. Anny,
Pekařská 53, 656 91 Brno, a to **do 15. 10. 2015**.

Vítězná publikace bude ohodnocena finanční částkou **20 000,- Kč**, která bude předána v rámci 21. národního kongresu (13.–14. 11. 2015 v Brně).

Žádosti o stipendia na uvedené akce při aktivní účasti zašlete nejméně tři 3 měsíce před konáním akce na adresu:
dermatology@bulovka.cz nebo k rukám as. MUDr. M. Nečase, Ph.D.:
miloslav.necas@fnusa.cz

Portál moderní dermatologie pro laickou veřejnost:
www.dermanet.cz

Portál pro odbornou veřejnost:
www.dermanet.eu

Otázky k tématu Pachyonychia congenita

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

1. Pachyonychia congenita je vyvolána:
a) autosomálně dominantní mutací,
b) autosomálně recesivní mutací,
c) chronickou infekcí *Trichophyton rubrum*,
d) chronickou kvasinkovou infekcí.

2. Pachyonychia congenita je vyvolána mutací jednoho:
a) ze dvou genů zodpovědných za tvorbu keratinu (*K6a* a *K6b*),
b) z pěti genů zodpovědných za tvorbu keratinu (*K6a*, *K6b*, *K6c*, *K16* a *K17*),
c) z pěti genů zodpovědných za tvorbu keratinu (*K6a*, *K6b*, *K6c*, *K6d* a *K6e*),
d) ze čtyř genů zodpovědných za tvorbu keratinu (*K6a*, *K6b*, *K16*, *K17*).

3. Exprese genů pro keratin (*K6a*, *K6b*, *K6c*, *K16*, *K17*) je nejvýraznější v následujících strukturách:
a) palmoplantární epidermis, kožní adnexa a sliznice dutiny ústní,
b) palmární epidermis, kožní adnexa a sliznice dutiny ústní,
c) palmoplantární dermis, kožní adnexa a sliznice dutiny ústní,
d) kožní adnexa, rohovka a sliznice dutiny ústní.

4. V případě PC se jedná nejčastěji o bodové mutace typu:
a) delece,
b) inzerce,
c) substituce,
d) inzerce, delece anebo substituce.

5. Pacienti s PC mají postižené:
a) všechny nehty horních a dolních končetin,
b) jenom nehty dolních končetin,
c) jenom nehty horních končetin,
d) jenom některé nehty dolních a/anebo horních končetin.

6. Hlavními projevy PC jsou:
a) bolest v oblasti chodidel, plantární hyperkeratózy, hypertrofická dystrofie nehtů, leukokeratóza sliznice dutiny ústní,
b) bolest v oblasti chodidel, palmární hyperkeratózy, hypertrofická dystrofie nehtů, leukokeratóza sliznice dutiny ústní,
c) bolest v oblasti chodidel, hypertrofická dystrofie nehtů, leukokeratóza sliznice dutiny ústní, alopecie,
d) cysty, natální zuby, hyperhidróza a změny rohovky.

7. První projevy PC vznikají:
a) až v dospělosti,
b) kolem puberty,
c) často už při narození anebo v raném dětství,
d) po pubertě.

8. Nejčastějším projevem PC jsou:
a) cysty,
b) alopecie,
c) hypertrofická dystrofie nehtů,
d) bolest v oblasti chodidel.

9. Leukokeratóza sliznice dutiny ústní se vyskytuje hlavně u pacientů s mutací:
a) *K6a* a *K6b*,
b) *K16* a *K17*,
c) *K6a* a *K17*,
d) *K6a* a *K16*,

10. Nehty u PC jsou:
a) tenké, žlutavé barvy,
b) hypertrofické, často se žlutavým anebo hnědočerným zbarvením,
c) normální barvy s typickým dolíčkováním,
d) žlutavé barvy s bělavými pruhy.

11. Nová klasifikace PC z roku 2010 rozlišuje:
a) PC-1 a PC-2,
b) podtyp Jadassohn-Lewandowsky a podtyp Jackson-Lawler,
c) PC-6a, PC-6b, PC-16 a PC-17,
d) PC-6a, PC-6b, PC-6c, PC-16 a PC-17.

