

Česká dermato- venerologie

2017/2

TÉMA
ČÍSLA

Dermatomyozitida

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

ABSSSI – akutní bakteriální
infekce kůže a podkoží

str. 82

NOVINKY V TERAPII

Topické retinoidy

str. 103

KAZUISTIKA

Koincidence kožní
a plicní formy
pyoderma gangraenosum

str. 106

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



DERMATOMYOZITIDA -
HISTOLOGICKÝ A KLINICKÝ OBRAZ

Účinnost u hidradenitis suppurativa (acne inversa)¹



od 1. 6. 2017
hrazeno z prostředků
veřejného zdravotního
pojištění u dospělých
pacientů²

HUMIRA®
PRVNÍ SCHVÁLENÁ LÉČBA
pro aktivní středně těžkou
až těžkou hidradenitis
suppurativa u dospělých
(acne inversa)¹

Humira Adalimumab. Zkrácená informace o léčivém přípravku. • **Složení:** předplněná injekční stříkačka, předplněné pero: 0,4 ml injekčního roztoku (léková forma neobsahující citrát sodný) nebo 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu; injekční lahvička: 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu; předplněná injekční stříkačka (léková forma neobsahující citrát sodný), 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 80 mg adalimumabu. • **Indikace:** Autoimunitní onemocnění u pacientů, u nichž odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná, kteří již netolerují, nebo je u nich z jiných příčin kontraindikována. **Rheumatoidní artritida (pouze síla 40 mg):** středně těžká až těžká aktivní RA u dospělých; léčba těžké aktivní a progresivní RA u pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem. Přípravek je možné podávat v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pouze síla 40 mg):** léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. **Entezopatická artritida (pouze síla 40 mg):** léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let. **Aviální spondylartritida (pouze síla 40 mg):** Ankylozující spondylitida; léčba dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. **Aviální spondylartritida bez radiologického průkazu AS:** léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (zvýšené CRP a/nebo změny na MRI). **Psoriatická artritida (pouze síla 40 mg):** aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. **Psoríáza:** léčba středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů (pouze síla 40 mg):** léčba těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. **Hidradenitis suppurativa (HS):** léčba aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých pacientů při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS. **Hidradenitis suppurativa u dospívajících:** Přípravek Humira je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospívajících od 12 let věku při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS (viz body 5.1 a 5.2). • **Crohnova choroba:** 1) dospělí pacienti: léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby; 2) pediatrickí pacienti: léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let). **Ulcerózní kolitida:** léčba středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů. **Uveitida:** léčba neinfekční intermediální a zadní uveitidy a panuveitidy u dospělých pacientů. **Dávkování:** **Rheumatoidní artritida:** 40 mg každý druhý týden. Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu, lze zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** u dětí od 2 do 12 let se doporučuje dávka 24 mg/m² tělesného povrchu až do maxima 20 mg (u dětí ve věku 2 až < 4 roky) a 40 mg (u dětí od 4 do 12 let věku), podávaná každé dva týdny subkutánní injekcí. Dávka se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. Děti od 13 let užívají dávku 40 mg každý druhý týden bez ohledu na tělesný povrch. **Entezopatická artritida:** doporučená dávka u pacientů ve věku od 6 let je 24 mg/m² tělesného povrchu až do maximální jednotlivé dávky 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny s.c. Objem injekce se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** doporučená dávka Humiry je 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti (do maximální jednotlivé dávky 40 mg) podávaná 1x týdně v prvních dvou dávkách a následně každé dva týdny s.c. **Hidradenitis suppurativa:** doporučená počáteční dávka u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dni 1 (podaná jako jedna injekce 80 mg* ve dni 1 nebo jako jedna injekce 80 mg denně po dva po sobě jdoucí dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15. O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně. **Hidradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let věku s tělesnou hmotností nejméně 30 kg):** U dospívajících pacientů s HS nejsou provedeny žádné klinické studie u přípravku Humira. Dávování přípravku Humira u těchto pacientů bylo stanovené na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2). Doporučená dávka přípravku Humira je 80 mg v týdně U následovanou dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce. U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Humira podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení frekvence dávkování na 40 mg jednou týdně. Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Humira pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Humira doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS léz. Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení. Pokud je třeba léčbu přerušit, může být léčba přípravkem Humira podle potřeby znovu zahájena. Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz data u dospělých v bodě 5.1). Použití přípravku Humira v této indikaci u dětí ve věku do 12 let není relevantní. **Crohnova choroba: Děti do 40 kg hmotnosti:** počáteční dávka 40 mg, dále pak 40 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 160 mg v týdně U (dvě 80mg injekce ve dni 1 nebo jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů) a 80 mg v týdně U, dále 40 mg každý druhý týden. Někteří pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu, mohou profitovat ze zvýšení frekvence podávání na 40 mg každý druhý týden. **Ulcerózní kolitida:** počáteční dávka 160 mg v týdně U (dvě 80mg injekce ve dni 1 nebo jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), poté 80 mg v týdně U a dále se pokračuje dávkou 40 mg každý druhý týden. Pacienti, u nichž není odpověď na léčbu adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávek na 40 mg každý týden. V průběhu udržovací léčby lze snížit dávky kortikosteroidů. **Psoriáza:** úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje prvním dnem po druhé úvodní dávce. Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít vytknutí po 16. týdnu léčby přínos ze zvýšení frekvence dávkování na 40 mg jednou týdně. **Uveitida:** Doporučená úvodní dávka je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. **Ostatní indikace:** 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky, aktivní tuberkulóza, jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Během léčby a 5 měsíců po jejím ukončení nesmí ženy kojit. **Zvláštní upozornění:** Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenány název a číslo šarže podaného přípravku. Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy, u pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu může dojít k její reaktivaci. Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. V případě diagnózy latentní TBC musí být antituberkulózní léčba započata před zahájením léčby přípravkem Humira. TNF antagonisté, včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obranyschopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny letální a život ohrožující infekce (sepsa, oportunní infekce, TBC). Byly také hlášeny závažné hematologické (pancytopenie), neurologické a autoimunitní reakce (lupus erythematosus). U pacientů s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a polyartikulární JIA byl pozorován prudký pokles hladin CRP a snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, včetně TNF- α . Endoskopické zkoumání střevní sliznice prokázalo hojení sliznice u pacientů léčených adalimumabem. V souvislosti s podáváním antagonistů TNF se vzácně vyskytl přírůstek nového vzniku nebo exacerbace symptomů demyelinizačního onemocnění, včetně roztroušené sklerózy, optické neuritidy a Guillain-Barré syndromu; pokud se některá z uvedených poruch objeví, je třeba zvážit vysazení přípravku Humira. Je známo, že existuje spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Humira a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakiniry a etanerceptu pozorovány závažné infekce, nedoporučuje se podávat anakiniru s antagonisty TNF. Není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž riziko dysplázie nebo karcinomu existuje, mají být na tuto možnost vyšetřeni. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější reakce v místě vpichu, infekce horních cest dýchacích, kůže a urogenitální, leukopenie, hypertenze, zvýšení aktivity enzymů, bolesti břicha, nevolnost, průjmivý únav, bolesti hlavy, zvýšení lipidů, kožní vyrážka a bolesti svalů. Sporadicky byla hlášena neuropareté a závažné jaterní reakce, včetně autoimunitní hepatitidy. U dospělých pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Uchovávaní:** u chladničky (2 – 8 °C), injekční stříkačku a předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25 °C po dobu až 14 dní. Chráněte před mrazem. **Balení: pero 40 mg:** 2 předplněná pera, 2 tampony napuštěné alkoholem, v blistru. **stříkačka 40 mg:** 2 předplněné injekční stříkačky, 2 tampony napuštěné alkoholem, v blistru. **stříkačka 80 mg:** 1 předplněná injekční stříkačka, 1 tampon napuštěný alkoholem, v blistru. • **injekční lahvička 40 mg:** 1 balení obsahuje 2 krabičky, každá obsahuje 1 inj. lahvičku, 1 inj. stříkačku, 1 inj. stříkačku, 1 inj. stříkačku, 2 tampony napuštěné alkoholem. **Drožiček rozhodnutí o registraci:** AbbVie Ltd., Maidenhead, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/256/008, pero 0,4 ml/40 mg; EU/1/03/256/017, stříkačka 0,8 ml/40 mg; EU/1/03/256/020, stříkačka 0,8 ml/80 mg; EU/1/03/256/020, injekční lahvička; EU/1/03/256/001. **Poslední revize textu:** 03/2017. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace rheumatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, aviální spondylartritida bez rentgenového průkazu, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, juvenilní idiopatická artritida, artritida spojená s entezitidou u dětí a dospívajících, ložisková psoriáza u dětí a dospívajících. *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. **Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.**

Reference: 1. Humira SPC, poslední revize textu 03/2017. 2. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0025666&tab=prices>.

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

CZHU0170125

abbvie



Milé kolegyně, milí kolegové, vítejte na stránkách dalšího vydání časopisu, který dovrší plných šest let od prvního čísla (vyšlo v září 2011). Na začátku léta se k vám dostává číslo věnované dermatomyozitidě. Také se v tomto čísle dočtete informace o zřízení center Evropské referenční sítě pro vzácná onemocnění. V České republice jsou do této sítě zařazeny čtyři nemocnice, které jsou specializovanými centry pro vzácná a nedagnostikovaná kožní onemocnění. Pro komplexní specializovanou péči o pacienty s névovými chorobami a cévními malformacemi včetně cévních nádorů byla vybrána dvě centra – na Dermatovenerologické klinice 2. LF UK v Nemocnici Na Bulovce a na Pediatrické klinice ve Fakultní nemocnici Brno.

V březnu jsme se sešli s 55 rezidenty v Plzni na tradičním histopatologickém kurzu. Dne 28. dubna jsme uspořádali již 17. ročník Evropského dne melanomu v ČR, kterého se zúčastnilo 87 kolegů a bylo vyšetřeno na 3000 pacientů. Výsledky včetně histopatologicky ověřených nádorů budeme mít k dispozici koncem června. V tomto čísle naleznete dále abstrakta z konference věnované kontroverzním a málo přednášeným tématům, např. vrozeným pigmentovým névům nebo infekcím v graviditě, která proběhla 19. května v Nemocnici Na Bulovce. Nedávno jsme převedli správu databáze členů Akademie do nového registračního systému, který díky paní Simoně Dandové začíná opravdu pomáhat v komunikaci s vámi všemi. Prosím vás proto, pokud jste tak ještě nečinili, o aktualizaci údajů.

Podle vašich ohlasů věřím, že aktivity České akademie dermatovenerologie pomáhají jak vám v denní dermatologické praxi, tak našim společným pacientům. Nevím, jak je tomu ve vašich ordinacích, ale na naší klinice počty pacientů stále rostou, meziročně o asi 25 %. Kam to půjde dál, nevím. Víím ale, že vznikla nová patientská organizace nemocných s kožními nemocemi, o níž se v tomto čísle také dočtete. Jsem ráda, že obdobně jako organizaci DEBRA a SPAE i Spolek dermatologických pacientů DEPA podpoříme nejen odborně záštitou, ale i počáteční finanční pomocí, o které rozhodl výbor ČADV.

Nevím ale, jak je to s naší demokracií. Jsem členkou České dermatologické společnosti od roku 1984, kdy jsem po promoci nastoupila na I. kožní kliniku VFN. Můj odborný život byl od počátku s touto odbornou společností spjat, věnovala jsem jí nepočítaně hodin svého osobního času, když si např. jen vzpomenu na jednání nad Sazebníkem výkonů v jeho počátku, minimálně osm hodin týdně po dobu několika let. A začátky dnes národních kongresů Na Homolce? Mezinárodních kongresů pořádaných v Praze proto, aby se i český dermatolog mohl potkat se zahraničními kolegy? Vzpomínáte si ještě na registrační poplatek na 11. kongres EADV v Praze ve výši 20 eur? To již dávno není pravda. Ale pan profesor Barták měl pravdu, když často říkával, že „každý dobrý skutek musí být po zásluze potrestán“. Je paradoxem, že právě nyní, kdy se zřejmě slaví 95 let založení Československé dermatologické společnosti na kongresu v Olomouci, nestojí nikomu z výboru za to mne pozvat. Naopak opakované udělování čestných členství stejným osobám má zelenou. Nedávno jsem ale zjistila proč. Před nyní již téměř dvěma lety jsem podala stížnost na průběh voleb do výboru ČDS ČLS JEP (nikoli stížnost na výbor), protože byly dle mého názoru přinejmenším nestandardní. Nyní soud rozhodne, zda jsem měla pravdu, a pokud ne, ráda se omluvím. Chápu, že do té doby musím platit daň za demokracii. Tedy pokud ještě nějaká demokracie v naší dermatologické obci je.

Přeji vám příjemné léto, užíjte si dovolenou. A těšme se na další společná setkání, např. u příležitosti 80. výročí kožní kliniky Nemocnice Na Bulovce, 2. národního venerologického kongresu nebo 23. národního dermatologického kongresu. Život je přece krásný!

Vaše
Jana Hercogová

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



SUCCUS	74	SUCCUS	74
CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ		CONTINUOUS EDUCATION	
Křížková, V. Dermatomyozitida	76	Krizkova, V. Dermatomyositis	76
POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ		POSTGRADUATE EDUCATION	
Jedličková, H., Tejkalová, R. ABSSSI – akutní bakteriální infekce kůže a podkoží	82	Jedlickova, H., Tejkalova, R. ABSSSI – acute bacterial skin and skin structure infections	82
Rajská, L., Zelenková, D. Melanocytární névy a hyperplazie	88	Rajska, L., Zelenkova, D. Melanocytic nevi and hyperplasia	88
Kašpírková, J., Černá, K., Martínek, P. Molekulární diagnostika v dermatovenerologii	94	Kaspírkova, J., Černá, K., Martinek, P. Molecular diagnostics in dermatovenerology	94
DERMATOLOGIE – NOVINKY V TERAPII		DERMATOVENEROLOGY – THERAPY NEWS	
Hercogová, J. Topické retinoidy		Hercogová, J. Topical retinoids	103
KAZUISTIKA		CASE REPORT	
Šubíková, I., Schimmerová, P. Koincidence kožní a plicní formy pyoderma gangraenosum	106	Subikova, I., Schimmerova, P. The coincidence of cutaneous and pulmonary forms of pyoderma gangraenosum	106
Kúkolová, S. Kaposiho sarkom	112	Kukolova, S. Kaposi sarcoma	112
ABSTRAKTA		ABSTRACTS	
Interdisciplinární dermatologie. Kontroverze v dermatologii – novinky v diagnostice a terapii	120	Interdisciplinary dermatology. Controversy in dermatology – diagnosis and therapy news	120
ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE		FROM THE WORLD OF DERMATOVENEROLOGY	
Hercogová, J. Zasedání výboru „ERN-Skin“		Hercogova, J. ERN-Skin Committee meeting	127
ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE		CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS	
Kalendář akcí	129	Educational events schedule	129
VĚDOMOSTNÍ TEST	133	TEST	133



Česká dermatovenerologie

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

ŠÉFREDAKTORKA MUDr. Michaela Lizlerová

EDITORKA PhDr. Edita Vitoušová

PRODUKČNÍ REDAKCE Věra Štědrónská

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 Mešták, CSc.,
prof. MUDr. Michal Michal, prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., doc.
MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír Vašku, CSc., prof. MUDr. Jirí Vorlíček, CSc.

MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

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

GRAFICKÁ ÚPRAVA Jan Borovka

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

mladá fronta

GENERÁLNÍ ŘEDITEL Ing. David Hurta

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES Karel Novotný, BA (Hons)

DTP

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

MARKETING A DISTRIBUCE

ředitel marketingu a distribuce: David Švanda
Brand Manager: Petra Trojanová
manažerka výroby a distribuce: Lucie Bittnerová

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
Videňská 995/63, 639 63 Brno
tel. +420 532 165 165, e-mail: export@mediaservis.cz

OBJEDNÁVKY DO SR:

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

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

Tisk Triangl, a. s.

Časopis vychází 23. 6. 2017
číslo 2/2017, ročník 7
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

Taltz je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.¹⁾

Účinnost v týdnu 12 dosáhla až (skóre UNCOVER 2):¹⁾

90% PASI 75	71% PASI 90	41% PASI 100
------------------------------	------------------------------	-------------------------------

Zkrácené informace o léčivém přípravku: TALTZ 80 mg injekční roztok v předplněném peru. Účinná látka: Ixekizumabum 80 mg v 1 ml. **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Kontraindikace:** Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění:** Opatrnost u pacientů s klinicky významnou chronickou infekcí. Přípravek nutno vysadit, pokud léčba infekcí neodpovídá na standardní léčbu, a v léčbě přípravkem se nemá pokračovat, dokud infekce neustoupí. Taltz se nesmí podávat pacientům s aktivní tuberkulózou. Před nasazením přípravku u pacientů s latentní TBC zvažte antituberkulózní terapii. Existuje riziko časných i pozdních hypersenzitivních reakcí. V případě závažné hypersenzitivní reakce ihned přípravek vysadte a zahajte odpovídající léčbu. Byly hlášeny nové případy nebo exacerbace Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Při léčbě přípravkem u pacientů se zánětlivým onemocněním tlustého střeva je nutné postupovat opatrně a pacienty sledovat. Taltz nemá být používán v kombinaci se živými vakcínami. Taltz obsahuje v jedné 80mg dávce méně než 1 mmol sodíku. **Nežádoucí příhody:** Nejčastěji byly hlášeny reakce v místě injekčního podání (erytém a bolest) a infekce horních cest dýchacích (nejčastěji nazofaryngitida). Dále byly hlášeny tinea, bolest v orofaryngu, nauzea, chřipka, rinitida, orální kandidóza, konjunktivita, celulitida, kopřivka, neutropenie, trombocytopenie. Infekce byly hlášeny u 52,8% pacientů a závažné infekce u 1,6% pacientů. Neutropenie se rozvinula u 9% pacientů, u 1% pacientů se dostala na počet neutrofilů <math><1000/\text{mm}^3</math>, ale obecně nevyžadovala vysazení přípravku. U 3% pacientů se projevil pokles počtu trombocytů k <math><150\,000/\text{mm}^3</math> až $\geq 75\,000/\text{mm}^3$. Trombocytopenie může přetrvávat, kolísat nebo být přechodná. U 9–17% pacientů se rozvinuly protilátky proti přípravku; přibližně 1% pacientů mělo potvrzené neutralizující protilátky spojené se sníženou klinickou odpovědí. **Interakce:** Protizánětlivé terapie mohou ovlivnit hladiny CYP450 - proto nutno zvážit terapeutické monitorování léků metabolizovaných CYP450 s úzkým terapeutickým indexem (kupř. warfarin). **Dostupné lékové formy:** Balení s 2 předplněnými pery (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkování a způsob podání:** 160 mg ve formě subkutánních injekcí (dvě injekce po 80 mg) v týdnu 0 následovaná dávkou po 80 mg (jedna s.c. injekce) v týdnech 2, 4, 6, 8, 10 a 12. Poté udržovací terapie v dávce 80 mg (jedna s.c. injekce) každé 4 týdny. Roztok se nesmí protřepávat. O dávkování u osob ≥ 75 let jsou k dispozici pouze omezené informace. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek bude hrazen z veřejného zdravotního pojištění od 1.7.2017. **Těhotenství a kojení:** Taltz se doporučuje nepoužívat během těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a alespoň 10 týdnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení nebo Taltz vysadit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1085/002. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. Taltz může být uchováván mimo chladničku po dobu až 5 dnů při teplotě do 30 °C. **Poslední revize SPC:** Říjen 2016.

Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku - úplné znění obdržíte na www.sukl.cz anebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111, fax: 234 664 891.

LÉČBA HIDRADENITIS SUPPURATIVA V GRAVIDITĚ

Hidradenitis suppurativa (HS) je chronické recidivující zánětlivé onemocnění termálních vlasových folikulů v intertriginózních oblastech. Subjektivně je doprovázena bolestí a pacienti obtěžuje i drenáž hnisavého obsahu podkožních uzlů navenek. Následkem chronického zánětu jsou sinusy, fibróza a obstrukce lymfatických cest. Cílem léčby je nejen prevence vzniku nových lézí, ale i potlačení symptomů stávajících kožních projevů. HS je častým onemocněním žen ve fertilním věku. Asi 20 % žen udává zlepšení HS během gravidity, 72 % setrvalý stav, ale u 8 % dochází ke zhoršení, které vyžaduje terapii. Článek se věnuje možnostem léčby v období těhotenství a kojení.



Farmakoterapie. Antibiotická léčba jako klindamycin (1%), metronidazol (0,75%), erytromycin (2%) patří do kategorie B vzhledem ke graviditě, může být proto podávána 2krát denně do zhojení kožních lézí HS. Systémový tetracyklin je v kategorii D, proto není doporučen ani v graviditě, ani v období kojení. Středně těžkou až těžkou HS lze po individuálním zvážení léčit v graviditě kombinací klindamicinu 600 mg denně a rifampicinu 600 mg denně po dobu do deseti týdnů. Dapson má kategorii C vzhledem ke graviditě, lze jej využít s opatrností k 12týdenní léčbě v iniciální dávce 50 mg, kterou lze zvýšit. Předem je třeba provést screening deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Biologika jsou zařazena do kategorie B. Názory na adalimumab a infliximab v těhotenství jsou kontroverzní. Protože placenta je propustná pro mateřské protilátky třídy IgG nejvíce ve III. trimestru, doporučuje se terapii monoklonálními protilátkami přerušit. Podobně jsou rozdílné názory i na období kojení. Ustekinumab je v současnosti studován v léčbě HS, ale údaje o jeho využití v těhotenství jsou zatím ojedinelé. Metformin má kategorii B a užívá se v graviditě u žen se syndromem polycystických ovarií. Metformin se podává ve zvyšujících dávkách během tří týdnů od 500 mg do 1500 mg denně. Do

mateřského mléka se vylučuje minimálně. **Imunosupresiva.** Nebyly podány dostatečné důkazy o účinnosti léčby imunosupresivy u HS (glukokortikosteroidy, kolchicin, cyklosporin, metotrexát), navíc riziko pro plod je vysoké. Efekt azathioprinu v léčbě HS nebyl dostatečně studován, ale mohla by to být alternativa pro těhotné a kojící ženy s těžkou HS. Hormony a retinoidy jsou jak v graviditě, tak během laktace kontraindikovány.

Chirurgická léčba v celkové anestezii by měla být během gravidity vynechána, pokud to lze, zejména v I. trimestru. Excize, incize a drenáže lze provádět v místním znečistlivění pomocí lidokainu (kategorie B), pro široké excize s větším objemem anestetika lze s opatrností použít lidokain s epinefrinem v koncentraci do 5,0 µg/ml. Ošetření HS pomocí laserů nebylo v graviditě studováno, lze ale doporučit ablační CO₂ laser. Studie s využitím depilačního laseru Nd:YAG 1065 nm v léčbě HS u těhotných chybí. Kryoterapie může být v graviditě využita, ale je spojená s větším nebezpečím vzniku vředů, infekce a pomalého hojení. Intralezionální aplikace tekutého dusíku je účinná u pacientů s mírnou HS, lze ji u gravidních zkusit. Intralezionálně aplikovaný kortikosteroid (trimacinolon acetonid 5–10 mg/ml) může pomoci v ošetření akutních lézí, ale nemá dlouhodobý efekt.

Změny životního stylu zahrnují nejen u gravidních v léčbě HS redukcii hmotnosti a zákaz kouření. Vhodné jsou koupele, obklady, moderní krytí. Bolest lze snížit v graviditě nejlépe pomocí acetaminofenu (kategorie B) a v období kojení ibuprofenem.

PERNG, P., ZAMPPELLA, JG., OKOYE, GA.
Management of hidradenitis suppurativa in pregnancy. J Am Acad Dermatol, 2017, 76, p. 979–989.

DOPORUČENÍ PRACOVNÍ SKUPINY PRO VITILIGO K FOTOTERAPII VITILIGA UVB ŽÁŘENÍM S ÚZKÝM SPEKTRUM

UVB záření s úzkým spektrem (Narrow Band UVB, NB UVB) se začalo používat k léčbě vitiliga v roce 1997. Pro svůj efekt a málo vedlejších účinků je nedílnou součástí terapie vitiliga, nicméně léčebný protokol není standardizován. Proto se autoři článku rozhodli oslovit experty na léčbu vitiliga ze sedmi zemí čtyř kontinentů a pokusili se odpovědět na otázky týkající se praktické aplikace NB UVB. Jejich doporučení jsou následující.

Optimální četnost aplikace fototerapie je 3krát týdně, event. 2krát týdně. Počáteční dávka je 200 mJ/cm², a to bez ohledu na

fototyp, dávka má být zvyšována o 10–20 % při každé fototerapii. Druhou možností je fixní dávka podle fototypu. Nejvyšší přípustná dávka na obličej je 1500 mJ/cm², na tělo 3000 mJ/cm². Maximální počet ošetření u pacientů s fototypem IV–VI není omezen, u fototypů I–III je třeba posoudit riziko vzniku kožních nádorů. Efekt fototerapie je vhodné posuzovat mezi 18.–36. ošetřením. K tomu, aby byla fototerapie zhodnocena jako neúčinná, je potřeba nejméně 48–72 expozic. Zvyšování dávek se doporučuje podle reakce na předchozí fototerapii – pokud není přítomen erytém, lze zvýšit dávku o 10–20 %, pokud je mírný erytém, dávka se udržuje stejná, pokud je erytém sytě červený, je třeba fototerapii přerušit a vyčkat na mírný erytém a pokračovat poslední tolerovanou dávkou.



Pokud pacient ošetření vynechá na 4–7 dnů, dávka je stejná, pokud vynechá 8–14 dnů, je třeba dávku snížit o 25 %. Je-li mezi ošetřeními odstup 15–21 dnů, dávka se sníží o 50 %, pokud je interval bez léčby tři týdny, začíná se iniciální dávkou. Je-li kalibrován fototerapeutický přístroj nebo je vyměněna trubice, sníží se dávka o 10–20 %. Během léčby je třeba pacienty opakovaně fotit nebo hodnotit škálami VASI, VETF. Po fototerapii je vhodné aplikovat ochranný prostředek (sunscreens) a vyhýbat se slunečnímu světlu. Před fototerapií se nedoporučuje použít po dobu čtyř hodin žádný topický prostředek s výjimkou minerálního oleje (ten zvyšuje průnik světla v oblastech suché kůže (kolena, lokty). Poté, co je dosaženo kompletní repigmentace, se NB UVB postupně vysazuje – první měsíc 2krát týdně, druhý měsíc 1krát týdně, 3.–4. měsíc jednou za dva týdny a poté se fototerapie přerušuje. Během následujícího roku po skončení léčby se doporučuje sledovat pacienty s fototypem I–III vzhledem k možným nežádoucím účinkům. Nejnižší věk pro fototerapii je asi 7–10 let, tj. věk, kdy je dítě schopné stát v kabině a mít brýle na očích. Při ošetření oblasti očí je třeba oči zavřít nebo přelepit páskou. Pokud není postižen obličej, je vhodné jej chránit. Podobně genitál. Na oblast bradavek je



vhodné nanést fotoprotektivum. Pro stabilizaci vitiliga se doporučuje kombinace NB UVB s antioxidanty, topickými léky a pulzní podání kortikoidů. Suchou kůži po fototerapii je vhodné promazat emoliencí, na ztluštělou kůži použít keratolytikum nebo topický kortikosteroid.

Autoři předpokládají, že používání stejného postupu usnadní jak rutinní praxi, tak výzkum.

TENEEM, FM., et al. *The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo.* J Am Acad Dermatol, 2017, 76, p. 879-888.

KLINICKÉ ZNÁMKY AKTIVITY VITILIGA

Vyšetřením při denním světle a pomocí Woodovy lampy lze rozlišit dva běžné typy lézí vitiliga – amelanotické skvrny s ostrými okraji (AO) a hypomelanotické skvrny s neostřými okraji (HN). Další známé klinické typy vitiliga (trichrom, pentachrom a léze s vyvýšeným zánětlivým lemem) jsou považovány za podtypy HN. Průběh vitiliga je obtížné předpovědět, rozlišuje se vitiligo aktivní a stabilní. K objektivizaci stavu vývoje vitiliga se nejčastěji využívá histopatologické vyšetření okraje léze, v poslední době navíc vyšetření perilezionální kůže pomocí konfokálního mikroskopu *in vivo*. První metoda je invazivní, druhá málo dostupná. Proto se autorky článku rozhodly provést propektivní studii trvajícím jeden rok, kdy hodnotily 71 pacientů s nesegmentálním vitiligem. Stabilní ložiska vitiliga byla statisticky významně asociována s AO typem lézí, s nefamiliárním vitiligem BSA do 10 % a histopatologicky s nepřítomností CD8+ T-lymfocytů a sní-

ženou expresí E-kadherinu na povrchu keratinocytů. Aktivní léze vitiliga byly spojeny statisticky významně s výskytem vitiliga v rodině, s typem lézí HN, postižením více než 10 % BSA a se silnou expresí E-kadherinu. Nebyla zjištěna souvislost s fototypem ani vznikem lézí v místě působení tlaku (Koebnerovým fenoménem). Autorky uzavírají, že k posouzení aktivity lézí vitiliga stačí pečlivé vyšetření perilezionální kůže pomocí vyšetření za denního světla a Woodovy lampy. Léze hypomelanotické s neostřými okraji považují za léze aktivního vitiliga.

BENZEKRI, L., GAUTHIER, Y. *Clinical markers of vitiligo activity.* J Am Acad Dermatol, 2017, 76, p. 856-862.

RIZIKO NESPECIFICKÉHO STŘEVNÍHO ZÁNĚTU U PACIENTŮ S ROZACEOU: VÝSLEDKY KOHORTOVÉ NÁRODNÍ STUDIE V TCHAJ-WANU

Rozacea je běžnou zánětlivou dermatózou, v jejíž etiopatogenezi se uplatňují imunitní, cévní, neuronální a genetické aspekty. V poslední době bylo doloženo, že významnou roli hrají kožní *Demodex folliculorum* a pomnožení střevních bakterií. Ty mohou být ovlivněny podáváním antibiotik. Cílem studie bylo zhodnotit riziko Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy u pacientů s růžovkou, zahrnutých do národní databáze zdravotní pojišťovny v Tchaj-wanu v letech 1997-2013. Byli zahrnutí jen ti, u kterých byla diagnóza růžovky stanovena nejméně 3krát dermatologem. Byli vyloučeni pacienti se seboickou dermatitidou, lupus erythema-



todes a malignitami, i nemocní s IBD v anamnéze. Jako kontrolní skupina byli vybíráni náhodně ze stejné databáze vždy dva pacienti na jednoho pacienta s růžovkou (bylo provedeno párování podle věku, pohlaví, hospitalizace, přidružených onemocnění). Celkem bylo zařazeno 89 356 pacientů s růžovkou a 178 712 kontrol.

Výsledky. Patnáctiletá kumulativní incidence IBD byla 0,036 % u nemocných s růžovkou a 0,019 % v kontrolní skupině. Výsledky byly na hranici statistické významnosti. Autoři shrnují, že nemocní s růžovkou mohou mít zvýšené riziko vzniku IBD.

CHUN-YING, W., et al. *Risk of inflammatory bowel disease in patients with rosacea: Results from a nationwide cohort study in Taiwan.* J Am Acad Dermatol, 2017, 76, p. 911-917.

Výběr a překlad

prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.



Dermatomyozitida

Křížková V.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 2, s. 76–81

SOUHRN

Dermatomyozitida je získané chronické onemocnění svalů neznámé etiologie s charakteristickou kožní erupcí. Léčbou je podání systémových kortikoidů s pomalou detrakcí. Léčebně se podávají i další imunosupresivní preparáty, např. azathioprin nebo cyklofosfamid. V případě dermatomyozitidy rezistentní na tuto kombinovanou imunosupresivní terapii je možné použít intravenózní imunoglobuliny, rituximab nebo plazmaferézu.

KLÍČOVÁ SLOVA

multiorganové onemocnění

• autoimunitní mechanismus •
kožní exantém • imunosupresivní
preparáty

SUMMARY

Křížková, V. Dermatomyositis

Dermatomyositis is an acquired chronic muscle disease of unknown aetiology, with a characteristic dermal eruption. The therapy of choice is administration of systemic corticoids with slow detractation. Other immunosuppressive preparations can be added, such as azathioprine or cyclophosphamide. In cases where the dermatomyositis is resistant to this combined immunosuppressive therapy, it is possible to use intravenous immunoglobulins, rituximab or plasmapheresis.

KEY WORDS

multi-organ disease • autoimmune
mechanism • skin exanthema •
immunosuppressive preparations

DEFINICE

Zánětlivé myopatie představují heterogenní skupinu imunitně zprostředkovaných myopatií, mezi které jsou řazeny dermatomyozitida (DM), polymyozitida (PM) a myozitida s inkluzivními tělísky (IBM). Tato onemocnění se liší patogeneticky, histopatologicky, klinicky i reakcí na léčbu. Dermatomyozitida je získané chronické

onemocnění svalů neznámé etiologie s charakteristickou kožní erupcí. Je způsobena humorálně zprostředkovanou mikroangiopatií a nejčastěji vzniká ve věku 5–15 let (juvenilní DM) a ve věku 45–65 let (adultní forma). Kožní změny obvykle provázejí nebo předcházejí manifestací svalového postižení. V rámci DM je možné i postižení dalších orgánových systémů. Onemocnění se může překrývat s jinými onemocněními pojivové tkáně v rámci tzv. overlap syndromu. Dospělí pacienti s DM mají pětinašobně vyšší výskyt maligních onemocnění ve srovnání s běžnou populací. V rámci diagnostiky se stále uplatňují klinická, laboratorní, histopatologická a EMG kritéria podle Bohana a Petera z roku 1975. Léčbou volby je podání systémových kortikoidů s pomalou detrakcí. Léčebně se podávají i další imunosupresivní preparáty, např. azathioprin nebo cyklofosfamid. V případě DM rezistentní na tuto kombinovanou imunosupresivní terapii je možné použít intravenózní imunoglobuliny, rituximab nebo plazmaferézu.

HISTORIE

Poprvé toto onemocnění popsali v roce 1863 Wagner a v roce 1887 Unverricht, podle nich byla tato nemoc označena jako syndrom Wagner-Unverricht. Asociace DM s malignitou byla poprvé popsána v roce 1916 Stertzem, ale kauzální souvislost byla objasněna až po roce 1940. V roce 1975 Bohan a Peter stanovili diagnostická kritéria pro DM/PM a stali se průkopníky v diagnostice tohoto onemocnění. V posledním desetiletí provedl revizi klasifikace DM/PM Sontheimer.

EPIDEMIOLOGIE

Výskyt onemocnění je celosvětový, incidence se odhaduje na deset nových onemocnění na jeden milión obyvatel/rok. Juvenilní DM má vrchol výskytu mezi 5.–15. rokem života, adultní forma mezi 45.–65. rokem, 2–3krát častěji jsou postiženy ženy.

ETIOPATOGENEZE

Patofyziologie onemocnění není dosud plně objasněna. DM je považována za au-

toimunitní onemocnění zprostředkované humorální imunitou, jejíž cílový antigen je neznámý. Autoimunitní mechanismy jsou při DM namířené proti endotelu endomyziálních kapilár, někdy také proti endotelu jiných drobných cév a v konečném důsledku způsobují mikroangiopatii. Protilátky aktivují komplementový systém, vedou ke vzniku depozit imunokomplexů v kapilárách a drobných cévách, způsobují okluzivní kapilaritidu a vaskulitidu. V důsledku hypoperfúze a ischemie dochází k perifascikulární atrofii svalových vláken. V patogenezi onemocnění se uplatňují B-lymfocyty, plazmatické buňky a CD4+ buňky, později se přidávají také makrofágy. Rovněž spouštěcí mechanismus je neznámý. Připouští se, že virová infekce by mohla nepřímo spustit autoimunitní proces v důsledku zkřížené reaktivity se specifickým antigenem endotelu kapilár, změnou exprese autoantigenů na endoteliálních buňkách nebo ztrátou fyziologické autotolerance. V patogenezi se vedle infekce mohou uplatňovat také léky (např. D-penicilamin, hydroxyurea, NSAID, statiny, fenytoin, inhibitory TNF- α , interferon α) nebo vakcíny (BCG vakcína). U DM je popisována asociace s malignitou, která je téměř pětinašobně vyšší ve srovnání s běžnou populací. Riziko je největší v prvním roce po stanovení diagnózy DM, dospělí pacienti by proto měli být vyšetřeni k vyloučení malignity v době diagnózy DM a dále pravidelně sledováni. U DM se jedná nejčastěji o karcinom ovaria, plic, pankreatu, žaludku, kolorekta nebo non-hodgkinský lymfom. V případě juvenilní DM asociace s malignitou dosud popsána nebyla.

KLINICKÝ OBRAZ

V prodromálním stadiu mohou být nespecifické příznaky charakteru chřipky, zvýšená únava a ztráta hmotnosti. Subjektivně může být přítomen pruritus kůže.

