

# Česká dermato- venerologie

2015/2

TÉMA  
ČÍSLA

## Syphilis

**POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ -**

**VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ**

Vzácná endokrinní onemocnění v dětském věku. Kdy může dermatolog stanovit správnou diagnózu?

str. 92

**POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ**

Akutní a chronická kopřivka (klasifikace, diagnostika a léčba)

str. 100

**DERMATOLOGIE - STUDIE**

Seboroické keratózy – základní charakteristiky v zobrazení optickou koherentní tomografií s vysokým rozlišením

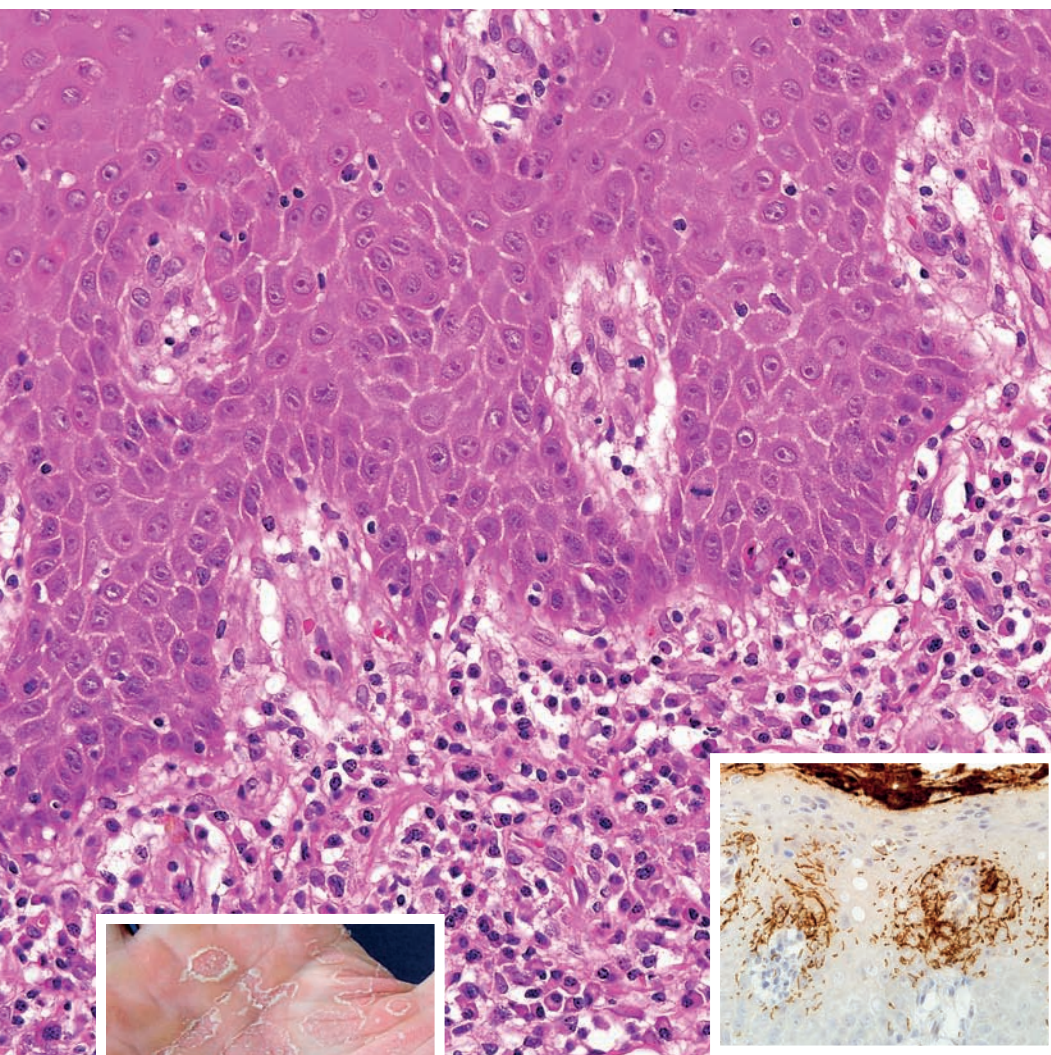
str. 117

**VĚDOMOSTNÍ TEST**

hodnocený  
dvěma kredity  
České lékařské komory

str. 132

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



HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ  
U SYFILIDY (VELKÉ FOTO), VLEVO  
BIETTOVY LÍMEČKY, VPRAVO  
IMUNOHISTOCHEMICKÝ PRŮKAZ  
SPIROCHET *TREPONEMA PALLIDUM*

PARTNEREM TOHOTO VYDÁNÍ JE:







Milí kolegové, letošní červen je pro českou dermatologii velmi významný. Je to měsíc dvou významných jubileí.

Pan profesor František Novotný oslavil devadesáté narozeniny, pan docent Jaromír Kejda osmdesáté. Věřím, že jim udělá radost naše společné přání a připomenutí jejich důležitého přínosu pro obor. My starší známe oba kolegy dobře, víme, že jeden se profesně hlavně věnoval pacientům s psoriázou a druhý, jak to sám nazval, „onychologii“. Dovolte mi několik osobních postřehů.

Pan profesor Novotný na Bulovku chodil zkoušet atestace. Zнала jsem ho nejprve jako examinátora, protože jsem se na přání profesorky Fadrhonicové často starala o stážující kolegy, kteří měli z atestací přirozený strach. Možná už ne všichni víte, že do roku 1995 bylo sídlo katedry ILF, nyní IPVZ, na klinice Na Bulovce a že povinnou součástí předatestační přípravy byla u nás i dvouměsíční stáž. Pana profesora jsem ale více poznala až v letech 2006–2010, kdy mu byl ukončen pracovní poměr v Pro Sanum a cítil se sám. Velmi rád přijal pozvání do mého tehdejšího privátního zařízení na Praze 8, kam za ním začali opět chodit jeho milovaní pacienti s lupénkou. Účastnil se i různých akcí s naší klinikou, chodil na tiskové konference, kde mluvil o svých zkušenostech s léčbou australskými přírodními produkty. Nyní bydlí v domě pro seniory na severu Čech. Jednou za rok mu volám k narozeninám, k Vánocům mi poslal svou knížku, kde se zamýšlí nad smyslem života.

Pan docent Kejda byl pro mne ještě méně známý, nepatřil v minulém režimu k vyvoleným. Ale za to si mne získal okamžitě, během telefonátu koncem roku 1989. Pamatuji si na to dodnes přesně – seděli jsme namačkání na jednom lékařském pokoji na klinice spolu s primářem Bílkem a „hledali“ možného nového přednostu kliniky. Ale těsně po sametové revoluci to nebylo snadné, potřebovali jsme docenta. Pana primáře Bílka napadla dvě jména, docent Kejda a docent Barták. Byla jsem vybrána, abych jim před všemi zatelefonovala. Pan docent Kejda zvedl telefon a poté, co jsem mu sdělila, zda by byl tak hodný a zvažil možnost vedení naší kliniky, odpověděl svým zvoničným hlasem: „Kolegyně, to mne moc těší, ale kdyby to bylo před 20 lety, ne, děkuji!“ Takže jsme neuspěli. O panu docentovi jsem vždy slyšela jen to dobré, staral se o všechny nemocné v Thomayerově nemocnici a IKEM, takže jsme nakonec s kolegy z Bulovky po otevření ambulance v Krči a v IKEM převzali jeho pacienty. Věřte, že na pana docenta

vzpomínají s uznáním a úctou. Jsem osobně moc ráda, že v roce 2007 obdržel Cenu prof. Janovského za celoživotní přínos pro rozvoj české dermatomykologie a lékařské mykologie a v roce 2010 přijal čestné členství naší Akademie. Účastní se našich kongresů, pravidelně mi volá nebo píše. A v jeho hlase je vždy něco pozitivního, i když mu třeba není nejlépe. Moc si toho vážím.

Vážený pane profesore, vážený pane docente, milý Jaromíre, jménem Akademie si vám dovoluujeme popřát hodně zdraví, optimismu a radosti ze svých blízkých.

Červen je ale i měsíc, kdy se promarnila šance na další rozvoj našeho oboru.

Nevím, kolik bylo ve Vancouveru Čechů, ale potkala jsem jen tři, věděla o přítomnosti dalších pěti, ale možná nás bylo až dvacet? Kdoví. 23. světový dermatologický kongres ještě probíhá, ale já jsem se vrátila do Prahy s potvrzením faktu, že ne všichni vidíme budoucnost jako optimistickou výzvu. Myslím samozřejmě na postavení české dermatologie v Evropě a ve světě. Přitom by stačilo tak málo – když už nemám odvalu udělat nic sám, nebojkotovat aktivitu jiných. Mluvíme o kandidatuře Prahy na místo pořádání 24. světového kongresu v roce 2019. Dovolím si připomenout historii. Před dvěma lety jsem oslovila předsedu naší odborné společnosti a navrhla mu spolupráci v předložení této kandidatury jménem českých dermatologů. Tedy jménem obou společností, které jsou obě národními společnostmi ILDS (www.ilds.org). Protože jsem věděla, že vyšší pozice než prezident EADV v Evropě není, a hlavně chtěla skoncovat s nekonečnými dohady „kdo je víc“, nabídl jsem mu pozici prezidenta. Pro mne bylo důležitější kongres získat – pro koho? To je asi ta správná otázka. Žijeme v zemi, která neinvestuje dostatečně do vzdělávání na všech úrovních, vzdělávání lékařů nevyjímaje. Možná, že někdo z vás má možnost účastnit se vzdělávacích akcí u nás i v zahraničí za finance svého zaměstnavatele, možná, že nejste na jiných finančně závislí. Ale pokud mluvíme s našimi rezidenty, které mj. pravidelně potkávám na histopatologických kurzech v Plzni, slyším opak. Výsledkem je omezená možnost odborného růstu, celkově menší úroveň znalostí, se kterou se potkávám u atestací. Aby mohli nejen mladí kolegové jezdit na odborné akce, které je obohatí vědomostmi, ale také novými kontakty, musejí jim to jejich zaměstnavatelé umožnit. Tím, že je uvolní z práce, ale i tím, že náklady na odborné vzdělávání uhradí. Privátní kolegové to mají možná jednodušší, ti si

to rozhodnou sami. Všichni ale musíme počítat. Víte, kolik vás bude v Kanadě stát kongres? Víte, kolik to bude v Praze? Rozdíl je několikanásobný, a proto se kongresu u nás může zúčastnit mnohonásobně více kolegů. Přitom se dozvědí stejné informace. Pořádání kongresů v naší zemi má však i jinou dimenzi, a to celospolečenskou. Ví se, že jeden mezinárodní účastník kongresu v průměru utratí asi 300 eur denně? Kolik to může být u světového kongresu, který navštíví 15 tisíc delegátů, je jasné. Proto dělají státy pobídky k pořádání kongresů (např. kandidující zástupci Dubaje deklarovali téměř půlmiliónu dolarů).