12. Hlavním problémem většiny pacientů s PC je bolest:
a) v oblasti chodidel,
b) v oblasti dlaní,
c) v oblasti cyst,
d) leukokeratóz v dutině ústní.

13. Natální zuby se vyskytují skoro výlučně u pacientů s mutací:
a) *K6a*,
b) *K17*,
c) *K16*,
d) *K6c*.

14. Hlavním cílem IPCC je:
a) psychická podpora poskytovaná pacientům s PC,
b) finanční podpora poskytovaná pacientům s PC,
c) vývoj uspěšné léčby PC,
d) financování projektů a studií.

15. V současné době je v rámci IPCRR registrovaných pacientů s PC:
a) 700,
b) 500,
c) 7000,
d) 70 000.

16. Nejčastější mutací v registru IPCRR je:
a) *K17*,
b) *K6a*,
c) *K17*,
d) *K6b*.

17. Specifický dotazník kvality života pro pacienty s PC má zkratku:
a) DLQI,
b) IDLQI,
c) PCQoL,
d) PCDLQI.

18. Diagnózu potvrzuje:
a) histopatologické vyšetření,
b) klinický obraz,
c) genetické vyšetření,
d) mykologický stěr.

19. Účinnou léčbou je:
a) pravidelná pedikúra a manikúra,
b) neexistuje účinná léčba,
c) systémové retinoidy,
d) dlouhodobá terapie antimykotiky.

20. V současné době probíhají studie s využitím:
a) siRNA, statinů a rapamycinu,
b) siRNA, siDNA a rapamycinu,
c) celkových retinoidů,
d) siRNA, statinů a analgetické léčby.

Řešení testu 2/2015
1d, 2c, 3a, 4b, 5a, 6a, 7d, 8d, 9c, 10b, 11b, 12d, 13c, 14d, 15a, 16c, 17a, 18d, 19b, 20d.

Třemi nejrychlejšími řešitelkami testu z čísla 2/2014 jsou MUDr. Iva Tušlová, MUDr. Pavlína Slouková a MUDr. Věra Němcová, které získaly registraci na 21. národní dermatologický kongres v Brně – 14.–15. listopadu 2015.

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 15. 10. na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci zdarma na 21. národní dermatologický kongres v Brně – 14.–15. listopadu 2015.

Výherce oznámíme v následujícím čísle.

Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 3/2015

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: .....

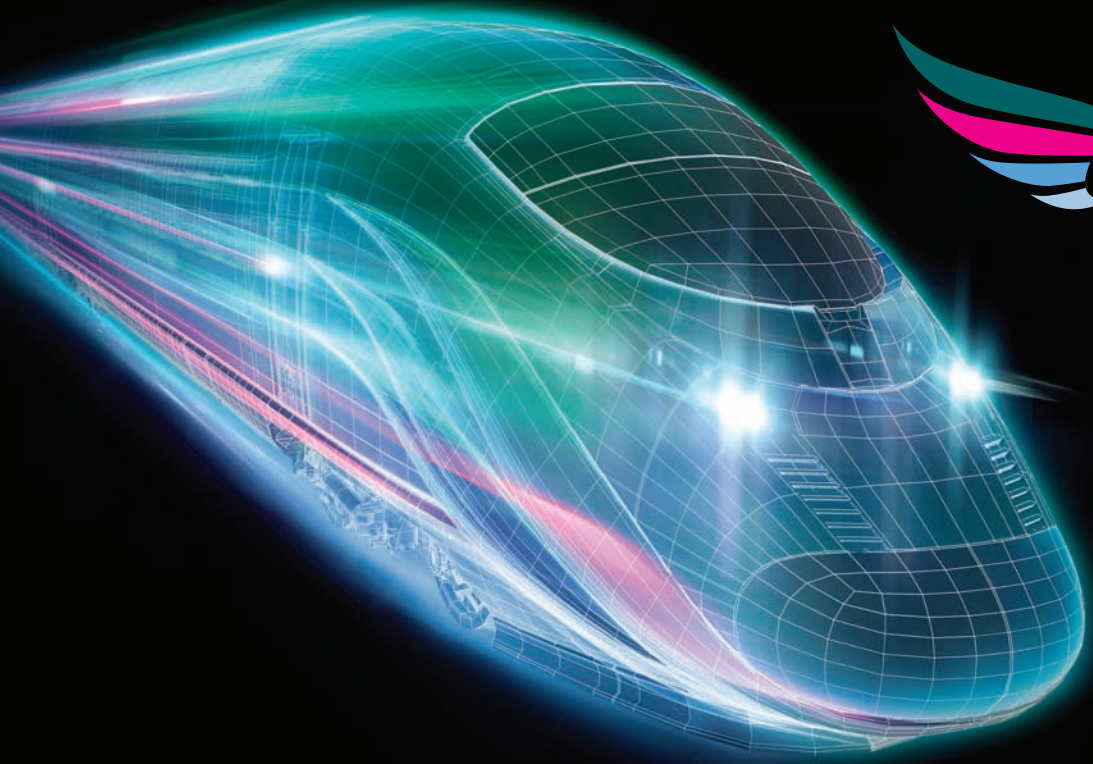
Pracoviště: .....
Obor: .....
Telefon, e-mail: .....