KOŽNÍ PROJEVY

DM je doprovázena charakteristickým kožním exantémem, který doprovází nebo předchází vzniku svalových příznaků. Predilekční lokalizací jsou obličej, krk, lok-



ty, kolena, interfalangeální klouby, horní polovina trupu a nehty. Typickou známkou je heliotrofní erytém a Gottronovy papuly. Heliotrofní erytém značí červenofialové zbarvení očních víček, často spojené s periorbitálním edémem. Tento klinický znak je pojmenován podle nafialovělého zbarvení květů rostliny *Heliotropium* (česky otočník). Gottronovy papuly jsou lehce se šupící papuly až plaky nafialovělé barvy nejčastěji lokalizované nad metakarpofalangeálními a interfalangeálními klouby. Mohou být přítomny i nad jinými kostními prominencemi, např. nad lokty, koleny nebo kotníky. Pacienti mají smutný, plačtivý výraz tváře a typická je fotosenzitivita. Z dalších kožních projevů se mohou vyskytovat: příznak V – plochý, na slunce citlivý erytém na tváři, šíjí a přední straně hrudníku ve tvaru písmene V. Dále šálavý příznak – plochý erytém na ramenou a horní části zad. Příznak pouzdra na pistolí – plochý erytém na bedrech. V oblasti nehtů je přítomen periungvální erytém, teleangiektázie, může být bolestivý nehtový hyperkeratotický val (Keiningův příznak). Dalším kožním projevem častým u 30–70 % dětí s DM je kalcinóza podkoží a kůže. U dospělých se vyskytuje výjimečně. Kalcinóza vzniká v místech vystavených tlaku v oblasti loktů, kolen a kotníků, může docházet až k ulceraci kůže. Těžká kalcinóza způsobuje závažné deformity. Mezi méně časté projevy DM patří: poikilodermie, erytém obličej, nejizvíci alopecie, hypertrichóza, pustuly nad lokty a koleny, flagelární erytém, panikulitida, kožní eroze nebo ulcerace, lipoatrofie, vezikulobulózní léze, gingivální teleangiektázie.

SVALOVÉ POSTIŽENÍ

DM se manifestuje symetrickou slabostí flexorů šíje, pectorálního svalstva, svalů ramenního a pánevního pletence. Tyto svaly jsou postiženy jako první a také v největší intenzitě. Pacienti nejsou schopni zvednout ruce nad hlavu, učešat se, dát věci na policičku, nedokážou vstát ze sedu nebo chodit po schodech. Distální svaly končetin jsou postiženy méně často a vždy méně výrazně než svaly proximálních skupin. Myalgie jsou časté, výraznější vyjádřeny při rychlejší progresi DM. V pozdější fázi onemocnění je možné postižení všech svalových skupin. Třetina pacientů má v důsledku postižení orofaryngeálního a ezofageálního svalstva dysfagii.

SYSTÉMOVÁ POSTIŽENÍ

DM je řazena mezi multiorgánové onemocnění. Mohou být současně postiženy kardiiovaskulární systém, plíce, gastro-

intestinální trakt, klouby, ledviny, nervový systém nebo oči.

Srdce – samostatné postižení srdce je méně časté, u DM se může vyskytovat perikarditida, myokarditida, kardiomyopatie a kongestivní kardiální selhávání. Častěji se vyskytují nejruznější poruchy rytmu a vedení, komorové a septálně kinetické abnormity.

Plíce – plicní fibróza se vyskytuje asi u 10 % pacientů s adultní formou, může se však vyskytovat také u juvenilní formy. Symptomy jako dyspnoe a neproduktivní kašel se mohou vyvíjet buď postupně, nebo vzniknou náhle a často předcházejí manifestací svalové slabosti – viz premyopatická dermatomyozitida. Asi 50 % pacientů s plicní fibrózou má pozitivní protilátky proti histidyl-transfer RNA-syntetáze, tzv. anti-Jo-1.

Gastrointestinální trakt – u DM se může vyskytovat dysfagie, opožděné vyzrádňování žaludku, křeče, atonie střev. Vaskulitida může způsobit perforaci, slizniční léze a krvácení.

Klouby – častým projevem DM je artralgie s nebo bez současné artritidy. Artritida je typicky symetrická a postihuje velké a malé klouby. K úlevě dochází, jestliže jsou končetiny flektované, což zejména u dětí vede k vývoji flekčních kontraktur nad velkými klouby. Kontraktura způsobující plantární flexi v kotníku způsobuje chůzi po špičkách, která patří k časným příznakům juvenilní DM.

Ledviny – mohou být poškozeny nekrotizující vaskulitidou nebo masivní nekrotizací svalové tkáně při fulminantních formách DM. V těchto případech myoglobinémie vede k myoglobinurii a akutní tubulární nekroze. Pacienti mohou zemřít na akutní ledvinové selhání a metabolický rozvrat. Méně častá postižení jsou neuropatie, syndrom karpálního tunelu, Raynaudův fenomén, postižení sítnice a spojivky.

DERMATOMYOZITIDA SDRUŽENÁ S JINÝM AUTOIMUNITNÍM ONEMOCNĚNÍM NEBO KOLAGENÓZOU

Nejčastěji je popisována asociace s autoimunitní tyreoiditidou, psoriázou a revmatoidní artritidou a zjišťuje se přibližně u 10 % pacientů s DM. Méně často se vyskytuje DM se sklerodermií a systémovým lupus erythematoses. DM se může vyskytovat také v rámci overlap syndromu. Zde se jedná o kombinaci DM se sklerodermií, SLE a revmatoidní artritidou.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Kůže – vykazuje znaky „interface“ dermatitidy a v časném stadiu je těžké odli-

šení od změn při lupus erythematoses. Najdeme zde atrofii epidermis, vakuolární degeneraci buněk stratum basale, zesílení bazální membrány, edém v horním korigu, přítomnost mucinu, lymfocytární infiltrát kolem rozšířených cév, extravazáty erytrocytů. Později dochází ke vzniku fibrózy a sklerózy v korigu, ukládání vápníku v kůži a podkoží. Přímá imunofluorescence (PIF) je necharakteristická. Nacházíme přítomnost deposit imunoglobulinů a/nebo komplementu v dermoepidermální zóně a v okolí cév. Deposita komplementu jsou přítomna i v oblasti svalových kapilár.

Svaly – ve svalech jsou pro DM typické ložiskové změny v perimyziu a perivaskulární oblasti. Často jsou přítomna depozita komplementu v kapilárách a drobných cévách. Následkem vaskulitidy dochází k vakuolizaci, degeneraci a rozpadu fibril a vzniku perifascikulární atrofie svalových vláken. Jsou přítomny také perivaskulární a perimyziální infiltráty lymfocytů, histiocytů a plazmatických buněk. Konečným výsledkem je skleróza. Vzhledem k multifokálnosti procesu je nutná dostatečně velká biopsie, nejlépe z m. triceps, ne z m. deltoideus. Nejlépe je provádět cílené biopsie podle nálezu na EMG, ultrasonografii nebo NMR.

KLASIFIKACE DERMATOMYOZITIDY PODLE CHARAKTERU MANIFESTACE SVALOVÝCH A KOŽNÍCH PŘÍZNAKŮ

1. **Klasická DM** s typickými kožními a svalovými příznaky
 2. **DM sine myositis** – hypomyopatická DM, amyopatická DM
- Hypomyopatická DM** – přítomnost kožních změn v délce trvání šest měsíců a déle u jedinců, kteří nemají žádné příznaky svalové slabosti, ale v rámci laboratorních a paraklinických vyšetření mají určité projevy svalového postižení (např. zvýšená sérová kreatinkináza, elektromyogram, svalová biopsie, magnetická rezonance).
- Amyopatická DM** – přítomnost kožních změn v délce trvání šesti měsíců a déle u pacientů, kteří nemají žádné příznaky svalového postižení, mají normální hladiny sérové kreatinkinázy a nemají ani další laboratorní příznaky myozitidy. Asi u 10 % pacientů s hypo- nebo amyopatickou DM dojde za několik měsíců nebo let po vzniku kožního postižení ke vzniku klinických projevů myozitidy. U dalších 10 % pacientů do šesti měsíců od vzniku kožních změn dochází k manifestaci intersticiální plicní fibrózy bez jakýchkoliv příznaků svalového postižení.



Tento podtyp DM je nazýván jako premyopatická DM.

3. DM sine dermatitis – kožní postižení je minimální nebo subklinické, manifestní je pouze myozitida. V těchto případech onemocnění imponuje jako polymyozitida, jde však o DM, což potvrdí typický histopatologický nálezh.

PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ

Fulminantní průběh onemocnění může být letální. V případě mírného průběhu onemocnění může trvat i více než 30 let. Jsou popisována možná eruptivní zhoršení a remise onemocnění.

VYŠETŘENÍ

Nekróza svalových vláken vede ke zvýšení kreatininkinázy (CK), aldolázy (ALD), myoglobinu (Myo), laktátdehydrogenázy (LDH), aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT) v séru. Sérová CK je zvýšena až v 95 % případů a dosahuje 5–50násobku normy. Jedná se o specifický marker svalového poškození, nicméně její zvýšení nekoreluje se stupněm svalové slabosti. Mezi další laboratorní nálezy patří zvýšení myoglobinu v moči, může být přítomen zvýšený kreatinin v moči u části pacientů s normální hodnotou CK v séru. Sedimentace (FW) je většinou mírně zvýšena, ve 20–50 % případů nacházíme pozitivní revmatoidní faktor (RF).

Ve 40–60 % případů nacházíme specifické **antinukleární protilátky** (ANA), jejich přítomnost je méně častá při juvenilních formách. Všechny tři nejčastější ANA (Anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-SRP) jsou vysoce specifické (99 %) pro DM a PM. Pro DM jsou charakteristické protilátky proti nukleárnímu antigenu Mi-2, dají se však prokázat jen u 10–30 % pacientů. Protilátky proti antisyntetáze se zjišťují častěji u PM než u DM. Nejčastěji je zjištěna protilátka anti-Jo-1, která se vyskytuje u 15–40 % pacientů s PM nebo DM. Dvě třetiny pacientů s anti-Jo-1 protilátkou mají charakteristický komplex symptomů složený z myozitidy, plicní fibrózy, artritidy a Raynaudova syndromu, který se označuje jako syndrom antisyntetázy. Protilátky anti-SRP se zjišťují převážně při těžkých formách PM, bez souvislosti s plicní fibrózou. Další autoprotilátky se vyskytují především při kombinovaných syndromech s PM nebo DM. Patří sem protilátky anti-PM-Scl (kombinovaný syndrom polymyozitida-sklerodermie), protilátky anti-Ku (lupus erythematodes s PM) a protilátky anti-U1-RNP (smíšené onemocnění pojiva). V sou-

časnosti probíhá velký výzkum dalších specifických protilátek a jsou nacházeny stále nové typy – např. anti-MDA5 (specifické pro amyopatickou DM s progresivní plicní fibrózou zejména u Asiátů), anti-TIF1 (přítomné u juvenilní i dospělé DM, přičemž v dospělé populaci úzce koreluje s přítomnou malignitou), anti-NXP2 (asociované s kalcinózou a těžkým svalovým postižením), anti-SAE (tito pacienti mají často první kožní postižení s následným rozvojem svalové slabosti se systémovými symptomy včetně dysfagie).

POMOCNÁ VYŠETŘENÍ

Mezi pomocná vyšetření patří **elektromyografie** (EMG). Pro myozitidu jsou charakteristické tyto EMG nálezy – zvýšená inzertní a spontánní aktivita s fibrilárními potenciály, malé polyfázické potenciály, rychlý nábor akčních potenciálů motorických jednotek při volní kontrakci. **UZV** a **NMR** proximálních svalů nám přinášejí informace o rozsahu svalového postižení a na jejich podkladě je možné provést cílenou **svalovou biopsii**. Mezi další vyšetření v rámci diagnostiky DM patří také **kapilaroskopie, elektrokardiografie, spirometrie, vyšetření plicní difúze**. V pravidelných intervalech se doporučuje provádět vyšetření k vyloučení malignity (rtg plic, CT hrudníku, břicha a malé pánve, UZV břicha a malé pánve, onkomarkery, test na okultní krvácení, gynekologické vyšetření, urologické vyšetření, kolonoskopie, polykací akt, mamografie aj.).

DIAGNOSTIKA

Bohan a Peter vypracovali v r. 1975 diagnostická kritéria pro DM, která se stále uplatňují v současné praxi. Mezi tato **kritéria** patří: **1.** symetrická proximální svalová slabost, **2.** zvýšené hodnoty kreatininkinázy, aldolázy nebo myoglobinu, **3.** elektromyografické známky myopatie, **4.** svalová biopsie s rysy zánětlivé myopatie, **5.** typické kožní projevy. Diagnóza DM je jistá při splnění všech pěti diagnostických kritérií. Diagnóza DM je také jistá při splnění tří diagnostických kritérií, pokud je přítomen zároveň typický kožní nálezh. Diagnóza DM je pravděpodobná, pokud jsou přítomna dvě diagnostická kritéria a typický kožní nálezh.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

DM je třeba odlišit od řady dalších onemocnění – např. lupus erythematodes, psoriáza, seboroická dermatitida, rosacea, atopická dermatitida, airborne nebo aler-

gická kontaktní dermatitida, fototoxická poléková dermatitida, kožní T-lymfom, sklerodermie, trichinóza, toxoplazmóza, toxické myopatie, endokrinologické myopatie a myopatie indukované léky.

TERAPIE

Lékem 1. volby v léčbě DM jsou **systémové kortikoidy**. Prednison se obvykle podává v počáteční dávce 1–1,5 mg/kg/den a postupně se snižuje na polovinu během šesti měsíců a vysazuje během 2–3 let. U dětí s juvenilní DM se doporučují vyšší dávky 1,5–2 mg/kg/den. V případě lehčího postižení stačí monoterapie, v případě těžšího postižení se podává dávka až 2 mg/kg/den a k systémovým steroidům se přidávají další imunosupresivní léky, např. metotrexát nebo azathioprin. V literatuře je také doporučováno optimálně zahájit léčbu bolusovým podáváním steroidů intravenózně s následným podáváním prednisonu perorálně. Se zlepšováním svalové síly dochází k poklesu hladiny sérové kreatininkinázy, ale vzhledem k tomu, že prednison snižuje hodnoty CK i bez zlepšování svalové síly, je nutno hodnotit při posuzování efektu terapie zejména klinický stav včetně provádění testování svalové síly – tzv. svalového testu. Základní podmínkou pro postupné snižování systémových steroidů je stálost optimálního klinického zlepšení DM a pak stálost hladiny CK v séru. Ke klinickému zlepšení může dojít už v prvním měsíci léčby, ale u řady pacientů dochází ke zlepšení až po 3–6 měsících terapie prednisonem.

DALŠÍ IMUNOSUPRESIVA

Azathioprin je často používán v léčbě DM. Podává se buď samotný v dávce 2–4 mg/kg/den u pacientů se závažnou kontraindikací k léčbě kortikoidy, nebo v kombinaci s kortikoidy u akutních forem DM, DM asociovaných s jiným autoimunitním onemocněním, plicní fibrózou a u forem refrakterních k léčbě samotnými steroidy. Udržovací imunosupresivní dávka azathioprinu je 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti. Azathioprin je dlouhodobě dobře snášen. Mezi další imunosupresivní léky, které lze použít k léčbě dermatomyozitidy, patří **cyklofosfamid** (pulzní režim 0,5–1 g/m² měsíčně), **metotrexát** (5–20 mg/týdně), **cyklosporin** (3–5 mg/kg/den), **chlorambucil** (4 mg/den) nebo **mykofenolát mofetil** (1 g 2krát denně).

Plazmaferéza může být účinná u forem DM refrakterních na kombinovanou imunosupresivní léčbu. U těchto forem DM byl prokázán také příznivý efekt **vysoce dávkovaných intravenózních imunoglo-**



bulinů (IVIg) a **rituximabu** (monoklonální protilátka anti CD20 T-lymfocytů).

V případě pouze kožního postižení u DM (amyopatická DM) je lékem volby podání antimalarik – **hydroxychlorochinu** (200 mg 2krát denně). Ve více než polovině případů jsou vysazeny pro nedostatečné zlepšení kožních obtíží nebo nemožnost úplného vysazení současně podávaných kortikoidů. U amyopatické DM je možné také systémové podání retinoidů nebo metotrexátu. Lokální terapie zahrnuje důslednou fotoprotekci, použití kortikosteroidů nebo takrolimu.

K **podpůrné léčbě** patří rehabilitace a cvičení u stabilizovaných forem DM. Je nutná důsledná fotoprotekce. Terapie subkutánních kalcifikací je velmi obtížná. Terapeuticky se uplatňují antagonisté kalcia (diltiazem), bisfosfonáty, nízké dávkovaný warfarin, probenecid, chirurgická excize nebo litotripse.

KOMPLIKACE

Komplikace u DM vyplývají buď ze samotné tíže klinického postižení v rámci onemocnění, nebo jsou následkem kombinované imunosupresivní léčby. Při masiv-

ním rozpadu svaloviny může dojít k myorenálnimu šokovému syndromu, který může skončit smrtí nemocného. Nemocní s DM mají také častější pneumonie kvůli respirační nedostatečnosti nebo jako následek aspirace při dysfagii. Zejména děti jsou brzy postiženy kontrakturami a kalcifikacemi kůže a svalů, které mohou při pozdním zahájení léčby nemocné invalidizovat. Vlivem imunosupresivní léčby mají nemocní často infekční komplikace. K častým komplikacím patří také vedlejší nežádoucí účinky kortikoterapie.

PROGNÓZA

V současné době je prognóza DM při včasné zahájení léčby velmi příznivá. Před érou kortikoterapie však dosahovala úmrtnost pacientů s DM 30–40 %. Výjimku tvoří pouze pacienti s paraneoplastickými formami DM, kde prognóza závisí na léčbě základního onkologického onemocnění. Pacienti s plicní fibrózou a podkožní kalcinózou mohou mít trvalé reziduální následky. Prognózu onemocnění také zhoršují vyšší věk pacienta, přítomnost plicní fibrózy a spojitost s jinými autoimunitními onemocněními.

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

Literatura

CALLANDER, J., ROBSON, Y., INGRAM, J., et al. *Treatment of clinically amyopathic dermatomyositis in adults: a systematic review.* Br J Dermatol, 2016 May 11. [Epub ahead of print].

ENDERS, FB., BADER-MEUNIER, B., BAILDAM, E., et al. *Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis.* Ann Rheum Dis, 2017, 76, p. 329–340.

FUJIMOTO, M., WATANABE, R., ISHITSUKA, Y., et al. *Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies.* Curr Opin Rheumatol, 2016, 28, p. 636–644.

JORIZZO, JL., VLEUGELS, RA. *Dermatomyositis.* In **BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., SCHAFFER, JV.** *Dermatology.* 3rd ed, Elsevier, 2012, p. 631–641.

QUIANG, JK., KIM, WB., BAIBERGENOVA, A., et al. *Risk of malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Cutan Med Surg, 2017, 21, p. 131–136.

RAMOS-E-SILVA, M., PINTO, AP., PIRMEZ, R., et al. *Dermatomyositis-part1: Definition, Epidemiology, Etiology and Pathogenesis, and Clinics.* Skinmed, 2016, 14, p. 273–279.

Inzerce A171001267

KOMERČNÍ BANKA - PARTNER PROFESIONÁLŮ

Jen málo bank v ČR dokáže poskytnout skutečně komplexní služby pro specifické obory podnikání. Patří mezi ně i Komerční banka (KB), která se této oblasti věnuje dlouhodobě a systematicky. Nyní KB přichází se zvýhodněným úvěrem, který mohou využít již stávající i začínající lékaři s vlastní praxí. Podrobnější informace nám sdělil Martin Ehrenberger, manažer Segmentového řízení - malé podniky.

JAKÝM ZPŮSOBEM DOKÁŽE KOMERČNÍ BANKA ZOHLEDNIT SPECIFICKÉ POŽADAVKY SVÝCH KLIENTŮ?

KB se dlouhodobě věnuje problematice podnikání členů jednotlivých profesních komor. Například pro lékaře máme v naší nabídce samostatné produkty a služby, které splňují jejich specifické potřeby. Naši bankovní poradci, kteří mají kromě kvalifikace v oblasti financí také zkušenosti s konkrétními požadavky této profese, jim dokáží přizpůsobit nabídku přímo na míru.

MŮŽETE UVÉST NĚJAKOU AKTUÁLNÍ NABÍDKU?

V současné době představujeme nabídku zvýhodněného financování, které je určeno všem členům České lékařské komory (ČLK). Zajímavá je např. výši nezajištěného limitu jeden milion korun. Pro pořízení praxe nebo nákup přístrojů se tato hranice zvyšuje až na tři miliony Kč.

Úvěr si může sjednat nejen existující a zavedený podnikatel, ale i ten, který s podnikáním začíná. Komerční banka nabízí financování pro členy ČLK, od kterých nevyžaduje doložení historie podnikání a účetní výkazy, jak tomu obvykle bývá u jiných bank.

UVĚDTE, PROSÍM, JAK MOHOU ČERPAT FINANCE ČLENOVÉ ČLK?

Záleží na jejich rozhodnutí, zda využijí klasický podnikatelský úvěr nebo dají přednost kreditní kartě či povolenému debetu na podnikatelském účtu.

Garantujeme jim rychlý a jednoduchý schvalovací proces, širokou možnost využití



úvěru a možnost sjednání pojištění schopnosti splácet.

Pro více informací volejte bezplatnou infolinku KB 800 521 521 nebo navštivte www.kb.cz.

KB



Dermatomyozitida



Poikilodermie



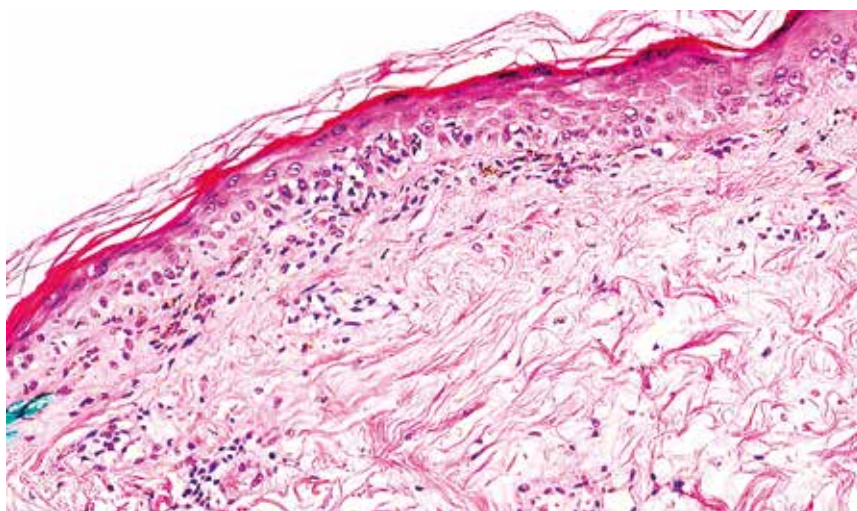
Kalcifikace u juvenilní dermatomyozitidy



Heliotropní erytém



Gottronovy papuly



Atrofie epidermis, vakuolární alterace na úrovni dermoepidermalní juncce, inkontinence melaninu v papilární dermis

MUDr. Veronika Křížková
 e-mail: ver.krizkova@seznam.cz

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



ABSSSI – akutní bakteriální infekce kůže a podkoží

Jedličková H.

Tejkalová R.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 2, s. 82–87

SOUHRN

ABSSSI (acute bacterial skin and skin structure infections – akutní bakteriální infekce kůže a podkoží) – je nové označení kožních infekcí, které navrhl v roce 2013 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických. Vzhledem k nutnosti různého terapeutického přístupu má nahradit dříve používané pojmy jako nekomplikované a komplikované infekce kůže a podkoží. Závažné infekce často potřebují další zásah – drenáž abscesu, incizi, hospitalizaci a intenzivní péči. Nové označení by se mělo využívat při klinických studiích nových antimikrobiálních léků.

FDA stanovila ABSSSI jako celulitid/erysipel, infekci rány, velký kožní absces s minimálním rozsahem povrchového postižení 75 cm².

Nejobvyklejším etiologickým agens ABSSSI jsou primární patogeny *Streptococcus pyogenes* a *Staphylococcus aureus* včetně MRSA. Méně často se na etiologii podílí i jiné druhy streptokoků, enterokoků a gramnegativních bakterií včetně pseudomonád.

KLÍČOVÁ SLOVA

celulitida • erysipel • kožní absces • MRSA • ABSSSI • *Streptococcus pyogenes* • *Staphylococcus aureus*

SUMMARY

Jedličková, H., Tejkalová, R. ABSSSI – acute bacterial skin and skin structure infections ABSSSI – acute bacterial skin and skin structure infections – is a new definition of skin infections, introduced by the US Food and Drug Administration in 2013. It should replace formerly used terms as uncomplicated and complicated skin and soft tissue infections, due to the necessity of different therapeutic approach. Serious infections often need further intervention – abscess drainage, incision, hospitalization, intensive care. New definition

should be used in clinical studies with antimicrobial substances. FDA defined ABSSSI as cellulitis/erysipelas, wound infection, major cutaneous abscess with minimum lesion surface area of 75cm². Most common etiological agents of ABSSSI are primary pathogens *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*, including MRSA. Less commonly other species of streptococcus, enterococcus and gram-negative bacteria including *Pseudomonas* are involved.

KEY WORDS

cellulitis • erysipelas • cutaneous abscess • MRSA • ABSSSI • *Streptococcus pyogenes* • *Staphylococcus aureus*

U kožních infekcí, jako jsou celulitida, erysipel, kožní abscesy a infikované rány, se dříve používaly pojmy skin and skin structure infections (SSSI, infekce kůže a podkoží) a skin and soft tissue infections (SSTI, infekce kůže a měkkých tkání), které se dělily na komplikované (cSSSI) a nekomplikované (uSSSI).

V roce 2013 americká FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) vydala doporučení ke standardizaci nomenklatury, která by měla pomoci identifikovat infekce, jež vyžadují hospitalizační péči, parenterální antibiotickou terapii, případně intenzivní péči. Dokument byl nazván „ABSSSI: vývoj léků k terapii“ a měl sloužit jako pomůcka k unifikaci lékových studií v terapii infekčních onemocnění.⁽¹⁾ Komplikované infekce kůže a podkoží byly nahrazeny pojmem ABSSSI (acute bacterial skin and skin structure infections – akutní bakteriální infekce kůže a podkoží). V tomto hodnocení se používají parametry jako velikost léze, leukocytóza, horečka a systémové příznaky zánětu.

ABSSSI v současnosti podle definice zahrnuje erysipel/celulitidu, velký kožní absces (zarudnutí, otok nebo indurace plochy větší než 75 cm²) a infekci rány. Rány mohou

být chirurgické či způsobené řezným nebo střílným poraněním.

Jedná se především o komplikované záněty kůže a podkoží, se kterými pacienti přicházejí na pohotovost, často jsou léčeny za hospitalizace, jsou významnou příčinou morbidit i mortality a odčerpávají významnou část prostředků ze zdravotního pojištění. Průměrná částka na jeden případ ABSSSI s pětidenní hospitalizací se v USA odhaduje na osm tisíc dolarů. Nezanedbatelné jsou kromě přímých nákladů i náklady společnosti (ztráta mzdy, následná péče apod.) Často se jedná o pacienty s dalšími komorbiditami, především imunodefektem nebo cukrovkou, a zpravidla bývají léčeni intravenózními antibiotiky.⁽²⁾ Obdobně evropské zkušenosti z let 2010–2011 shrnuje studie REACH.⁽³⁾ Do ABSSSI nepatří povrchové infekce jako impetigo, folikulitidy, furunkl, karbunkl, hidradenitis, malé kožní abscesy, infekce popálenin, ani závažné hluboké infekce jako nekrotizující fasciitida (NF) a specializované jednotky jako diabetická noha, infekce dekubitů, kousnutí zvířetem a mastitidy.⁽⁴⁾

Na NF ukazují klinické známky, jako jsou známky sepse, bolest, rychlost šíření, krepitace tkáně, kompartment syndrom a známky nekrózy svalu (elevace kreatin kinázy). U vážných infekcí hrozí i hemodynamická nestabilita.

PŮVODCI A KLINICKÝ OBRAZ

ABSSSI zpravidla bývají způsobeny gram-pozitivními koky, především *Staphylococcus aureus* (SA), s významně stoupajícím podílem meticilin rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA), a *Streptococcus pyogenes*. U polymikrobiálních infekcí se mohou podílet i jiné bakterie, např. gramnegativní tyčinky či anaeroby.

MRSA byl před rokem 2000 diagnostikován jako etiologické agens nozokomiálních infekcí především v nemocnicích. Později se tyto kmeny začaly čím dál častěji objevovat i v komunitě – tzv.



community acquired (CA). Komunitně získaný MRSA bývá paradoxně virulentnější, některé kmeny mohou produkovat Panton-Valentine leukocidin (PVL), leukotoxin, který velice rychle působí nekrózu a destrukci tkáně, a pokud není včas nasazena razantní antibiotická léčba, pacient je ohrožen na životě. Ve studii SENTRY v letech 1998–2004 byl v USA v izolátech z ran identifikován MRSA v 35,9 % případů, v Evropě pak ve 22,8 %.⁽⁵⁾ V naší republice se podle údajů ECDC (Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí) výskyt MRSA dlouhodobě (2005–2013) pohybuje kolem 14 %.

Stafylokoky, citlivé na antibiotika (SA), stejně jako ty rezistentní (MRSA), jsou mikroby velmi odolné vnějším vlivům i některým dezinfekčním prostředkům a mají značnou schopnost kolonizovat kůži a sliznice. Pacienti s komunitně získanou MRSA infekcí mají zvýšené riziko úmrtí v prvním roce od diagnózy, což se mimo jiné vysvětluje tím, že pacienti s MRSA mívají často řadu dalších komorbidit (diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, mrtvice, onemocnění periferních cév, chronickou obstrukční plicní chorobu, renální selhání, tumory), problémem je i vyšší věk (více než 65 let).⁽⁶⁾ MRSA působí infekce ran, abscesy, celulitidy s purulentní sekrecí, dále je etiologickým agens u řady dalších závažných onemocnění, jako jsou sepse, endokarditidy, pneumonie, infekce kostí a kloubů, myozitida, infekce CNS a toxický šok. V některých případech, např. u diabetické ulcerace nohy nebo u chirurgických ran, bývá etiologie polymikrobní a kromě stafylokoků se na infekci podílejí gramnegativní bakterie včetně *Pseudomonas aeruginosa* a *Escherichia coli*. Velmi častými ABSSSI jsou celulitidy postihující dolní korium a podkoží, které nemívají purulentní sekreci. Nejčastěji jsou způsobeny kmenem *Streptococcus pyogenes* a dalšími betahemolytickými streptokoky.⁽⁷⁾ Pro typickou jasně červenou barvu postižené kůže jsou označovány jako erysipel. Erysipel v současné době postihuje nejčastěji nemocné s chronickými ulceracemi na dolních končetinách, Rizikovým faktorem je lymfédém. Další významnou skupinu nemocných tvoří ženy po mastektomiích se sekundárním lymfédémem horní končetiny.

DIAGNOSTIKA

Ve většině případů se na pohotovosti zahajuje empirická antibiotická terapie bez výsledků kultivace a citlivosti. U celulitid často kultivace není možná nebo je obtížná. Hemokultury u nekomplikovaných celulitid jsou pozitivní pouze v malém pro-

centu případů. V přehledu Gundersona z databáze Medline byla hemokultura pozitivní u celulitidy v 7,9 % případů. Vykultivovány byly ve více než polovině případů betahemolytické streptokoky, dále *Staphylococcus aureus* a gramnegativní bakterie.⁽⁸⁾ Ve studii Bauerové a spol. byl jako původce vykultivován *Streptococcus sp.* a *Staphylococcus aureus*.⁽⁹⁾ Stěry z povrchu rány zachytí kolonizující flóru, výtěžný je až odběr z hloubky rány. Antibiotická terapie na základě stěrů tak může být volena špatně.⁽¹⁰⁾ Punkce či biopsie tkáně má nízkou výtěžnost, je technicky náročná a bolestivá. Metaanalýza Obaitana ukázala velké rozdíly mezi jednotlivými studiemi na celulitidy, se selháním terapie od 6 % do 37 %, příčinou by mohla být špatná primární diagnóza.⁽¹¹⁾

Běžně zatím nejsou dostupné rychlé diagnostické metody. Rychlost detekce je u pacientů s ABSSSI velmi důležitá. Zatímco u běžné kultivace výsledek trvá 48–72 hodin, u nových metod využívajících PCR je možno stanovit MRSA v řádu hodin. U vážných infekcí jsou rizikovými ukazateli leukocytóza, pokles hemoglobinu, nižší natrium, vyšší glykémie, kreatinin a CRP. Hodnotící skóre je tzv. Laboratory Risk Index for Necrotizing Fasciitis (LRINEC).⁽¹²⁾

ANTIBIOTICKÁ TERAPIE

Je nezbytné, aby byla empirická terapie zahájena okamžitě s ohledem na nejčastější patogeny a jejich citlivost. U celulitidy bez purulentní sekrece jsou doporučovány penicilin, ceftriaxon, cefazolin a klindamycin.⁽¹³⁾ Ačkoliv je pyogenní streptokok stále velmi dobře citlivý na penicilin, zdoruje eradikaci z tkáně, zvláště s poškozenou mízní drenáží, perzistuje ve tkáni i makrofázích a neutrofilech,⁽¹⁴⁾ což vede k častým recidivám erysipelu i v několika atakách za rok. Až u 30 % pacientů dochází k recidivám. Oh a spol. provedli metaanalýzu dat o antibiotické profylaxi v prevenci rekurentní celulitidy. Antibiotická profylaxe významně redukovala počet recidiv a závažné nežádoucí účinky nebyly popsány. Většinou byl používán penicilin intramuskulárně nebo v tabletách, méně dat je dostupných pro erytromycin.⁽¹⁵⁾ V České republice má tradici tzv. pendeponizace, tj. aplikace depotního penicilinu intramuskulárně v intervalech 3–4 týdnů. Kontraindikací je warfarinizace. Po výpadku dlouholetého preparátu Pendepon compositum (prokain PNC G 300 tisíc m. j. a benzathin benzyl penicilin 1,2 mil. m. j.) z našeho trhu se nahrazuje ve specifickém léčebném programu preparáty z dovozu (benzathin benzyl penicilin 2,4 mil. m. j.).

V běžné praxi se často naslepo nasazují širokospektrá antibiotika (důvodem je nepřesná diagnóza, nedostatečná mikrobiologická data, nejistota lékaře), což vede k tzv. přehnané léčbě (overtreatment).⁽¹⁶⁾ U ABSSSI s purulentní sekrecí se v poslední době stává stále naléhavějším problémem citlivosti mikrobů na antibiotika. Kmeny CA MRSA jsou rezistentní na všechna betalaktamová antibiotika, řadu makrolidů a fluorochinolonů.

V terapii purulentní celulitidy s podezřením na MRSA lze při zachované citlivosti použít klindamycin, trimetoprim sulfamethoxazol, doxycyklin, vankomycin. V poslední době se na trhu objevují nová antibiotika s rozšířenou působností vůči MRSA – ceftaroline fosamil, daptomycin, linezolid, telavancin, dalbavancin, tedizolid, oritavancin a tigecyklin. Všechny nové antimikrobiální léky jsou ale nákladné.

V USA je pro infekce vyvolané kmenem MRSA nejčastěji používaným antibiotikem vankomycin. Bohužel se čím dál častěji objevují kmeny se sníženou citlivostí nebo prokázanou rezistencí. Vankomycin má navíc špatný průnik do tkání a účinek nastupuje pomalu, jeho koncentrace ve tkáních kolísá a je nefrotoxický.

Doporučené dávkování vankomycinu je 15–20 mg/kg po 8–12 hodinách, s nasycovací dávkou 25–30 mg/kg. Pro správné dávkování a nefrotoxicitu je nezbytné monitorovat jeho hladinu v krvi.

První guidelines na terapii MRSA vydala IDSA (Infectious Diseases Society of America) v roce 2011, s aktualizací v roce 2012.⁽¹⁷⁾

Pro perorální užití byly empiricky doporučeny klindamycin, trimetoprim-sulfamethoxazol, tetracyklin a linezolid. U hospitalizovaných pacientů pak byla doporučena širokospektrá antibiotika vankomycin, linezolid, daptomycin, telavancin a klindamycin. (Rifampicin není doporučován v monoterapii kvůli vzniku rezistence.)

Při volbě antibiotické terapie po incizi a drenáži abscesu způsobeného CA MRSA je nutné brát v úvahu faktory zhoršující prognózu:

- závažné, rozsáhlé, mnohočetné postižení, celulitida;
- systémové příznaky;
- asociovaná onemocnění – diabetes mellitus, imunosuprese (HIV), tumory, cirhóza, užívání drog;
- malé děti nebo staří pacienti;
- absces v místech, která nelze dokonale vydrénovat (obličej, genitálie, axila);
- septická flebitida;
- nepříznivý vývoj i po incizi a drenáži;



- dialýza, centrální venózní katétr;
- v dalších nepříznivých faktorech se uplatňuje předchozí kolonizace, antibiotická terapie v předchozích 12 měsících, hospitalizace v předchozích 12 měsících, dlouhodobý pobyt v léčebném zařízení, předchozí intenzivní péče.

U polymikrobiálních ABSSSI je nutné pokrytí i enterálních gramnegativních a anaerobních bakterií.

NOVÁ ANTIMIKROBIÁLNÍ LÉČIVA (TAB).

Ceftarolin fosamil (Zinforo Evropa, Tefloro USA): širokospektrý cefalosporin účinný na CA MRSA a penicilin rezistentní *Streptococcus pneumoniae*. In vitro vykazuje účinnost vůči *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* a *Clostridium species*. Neúčinkuje na *Pseudomonas aeruginosa*.

Indikace: ABSSSI, komunitně získané pneumonie. Ve studii CANVAS byla jeho účinnost u ABSSSI srovnatelná s vankomycinem + aztreonamem.⁽¹⁸⁾

Dávka a podání: 600 mg i. v. po 12 h 5–14 dní, redukce dávky u chronické renální insuficience (CRI).

Nežádoucí účinky: průjem, nauzea, zácpa, zvracení, zvýšení transamináz, hypokalémie, flebitidy, hemolytické anémie. Lékové interakce zřejmě nevýznamné, větší studie nebyly provedeny.

Daptomycin (Cubicin Evropa, USA): nové cyklické lipopeptidové antibiotikum s výbornou baktericidní účinností vůči MRSA: rezistence vůči daptomycinu je nízká, může se ale objevit zkřížená rezistence s vankomycinem. Není účinný vůči gramnegativním bakteriím.

Indikace: ABSSSI dospělých a dětí, SA sepse s pravostannou endokarditidou (RIE), perzistující formy borelií, korynebakteria, enterokoky.