Nicméně se vrátíme k České republice. Po mém návrhu jsem nejprve čekala na odpověď, která nepřišla. Proto jsem se vydala na veřejně přístupné zasedání výboru ČDS a předložila návrh na pořádání kongresu, tentokrát všem členům. A zase jsem čekala. Protože odpověď nepřicházela, předseda naší Akademie oslovil předsedu ČDS, odpověď opět nedostal. Oba výbory mohly delegovat na volbu kongresového města dva delegáty, přičemž na druhém jméně se jsme se museli domluvit. Nechala jsem toto rozhodnutí na obou předsedech a byla překvapená, že za ČDS byl delegován jen jeden kolega a druhé místo bylo „přenecháno“ panem předsedou ČDS zástupci Akademie. Nominace odešly do sekretariátu ILDS v dubnu. Těsně před volbou ve Vancouveru jsme zjistili, že to ale neplatí, protože ČDS provedla jiné nominace pro své dva členy. Jeden z nich volit přišel. Zdá se vám normální, aby oficiálně delegovaní zástupci nešli volit vlastní zemi? Pro Prahu jsme nemohli udělat více. Měli jsme stánek na velkých kongresech, uspořádali jsem oběd pro všechny delegáty, moje prezentace vyvolala největší potlesk. Ale v tajné volbě zvítězilo Miláno, které kandidovalo potřetí. V minulosti jsem se opakovaně setkala s tím, že Češi nevolí Čecha (Češku), ale nyní nešlo o mne. Šlo o přístup českých kolegů k nejnovějším informacím ze světa, o usnadnění a navázání spolupráce, kontaktů. A kde jsou v praxi proklamace ČDS o aktivitách pro rozvoj oboru? Hodnocení nechám na vás.

Za pár dnů začne léto, užíjte si ho naplno, odpočiňte si na chvíli od pojištění, pacientů, ekonomických výsledků, načerpejte síly a něco hezkého si přečtěte nebo zažijte s těmi, které máte rádi.

Vaše Jana Héřcová

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



## OBSAH

<b>SUCCUS</b>	74
<b>CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ</b>	
Rob, F., Zákoucká, H., Kružicová, Z., Jůzlová, K., Vaňousová, D., Hercogová, J. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu syfilidy v České republice	76
<b>POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ – VZÁCNÉ NEMOCI</b>	
Macek, M. Úvod do problematiky vzácných onemocnění	88
Lebl, J., Malíková, J. Vzácná endokrinní onemocnění v dětském věku: kdy může dermatolog stanovit správnou diagnózu?	92
Krebsová, A. Možnosti klinické a molekulární genetiky a její integrace do klinické medicíny na modelu vzácných dědičných kardiovaskulárních onemocnění	97
<b>POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ</b>	
Alexandrová, P., Zelenková, D., Hercogová, J. Akutní a chronická kopřivka (klasifikace, diagnostika, léčba)	
Souhrn z doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu urtikarie (podle EAACI/GA2LEN/EDF/WAO), upraveno pro použití v ČR dle SÚKL	100
Míková, K., Jedličková, H., Řezáč, M., Macík, S. Kousnutí pavoukem v ČR i ve světě	107
Koblová, K., Rob, F., Pála, M., Betlachová, L., Hercogová, J. Vedlejší kožní účinky cílené terapie EGFR a VEGF inhibitory	113
<b>DERMATOLOGIE – STUDIE</b>	
Jarošíková, D., Vráblová, M., Vašků, V., Faustmannová, O., Kyclová, J. Seboroické keratózy – základní charakteristiky v zobrazení optickou koherentní tomografií s vysokým rozlišením	117
<b>KAZUISTIKA</b>	
Varga, S., Pospíšilová, A., Maguire, B. Raritní metastazující extramamární Pagetova choroba	121
Rob, F., Kružicová, Z., Jůzlová, K., Vaňousová, D., Hercogová, J. Úspěšná léčba genitálních bradavic pomocí sinecatechinů	125
<b>ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE</b>	
Džambová, Z., Sečnicková, Z. 15 <sup>th</sup> SCOPE Annual Meeting, Vídeň, 9.-12. 4. 2015	128
<b>ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE</b>	
Kalendář akcí	130
<b>VĚDOMOSTNÍ TEST</b>	132

## CONTENTS

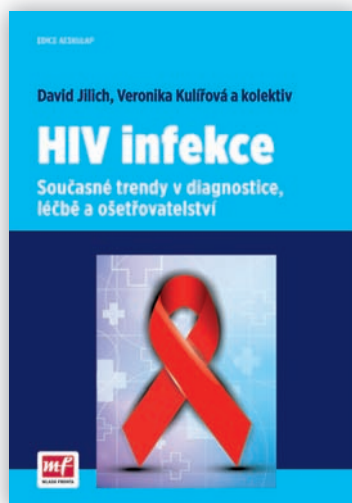
<b>SUCCUS</b>	74
<b>CONTINUOUS EDUCATION</b>	
Rob, F., Zákoucká, H., Kružicová, Z., Jůzlová, K., Vanousova, D., Hercogova, J. The recommended procedures for treatment and management of syphilis in the Czech Republic	76
<b>POSTGRADUATE EDUCATION – RARE DISEASES</b>	
Macek, M. Rare diseases – an introduction	88
Lebl, J., Malikova, J. Rare endocrine diseases in childhood: when can a dermatologist make a correct diagnosis?	92
Krebsova, A. Options clinical and molecular genetics and its integration into clinical practice on the model of rare hereditary cardiovascular disease	97
<b>POSTGRADUATE EDUCATION</b>	
Alexandrova, P., Zelenkova, D., Hercogova, J. Acute and chronic urticaria (classification, diagnostics, treatment)	
Summary of the recommended procedures for diagnosing and treating urticaria (according to EAACI/GA2LEN/EDF/WAO), adapted for use in the Czech Republic as per SÚKL	100
Mikova, K., Jedlickova, H., Rezac, M., Macik, S. Spider bite in the CR and abroad	107
Koblova, K., Rob, F., Pala, M., Betlachova, L., Hercogova, J. Side effects of targeted treatment with EGFR and VEGF inhibitors	113
<b>DERMATOLOGY – STUDY</b>	
Jarosikova D., Vrablova M., Vasku V., Faustmannova O., Kyclova, J. Seborrheic keratoses – basic characteristics when viewed by high definition optical coherence tomography	117
<b>CASE REPORT</b>	
Varga, S., Pospisilova, A., Maguire, B. The rare metastatic extramammary Paget's disease	121
Rob, F., Kruzicova, Z., Juzlova, K., Vanousova, D., Hercogova, J. Successful treatment of genital warts using sinecatechins	125
<b>FROM THE DERMATOVENEROLOGY WORLD</b>	
Dzambova, Z., Secnikova, Z. 15 <sup>th</sup> SCOPE Annual Meeting, Vienna, 9.-12. 4. 2015	128
<b>CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS</b>	
Educational events schedule	130
<b>TEST</b>	132

# Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

## a získejte knihu **HIV infekce**

### Současné trendy v diagnostice, léčbě a ošetřovatelství

Péče o HIV pozitivní pacienty proniká čím dál tím více do všech zdravotnických a sociálních zařízení. Autorům knihy jde především o to, poskytnout srozumitelným způsobem základní informace široké odborné veřejnosti, která s těmito pacienty může přijít do styku. V 11 samostatných kapitolách jsou probrány mj. historie infekce HIV, její výskyt a šíření v ČR, laboratorní diagnostika, patogeneze, klinika a průběh onemocnění, současné terapeutické možnosti, péče o HIV pozitivní osoby, prevence přenosu HIV i dalších sexuálně přenosných infekcí a dále psychologické, sociální a právní aspekty této problematiky.



**Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 17. 9. 2015**  
**Předplatné časopisu na rok za 399 Kč**

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



#### Předplatte si bezpečně e-mailem

na e-mailovou schránku  
**mladafronta@predplatne.cz**, uveďte  
své **jméno** a **doručovací adresu**.  
Do předmětu napište kód **MF CDV0215**.  
Předplatit si můžete také **on-line**  
na našich stránkách **www.mf.cz**



#### Volejte zdarma 800 248 248

Jednoduše zavolejte své  
osobní údaje a informaci  
o požadovaném  
předplatném a periodiku.  
Uveďte kód **MF CDV0215**



#### Pošlete SMS na číslo 900 09 06

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

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

## MOLLUSCUM CONTAGIOSUM: LÉČIT, NEBO NELÉČIT? ZKUŠENOSTI SE 170 DĚTMI V AMBULANTNÍ PRAXI SEVEROVÝCHODNÍCH SPOJENÝCH STÁTŮ

Molluscum contagiosum je častá virová infekce, která spontánně odeznívá. Její prevalence je mezi 5–11 % dětí ve věku do 16 let. Působí jí DNA poxvirus (MCV), který má čtyři podtypy. MCV 1 je příčinou 98 % případů molusek v USA. MCV 2 je nalézán často v oblasti anogenitální u sexuálně aktivních adolescentů a u dospělých. Přenos viru se děje obvykle přímým kontaktem s nemocnou kůží, ale je možný také ručníky nebo mycími houbami. Rizikovými faktory přenosu jsou aktivity vyžadující těsný tělesný kontakt jako např. kontaktní sporty, bazény, společné koupele.