Všechny tyto položky jsou povinné.

Vyplněný odpovědní lístek oskenujte a zašlete elektronicky na adresu:

dermatology@bulovka.cz

Inzerce A151005640 ▶▶
Inzerce A141015794 ▶



Picato®
(ingenol mebutate) gel
150 µg/g

Průlom v rychlosti léčby aktinické keratózy

Pouze 3 dny aplikace[1]

Název přípravku: Picato 150 mikrogramů/g gel. **Složení:** Jeden gram gelu obsahuje ingenoli mebutas 150 µg. Jedna tuba obsahuje ingenoli mebutas 70 µg v 0,47 g gelu. **Indikace:** Přípravek Picato je indikován k topické léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofické solární (aktinické) keratózy u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Jedna tuba přípravku Picato 150 µg/g gel (obsahující 70 µg ingenol-mebutátu) má být aplikována na postižené místo jednou denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů. Obsah jedné tuby ošetří postižené místo o rozměru 25 cm^2. Návod k použití viz plná verze SPC. Na ošetřené místo se nemá přikládat okluzivní obvaz. Po aplikaci přípravku je třeba si umýt ruce (s výjimkou ošetřených míst) vodou a mýdlem. Optimální léčebný účinek lze posoudit přibližně za osm týdnů po léčbě. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vyhněte se kontaktu s očima. Při náhodném zasažení je třeba ihned vypláchnout oči velkým množstvím vody a co nejdříve vyhledejte lékařské ošetření. Nesmí dojít k požití přípravku Picato. Při náhodném požití musí pacient vypít velké množství vody a vyhledat lékařskou pomoc. Aplikace přípravku Picato se nedoporučuje, dokud nedojde ke zhojení kůže po léčbě jakýmikoli předchozími léčivými přípravky nebo po chirurgickém zákroku, přípravek nemá být aplikován na otevřené rány nebo poškozenou kůži, kde došlo k narušení kožní bariéry. Přípravek Picato nesmí být aplikován kolem očí, do nosních dírek, do uší nebo na rty. Po aplikaci přípravku by se měl očekávat výskyt lokálních kožních reakcí, jako jsou erytém, odlupování/šupinatění kůže a tvorba krust. Tyto reakce jsou přechodné. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Interakce se systémově absorbovanými léčivými přípravky jsou považovány za nepravděpodobné, protože u přípravku Picato nedochází k systémové absorpci. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání ingenol-mebutátu těhotným ženám jsou omezené a jako preventivní opatření se použití přípravku Picato v těhotenství nedoporučuje. Účinky na kojené novorozence/děti se neočekávají. Kojenec se 6 hodin po aplikaci nesmí dostat do kontaktu s léčeným místem. **Hlavní nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí reakce patří lokální kožní reakce včetně erytému, odlupování/šupinatění kůže, tvorby krust, otoků, tvorba vezikul a pustul a eroze/ulcerace v místě aplikace gelu. Po aplikaci ingenol-mebutátu došlo u většiny pacientů (>95 %) ke vzniku jedné či více lokálních kožních reakcí. Během léčby obličeje a vlasové pokožky byly hlášeny infekce v místě aplikace. Úplný výčet nežádoucích účinků, včetně častosti výskytu, viz plná verze SPC. **Zvláštní opatření při uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Po prvním otevření mají být tuby zlikvidovány. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Velikost balení:** Krabička obsahující tři tuby, přičemž jedna tuba obsahuje 0,47 g gelu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/796/002 **Datum poslední revize textu:** 21.11.2013. **Způsob výdeje a hrazení:** Výdej je vázán na lékařský předpis. Není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.