Dávka a podání: 4–6 mg/kg i. v. v infúzi 1krát denně, 7–14 dní, redukce dávky u CRI. Vyšší dávky jsou spojeny s rizikem myopatií.

Nežádoucí účinky: průjem, nauzea, zácpa, renální selhání, bolest hlavy, zvýšení jaterních transamináz, CK.

Lékové interakce: farmakokinetika není ovlivněna warfarinem, aztreonamem, simvastatinem, probenecidem.

Linezolid (Zyvoxid, Linezolid Evropa, Zyvox USA): syntetické oxazolidinové antibiotikum. Je dostupný i. v. i v perorální formě se 100 % bioavailibilitou. Jeho koncentrace ve tkáních je obdobná plazmatické koncentraci.

Linezolid je bakteriostatický a účinkuje proti grampozitivním bakteriím, vysoce

Nová antimikrobiální léčiva v terapii ABSSSI

Antibiotikum	Obchodní název	ATB skupina	Indikace	Neúčinný	Nevýhody	Dávkování	Výhody
ceftarolin fosamil	Zinforo, Tefloro	cefalosporin	ABSSSI, MRSA, pnc rezistentní <i>Strept. pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	sledování renálních funkcí, bakteriostatický	600 mg i. v. po 12 h 5–14 dní	
daptomycin	Cubicin	lipopeptidové ATB	ABSSSI dospělých a dětí, SA sepse s pravostannou endokarditidou (RIE), perzistující formy borelií, korynebakteria, enterokoky	G- bakterie	zkřížená rezistence s vankomycinem, sledování renálních funkcí	4–6 mg/kg/den i. v. 7–14 dní	
linezolid	Zyvoxid, Linezolid, Zyvox	oxazolidinové ATB	G+, MRSA, VISA, VRSA, komunitní a nozokomiální pneumonie, ABSSSI	G- bakterie	serotoninový syndrom	600 mg p. o. nebo i. v. po 12 hodinách 10–14 dní	100% bioavailibilita
telavancin	Vibativ	derivát vankomycinu	MRSA, hVISA, streptokoky, enterokoky, ABSSSI, pneumonie a ventilátorová pneumonie způsobená MRSA	G- bakterie	sledování renálních funkcí, ovlivňuje antikoagulační testy	10 mg/kg i. v. 1x denně, 7–14 dní	
dalbavancin	Xydalba, Dalvance	lipoglykopeptid	ABSSSI způsobené G+ koky včetně MRSA	G- bakterie		1000 mg i. v. jednorázově a 500 mg 8. den, nebo 1500 mg v jedné dávce	dlouhý poločas plazmatické koncentrace
tigecyklin	Tygacil	glycylcyklin	ABSSSI, intraabdominální infekce	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Proteus	vyšší toxicita, bakteriostatický	100 mg/d i. v.	širokospektrý



účinný je na stafylokoky včetně MRSA, VISA, VRSA, s velmi vzácně dokumentovanou rezistencí. Není účinný na gram-negativní bakterie.

Indikace: vankomycin rezistentní *Enterococcus faecium*, nozokomiální pneumonie, ABSSSI, diabetická noha bez osteomyelitidy, nekomplikované kožní infekce, komunitně získané pneumonie.

Dávka a podání: 600 mg p. o. nebo i. v. po 12 h 10–14 dní u dospělých u ABSSSI, 400 mg p. o. po 12 h u nekomplikovaných kožních infekcí.

V dávkování 600 mg i. v. nebo per os ve srovnání s vankomycinem 1 g po 12 hodinách vykazoval linezolid srovnatelnou účinnost a vyšší eradikaci MRSA.

Nežádoucí účinky: mezi časté patří průjem, nauzea a bolest hlavy, exantém a horečka. Nežádoucí účinky jsou časté při delším podávání než 28 dní (především neuropatie, myelosuprese).

Lékové interakce: linezolid je neselektivní inhibitor monoaminoxidázy a neměl by se podávat současně se sympatikomimetiky, vazopresory, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, tricyklickými antidepresivy a dopaminergními látkami (serotoninový syndrom).

Telavancin (Vibativ Evropa, USA): semi-syntetický derivát vankomycinu, který inhibuje syntézu stěny buňky. Má baktericidní aktivitu vůči gram pozitivním bakteriím včetně MRSA a SA se sníženou citlivostí k vankomycinu (VISA), streptokokům a enterokokům. Opatrnost při podávání je nutná u renální insuficience.

Indikace: ABSSSI, pneumonie a ventilátorová pneumonie způsobená MRSA.

Dávkování: 10 mg/kg i. v. 1krát denně, 7–14 dní, snížení dávky při chronické renální insuficenci.

Nežádoucí účinky: změny chuti, průjem, nauzea, zácpa, pruritus, závratě, prodloužení QT intervalu.

Interakce: ovlivňuje antikoagulační testy (protrombinový čas, INR, aPTT) a detekci bílkovin v moči.

Dalbavancin (Xydalba Evropa, Dalvance USA): semi-syntetický lipoglykopeptid s dlouhým poločasem eliminace. Je účinnější než vankomycin a nevyžaduje monitoraci jaterních a ledvinových funkcí. Má dlouhý poločas plazmatické koncentrace a baktericidní účinek vůči gram pozitivním kokům včetně MRSA.

Indikace: ABSSSI způsobená gram pozitivními koky včetně MRSA.

Dávka a podání: 1000 mg i. v. jednorázově, další dávka 500 mg 8. den nebo 1500 mg

v jedné dávce. Ředí se pouze 5% glukózou. Snížení dávky u clearance kreatininu menší než 30 ml/min.

Podání v jedné dávce 1 g a po sedmi dnech 500 mg i. v. je srovnatelné v účinnosti s linezolidem 600 mg po 12 hodinách 14 dní.

Nežádoucí účinky: průjem, nauzea, zácpa, bolest hlavy, exantém.

Lékové interakce: závažné interakce se nepředpokládají, jeho koncentraci může zvyšovat klaritromycin, verapamil, itraconazol a další inhibitory transportérů.

Tigecyclin (Tygacil Evropa, USA): nové glycylycyklinové antibiotikum, bakterio-statické, se širokým spektrem zahrnujícím gram pozitivní i gram negativní bakterie vyjma kmenů *Pseudomonas aeruginosa* a *Proteus* sp.

Indikace: ABSSSI, intraabdominální infekce.

Dávka a podání: 100 mg/d i. v.

Nežádoucí účinky: průjem, nauzea, zvracení.

Lékové interakce: ovlivňuje farmakokinetiku warfarinu, interakce s ketokonazolem, cyklosporinem aj.

Další nová antibiotika: oritavancin, aminomethylcyklin, ceftobiprol.

Některá nová antibiotika mají dlouhý poločas, takže mohou být aplikována v jednorázové denní dávce ve stacionáři, po zavedení flexily či centrálního venózního katétru. Parenterální aplikace antibiotik ambulantním pacientům se označuje OPAT (outpatient parenteral antibiotic therapy).

ZÁVĚR

ABSSSI je nové označení pro závažné akutní bakteriální infekce kůže a podkoží.

Nové dělení těchto infekcí je logickým důsledkem aktuálního výskytu typů infekcí a možností péče. Vzhledem k těžké vyslovitelnosti ABSSSI se dá nyní těžko předvídat, zda tato zkratka pronikne do běžného verbálního popisu infekcí kůže. Nicméně v metodologii hodnocení závažnosti infekce a ve volbě vhodné antibiotické terapie se stala standardem, jehož používání vymezí správnou volbu péče o tyto nemocné, od prvního kontaktu na pohotovosti přes hospitalizaci až do předání do domácí péče. Postup podle doporučených standardů by měl omezit komplikace infekce, špatnou volbu antibiotické terapie, která může vést k rozvoji rezistence, selhání účinnosti a relapsům. Je žádoucí snížit náklady na péči, počet hospitalizací a rehospitalizací a – pokud

to situace dovoluje – upřednostnit ambulantní péči.

Prohlášení: autorky v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů.

Literatura:

1. *Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment.* <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071185.pdf>
2. POLLACK, CV., AMIN, A., FORD, WT., FINLEY, R., KAYE, KS., NGUYEN, HH., RYBAK, MJ., TALAN, D. *Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital.* J Emerg Med, 2015, 48, p. 508–519. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.001.
3. GARAU, J., OSTERMANN, H., MEDINA, J., AVILA, M., MCBRIDE, K., BLASI, F.; REACH study group. *Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010–2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study.* Clin Microbiol Infect, 2013, 19, p. 377–385. doi: 10.1111/1469-0691.12235.
4. MORAN, GJ., ABRAHAMIAN, FM., LOVECCHIO, F., TALAN, DA. *Acute bacterial skin infections: developments since the 2005 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines.* J Emerg Med, 2013, 44, p. 397–412. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.11.050.
5. MOET, GJ., JONES, RN., BIEDENBACH, DJ., et al. *Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004).* Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 57, p. 7–13.
6. DELANEY, JA., SCHNEIDER-LINDNER, V., BRASSARD, P., SUISSA, S. *Mortality after infection with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) diagnosed in the community.* BMC Med, 2008, 31, p. 6:2. doi: 10.1186/1741-7015-6-2:5.
7. RAFF, AB., KROSHINSKY, D. *Cellulitis: A Review.* JAMA, 2016, 316, p. 325–337. doi: 10.1001/jama.2016.8825.
8. GUNDERSON, CG., MARTINELLO, RA. *Review. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas.* J Infect, 2012, 64, p. 148–155. doi: 10.1016/j.jinf.2011.11.004.
9. BAUER, S., AUBERT, CE., RICHLI, M., CHUARD, C. *Blood cultures in the evaluation of uncomplicated cellulitis.* Eur J Intern Med, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.07.029>. [Epub ahead of print].
10. GARAU, J., BLASI, F., MEDINA, J., MCBRIDE, K., OSTERMANN, H.; REACH study group. *Early response to antibiotic treatment in European patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections: analysis of the REACH study.* BMC Infect Dis, 2015, 19, 15:78. doi: 10.1186/s12879-015-0822-2.
11. OBAITAN, I., DWYER, R., LIPWORTH, AD., KUPPER, TS., et al. *Failure of antibiotics in cellulitis trials: a systematic review and meta-analysis.* Am



J Emerg Med, 2016, 34, p. 1645–1652. doi: 10.1016/j.ajem.2016.05.064. Epub 2016 May 26.

12. CORBIN, V., VIDAL, M., BEYTOUT, J., LAURICHESSE, H., et al. [Prognostic value of the LRINEC score (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) in soft tissue infections: a prospective study at Clermont-Ferrand University hospital]. *Ann Dermatol Venereol*, 2010, 137, p. 5–11. doi: 10.1016/j.annder.2009.12.002.

13. RUSSO, A., CONCIA, E., CRISTINI, F., et al. Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(Suppl. 2), p. 27–36. doi: 10.1016/S1198-743X(16)30095-7. Review.

14. HERTZÉN, E., JOHANSSON, L., WALLIN, R., et al. M1 protein-dependent intracellular trafficking promotes persistence and replication of *Streptococcus pyogenes* in macrophages. *J Innate Immun*, 2010, 2, p. 534–545. doi: 10.1159/000317635.

15. OH, CC., KO, HC., LEE, HY., et al. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2014, 69, p. 26–34. doi: 10.1016/j.jinf.2014.02.011.

16. GUNDERSON, CG. Overtreatment of nonpurulent cellulitis. *J Hosp Med*, 2016, 11, p. 587–590. doi: 10.1002/jhm.2593.

17. LIU, C., BAYER, A., COSGROVE, SE., DAUM, RS., et al. Clinical practice guidelines by the Infectious

Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*, 2011, 52, p. 285–292. doi: 10.1093/cid/cir034.

18. FRIEDLAND, HD., O'NEAL, T., BIEK, D., et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56, p. 2231–2236. doi: 10.1128/AAC.05738-11.

¹Doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., ²MUDr. Renata Tejkalová
e-mail: hana.jedlickova@fnusa.cz

¹Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Dermatovenerologická klinika

²Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Mikrobiologický ústav

800 521 521
www.kb.cz



PROFI ÚVĚR



POSLECHNĚTE SI NAŠI NABÍDKU

- RYCHLÝ ÚVĚR PRO LÉKAŘE
- RYCHLE A JEDNODUŠE 1 000 000 KČ BEZ ZAJIŠTĚNÍ
- 3 MILIONY NA NÁKUP PRAXE / POŘÍZENÍ PŘÍSTROJE
- FINANCUJEME TAKÉ ZAČÍNÁJÍCÍ LÉKAŘE, ČLENY ČLK

NA PARTNERSTVÍ ZÁLEŽÍ



fincentrum

Banka roku
2016



Melanocytární névy a hyperplazie

Rajská L.

Zelenková D.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 2, s. 88–93

EPHELIDES

EPIDEMIOLOGIE A PATOGENEZE

Pihy jsou běžné u jedinců s blond nebo rusými vlasy. Nejsou přítomny po narození, ale mohou se vyskytovat během prvních tří let života. Tyto mnohočetné hnědavé drobné hyperpigmentace vznikají v důsledku zmnožení melaninu v bazálních keratinocytech, které je indukováno UV zářením.

KLINICKÝ OBRAZ

Pihy se vyskytují v solárních lokalizacích; zejména v obličejí, na ramenou a horní části trupu. Na sliznicích se nevyskytují. Jejich tvar je oválný kulatý či nepravidelný, velikost v průměru dosahuje 1–3 mm, mohou být však i větší. Pihy se mohou lišit v barvě od světle hnědé až po tmavě hnědou, nikdy však nejsou zcela tmavé. Jejich počet se může zvyšovat, mohou splývat, ale vlivem věku také mohou blednout.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Pihy je třeba odlišovat od solárního lentiga, drobných projevů café-au-lait nebo junkčních névů. Obecně platí, že ephelides jsou světlejší než solární lentiga, jsou lokalizovány v solárních oblastech a reagují na sluneční expozici.

TERAPIE

Vzhledem k reakci pih na expozici slunečnímu záření by měla být expozice minimalizována, na místě je ochrana opalovacími krémy, vhodným oděvem a pokrývkou hlavy. Pro eliminaci pih lze aplikovat místně retinoidy a preparáty s obsahem hydrochinonu, nicméně výsledek je sporný. Další variantou je použití laseru či kryoterapie. Pihy jsou neškodné a nevykazují žádné sklony k maligní transformaci.

CAFÉ-AU-LAIT SKVRNY

EPIDEMIOLOGIE A PATOGENEZE

U postižených jedinců se může počet skvrn barvy „bílá káva“ (café-au-lait macules,

CALM) pohybovat od jedné do více než dvanácti. Pokud jsou projevy mnohočetné, je třeba zvážit možnost genetického syndromu, např. neurofibromatosis I (NF I). Ojedinelý projev CALM se nachází v 10–20 % běžné populace, až 1 % zdravých dětí má až tři projevy. Ty jsou přítomny zejména u afroamerických dětí. Léze mohou být přítomny již při narození, ale většinou jsou zjevné během prvního roku života. Svoji velikost pak zvětšují s věkem.

Hyperpigmentované projevy CALM vznikají v důsledku melanogeneze a zvýšeným obsahem melaninu v keratinocytech. Jsou nejvíce patognomickým projevem nemoci. NF I je dědičné onemocnění s autosomálně dominantním způsobem přenosu, až v polovině případů vzniká onemocnění *de novo*. Gen pro NF I je lokalizován na dlouhém raménku 17. chromosomu. Zdravý gen produkuje neurofibromin, který funguje jako tumor-supresorová bílkovina, která kontroluje proliferaci a diferenciaci buněk.

KLINICKÉ PROJEVY

Léze jsou homogenní barvy připomínající kávu s mlékem, mohou být tedy světle až tmavě hnědé v závislosti na úrovni základní pigmentace. Projevy mohou být umístěny kdekoliv na těle s výjimkou sliznic, vlasaté části hlavy, dlaní a plosek nohou, obvykle velikosti 2–6 cm v průměru u dospělých, léze však mohou dosahovat velikosti do 20 cm. CALM se zvětšuje úměrně s celkovým růstem těla, v dospělosti zůstává stabilní.

Od raného dětství se tvoří mnohočetné kožní a podkožní nebolestivé hrboľky barvy kůže nebo nahnědlé – neurofibromy. Mohou dorůst až do lalokovitých útvarů. Jedním ze základních ukazatelů již v dětství jsou Lischovy noduly, tedy drobné hamartomy duhovky, lehce vystupující nad nivoem, typicky jsou žluté až žlutohnědé barvy, velikosti do 1 mm. Dalším ukazatelem jsou kostní komplikace, kdy může být již u novorozenců přítomen hypertelorismus, makrocefalice, asymetrie končetin nebo kostní cysty. V období adolescence se

v hlavně v axilách tvoří drobné hyperpigmentované makuly. Ke zhoršování projevů dochází v pubertě a v graviditě.

V předškolním věku je závažnou komplikací gliom optiku, s věkem stoupá riziko malignizace neurofibromů v neurofibrosarkom. Vyšší je i možnost vzniku jiných malignit, zejména feochromocytomu, astrocytomu, tumorů GIT, maligního melanomu či juvenilní chronické myeloidní leukémie.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Světelná mikroskopie popisuje epidermis s mírně zvýšeným obsahem melanocytů v bazálních keratinocytech. Adnexální epitel je bez přítomnosti hyperpigmentace, ojedinelé jsou v dermis nalezeny melanofágy.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Lze odlišit nevus spilus tardus, mastocytózu, pozánětlivé hyperpigmentace či fytofotodermatózu. Drobnější projevy mohou připomínat lentiga či získané melanocytární léze, větší projevy mohou být zaměňovány s vrozenými névy.

TERAPIE

Specifická léčba onemocnění není možná. Solitární neurofibromy je možné odstranit chirurgicky. Laserové ošetření pro vznik hyperpigmentací není doporučováno. Gliom optiku vyžaduje především pečlivou dispenzarizaci, chirurgickou léčbu pouze v případě vzniku komplikací.

Zcela zásadní pro další postup je včasné určení diagnózy s pečlivou dispenzární péčí. Jedná se o trvalé onemocnění. Prognóza je dána lokalizací neurofibromů a možností jejich maligního zvratu.

BECKERŮV NÉVUS

EPIDEMIOLOGIE

Beckerův névus je obvykle získaný projev, ojedinelé vrozený, který se nejčastěji projevuje ve druhém a třetím desetiletí života,



někdy i po intenzivním opalování, a je šestkrát častější u mužů než u žen. Častý je familiární výskyt.

PATOGENEZE

Patogeneze Beckerova névu není zcela zřejmá, předpokládá se ektodermální a mezodermální původ.

KLINICKÝ OBRAZ

Léze obvykle bývají unilaterální, lokalizované nejčastěji na horním kvadrantu hrudi na přední nebo zadní straně, často je postižené i rameno. Ojedinele byly popsány projevy na čele, krku nebo v obličeji. Průměrná velikost névu je 15 cm, geografická skvrna je světle až tmavě hnědé barvy, na okrajích bývají přítomny drobné ostrůvky. Centrálně může být kůže zesílená nebo zvlhčená. Časem projev porůstá černým ochlupením, někdy není hypertrichóza tolik vyjádřená a je viditelná pouze při porovnání okolní kůže. Pigmentace névu může časem mírně zesvětlát, hypertrichóza přetrvává. Ojedinele je přítomen pruritus.

Beckerův névus je benigní léze, mohou však být přítomny abnormality měkkých tkání a kostí (hypoplazie dvorce, bradavky, paže, hrudní skolióza, bederní rozštěp páteře, pectus carinatum).

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Zmnožení melaninu v bazální vrstvě epidermis, pravidelná akantóza, někdy zmnožená adnexa.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciálnědiagnosticky odlišujeme Beckerův névus od CALM, kongenitálního névu či plexiformního neurofibromu.

TERAPIE

Fotoprotekce, hypertrichózu lze eliminovat laserovým ošetřením.

SOLÁRNÍ LENTIGO

EPIDEMIOLOGIE

Solární lentigo se vyskytuje v 90 % u kazaské populace starší 60 let a jeho výskyt se zvyšuje s věkem. Mohou se však objevit i u mladších jedinců po akutní nebo chronické expozici slunečnímu záření. Lentiga jsou častější u bělochů, v menší míře se vyskytují také u Asiátů.

PATOGENEZE

Lentigo vzniká epidermální hyperplazí s proměnnou proliferací melanocytů a hromaděním melaninu v keratinocytech v reakci na chronické expozice UV záření.

KLINICKÝ OBRAZ

Jsou to obvykle mnohočetné makuly, dobře ohraničené, kulaté, oválné nebo nepravidelného tvaru, hnědé až tmavě hnědé nebo černé barvy. Světle pigmentované projevy jsou většinou homogenní, zatímco ty tmavší mívají skvrnitý vzhled. Lentigo se téměř vždy projeví jako vícečetné léze. Velikost se pohybuje od 3 mm do 2 cm v průměru.

Léze se vyskytují v oblastech exponovaných sluncem, převážně na dorsech rukou a předloktích v obličeji a na horní polovině hrudníku a zad.

Solární lentigo může vzniknout téměř v jakémkoli věku a s věkem nebo po ukončení expozice solárnímu záření může zvolna blednout. Může také vznikat po PUVA terapii psoriázy (UVA záření + psoraleny).

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Epidermis je rozšířená s protažením epidermálních čepů a hyperpigmentací bazální vrstvy. Dochází i ke spojení vedlejších epidermálních čepů a tvorbě můstků. V pars papillaris koria jsou přítomny melanofágy a značná elastóza vaziva.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Ephelides, plošné seboroické keratózy, lentigo simplex, lentigo maligna, junkční melanocytový névus, aktinická keratóza.

TERAPIE

Terapie není nutná. Nicméně pacienti se vznikem tzv. PUVA lentig by měli být sledováni pro možný rozvoj maligního melanomu.

Bělící krémy (např. hydrochinon) nemají požadovaný efekt. Účinná jsou laserové ošetření nebo kryoterapie. Je však nutné dbát na vznik nových hyperpigmentací po ošetření.

PREVENCE

Preventivní opatření zahrnuje důslednou fotoprotekci a omezení pobytu na slunci.

LENTIGO SIMPLEX A SLIZNIČNÍ MELANOTICKÉ LÉZE

EPIDEMIOLOGIE

Simplexní lentigo se vyskytuje u obou pohlaví stejně v kterémkoli věku. Solitární léze mohou být přítomné již při narození. Během let se jejich počet může znásobit, někdy se vyskytují v eruptivní formě (lentiginosis) aniž by byl znám vyvolávající faktor. Je častější u tmavých ras.

Orální melanotické makuly se vyskytují zejména u dospělých nad 40 let věku, mírně častěji u žen.

PATOGENEZE

Zmnožení melanocytů v bazální vrstvě epidermis vede ke zvýšení produkce melaninu, takže vznikají hyperpigmentované makuly.

Předpokládá se, že tvorbu hyperpigmentací u žen způsobují zejména hormonální změny, akrální lentiga dále mohou být ovlivněna genetickými faktory. Popisováno je několik syndromů spojených se zvýšeným výskytem lentig.

KLINICKÝ OBRAZ

Lentigo simplex je světle hnědá až černá, homogenně pigmentovaná makula, vyskytující se kdekoli na těle včetně sliznic, na dlaních a ploskách či na nehtovém lůžku. Vyskytuje se také na místech, která nejsou exponovaná slunci. Makuly jsou ostře ohraničené, kulaté nebo oválné, většinou v průměru menším než 5 mm. Léze na sliznicích mají tvar většinou spíše nepravidelný s neostrou hranicí. Barva lentiga není závislá na expozici slunečnímu záření.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

V bazální vrstvě epidermis je ostře ohraničená hyperpigmentace se zmnožením melanocytů. Epidermis je hyperplastická, což dokazuje protažení epidermálních čepů, které bývají přibližně stejně dlouhé a široké. Melanin je přítomen i ve vyšších vrstvách epidermis i v rohové vrstvě, kde je přítomna mírná ortokeratóza. V papilách koria je typicky lamelární fibroplazie a melanofágy. V jejich okolí mohou být lymfocytární zánětlivé infiltráty.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Senilní lentigo, PUVA lentiga, pihy, junkční névus.

TERAPIE

Terapie není nutná. Pouze u lézí přítomných akrálně nebo na sliznicích je třeba opatrnosti a v případě atypií je vhodné provedení biopsie. Pacienti s mnohočetnými lentigy (lentiginosis), by měli podstoupit vyšetření k vyloučení systémového onemocnění.

ZVLÁŠTNÍ FORMY MELANOCYTÁRNÍCH LÉZÍ

Lokalizovaná lentiginosis

Jedná se o vzácný náleze s projevy v určité lokalitě či v některém segmentu, bez přítomnosti jiných symptomů. Typická je perigenitální a axilární lentiginosis.

Eruptivní lentiginosis

Vznik mnohočetných lentig vznikajících u mladších jedinců během několika mě-



síců až let. Taktéž bez přítomnosti jiných přidružených symptomů.

Pigmentace na sliznicích

Skvrnitá hyperpigmentace přítomná na sliznici rtů a dásní (syndrom Langierův-Hunzikerův), na rtech (labiální melanotická skvrna), penisu (penilní melanosis) či na vulvě (vulvovaginální melanosis), v těchto případech je používáno souhrnné označení melanocytická hyperpigmentace sliznic. Histologicky je přítomno větší množství melaninu v dolních vrstvách epidermis.

SYNDROMY

LEOPARD syndrom – autosomálně dominantně dědičné onemocnění s různorodým klinickým obrazem, přítomny jsou mnohočetné vývojové poruchy.

Zkratka LEOPARD popisuje konkrétní změny: L = lentiginosis, E = převodní poruchy v EKG, O = oční poruchy (hypertelorismus), P = pulmonální stenóza, A = abnormality genitálu, R = retardace růstu, D = hluchota (podle anglického deafness). V případě, že nejsou poruchy zcela vyjádřeny, jedná se **Maynahanův syndrom**.

Peutzův-Jeghersův syndrom – autosomálně dominantně dědičné onemocnění, pro které jsou typické střevní polypy. Periorálně, na genitálu a na sliznicích jsou přítomny mnohočetné hyperpigmentace, které vznikají v raném dětství s možnou tendencí k plné regresí. V období dospívání se však mohou přidávat střevní polypy, které mohou být komplikovány vznikem vředů na sliznici trávicího ústrojí s krvácením, jež může vést k anémii. Může se také vyskytnout ileózní stav, ev. maligní změny v tračníku, žaludku nebo dvanáctníku.

Cronkhiteův-Canadové syndrom – jedná se kombinaci střevní polypózy s kožními změnami. V dospělosti mohou nastat střevní poruchy s malabsorpčními příznaky. Postupně mohou vzniknout hyperpigmentace, které jsou podobné lentigu. Typicky vznikají na ruce a nohy a většinou jsou přidruženy s vypadáváním vlasů a nehtovou dystrofií. Průběh je obvykle letální.

Lentiginosis centrofacialis (Touraine) – jedná se o obzvláště vzácné onemocnění, které je typické tvorbou lentig ve středu obličeje, jež vzniká již v dětství. Doprovodnými symptomy jsou spina bifida, sakrální hypertrichóza, kyfoskolióza, nálevkovitý hrudník, chybění horních řezáků, psychická retardace a sklon ke vzniku křečí.

KONGENITÁLNÍ MELANOCYTOVÝ NĚVUS

EPIDEMIOLOGIE

Tato léze je obvykle přítomna již při narození (1-2 %), případně se objeví do několika týdnů po narození, zřídka po prvním roce života. Obě pohlaví bývají postižena stejně.

PATOGENEZE

Melanocyty vznikající v 10. týdnu gravidity, poté buď migrují do epidermis, nebo zanikají. Nezanikají však melanocyty v dermis v oblasti křtice, extenzorů končetin distálně a v sakrální oblasti. Modravé zbarvení névu je výsledkem Tyndalova jevu – pigmentace se projevuje z důvodu snížené odrazivosti světla v oblasti delší vlnové délky ve srovnání s okolní kůží.

KLINICKÝ OBRAZ

Kongenitální névy se vyskytují asi u 1-2 % novorozenců, z nich však malá část představuje takzvané obrovské névy. Kongenitální névy jsou oproti získaným névům větší.

Při narození je na kůži přítomno jedno nebo více ložisek různých velikostí, která jsou plochá či lehce vyvýšená a mají různě hnědou barvu. V kongenitálních névech bývají zmnoženy terminální vlasy. Velmi vzácně může být postižen celý kožní povrch.

Typicky jsou lokalizované v sakrokokcygeální a bederní oblasti nebo na hýždí a zabírají < 5 % povrchu. Tyto léze jsou makulární a mají kulatý, oválný nebo úhelný tvar. Velikost se pohybuje od několika do více než 20 cm. Barva se pohybuje od světle modré, tmavě modré až po modrošedou. Projevy rostou proporcionálně s růstem organismu. Časem mohou vzniknout tmavší plošky uvnitř ložiska nebo vyvyšování některých částí a jejich verukózní přeměna. Riziko maligního zvratu v kongenitálních névech je větší než v névech získaných, nicméně i tak je riziko vzniku maligního melanomu poměrně nízké. Často však bývá doporučováno chirurgické odstranění, ev. dermabraze.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Často je přítomno difúzní a ložiskovité nahromadění melanocytů zejména v pars papillaris koria. V pars reticularis jsou hnízda a pruhy melanocytů od sebe více vzdálená, případně jsou melanocyty zcela samostatně mezi vazivovými pruhy až v podkožním tuku.

U novorozenců mohou kongenitální névy histologicky imitovat maligní melanom

pro malá hnízda atypicky vyhlížejících melanocytů ve všech vrstvách epidermis.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Névus Ota (v případě lokalizace léze v obličejí), névus Ito, žilní malformace, hluboké hemangiomy a nebo kontuze.

TERAPIE

Terapie není nutná. Případně odstranění se provádí chirurgickou excizí, příp. dermabrazí, ev. laserové ošetření.

PREVENCE

Fotoprotekce.

NĚVUS OTA, NĚVUS ITO

EPIDEMIOLOGIE

Léze se častěji vyskytují u Asiatů a černochů. Asi 80 % všech hlášených případů je u žen. Přibližně 50-60 % všech případů vzniká v kojeneckém věku, dalších 40-50 % v období puberty. Vznik léze v rozmezí věku 1-11 let a po 20 letech je neobvyklá. Ačkoli byly popsány vzácné familiární formy névu Ota, obvykle projev nebývá dědičný.

PATOGENEZE

Etiologie a patogenese není zcela jasná, zřejmě se jedná o melanocyty, které v embryonálním vývoji nedoputovaly z neurální lišty do epidermis. Proměnná prevalence mezi různými populacemi naznačuje genetické vlivy, ačkoli, jak již bylo zmíněno, familiárně vázaný névus Ota je velmi raritní.

KLINICKÝ OBRAZ

Névus Ota

Obvykle se jedná o unilaterální neostře ohraničenou pigmentaci, která je lokalizovaná v inervační lokalitě oftalmické a maxilární větve n. trigeminu. Bilaterální postižení je zachyceno asi u 15 % pacientů. Většinou se jedná o spojení několika drobných makul různých velikostí (špendlíková hlavička až několik milimetrů v průměru). Tvar jednotlivých projevů může být kulatý, oválný nebo vroubkovaný. Projevy splývají v rozsáhlejší pigmentaci. Celková velikost se projevuje od několika centimetrů a barva je od odstínu opálení, hnědá až šedá, modrá, černá nebo fialová. Kolísání intenzity barvy s obdobím hormonálních změn – menses, puberta, menopauza. Zřídka névus Ota postihuje skléru a konjunktivu, sítnici a optický nerv (riziko vzniku glaukomu), zřídka dochází k postižení zevního zvukovodu, mandibulární oblasti nebo rtů.



Zřídka dochází ke vzniku zhoubného melanomu.

Névus Ito

Od névus Ota se liší především svojí lokalizací. Nejčastěji se projevuje v oblasti ramene – v oblasti brachiálního plexu. Klinický a histopatologický obraz je shodný s névus Ota. Pouze oko a sliznice postiženy nebývají.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Přítomno je větší množství dendritických melanocytů, které jsou uspořádány horizontálně mezi kolagenovými svazky, melanofágy jsou přítomny pouze ojediněle. Proliferace melanocytů zasahuje hluboko do podkoží.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Mongolská skvrna, modrý névus, melasma, névus spilus, žilní malformace.

TERAPIE

Ačkoli jsou maligní zvraty vzácné, u pacientů s névus Ota s postižením oka by měly být pravidelné kontroly oftalmologem, jelikož většina vzniklých melanomů je právě očního původu. Značné je také riziko vzniku glaukomu. V případě vzniku drobných nodulů je na místě provedení biopsie. V případě vzniku neurologických obtíží jsou pak vhodné kontroly neurologem.

MODRÝ NÉVUS

EPIDEMIOLOGIE

Modré névy obvykle vznikají v dětství a v dospívání, ačkoli až čtvrtina projevů vzniká v dospělosti, častěji u žen a lidí tmavší pleti. Vrozený modrý névus je raritní.

PATOGENEZE

Ve druhé polovině gravidity migrují melanocyty z dermis. Některé buňky produkují melanin však zůstávají v oblasti kůže, sakrální oblasti a distálních končetin dorzálně – nejčastější místa, kde se vyskytují modré névy. Modré zbarvení těchto névů je výsledkem Tyndalova jevu (viz výše).

KLINICKÝ OBRAZ

Tato melanocytární léze má typické modrošedé až tmavě modré zbarvení, velikosti do 1 cm. Nejčastěji se tvoří v oblasti kůže hlavy, na extenzorových plochách končetin, dorzech rukou a nohou a v lumbosakrální oblasti. Vyskytuje se obvykle solitárně, popsány jsou však také erupтивní výsevy a familiární výskyt. Popisovány jsou dva typy modrého névu.

Buněčný (celulární) modrý névus

Jedná se o plošný nodulus šedomodré barvy s nerovným povrchem o velikosti 1–3 cm. Vyskytuje se nejčastěji v lumbosakrální oblasti nebo na hýždích.

Kombinovaný modrý névus

Současně vyskytující se modrý a junkční névus nebo intradermální a smíšený névus.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

V případě celulární varianty modrého névu jsou přítomny protažené melanocyty a epiteloidní melanocyty se světlou cytoplasmou. Melanocyty jsou přítomny v hnízdech a pruzích v korii a obsahují málo melaninu.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Névo-celulární névus, pigmentovaný névus Spitzové, angiokeratom, trombotizovaný hemangiom, maligní melanom, metastáza maligního melanomu, dermatofibrom, traumatizující tetování, névus Ota (při lokalizaci v obličeji).

TERAPIE

Modré névy do velikosti v průměru 1 cm, které jsou klinicky stabilní, nevykazují atypické prvky a jsou umístěny v typické anatomické lokalizaci, obvykle nevyžadují chirurgické odstranění. Naopak u lézí, které vznikají *de novo*, jsou charakteru plaků, případně se náhle změnily, by mělo být histologické vyšetření provedeno.

Ke vzniku maligního melanomu dochází velmi zřídka.

NÉVUS SPITZOVÉ

HISTORIE

Uvedený névus je pojmenovaný podle patoložky Sophie Spitzové, která jej poprvé popsala v roce 1948.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence névu Spitzové v obecné populaci není přesně uvedena. Uvádí se však, že z chirurgických excizi melanocytárních lézí vykazuje asi 1 % znaky névu Spitzové. V australské populaci je odhadováno asi 1,4 případu/100 000 obyvatel (pro srovnání roční výskyt maligního melanomu je asi 25,4/100 000 obyvatel).

Většina névů je získaná, vrozených je asi 7 %. Vyskytují se ve všech věkových kategoriích, nejčastěji však u dětí a mladistvých, velmi málo případů se vyskytuje ve věku nad 60 let. Nejčastěji jsou přítomny u kavkazské rasy.

PATOGENEZE

Patogeneze névu není dosud zcela jasná. Uvažuje se o možné hormonální souvislosti, jelikož ke vzniku léze dochází v období hormonálních změn, nejčastěji v období puberty či gravidity.

KLINICKÝ OBRAZ

Névus Spitzové je popisován jako velmi rychle rostoucí polokulovitý, dobře ohraničený nodulus světle růžové, světle červené až tmavě hnědé barvy. Červená barva je způsobená silnou vaskularizací projevu, často jsou přítomné teleangiektázie. Povrch bývá hladký, v některých případech verukózní. Velikost se pohybuje od 2 mm do 2 cm.

Nejčastější výskyt lézí je v obličeji, ve kstici, na krku a končetinách. Ojediněle se může vyskytovat i na sliznicích.

Je popsáno pár případů mnohočetného výskytu névu Spitzové, kdy projevy vzniknou najednou a vyskytuje se několik desítek až stovek projevů – **agminované névy Spitzové**. Dlaně, chodidla a sliznice nebývají postiženy. Takové papuly vznikají u dospělých jedinců a většinou do několika let spontánně regredují.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Většinou se jedná o velká hnízda epiteloidních buněk, vřetenovitých buněk nebo kombinace obojího. Smíšené névy Spitzové jsou často mitoticky aktivní. Epidermis je hyperplastická, stratum granulosum fokálně rozšířená. Mohou být také přítomny eozinofilní globule (Kamino bodies). V névu je zpravidla mírný lymfocytární infiltrát.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Pyogenní granulom, névo-celulární névus, juvenilní xantogranulom, molluscum contagiosum, dermatofibrom, mastocytom, adnexální nádory.

TERAPIE

Chirurgická excize s ochranným lemem do zdravé tkáně s následnými preventivními kontrolami prováděnými každých 6–12 měsíců.

NÉVUS REEDŮV

EPIDEMIOLOGIE

Reedův névus se vyskytuje méně často než ostatní vřetenobuněčné névy. Několik málo případů bylo popsáno při narození, nicméně průměrný věk výskytu je 25 let s častějším výskytem u žen.