Autoři provedli studii pomocí dotazníků a telefonických hovorů. Kromě anamnestických dat zjišťovali způsoby léčby molusek, které zahrnovaly topické preparáty (tretinoin, imiquimod, cidofovir, cimetidin, kantharidin), fyzikální terapii (kryotáž, kauterizace, kryoterapie). Údaje získané od pacientů byly porovnány s daty nemocnice Johna Hopkinse.

Z vyhledaných 308 dětí se studie zúčastnilo 170 (55 %). Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl pět let, 52 % bylo dívek, 77 % bělochů, 46 % pacientů mělo v anamnéze atopickou dermatitidu. Dále byly u pacientů anamnesticky zjištěny astma (19 %), lékové alergické reakce (12 %), respirační alergie (9 %), alergie na potraviny (9 %). U tří dětí byl imunodefekt.

Výsledky. Průměrná doba ke stanovení diagnózy byla dva měsíce a většina dětí měla 10–50 molusek. Nejvíce byl postižen trup (63 %), u 42 % pacientů byly postiženy nejméně tři lokality. Nemocní s atopickou dermatitidou měli moluska signifikantně častěji, a to ve 47 % vs. 10 % u normální populace. 124 (73 %) dětí nebylo léčeno, 36 dostalo topické léky a 15 bylo léčeno fyzikálními metodami. Moluska se zcela zhojila u poloviny pacientů do 12 měsíců a u 70 % nemocných do 18 měsíců, a to bez ohledu na to, zda byly děti léčeny či nikoli a bez ohledu na fakt, zda dítě mělo či nemělo atopickou dermatitidu. Na zhojení lézí neměla vliv žádná zjišťovaná fakta (věk, pohlaví, lokalizace a počet lézí, přítomnost atopické dermatitidy). Autoři proto doporučují provést rozsáhlejší studie a nedoporučují vzhledem ke spontánnímu hojení využívat bolestivé destruktivní metody.

**BASDAG, H., RAINER, B.M., COHEN, B.A.:**  
*Molluscum contagiosum: To treat or not to treat? Experience with 170 children in an outpatient clinic setting in the Northeastern United States. Pediatr Dermatol, 2015, 32, p. 353–357.*

## LOKÁLNÍ ROZTOK TIMOLOLU VERSUS LASER V LÉČBĚ INFANTILNÍHO HEMANGIOMU: SROVNÁVACÍ STUDIE

Infantilní hemangiomy postihují až 5 % dětí. Mnoho lékařů obvykle čeká na spontánní regresi, ale nevzhledné léze, jizvení a poškození vitálních funkcí jsou důvodem k časné intervenci. V nedávné době byly publikovány práce o využití topického betablokátoru, timolol maleátu. Pulzní barvivové lasery (Pulsed Dye Laser, PDL) se využívají v léčbě infantilních hemangiomů mnoho let, ale limitem je hloubka průniku laserového paprsku (1,2 mm), která nestačí při ošetření smíšených typů hemangiomů. V terapii infantilních hemangiomů se využívají jak PDL 595 nm, tak Nd/YAG laser o vlnové délce 1064 nm, které pronikají do hloubky 4–6 mm. Optimální se zdá použití obou typů laserů v kombinaci, kdy se nejprve léze ošetří PDL. Tento laser nejdříve redukuje oxyhemoglobin na methemoglobin, a to zvýší absorpci Nd/YAG laseru 3–5krát.

Autoři studie provedli srovnání efektu sekvenčního laserového ošetření a topické aplikace timololu 5 mg/ml v roztoku, neboť taková studie zatím provedena nebyla. Jednalo se o randomizovanou studii, která probíhala v období leden 2012–březen 2013. Šedesát dětí bylo léčeno buď kapkami timololu, nebo kombinovaným sekvenčním laserem PDL 595 nm a Nd/YAG 1064 nm. Před léčbou nesměly být děti léčeny jinými metodami, nesměly mít známky regrese hemangiomu, astma, sinusovou bradykardii, AV blok II. nebo III. stupně, srdeční selhání, kardiogenní šok a přecitlivělost na timolol. Ze skupiny léčené timololem byly vyloučeny děti s léčbou betablokátoru a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu.



0,5% oční roztok timolol maleátu byl dávkován podle velikosti a hloubky hemangiomu – na malé povrchové hemangiomy byla aplikována jedna kapka na centimetr čtvereční 2krát denně. Na větší hemangiomy byly aplikovány nejvíce tři kapky 2krát denně. Rodiče roztok vtírali na plochu hemangiomu. Děti byly kontrolovány každé dva týdny pediatrem (bylo prováděno EKG, měření krevního tlaku, pulzu, počtu dechů, glykémie).

Před ošetřením laserem byla použita mast s 2,5% lidokainem a 2,5% prilokainem (EMLA) v okluzi na 90 minut. Ošetření laserem bylo zvoleno podle typu hemangiomu, fototypu a předchozího testu. Např. ploché superficiální hemangiomy byly léčeny PDL se 7mm koncovkou, délka pulzu byla 6 ms a 4,5–6 J/cm<sup>2</sup>. Po jedné sekundě byl použit dále Nd/YAG laser (15 ms pulz, 25–35 J/cm<sup>2</sup>). Ošetření se provádělo jednou měsíčně, nejdéle 6krát.

Porovnání výsledků bylo klinické, pomocí fotografií a měřením hladiny hemoglobinu. Délka léčby byla u skupiny léčené timololem průměrně čtyři měsíce, ve skupině léčené laserem průměrně pět měsíců. První skupina, léčená timololem, reagovala na léčbu rychleji (již ve druhém týdnu léčby), pokud se jednalo o superficiální hemangiomy. U smíšených hemangiomů byl efekt léčby laserem lepší. Významné zlepšení bylo pozorováno u 40 % pacientů léčených timololem a u 20 % dětí léčených laserem. V obou skupinách bylo patrné významné snížení hladiny hemoglobinu v krvi. U dětí léčených timololem nebyl rozdíl, pokud byly mladší nebo starší šesti měsíců. Žádné další zlepšení ani relapsy během následujícího tříměsíčního sledování nenastaly.

Autoři konstatují, že timolol je bezpečný a účinný v léčbě povrchových hemangiomů.

**TAWFIK, A.A., ALSHARNOUBI, J.** *Topical timolol solution versus laser in treatment of infantile hemangioma: A comparative study. Pediatr Dermatol, 2015, 32, p. 369–376.*

## ÚSPĚŠNÁ LÉČBY TĚŽKÉ PSORIÁZY U ADOLESCENTA USTEKINUMABEM

U 30 % pacientů začíná psoriáza do 18 let věku. V 80 % jde o mírnou formu lupénky, ale někdy může být onemocnění refrakterní jak k topické, tak klasické systémové terapii. Autoři popisují kazuistiku adolescenta léčeného po těžkou formu psoriázy ustekinumabem.

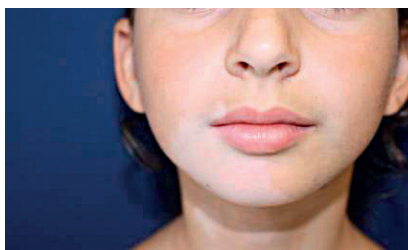
Jednalo se o 12letého hochu, léčeného od šesti let po těžkou formu chronicky sta-



**ABUHILAL, M., HO, NH.** *Successful treatment of severe psoriasis in an adolescent with ustekinumab.* *Pediat Dermatol*, 2015, 32, p. 377-380.

### **UDRŽOVACÍ TERAPIE VITILIGA 0,1% MASTÍ TAKROLIMUS U DOSPĚLÝCH: RANDOMIZOVANÁ, DVOJITĚ ZASLEPENÁ A PLACEBEM KONTROLOVANÁ STUDIE**

Vitiligo je získaná porucha pigmentace postihující 0,5-1 % populace. Třebaže etiopatogeneze je komplexní a vitiligo nelze vyléčit, repigmentace lze dosáhnout ve více než 75 % případů za použití excimerového světla, takrolimu či pimekrolimu a kombinace fototerapie s kortikosteroidy nebo kalcineurinovými inhibitory. Platí to zejména při postižení obličeje a krku. Hlavní obavou nemocných poté, co je do-



saženo repigmentace, je opětovná ztráta pigmentu, která bývá popisována až ve 40 % do roku po skončení terapie. Autoři využili zkušeností s proaktivní terapií atopické dermatitidy a chtěli ověřit hypotézu, že aplikace takrolimu 2krát týdně zabrání ztrátě pigmentu z již znovu pigmentovaných ložisek. Do studie bylo zařazeno celkem 37 nemocných se 72 ložisky vitiliga.

Výsledky. Ve skupině pacientů s placebem byla patrná depigmentace u 48 % případů, ve skupině léčené takrolimem to bylo 27 %. Při zkoumání protokolů bylo zjištěno, že pacienti s placebem depigmentovali ve 40 %, zatímco nemocní léčení takrolimem jen v necelých 10 %. Při používání takrolimu 2krát týdně autoři pozorovali u třetiny pacientů pokračování v procesu repigmentace. Na základě studie autoři doporučují aplikaci takrolimu 2krát týdně a provedení širších studií.

**CAVALIÉ, M., EZZEDINE, K., FONTAS, E., et al.** *Maintenance therapy of adult vitiligo with 0,1% tacrolimus ointment: A randomized, double blind, placebo-controlled study.* *J Invest Dermatol*, 2015, 135, p. 970-974.

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

cionární psoriázy bez úspěchu. Jeho terapie zahrnovala vedle topických preparátů fototerapii, PUVA, cyklosporin a metotrexát. Dostavil se s akutní exacerbací projevů, s postižením 65 % povrchu těla, PASI 60 a DLQI 19. Byla zahájena léčba ustekinumabem v dávce 45 mg subkutánně (pacient vážil 52 kg), druhá aplikace stejné dávky následovala za měsíc a dále byl ustekinumab podáván každé tři měsíce. Za 12 týdnů od zahájení léčby byl pacient zhojen, PASI a DLQI byly na nule. V 33. týdnu od zahájení léčby byl zcela bez klinických projevů psoriázy. Autoři uzavírají článek konstatováním, že ustekinumab je účinnou a bezpečnou alternativou v případě, kdy topické, klasické systémové léky a fototerapie nevedou ke zlepšení nebo nejsou tolerovány.



# Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu syfilidy v České republice

Rob F.

Zákoucká H., Kružicová Z., Jůzlová K., Vaňousová D., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 76–87

## SOUHRN

Syfilis je pohlavně přenosné onemocnění způsobené spirochetou *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, které je až do pozdních stadií velmi dobře léčitelné. V České republice je ročně diagnostikováno až tisíc případů tohoto onemocnění. Doporučení bylo vypracováno vzhledem ke specifické právní legislativě platné na našem území, která neumožňuje úplnou aplikaci mezinárodních doporučení. Text obsahuje kompletní informace od způsobu nákazy, rozdělení a popisu klinických projevů jednotlivých stadií onemocnění, jeho diagnostiku, doporučenou léčbu pro imunokompetentní i imunokompromitované (HIV pozitivní) pacienty, dispenzární péči a v neposlední řadě i současnou platnou legislativu zabývající se touto tematikou.

## KLÍČOVÁ SLOVA

syfilis • doporučený postup • diagnostika • léčba • dispenzarizace • legislativa

## SUMMARY

Rob, F., Zákoucká, H., Kružicová, Z., Jůzlová, K., Vaňousová, D., Hercogová, J. *The recommended procedures for treatment and management of syphilis in the Czech Republic* Syphilis is a sexually transmitted disease caused by the spirochete *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, which is all through to the late stages very well treatable. In the Czech Republic it is annually diagnosed in about a thousand cases. These recommendations were prepared with respect to the specific legislation in force on our territory, which does not allow the full application of international recommendations. The text contains complete information, from how the disease is contracted, to the clinical manifestations of the individual

stages of the disease, its diagnosis, recommended treatment for immunocompetent and immunocompromised (HIV) patients, dispensary care and last but not least, the current legislation dealing with this issue.

## KEY WORDS

syphilis • guideline • diagnostics • treatment • dispensary care • legislation

Tento doporučený postup byl vypracován za účelem zkvalitnění péče o pacienty se syfilidou podle nejnovějších znalostí lékařské vědy a klinických zkušeností. Současně také vznikl jako reakce na nově uveřejněné doporučené evropské postupy, neboť vzhledem k platné legislativě v České republice (ČR) není možná jejich úplná aplikace v praxi.<sup>(1)</sup>

## DEFINICE ONEMOCNĚNÍ

Syfilis (lues, příjice) je systémové onemocnění způsobené spirochetou *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (*T. pallidum*). Onemocnění se přenáší pouze přímým kontaktem s projevem lues, krví či transplacentárně, zcela výjimečně bezprostředně kontaminovaným předmětem (sdílené sexuální hračky, tetovací jehla apod.). Z populačního hlediska je nečastějším způsobem přenosu sexuální styk. Podle způsobu nákazy může být syfilis získaná či kongenitální. Získaná syfilis se dále rozděluje na časnou a pozdní formu. Do časné syfilidy patří primární, sekundární a časná latentní forma. Časná syfilis je stanovena délkou trvání do dvou let od infekce. Delší trvání onemocnění, kdy již pacient není infekční, je nazýváno pozdní syfilis, zahrnuje pozdní latentní stadium a terciární syfilis, tedy neurosyfilis, kardiovaskulární či gumózní formu (Tab.).

## SOUČASNÁ EPIDEMIOLOGICKÁ SITUACE V ČR

V ČR je ročně diagnostikováno přibližně 700–1000 případů syfilidy v různých stadiích (Obr. 1). Počet zjištěných případů má po dlouhé době stagnace v posledních letech vzrůstající tendenci, ačkoliv je obtížné odhadnout počet případů, které se nepodaří diagnostikovat. V porovnání s ostatními evropskými státy je screening tohoto onemocnění v ČR na vysoké úrovni, nicméně dokonalý není. Díky hlášeným datům máme možnost se cíleně zaměřovat na vyšetřování v rizikových populacích (MSM [men who have sex with men], HIV pozitivní, lidé živící se prostitucí), u kterých má syfilis výrazně rostoucí trend.

## SCREENING A VYHLEDÁVÁNÍ NEMOCNÝCH

Provádění sérologických screeningových testů je jednak dáno legislativou v aktuálním znění – vyhl. 306/2012 Sb. (všem těhotným ženám dvakrát v graviditě, všem novorozencům z pupečnickové krve, všem ženám před UPT, každému pacientovi hospitalizovanému na dermatovenerologickém pracovišti mezi 15.–65. rokem věku jedenkrát za 12 měsíců), podle vyhl. 143/2008 Sb. (dárcům krve), podle vyhl. 422/2008 Sb. (dárcům orgánů, tkání a reprodukčních buněk), jednak vychází z klinického stavu pacienta. Testování by mělo být provedeno u všech pacientů s nově zjištěnou sexuálně přenosnou chorobou, HIV infekcí, infekční hepatitidou B i C a pacientů s rizikovým sexuálním chováním (MSM, prostituce). V neposlední řadě by měli být na syfilidu vždy otestováni pacienti s nově vzniklými a neobvyklými kožními či neurologickými obtížemi.



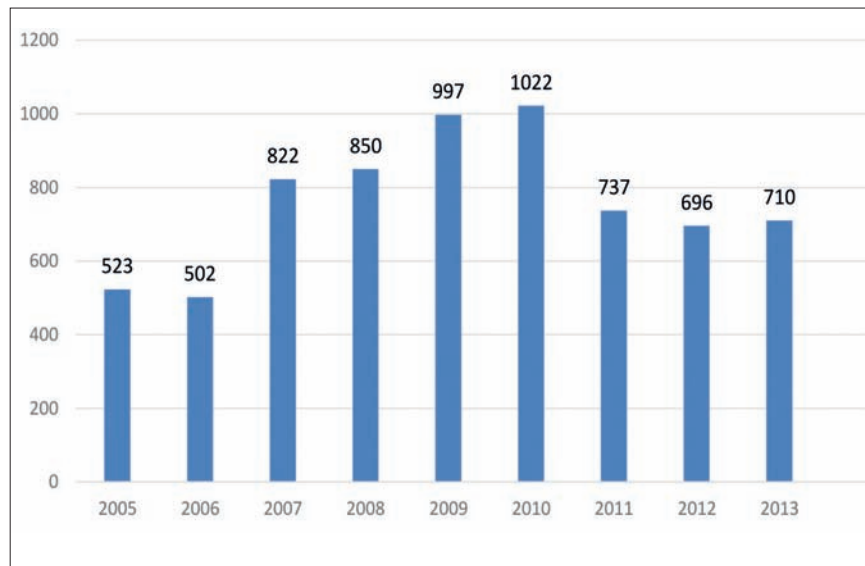


## DIAGNOSTIKA (2-15)

### KLINICKÁ DIAGNOSTIKA

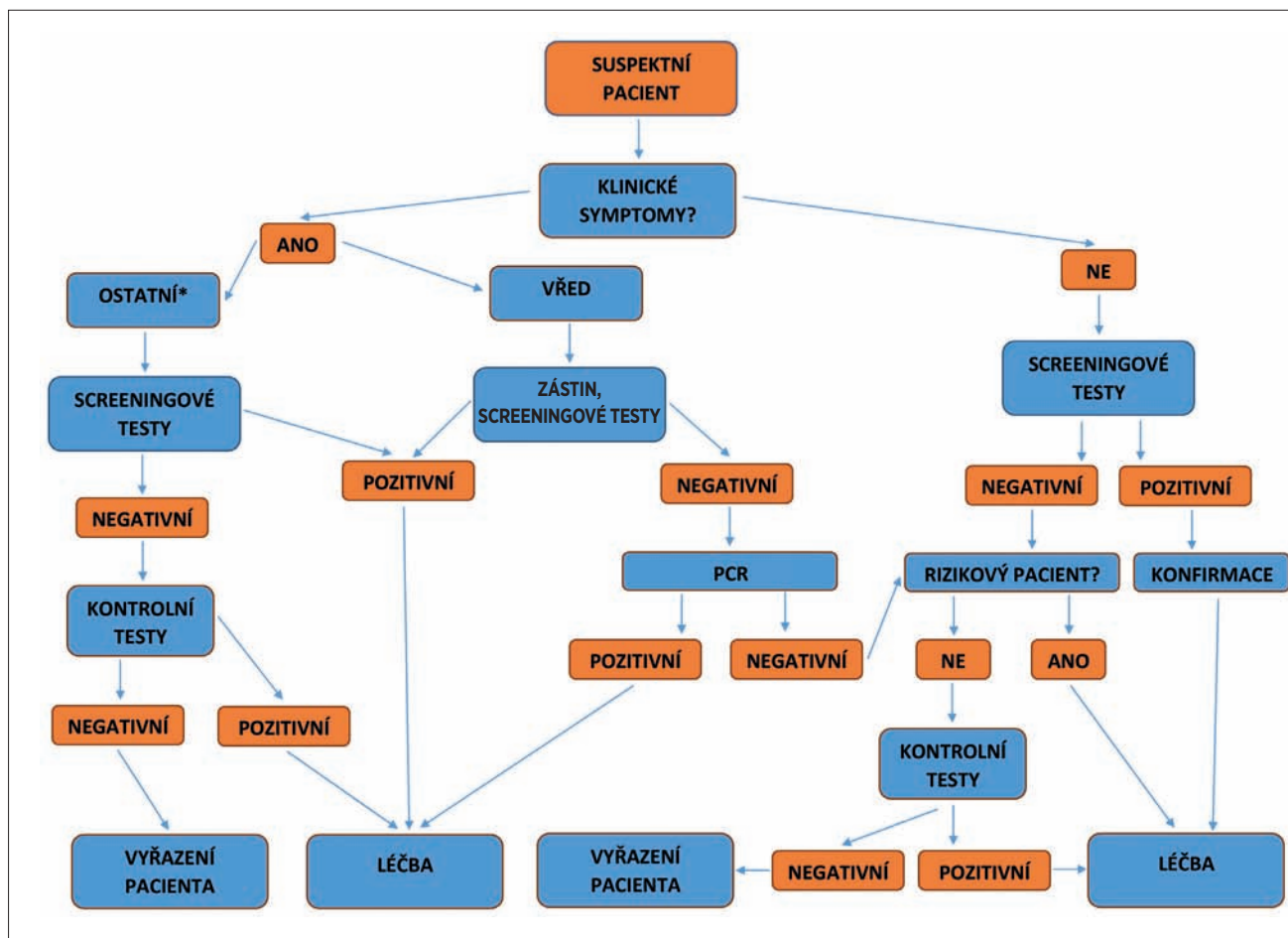
Velká část případů primární a sekundární syfilidy je zachycena pro své typické klinické příznaky (Obr. 2). Jednotlivá stadia do sebe plynule přecházejí, sekundární stadium se objeví u třetiny neléčených pacientů, terciární stadium onemocnění jen u přibližně každého desátého neléčeného pacienta (obvykle však ne ve svých nejtěžších formách). **Primární stadium** začíná vznikem syfilitického vředu (ulcus durum), vždy v lokalizaci prvního (obvykle sexuálního) styku. Vřed se objevuje po 10–90 dnech od akvizování infekce. Ulcus durum bývá nejčastěji solitární, ale taktéž můžeme pozorovat otiskové (případně mnohočetné) defekty. Ulcerace mívá spíše povrchový charakter s indurovanou spodinou a serózním exsudátem. Důležitým diferenciálnědiagnostickým znakem je nebolestivost tohoto defektu, která by měla vést lékaře k urychlenému cílenému vyšetření na syfilidu. Každý vřed v anogenitální oblasti by měl být vyšetřen na tuto diagnózu před pokračováním v dalších vyšetřeních. Některé vředy, zvláště v oblasti ženského genitálu a anální oblasti, mohou být obtížně dostupné běžnému klinickému vyšetření, proto je vhodné vždy prohlédnout genitální, anální oblast a dutinu ústní, případně doplnit například anoskopické vyšetření. V diferenciální diagnostice vředu musíme uvažovat hlavně o herpes genitalis, mechanickém traumatu, lymphogranuloma venereum, ulcus molle či granuloma inguinale. Ve většině případů se vřed po šesti týdnech od svého vzniku spontánně zhojí i bez léčby. Dalším příznakem primární syfilidy může být přítomnost regionální lymfadenopatie, která však často nemusí být klinicky detekovatelná, neboť rektální a vaginální lymfatika jsou drénována do retroperitonea. V případech, kdy dojde k přenosu hematogenní cestou, není vřed přítomný.