Reference:
1. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. N Engl J Med. 2012 Mar 15; 366(11): 1010–1019.

LEO®

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

LEO®

VEREGEN® 10% mast je určen ke kožní léčbě externích genitálních a perianálních bradavic u imunokompetentních pacientů od 18 let.

Zkrácená informace o léčivém přípravku VEREGEN® 10% mast

Složení: 1 g masti obsahuje 100 mg suchého čištěného extraktu ze zeleného čaje – Camelliae sinensis folii viridis extractum siccum raffinatum (24–56:1) odpovídající 55–72 mg epigallocatechini gallas. První extrakční rozpouštědlo: voda. **Pomocné látky:** Bílá vazelína (obsahuje tokoferol-alfa), bílý vosk, isopropyl-myristát, oleylalkohol, propylenglykol-monopalmitostearát. **Indikace:** Veregen® 10% mast je určena ke kožní léčbě genitálních a perianálních bradavic (condylomata acuminata) u imunokompetentních pacientů od 18 let. **Dávkování:** Celková jednorázová dávka až 250 mg Veregen® 10% mast se aplikuje 3× denně na všechny externí genitální a perianální bradavice, což odpovídá proužku masti o velikosti 0,5 cm. Nepoužívat okluzivní obvaz. Léčba má pokračovat až do úplného vymizení bradavic, avšak ne déle než 16 týdnů. **Upozornění:** Nemá se aplikovat na sliznice, do vagíny, močové trubice nebo anu, na otevřené rány, zanícenou nebo porušenou kůži. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Vedlejší účinky:** Velmi časté: lokální reakce na místě aplikace, např.: erytém, svědění, podráždění/pálení kůže, bolest, vřed, edém, indurace a tvorba puchýřků. Časté: lokální reakce na místě aplikace, např.: odlupování kůže, kožní sekrece, krvácení a otok, lymfadenitida/lymfadenopatie, fimóza. Méně časté: lokální reakce na místě aplikace, např.: změna barvy kůže, nepříjemný pocit, suchost kůže, oděrky, fisury, hyperestezie, pocit znecitlivění, tvorba jizev, uzlíků, dermatitida, přecitlivělost, lokální nekróza, papuly a ekzém, infekce na místě aplikace, pustuly, infekce virem Herpes simplex, stafylokoková infekce, uretritida, vaginální kandidóza, vulvovaginitida, dysurie, nucení na močení, polakisurie, balanitida, dyspareunie, vyrážka a papulární vyrážka. **Velikost balení:** hliníková tuba, 15 g masti. **Uchovávání:** Uchovávat při teplotě do 25 °C. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po prvním otevření spotřebovat do 6 týdnů. **Držitel rozhodnutí o registraci:** NORDIC Pharma, s. r. o., K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, Česká republika. **Datum první registrace:** 23.1.2013/25.6.2014. **Jen na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Materiál je určen výhradně odborníkům dle § 2a Zákona č. 40/1995 Sb., tj. osobám oprávněným předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky. **Datum revize textu:** 9.7.2014.