KLINICKÝ OBRAZ

Obvykle se jedná o ploché nebo mírně vyvýšené, dobře ohraničené léze o velikosti



v průměru 3 mm (max. do 1 cm). Barva je obvykle tmavě hnědá až černá a je homogenní, jedná se o silně pigmentovanou variantu névu Spitzové. Névy jsou nejčastěji lokalizovány na končetinách (nejčastěji na stehnech), dále na trupu nebo v oblasti hlavy a krku.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Obvykle jsou přítomny silně pigmentované vretenovité melanocyty, orientované často vertikálně. Jednotlivé melanocyty se mohou vyskytovat i ve vyšších vrstvách epidermis. Přítomna je mitotická aktivita, někdy jsou přítomna Kamino tělíška.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Maligní melanom, modrý névus, angiokeratom, bazaliom s pigmentem.

TERAPIE

Chirurgická excize s ochranným lemem až 1 cm do zdravé tkáně.

Prohlášení: autorky v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů.

Literatura

GRICHNIK, JM., RHODES, AR., SOBER, AJ. Benign Neoplasias and Hyperplasias of Melanocytes. In **GOLDSMITH, LA., KATZ, SI., GILCHREST, BA., et al.** *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed, 2012, New York : McGraw-Hill Professional, 2012, p. 1377– 1410. ISBN: 978-0-07-171755-7.

PEDROSA, AF., LOPES, JM., AZEVEDO, F., MOTA, A. Spitz/Reed nevi: a review of clinical-dermatoscopic and histological correlation. *Dermatol Pract Concept*, 2016, 6, p. 37– 41.

RABINOVITZ, HS., BARNHILL, RL. Benign Melanocytic Neoplasm. In **BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., SCHAFFER, JV., et al.** *Dermatology*. 3rd ed, 2009, Philadelphia : Elsevier Saunders, p. 1868-1875. ISBN 978-0-70-2051821. p. 1868-1875.

SUGIANTO, JZ., RALSTON, JS., METCALF, JS., et al. Blue nevus and „malignant blue nevus:“ A concise review. *Semin Diagn Pathol*, 2016, 33, p. 219–224.

MUDr. Lucie Rajsá, MUDr. Darina Zelenková
e-mail: lucie.rajska@gmail.com

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



Modrý névus



Reedův névus



Lentigo simplex



Lentigo adaris



Névus Becker



Kongenitální névus



Vrozený névus

Molekulární diagnostika v dermatovenerologii

Kašpírková J.

Černá K., Martínek P.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 2, s. 94-102

SOUHRN

Molekulárněbiologické techniky zvyšují rychlost a přesnost získání diagnózy. V současné době se molekulárněbiologické techniky doplňují s klasickými laboratorními metodikami, ale v některých ohledech dochází k nahrazení starší, nedostatečné metody přesným molekulárněbiologickým testem.

KLÍČOVÁ SLOVA

genetická informace • genové mutace • molekulární diagnostika

SUMMARY

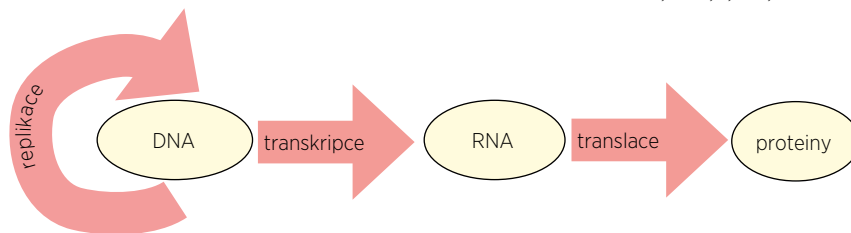
Kašpírková, J., Černá, K., Martínek, P. Molecular diagnostics in dermatovenerology

Molecular biological techniques increase the speed and precision of determining a diagnosis. They are currently supplemented by classical laboratory methods, but in some cases, precise molecular biological tests are replacing older, less precise methods.

KEY WORDS

genetic information • gene mutations • molecular diagnostics

Molekulárněbiologické techniky zvyšují rychlost a přesnost získání diagnózy. Ceny přístrojů i reagensů s rozšířením metod klesají a molekulární diagnostika se stává čím dál dostupnější. V současné době se molekulárněbiologické techniky doplňují s klasickými laboratorními metodikami, ale v některých ohledech dochází k nahrazení starší, nedostatečné metody přesným molekulárněbiologickým testem. Je nad rámec tohoto sdělení zabývat se kompletním spektrem molekulárněbiologických metod, popsány jsou zde tedy metody, které nacházejí využití v klinických laboratořích nebo skýtají potenciál pro klinické využití v blízké budoucnosti.



Obr. 1 Centrální dogma molekulární biologie. Jednotlivé DNA molekuly slouží jako šablona pro vytvoření komplementárního vlákna DNA během procesu replikace a zároveň také pro syntézu komplementární RNA molekuly během procesu transkripce. RNA molekula pak slouží při translaci jako plán řazení aminokyselin během syntézy proteinu na ribosomech.

Metody molekulární biologie obecně využívají procesů a makromolekul, které jsou součástí tzv. centrálního dogmatu molekulární biologie (Obr. 1). To říká, že genetická informace je udržována jako sekvence nukleových kyselin a ta se funkčně realizuje expresí do proteinových molekul. Jednotlivé DNA molekuly slouží jako šablona pro vytvoření komplementárního vlákna DNA během procesu replikace a zároveň také pro syntézu komplementární RNA molekuly během procesu transkripce. RNA molekula pak slouží jako plán řazení aminokyselin během syntézy proteinu na ribosomech.

DNA

Deoxyribonukleotidová kyselina je polymerní molekula složená z jednotek, které se nazývají nukleotidy. Pořadí nukleotidů se nazývá sekvence a představuje genetickou informaci buňky. Sousedící nukleotidy jsou na sebe navázány fosfodiesterovou vazbou. Každý nukleotid se skládá z 5-uhlíkatého cukru – deoxyribózy, fosfátu a cyklické dusíkaté báze. Eukaryotická DNA obsahuje čtyři různé báze, a to purinové – adenin, guanin – a pyrimidinové – thymin a cytosin. Strukturálně DNA tvoří dvoušroubovice, kdy jsou na sebe navázány dva opačně orientované (antiparalelní, komplementární) řetězce DNA („dvouřetězcová struktura“). Jeden řetězec DNA má směr fosfodiesterových vazeb 5' » 3' a druhý 3' » 5' – hovoříme o 3' (čti tři s čarou) a 5' (čti pět s čarou) konci (uhlík deoxyribozy v pozici

3 nebo 5). Na 3' konci je navázána – OH skupina, zatímco na 5' konci fosfátová skupina (Obr. 2). Vazbu mezi antiparalelními řetězci DNA zajišťují především vodíkové můstky mezi komplementárními bázemi antiparalelních řetězců. Párování bází je vždy specifické, a to: adenin-thymin a cytosin-guanin. Jednotkou délky úseku DNA v molekulárněgenetické terminologii je pár bází (bp, z anglic. base pairs).

RNA

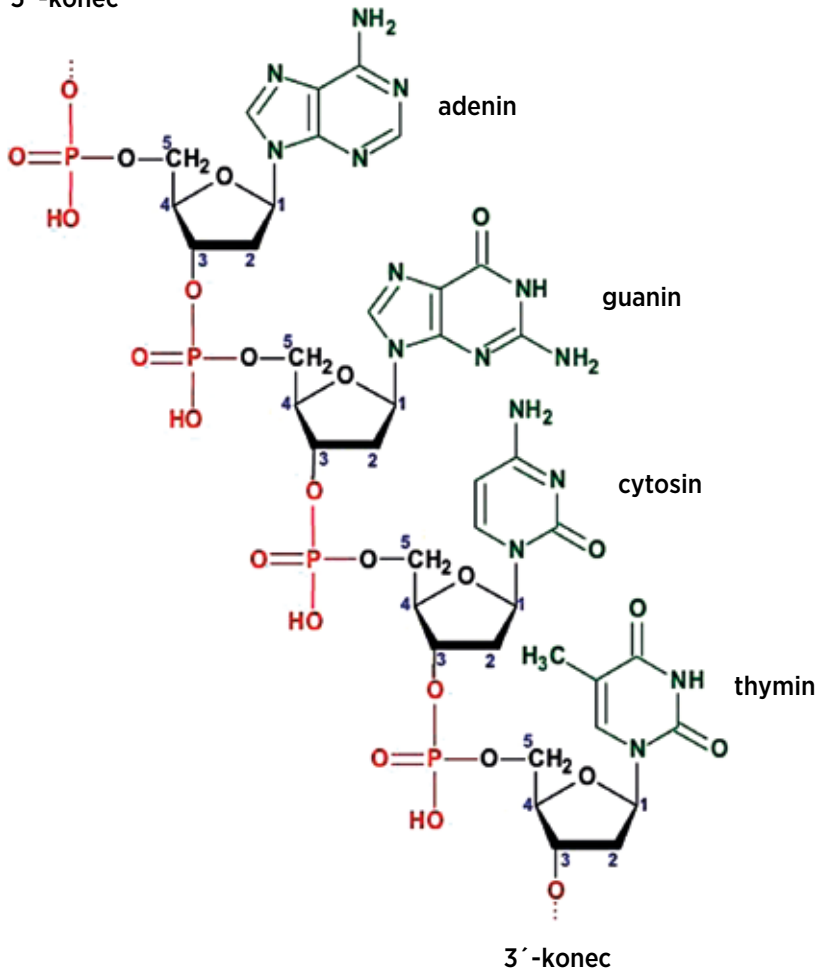
Ribonukleová kyselina je také polymerní molekula, ale její nukleotidy jsou tvořeny jiným 5-uhlíkatým cukrem – ribózou – a místo thyminu se v RNA vyskytuje báze uracil, která se komplementárně váže s adeninem. RNA molekula je obvykle jednovláknová a je méně stabilní než molekula DNA. Buněčná RNA má mnoho rozdílných funkcí, které jsou zajišťovány různými rodinami RNA molekul, a to zejména messenger (mediátorová, kódující) RNA, transferová RNA, ribosomální RNA, malé jaderné RNA, interferující RNA a mikro RNA. Ribozymy jsou molekuly RNA s katalytickou funkcí.

LIDSKÝ GENOM

Lidský genom obsahuje přibližně tři miliardy párů bází DNA, které jsou organizovány v jádře do 46 chromosomů (22 párů autosomů, dva pohlavní chromosomy). Pouze malé procento z této délky představuje geny (DNA kódující proteiny),



5' -konec



3' -konec

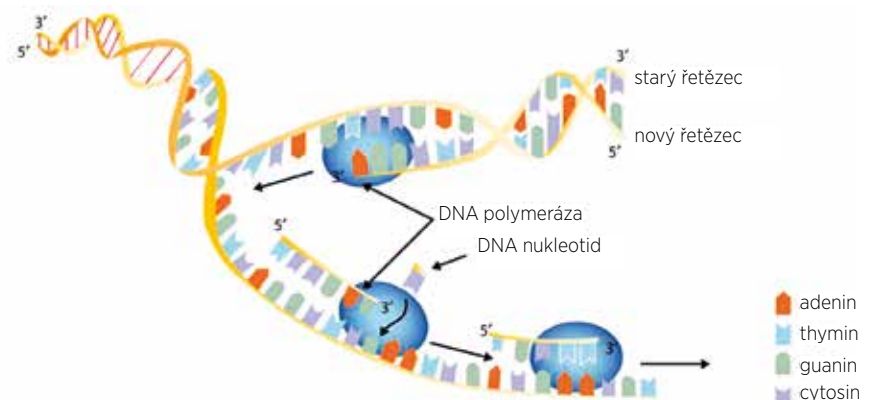
Obr. 2 Primární struktura lidské DNA. Nukleotid, základní stavební složka DNA, je tvořen deoxyribózou, fosfátem a cyklickou dusíkatou bází. Jednotlivé nukleotidy jsou spojeny fosfodiesterovou vazbou.
Upraveno podle www.studiumbiochemie.cz

a to celkem 20–25 000 genů. Většina zbylé DNA zahrnuje regulační sekvence, RNA geny, pseudogeny, opakující se sekvence a další sekvence spíše neznámého původu a funkce. Část kódující DNA se také nachází v buněčných mitochondriích. V jedné mitochondrii se nachází několik kopií kruhové DNA o velikosti cca 16 000 bází. Díky tomu, že spermie v době oplození vajíčka neobsahují mitochondrie, vykazuje mitochondriální DNA maternální dědičnost.

STRUKTURA A FUNKCE EUKARYOTICKÉHO GENU

Klasický eukaryotický gen se skládá z exonů, intronů a regulačních sekvencí. Jeden gen může kódovat několik různých proteinů pomocí tzv. alternativního sestřihu. Mezi hlavní regulační sekvence patří

promotor, enhancery a silencery. Pro popis do messenger RNA je důležitý hlavně promotor. Je umístěn před genem a na



Obr. 3. Replikace DNA. DNA polymeráza syntetizuje druhé vlákno DNA podle matrice původního vlákna. Syntéza podle vlákna 3' » 5' probíhá kontinuálně, opačně orientované vlákno 5' » 3' je tvořeno po úsecích.
Upraveno podle www.eluc.kr-olomoucky.cz

sedají na něj transkripční faktory a RNA polymeráza.

REPLIKACE, TRANSKRIPCE A TRANSLACE

Replikace DNA zajišťuje přesné rozdělení duplikované DNA z dělící se buňky do dceřiných buněk. Každé vlákno DNA slouží jako vzor pro syntézu komplementárního vlákna. Syntéza nového vlákna probíhá vždy ve směru 5' » 3', proto jedno vlákno je tvořeno kontinuálně (podle původního 3' » 5'), zatímco druhé vlákno, opožděné (podle původního 5' » 3'), je tvořeno postupně po úsecích zvaných Okazakiho fragmenty (Obr. 3). Mezi důležité enzymy katalyzující replikaci a zároveň využívané v metodách molekulární biologie patří: DNA polymeráza – enzym zajišťující syntézu navazovacím nukleotidů do vznikajícího řetězce, DNA helikáza – enzym usnadňující rozpletení vláken DNA a DNA ligáza – enzym spojující úseky DNA v opožděném vlákne do souvislého řetězce.

Transkripce je začátek procesu, při kterém se realizuje genetická informace uložená v DNA do konkrétní sekvence aminokyselin proteinu. Ve fázi transkripce je plán v DNA, který je uložen v jádře, opsán do primárního RNA transkriptu ve směru 5' » 3' od tzv. začátku transkripce. Po specifické úpravě konců jsou z primárního transkriptu sestřihem odstraněny introny. Od této chvíle mluvíme o transkriptu jako o messenger RNA (mRNA). mRNA je transportována do cytoplazmy, kde na ribosomech probíhá translace.

Translace je zprostředkována transferovými RNA (tRNA). Transferové RNA nesou specifickou aminokyselinu pro daný kodon na mRNA, který rozeznávají díky tzv. antikodonu ve své struktuře. Kodon je kombinace tří bází v řetězci. Čtyři různé báze mohou kombinací vytvořit 64 kodonů, ale

protože existuje pouze 20 aminokyselin, většina aminokyselin je kódována více kodony. Dočasné párování antikodonu na tRNA s kodonem na mRNA umožní zařazení správné aminokyseliny do rostoucího řetězce polypeptidu. První translatovaný kodon je pro aminokyselinu methionin, AUG. Syntéza proteinu probíhá při posouvání ribosomu po vlákně mRNA, kde je plán pořadí aminokyselin kódován pořadím bází. Translace je ukončena, když je při postupné syntéze na mRNA vlákně dosaženo tzv. stop kodonu (UAG, UGA, UAA).

BĚŽNÉ TYPY MUTACÍ

Patologické změny v DNA sekvenci se označují termínem mutace. Nejčastější mutace na úrovni nukleotidů jsou bodové mutace, které mohou být rozděleny na „silent“ mutace – záměna nukleotidu v sekvenci, která se při proteosyntéze neprojevuje změnou aminokyseliny v kódovaném proteinu, „missense“ mutace – záměna nukleotidu, která se projeví změnou aminokyseliny, což může, ale nemusí ovlivnit funkci finálního proteinu, a „nonsense“ mutace – záměnou nukleotidu vznikne z kodonu původně kódujícího aminokyselinu stop kodon. Na úrovni sekvence se dále často nachází delece a inserce, kdy chybí nebo přebývá několik nukleotidů. Na genomické úrovni se také vyskytují delece, ale zde se jedná o velké ztráty celých částí chromosomů. Zmnožení počtu kopií genu se nazývá amplifikace. Translokace se projevuje výměnou části chromosomu mezi dvěma různými chromosomy. Termín variabilita počtu kopií (CNV, z angl. copy number variation) shrnuje diverzitu v počtech kopiích genu nebo úseků chromosomů obsahujícího více genů.

Změna v sekvenci nemusí být nutně mutace, naopak tzv. jednonukleotidový polymorfismus (SNP, z angl. single nucleotide polymorphism) je nejčastějším typem odchylky v lidské sekvenci. Jedná se také o změnu nukleotidu oproti referenční sekvenci, ale tato změna se vyskytuje u více než 1 % populace a je podkladem vzniku různých forem (alel) genu.

DNA METYLACE

Metylace je epigenetická forma regulace exprese genu. Jedná se o přidání metylové skupiny k cytosinu. Předpokládá se, že až 70 % lidského genomu je takto metylováno. Nemetylované cytosiny se vyskytují zejména v promotorových oblastech genů. Patologická metylace promotorů regulačních genů je jednou z nejčastějších epigenetických změn v karcinogenezi. Více než

polovina lidských tumor supresorových genů je během karcinogeneze metylována. Epigenetická dysregulace může hrát roli také v patogenezi nenádorových kožních onemocnění, jako jsou atopická dermatitida nebo lupénka.

ONKOGENY A TUMOR SUPRESOROVÉ GENY

Onkogen kóduje protein, který je schopný transformovat buňky v kultuře nebo indukovat vznik neoplazie u laboratorních zvířat. Většinou vznikne z proto-onkogenu, což je gen kódující běžný buněčný protein s regulační funkcí, a to sekvenční změnou či změnou v regulaci exprese genu. Aktivovaný onkogen vede buňku do proliferace anebo brání programované buněčné smrti (apoptóze). Pro nastartování karcinogeneze většinou stačí změna pouze jedné alely onkogenu. Tato změna se většinou děje na somatické úrovni, tedy původně v jedné buňce.

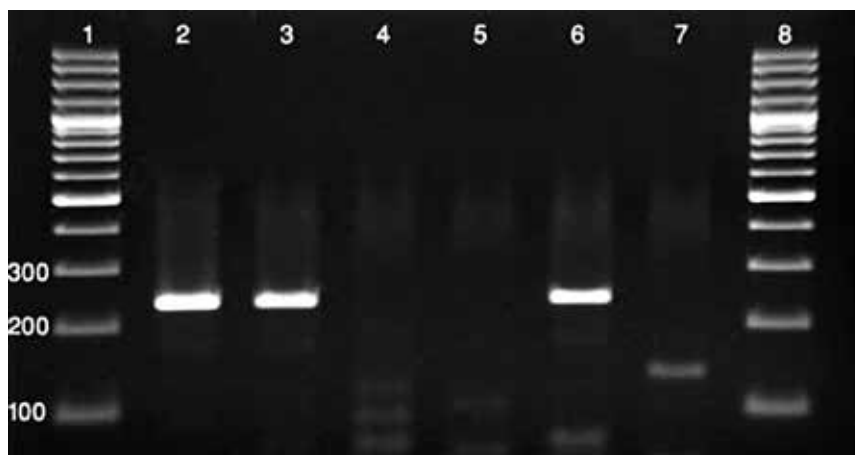
Tumor supresorové geny kódují proteiny, které kontrolují a regulují postup buněčného cyklu, opravují poškození DNA a popř. vedou buňku do programované buněčné smrti. Tyto proteiny fungují jako „brzdy“, které brání nekontrolovanému růstu a dělení buňky a zajišťují integritu genomu. Jejich inaktivace mutací, ztrátou nebo epigenetickým umlčením je součástí kaskády karcinogeneze, typicky je ale nutné, aby byly deaktivovány obě alely tumor supresorových genů. U dědičných syndromů s tendencí ke vzniku neoplazií je jedna alela tumor supresorového genu,

zděděná a druhá se s vysokou pravděpodobností inaktivuje somatickou mutací (např. u genu *MLH1* v případě Lynchova syndromu).

METODY MOLEKULÁRNÍ GENETIKY V KLINICKÉ LABORATOŘI

Využívání molekulárněgenetických metod v dermatovenerologii stejně jako v dalších klinických odbornostech roste, a to zejména pro stanovení přesné diagnózy u genodermatóz, kožních malignit a projevů infekčních chorob. Pomocí molekulárněgenetických testů je nyní možné také vybrat vhodnou terapii onemocnění, monitorovat odpověď pacienta na léčbu nebo predikovat prognózu onemocnění.

Většina komerčně produkovaných molekulárněgenetických diagnostických testů je v současnosti založena na metodách amplifikujících cílovou sekvenci, nejčastěji na polymerázové řetězové reakci (PCR, z angl. polymerase chain reaction) a jejích modifikacích, ligázové amplifikační reakci (LCR), transkripčně zprostředkované amplifikaci (TMA), Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) a Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Dále se tradičně využívá metod s amplifikací signálu, jako jsou hybrid capture nebo *in situ* hybridizace. V současné době se začínají také v klinických laboratořích uplatňovat mikročipové technologie (z nichž mezi zásadní patří Array CGH) a sekvenování nové generace.



Obr. 4 Detekce PCR produktů na agaróze elektroforéze. Namnožené DNA fragmenty nesou v zásaditém prostředí záporný náboj. Při vložení produktů do agarózevého gelu putují DNA fragmenty v elektrickém poli od katody k anodě, velké molekuly se pohybují pomaleji než malé molekuly, proto se DNA fragmenty po několika minutách rozdělí na gelu podle své velikosti. Po obarvení gelu ethidiumbromidem lze jednotlivé fragmenty zobrazit pomocí UV záření. V pozici 1 a 8 je měřítko, které obsahuje umělé DNA fragmenty o známých určených délkách. Podle něj se odhaduje velikost produktů v vzorku. V případě vzorků v pozici 2, 3 a 6 je velikost namnoženého fragmentu kolem 250 párů bází (bp).



METODY AMPLIFIKUJÍCÍ CÍLOVOU SEKVENCÍ

Jedná se o reakce *in vitro*, tedy ve zkumavkách, s použitím DNA nebo RNA extrahované z čerstvé tkáně, stěru, fixované tkáně zalité do parafinového bločku nebo krevních tekutin. Principem těchto metod obecně je namnožit cílovou sekvenci DNA nebo RNA do té míry, že ji lze zviditelnit anebo s ní dále pracovat. Vysoká citlivost a specifita molekulárnegenetických metod je založena na přítomnosti unikátních sekvencí v dědičné informaci jednotlivých organismů či genů v rámci organismu a schopnosti hybridizace komplementárních sekvencí jednořetězcových vláken nukleových kyselin.

Polymerázová řetězová reakce, PCR

PCR je rychlá, citlivá a specifická metoda, která umožňuje namnožení cílové sekvence DNA. Základem reakční směsi pro PCR jsou PCR primery, volné nukleotidy, reakční pufr, hořčičnaté ionty, enzym Taq polymeráza a extrahované DNA. Reakce probíhá v přístrojích zvaných termocykly, které cyklicky mění teplotu reakce pro jednotlivé kroky: denaturace, annealing a extenze. Denaturací se od sebe oddělí dvě vlákna DNA, aby na ně během annealingu mohly nasednout primery, což jsou krátké umělé úseky DNA (oligonukleotidy) komplementární k začátku hledané DNA sekvence. Během extenze jsou k primerům enzymem Taq polymerázou přidávány volné nukleotidy z reakční směsi, a to přesně podle původního vlákna DNA. Takto se specificky syntetizuje pouze hledaný úsek DNA, neboť v reakci chybí pri-

mery pro jiné úseky DNA a DNA. Taq polymeráza neumí syntetizovat nový řetězec bez těchto počátečních oligonukleotidů. Kroky denaturace, annealing a extenze projdou třiceti i více cykly a díky tomu se namnoží původní vlákno DNA až na 10¹⁰ kopií. Takto namnožená DNA (amplikony) je již detekovatelná, a to nejčastěji po agarózové nebo kapilární elektroforéze a zviditelnění velikostně separovaných amplikonů nějakou interkalační barvou, např. ethidium bromidem (Obr. 4) nebo SYBR green.

PCR a její modifikace se pro účely dermatovenerologické diagnostiky běžně používají pro mikrobiotickou identifikaci, mutační analýzy nebo analýzu klonality neoplazie.

Reverzní transkripce následovaná PCR (RT-PCR)

Pokud je hledaný patogen kódovaný RNA (např. RNA viry) nebo pokud je nutné hledat změny v genomu nebo expresi na úrovni RNA, je nutné před vlastní PCR reakcí provést nejprve přepsání RNA do cDNA. To se provádí pomocí reverzní transkriptázy, což je amplifikační enzym používaný retroviry.

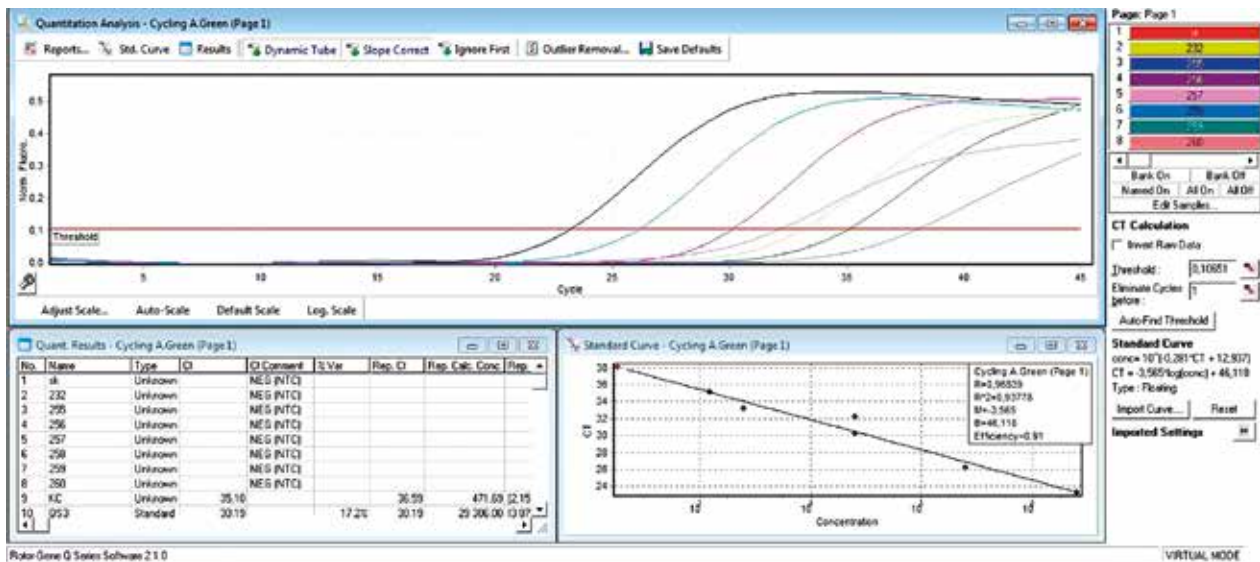
PCR v reálném čase, real-time PCR, kvantifikační PCR (qPCR)

PCR v reálném čase používá téměř identické reagentie jako klasická PCR, ale nárůst množství amplikonů je sledován již během amplifikace, a to díky fluorescenčnímu značení vznikající DNA. Nespecificky značí nárůst PCR produktu fluorescenční barvy typu SYBR green, které se zabudo-

vávají do dvouřetězcové DNA, a protože během reakce dochází k jejímu specifickému množení, vyzářená fluorescence exponenciálně narůstá (až do platů fáze dané vyčerpáním stavebních nukleotidů či polymerázy). Je možné také snímat nárůst specifické fluorescence díky využití oligonukleotidových sond specifických k hledané sekvenci. Rozlišuje se několik typů real-time sond, nejčastěji se využívají sondy typu molecular beacon, TaqMan a FRET (fluorescence resonance energy transfer). Nárůst fluorescence je měřen a vynášen do amplifikační křivky. Čím více je původní hledané DNA v reakci, tím méně cyklů je třeba k překročení takzvané prahové hodnoty (Ct), čehož se využívá pro kvantifikaci mikroorganismů, např. BK viru v krvi (Obr. 5). Při využití více druhů fluorescenčních barev je možné v jediné PCR reakci detekovat a kvantifikovat více druhů mikroorganismů – hovoříme o tzv. multiplex real-time PCR. Takto je možné v jedné reakci detekovat celé spektrum patogenů, které mohou mít klinicky podobné projevy, např. sexuálně přenosné bakterie způsobující cervicitidu a uretritidu jako *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* a mykoplazmata, nebo různé typy lidských papilomavirů. Výhodou real-time PCR je vyšší rychlost a nižší riziko kontaminace, protože se již dále nepracuje s amplifikovaným PCR produktem.

Ligázová řetězová reakce, LCR (Ligase Chain Reaction)

LCR také amplifikuje nukleové kyseliny, ale množí ve skutečnosti spíše sondu než cílovou DNA. Po denaturačním od-



Obr. 5 Real-time PCR. Průběh amplifikace pomocí real-time PCR je zaznamenáván po každém kole díky fluorescenčnímu značení DNA. Na obrázku je příklad Real-time PCR pro kvantifikaci virové nálože BK viru z plazmy. Čím dříve začne narůstat fluorescence ve vzorku, tím více hledané DNA je zde přítomno. V reakci jsou zahrnuty čtyři standardy o známých vstupních koncentracích DNA BK viru, podle nichž je vypočteno množství DNA BK viru ve vzorku.

dělení vláken DNA na cílovou DNA nasednou do těsné blízkosti vedle sebe dvě specifické sondy komplementární k hledanému úseku. Pouze pokud nasednou obě sondy po celé své délce, dochází k jejich ligačnímu spojení enzymem ligázou. Celý krok se cyklicky opakuje a produkty ligázové reakce z jednoho cyklu slouží jako podklad pro následující reakci cyklu. Detekce probíhá pomocí primární protilátky cílené na ligovaný produkt a sekundární protilátky s navázaným enzymem, která se zviditelní přidáním substrátu specifického pro navázaný enzym. Jakákoliv delece, inserce nebo bodová mutace v místě nasedání sond je příčinou selhání ligace, a tudíž nevzniká žádný detekovatelný signál. V dermatovenerologii se LCR využívá především k detekci patogenů.

3SR, NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) a transkripční zprostředkovaná amplifikace, TMA (Transcription-Mediated Amplification)

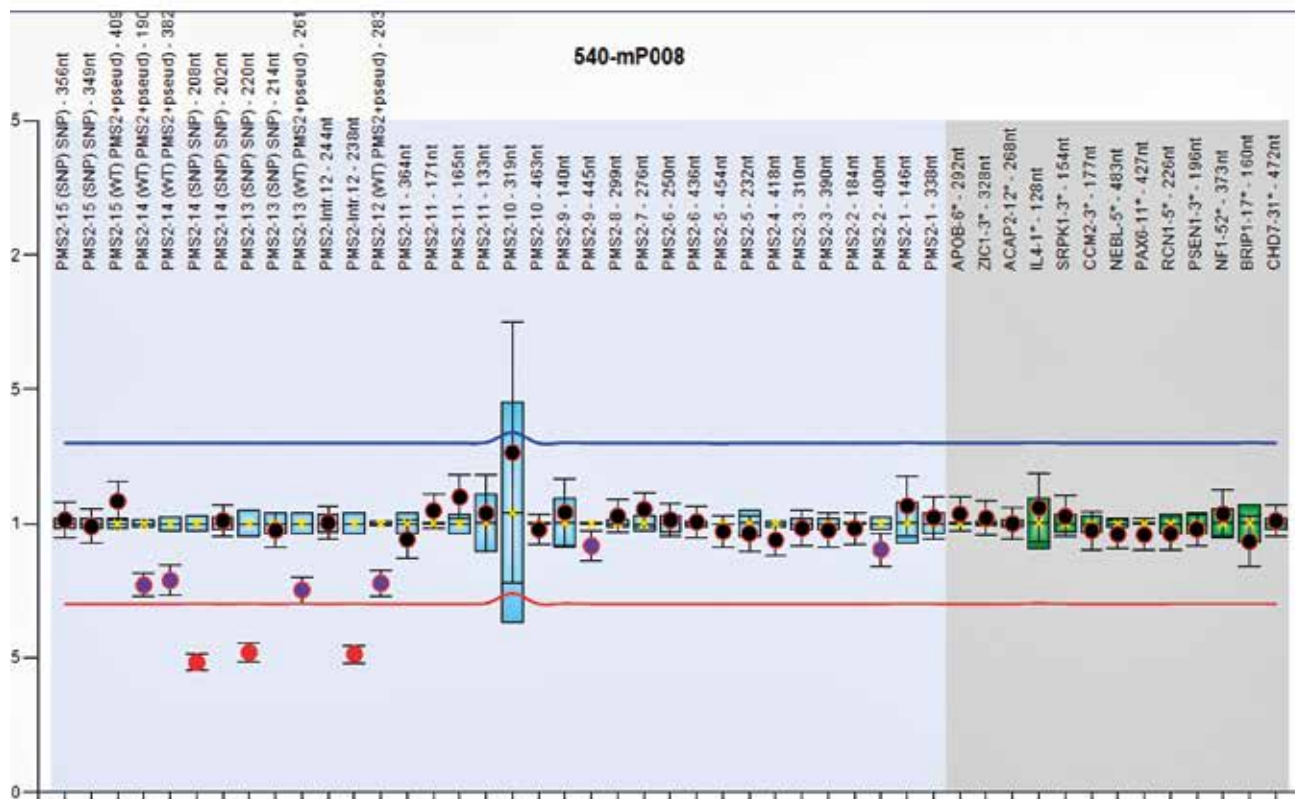
Tyto amplifikační techniky nepotřebují změnu teploty a pracují na podobném principu. Využívají RNA jako amplifikačního cíle a simultánní aktivitu tří en-

zymů: RNázy H, reverzní transkriptázy a T7 RNA polymerázy. Podle RNA vzoru se syntetizuje cDNA za použití hybridního primeru, který obsahuje jednak specifickou oblast komplementární k cíli a dále nehybridizující konec s promotorem pro T7 RNA polymerázu. Výsledná kopie cDNA má tedy na jednom konci tento promotor. RNáza H degraduje RNA v RNA/DNA hybridu a T7 RNA polymeráza syntetizuje podle DNA mnoho kopií RNA, které jsou následně opět cílem pro reverzní transkriptázu a cyklus se opakuje. Zmíněné techniky se úspěšně využívají pro detekce patogenů z různých materiálů, např. pro detekci aktivní infekce, tedy exprimované mRNA, vysoce rizikových lidských papilomavirů, *Chlamydie trachomatis* a dalších bakterií i mykobaktérií.

Mezi další izotermní amplifikační metody patří např. amplifikace DNA vytěšňováním řetězce, SDA (z angl. strand displacement amplification), amplifikace otáčivou kružnicí, RCA (z angl. rolling circle amplification) nebo helikáza-dependentní amplifikace. Tyto metody se obecně také mohou využívat k detekci virových i bakteriálních patogenů také ke kvantifikaci virové nálože HIV.

MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification)

Tato metodika slouží především k učení variability v počtu kopií (CNV) a ztrát a získů na úrovni delších úseků DNA. MLPA sondy se skládají ze dvou oligonukleotidů, které hybridizují k oblastem, jež jsou přilehlé k hledaným sekvencím. Každý z oligonukleotidů obsahuje sekvenci pro nasednutí univerzálního PCR primeru. Po hybridizaci komplementárních částí oligonukleotidů k hledané sekvenci jsou oligonukleotidy spojeny termostabilní DNA ligázou a následně amplifikovány pomocí PCR za využití univerzálního PCR primeru. Vznikající vlákna jsou fluorescenčně značená a jejich délka je závislá na použité sondě. Kapilární elektroforéza oddělí po PCR fragmenty jednotlivých délek, které reprezentují jednotlivé hledané úseky DNA, a software hodnotí jejich fluorescenci a srovnává ji s referenčními sekvencemi. Ztráta určité oblasti se pak projeví jako znatelný pokles fluorescence u cílové sekvence, naopak nárůstem fluorescence se projeví duplikace nebo vyšší změna počtu kopií cílového genu (Obr. 6). V dermatologii se tento systém používá např. jako pomocný nástroj u rozlišení melanomů od névu Spitzové, kdy



Obr. 6 Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA). Na obrázku je výsledek MLPA reakce, která detekuje ztráty a získů většího rozsahu v genu *PMS2*. Červeně jsou značené ztráty, tedy delece v exonech 12, 13 a 14.



CNV jsou velmi časté u melanomů, zatímco u névu Spitzové vzácné.

METODY AMPLIFIKUJÍCÍ SIGNÁL

Metody využívající amplifikaci signálu zvyšují nebo množí signál generovaný sondou, která specificky hybridizovala na cílovou sekvenci (na rozdíl od metod s amplifikací cíle). Při této technice tedy nevznikají uměle namnožené sekvence nukleových kyselin, což snižuje riziko kontaminace, které je např. u PCR značné, pokud se nedodržují zásady správné laboratorní techniky. Pro dermatovenerologii jsou v tomto ohledu relevantní zejména dvě techniky, hybrid capture metoda a *in situ* hybridizace.