**Sekundární stadium** syfilidy se objevuje po dvou měsících od infekce a je charakterizováno bakteriemií. Nejčastějším projevem je diskrétní nesvědivá vyrážka (roseola syphiliticum), která se zvyrazní po zvýšeném prokrvení (např. tělesná námaha, teplá koupel). Charakteristickým příznakem jsou taktéž condylomata lata, což jsou přisedlé ploché papuly, často s macerovaným povrchem, které jsou lokalizovány v genitální či perianální oblasti, případně v jiné intertriginózní lokalizaci. Syfilitická angína je typická svou unilaterální lokalizací, nicméně její rozeznání od jiných původců tonzilitid je klinicky



Obr. 1 Počet hlášených případů syfilidy v ČR 2005–2013 (zdroj: ÚZIS, SZÚ)

Tab.	Diferenciální diagnostika klinických projevů syfilidy podle stadia onemocnění	
Stadium syfilidy	Klinický projev syfilidy	Diferenciální diagnóza
syphilis primaria	ulcus durum na genitálu	herpes simplex, vřed jiné bakteriální etiologie ( <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Haemophilus Ducreyi</i> ), LGV, trauma, neoplazie, fixní lékový exantém, balanitidy, vulvitidy
	ulcus durum dutiny ústní, rtů	herpes simplex, aftózní stomatitida, lichen planus mucosae
	ingvinální lymfadenopatie	LGV, bakteriální infekce, neoplazie ve spádové oblasti
syphilis secundaria	roseola syphilitica	pityriasis rosea Gibert, pityriasis versicolor, toxoalergický exantém, gyrátní erytémy
	condylomata lata	condylomata acuminata, pemphigus vegetans, psoriasis inversa, kandidóza
	syphilis papulosa et papulosquamosa	psoriasis vulgaris, tinea corporis, impetigo
	syphilis papulosa et papulosquamosa dlaní a plosek	psoriasis pustulosa, tinea, dyshidrotický ekzém
	corona veneris	seboroická dermatitida
	Venušin náhrdelník (leucoderma syphiliticum)	leucoderma atopicum, vitiligo, pityriasis versicolor, pityriasis lichenoides chronica
	alopecia syphilitica	jiné typy alopecií (jizvící, nejizvící, SLE a jiné)
	angina syphilitica, pharyngitis et laryngitis syphilitica	streptokoková angína, stomatitidy, lichen planus mucosae, lékové a virové exantémy
syphilis terciaria	syphilis tubero-serpiginosa	lupus vulgaris
	syphilis gumosa	TBC, aktinomykóza, sporotrichóza, nádory



Obr. 2 Diagnostika a léčba syfilidy

obtížné, napomoci v tomto případě může anamnéza rizikových sexuálních styků. Ze systémových projevů onemocnění se nejčastěji objevují nespecifické příznaky chřipkového charakteru – horečka, generalizovaná lymfadenopatie, bolesti kloubů, mezi další možné systémové známky hematogenní diseminace patří hepatomegalie a splenomegalie. Projevy sekundárního stadia onemocnění však mohou být prakticky jakékoliv. Zvláště u imunokompromitovaných pacientů se mohou již v sekundárním stadiu objevit neurologické symptomy – meningitida, endarteriitida mozkových cév, uveitida, retinitida, edém papily, otitida, hypakuze; v tomto případě se jedná již o časnou neurosyfilidu a léčba by měla být zahájena intravenózním krystalickým penicilinem. **Terciární syfilis** má kožní, orgánovou, kardiovaskulární a neurologickou formu. **Gumózní forma** se projevuje plaky, noduly či vředy na kůži, sliznicích nebo v parenchymatózních orgánech a kostech s produkcí charakteris-

tické vazké hmoty. **Kardiovaskulární syfilis** je charakteristická vznikem aneuryzmatu nejčastěji v oblasti kořene a vzestupné části aorty a aortální regurgitací, případně postižením jiných úseků arteriálního stromu. **Neurosyfilis** se může manifestovat poškozením hlavových nervů, případně meningovaskulární formou, která může imitovat iktus, v neposlední řadě je nutné myslet i na parenchymatózní formu onemocnění (tabes dorsalis, progresivní paralýza).

#### LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

Laboratorní diagnostika je, tak jako u jiných infekčních nemocí, založena na kombinaci přímého průkazu etiologického agens (*T. pallidum*) a nepřímého průkazu onemocnění detekcí protilátek tvořených makroorganismem. Volba diagnostického přístupu záleží na stadiu onemocnění, obvykle je základem sérologická diagnostika, přímý průkaz *T. pallidum* může být úspěšně využit v případě časných chorob.

#### Přímý průkaz

Detekce *T. pallidum* v biologickém materiálu (stěry z ulcerózních lézí, plná nesrážlivá krev, likvor, plodová voda, postižené tkáně). Lze využít řadu metodických přístupů a jejich volba závisí zejména vyšetřovaném materiálu a možnostech pracoviště:

**1. Zástinová mikroskopie** – jde o tradiční vyšetření speciálním mikroskopem s kardioidním kondenzorem umožňujícím pozorování ultratenkých bakteriálních buněk v paprsku monochromatického světla dopadajícího na pozorovaný objekt v šikmém úhlu. Je možné jej použít pouze u čerstvého, nativního preparátu, a proto je unikátně používán na dermatovenerologických pracovištích zejména v diagnostice primární syfilidy. Vhodným materiálem je serózní exsudát z ulcerativních lézí na genitálu, případně v jiné lokalizaci (primární a sekundární syfilis). Z ostatních druhů vzorků je možné vyšetřit plodovou vodu nebo likvor, jiné materiály jsou málo přehledné (plná nesráž-



livá krev) nebo zcela nevhodné (biopsie z tkání). Odlišujícím znakem bakterie je typický tvar (pravidelná šroubovice) a pohyblivost (pohyby jsou do jisté míry závislé na viskozitě prostředí). Proto je problematické vyšetření lézí v dutině ústní, kde se vyskytuje morfologicky zcela shodná *Treponema denticola*. Pozitivní přímý průkaz v dutině ústní má být potvrzen jiným přímým testem (přímou imunofluorescencí nebo molekulárněgenetickým testem). Stejně morfologicky, ale i imunofluorescenčně jsou neodlišitelná ostatní patogenní treponemata (původci endemických treponematóz).

**2. Přímá imunofluorescence (DFATP)** – Direct Fluorescent Antibody Test for *Treponema pallidum* – využívá vizualizaci *T. pallidum* přítomné ve fixovaném mikroskopickém preparátu pomocí fluoresceinem barvené specifické protilátky. Umožňuje odlišení nepatogenních treponemat, případně ostatních spirochet. Je možné ji použít pro vyšetření exsudátů, plodové vody, likvoru a mikrotomových řezů nativních (nefixovaných) tkání. V současné době se pro svou technickou a odbornou náročnost téměř nevyužívá.

**3. Impregnace kovy** – histopatologická metoda založená na stříbření bakteriálních agens ve tkáňových řezech. Může vést k arteficiální deformaci treponemat. Dnes se již nevyužívá.

**4. Elektronová mikroskopie** – nemá žádné výhody oproti výše uvedeným mikroskopickým testům s výjimkou experimentálního zkoumání ultrastruktury bakteriální buňky.

**5. Polymerázová řetězová reakce (PCR)** – molekulárněgenetická diagnostická metoda umožňující zjištění specifické sekvenace genetické informace bakterie. Umožňuje vyšetření rozsáhlého spektra biologických materiálů. Využívá amplifikaci (zmnožení) nalezené specifické genetické sekvenace, a to výrazně zvyšuje její citlivost ve srovnání s klasickými metodami. Zkřížená reaktivita s nepatoogenními treponematy je málo pravděpodobná. Pro odlišení patogenních treponemat je ale nutné použít podrobnější genetickou analýzu (sekvenaci). Sekvenace je rovněž vhodná pro detekci rezistence *T. pallidum* k antibiotikům nebo molekulární epidemiologii.

Zásadní podmínkou pro úspěšné použití přímých metod je volba vhodného materiálu a respektování přirozeného vývoje infekce, který může být ovlivněn vnějšími (aplikace lokálních antiseptik či antibiotik na léze), případně celkovými (aplikace antibiotik) vlivy. Vhodní pro tento druh vyšetření jsou zejména pacienti s recentní, manifestní infekcí, s přechodem do

pozdního latentního stadia jejich význam rychle klesá.

S ohledem na výše zmíněná úskalí je nutné podpořit stanovení diagnózy průkazem protilátkové odpovědi na přítomnost obligátně patogenního agens.

### Nepřímý průkaz

Detekce protilátek vytvářených lidským organismem po kontaktu s infekcí. Stejně jako u jiných sdělných onemocnění se i u syfilidy vytvářejí protilátky v průběhu několika prvních týdnů a detekčního minima testů dosáhne jejich hladina obvykle mezi 4.–6. týdnem – **inkubační doba (imunologické okno)**. V průběhu přirozené infekce se tvoří dva druhy protilátek – antikardiolipinové a antitreponemové, které se využívají v diagnostice.

**1. Antikardiolipinové (nespecifické, netreponemové) protilátky** – v praxi jsou zastoupeny řadou komerčních preparátů, jejichž citlivost a specifita jsou srovnatelné. Pozitivita reakce nastupuje cca 1–2 týdny po vzniku tvrdého vředu, tj. cca **4.–5. týdnů** po kontaktu s infekcí. Je to reakce rychlá a jednoduchá, při semikvantitativním stanovení titru protilátek lze sledovat jejich pokles po léčbě a hodnotit její úspěšnost. Vzhledem k tomu, že se kardiolipin (cílová determinanta protilátek) vyskytuje jak v lidských buněčných membránách, tak i v treponematech, jsou zaznamenávány relativně častěji **biologicky falešně pozitivní reakce (BFP)**. Jsou způsobeny závažnými infekcemi (akutní virové infekce, sepse, akutní EBV, malárie), autoimunitními nemocemi (revmatoidní artritida, lupus erythematoses), stavy spojenými s poškozením tkáně (rozsáhlý infarkt myokardu, crush syndrom, popáleniny), ale i s fyziologickými stavy (gravida, novorozenecký věk, stáří, stav po očkování). Mnohem závažnějším problémem je však výskyt **falešně negativních reakcí** (zonální fenomén 2 %; počínající, pozdní latentní onemocnění 30 %), které mohou, pokud by byly ignorovány, negativně ovlivnit prospěch pacienta i šíření infekce v populaci. Mezi testy používané v praxi patří mikroskopické VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory test), makroskopické RPR (Rapid Plasma Reagin test) nebo RRR (Rapid Reagin Reaction), případně automatizovatelná nefelometrická stanovení (zákalová reakce se odečítá fotometrem). Vzhledem k tomu, že reagují na aktivitu onemocnění, jsou důležité při posuzování recentnosti procesu, úspěšnosti léčby, relapsu nebo reinfekce a sérologickém odlišení syphilis congenita.

**2. Antitreponemové (specifické) protilátky** – průkaz protilátek proti specifickým

komponentám patogenních treponemat (lipoproteinům). Jsou dostupné pro detekci jednotlivých tříd protilátek – IgG a IgM, nebo pro všechny společně. Nástup pozitivity je individuální i ve vztahu k použité metodě – FTA-ABS IgG již od 2. týdne od infekce, průměrně však cca 5. týden postinfekčně. Protilátky ve třídě IgG přetrvávají celý život i po úspěšné léčbě. Procento **nespecificky pozitivních reakcí** je výrazně nižší (< 2 %) než u netreponemových testů, spektrum příčin je srovnatelné. Rovněž falešně negativní výsledky jsou méně časté (počínající a velmi staré onemocnění).

Pro zvýšení citlivosti a specifity **základního screeningu** se obvykle využívají jednodušší metodiky MHA-TP (TPHA), TP-PA, EIA, CLIA. Využití tzv. „rapid testů“ (imunochromatografické metodiky) je určeno (s ohledem na nižší citlivost stanovení) pro terénní práci zejména v zemích s vysokou incidencí choroby (subsaharská Afrika, jihovýchodní Asie).

Jejich pozitivita je dále potvrzována **konfirmačními testy** – FTA-ABS, western blot, LIA (line-immuno assay) testy.

Obecně je vhodné potvrdit pozitivitu ve vyhledávacích (screeningových) testech dalšími dvěma metodicky odlišnými treponemovými reakcemi.

**Aktivitu onemocnění** můžeme stanovit průkazem IgM protilátek – 19S IgM FTA-ABS, IgM SPHA, ELISA IgM, western blot IgM. Tyto testy také slouží k monitorování úspěšnosti léčby, relapsu nebo reinfekce a sérologickému odlišení vrozené syfilidy.

### DIAGNOSTICKÝ PŘÍSTUP

Nejcitlivějším screeningovým přístupem je kombinace jednoho netreponemového a jednoho treponemového testu. V případě pozitivity jednoho z nich je vhodná konfirmace dalším metodicky odlišným treponemovým IgG testem a posouzení aktivity testem specifických IgM protilátek.

**1. Syphilis primaria** – kombinace přímého průkazu *T. pallidum* pomocí zástinové mikroskopie, PCR vyšetření, event. jiné metodiky a nepřímé diagnostiky pomocí netreponemového testu a treponemových testů umožňujících potvrzení specifické IgG protilátkové odpovědi a posouzení aktivity infekce vyšetřením specifických IgM protilátek v kombinaci s netreponemovými. Je třeba mít na zřeteli možnost séronegativní primární syfilidy a případně opakovat vyšetření krve v odstupu 1–2 týdnů. Při pozitivním přímém vyšetření není negativita sérologického nálezu důvodem k odkladu léčby.

**2. Syphilis secundaria** – netreponemové i treponemové testy jsou vždy plně pozitivní. Přímá diagnostika je vhodným do-



plňkem, umožňuje také další sekvenční vyšetření kmene *T. pallidum* v případě PCR pozitivity.

**3. Syphilis latens recens** – netreponemové i treponemové testy jsou vždy plně pozitivní. Přímá diagnostika je vhodným doplňkem, umožňuje také další sekvenční vyšetření kmene *T. pallidum* v případě PCR pozitivity z plně nesrážlivé krve.

**4. Syphilis latens** – treponemové testy jsou vždy pozitivní ve třídě IgG. Netreponemové testy a specifické IgM protilátky již nemusí být v séru pacienta přítomny. Přímá diagnostika není obvykle úspěšná.

**5. Neurosyphilis** – může přicházet jak v časně fázi infekce, tak i jako projev terciární syfilidy. Vždy je nutné srovnávat vyšetření séra a likvoru odebraných ve stejný den (posouzení případné kontaminace likvoru protilátkami ze séra při odběru). V časně fázi sérologie odpovídá akutnímu onemocnění. Při vyšetření likvoru je nutný nejen průkaz netreponemových a treponemových protilátek validovanými testy, ale také posouzení ostatních parametrů zánětu, možné poruchy hematoencefalické bariéry a intratékální syntézy imunoglobulinů. V případě terciární neurosyfilidy může být sérologický nálezn zcela beze známek aktivity. Kritéria pro vyšetření likvoru zůstávají stejná.

**6. Syphilis terciaria** – treponemové testy jsou vždy pozitivní ve třídě IgG. Netreponemové testy a specifické IgM protilátky již nemusí být v séru pacienta přítomny. Přímá diagnostika není obvykle úspěšná.

**7. Syphilis congenita** – přímé vyšetření lze použít hlavně v případě manifestní infekce (s širším spektrem materiálů při volbě PCR). Mateřské specifické IgG protilátky fyziologicky procházejí placentou do krevního oběhu plodu. Sérologická diagnostika vrozené syfilidy je tímto stavem komplikována. Z laboratorního hlediska je důležitá zejména pozitivita specifických IgM protilátek a hladina netreponemových protilátek čtyřnásobně vyšší než v mateřském séru v době porodu. Definitivně je sérologicky stav dítěte možné uzavřít až sledováním postupného mizení transplantárně přenesených protilátek. Závěr je tudíž možný až zhruba ve 12. měsíci věku. Jakékoliv podezření je tedy důvodem k léčbě dítěte penicilinem.

**8. Doporučený vyšetřovací algoritmus pro pacienty v riziku s negativním sérologickým vyšetřením** – asymptomatický pacient s anamnézou rizikového pohlavního styku – nutno individuálně zvážit riziko pro pacienta (heterosexuál/homosexuál/bisexuál, typ styku atd.). V případě minimálního rizika provedení

sérologických testů, v případě negativity zopakování po 12 týdnech. Pokud pacienta považujeme za rizikového, provádíme sérologické testy v 0., 4., 8. a 12. týdnu. Asymptomatický pacient v kontaktu s prokázanou syfilidou – provedení sérologického vyšetření, a i v případě negativního výsledku pacientovi profylakticky aplikovat benzathin penicilin G BPG 2,4 MIU inj. i. m. jednorázově, s následnou sérologickou kontrolou za tři měsíce. Pokud pacient odmítá aplikaci BPG, provádíme sérologická vyšetření v 0., 2., 4. a 12. týdnu od prvního vyšetření.

Pacient s rizikovou anamnézou, vředem a negativním sérologickým vyšetřením – provedení vyšetření v zástinovém mikroskopu, pokud je toto vyšetření negativní či není možné jeho provedení, odběr stěru z defektu na přímý průkaz *Treponema pallidum* metodou PCR. V případě negativity zástinového i PCR vyšetření zopakování sérologického vyšetření po 12 týdnech. Ve všech případech je vždy nutné podepsání zákazu pohlavního styku a poučení pacienta o nezbytnosti dostavit se k dalším plánovaným kontrolám.