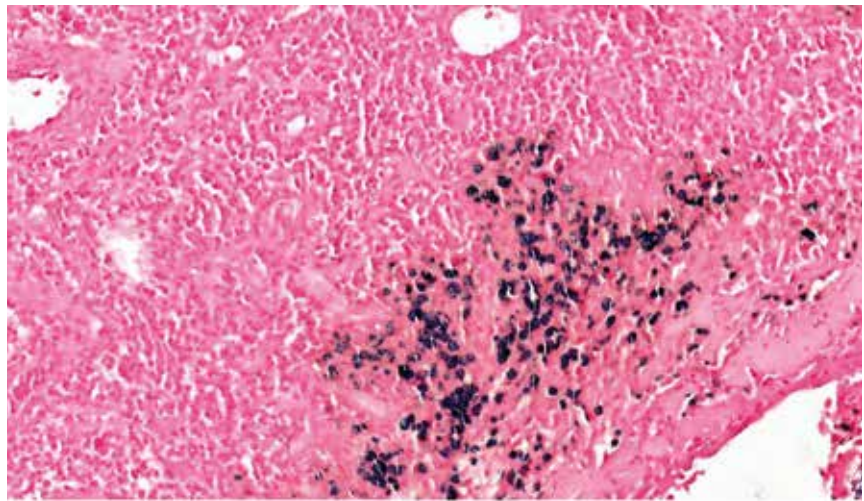
Hybrid capture

Tato metoda spočívá ve specifickém navázání cílových DNA sekvencí v roztoku na komplementární RNA sondy. Vzniklá DNA-RNA molekula je z roztoku vychytána pomocí ukotvených protilátek proti DNA-RNA hybridům. Na ně se váže další protilátka s navázaným enzymem, který po inkubaci se substrátem produkuje chemiluminiscenci. Ta je měřena a srovnána se standardy. Hybrid capture je velmi robustní a dlouho používaná metoda pro detekci vysoce rizikových HPV či *Chlamydia trachomatis*.

In situ hybridizace (FISH)

ISH je založena na hybridizaci značené sondy k hledané sekvenci, a to se zachováním topografické informace. Podle typu značení sondy se rozlišují dva hlavní typy ISH – FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace) a CISH (chromogenní *in situ* hybridizace).

Postup ISH začíná fixací buněk či tkáně na mikroskopická skla. Sonda i cílová DNA jsou většinou teplotně denaturovány při 95 °C, aby po snížení teploty na cca 37 °C mohla sonda specificky hybridizovat na cílové místo v DNA. Po odstranění přebytku sondy se FISH preparáty odečítají ve fluorescenčním mikroskopu a CISH sondy se detekují enzymatickou reakcí generující zabarvení, jež je viditelné v běžném světelném mikroskopu. ISH se využívá pro detekci patogenů, zejména virů, kdy je potřebná informace o lokalizaci infekce v rámci tkáně, např. pro HPV, EBV či jiné herpetické viry (Obr. 7). V lidské cytogenetice se používá ISH zejména pro detekci amplifikací genů (amplifikace genu *HER2* u extramamární Pagetovy choroby), translokací [př. t(11;22)(q24;q12) u Ewingova sarkomu], mikrodelecí (9q22.3 mikrodelece u Gorlinova syndromu) a chromosomálních duplikací. FISH analýzy se používají také pro diagnózu kožních B-buněčných lymfomů, vzácněji i pro T-buněčné lymfomy a leukémie, melanomy a melanocytické nádory (Obr. 8).



Obr. 7 Chromogenní *in situ* hybridizace. Modře zbarvené buňky obsahují EBV RNA transkript (EBER). Buňky na řezu jsou podbarveny jádrou červení.

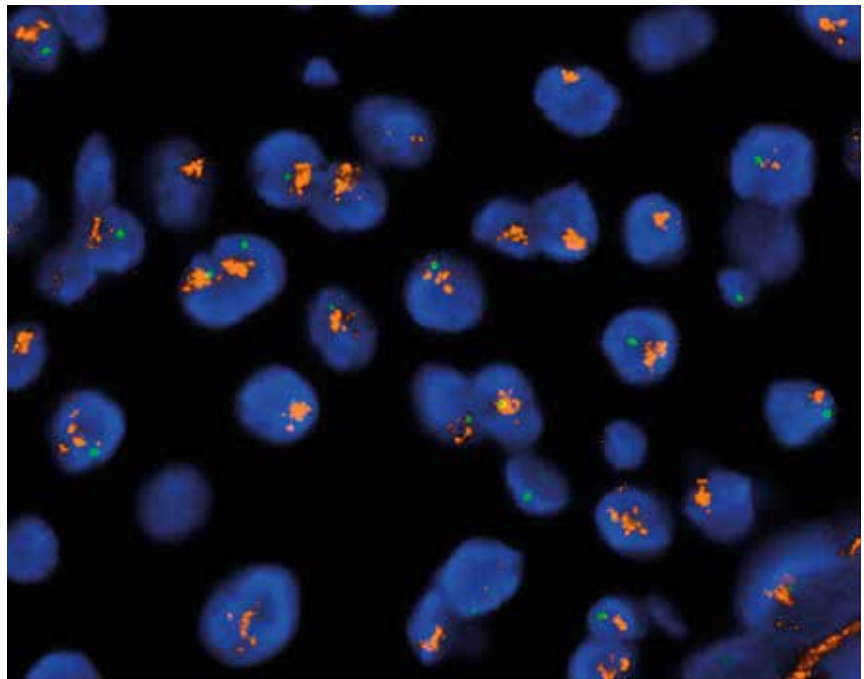
DALŠÍ MOLEKULÁRNĚGENETICKÉ TECHNIKY

Komparativní genomová hybridizace, CGH (Comparative Genomic Hybridization)

Technika tumorové cytogenetiky založená na principu FISH, která hodnotí ztráty a zisky genetického materiálu v celém genomu.

Metafázní CGH

Principem této techniky je vytvoření sondy z celé nádorové DNA (většinou značena zeleným fluorochromem) a sondy z normální referenční DNA (většinou značena červeným fluorochromem) a jejich kompetice při společné hybridizaci na nátěr metafázních chromosomů. Čím více se nádorová DNA podobá normální referenční DNA, tím méně genomických změn je v nádoru



Obr. 8 Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). FISH detekce genu kódujícího receptor pro epidermální růstový faktor – *HER-2/neu*. Zeleně je znázorněna centromera chromosomu 17, červeně gen pro *HER-2/neu*, modře svítí jádra podbarvená DAPI. Hodnotí se poměr počtu genů a chromosomů, za normálních okolností je na každém chromosomu jeden gen pro *HER-2/neu* (tedy dva na buňku), zde je patrná amplifikace genu *HER-2/neu*.

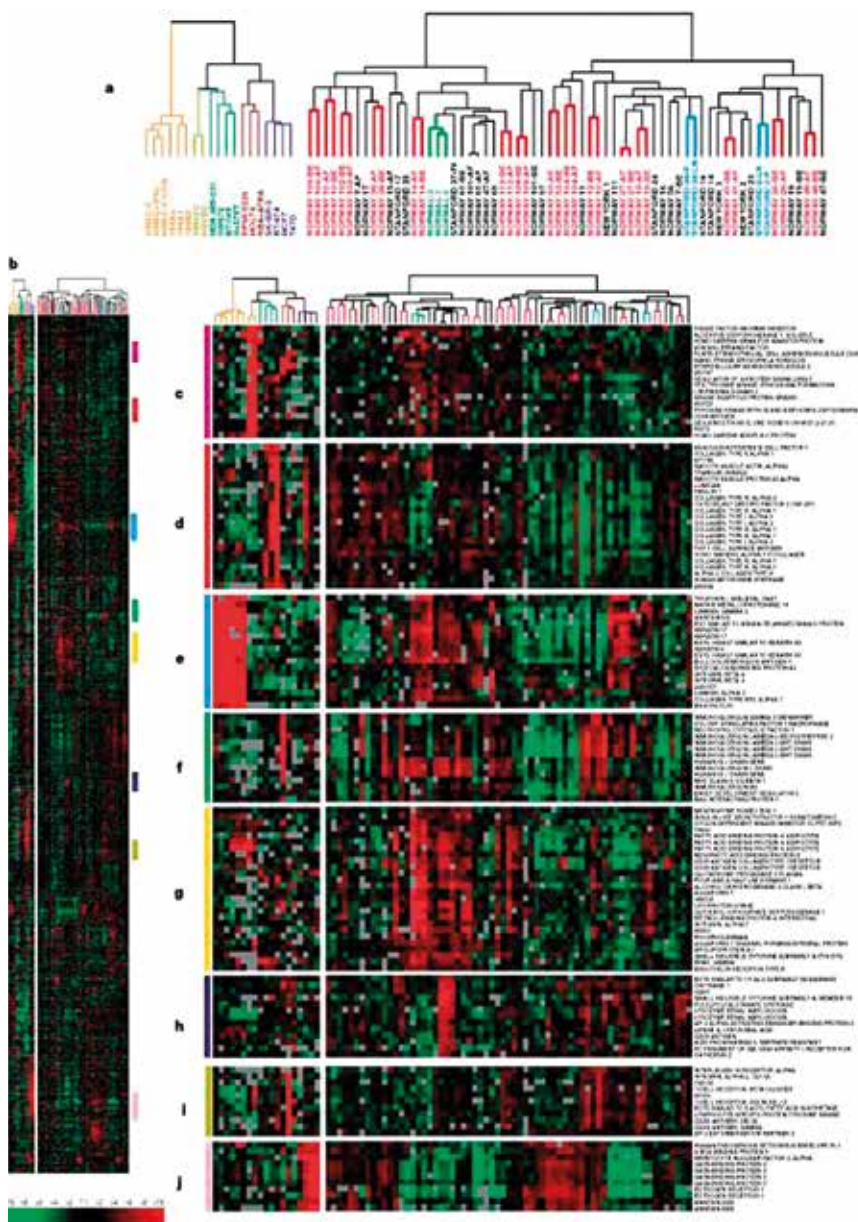
přítomno a výsledek se projeví jako většinou žlutá fluorescence způsobená rovnoměrným hybridizačním poměrem obou sond na metafázních chromosomech. Pokud se v nádorové DNA vyskytují ztráty v některých oblastech chromosomech, ve výsledku tyto oblasti na metafázních chromosomech budou více hybridizovat s normální referenční DNA a bude u nich převládat červené fluorescenční značení, naopak při amplifikaci v nádorové DNA bude tato oblast na metafázních chromosomech zářit zeleně. Výsledek CGH je kvantifikován softwarem, který generuje poměrový profil zelená - červená a vyhodnocuje zisky a ztráty v genomu nádoru. Metoda vyžaduje čerstvou nádorovou tkáň a její rozlišovací schopnost je zhruba 5-10 Mb.

Array CGH, aCGH

Array CGH je komparativní genomová hybridizace na mikročipu, což umožňuje přesnější lokalizaci změny v nádorové DNA, a to až v rozmezí genových lokusů. Metafázní chromosomech jsou zde nahrazeny fragmenty cílové DNA, které jsou umístěny do přesné pozice na mikročip (umístění - „spot“). Výsledek aCGH tedy také vypovídá o ztrátách a ziscích v nádorové genomové DNA, ale s větší rozlišovací schopností, a to až pod 100 Kb. Array CGH je možné provádět i z archivního materiálu (FFPE - tkáň fixovaná ve formalínu a zalitá v parafínu) (Obr. 9). Tato metoda ale díky svému principu není schopná detekovat balancované translokace nebo bodové mutace.

Sekvenování DNA

Nejrozšířenější metodou přesného stanovení pořadí nukleových bází (A, C, G, T) v sekvencích DNA je Sangerovo sekvenování, také nazývané jako metoda dideoxynukleotidová. Tato metoda je paralelní k PCR, kdy k namnožené cílové DNA sekvenci je přidán primer, polymeráza, směs deoxynukleotidů (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) a směs jejich dideoxynukleotidových variant (ddATP, ddGTP, ddCTP, ddTTP). Dideoxynukleotidům chybí hydroxylová skupina na 3' konci a jsou přidány v několikrát menším množství než deoxynukleotidy. Nejčastěji se používá varianta Sangerovy metody s fluorescenčním značením dideoxynukleotidů, kdy každý ze čtyř dideoxynukleotidů je značen jinou fluorescenční barvou. Polymeráza syntetizuje cílovou molekulu do té doby, než náhodně zabuduje do vznikajícího řetězce dideoxynukleotid a tím se ukončí syntéza konkrétního vlákna, protože na dideoxynukleotid nelze navázat další nukleotid. Vzniká směs různých dlouhých řetězců, které jsou separovány kapilární elektrofo-



Obr. 9 Array CGH. Expresní profil vzorku s karcinomem prsu: červené signály představují oblasti se ztrátou exprese genů a zelené signály oblasti s nadměrnou expresí genů vzorku oproti zdravé tkáni.

rezou. Fragments jsou separovány podle své velikosti a vyzařují fluorescenci podle zabudovaného dideoxynukleotidu, který je na poslední pozici řetězce. Pomocí sekvenování lze odhalit bodové mutace, delecce a inserce menšího rozsahu v jakékoli sekvenci lidského i extrahumánního genomu (Obr. 10).

Masivně paralelní sekvenování, sekvenování nové generace, NGS

NGS systémy paralelně sekvenují obrovská množství poměrně krátkých vláken

DNA, což přináší na jedné straně vysoký sekvenovací výkon, ale na druhé straně je třeba výsledná data zpracovávat pomocí komplexních a výpočetně náročných bioinformatických metod, aby byla zrekonstruována původní sekvence vzorků. Nové modely sekvenátorů stále zvyšují svou kapacitu a snižují jednotkovou cenu sekvenování. Existuje více NGS technologií, které mají své přednosti i nedostatky. Nejrozšířenější platformy v diagnostice jsou Solexa (Illumina), Ion Torrent (Life Technologies) a končící platforma

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

EFFACLAR DUO (+) SPF 30

S termální vodou z La Roche-Posay.

NOVINKA

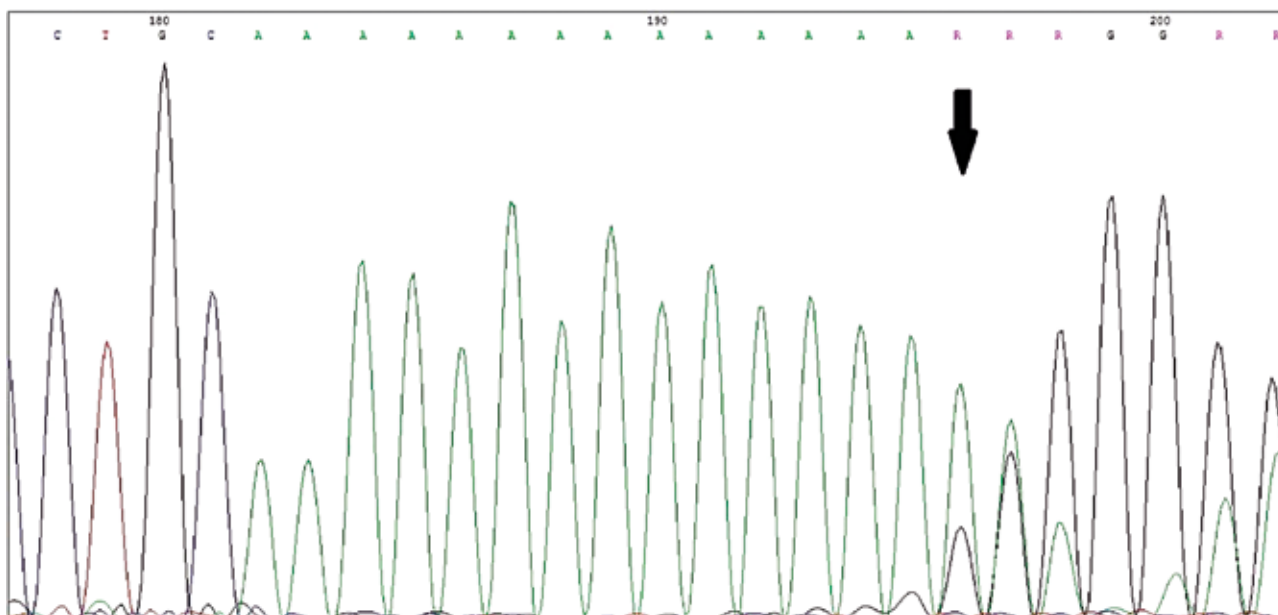
- Korekční péče uvolňující póry proti nedokonalostem pleti, stopám po akné a s ochranou před UV zářením.
- Exkluzivní spojení aktivních látek posílené technologií proti dlouhovlnnému UVA a UVB záření XL-PROTECT.
- S ochranným faktorem SPF 30 ve svěží textuře gel-krému.
- Póry jsou uvolněny, textura pleti je vyhlazená a lesk pleti kontrolován.

Vhodné pro citlivou pleť.

Jako monoterapie, doplňková léčba nebo následná péče po ukončení léčby.



LA ROCHE-POSAY. URČENO DERMATOLOGIÍ.



Obr. 10 Sangerovské sekvenování. Sekvence genu STS s detekovanou posunovou mutací (označena šipkou). Jednotlivé barevné vrcholy představují jednotlivé nukleotidy v primární struktuře DNA.

454 (Roche). Za zmínku stojí sekvenátory firmy Pacific Biosciences, která vyvíjí metodu sekvenování jedné molekuly v reálném čase a slibuje sekvenování velmi dlouhých řetězců (10 kilobází), a Oxford Nanopore, která se vymyká kapesní velikostí přístrojů.

Principem dvou nejrozšířenějších metod je sekvenace pomocí syntézy. DNA vzorku je rozdělena na krátké úseky (vytvoření knihovny), které jsou opatřeny signálními a adaptérovými sekvencemi. Následně dochází ke klonálnímu namnožení jednotlivých vláken sloužícímu k zesílení signálu a k syntéze komplementárního řetězce, při které se detekují připojované nukleotidy. Poté jsou s využitím referenční sekvence (nebo *de novo*) z fragmentů zpětně poskládány původní sekvence vstupní DNA a přiděleny k jednotlivým vzorkům podle signálních sekvencí.

NGS systémy mají mnoho klinických využití, zejména je možné tímto systémem zjistit sekvenci velkých oblastí až celých genomů, anebo lze tento systém využít pro velmi citlivou detekci změn jediné oblasti,

např. detekci mutace vyskytující se jen u několika buněk v rámci celého heterogenního nádoru. NGS systémy nacházejí též využití v tzv. tekutých biopsiích, které využívají právě jejich vysoké citlivosti a schopnosti zachytit sekvenci volné nádorové DNA v plazmě v nadbytku DNA ze zdravých buněk.

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

Literatura

AISNER, DL., BERRY, A., DAWSON, DB., et al. *A Suggested Molecular Pathology Curriculum for Residents: A Report of the Association for Molecular Pathology.* J Mol Diagn, 2016, 18, p. 153–1162. doi:10.1016/j.jmoldx.2015.10.006

BIRNER, P., PRAGER, G., STREUBEL, B. *Molecular pathology of cancer: how to communicate with disease.* ESMO Open, 2016, 1, e000085. doi:10.1136/esmoopen-2016-000085.

FRONKOVA, E. [Next-generation sequencing]. Cesmolecular genetic testing k Patol, 2013, 49, p. 129–132.

HEUCKMANN, JM., THOMAS, RK. *A molecular genetic testing new generation of cancer genome diagnostics for routine clinical use: overcoming the roadblocks to personalized cancer medicine.* Ann Oncol, 2015, 26, p. 1830–1837. doi:10.1093/annonc/mdv184.

MURPHY, MJ. *Molecular diagnostics in dermatology and dermatopathology.* United States : New York : Humana, c2011.

MURPHY, MJ., SHAHRIARI, N., PAYETTE, M., et al. *Development of a curriculum in molecular diagnostics, genomics and personalized medicine for dermatology trainees.* J Cutan Pathol, 2016, 43, p. 858–865. doi:10.1111/cup.12760.

PFEIFER, JD. *Molecular genetic testing in surgical pathology.* Philadelphia Lippincott, Williams & Wilkins, c2006.

RUOCCO, E., BARONI, A., DONNARUMMA, G., RUOCCO, V. *Diagnostic procedures in dermatology.* Clin Dermatol, 2011, 29, p. 548–556. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.09.023.

SEDIVCOVA, M., MARTINEK, P., STEHLIK, J., et al. [Sequencing – classical method]. Cesk Patol, 2013, 49, p. 122–128.

^{1,2}RNDr. Jana Kašpírková Ph.D., ^{1,2}RNDr. Kateřina Černá Ph.D., ²Mgr. Petr Martínek Ph.D.
e-mail: kaspirkova@biopticka.cz

¹Bioptická laboratoř s. r. o.

²Fakultní nemocnice Plzeň, Šiklův ústav patologie



Topické retinoidy

Hercogová J.

SOUHRN

Práce pojednává o možnostech využití jednotlivých retinoidů při různých dermatologických indikacích.

KLÍČOVÁ SLOVA

vitamin A • retinoid • gravidita

SUMMARY

Hercogova, J. Topical retinoids

The article describes the possibilities for use of various retinoids for various dermatological indications.

KEY WORDS

vitamin A • retinoid • pregnancy

Retinoidy, deriváty vitamínu A, se využívají asi 40 let. Kyselinu all-trans retinovou vyvinul Albert Kligman, od 70. let se začala využívat v léčbě akné. Asi za deset let byl popsán i efekt zpomalení stárnutí kůže (poprvé to bylo publikováno v roce 1986).

STRUKTURA RETINOIDŮ

Retinoin je oxidovanou formou all-trans retinolu. Je syntetizován v kůži bazálními keratinocyty poté, co je tam transportován all-trans retinol krví. Alitretinoin (9-cis kyselina retinová) je též přírodně se vyskytující retinoid. Naopak adapalen, tazaroten a bexaroten nejsou přirozeně se vyskytujícími retinoidy. Struktura retinoidů je rozhodující pro transport v krvi i v buňkách, afinita k vazebným proteinům, cytoplazmatickým i nukleárním, je rozhodující pro jejich působení na transkripci genů a biologickou aktivitu (Tab.).

TERATOGENITA

Mnoho tkání vyžaduje vitamin A pro růst a diferenciaci, excesivní množství může ovlivnit vývoj embrya a plodu. U pacientů s porušenou kožní bariérou je zvýšené riziko vstřebání retinoidů. Proto se před začátkem léčby tazarotenem a bexarotenem doporučuje provést těhotenský test a žádné

topické retinoidy se nesmí používat během gravidity.

ALL-TRANS RETINOL A ALL-TRANS KYSELINA RETINOVÁ

All-trans retinol je přírodní vitamin A ve formě alkoholu. Je transportován z jater krví k periferním tkáním, přitom je vázán na sérový transportní protein (RBP „retinol binding protein“). Z krve přechází do intersticiálního prostoru v papilární dermis a je pohlcen bazálními keratinocyty. Během následné terminální diferenciaci keratinocytů (keratinizace) je vitamin A posunován vzhůru po celé epidermis. Pokud je all-trans retinol topicky aplikován na kůži, je pohlcen keratinocyty povrchové vrstvy kůže a rozpuštěn jako látka rozpustná v tucích. V keratinocytech je nadbytek retinolu esterifikován v mastné kyseliny s dlouhým řetězcem za vzniku esterů retinolu, které tvoří kapky lipidů. Tento mechanismus je podobný ukládání vitamínu A v játrech.

V keratinocytech jsou dva druhy enzymů, které řídí esterifikaci a hydrolyzu esterů retinolu – acyl CoA-retinol acyltransferáza (ARAT) a lecitin-retinol acyltransferáza (LRAT). První je důležitější pro topickou, druhý pro celkovou aplikaci all-trans retinolu.

Volný all-trans retinol v buňce se váže na cytoplazmatický RBP. Pokud je to třeba, je all-trans retinol oxidován v buňce za tvorby all-trans kyseliny retinové. Ta se potom váže na „cytosol all-trans retinoic acid receptor“ (CRABP). Z této formy je all-trans retinová kyselina transportována do jádra

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 2, s. 103–105

pomocí CRABP II, v jádře se váže na jaderné receptory pro kyselinu retinovou („retinoic acid receptors“ RAR) a na vazebný protein mastné kyseliny („fatty-acid binding protein 5“ FABP5) a působí jako ligand pro „peroxisom proliferator-activated receptor beta/delta“ (PPAR beta/delta).

All-trans retinová kyselina indukuje geny důležité pro proliferaci buněk a její anti-apoptotický efekt je dán tím, že poskytuje ligand PPAR beta/delta. Každý komplex léku a RAR se váže k „retinoid acid response elements“ (RARE), které genovou transkripci inhibují růst buněk.

All-trans kyselina retinová izomerizuje v 9-cis kyselinu retinovou, která se váže na „retinoid X receptors“ (RXR). RAR a RXR se vážou dohromady, tvoří heterodimery a působí jako transkripční faktory. Bylo identifikováno mnoho genů all-trans retinové kyseliny včetně epidermální transglutamázy typu 1, CRBP, CRABP, RAR a PPAR delta/beta.

Kyselina retinová také redukuje uvolňování některých zánětlivých faktorů, např. IL-1 beta, IL-6, IL-12, TNF- α a INF- γ . Hlavním efektem je hyperplazie epidermis nebo normalizace tloušťky epidermis.

ADAPALEN

Je syntetický retinoid, má selektivní afinitu k retinoidovým receptorům, zejména RAR-beta a RAR-gama, a nepřímo ovlivňuje funkci buněk pomocí aktivátoru proteinu-1 (anti-AP-1). Neváže se na cytosolový receptor, ale indukuje mRAN CRABP-II, pokud je aplikován na kůži v okluzi na čtyři dny. Inhibuje chemotaxi polymorfonukleárů

Tab. Topické retinoidy registrované v ČR

Retinoid	Název speciality	Pozn.
retinol acetát	Infadolon ung. (+ ergokalciferol)	
tretinoin	Acnatac gel (+ klindamycin) Aknemycin plus sol. (+ erytromycin)	
adapalen	Belakne 0,1% gel, crm. Differine gel, crm.	
alitretinoin	Panretin 0,1% gel	není dovážen



a uvolňuje volné kyslíkové radikály z neutrofilů. Ovlivněním metabolismu kyseliny arachidonové snižuje produkci leukotrienů a prostaglandinů. Je více lipofilní než kyselina retinová, a proto lépe a rychleji proniká do vlasových folikulů. Protizánětlivý efekt adapalenu se vysvětluje sníženou expresí Toll-like receptoru-2 (TLR-2) a sníženou sekrecí IL-10 za zvýšené exprese CD1d. Na některé buněčné nádorové linie působí adapalenu antiproliferačně a má proapoptický efekt.

Po lokálním podání není adapalenu karcinogenní, mutagenní nebo genotoxický, přesto se nedoporučuje používat během gravidity. Přestože je více fotostabilní než tretinoin, doporučuje se opatrnost na slunci. Nežádoucí reakce zahrnují erytém, olupování, suchost, pálení a svědění kůže.

TAZAROTEN

Není v ČR registrován.

Tazaroten je prekurzor léčiva, je hydrolyzován ve tkáních na aktivní metabolit – kyselinu tazarotenovou. Ta má vysokou afinitu k jadernému RAR- γ , hlavnímu receptoru pro vitamín A v epidermis.

Gravidita: kategorie X, nesmí být používán v graviditě (byla popsána teratogenita u myši).

BEXAROTEN

Je to syntetický retinoid, který se selektivně váže k ligandu RXR. Jeho vazba na RXR jaderný receptor vede k inhibici buněčného cyklu, tj. ke snížení proliferace a zvýšené apoptóze. Snižuje expresi cyklinu D, inhibuje fáze G1, G2 a M buněčného cyklu. RXR vytváří i heterodimery s dalšími jadernými receptory včetně vitamínu D a receptorů hormonů štítné žlázy, PPAR atd. Dále inhibuje angiogenezi a zvyšuje aktivitu inhibitorů matrix metaloproteináz, což může ovlivňovat schopnost metastazovat u některých tumorů.

Při systémovém podání se bexaroten váže na plazmatické proteiny (z více než 99 %) a je metabolizován cytochromovým systémem P450 3A4. Podobné studie po aplikaci lokálního bexarotenu nejsou známé. Nicméně pacienti používající bexaroten nemají, vzhledem k vyššímu riziku toxicity, užívat produkty obsahující DEET (N,N-diethyl-m-toluamid). Podobně jako ostatní retinoidy je bexaroten kategorie X vzhledem k těhotenství.

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

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

Topický bexaroten je účinný v iniciálních stádiích CTCL (stadium Ia a Ib). Jeho účinek se vysvětluje působením na antiapoptický protein survivin, kapsázu-3 a poly (ADP-ribose) polymerázu (PARP), což vede k apoptóze buněčných linií CTCL. Nejlepšího efektu bylo dosaženo po aplikaci 1% gelu bexarotenu 2–4krát denně po průměrně 20 týdnech léčby. Dalšími indikacemi mohou být psoriáza, lymfomatoidní papulóza, alopecie a chronický ekzém rukou.

Nežádoucí účinky jsou podobné jako u dalších retinoidů – svědění, bolest, kontaktní dermatitida, méně často i bolest hlavy, infekce, edém a hyperlipidémie.

ALITRETINOLIN (Kyselina 9-cis retinová)

Jde o retinoid přírodně se vyskytující v krvi a epidermis. Váže se na jaderné receptory RAR a RXR, větší afinitu má k RAR. Využívá se ve formě 1% gelu v léčbě Kaposiho sarkomu u pacientů s AIDS.

Gravidita: kategorie D.

Nežádoucí účinky: lokální podráždění, edém, erytém, mokvání. Je třeba dodržovat fotoprotekci, vyhnout se topické aplikaci DEET.

KLINICKÉ UŽITÍ RETINOIDŮ

INDIKACE TOPICKÝCH RETINOIDŮ

Acne vulgaris – vždy se doporučuje ošetření 1krát denně celé plochy, na které se tvoří léze akné (nikoli ošetření jednotlivých projevů). Aktinická keratóza – využívá se topický tretionin, pokud jsou projevy na obličeji. Lze jej využít i v začátku terapie např. 5-fluorouracilem, protože umožní, aby 5-FU lépe pronikal kůži.

Stárnutí kůže světlem – zde se využívá efektu retinoinu, který je prokazatelný histopatologicky (hyperplazie, atrofická epidermis, spongióza, zesílení stratum granulosum, eliminace dysplastických keratinocytů, zvýšení počtu dělicích se keratinocytů, depozita mucinu, disperze melaninových granúl, novotvorba kolagenu a komedolytický efekt). K tomuto se využívá tretinoin 0,05% a 0,02% a 0,1% tazaroten. Používají se 1krát denně, na noc, ve dne je třeba fotoprotekce.

Poruchy pigmentace – lze využít v monoterapii i kombinaci s kyselinou azaleovou nebo hydrochinonem.

Dysplastické névy – v chemoprevenci vzniku melanomu, jsou ale jen ojedinělé studie.

Plaková psoriáza – byl popsán efekt v monoterapii i v kombinaci s deriváty vitamínu D, kortikosteroidy i fototerapií.

Kožní T-lymfom – je schválen FDA jen bexaroten pro refrakterní iniciální CTCL, je velmi drahý.

Kaposiho sarkom u AIDS pacientů – pouze alitretinoin, efekt popsán u Kaposiho sarkomu i u nemocných HIV negativních.

Hojení ran a keloidy – urychlení hojení, pokud je použit retinoid dva týdny před dermabrazí, peelingem nebo ošetřením CO₂ laserem, omezená data existují pro léčbu vředů, hyperplastických jizev či keloidů.

Striae distensae – v kombinaci s 20% kyselinou glykolovou, nikoli v monoterapii.

Leukoplakie a lichen planus – jako chemoprotekce, problémem je vehikulum.

Ostatní dermatózy – parapsoriáza, ekzém rukou, alopecia areata, Darierova nemoc, lamelární ichthyóza, erythrokeratoderma variabilis, konfluentní a retikulární papilomatóza Gougerot a Carreaudova, Fleglova nemoc, morfea, chronický diskoidní lupus erythematoses, ploché bradavice i další.

KOSMETICKÉ PROSTŘEDKY

Využívají se prekurzory kyseliny retinové jako retinyl aldehyd, retinol a estery retinolu. Jsou lépe tolerovány. Časté jsou kombinace s kyselinou hyaluronovou či glykolovou, ale k ověření efektu je třeba klinických studií.

NEŽÁDOUCÍ REAKCE

Jsou dány spíše individuálními rozdíly mezi pacienty než jednotlivými retinoidy. Obecně retinoidy zvyšují citlivost k ultrafialovému záření, působí erytém, suchost a olupování kůže, pálení, svědění kůže. Proto se nedoporučují kombinovat s jinými iritancii (agresivními mýdly, alkoholovými základy, adstringentními prostředky) nebo s kořením a citrusy. Nedoporučuje se též používat přípravky se sírou, rezorcinolem a kyselinou salicylovou.

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

Literatura

NAVEED, S. Topical retinoids. In **WOLVERTON SE. (Ed.),** *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy.* 3rd, ed, Elsevier, 2013, p. 505–517.



Protopic[®]

(takrolimus, 0,03% mast, 0,1% mast)

Dostaňte pod kontrolu vzplanutí atopické dermatitidy

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název léčivého přípravku: Protopic 0,03% mast, Protopic 0,1% mast. **Složení:** 1 g Protopic 0,1% mast obsahuje tacrolimusum 1,0 mg jako tacrolimusum monohydricum (0,1%) - 1 g Protopic 0,03% mast obsahuje tacrolimusum 0,3 mg jako tacrolimusum monohydricum (0,03%). **Léková forma:** mast. **Indikace:** *léčba vzplanutí: dospělí a dospívající (16 let a starší):* léčba středně závažných až těžkých atopických dermatitid; *děti (2 roky a starší):* léčba středně závažných až těžkých atopických dermatitid; *udržovací léčba:* léčba středně závažných až těžkých atopických dermatitid k prevenci vzplanutí a k prodloužení období bez vzplanutí u pacientů s vysokou frekvencí exacerbací. **Dávkování a způsob podání:** *léčba vzplanutí:* léčba by měla být zahájena nanášením masti Protopic 0,1% dvakrát denně a měla by pokračovat až do vymizení lézí. *Děti (2 roky a starší):* by měly užívat nižší sílu Protopic 0,03% mast. V průběhu prvních tří týdnů by měl být Protopic aplikován dvakrát denně. *Udržovací léčba: dospělí a dospívající (16 let a starší):* Mast Protopic by se měla nanášet jednou za den dvakrát týdně. *Pediatrická populace: děti (2 roky a starší):* by měly užívat pouze Protopic 0,03% mast jednou za den dvakrát týdně (např. v pondělí a ve čtvrtek). **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, na makrolidy obecně, nebo na kteroukoli pomocnou látku léčivého přípravku. **Zvláštní upozornění:** vystavení kůže slunečnímu světlu by mělo být sníženo na minimum. Během aplikace masti Protopic by se pacienti měli vyhnout používání ultrafialového (UV) světla v soláriu a léčbě pomocí UVB anebo UVA v kombinaci s psoraleny (PUVA). Používání takrolimové masti se nedoporučuje u pacientů s defektem kožní bariéry, jako je např. Nethertonův syndrom, lamelární ichthyóza, generalizovaná erythrodermie nebo kožní projevy reakce štetu proti hostiteli. Mast se nesmí dostat do kontaktu se sliznicemi a s očima. **Interakce:** formální studie sledující lokální lékové interakce nebyly s mastí obsahující takrolimus provedeny. **Těhotenství a kojení:** o fertilitě nejsou k dispozici žádné údaje. Přípravek Protopic mast by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. **Kojení v průběhu léčby masti Protopic se nedoporučuje. Nežádoucí účinky:** pocity pálení, pruritus a erytém, pocit tepla, bolest, parestézie a vyrážka v místě aplikace. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/02/201/001; EU/1/02/201/002; EU/1/02/201/005 (0,03%); EU/1/02/201/003; EU/1/02/201/004; EU/1/02/201/006 (0,1%). **Způsob výdeje a hrazení:** výdej je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 20.6.2016. **Před předepsáním léčivého přípravku si přečtete plnou verzi souhrnu údajů o přípravku. Reklama na léčivý přípravek.**

LEO[®]



Koincidence kožní a plicní formy pyoderma gangraenosum

Šubíková I.

Schimmerová P.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 2, s. 106-110

SOUHRN

Prezentujeme případ 81leté pacientky, která byla 1,5 roku léčena (konzervativně i operativně) na několika chirurgických pracovištích pro rozsáhlé, stále se zvětšující kožní defekty hrudníku. Vzniku předcházela plicní operace pro podezření na tumor. Stanovení diagnózy pyoderma gangraenosum objasnilo příčinu neúspěchu chirurgické léčby. Zavedení adekvátní terapie vedlo ke zhojení projevů. Pyoderma gangraenosum je vzácná chronická neinfekční ulcerózní dermatóza postihující ojediněle i další orgány, nejčastěji plíce. Rozlišujeme několik forem kožního pyoderma gangraenosum. Superficiální granulomatózní pyoderma, diagnostikovaná u naší pacientky, je velmi vzácný subtyp lokalizovaný zejména na trupu.

KLÍČOVÁ SLOVA

pyoderma gangraenosum • autoinflamatorní onemocnění • superficiální granulomatózní pyoderma • plicní pyoderma • obtížná diagnostika

SUMMARY

Subikova, I., Schimmerova, P. The coincidence of cutaneous and pulmonary forms of pyoderma gangraenosum

We present a case of an 81 year old patient who was treated with increasing and enlarging skin chest defects (in conservative and surgical way) at several surgical departments for 1.5 year. That was preceded by a lung surgery for a suspected tumor. Diagnosis of pyoderma gangraenosum clarified the cause of the failure of surgical treatment. The introduction of adequate therapy led to healing displays. Pyoderma gangraenosum is a rare chronic non-infectious ulcerative dermatosis affecting occasionally other organs, the most frequently lungs. We distinguish several forms of cutaneous pyoderma gan-

graenosum. Superficial granulomatous pyoderma, which was diagnosed in our patient, is a very rare skin subtype mainly localized on the trunk.