### DIAGNOSTIKA NEUROSYPILIDY

Každý pacient se syfilidou by měl podstoupit neurologické vyšetření. V případě patologického neurologického nálezu by měla být provedena lumbální punkce a vyšetření magnetickou rezonancí. Mozkomíšni mok by kromě pacientů s neurologickými symptomy měl být vyšetřen u všech osob v terciárním stadiu onemocnění a také v případě známek sérologického selhání léčby.<sup>(16, 17)</sup> Při hodnocení laboratorních výsledků je vždy nutné přihlížet ke klinickým symptomům, pozitivní treponemový test z likvoru neznamená potvrzení diagnózy neurosyfilidy, je třeba ještě posoudit účinnost hematoencefalické bariéry a intratékální syntézu imunoglobulinů. Naopak negativní výsledek vyšetření likvoru v případě klinicky manifestních příznaků nelze označit za jasně vyloučenou neurosyfilidu.<sup>(18)</sup> Indikace lumbální punkce u HIV pozitivních pacientů bude zmíněna v samostatné kapitole. V případě abnormálního nálezu v cerebrospinnálním moku je nutné zopakování kontrolní punkce s odstupem šesti měsíců.

### LÉČBA (1, 19–34)

#### Obecné poznámky:

● Léčebná doporučení byla vypracována na podkladě provedených klinických studií, laboratorních výsledků, dosavadních zkušeností s léčbou a konsenzu expertů zabývajících se touto tematikou.

● Parenterálně podávaná penicilinová antibiotika jsou první terapeutickou volbou u všech stadií onemocnění vzhledem ke své lepší biologické dostupnosti.

● K léčbě syfilidy je nutné dosáhnout dostatečné treponemacidní koncentrace v séru, v případě neurosyfilidy v likvoru, proto je s výhodou aplikovat takové antibiotikum, které splňuje obě dvě tato kritéria.

● Léčba časně syfilidy musí podle legislativy platné v ČR probíhat za hospitalizace.

### BETALAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA

Při léčbě **penicilinem** je za dostatečnou považována koncentrace 0,018 mg/l, ale za maximálně účinnou je považována hladina 0,036 mg/l. Této koncentrace je nutno dosáhnout minimálně po dobu 7–10 dnů, v případě déletrvajícího onemocnění (pozdní latentní forma, neurosyphilis) je nutná prolongovaná léčba. Je důležité zdůraznit, že i správně podaná léčba může selhat, v minulosti byly zaznamenány případy perzistence *Treponema pallidum* i po úspěšné léčbě.<sup>(21)</sup> Depotní BPG 2,4 MIU zajišťuje dostatečné antitreponemovou hladinu v krvi až po 21–28 dní. V případě aplikace prokain penicilinu je nutné provádět aplikaci každý den, tak aby nedošlo k poklesu potřebné koncentrace, výhodou však je současně dosažení dostatečné koncentrace v séru. Perorálně podávaný amoxicilin v kombinaci s probenecidem se zdá být efektivní s dostatečnou treponemacidní hladinou v likvoru.<sup>(24, 28)</sup>

**Ceftriaxon** patří mezi antimikrobiální látky s dobrým průnikem do cerebrospinnálního moku, neexistují však rozsáhlejší studie, které by dostatečně otestovaly ideální velikost dávky a délku léčby. Pro nutnost každodenní intramuskulární či intravenózní aplikace nemá výhody oproti penicilinovým léčebným režimům. Léčbu ceftriaxonem lze využít v případě sporné anamnézy alergie na penicilin, pokud nechce lékař podávat penicilinový preparát.<sup>(29, 30)</sup> V případě podání ceftriaxonu u pacientů s alergií na penicilinová antibiotika existuje přibližně pouze 1% riziko zkrřížené alergické reakce.<sup>(31)</sup> Nikdy však nesmíme podat ceftriaxon pacientovi s potvrzenou anafylaktickou reakcí po penicilinových antibiotících.

### OSTATNÍ NEPENICILINOVÁ ANTIBIOTIKA

Z nepenicilinových antibiotik jsou k dispozici nejrozsáhlejší data o terapii **doxycyklinem**, který je pro svou dobrou penetraci do mozkomíšního moku preferovaným tetracyklinem, jeho účinnost se zdá být obdobná penicilinovým režimům.<sup>(19, 25, 26)</sup>



**Azitromycin** byl původně velmi nadějným antibiotikem v léčbě syfilidy, a to hlavně z důvodu velmi jednoduché perorální aplikace a pro vysokou treponemacidní aktivitu.<sup>(31–33)</sup> V posledních letech však byly popsány četné případy selhání léčby v důsledku vzniku rezistence *Treponema pallidum* na makrolidy včetně azitromycinu.<sup>(35–37)</sup>

**Erytromycin** již není součástí doporučených postupů léčby syfilidy, neboť má menší účinnost než ostatní antibiotika a neprochází hematoencefalickou, ani placentární bariérou.<sup>(38)</sup> V minulosti byly popsány případy kongenitální syfilidy u matek, které podstoupily léčbu erytromycinem, erytromycin neproniká v aktivní formě placentou.<sup>(39)</sup>

### ČASNÁ SYFILIS (PRIMÁRNÍ, SEKUNDÁRNÍ, ČASNÁ LATENTNÍ)

Vzhledem k současné legislativě v ČR probíhá léčba primární a sekundární syfilidy ze zákona za izolace (vyhl. 306/2012 Sb.), tak aby se zabránilo dalšímu šíření onemocnění. Pacientům by proto v případě časných syfilid měl být za hospitalizace na příslušném dermatovenerologickém oddělení aplikován prokain penicilin G 1,5 MIU inj. i. m. 1krát denně po dobu 7 dnů, následovaný 8. den aplikací benzathin penicilinu G (BPG) 2,4 MIU inj. i. m. jednorázově. Pokud není BPG k dispozici, lze aplikovat prokain penicilin G 1,5 MIU inj. i. m. 1krát denně po dobu 14 dnů. V případě, že hospitalizace v nemocničním zařízení není možná a pacient pobývá v izolaci (vězení, psychiatrická léčebna atd.), je možné léčbu provést jednorázovou aplikací benzathin penicilinu G 2,4 MIU intramuskulárně. Další aplikace a prodloužení léčby nevede v případě časných syfilid ke zvýšení účinnosti léčby. Ke zmírnění bolestivosti při aplikaci BPG je možné podat injekci s 1% roztokem lidokainu. Pacient vždy po aplikaci injekce musí minimálně 30 minut zůstat pod lékařským dohledem. V případě alergie na penicilinová antibiotika či nemožnosti parenterální terapie je lékem volby doxyklylin 200 mg denně perorálně po dobu 21 dní, léčbu je vhodnější rozdělit do dvou denních dávek po 100 mg, nicméně lze podávat 200 mg denně jednorázově. Pokud zvolíme léčbu doxyklylinem, je nutné pacienta upozornit, že alespoň dvě hodiny před užitím a dvě hodiny po užití nesmí konzumovat mléčné výrobky, tak aby nedošlo k neutralizaci léčiva. Z režimových opatření je třeba upozornit na nutnost fotoprotekce a vhodnost probiotik, neboť u některých pacientů se mohou vyskytnout zažívací obtíže. Pokud není ani tato léčba možná, lze podat ceftriaxon 1 g i. v. 1krát denně po dobu 10 dní. V pří-

padě podání ceftriaxonu u pacientů s alergií na penicilinová antibiotika existuje přibližně pouze 1% riziko zkřížené alergické reakce. Léčba azitromycinem je dnes až metodou čtvrté volby vzhledem k riziku rezistence (v ČR aktuálně 60–70% izolovaných *T. pallidum*), azitromycin je podáván jednorázově v množství 2 g perorálně.

### POZDNÍ LATENTNÍ SYFILIS

K léčbě pozdní latentní formy je první volbou BPG 2,4 MIU i. m. 3krát po týdnu (1., 8. a 15. den). V případě nedostupnosti BPG nebo preference léčby za hospitalizace lze podávat prokain penicilin G 1,5 MIU i. m. denně po 21 dní. Pokud je pacient alergický na penicilinovou řadu antibiotik, probíhá léčba doxyklylinem v dávce 200 mg/den (v režimu 100 mg 2krát denně nebo 200 mg 1krát denně) po 28 dní.

### NEUROSYFILIS

Pro dosažení dostatečné treponemacidní hladiny v likvoru je vždy preferována intravenózní aplikace, nicméně případnou intramuskulární aplikací prokain penicilinu G (v kombinaci s probenecidem) či ceftriaxonu lze také dosáhnout dostatečné hladiny v mozkomíšním moku. První léčebnou volbou je benzyl penicilin G 24 MIU/den i. v. rozdělený do šesti denních dávek po čtyřech hodinách. Pokud nelze pacienta hospitalizovat či benzyl penicilin G není k dispozici, lze podat ceftriaxon 2 g/den i. v. po dobu 14 dnů nebo prokain penicilin G 1,5 MIU/den i. m. po tři týdny v kombinaci s probenecidem. U pacientů s anamnézou alergie na penicilin je možno zvážit podání ceftriaxonu (přibližně 1% zkřížená alergie), případně zvážit desenzibilizaci pacienta na penicilin, a následně běžný léčebný režim.

### REAKCE PŘI LÉČBĚ SYFILIDY

- Vzhledem k možnosti těžkých reakcí na aplikovanou léčbu, zvláště při podání prvních dávek intramuskulárních penicilinových preparátů, by měla být léčba aplikována vždy pod dohledem lékaře, který musí zajistit rychlou pomoc či resuscitaci v případě anafylaktického šoku.
- Pacient musí po každé aplikaci 30 minut vyčkat pod lékařským dozorem.

### JARISCHOVA-HERXHEIMEROVA REAKCE

Je reakcí organismu na endotoxin produkovaný rozpadem *Treponema pallidum* při léčbě syfilidy. Při rozpadu těl bakterií se uvolňují toxické látky a vyvolávají imunitní reakci. Projevuje se horečkou, bolestmi hlavy a svalů. Reakce se objevuje hlavně u časných stadií syfilidy při probíhající

hematogenní diseminaci. Při léčbě latentní syfilidy bývá vzácná, nicméně riziková může být u pacientů s očním, neurologickým či kardiálním postižením, kde může vést až k ruptuře aortálního aneuryzmatu. Na pozoru se taktéž musíme mít při léčbě novorozenců a těhotných, kdy může reakce vést k tísni plodu a předčasnému porodu. V případě zvýšeného rizika této reakce je proto vhodné zahájit léčbu nižší dávkou antibiotika. Pacientům by měla být šest hodin měřena pravidelně teplota. Pokud dojde ke vzniku reakce, je vhodná aplikace antipyretika, případně celkového kortikosteroidu.