KEY WORDS

pyoderma gangraenosum • autoinflammatory disease • superficial granulomatous pyoderma • pulmonary pyoderma • difficult diagnostics

Pyoderma gangraenosum (PG) je vzácná, chronická, neinfekční, ulcerózní dermatóza typického klinického vzhledu s nespecifickým histologickým nálezem vyskytující se často společně se systémovými chorobami.^(1, 2) Incidence onemocnění se udává mezi 3-10 případy na milion obyvatel za rok s mírnou převahou žen.⁽³⁾ Postihuje všechny věkové skupiny s vrcholem výskytu mezi 20. a 50. rokem života.^(3, 4) Nejnověji se coby systémové onemocnění ze skupiny neutrofilních dermatóz (prvotními nálezy jsou masivní infiltráty neutrofilů s následným cévním postižením⁽²⁾) řadí mezi dermatózy s autoinflamatorními rysy. Autoinflamatorní onemocnění jsou charakterizována opakovaným vzplanutím systémového zánětu (bez primární účasti infekčního agens, alergenů, autoantigenů, autoprotilátek či specifických T-lymfocytů) na podkladě poruchy regulace vrozené nespecifické imunity vedoucí k aktivaci neutrofilů nebo makrofágů a poškození vlastních tkání.⁽⁵⁾ V 50-70 % se PG sdružuje s dalším systémovým onemocněním. Nejčastěji se jedná o nespecifické střevní záněty (Crohnovu nemoc, ulcerózní kolitidu, 20-30 %), artritidy (séronegativní artritidy, revmatoidní artritidu, 20 %), myeloproliferativní onemocnění (myelom, myeloidní leukémii, monoklonální gamapatii, 15-25 %). Méně často provází hepatitidy, SLE, solidní nádory nebo chirurgické zákroky.^(2, 4) Může vzniknout i polékově, v poslední době byly publikovány kazuistiky udávající vznik

po propylthiouracilu, pegfilgastrimu, gefinibu,⁽³⁾ ale i anti-TNF- α preparátech užívaných v terapii PG.⁽⁶⁾

K rozvoji PG dochází spontánně nebo po traumatu (poranění, operace), což označujeme za patergii.^(1, 2) Může vzniknout na kůži kterékoli části těla (predilekční je pretibiální lokalizace), na sliznicích i extrakutánně (sterilní neutrofilní infiltráty a abscesy nejčastěji v plicích, dále v kostech, očích). Typická je výrazná bolestivost kožních projevů.^(1, 2, 3, 4) Rozeznáváme několik klinických variant PG.

Ulcerózní forma - nejčastější typ, začíná jako erytematózní pustula, která přechází ve zvětšující se ulceraci s lividními navlitými podminovanými okraji. Spodina vředu je nekrotická a může zasahovat až do podkoží. Hojení probíhá z centra vzájemně se křížícími epitelizačními pruhy dávajícími jizvě vzhled mřížky, tzv. kribriformní jizva.^(1, 2, 3, 4, 6)

Pustulózní forma provází zánětlivé onemocnění střev, charakterizují ji mnohočetné sterilní pustuly hojící se bez jizvení.^(2, 3, 4)

Bulózní forma přecházející do povrchových ulcerací s výskytem na obličeji a horních končetinách je typická pro hematologická onemocnění.^(3, 4, 7)

Pyostomatitis vegetans postihující pacienty s ulcerózní kolitidou (ukazatel její závažnosti) se manifestuje v dutině ústní tvorbou pustul s erytemovým lemem s přechodem do vřidků.^(2, 4)

Superficiální granulomatózní forma se rozvíjí nejčastěji následkem traumatu (operace) v podobě povrchových ulcerací na hrudníku.⁽⁴⁾

Peristomální varianta se vyskytuje v okolí stomii u pacientů s nespecifickými střevními záněty.^(2, 7)

Recentně bylo popsáno několik syndromů, patřících do kategorie autoinflamatorních syndromů spojených s akné, jejichž součástí je PG. Jedná se např. o:

PAPA syndrom sdružující pyogenní artritidu, PG a akné. Byl popsán Lindorem v roce 1997, vykazuje autosomálně dominantní



dědičnost, podmiňuje jej mutace proteinu PSTPIP1 vedoucí k aktivaci inflammasomu a následně zvýšené tvorbě IL-1 β . Nemocní trpí od dětství destruktivní sterilní artritidou, v pubertě jízvicí nodulocystickou akné, na končetinách a v obličeji se tvoří vředy charakteru PG. V terapii se uplatňují zejména systémové kortikosteroidy a anti-TNF biologika.^(3, 5)

PASH syndrom charakterizuje PG, akné a hidradenitis suppurativa, popsal jej Braun-Falco jr. v roce 2012.⁽⁵⁾

Diagnostika PG je založena na anamnéze a klinickém vyšetření. Laboratorní a histologické nálezy jsou nespecifické, zaměřené především k vyloučení jiné etiologie ulcerací a odhalení případného asociovaného onemocnění. Histologicky nacházíme masivní neutrofilní infiltrace, hemoragie, nekrózu epidermis, napodobení abscesu, později granulační tkáň. Potřebná je excize zasahující do podkoží z okrajů ulcerace. Diagnózu podpoří zlepšení stavu po nasazení imunosupresivní terapie.^(1, 3)

Diferenciální diagnostika se odvíjí od formy PG. Zahrnuje šest skupin onemocnění – cévní okluzivní a žilní choroby, vaskulitidy, neoplazie, infekční onemocnění, exogenní tkáňová poranění a polékové reakce.^(3, 7)

V terapii je podstatná léčba asociovaného onemocnění. U PG malého rozsahu mohou být dostačující silná kortikosteroidní externa či inhibitory kalcineurinu (takrolimus, pimekrolimus). Většina pacientů však vyžaduje léčbu systémovou a místní terapie je doplňková, uplatňující princip vlhkého hojení ran. Přípravky obsahující jód mohou nález zhoršovat.⁽⁸⁾ V systémové terapii se nejčastěji uplatňují kortikosteroidy (prednison p. o. iničiálně 1-2 mg/kg/den, pulzy metylprednisolonu i. v. 1 g/d po dobu 3-5 dní). U rezistentních případů či v případě potřeby redukce dávky kortikoidů se využívá kombinace s imunosupresivou (azathioprinem, cyklosporinem A, cyklofosfamidem, mykofenolát mofetilem), s dapsonem a sulfasalazinem.^(1, 2) Nověji jsou s dobrým efektem využívána biologika, zvláště blokátory TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) u pacientů s nespecifickými střevními záněty. Chirurgická intervence není pro riziko patergie běžně doporučována, v ojedinělých případech lze po nastavení terapie a stabilizaci stavu zvážit krytí kožními štěpy.⁽⁹⁾

Prognosticky je PG chronické onemocnění snižující kvalitu života (bolest, estetické hledisko, nežádoucí účinky terapie). Může být rezistentní na léčbu a recidivovat.⁽⁴⁾ K úmrtí dochází výjimečně, většinou ná-



Obr. 1 Nález březen 2012

sledkem přidruženého onemocnění nebo komplikací systémové terapie.⁽⁹⁾

POPIS PŘÍPADU

Pacientka, narozena 1935 (81 let)

RA: bezvýznamná.

OA: arteriální hypertenze, hypotyreóza, st. p. hemikolektomii pro adenokarcinom colon in situ 6/2009 bez zajišťovací terapie, st. p. atypické resekci horního plicního laloku vpravo 10/2011.

FA: moxonidin, nitrendipin, levothyroxin, pro defekty hrudníku oxycodon, co-dein a paracetamol.

GA: bez patologie.

PSA: důchodkyně (dříve účetní), vdova, žije sama, v době aktivity onemocnění zcela odkázána na denní výpomoc dcery a sester z domácí péče.

AA: PNC, cefalosporiny, trimethoprimum + sulfamethoxazolium.

Hmotnost: 70 kg, BMI 29.

Subjektivně: výrazná bolestivost defektů, schvácenost, depresivní ladění.

PRŮBĚH PŘED STANOVENÍM DIAGNÓZY (10/2011-4/2013)

Pacientka v říjnu 2011 podstoupila pravostannou horní lobektomii pro podezření na tumor, histologicky se však jednalo o abscedující pneumonii. V listopadu 2011 došlo k rozpadu operační rány, řešeno resuturou. Pro přetrvávající plicní rtg nález chronických zánětlivých změn zvažována tbc, která byla vyloučena na plicní klinice Fakultní nemocnice Brno (ve sputu a štěru

z rány pouze pozitivita *Mycobacterium xenopi* – další léčení pneumologem neindikováno). Během následujících tří měsíců byla pacientka v péči chirurgické ambulance pro opětovnou dehiscenci sutur. V březnu 2012 proběhlo kožní konzilium na našem pracovišti, pro rozsah postižení – na pravé straně hrudníku byly přítomny tři ulcerace velikosti 25x4, 10x6 a 8x3 cm (Obr. 1) – jsme pacientku hospitalizovali. Proběhla léčba řadou lokálních přípravků, pro perzistující nález spíše saprofytické bakterie *M. xenopi* z ran po konzultaci mikrobiologa s ohledem na selhání předchozí léčby doporučena léčba klaritromycinem 1 g po dobu tří týdnů. Po měsíční hospitalizaci byla pacientka pro nedostatečný efekt terapie přeložena na Klinikou popálenin a rekonstrukční chirurgie Fakultní nemocnice Brno. V květnu 2012 zde byla provedena autotransplantace dermoepidermálního štěpu, většina defektů byla zhojena. Do měsíce došlo k recidivě ulcerací, následovala druhá autotransplantace štěpu s částečným přihojením, nově se rozvinuly pneumokutánní píštěl vpravo a ulcerace po centrálním žilním katétru vlevo. Pacientka byla vyšetřena na imunologii, kde byl shledán mírný deficit v oblasti buněčné imunity a lymfopenie, a proto nasazen imunostimulační přípravek Imunor Lyo. Od září 2012 byla pacientka po třech neúspěšných chirurgických intervencích v konzervativní chirurgické péči, docházelo ke zvětšování ranných ploch v okolí částečně přihojených transplantátů.



Obr. 2 Nález před zahájením terapie květen 2013

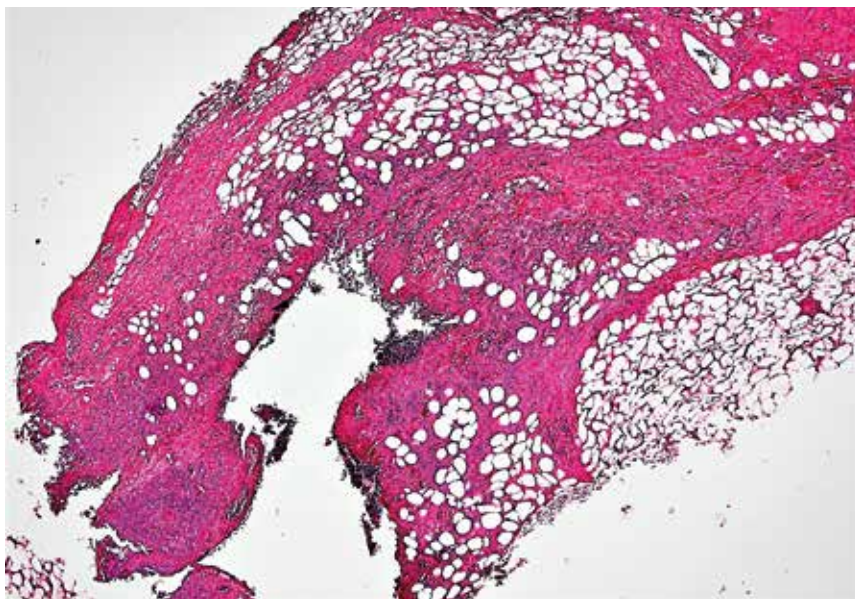


Obr. 3 Nález před zahájením terapie květen 2013

PRŮBĚH PO STANOVENÍ DIAGNÓZY (4/2013 – DOSUD)

Po roce, v dubnu 2013, byla pacientka opět odeslána k vyšetření na naše pracoviště. Ulcerace tvořily minimálně třetinu kožního krytu hrudníku. Defekt pravé strany hrudníku o rozměrech 55x17 cm zasahoval od sternu, přes prsa, bok na záda až nad pravou lopatku, defekt vzniklý po kanylaci subklavikulární žíly vlevo měl velikost 20x10 cm. Léze byly povrchové, se sytě červenou spodinou, s růžovočervenými, místy navality okraji, v centru defektu pravé strany byla přihojena část transplantátů (Obr. 2, 3).

Na základě průběhu a lokálního nálezu jsme vyslovili podezření na PC. Byla provedena probatorní excize s histologickým závěrem kompatibilním s dg. pyoderma gangraenosum (Obr. 4). Po podrobném vyšetření k vyloučení asociovaných chorob (včetně kolonoskopie, která recidivu nádoru neshledala) byla pacientce za hospitalizace v květnu 2013 nasazena kombinovaná terapie prednison 40 mg (0,57 mg/kg/d; současně gastroprotektice omeprazol cps.) a azathioprin 100 mg (1,43 mg/kg/d). Léčba navodila postupnou epitelizaci defektů a zpevňování zhojených ploch.



Obr. 4 Histologie: Rozsáhlý zánět v dermis, smíšený infiltrát, místy hnisavý, s fokusy folikulitidy, kolem některých oblastí fazeny epiteloidní histiocyty. Barvení na mykobaktéria negativní. Hodnotil doc. MUDr. J. Feit, CSc.

Terapie mohla být, s ohledem na aktuální kožní nález a vyskytující se komplikace, pozvolna redukována. Po pěti měsících

terapie byla dávka prednisonu 20 mg/d a azathioprinu 50 mg/d (Obr. 5, 6), po 12 měsících bylo při medikaci prednison



Obr. 5 Nález po pěti měsících terapie, říjen 2013



Obr. 6 Nález po pěti měsících terapie, říjen 2013

15 mg a azathioprin 50 mg přítomno několik drobných defektů na zádech a eroze na prsu vel. 9x4,5 cm. Po 20 měsících, kdy pacientka užívala prednison 10 mg/den (snížení dávky kvůli prodělané plicní embolii a osteoporóze s frakturou dvou bederních obratlů) a azathioprin 75 mg/d (navýšení pro novotvorbu defektů a redukci dávky prednisonu), byly přítomny dvě zbytkové eroze na prsu, na zádech však docházelo k novotvorbě defektů do velikosti 1 cm. Ke kompletnímu zhojení došlo po 27 měsících terapie v červenci 2015 (Obr. 7, 8) při dávce prednisonu 5 mg/d a azathioprinu 50 mg/den a trvá dosud. V lokální terapii jsme uplatňovali zásady ošetřování chronických ran s častým přispěním protizánětlivého efektu betametazonu (+ gentamicinu) nebo takrolimu v masti. Nález vyžadoval, aby převazy prováděly sestry z domácí péče. Pacientka se přes úspěšnost léčby musela vypořádat s řadou komplikací jak základní diagnózy – snížená mobilita a soběstačnost a výrazné bolesti (nutnost silných opioidů), tak terapie – cushingoidní habitus, otoky dolních končetin (přidáno diuretikum), rozvoj diabetu od 7/2014 (nasazen gliclazid), soor a vulvovaginitida (aplikována lokální antiseptika a anti-



Obr. 7 Nález po 29 měsících terapie, říjen 2015

mykotika), herpes zoster (hospitalizace a terapie valaciclovir p. o.), oboustranná plicní embolie 3/2014 (hospitalizace na interně, warfarinizace), osteoporóza a kompresivní fraktura dvou hrudních

obratlů 6/2014 (podíl nově zjištěné primární hyperparatyreózy, hypovitaminózy D, nasazen bisfosfonát alendrogen), fraktura dvou bederních obratlů 7/2014 (dvouměsíční hospitalizace v LDN).



Obr. 8 Nález po 29 měsících terapie, říjen 2015

DISKUSE

Kazuistika dokumentuje typickou situaci, kdy je pacient s nehojícím se defektem dlouhou dobu léčen jinými specialisty a teprve po opakovaném neúspěchu antibiotické léčby a chirurgické intervence je odeslán k dermatologovi. Jelikož neexistuje specifický diagnostický marker, patří stanovení diagnózy PG, obzvláště jeho méně častých forem, k těm obtížnějším i pro kožního lékaře. Rovněž i my jsme stanovili diagnózu až s odstupem času při druhém konziliárním vyšetření. Na základě charakteru lézí (pvrchové ulcerace), lokalizace na hrudníku, histologie (granulomatózní znaky) a rozvoji pooperačně odpovídalo postižení naší pacientky superficiální granulomatózní formě. Superficiální granulomatózní pyoderma (SGP) je vzácná varianta PG (celosvětově popsáno asi 60 případů). Od ulcerózního PG se liší mírnějším průběhem, nebývá asociováno s dalším onemocněním, nejčastěji postihuje kůži trupu, v histologii jsou popisovány granuloma-

tozni infiltráty, má lepší prognózu a většinou dostáváje místní protizánětlivá léčba. Pokud je potřeba přistoupit k systémové terapii, lékem volby jsou kortikosteroidy. SGP je často zaměněno za ulcerózní variantu PG, v diferenciální diagnostice dále pomýšlíme na mykobakteriální infekci,^(4, 10) kterou jsme také iniciálně zvažovali pro opakovaný nález *Mykobacterium xenopi*. Zároveň byla velmi pravděpodobně přítomna i plicní forma PG, která kožní manifestaci předcházela, resp. vedla k operaci pro podezření na tumor s následným rozvojem kožních defektů. Histologicky ale zjištěn chronický abscedující zánět s fibroproduktivní reakcí a okrsky obrovskobuněčné reakce typu okolo cizích těles.

I pooperačně přetrvával na pravé plíci rtg nález chronického zánětu, k jeho vyhojení došlo začátkem roku 2015, tedy po cca 20 měsících imunopresivní terapie. Nelze vyloučit, že první projevy PG u naší pacientky bylo možno pozorovat dokonce již v r. 2009 po operaci pro adenokarcinom. Doplněním anamnézy jsme zjistili, že už tehdy byla léčena pro „stehové píštěle“. Mohlo se jednat o vznik na podkladě patergie i paraneoplastický projev kolorektálního karcinomu, i když vznik PG u tohoto nádoru byl publikován jen u třech pacientů.⁽¹¹⁾ Stanovení diagnózy komplikovala i nekompletní zdravotnická dokumentace, neboť pacientka byla pro výše uvedené problémy léčena v pěti různých zdravotnických zařízeních.

ZÁVĚR

Pacientka zůstává v pravidelné péči naší a interní ambulance. S ohledem na věk je v dobré fyzické i psychické kondici, sobě-

stačná. Kožní nález je při zavedené terapii (prednison 5 mg/d, azathioprin 50 mg/d) zhojen od července 2015, laboratorní parametry jsou uspokojivé, analgetika z důvodu PG mohla být vysazena. Kazuistika popisuje současný výskyt raritní superficiální granulomatózní a plicní formy PG a poukazuje na často obtížnou diagnostiku PG, závažnost diagnózy, mezioborový význam i socioekonomické aspekty.

Za histopatologické nálezy děkujeme doc. MUDr. Josefu Feitovi, CSc.

Prohlášení: autorky v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů.

Literatura

1. ŠTORK, J., et al. *Dermatovenerologie*. 2. vyd., Praha: Galén, 2013, s. 320–321.
2. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J. *Kožní změny u interních onemocnění*. Praha: Grada Publishing, a. s., 2010, s. 56–58.
3. WOLLINA, U. *Pyoderma gangraenosum – a review*. *Orph J Rare Dis*, 2007, 2, p. 19.
4. BOLOGNIA, J.L., JORIZZO, J.L., RAPINNI, R.P., et al. *Dermatology*. 2nd ed, Mosby Elsevier, 2008, p. 383–387.
5. CETKOVSKÁ, P., BENÁKOVÁ, N. *Autoinflammatory syndromy s kožními projevy*. *Čes-slov Derm*, 2015, 90, s. 144–156.
6. HVIŠČOVÁ, K., PAVELKA, K. *Kožní manifestace revmatoidní artritidy (Kazuistický případ pyoderma gangraenosum)*. *Čes. Revmatol*, 2010, 18, p. 125–131.
7. DUBSKÁ, Z., KODETOVÁ, Z., GKALPAKIOTIS, S., et al. *Klinický případ: Bilaterální ulcerace bérců*. *Čes-slov Derm*, 2014, 89, s. 236–239.
8. MARUŠIAKOVÁ, T., KRCHOVÁ, S. *Úspěšná léčba pyoderma gangraenosum*. *Čes Dermatovenerol*, 2014, 4, s. 49–52.
9. JACKSON, J.M., CALLEN, J.P. *Pyoderma Gangraenosum*. 2016 (cit. 2017-02-20). Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1123821-overview>.
10. PERSING, S.M., LAUB, D., Jr. *Superficial Granulomatous Pyoderma of the Face*, 2012 (cit. 2017-02-20). Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/777564>.
11. FOLEY, C.C., LAING, M. *Paraneoplastic pyoderma gangraenosa successfully treated with minocycline and low-dose steroids*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29, p. 184–185.

MUDr. Irena Šubíková, MUDr. Pavla Schimmerová
e-mail: irenabart@seznam.cz

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Dermatovenerologické oddělení

Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

a získejte jako dárek

Pánský sprchový gel a toaletní vodu YVES ROCHER Nature Homme



v hodnotě 969 Kč

Neváhejte!
Tato nabídka platí
jen do 21. 9. 2017

**Předplatné časopisu
na rok za 399 Kč**

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



**Předplatte si
bezpečně e-mailem**

na e-mailovou schránku
mladafronta@predplatne.cz,
uvedte své **jméno** a **doručovací adresu**.
Do předmětu napište kód **MF CDV0217**.
Předplatit si můžete také **on-line**
na našich stránkách **www.mf.cz**



**Volejte zdarma
800 248 248**

Jednoduše zavolejte své
osobní údaje a informace
o požadovaném
předplatném a periodiku.
Uvedte kód **MF CDV0217**



**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 zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má práva dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnuté údaje jsou 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

Kaposiho sarkom

Kúkolová S.
Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 2, s. 112–117
SOUHRN

V článku je prezentován případ 77letého muže s diseminovanými projevy Kaposiho sarkomu, který u něho vznikl iatrogenně. Vzhledem k tomu, že pacient trpěl p-ANCA vaskulitidou s postižením plic, ledvin a CNS, byl dlouhodobě léčen imunosupresivou. Kaposiho sarkom je vzácný maligní vaskulární nádor mezodermálního původu, vycházející z nádorových buněk krevních cév a kapilár. Na vzniku se podílejí genetické faktory, imunosuprese a infekce herpes virem 8 (HHV8). V počátečních stádiích může diagnostika činit potíže, neboť klinický i histopatologický obraz nebývá na začátku typický, proto je třeba provádět opakovaná dermatohistopatologická vyšetření.

KLÍČOVÁ SLOVA

Kaposiho sarkom • humánní herpes virus 8 • imunosuprese • p-ANCA vaskulitida • diferenciální diagnostika • dermatohistopatologie

SUMMARY
Kukolova, S. Kaposi sarcoma

The article presents the case of a 77-year-old man with symptoms of disseminated iatrogenic Kaposi sarcoma. Whereas the patient suffered from p-ANCA vasculitis with disabilities of lung, kidney and CNS, he was treated with immunosuppressants for a long period of time. Kaposi sarcoma is a rare malignant vascular tumour of mesodermal origin. It is derived from the tumour cells of blood vessels and capillaries. Different genetic factors, immunosuppression and infection by herpes virus 8 are involved on its creation. Diagnosis in the early phases may be a problem. Clinical and histopathological picture is not typical at the beginning, so it is necessary to do repeated dermatohistopathological examination of the skin biopsies.

KEY WORDS

Kaposi sarcoma • human herpes virus 8 • immunosuppression • p-ANCA

vasculitis • differential diagnosis • dermatohistopathology

Kaposiho sarkom (KS, též haemangioma haemorrhagicum multiplex) je multifokální systémové onemocnění projevující se vznikem maligních vaskulárních uzlů v kůži a jiných orgánech. Predominantně postihuje muže. Poprvé byl popsán v roce 1872 vídeňským dermatologem Moritzem Kaposim. Vzniká excesivní proliferací nádorových vřetenovitých buněk endotelové výstelky cév a kapilár. Charakteristickým rysem je tvorba cévních lakun, mezi nimiž jsou lymfoplazmocytární infiltráty a vřetenovité nádorové buňky. Rozsah postižení může být různý, od minimálního mukokutánního až po rozsáhlé multiorgánové postižení kůže, sliznic a orgánů. Krvácení do gastrointestinálního traktu a plic bývá smrtící komplikací.⁽¹⁾

Onemocnění dělíme na čtyři klinické formy. Klasický (idiopatický) typ KS postihuje starší muže nad 50 let z východní Evropy a Středomoří, bývá lokalizován na kůži převážně dolních končetin a má pomalý průběh. Endemický (africký) typ KS se vyskytuje u domorodých obyvatelů Afriky okolo 25–40 let, u dětí může probíhat jako velice agresivní lymfadenopatická forma. Iatrogenní KS vzniká u imunosuprimovaných pacientů zejména po transplantaci a u pacientů s dlouhodobou imunosupresivní léčbou pro autoimunitní onemocnění. U transplantovaných představuje 3,4 % všech neoplazií. Může se objevit za dva měsíce až osm let po zahájení imunosupresivní terapie. Epidemický typ je asociovan s HIV infekcí. Tato forma se vyskytuje u 15 % všech nemocných s AIDS.⁽²⁾

Za hlavní etiopatogenetické agens je považován humánní herpetický virus 8 (HHV-8), který byl detekován u všech forem KS.

Přenáší se slinami, spermatem a krví. Infekce virem předchází vzniku KS o mnoho měsíců.⁽³⁾ Patří mezi DNA onkoviry a působí expresi onkogenu K12. Lze jej detekovat sérologicky pomocí anamnestických IgG protilátek, polymerázovou řetězovou reakcí přímo z kožních lézí biopsií, krve či slin nebo využitím imunohistochemických metod.^(4, 5, 6) Samotná infekce tímto virem však nestačí k rozvoji KS, významnou roli hraje především stav imunitního systému pacienta, zejména stav imundeficitu. U HIV pozitivních pacientů viry působí synergisticky. Rizikovými skupinami jsou HIV pozitivní, transplantovaní, homosexuálové a příjemci mnohočetných transfúzí. Dále byly prokázány asociace s cytomegalovirem, *Herpesvirus Saimiri*, *Mycoplasma penetrans*.^(7, 8) Klinické projevy začínají obvykle tvorbou diskretních světle červených až lividních makul oválného až nepravidelného tvaru, lokalizovaných často symetricky zejména na dolních končetinách. Poté dochází k přechodu do plakového a tumorózního stadia s tvorbou plaků a uzlů, které se vyvyšují nad *niveau* kůže a mohou splývat. Projevy mohou být velké od několika milimetrů do několika centimetrů. Obvykle nesvědí, mohou být palpačně bolestivé. Predilekční oblastí jsou obličej, trup, genitál a končetiny. Z vnitřních orgánů jsou nejčastěji postiženy plíce a gastrointestinální trakt. Klinické stadium je důležité pro rozhodování o léčbě a také nás informuje o prognóze onemocnění (Tab.).⁽⁹⁾

Základem stanovení správné diagnózy je histopatologické vyšetření podezřelých morf. V histopatologickém obraze nacházíme dermální proliferaci malých kapilár, které jsou lemovány vřetenitými buňkami, mezi nimi i extravazátně jsou přítomny erytrocyty, depozita hemoside-

Tab. Klasifikace a „staging“ Kaposiho sarkomu

stadium I	projevy omezené na kůži neboli místně indolentní kožní forma
stadium II	místně agresivní kožní KS s postižením regionálních lymfatických uzlin
stadium III	generalizované postižení kůže a sliznic nebo lymfatických uzlin
stadium IV	viscerální Kaposiho sarkom



rinu v makrofázích, plazmatické buňky a lymfocyty. Přítomnost intracytoplazmatických hyalinních PAS pozitivních globulí vzniklých při degradaci erytrocytů je charakteristickým znakem pro KS. Dalším typickým znakem je tzv. „promotory sign“, který lze popsat jako vsunování původních krevních cév a struktur kožních adnex do novotvořených cév. Proliferaci vřetenitých buněk mezi novotvořenými cévami vznikají poté makroskopicky kompaktnější plaky a uzlíky u nodulárního stadia KS.⁽¹⁰⁾ Diagnózu stanovíme především na základě histopatologického vyšetření vzorku léze, který získáme biopsií z kůže či sliznic nebo exstirpací suspektních lymfatických uzlin. V jízvě po biopsii může dojít k recidivě projevu.⁽¹¹⁾

Diagnostika a histopatologická verifikace zejména časných, ale i pozdějších stadií KS může činit obtíže, proto je potřeba tyto pacienty pečlivě a mnohdy opakovaně vyšetřovat a sledovat. Časná stadia KS mohou být zaměněna za hematomy, léze vzniklé po poštipání hmyzem, idiopatickou trombocytopenickou purpuru, granuloma anulare, verukózní angiomy, angiokeratomy, hemangiomy, nekrotizující vaskulitidu, urticaria pigmentosa a pyogenní granulomy. Z nádorových procesů je třeba odlišit vřetenité sarkomy, fibrosarkomy, leiomyosarkomy, angiosarkomy, dále pak metastázy karcinomu ledvin, leukémie a kožní lymfomy.

Terapie se odvíjí od klinického stadia a rozsahu onemocnění v době stanovení diagnózy. V úvahu přicházejí klasická chirurgická excize solitárních lézí na kůži a sliznicích, kryodestrukce, fotodynamická terapie nebo intralezionální aplikace chemoterapeutik (vinblastin nebo vinkristin). Dále lze lokálně aplikovat alitretinoin 0,1% gel nebo léze ošetřit vysokovýkonným cévním laserem. Radioterapie je vhodná u pacientů s mnohočetnými lézemi KS lokalizovanými na kůži. Dosahuje výborných výsledků s dlouhodobým přežitím. Lze ji použít i k ozařování ložisek v oblasti orofaryngu a v rektu. Systémová chemoterapie je vhodná u pacientů s rozsáhlejšími multiorgánovými projevy onemocnění a spadá do rukou onkologů. Systémová terapie je indikována u pokročilých, agresivních, vnitřní orgány napadajících forem. Jedná se o terapii paliativní, ale může navodit dlouhodobou remisi onemocnění. V léčbě se využívají cytostatika (doxorubicin, daunorubicin, paklitaxel, bleomycin, vinblastin), interferony (modifikátory imunitní odpovědi navozují dlouhodobou remisi), u HIV pozitivních osob pak vysoce aktivní kombinovaná antiretrovirová terapie (cART). V případě asociace s imunode-

ficitem může léčba jeho příčiny či vysazení imunosupresiv, zpomalit nebo i zastavit progresi onemocnění.^(12, 13)

Prognóza pacientů s izolovanými lézemi je příznivá, může dojít k remisi onemocnění. Naopak u mnohočetných projevů s viscerálním postižením je prognóza mnohonásobně horší. Průměrné přežití je podle literárních údajů od 10 do 15 let. KS je považován za nevléčitelné onemocnění, ale může být řadu let úspěšně paliativně léčen.^(14, 15)

POPIS PŘÍPADU

V srpnu 2015 byl na našem oddělení vyšetřen 77letý muž pro herpes zoster thoracis. Vzhledem k rozsahu onemocnění a věku pacienta byl léčen intravenózně aplikovaným acyklovirem. Pacient byl současně v péči Interní gastroenterologické kliniky a Kliniky plicní a tuberkulózy Fakultní nemocnice Brno pro p-ANCA vaskulitidu s postižením plic, ledvin a CNS od srpna roku 2014. Z rodinné anamnézy bylo významné, že první syn zemřel ve 49 letech na infarkt myokardu a synovec zemřel na selhání ledvin v mládí, po neúspěšné transplantaci.

Z osobní anamnézy vyplynulo, že se jedná o polymorbidního jedince, který byl dlouhodobě imunosupresivně léčen pro základní diagnózu p-ANCA vaskulitidy. Od září 2014 užíval prednison v dávce 15–30 mg

denně a od dubna 2015 byl do medikace přidán azathioprin v dávce 150–200 mg denně. V rámci tohoto onemocnění pacient trpěl postižením plic, které se manifestovalo těžkou plicní hypertenzí, emfyzémem, fluidotoraxem, hemoptýzou a dilatací vena cava. Prodělal septický stav po klebsiellové pneumonii. Vaskulitida a následná celková terapie měly také vliv na poškození ledvin, objevila se chronická renální insuficience kombinované etiologie, mikroskopická hematurie, proteinurie a nefrolitiáza, normocytární anémie chronické a poztrátové etiologie, sekundární hyperurikémie a hyperparatyreóza při chronické renální insuficienci. Došlo ke stenóze levé renální tepny ze 70 %, kvůli které byla následně provedena perkutánní transluminální angioplastika. Dále byl nemocný dlouhodobě léčen pro arteriální hypertenzi a supraventrikulární arytmiie. V roce 2012 prodělal tranzitorní ischemickou ataku. V anamnéze se objevila také porucha vědomí pravděpodobně na podkladě postižení CNS při vaskulitidě. Vlivem kortikoterapie došlo k poruše glukózové tolerance, také u něj byla diagnostikována polyneuropatie dolních končetin, byl rovněž sledován pro jaterní steatózu, divertikulózu tlustého střeva, hemoroidy a benigní hyperplazii prostaty. Pacient trpěl i chondrózou a herniemi plotének v oblasti L2–3 a těžkou foraminostenózou L5 třetího stupně.



Obř. 1 Lividně červené infiltrované noduly na dorzální ploše levé dolní končetiny


Obr. 2 Detail projevu na dorzální straně levé dolní končetiny

Obr. 3 Lividní noduly a plaky v oblasti kolene levé dolní končetiny

Jednalo se o starobního důchodce, který dříve pracoval jako obsluha čerpací stanice. Byl nekuřák, alkohol pil jen příležitostně.

Laboratorně byla prokazována trvalá pozitivita antinukleárních protilátek ANA, pozitivita autoprotilátek proti jednovláčkové DNA anti-ssDNA, dvojitěvláčkové DNA anti-dsDNA a negativita protilátek proti bazální membráně glomerulů GBM. Od října 2014 již byla patrná negativita protilátek proti cytoplazmě neutrofilů ANCA protilátek. Dále užíval furosemid, směs esenciálních aminokyselin, kalcitriol, nitrendipin, bisoprolol-fumarát, moxonidin, teofylin, tamsulosin hydrochloridum, omeprazol a kotrimoxazol. Alergie nebyla dosud prokázána. V červnu roku 2015 prodělal septický stav po dřevěném útlumu po azathioprinu a alopurinolu s nutností podávání růstových faktorů. Azathioprin byl poté vysazen. V srpnu 2015 se u pacienta také začaly objevovat drobné lividní makuly petechiálního vzhledu v distální třetině levého bérce. Klinický obraz se v této době jevil jako lokalizovaná kožní forma vaskulitidy při základním onemocnění p-ANCA vaskulitidy. Po zavedení lokálních kortikoidů, antihistaminik a kombinovaného preparátu rutosidu s kyselinou askorbovou nebyl patrný terapeutický efekt. Během následujících dvou měsíců se klinický obraz změnil, v distálních třetinách obou bérců se nově vytvořily tužší lividní mnohočetné papuly velikosti 2–4 mm v celkovém počtu 15–20 morf. V této době již byla brána do úvahy diagnóza KS a byla provedena první probatorní excize. V histopatologickém obraze byla popsána akrodermatitida při venózní stáze, známky vaskulitidy nebyly zjištěny. Pacient přicházel na klinické kontroly velmi nepravidelně a byl v péči i ostatních odborných ambulancí. Do tří měsíců došlo k progresi exantému do oblasti stehen (Obr. 1, 2, 3) a tvorbě nových šedolividních, ostře ohraničených oválných plaků a uzlů na prepučiu a glans penis (Obr. 4), proto bylo indikováno druhé bioptické vyšetření kůže na našem oddělení a na urologii. Postižení ostatních sliznic ani lymfadenopatie nebyly pozorovány.

V histopatologickém obraze v březnu 2016 byla popsána centrálně rozšířená epidermis, s lehkou hyperkeratózou, intradermálně byla přítomna hluboko zasahující nodulárně uspořádaná léze (Obr. 5), která je tvořena větvenitými buňkami s protáhlými uniformními jádry, zastíženy byly ojediněle mitotické figury. Léze je s četnými drobnými lumen cév, které byly částečně vyplněné erytrocyty, v okolí byla patrná extravazace erytrocytů, větší množství he-



Obr. 4 Plaky na sliznici genitálu

mosiderinu a smíšená zánětlivá celulizace (Obr. 6). Přítomen byl diagnostický znak „promontory sing“ (Obr. 7), kdy se novotvořené nádorové cévy vyklenují do cév původních. Speciální barvení: PAS - zcela ojediněle intracytoplazmaticky zastiženy PAS + globule. Barvení Pearls: globule FE +. Imunohistochemie: CD 31+ CD34+, Ki67 nízké 2-5 %. Imunohistochemické vyšetření (Biopstická laboratoř s. r. o., Plzeň) HHV-8 pozitivní. Diagnóza byla potvrzena: nález koreluje s dg. Kaposiho sarkomu ve stadiu plaků.

Přímá imunofluorescence kůže prokázala nález imunoglobulinů IgA, IgG a fibrinu ve stěnách cév a připouštěla diagnózu vaskulitidy či granulomatózního zánětu.

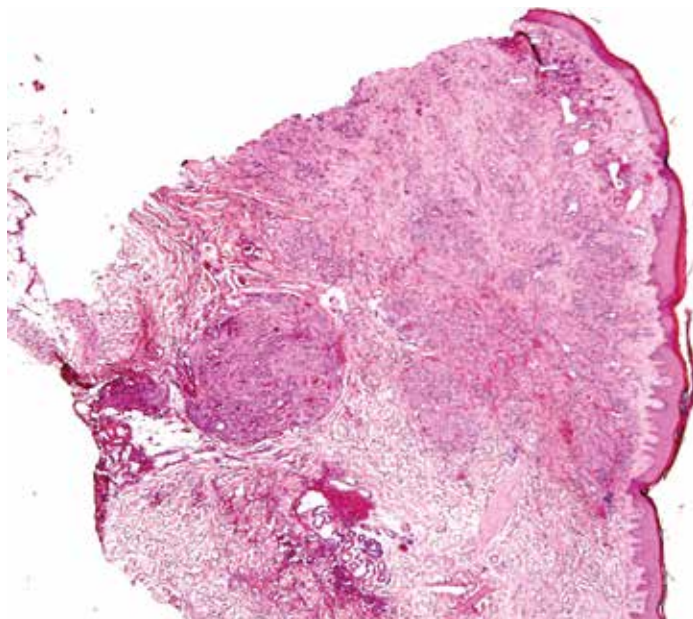
Základní biochemické a hematologické laboratorní parametry vykazovaly normální či hraniční hodnoty. Vyšetření autoprotilátek p, c-ANCA bylo negativní, anti ds-DNA, anti ss-DNA bylo negativní, anti DNP negativní, anti PR3 a anti MPO negativní. Vyšetření protilátek proti viru HIV 1,2 bylo taktéž negativní. Zobrazovací vyšetřo-

vacími metodami rtg hrudníku, CT, HRCT byly zjištěny infiltrace ve středním a dolním plicním poli vlevo a fluidotorax vpravo a zesílení intersticia pravděpodobně při edému plic.

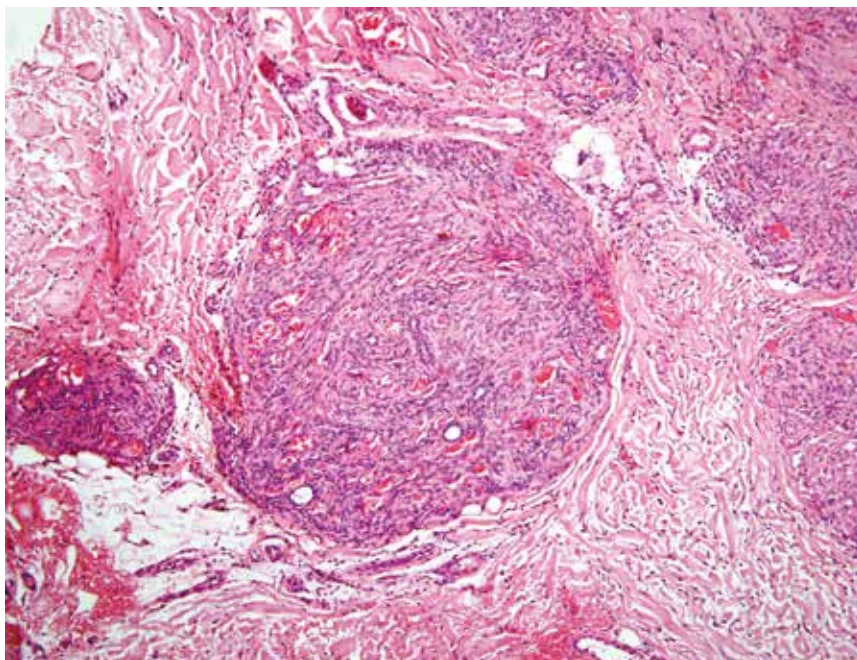
Pacient byl předán do péče onkologů a jako vhodná léčba byla navržena radioterapie postižených oblastí kůže a sliznic měkkým zářením. Měly být aplikovány jednotlivé dávky záření (8-12 Gy) jednou týdně po dobu 6-8 týdnů. Systémová chemoterapie a imunomodulační terapie interferonem byly onkologem označeny jako nevhodné vzhledem ke komorbiditám pacienta, zejména k diagnóze p-ANCA vaskulitidy. Pacient však před nástupem na léčbu zemřel.

DISKUSE

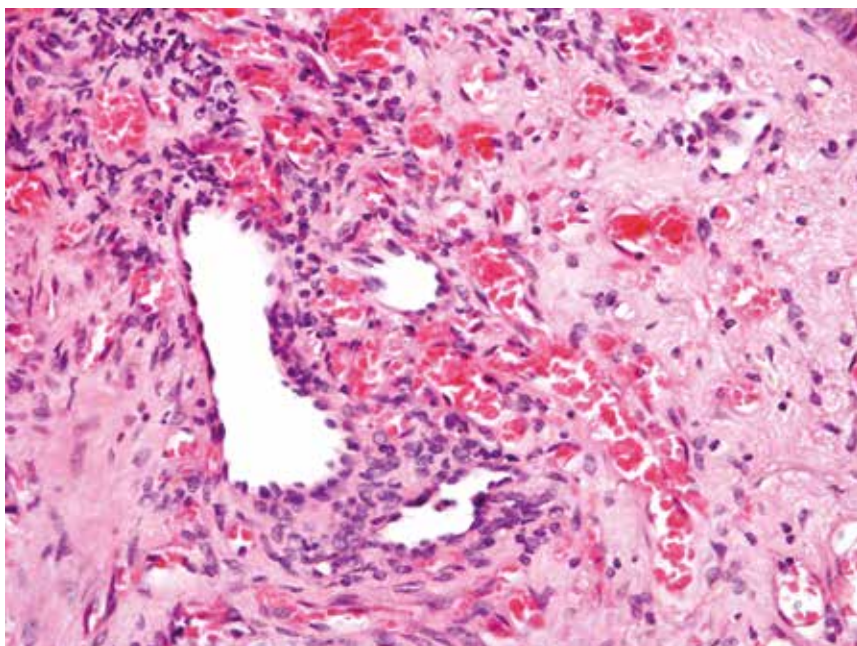
Kaposiho sarkom je onemocnění, které postihuje kůži a viscerální orgány a týká se také jedinců na dlouhodobé imunosupresivní terapii. Je prokázáno, že na vzniku onemocnění se podílí významnou měrou infekce humánním herpetickým virem 8 v kombinaci s imunodeficitem pacienta. U námi sledovaného pacienta byl imunodeficit navozen v souvislosti s imunosupresivní léčbou základního autoimunitního onemocnění p-ANCA vaskulitidy. Diferenciální diagnostika KS je velmi široká a vzhledem k tomu, že histologický závěr je pro nás klíčový, je potřeba patologovi poskytnout maximum informací o průběhu onemocnění a stavu pacienta. Případ



Obr. 5 Rozšířená epidermis, lehká hyperkeratóza, intradermálně přítomna hluboko zasahující nodulárně uspořádaná léze



Obr. 6 Počínající nodularita ve spodně tumoru, léze tvořená vřetenitými buňkami s protáhlými uniformními jádry, četná drobná lumina, která jsou vyplněna erytrocyty, v okolí extravazace erytrocytů.



Obr. 7 „Promontory sing“ – novotvořené nádorové cévy se vyklenují do cév původních

poukazuje také na často obtížnou diagnostiku v počátečních stádiích nemoci, kdy ani histologický obraz nebývá zcela typický a v prvním biotickém vyšetření kůže může být diagnóza nejednoznačná. Při podezření na toto onemocnění je mnohdy nutné provedení vícečetných biopsií nejlépe z kompaktních tumorózních uzlů.

Časně stanovení diagnózy a adekvátní terapie má zásadní vliv na budoucí prognózu pacienta a na naději na kompletní remisi KS. U Kaposiho sarkomu asociovaného s imunosupresivní léčbou je velmi dobrá prognóza tam, kde lze snížit až vysadit imunosupresi bez ohrožení pacienta recidivou původní choroby, která byla důvo-

dem k imunosupresi. U námi sledovaného nemocného toto nebylo možné, vzhledem k výraznému postižení ledvin a plic následkem autoimunitního onemocnění. Návrh terapie proto představoval nelehkou otázku. Nedílnou součástí správné a včasné diagnózy KS je pečlivé opakované klinické sledování imunosuprimovaných pacientů a dobrá mezioborová spolupráce.⁽¹⁶⁾ Je patrné, že KS imunosuprimovaných jedinců se svým mukokutánním a viscerálním rozsahem blíží projevům KS u pacientů HIV pozitivních.

Ve světové literatuře jsou popsány pouze dva případy výskytu koincidence Kaposiho sarkomu u imunosuprimovaných pacientů s vaskulitidou. V prvním je popisován případ 50leté ženy po transplantaci ledvin pro vaskulitidu, u které se po osmnácti měsících imunosupresivní terapie vyskytl Kaposiho sarkom.⁽¹⁷⁾ Ve druhém případě se jednalo o 72letou ženu s mikroskopickou polyangiitidou plic a ledvin, na hemodialýze a imunosupresivní terapii. Pět měsíců po zahájení terapie se objevily léze Kaposiho sarkomu na dolních končetinách.⁽¹⁸⁾ U obou pacientek byla prokázána pozitivita herpes viru 8. U námi prezentovaného případu trvala imunosupresivní terapie jedenáct měsíců do objevení se prvních projevů Kaposiho sarkomu. U všech případů bylo vzhledem k výskytu tohoto nádoru nutné snížit dávku imunosupresivních léků, což následně zhoršilo základní onemocnění.

ZÁVĚR

Na případu našeho nemocného jsme chtěli poukázat na to, že imunosuprimovaní pacienti jsou vysoce riziková jedinci z hlediska vzniku nádorového onemocnění kůže. Současný výskyt Kaposiho sarkomu v generalizovaném stádiu a autoimunitního onemocnění značně omezuje terapeutické možnosti a návrh terapie zůstává složitou otázkou. Metodou volby zůstávají lokální léčebné postupy jako radioterapie a chirurgická léčba.

- anti-DNP – protilátky proti desoxyribonukleoproteinu
- anti-dsDNA – dvojlátková DNA
- anti-MPO – protilátky proti myeloperoxidáze
- anti-PR3 – protilátky proti proteináze
- anti-ssDNA – jednovláčková DNA
- GBM – protilátky proti bazální membráně glomerulů GBM
- p-ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů
- PAS – periodic acid schiff – reakce důkazu polysacharidů
- Pearls – barvení na důkaz železa

Poděkování MUDr. Jitce Kyclové z Ústavu patologie Fakultní nemocnice Brno za poskytnutí histopatologických nálezů.

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

Literatura

- SCHWARTZ, RA., MICALI, G., NASCA, MR., et al.** *Kaposi's sarcoma: a continuing conundrum.* J Am Acad Dermatol, 2008, 59, p. 179–206; quiz 207–208.
- FATAHZADEH, M., SCHWARTZ, RA.** *Oral Kaposi's sarcoma: a review and update.* Int J Dermatol, 2013, 52, p. 666–672. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05758.x.
- GHIgliOTTI, G., Di ZENZO, G., COZZANI, E., et al.** *Paraneoplastic Autoimmune Multi-organ Syndrome: Association with Retroperitoneal Kaposi's sarcoma.* Acta Dermato-Venerologica, 2016, 96, p. 261–262.
- HOUB, M.** *Důležité klinické aspekty herpetických infekcí vyvolaných virem herpes simplex a varicella zoster.* Česká dermatovenerologie, 2012, 2, s. 96–101.
- DITTMER, DP., KROWN, SE.** *Targeted therapy for Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus.* Curr Opin Oncol, 2007, 19, p. 452–457.
- RUOCCO, E., VALENZANO, F., BRUNETTI, G., et al.** *Monolesional Kaposi sarcoma at the site of slow healing herpes zoster in an HIV+ patient: immunocompromised district in an immunocompromised patient.* Am J Dermatopathol, 2013, 35, p. 139–142. doi: 10.1097/DAD.0b013e3182a67d74.
- RADY, PL., HODAK, E., YEN, A., et al.** *Detection of human herpesvirus-8 DNA in Kaposi's sarcomas from iatrogenically immunosuppressed patients.* J Am Acad Dermatol, 1998, 38, p. 429–437. doi: 10.1016/S0190-9622(98)70501-8.
- VAŇOUSOVÁ, D., JILICH, D., MACHALA, L., et al.** *Úskalí diagnostiky Kaposiho sarkomu sdruženého s HIV infekcí.* Klin Onkol, 2010, 23, p. 285–292.
- GASCON, P., SCHWARZ, RA.** *Kaposi's sarcoma. New treatment modalities.* Dermatol Clin, 2000, 18, p. 169–175.
- VORLÍČEK, J., SLAVÍK, M.** *Kaposiho sarkom po sto dvaceti letech.* Klin Onkol, 1991, 4, s. 75–83.
- KENNEDY, LJ., CATALDO, VD.** *Kaposi's sarcoma of the oral cavity.* NEJM, 2017, 376, p. 1268.
- DEZUBE, BJ.** *AIDS-related Kaposi's sarcoma: the role of local therapy for a systemic disease.* Arch Dermatol, 2000, 136, s. 1554–1556.
- RAMÍREZ, K., ZAVALA, J., MORÁN, D., et al.** *Classic Kaposi's sarcoma – complete response to radiation therapy: a case report.* J Med Case Rep, 2016, 10, p. 322.
- NAGY, S., GYULAI, R., KEMENY, L., SZENOHRADESKY, P., DOBOZY, A.** *Classic Kaposi's sarcoma – complete response to radiation therapy: a case report.* Transplantation, 2000, 27, 69, p. 2230–2231.
- CURTISS, P., STRAZZULLA, LC., FRIEDMAN-KIEN, AE.** *An Update on Kaposi's Sarcoma: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment.* Dermatol Ther (Heidelb), 2016, 6, p. 465–470.
- SAXENA, A., NETCHIPOROUK, E., AL-RAJAIBI, R., et al.** *Iatrogenic Kaposi's sarcoma after immunosuppressive treatment for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's).* JAAD Case Rep, 2015, 1, p. 71–73. doi: 10.1016/j.jdc.2014.12.002. eCollection 2015 Marz.
- BOUATTAR, T., KAZMOUHI, L., ALHAMANY, Z., BEQQAL, K.** *Kaposi's sarcoma following immunosuppressive therapy for vasculitis.* Saudi J Kidney Dis Transplant, 2011, 22, p. 319–323.
- FATMA, LB., RAIS, L., MEBAZZA, A., AZZOUZ, H.** *Kaposi's sarcoma with HHV8 infection and ANCA-associated vasculitis in a hemodialysis patient.* Saudi J Kidney Dis Transplant, 2013, 24, p. 1199–1202.

MUDr. Stanislava Kúkolová
e-mail: kukolova.stanislava@fnbrno.cz

Fakultní nemocnice Brno, Dermatovenerologické oddělení

MEDICAL TV

Unikátní TV projekt s odborným zpravodajstvím o zdravotnictví



Rozhovory s lékaři, farmaceuty, vědci, odborníky, zdravotníky



Diskuse s významnými autory zdravotnických publikací



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

www.medical-tv.cz

Moderuje Karel Novotný, MBA,
a MUDr. Michaela Lízlerová



MEDICAL SERVICES



mf
MILK POINT

SLEDUJTE AKTUÁLNÍ ROZHOVORY:



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



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



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

Natočte s námi odborný rozhovor!



**Cílíme na vlastní databáze
tisíců lékařů, farmaceutů a specialistů**



Dostaneme Vaše téma mezi odbornou veřejnost



Kontaktujte nás: medical-tv@mf.cz



Interdisciplinární dermatologie. Kontroverze v dermatologii – Novinky v diagnostice a terapii

19. května 2017

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 2, s. 120–126

První dermatovenerologická konference věnovaná kontroverzím v našem oboru byla uspořádána Dermatovenerologickou klinikou 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce pod záštitou České akademie dermatovenerologie. Během odpoledne bylo předneseno jedenáct odborných sdělení, která se věnovala problematice pediatrické dermatologie (kongenitální névus, vrozené infekce, infekce v graviditě), ve druhé části tématům asociovaných onemocnění a biologické léčbě, včetně nového biologika ixekizumabu. Konference se konala v posluchárně Gynekologicko-porodnické kliniky Nemocnice Na Bulovce a zúčastnilo se jí 95 kolegů. Během konference bylo naplánováno předání Ceny prof. Novotného za nejlepší publikaci mladého dermatologa na téma psoriázy MUDr. Kateřiny Jůzlové, Ph.D., která se však na poslední chvíli musela ze zdravotních důvodů omluvit. Přesto je i její abstrakt zahrnut v následujícím přehledu. Konference probíhala v přátelské atmosféře a byla zakončena neformální společnou večeří v Pivovaru U Bulovky. Za podporu děkuji firmám Eli Lilly (generální partner konference), Janssen Cilag (partner konference) a Convatec (vystavovatel). Účastníci hodnotili program velmi pozitivně, proto uvažujeme o pokračování i v dalších letech.

Jana Hercogová

KONGENITÁLNÍ PIGMENTOVÝ NĚVUS A RIZIKO VZNIKU MELANOMU

MUDr. Veronika KřížkováUniverzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta
a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

Kongenitální pigmentový névus (syn. kongenitální melanocytární névus, CMN) je benigní melanocytární hamartom, obvykle přítomný již při narození dítěte. Vzniká v důsledku poruchy vývoje melanoblastů neurální lišty mezi 10. týdnem až 6. měsícem gravidity. Klinicky se jedná o hnědý plak, obvykle měkké konzistence, rostoucí s věkem dítěte. Nejčastěji používaná klasifikace CMN je podle velikosti v dospělosti a rozděluje CMN na malé (< 1,5 cm), středně velké (1,5–20 cm), velké (20–40 cm) a gigantické (> 40 cm). Riziko vzniku melanomu je u malých a středně velkých CMN celoživotně pod 1 % a maligní melanom prakticky nikdy nevzniká před pubertou. V případě velkých a gigantických CMN se toto riziko zvyšuje na 5 % a nejvyšší procento vzniku melanomu je v první dekádě života. Přednáška se snaží najít vhodný konsenzus léčby CMN a podtrhuje důležitost mezioborové spolupráce v případě chirurgického řešení CMN.

KONGENITÁLNÍ NĚVUS Z POHLEDU PLASTICKÉHO CHIRURGA

MUDr. Aneta KrajcováUniverzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta
a Nemocnice Na Bulovce, Klinika plastické chirurgie

INFEKCE KŮŽE A TERAPIE V GRAVIDITĚ

MUDr. Filip RobUniverzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta
a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

V průběhu gravidity se mohou u žen objevit jakékoliv kožní infekce. Ačkoliv většina z nich má standardní průběh, je potřeba myslet na specifické infekce, které mohou mít negativní vliv na průběh gravidity či samotný plod. Infekce může negativně ovlivnit plod přímo svým přestupem přes placentární bariéru, ale i těžký průběh infekce u matky může nepřímo plod ohrozit. Samotný průběh infekce se může zásadně lišit podle imunitní odpovědi matky a období gestace, ve kterém k infekci dojde. Vzhledem k nutnosti navození imunologické tolerance na otcovské antigeny plodu dochází u žen ke snížení buněčné imunitní



MUDr. Filip Rob

odpovědi, při zachování humorální buněčné odpovědi. Díky tomu jsou ženy v graviditě více vnímavé k intracelulárním patogenům (víry, intracelulární bakterie, paraziti).

Primoinfekci varicella zoster virem je vhodné předcházet aktivní imunizací již před plánováním gravidity, neboť varicella u gravidní ženy může mít těžší průběh a závažně ohrozit jak matku, tak i plod. V případě reaktivace infekce a vzniku pásového oparu u gravidní ženy probíhá léčba podle standardních postupů a plod bývá ohrožen výjimečně. Další z virových onemocnění, genitální bradavice, mohou v graviditě rychle růst a mívají fragilnější charakter, který je způsoben zvýšenou vaskularizací v oblasti genitálu. První terapeutickou volbou v průběhu těhotenství by měla být kryolizace či laserové odstranění, neboť ostatní lokální preparáty nejsou indikovány k léčbě v graviditě, nebo jsou dokonce přísně kontraindikovány (podofylin). Podle současného stavu poznání nemají časná stadia lymeské boreliózy nejspíše vliv na průběh gravidity ani plod. Vzhledem ke kontraindikaci doxycyklinu v graviditě je první volbou amoxicilin, v případě prvního trimestru může být zvážena intravenózní terapie krystalickým penicilinem.

Při terapii kožních infekcí v graviditě je nutno mít vždy na paměti, že doporučení léčby se často opírají o studie provedené na zvířatech, kazuistiky či v lepším případě série případů. Přesto je důležité volit nejen bezpečnou, ale také dostatečně efektivní terapii. V případě lokální dermatologické terapie by měla být antibiotikem první volby kyselina fusidová a antimykotikem první volby klotrimazol.

ZAJIŠŤOVACÍ TERAPIE SYFILIS V GRAVIDITĚ - PROČ LÉČÍME?

MUDr. Hana Zákoucká

Národní referenční laboratoř, Praha

VROZENÉ INFEKCE S KOŽNÍMI PROJEVY U NOVOROZENCŮ

MUDr. Dita Smíšková

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta
a Nemocnice Na Bulovce, Klinika infekčních nemocí

Kožní projevy vrozených infekcí. U vrozených infekcí se kožní projevy málokdy vyskytují izolovaně, jsou obvykle součástí dalšího komplexu příznaků. Častěji se podílejí virové infekce, bakteriální a mykotické vrozené infekce jsou vzácné. Kromě CMV a HSV2 jsou vrozené infekce vždy následkem primoinfekce matky (i asymptomatické). Kožní projevy jsou buď následkem lokální invaze viru do kůže nebo poškození jiných orgánů, ev. trombocytopenie. K nejčastějším agens, která překonávají placentární bariéru a mohou poškodit vývoj plodu, patří herpetické víry (CMV, VZV, HSV1 a HSV2), virus zarděnek, Parvovirus B19, Zika virus, méně často enteroviry a virus spalniček. Z bakteriálních agens pak *Listeria monocytogenes* a *Treponema pallidum*, případně prvok *Toxoplasma gondii*.

CMV. Incidence kongenitální CMV se odhaduje na 0,3-2,2 %, ale symptomatickou infekci má v době porodu asi 10 % novorozenců. Virus primárně postihuje retikuloendotelový systém a CNS (hepatosplenomegalie, mikrocefalie, kalcifikace CNS). Časté je postižení sluchu, psychomotorická retardace a trombocytopenie. Kůže není místem replikace viru. Na kůži jsou často petechie (trombocytopenie přetrvává až jeden rok), ikterus a projevy dermální erytropoezy - blueberry muffins. Jsou to okrouhlé, dobře ohraničené léze, 2-8 mm, obvykle na hlavě, krku a trupu, méně na končetinách. Resorbují se do 3-6 týdnů po porodu. Pro diagnostiku viru se využívá kvantitativní PCR v moči a krvi, virus je přítomen ve slinách, sekretech z dýchacích cest a likvoru. Zároveň jsou výrazně pozitivní CMV specifické IgM protilátky. K léčbě se využívají k antivirotika - valgancyclovir, gancyclovir.



MUDr. Hana Zákoucká



VZV – kongenitální infekce. Téměř 90 % žen ve fertilním věku má proti tomuto viru anamnestické protilátky, varicelou onemocní odhadem 10 žen/10 000 těhotenství. Virus je schopen vyvolat tzv. fetální varicelový syndrom, nicméně riziko je relativně nízké, nejvyšší ve 13.–20. týdnu gravidity (cca 2 %). Do 13. týdne je to cca 0,4 % a ve druhé polovině gravidity je výskyt ojedinělý. Typickými kožními projevy jsou jizevnaté kožní léze s distribucí podle dermatomů, často s hypoplazií podkoží. Závažné bývá postižení nervového systému, novorozenci mohou mít hypoplazii končetin, nízkou porodní hmotnost, ev. chorioretinitidu. Vrozenou infekci tímto virem lze prokázat pomocí PCR z amniotické tekutiny, nicméně přítomnost viru nemusí znamenat poškození plodu. Jako prevence tohoto syndromu je ideální prekoncepční vyšetření a případná vakcinace sérologicky negativních žen. V graviditě je již vakcína kontraindikovaná. Dojde-li ke kontaktu sérologicky negativní těhotné ženy s VZV, je doporučována postexpoziční profylaxe specifickým imunoglobulinem (VZIG).

VZV – neonatální infekce. V případě, že matka prodělává akutní infekci pět dní před až dva dny po porodu, hrozí riziko těžké neonatální infekce, neboť novorozenec nemá žádné protilátky proti tomuto viru. Nákaza se projeví cca 9–15 dní po výsevu matky. Na kůži jsou buď typické varicelové číré vezikuly, nebo hemoragické až nekrotické léze. Závažné jsou mimokožní projevy, generalizované orgánové postižení (pneumonitidy, postižení CNS). Snahou je proto oddálení porodu na více než pět dní od výsevu matky, aby došlo k produkci mateřských protilátek, které plod získá ještě *in utero*. Po porodu jsou ihned podávány VZIG a antivirotika.

HSV – neonatální infekce. Viry HSV 1 a HSV2 jsou problematické zejména perinatálně. Kongenitální infekce jsou vzácné a připomínají kongenitální varicelový syndrom. K perinatální infekci dojde při akutním výsevu oparu u matky v době porodu. Infekce novorozence může být lokalizovaná na kůži, oči, ústa (SEM disease – cca 40 %), případně diseminovaná, včetně postižení CNS.

Virus zarděnek. Rubeola je obvykle nekomplikovanou virovou infekcí dětského věku, v ČR je nyní příznivá epidemiologická situace. Očkování probíhá od roku 1982 (dívky ve 12 letech), od roku 1995 plošné, dvěma dávkami od 15 měsíců věku. Podobnou vakcinační strategii má většina evropských zemí. Vrozený zarděnkový syndrom je u nás v posledních letech raritní, byl popsán pouze u dvou novorozenců neočkovaných matek vietnamské národnosti. Nicméně virus je extrémně teratogenní. Riziko potratu nebo malformací plodu je při nákaze do 12. týdne gravidity 85 %, poté rychle klesá a po 18. týdnu je prakticky nulové. K typickým projevům vrozeného zarděnkového syndromu patří katarakta, mikroftalmie, senzineurální hluchota, otevřená Botolova dužej, hypoplazie a. pulmonalis, mikrocefalie, PMR, nízká porodní váha, trombocytopenie, hepatosplenomegalie, extramedulární hematopoéza – blueberry muffins.

Listeria monocytogenes. Zástupcem bakteriálních infekcí je vrozená listerióza. *Listeria monocytogenes* je rozšířená bakterie, kolonizující hlavně potraviny (mléčné, masné a rybí výrobky). Je rizikem zejména pro imunokompromitované pacienty, ale i pro gravidní ženy a novorozence. Nákaza matky nemusí mít závažné klinické projevy, ale při bakteriémii dochází k infekci plodu a plodových obalů. U novorozence jsou příznaky časně sepsy, buď v době porodu, nebo do několika hodin po něm. Klinický obraz se neliší od jiných novorozeneckých sepsí. Vzácným projevem je granulomatosis infantiseptica, generalizované mikroabscesy na kůži a vnitřních orgánech (játra, slezina, plíce, CNS). Tato forma má vysokou mortalitu. Diagnostika je prováděna kultivačně, ev. pomocí PCR. Antibiotikem volby je ampicilin.

Závěr. Včasná diagnostika a správná terapie infekčního onemocnění může v některých případech zlepšit prognózu novorozence s kongenitální infekcí. V řadě případů jsou k dispozici účinná preventivní opatření.

ČEVNÍ MALFORMACE Z POHLEDU DĚTSKÉHO DERMATOLOGA

MUDr. Anna Jiráková, Ph.D., MUDr. Darina Zelenková
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta
a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

Cévní malformace patří do skupiny cévních anomálií. Je to skupina onemocnění, pro kterou dlouho chyběly správná klasifikace a terminologie. Až v roce 1982 Mulliken a Glowacký revolučně zavedli do klasifikace těchto dysplazií histopatologii a proliferaci. V současné době platí klasifikace přijatá Mezinárodním sdružením pro studium vaskulárních anomálií v roce 1996. Toto rozdělení bylo stanoveno podle vlastností endoteliálních buněk, klinického projevu, průběhu a histopatologických charakteristik. Rozděluje cévní anomálie do dvou skupin: cévních nádorů (např. infantilní hemangiomy) a cévních malformací. Cévní malformace se dále dělí na vysokoprůtokové malformace, které jsou ve většině případů arteriovenózního charakteru, nízkoprůtokové, které mohou být ještě rozděleny na kapilární, venózní a lymfatické, a malformace smíšeného charakteru.

Cévní malformace jsou vrozeným postižením a většinou jsou rozeznatelné již při narození nebo krátce po něm, ale řada z nich se může manifestovat až v dospělosti, nejčastěji ve třetí a čtvrté dekádě. Nejčastějšími kapilárními malformacemi jsou naevus



Účastníci konference



simplex (lososí skvrna), který u většiny pacientů spontánně vymizí do konce 1. anebo 2. roku života, a naevus flammeus (oheň). Naevus flammeus nemizí v průběhu života. U pacientů s naevus flammeus může být přítomna hypertrofie měkkých tkání a kostí a vždy je nutno zvážit, jestli nejsou přítomny příznaky jiné cévní anomálie. Zlatým standardem v terapii těchto malformací je terapie vysokovýkonným cévním laserem.

Venózní malformace jsou vždy přítomny už při narození, ale mohou být řadu let němé. Mohou se vyskytovat na kůži, na sliznicích, v oblasti svalů a také kostí. Potíže závisí na lokalitě a rozsahu projevů. Mohou utiskovat okolní struktury a způsobovat vznik deformací. Pokud jsou přítomny v gastrointestinálním traktu, játrech nebo v dýchacích cestách, mohou způsobovat špatně kontrolovatelné krvácení.

Lymfatické malformace mohou mít různé podoby, od mikrocystických (lymfangiomy) až po makrocystické (cystické hygromy). Jsou benigní, ale nemají tendenci k regresi. Mohou být různé velikosti, často jsou přítomny v oblasti obličeje, krku, trupu a končetin, kde způsobují deformace.

Arteriovenózní malformace mohou působit různé potíže od narušeného metabolismu okolních tkání kůže až po příznaky srdečního selhávání. V důsledku většího traumatu anebo hormonálních změn mohou rychle progredovat. Existují syndromy, které jsou spojené s cévními malformacemi. Jsou to např. Sturge-Weber syndrom, cutis marmorata teleangiectatica congenita, Klippel-Trénaunay syndrom a Osler-Weber-Rendu syndrom.

MOŽNOSTI FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY INFANTILNÍCH HEMANGIOMŮ PEDIATREM

MUDr. Ivan Peychl

Nemocnice Na Bulovce, Pediatrické oddělení

Infantilní hemangiom je benigní cévní tumor, který se typicky objevuje na kůži v prvních týdnech po narození a prochází fází rychlého růstu v prvních pěti měsících života, fází pomalejšího růstu do devíti měsíců, stacionární fází kolem jednoho roku věku a pak fází involuce, která je obvykle ukončena asi do pěti let. Pokud není léčen, zanechává infantilní hemangiom v 70 % případů významné reziduum. Asi 80 % hemangiomů nevyžaduje léčbu, a to pokud růst tumoru nezpůsobuje žádná funkční omezení a má malý kosmetický význam. Naopak asi 10–20 % infantilních hemangiomů může podle lokalizace narušovat některé významné funkce (visus, sluch, dýchání nebo funkci mléčných žláz) anebo mít významný kosmetický dopad. V těchto případech je indikována léčba. V minulosti byly prováděny neúspěšné pokusy léčit tyto velké či nepříznivě lokalizované infantilní hemangiomy celkově (cytostatiky, kortikoidy) nebo lokálně (operačně, kortikoidy, laserem). Od roku 2008 je k dispozici účinná léčba celkově podávaným propranololem. Nejčastěji je používána cílová dávka 2 mg/kg/den, rozdělená do 2–3 dávek. Účinnost byla prokázána řadou studií prováděných celkem již na tisících pacientů. Po léčbě zůstává významné reziduum jen u 5 % pacientů. K rizikům, kterým je třeba předejít, patří bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a hypoglykémie. Při zachování preventivních opatření (pečlivé monitorování funkcí při zahájení léčby za hospitalizace, krmení dítěte vždy do jedné hodiny od podání dávky léku, přerušení léčby při infektech či dušnosti) je léčba velmi bezpečná. Efekt léčby je nejlepší a výsledný stav je nejpříznivější, pokud je léčba započata v období rychlého růstu léze, tedy nejlépe do 4–5 měsíců věku. Efekt léčby snižují předchozí léčebné pokusy jinými modalitami, zejména laserem.

Naopak pokud po léčbě propranololem zůstává reziduum, je to často možno účinně léčit lokálně, a to buď s použitím laseru, nebo plastickou operací. Pokud je přítomen hemangiom tváře či hlavy o průměru více než 5 cm, je třeba vyloučit tzv. PHACE syndrom sdružující současně malformace mozku, srdce, oka a hrudní stěny. K jeho vyloučení se provádí MR mozku a ECHO srdce. V Nemocnici Na Bulovce je nyní zaveden program komplexní mezioborové týmové léčby infantilních hemangiomů za účasti Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK, Dětského oddělení, Neonatologického oddělení, Radiodiagnostického oddělení a Kliniky plastické chirurgie 1. LF UK. Pokud je indikována celková léčba, léčíme většinu případů sami, případy PHACE syndromu odesíláme do onkologického centra, kde případná léčba probíhá za účasti kardiologa.

RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KOŽNÍCH T-BUNĚČNÝCH LYMFOMŮ U PACIENTŮ I. DVK V BRNĚ

¹MUDr. Eliška Langerová, ²prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., ¹prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

¹Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, I. dermatovenerologická klinika

²Masarykův onkologický ústav, Klinika radiální onkologie

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny je jedním ze čtyř center v České republice zabývajících se léčbou primárních kožních lymfomů (PCL). PCL jsou non-hodgkinské lymfomy (NHL). Kožní lymfomy tvoří 2–3 % ze všech NHL. Podle buněčných linií se dělí na T-, B- a NK-buněčné lymfomy. Nejvíce jsou zastoupeny T-buněčné lymfomy (CTCL), které tvoří 75–80 % ze všech kožních lymfomů. Soubor pacientů zařazených do klinické studie na naší klinice od r. 1999 do roku 2014 čítá 122 pacientů s mycosis fungoides (MF), parapsoriasis en plaque, Sézaryho syndromem (SS) a jiným typem T-buněčného lymfomu. V léčbě CTCL se využívají metody léčby cílené na kůži (lokální kortikosteroidy, radioterapie, fototerapie), celková terapie (retinoidy, rexinoidy, INF- α , extrakorporální fotoferéza a chemoterapie) a nové možnosti celkové a lokální terapie. Radioterapie se využívá zejména v kombinované terapii u pacientů s MF (II. a III. stadium) a SS. Metodou volby je celotělové ozáření rychlými elektrony (TSEB) nebo cílené ozáření jednotlivých ložisek. Radioterapií je velmi rychle dosažena remise a průměrná délka trvání remise je 5–6 měsíců. Limitací terapie je tíže radiální dermatitidy a kumulativní dávka záření. Radioterapii v našem souboru absolvovalo 25 pacientů (p.) s MF a SS (8 p. s MF II, 13 p. s MF III a 4 p. s SS). Celotělové ozáření mělo 20 pacientů a cílenou radioterapii pět pacientů, tyto metody do kombinace mělo sedm pacientů. Průměrná dávka záření byla 57,44 Gy. Radiální dermatitidu měli všichni pacienti po TSEB (grade I – 1 p., grade II – 11 p., grade III – 8 p.). Plně remise bylo dosaženo po TSEB u 85 % pacientů (17 p.) a průměrná délka remise byla 8,4 měsíce.

ONEMOCNĚNÍ ASOCIOVANÁ S PEMFIGOIDEM

Doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.

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

Přednáška je věnována nejčastějšímu autoimunitnímu bulóznímu onemocnění. Jeho incidence v posledních letech výrazně stoupá, za posledních 15 let 3krát. Faktory, které ovlivňují výskyt



onemocnění, jsou především stárnutí populace, neurodegenerativní onemocnění (demence, cévní mozkové příhody) a asociované tumory. Specifickým podtypem je pemfigoid vyvolaný léky, zajímavým je pemfigoid vyvolaný očkováním, nově jsou relativně často popisovány případy pemfigoidu po gliptinech (perorální antidiabetika – inhibitory dipeptidyl peptidázy 4).

KOMORBIDITY PSORIÁZY: CENA PROF. NOVOTNÉHO

^{1,3}MUDr. Kateřina Jůzlová, Ph.D., ¹MUDr. Jana Votrubová, ¹MUDr. Martina Krásová, ²MUDr. Zdeněk Šmerhovský, Ph.D., ²doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc., ^{1,3}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 IKEM, Dermatovenerologické oddělení

Psoriáza je chronické zánětlivé kožní onemocnění, jehož prevalence se v Evropě pohybuje mezi 1,5–4,7%. Manifestuje se nejen typickými kožními projevy, ale také mnoha dalšími nemocemi, jako jsou metabolický syndrom, ateroskleróza, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida a celiakie, které výrazně zhoršují kvalitu života psoriatiků. Pro studii ověřující tuto asociaci jsme zvolili design případů a kontrol. Do skupiny případů jsme zařazovali pacienty s chronicky stacionární formou psoriázy a do kontrolní skupiny pacienty s jinými dermatózami. Do studie nebyli zařazeni pacienti a kontroly trpící autoimunitními a chronickými onemocněními z důvodu minimalizace confounding. V letech 2012–2015 jsme vyšetřili 195 případů a 400 kontrol. Z výsledků studie jsou patrné rozdíly mezi skupinou případů a kontrol v několika sledovaných parametrech, v případě diastolického tlaku, BMI, obvodu pasu, protilátek proti retikulínu, tkáňové transglutamináze (IgA), ASCA, p-ANCA, hladiny leukocytů, hemoglobinu, celkové bílkoviny, LDL-cholesterolu a CRP dosáhly rozdíly hladiny statistické významnosti. Z modelu binární logistické regrese vyplývá, že u pacientů s psoriázou se ASCA a p-ANCA vyskytují 4,5krát častěji než u kontrolních subjektů a protilátky proti gliadinu (IgG) 1,9krát častěji. Dále tento model potvrdil pozitivní asociaci mezi psoriázou a diastolickým krevním tlakem, hodnotou BMI a LDL-cholesterolem. Při měření šíře intima-medie (IMT) a carotis communis nebyl shledán žádný statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami. Výsledky studie tedy prokázaly, že u pacientů s psoriázou je prevalence markerů komorbidit psoriázy vyšší než u kontrolní skupině a jsou vhodnou skupinou ke screeningu.

PARADOXNÍ REAKCE NA BIOLOGICKOU LÉČBU PSORIÁZY Z POHLEDU GASTROENTEROLOGA

MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

a Ústřední vojenská nemocnice, Interní klinika

ISCARE, Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Farmakologický ústav

Idiopatické střevní záněty (IBD), mezi něž patří Crohnova choroba (CN) a ulcerózní kolitida (UC), jsou chronická zánětlivá onemocnění trávicí trubice neznámé etiologie. Postihují 0,3–0,5% populace a základem jejich léčby je terapie medikamentózní,

kteřou u značné části pacientů (především nemocných s CN) doplňuje také léčba chirurgická. V patogenezi IBD se uplatňují změny přirozené (nespecifické) i adaptivní (specifické) imunity, které u geneticky predisponovaných jedinců vedou k poškození trávicí trubice a klinickým projevům střevního zánětu. Nemocní s Crohnovou chorobou a psoriázou sdílejí řadu společných patogenetických rysů. Obě nemoci jsou charakteristické vysokou mírou genetické predispozice, významným rizikovým faktorem je kouření a v oblasti adaptivní imunity je pro obě choroby typická aktivace dráhy Th17/IL-23 s nadprodukcí IL-17, TNF- α a dalších prozánětlivých cytokinů.

Biologická terapie IBD využívá v současné době především protilátky proti TNF- α , až v posledních třech letech byly zavedeny další, nové molekuly – protilátky proti integrinovým receptorům (vedolizumab) a proti IL-12/23 (ustekinumab). U části nemocných léčených anti-TNF protilátkami se objevují nežádoucí kožní projevy, přičemž významné místo zaujímá psoriáza. Ta je považována za tzv. paradoxní zánětlivou reakci, neboť sama choroba je u části pacientů léčena anti-TNF protilátkami. Za hlavní mechanismus vzniku paradoxní psoriázy je u těchto pacientů považována nadprodukce interferonu α (IFN- α) v tzv. plazmacytoidních dendritických buňkách kůže, k níž dochází odblokováním tlumivého efektu TNF- α . Interferon- α stimuluje tvorbu TNF- α , IL-17 a prozánětlivých chemokinů, čímž přispívá k rozvoji zánětlivé reakce v kůži. Výskyt paradoxní psoriázy v souborech pacientů s CN léčených protilátkami proti TNF- α je relativně častý, podle některých autorů dosahuje až 5%. Za optimální terapii paradoxní psoriázy považujeme u pacientů s CN léčbu ustekinumabem, protilátkou proti podjednotce p40 interleukinů 12 a 23.

BIOLOGIKA V DERMATOLOGII – KDY, KOMU A NA JAK DLOUHO?

MUDr. Petr Boháč

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta

a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

Dermatovenerologická klinika 2.LFUK a NNB je jedním z 18 center biologické léčby, ve kterých je poskytována komplexní terapie pacientů s chronickými zánětlivými dermatózami, jako jsou psoriasis vulgaris, hidradenitis suppurativa a chronická idiopatická urtikarie. Biologika jsou biotechnologicky vyráběné, farmakologicky aktivní bílkoviny se specifickou strukturou. Svým účinkem působí cíleně na molekulární úrovni, základním předpokladem je rozpoznání důležitých intracelulárních a extracelulárních receptorů či signálních kaskád mezi buňkami, cílenou léčbou potom dojde k ovlivnění těchto procesů a odpovědi organismu. Kromě zánětlivých onemocnění je biologická léčba obecně využívána k terapii nádorových, metabolických či infekčních chorob. Díky svojí vysoké selektivitě je tato terapie účinnější a bezpečnější ve srovnání s konvenční systémovou léčbou. První biologické léky pro dermatologickou indikaci byly v ČR registrované v roce 2005. **Psoriáza.** K léčbě psoriázy je dnes registrováno pět biologických přípravků – ustekinumab, etanercept, infliximab, adalimumab a secukinumab. Nasazení biologické léčby je indikováno u pacientů s těžkou formou psoriázy s hodnotou BSA (body surface area) a PASI (Psoriasis Area Severity Index) nad 10, kteří neodpovídají na předchozí systémovou terapii či fototerapii. Adalimumab, infliximab, etanercept a secukinumab jsou hrazeny u pacientů, u kterých nelze použít nebo selhala předchozí léčba dvěma z následujících způsobů konvenční systémové terapie acitretinem,



metotrexátem, cyklosporinem nebo fototerapií (PUVA či NBUVB). Léčba je rovněž hrazena pacientům se současnou aktivní psoriatickou artropatií, kde nelze použít metotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace. Ustekinumab je hrazený v případě, že pacient nereaguje na standardní léčbu těžké psoriázy (metotrexát, cyklosporin A, PUVA, 311 nm UVB) nebo onemocnění nebylo v posledních letech nikdy zhojeno nebo relapsy nastávají do jednoho měsíce po skončení předcházející intenzivní léčby. Adalimumab je hrazen u dětí a dospívajících od čtyř let s těžkou formou psoriázy, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapii nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. Etanercept je hrazen u dětí a dospívajících ve věku od šesti let, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu nebo netolerují jinou celkovou terapii nebo fototerapii. Ustekinumab je podle SPC indikován k léčbě 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, hrazen zdravotními pojišťovnami až po schválení revizním lékařem. Biologická léčba je dlouhodobá a kontinuální, po jejím ukončení dochází velmi často k opětovné exacerbaci klinických projevů onemocnění. Kontraindikace k nasazení biologické léčby je nekontrolovaná infekce, vč. aktivní či latentní tuberkulózy, plánované očkování živými vakcínami, maligní onemocnění (s výjimkou nemelanomových nádorů kůže), srdeční selhání s NYHA III-IV u TNF- α inhibitorů, dále pak aktivní demyelinizační onemocnění, gravidita a laktace.

K léčbě chronické spontánní urtikarie se používá omalizumab, což je humanizovaná monoklonální protilátka selektivně vázající IgE. Je hrazen u dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a více), kteří splňují kritérium UAS7 (Urticaria Activity Score za dobu jednoho týdne) nad 28 a kteří nedostatečně odpovídají na předchozí šestitýdenní terapii H₁-antihistaminiky, při které byl minimálně po dobu dvou týdnů podáván minimálně dvojnásobek obvyklé dávky H₁-antihistaminik v monoterapii, nebo po předchozí čtyřtýdenní léčbě H₁-antihistaminiky ve standardních dávkách v případě, že z důvodů toxicity, intolerance nebo kontraindikací nelze použít zvýšenou dávku. Omalizumab je podáván ve čtyřtýdenních intervalech. Jeden léčebný cyklus terapie omalizumabem představuje šest podání dávky 300 mg subkutánní injekcí. V případě, že kdykoli po třech dávkách je zjištěna před podáním další dávky kompletní remise/odpověď (UAS7 = 0), není dále omalizumab hrazen. Následné opakování léčebného režimu se realizuje u pacientů, u kterých dojde k relapsu onemocnění s hodnotou UAS7 nad 28.

Hidradenitis suppurativa. Adalimumab je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS. Přípravek je hrazený na základě kladného posouzení revizním lékařem.

Vemurafenib a dabrafenib jsou léky určené k terapii neresekovatelného či metastazujícího maligního melanomu s pozitivní mutací genu V600 BRAF dospělých, pokud má pacient výkonnostní stav a laboratorní hodnoty odpovídající ECOG 0-1, nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz, primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS a pacientova předpokládaná délka života je delší než čtyři měsíce. Terapie je hrazena do progresu onemocnění. Ipilimumab je hrazen u dospělých pacientů k léčbě neresekovatelného či metastazujícího melanomu (bez ohledu na přítomnost mutace genu V600 BRAF), pokud má pacient výkonnostní stav a laboratorní hodnoty odpovídající ECOG 0-1, nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz, primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS, není dlouhodobě léčen kortikoidy či dalšími imunosupresivy, nemá diagnostikované autoimunitní

onemocnění a pacientova předpokládaná délka života je delší než čtyři měsíce. Je hrazeno podání maximálně čtyř dávek v rozmezí tří týdnů, opakovaný režim není hrazený. Vismodegib je hrazen při léčbě dospělých pacientů se symptomatickým metastazujícím bazocelulárním karcinomem nebo lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem, které nejsou vhodné k chirurgické léčbě nebo radioterapii, nebo pokud jsou chirurgická léčba nebo radioterapie kontraindikovány. Pacienti musí mít výkonnostní stav podle ECOG nejvýše 2, předpokládanou délku života minimálně 12 týdnů a přiměřenou funkci jater a ledvin. Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

Kromě výše uvedených onemocnění můžeme léčit řadu dalších zánětlivých onemocnění, u nichž byl dokumentován efekt na průběh onemocnění, jako jsou například pityriasis rubra pilaris, lichen planus, sarkoidóza, systémový lupus erythematoses, Sweetův syndrom, pyoderma gangraenosum či bulózní onemocnění a jiné. Tato terapie je však terapií off-label, není uvedena v SPC daných léčiv a její nasazení je možné až po schválení revizním lékařem.

Biologická léčba je moderní systémovou terapií řady chorob v dermatologii. Je vysoce selektivní a terapie vykazuje menší množství nežádoucích účinků než klasická systémová terapie. Její limitací je vysoká cena a úhradové podmínky zdravotních pojišťoven. Na druhou stranu je tato terapie atraktivní i pro samotné výrobce. Lze tedy očekávat, že na trh budou postupně uvedeny další molekuly a biosimilární léky, díky kterým budeme mít k dispozici čím dál tím širší možnosti terapie našich pacientů.

IXEKIZUMAB – NOVÁ CÍLENÁ LÉČBA PSORIÁZY

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA

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

Biologické (cílené) léky změnilý zásadně dermatologii jako obor. Od roku 2005 máme nyní k dispozici 14 léčivých přípravků, které lze použít u 15 dermatologických diagnóz. Pouze u pěti diagnóz je terapie hrazená ze zdravotního pojištění – u psoriázy, hidradenitis suppurativa (acne inversa), chronické spontánní urtikarie, metastazujícího melanomu či bazocelulárního karcinomu. Biologika požívaná v těchto indikacích spadají do ATC skupiny „L“ (protinádorové a imunomodulační léky) nebo do skupiny „R“ (respirační systém).

Mezi imunosupresiva v léčbě psoriázy patří jednak inhibitory TNF- α (adalimumab, etanercept, infliximab) a jednak inhibitory interleukinu (sekukinumab, ustekinumab a nově ixekizumab). Ixekizumab je monoklonální protilátka IgG4, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na interleukin 17A (homodimer IL-17A i heterodimer IL-17A/F). Je indikován u dospělých pacientů, kteří trpí středně těžkou a těžkou ložiskovou psoriázou a jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Podává se ve formě subkutánních injekcí pomocí aplikačního pera v dávkování 160 mg úvodní dávka následovaná 80 mg ve 2., 4., 6., 8. 10 a 12. týdnu. Udržovací léčba se podává každé čtyři týdny v dávce 80 mg. Efekt ixekizumabu je zatím nejlepší mezi všemi biologiky v terapii psoriázy – hodnoty PASI75 ve 12. týdnu dosahuje téměř 90 % pacientů, PASI 90 téměř 70 % a PASI 100 téměř 40 % nemocných. Nástup účinku je velmi rychlý (do 1–2 týdne) a efekt nezávisí na tom, zda pacient byl v minulosti již léčen jiným biologickým léčivem. Ixekizumab byl v klinických studiích velmi dobře snášen. Nejčastěji hlášenými nežádoucími lékovými reakcemi byly reakce v místě injekčního podání a infekce horních cest dýchacích. Dále je třeba věnovat



pozornost orální kandidóze (obvykle během prvního měsíce léčby), konjunktivitidě, povrchové dermatomykóze, tuberkulóze, ale i chronickým infekcím. Byly popsány hypersenzitivní reakce (angioedém, urtikarie i pozdní reakce). Další pozornost je nutné věnovat nemocným s IBD a během léčby není možné podávat živé vakcíny. Kontraindikace terapie zahrnují pouze závažnou přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku a klinicky významné aktivní infekce. U 1 % léčených se se během léčby tvoří neutralizující protilátky, které jsou doprovázeny sníženou klinickou odpovědí na léčbu. Signifikantní zlepšení psoriázy se týká nejen zlepšení kožního nálezu, ale i psoriázy postihující nehty, křtici a palmoplantární psoriázy. Snášlivost ixekizumabu byla ve studiích srovnatelná s etanerceptem.

Do 19. 5. 2017 bylo publikováno a nalezeno v databázi PubMed celkem 42768 prací na téma „psoriasis“, z toho při zadání „psoriasis czech“ bylo 314 článků (včetně prací v češtině). První publikací věnovanou psoriáze a dohledatelnou v této databázi byl článek dr. Valtera na téma „Autoutherapie psoriasis“ z roku 1955, otištěný v Česko-slov. dermatologii. V mezinárodních publikacích na téma lupénky, kterých bylo celkem 153, má prvenství práce kolektivu doc. Nožičkové na téma „Pharmacokinetics of low doses of methotrexate in patients with psoriasis over the early period of treatment“ publikovaná v Eur J Clin Pharmacol v roce 1998. Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce má dosud v databázi PubMed 40 článků, tj. 26 % ze všech impaktovaných.

Nový informační portál pro pacienty s kožními nemocemi



Vážení kolegové,

S radostí si vám dovoluji oznámit, že Česká akademie dermatovenerologie převzala odbornou záštitu nad Spolkem dermatologických pacientů z. s. (Spolek DEPA).

Cílem této pacientské organizace je objektivně informovat o kožních nemocech pomocí webového portálu a on-line poradny. Chcete-li pomoci pacientům, sdělovat informace o své praxi, komunikovat, potom se stačí přihlásit za člena Spolku DEPA. Přihláška a více informací na www.de-pa.cz. Členství v DEPA je zdarma a nevyplývají z něj žádné povinnosti.

Za váš zájem a pomoc již nyní děkuji,

Jana Hercogová





Zasedání výboru „ERN-Skin“ Brusel, 26. května 2017

Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 2, s. 127-128

První zasedání výboru center Evropské referenční sítě vzácných kožních nemocí se konalo u příležitosti Jarního symposia EADV 26. května 2017 v centru Bruselu, v sídle Královské akademie (Palais des Académies). Profesorka Christine Bodemer řídila jednání 56 členů výboru z 18 zemí. Cílem nově ustanovené skupiny center, která reprezentují „ERN-Skin“, je zlepšit kvalitu, bezpečnost a přístup k vysoce specializované zdravotní péči pro pacienty se vzácným, ojediněle se vyskytujícím nebo nedignostikovaným kožním onemocněním. Pomocí sítě referenčních center se má zajistit přeshraniční péče o nemocné z EU.

V rámci jednání po úvodu prof. Bodemer vystoupili další řečníci, kteří se věnovali konkrétním cílům, jež je třeba v rámci plnění grantu Evropské komise (http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/ernskin_factsheet_en.pdf) splnit, soustředili se zejména na aktivity v prvním roce činnosti. Prof. Bauer hovořil o vytvoření registru vzácných nemocí, prof. El-Hachem o kooperaci jednotlivých ev-



Členové výboru ERN-Skin



Prof. Christine Bodemer



European Commission | European Reference Networks | Working for patients with rare, low-prevalence and complex diseases

ERN on skin disorders (ERN Skin)

Many skin conditions have a severe impact on patients and can be associated with a risk of cancer. Diagnosis of rare and complex skin diseases consists of a full assessment of the skin and mucous membrane, as well as other systems, and skin biopsies. Only experienced dermatologists can differentiate between these complex conditions. The absence of an expert diagnosis is a barrier to treatment. This can be a profound physical and psychological burden for patients.

This network brings together leading experts in the field of rare child and adult skin diseases to exchange knowledge, update and develop best practice guidelines, and improve professional training and patient education.

It aims to improve healthcare organisation with the pooling of resources, including a platform with expert pathologists for a centralised study of slides and collaborative discussions on difficult cases. For every disease covered, core multidisciplinary teams will include a dermatologist, a nurse, a psychologist, a geneticist, a dietitian and a pathologist, along with other specialists as required.

ERN Skin will also develop rare skin disease registries allowing participation in research programmes and clinical trials with well-characterised patients, as well as the stimulation of therapeutic research with sufficiently larger cohorts of patients. In addition, a comprehensive socio-economic study on the individual burden of diseases will be conducted.

A comprehensive socio-economic study on the individual burden of diseases will be conducted.



NETWORK COORDINATOR
Professor Christine Bodemer
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
Hôpital Necker-Enfants Malades, France

ropských center, prof. Ranki prezentovala zkušenosti z prvního semináře sítě ERN v Helsinkách v květnu 2017. Vzácné nemoci byly rozděleny do několika tematických skupin. Zajímavé bylo sdělení zástupce patientských organizací pana Johsona, který popsal situaci nemocných se vzácným onemocněním a požádal dermatology o spolupráci. Dále byly diskutovány konkrétní úkoly, které bude nutné splnit v relativně velmi krátké době. V praxi bude záležet na tom, jakou podporu vyjmenovaná centra

získají ve svých zemích. V ČR je koordinátorem evropských center pro vzácné nemoci prof. Milan Macek, CSc., MHA, se kterým jsme v loňském roce uspořádali i první kongres Vzácné nemoci. Nyní budeme mít možnost i povinnost v takovýchto vzdělávacích akcích pokračovat. Praktickým výstupem sítě ERN by měl být mj. seznam center, kde se jak pacient, tak lékař dozvědí všechny informace o nemocech, pro které byla centra určena, a to včetně možností diagnostiky a léčby.

Jsem moc ráda, že se mezi centra ERN dostala dvě česká a dvě moravská pracoviště, mj. též brněnská klinika prof. Vašků (**ERN centrum pro autoimunitní bulózní choroby a těžké kožní lékové reakce**) a naše Dermatovenerologická klinika Nemocnice Na Bulovce (**1. ERN centrum pro ichthyózu a palmoplantární keratodermie a 2. ERN centrum pro névy, névové choroby, vaskulární malformace a vaskulární tumory**).

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

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



Kalendář vzdělávacích akcí

22. 9. 2017

KONFERENCE K 80. VÝROČÍ ZALOŽENÍ KOŽNÍ KLINIKY NEMOCNICE NA BULOVCE

Místo konání: Praha, Nemocnice Na Bulovce,
Posluchárna Gynekologicko-porodnické kliniky
Kredity ČLK: 6

Registrační poplatek včetně abstrakt, občerstvení: **350,- Kč** (člen ČADV), **800,- Kč** (nečlen ČADV) nebo **ZDARMA** při úhradě registrace na 2. národní venerologický kongres – nezahrnuje ubytování
Přátelské setkání v hotelu Grandior
od 20 hodin: **990,- Kč**

Informace, registrace:

Kontakt: tel. 26608 2359,

mail: dermatology@bulovka.cz

22.–23. 9. 2017

20. SETKÁNÍ DERMATOLOGICKÝCH PRIMÁŘŮ

Místo konání: Praha, Nemocnice Na Bulovce,
Knihovna Dermatovenerologické kliniky
Akce pouze pro pozvané primáře

Informace, registrace:

Kontakt: tel. 26608 2359,

mail: dermatology@bulovka.cz

23. 9. 2017

2. NÁRODNÍ VENEROLOGICKÝ KONGRES

Sexuálně přenosné infekce a nemoci genitálu – mezioborový problém

Místo konání: Praha, hotel Grandior

Kredity ČLK: 8

Registrační poplatek včetně abstrakt, oběda a občerstvení: **890,- Kč** (člen ČADV), **1490,- Kč** (nečlen ČADV) – nezahrnuje ubytování
Přátelské setkání v hotelu Grandior
22. 9. 2017 od 20 hodin: **990,- Kč**

Informace, registrace:

Kontakt: tel. 26608 2359,

mail: dermatology@bulovka.cz

13.–14. 3. 2017 (OD 16:00)

PODZIMNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

Intenzivní kurz dermatohistopatologie

Místo konání: Plzeň, Bioptická laboratoř s. r. o.

Kredity ČLK: 12

Registrační poplatek včetně skript, občerstvení: **1000,- Kč** (člen ČADV), **2000,- Kč** (nečlen ČADV) – nezahrnuje ubytování (www.hazuka.cz)

Informace, registrace:

Kontakt: tel. 26608 2359,

mail: dermatology@bulovka.cz

24.–25. 11. 2017

23. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

Místo konání: Brno

Kredity ČLK: 12

Registrační poplatek včetně abstrakt, oběda a občerstvení: **890,- Kč** (člen ČADV), **1490,- Kč** (nečlen ČADV) – nezahrnuje ubytování

Info: www.dermasympozium.cz,

dagmar.nemeckova@fnusa.cz

6. 12. 2017 (OD 14:00)

PRAŽSKÝ KAZUISTICKÝ SEMINÁŘ

Místo konání: Praha, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB

Kredity ČLK: 2

Registrační poplatek: **ZDARMA**

Informace, registrace:

Kontakt: tel. 26608 2359,

mail: dermatology@bulovka.cz



DALŠÍ AKCE 2017

13. 9.–17. 9. 2017

25TH EADV CONGRESS

Místo konání: Ženeva (Švýcarsko)

Pořadatel: European Academy of Dermatology and Venereology

Kontakt: www.eadv.org

12.–14. 10. 2017

LYMPHO 2017

Místo: Praha

Pořadatel: Česká lymfologická společnost ČLS JEP

Kredity ČLK

Kontakt: www.lympho.cz

3.–4. 11. 2017

32. FLEBOLOGICKÉ DNY

Místo: Praha, Kongresové centrum hotelu Angelo

Pořadatel: Česká flebologická společnost ČLS JEP

Kredity ČLK

Kontakt: www.phlebology.cz

DO DIÁŘE: 2018–2020

20.–21. 4. 2018: 24. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

22.–23. 11. 2019: 25. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

24.–25. 4. 2020: 26. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

Počet kreditů ČLK je orientační.

Žádosti o stipendia na uvedené akce při aktivní účasti zašlete: dermatology@bulovka.cz nebo k rukám as. MUDr. M. Nečase, Ph.D.: miroslav.necas@fnusa.cz

Portál moderní dermatologie
pro laickou veřejnost:

WWW.DERMANET.CZ

Portál pro odbornou veřejnost:

WWW.DERMANET.EU



2. NÁRODNÍ VENEROLOGICKÝ KONGRES

23. 9. 2017

Hotel Grandior, Praha 1

ZÁŠTITU NAD KONFERENCÍ PŘEVZALI:

MUDr. Andrea Vrbovská, MBA, ředitelka Nemocnice Na Bulovce,
prof. MUDr. Vladimír Komárek, DrSc., děkan 2. LF UK

ODBORNÝ GARANT:

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA
Kredity ČLK, ČAS

08:00–09:00	Registrace	12:10–12:50	Oběd
09:00–09:10	Zahájení kongresu	12:50–13:40	Kazuistiky
PROGRAM		13:40–15:00	Onkologická onemocnění anogenitální oblasti
09:10–10:30	Nevenereologická témata ve venerologické praxi	Nádory penisu a jejich symptomatologie (MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM – Urologická klinika 1. LF UK a VFN)	
	Prodlužování penisu – mýty a realita (MUDr. Marek Broul, Ph.D., FECSM – Klinika urologie a robotické chirurgie, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem)	Lichen sclerosus u žen, karcinom vulvy (prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc. – Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV)	
	Jak jednat s pacientem s fobií z pohlavně přenosných chorob (MUDr. Jiřina Kosová – Národní ústav pro duševní zdraví)	Karcinom laryngu – sexuálně přenosná choroba? (TBD)	
	Nevenereické choroby anogenitální oblasti (prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc. – Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce)	Management párů s klinickými projevy HPV infekce (MUDr. Filip Rob – Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce)	
	Recidivující balanopostitidy (MUDr. Přemysl Procházka – Venerologická ambulance Medicentrum s. r. o.)	15:00–15:20	Přestávka na kávu
10:30–10:50	Přestávka na kávu	15:20–16:20	STI v graviditě a u dětí
10:50–12:10	Mezioborová spolupráce	Pohlavně přenosné infekce a gravidita (MUDr. Hana Zákoucká – Národní referenční laboratoř pro syfilis a chlamydie, SZÚ Praha)	
	Ureaplazmové a mykoplazmové infekce z gynekologického pohledu (prof. MUDr. Jaromír Mašata, Ph.D. – Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN)	HIV infekce u gravidních a dětí (MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc. – Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí 1. LF UK a NNB)	
	Současné možnosti diagnostiky pohlavně přenosných infekcí (TBD)	Jak poznat sexuálně zneužívané dítě? (doc. MUDr. Jana Kocourková, CSc. – Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK a FN Motol)	
	Spolupráce venerologa s help centry a transfuzní medicínou (MUDr. Radim Strnadel – Dermatovenerologická klinika FNUSA)	16:30	Ukončení kongresu
	Příčiny bolestivého sexuálního styku u žen (MUDr. Zlatko Pastor, Ph.D. – Sexuologický ústav 1. LF UK a VFN)		

Informace: paní Simona Dandová, tel. 26608 2359
dermatology@bulovka.cz, www.dermanet.eu



KONFERENCE K 80. VÝROČÍ ZALOŽENÍ KOŽNÍ KLINIKY NA BULOVCE

**Dermatovenerologie –
základní interdisciplinární obor medicíny
22. 9. 2017**

Posluchárna Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK, Nemocnice Na Bulovce

ZÁŠTITU NAD KONFERENCÍ PŘEVZALI:

MUDr. Andrea Vrbovská, MBA, ředitelka Nemocnice Na Bulovce,
prof. MUDr. Vladimír Komárek, DrSc., děkan 2. LF UK

ODBOBNÝ GARANT:

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA

Kredity ČLK, ČAS

PROGRAM

9:00–9:35

Slavnostní uvítání (MUDr. Andrea Vrbovská, MBA, prof. MUDr. Vladimír Komárek, DrSc.)

Kožní klinika Nemocnice Na Bulovce 1937–2017 (prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA)

Dermatovenerologie a interní obory

9:35–10:55

Dermatovenerologie pro praktické lékaře – kůže jako zrcadlo kožních nemocí (TBD)

Lymfedém a jeho řešení v Lymfologickém centru (MUDr. Veronika Křížková, MBA)

Nežádoucí kožní lékové reakce biologické léčby (MUDr. Karolína Koblová)

Kožní a pohlavní choroby u HIV (MUDr. Filip Rob)

10:55–11:15 Přestávka na kávu

Dermatovenerologie a chirurgické obory

11:15–12:15

Dermatovenerologie pro chirurgy – chirurgická léčba kožních projevů (TBD)

Maligní melanom dnes – týmová spolupráce v NNB (prim. MUDr. Darina Zelenková)

Estetická medicína v Centru korektivní dermatologie (MUDr. Andrea Kubátová)

Dermatovenerologie a pediatrie

12:15–13:30

Dermatovenerologie pro pediatriy – jak léčit časté dermatózy (TBD)

Centrum Evropské referenční sítě NNB pro poruchy keratinizace a cévní malformace

(MUDr. Zuzana Kotlasová)

Léčba akné u dětí a dospívajících (MUDr. Anna Jiráková, Ph.D.)

Nejčastější kožní nádory u dětí (TBD)

13:30–14:30 Oběd a návštěva kožní kliniky

14:30–15:00 Prohlídka podzemní nemocnice Na Bulovce

15:00–17:00 20. výroční setkání primářů dermatologických oddělení (na pozvání)

17:00 Přesun do hotelu Grandior historickou tramvají

19:00 Přátelské setkání k 80. výročí kožní kliniky, 20. setkání primářů
a 2. národního venerologického kongresu

Informace: paní Simona Dandová, tel. 26608 2359

dermatology@bulovka.cz, www.dermanet.eu



Otázky k tématu dermatomyozitida

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

1. **Mezi zánětlivé myopatie řadíme:**
 - a) dermatomyozitidu,
 - b) polymyozitidu,
 - c) myozitidu s inkluzivními tělísky,
 - d) systémovou sklerodermii.
2. **Dermatomyozitidu poprvé popsali:**
 - a) Stertz,
 - b) Wagner a Unverricht,
 - c) Bohan,
 - d) Sontheimer.
3. **Dermatomyozitida postihuje častěji:**
 - a) muže,
 - b) ženy,
 - c) muže i ženy stejně,
 - d) pouze děti.
4. **Kožní změny u dermatomyozitidy obvykle:**
 - a) provázejí manifestaci svalového postižení,
 - b) nejsou přítomny,
 - c) nacházíme až po manifestaci svalového postižení,
 - d) předcházejí manifestaci svalového postižení.
5. **Bohan a Peter stanovili diagnostická kritéria pro DM/PM v roce:**
 - a) 1863,
 - b) 1916,
 - c) 1975,
 - d) 1887.
6. **V rámci diagnostiky dermatomyozitidy se uplatňují kritéria:**
 - a) klinická,
 - b) laboratorní,
 - c) histopatologická,
 - d) EMC.
7. **Lékem 1. volby u dermatomyozitidy je:**
 - a) azathioprin,
 - b) systémový kortikosteroid,
 - c) cyklosporin,
 - d) lokální kortikosteroid.
8. **U amyopatické dermatomyozitidy je lékem volby:**
 - a) azathioprin,
 - b) hydroxychlorochin,
 - c) chlorambucil,
 - d) mykofenolát mofetil.
9. **Dospělí pacienti s dermatomyozitidou:**
 - a) mají pětinašobně vyšší výskyt nádorů ve srovnání s běžnou populací,
 - b) nemají vyšší výskyt nádorů ve srovnání s běžnou populací,
 - c) nikdy ne onemocní nádorem,
 - d) mají trojnásobně vyšší výskyt nádorů ve srovnání s běžnou populací.
10. **Pro léčbu dermatomyozitidy neplatí:**
 - a) v případě amyopatické dermatomyozitidy lze využít pouze lokální kortikoidy,
 - b) azathioprin je lékem první volby,
 - c) nasazujeme prednison v počáteční dávce 3-5 mg/kg/den,
 - d) používá se také plazmaferéza.
11. **Mezi prodromální příznaky dermatomyozitidy patří:**
 - a) světlolachost,
 - b) konjunktivitida,
 - c) zvýšená únava,
 - d) ztráta hmotnosti.
12. **V etiopatogenezi dermatomyozitidy se neuplatňuje:**
 - a) mechanické trauma,
 - b) infekce,
 - c) léky,
 - d) vakcíny.
13. **Heliotropní erytém je:**
 - a) erytém na ramenou a horní části zad,
 - b) červenofialové zbarvení očních víček,
 - c) erytém v oblasti beder,
 - d) bolestivý nehtový val.
14. **V histopatologickém obraze dermatomyozitidy nacházíme:**
 - a) nahý granulom,
 - b) interface dermatitidu,
 - c) vakuolární degeneraci buněk stratum basale,
 - d) ukládání vápníku v kůži a podkoží.
15. **Mezi protilátky specifické pro DM/PM patří:**
 - a) anti-Jo-1,
 - b) P-ANCA,
 - c) anti-Mi-2,
 - d) anti-SRP.
16. **Juvenilní dermatomyozitida:**
 - a) má vrchol výskytu mezi 5.-15. rokem života,
 - b) není spojena s přítomností malignity,
 - c) často se u ní vyskytuje kalcinóza podkoží a kůže,
 - d) neléčí se systémovými kortikosteroidy.



17. Mezi pomocná vyšetření v diagnostice dermatomyozitidy nepatří:

- a) elektromyografie,
- b) dermatoskopie,
- c) svalová biopsie,
- d) NMR svalů.

18. Pro terapii systémovými kortikosteroidy neplatí:

- a) jsou lékem 1. volby,
- b) nasazujeme v počáteční dávce 1-1,5 mg/kg/den,

- c) používáme pouze v monoterapii,
- d) postupně snižujeme na polovinu během šesti měsíců.

19. V léčbě forem dermatomyozitidy refrakterních na imunosupresivní léčbu používáme:

- a) plazmaferézu,
- b) diltiazem,
- c) rituximab,

- d) vysoce dávkované intravenózní imunoglobuliny.

20. Pro dermatomyozitidu platí:

- a) účinná terapie neexistuje,
- b) adultní forma není asociována s malignitou,
- c) není řazena mezi multiorgánová onemocnění,
- d) může být sdružena s jiným autoimunitním onemocněním.

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 31. 7. 2017 na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci na 2. národní venerologický kongres v Praze 23. 9. 2017.

Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 3/2017

Vážení čtenáři,

dle platného Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, § 5 přílohy č. 1, bylo vědomostnímu testu České dermatovenerologie přiděleno v systému kontinuálního vzdělávání lékařů ocenění dva kredity, které získáte zodpovězením otázek. Správné odpovědi zakroužkujte.

Otázka 1	a	b	c	d	Otázka 6	a	b	c	d	Otázka 11	a	b	c	d	Otázka 16	a	b	c	d
Otázka 2	a	b	c	d	Otázka 7	a	b	c	d	Otázka 12	a	b	c	d	Otázka 17	a	b	c	d
Otázka 3	a	b	c	d	Otázka 8	a	b	c	d	Otázka 13	a	b	c	d	Otázka 18	a	b	c	d
Otázka 4	a	b	c	d	Otázka 9	a	b	c	d	Otázka 14	a	b	c	d	Otázka 19	a	b	c	d
Otázka 5	a	b	c	d	Otázka 10	a	b	c	d	Otázka 15	a	b	c	d	Otázka 20	a	b	c	d

Titul, křestní jméno, příjmení:

Ulice, ČP:

Město:

PSC:

Vyplněný odpovědní lístek oskenujte a zašlete elektronicky na adresu:

dermatology@bulovka.cz

Pracoviště:

Obor:

Telefon, e-mail:

Všechny tyto položky jsou povinné.

SMART ŘEŠENÍ PRO JEDNODUŠŠÍ ŽITŘEK PACIENTŮ S PSORIÁZOU



**OTEZLA[®] (apremilast) –
NOVÁ léčba inhibitory PDE4[†]
Kombinující ÚČINNOST,
BEZPEČNOST a KOMFORT
PERORÁLNÍHO PODÁNÍ
u pacientů s psoriázou**

- ◆ Signifikantní zlepšení příznaků a kvality života pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou včetně těžko léčitelných oblastí¹
- ◆ Apremilast byl podán více jak 4000 pacientů a prokázal konzistentní bezpečnostní profil napříč indikacemi²
- ◆ Perorálně podávaná léčba nevyžadující dle SPC screening ani laboratorní monitoring¹

OTEZLA – zkrácená informace o přípravku

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním se seznámte se Souhrnem údajů o přípravku.

Název přípravku: Otezla. **Složení:** potahované tablety obsahující 10, 20 nebo 30 mg apremilastu. **Indikace:** *Psoriatická artritida:* Přípravek Otezla, samotný nebo v kombinaci s onemocněním modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, kteří adekvátně neodpovídali nebo netolerovali předchozí léčbu DMARD. *Psoriáza:* Přípravek Otezla je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové lupénky u dospělých pacientů, kteří neodpovídali nebo mají kontraindikovanou nebo netolerují jinou systémovou terapii, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA (kombinace psoralenu a UVA záření). **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem Otezla má být zahájena odborným lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbě psoriázy nebo psoriatické artritidy. Doporučená dávka přípravku Otezla je 30 mg dvakrát denně perorálně, ráno a večer, v intervalu přibližně 12 hod, bez omezení příjmu potravin. Je nutné dodržovat plán úvodní titrace uvedený níže v Tabulce 1. Po úvodní titraci není nutná žádná další titrace.

Tabulka 1. – PLÁN TITRACE DÁVEK

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

*DOP – dopoledne; **ODP – odpoledne

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

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **Upozornění:** Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami, jako jsou intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo malabsorpce glukózy-galaktózy, by neměli tento přípravek užívat. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku přípravku Otezla na 30 mg jednou denně. U pacientů s podvážou na začátku léčby je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost. U pacientů s depresí v anamnéze i bez ní byly po uvedení přípravku na trh pozorovány případy sebevražedných představ a chování, včetně sebevraždy. Rizika a přínosy počínající či pokračující léčby apremilastem je třeba pečlivě zhodnotit. Pokud se u pacientů objeví nové psychiatrické příznaky či dojde ke zhoršení stávajících, nebo jsou zjištěny sebevražedné představy či dojde k sebevražednému pokusu, je doporučeno léčbu apremilastem ukončit. **Informace o zvláštních skupinách pacientů:** *Pediatrická populace:* Bezpečnost a účinnost apremilastu u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla stanovena. *Starší pacienti:* U této skupiny pacientů není nutná úprava dávkování. Pacienti s poruchou funkce ledvin: U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min dle Cockcroft-Gaultova vzorce) je třeba dávku apremilastu snížit na 30 mg jednou denně. *Pacienti s poruchou funkce jater:* U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. **Klinicky významné interakce:** Nedoporučuje se současně užívání apremilastu se silnými induktory enzymu CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná). Apremilast lze podávat souběžně s ketokonazolem, metotrexátem i perorální antikoncepcí. **Doplňkové informace:** Před zahájením léčby je nezbytné vyloučit těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou metodu antikoncepce K zabránění otěhotnění po dobu léčby. Podávání apremilastu během kojení se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy zahrnující průjem a nevolnost. Tyto nežádoucí účinky se zpravidla vyskytovaly v prvních 2 týdnech léčby a obvykle vymizely do 4 týdnů. **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Registrační čísla:** EU/1/14/981/001, EU/1/14/981/002 a EU/1/14/981/003. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Celgene Europe Limited, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Velká Británie. **Datum poslední revize:** Prosinec 2016.

Výdej na lékařský předpis. Hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění po schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny.

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

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

Reference: 1. Otezla SPC, 2016. 2. Papp et al, J AM ACAD DERMATOL; 2015; July:37-48.

† PDE4 – fosfodiesteráza 4

BENEPALI[®] PERO: BEZTLAČÍTKOVÝ AUTOINJEKTOR

- JEDNODUCHÁ APLIKACE TLAKEM NA KŮŽI
- BEZ LATEXU



**CVAK
CVAK**

Akustický signál - cvaknutí - označuje zahájení a ukončení injekce

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU BENEPALI

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

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

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