### HOIGNÉHO SYNDROM (PROKAINOVÁ REAKCE)

Je způsobena průnikem prokain penicilinu intravenózně, který vede k embolizaci suspenze. Důležitá je proto aspirace před aplikací injekce, která toto riziko minimalizuje. Reakce se objevuje během sekund až desítek sekund po podání léku. Je charakteristická strachem ze smrti, dýchacími obtížemi a halucinacemi. Obtíže i bez zásahu ustoupí během několika minut, pacientovi však lze pomoci aplikací diazepam (5–10 mg) rektálně, intramuskulárně či intravenózně. Důležité je zklidnění a kontrola pacienta po dobu reakce, tak aby si v panickém záchvatu neublížil. Nejedná se o alergickou reakci a proto není kontraindikací k dalšímu podání penicilinu. Někteří pacienti mohou po prokainové reakci odmítnout z obav další aplikaci, proto je jim nutné vysvětlit, že šance na opakování reakce je minimální a že se jedná o nevhodnější léčbu; pokud přesto odmítají, je nutné zvolit jinou cestu aplikace a případně i jiné antibiotikum.

### ANAFYLAKTICKÝ ŠOK

Peniciliny patří mezi léky s nejčastějším výskytem anafylaktické reakce, proto je vždy nutné zeptat se pacientů na případnou alergii na penicilinová antibiotika v minulosti. Pracoviště, kde dochází k léčbě, by mělo být na možnost léčby anafylaktické reakce vybaveno. V případě anafylaktického šoku by měl být ihned aplikován adrenalin 0,5 ml i. m. s následnou parenterální aplikací antihistaminik a kortikosteroidů.

### HIV POZITIVNÍ PACIENTI

#### Obecné poznámky:

- Rozsáhlejší data ohledně léčby a diagnostiky syfilidy nejsou k dispozici.
- Pacienty s HIV infekcí můžeme považovat za rizikovou skupinu a musíme se



vždy rozhodovat individuálně i podle stavu základního onemocnění.

- Neexistuje konsenzus na indikace k provedení lumbální punkce.
- Záchyt latentních koinfekcí pohlavně přenosných chorob je ve skupině HIV pozitivních pacientů se syfilidou vysoký, proto je vhodné vždy doplnit komplexní screeningové venerologické vyšetření.
- U HIV pozitivních pacientů je vhodné provádět dlouhodobé sérologické kontroly alespoň 1krát ročně vzhledem k vyššímu riziku akvizování či reinfekce onemocnění.

### DIAGNOSTIKA U PACIENTŮ S HIV INFEKČÍ<sup>(40–45)</sup>

Sérologické testy na syfilidu jsou u HIV pozitivních pacientů spolehlivé jak pro diagnostiku, tak i pro sledování odezvy na léčbu. Falešně pozitivní a falešně negativní případy se mohou výjimečně objevit – stejně jako u imunokompetentní populace. U pacientů koinfikovaných HIV infekcí se séroaktivita může výjimečně objevit opožděně, proto je hlavně u případů pacientů se suspektním vředem a negativním sérologickým vyšetřením nutné provedení zástinové mikroskopie a případně i PCR stěru na *Treponema pallidum*. Oproti imunokompetentním jedincům může být u HIV pozitivních zpomalený pokles titru VRDL a RPR po léčbě.

### LÉČBA U PACIENTŮ S HIV INFEKČÍ

Pro léčbu syfilidy u HIV pozitivních pacientů jsou k dispozici bohužel jen limitovaná data, neexistují větší randomizované studie se statisticky signifikantními výsledky. V posledních evropských postupech je doporučeno postupovat v léčbě syfilidy stejně jako u imunokompetentních pacientů, pouze s častějšími sérologickými kontrolami. Z dosud publikovaných studií však vyplývá, že u pacientů s HIV infekcí se objevuje častěji selhání léčby, posuzováno podle sérologických kritérií.<sup>(40)</sup> Nicméně si musíme uvědomit, že vzhledem k nemožnosti rozeznání reinfekce od relapsu onemocnění (s výjimkou opakované primární syfilidy) se může jednat pouze o rozdíl způsobený odlišným sexuálním chováním obecně promiskuitnější HIV infikované populace. Hlavním problémem současně doporučované léčby BPG je možná přítomnost *Treponema pallidum* v mozkomíšním moku, která je přítomná u více než 20 % pacientů s časnou syfilidou, neboť BPG nedosahuje treponemacidní koncentrace v likvoru.<sup>(46)</sup> Pokud je předpokládána možnost selhání léčby u imunokompetentní populace s časnou syfilidou BPG kolem 5 %, v případě HIV pozitivních pacientů se pohybuje mezi

1–22 %.<sup>(44, 47, 48)</sup> U pozdní latentní syfilidy a neurosyfilidy je selhání léčby předpokládáno ještě vyšší, až k 31 %.<sup>(44, 48, 49)</sup> Otázkou je, nakolik je to dáno pomalejším poklesem titrů protiláték u pacientů s již prodělanou syfilidou a HIV pozitivitou.<sup>(50)</sup> Všechny tyto studie u HIV koinfikovaných pacientů jsou však prováděny s odlišnou metodikou na maximálně několika desítkách pacientů, proto je nutné interpretovat výsledky velmi opatrně. Považujeme proto v případě HIV pozitivních pacientů více individualizovaný přístup za nutný, a to nejen na základě klinických příznaků a sérologických testů, ale také podle stadia pacientova základního onemocnění, a tím souvisejícího stavu imunitního systému (počet CD4 v periferní krvi). Základním postupem je pro vyšší bezpečnost pacienta prolongovat léčebný režim oproti běžným režimům.

V případě časně syfilidy je třeba terapie prokain penicilinem G1,5 MIU 1krát denně po sedm dní, pokud je titr VDRL nižší než 1 : 32 a počet CD4 buněk v periferní krvi vyšší než 350/ml, následuje aplikace BPG 2,4 MIU inj. i. m. 8., 15., 22., 29. a 36. den od zahájení léčby. U HIV pozitivních pacientů s časnou syfilidou a titrem VDRL rovným nebo vyšším než 1 : 32 nebo/a současně s nižším počtem CD4 buněk než 350/ml režim prokain penicilinem G 1,5 MIU 1krát denně 14 dnů, následovaný aplikací BPG 2,4 MIU inj. i. m. 15., 22., 29. a 36. den. Pokud má pacient alergii na penicilinová antibiotika, je druhou volbou doxycyklin 200 mg/den po 28 dní. V případě HIV pozitivních pacientů s latentní syfilidou a negativním nálezem v likvoru se doporučuje BPG 2,4 MIU inj. i. m. 1., 8., 15., 22., 29. a 36. den, při alergii na penicilin je antibiotikem druhé volby doxycyklin 200 mg/den po 42 dní. U této dlouhodobé léčby doxycyklinem je vhodné po 3–4 týdnech provést kontrolní odběr jaterních testů. U osob infikovaných HIV virem s neurosyfilidou se používá benzyl penicilin 24 MIU/den i. v. po dobu 14 dnů rozdělený do šesti dávek po čtyřech hodinách a následná aplikace BPG 2,4 MIU inj. i. m. 15., 22., 29. a 36. den, případně ceftriaxon 2 g i. v. 1krát denně po 14 dní.<sup>(51)</sup>

### LUMBÁLNÍ PUNKCE U HIV POZITIVNÍCH

U HIV pozitivních pacientů, zvláště v pokročilejších stádiích onemocnění, mohou být přítomny abnormality v likvoru i bez přítomnosti luetické infekce, což dále sťažuje možnost rozeznání relapsu či reinfekce onemocnění.<sup>(52)</sup> V případě těchto pacientů neexistuje jednotný

názor na provedení lumbální punkce, neboť opět neexistují robustnější data. Z našich klinických zkušeností a podle dosud provedených studií je nutné provedení lumbální punkce u pacientů, kteří mají klinické příznaky očního či neurologického postižení, a dále u pacientů s titrem netreponemových testů  $\geq 1 : 32$  nebo nižším počtem CD4 buněk než 350/ml v periferní krvi.<sup>(53, 54)</sup>

## SYFILIS V GRAVIDITĚ

### Obecné poznámky:

- V ČR je každoročně zachyceno okolo 60 případů syfilidy v graviditě, většina z těchto infekcí jsou latentní formy onemocnění, které jsou zachyceny díky těhotenskému screeningu.
- Každá žena v ČR musí podstoupit v první a druhé polovině gravidity screeningový test na syfilidu.
- Každá žena v ČR s nově diagnostikovanou nebo dříve prodělanou syfilidou musí podstoupit v graviditě zajišťovací léčbu.

### VLIV SYFILIDY NA PRŮBĚH TĚHOTENSTVÍ

Onemocnění syfilidou může mít zásadní vliv na průběh gravidity. Obecně lze říci, že čím čerstvější stadium onemocnění, tím těžší postižení plodu. Rozsah postižení plodu je závislý na množství treponemat v krvi matky a na gestačním stádiu plodu, ve kterém dojde k jeho postižení. Vzhledem k fyziologickým dějům při vyžívání placenty se přenos onemocnění na plod nejspíše odehrává až po 20. gestačním týdnu. Pokud léčba proběhne do této doby, velmi často se zabráni kongenitálnímu postižení plodu.<sup>(56)</sup> Pokud existuje při potratu podezření, že mohl být způsoben syfilidou (zejména potrat v 5. gestačním měsíci bez jasného vysvětlení), musí být matka vyšetřena venerologem, dále musí být provedeno sérologické vyšetření krve matky i potraceného plodu, histologické vyšetření a vyšetření DFATP z této biopsie (provádí NRL pro syfilidu), případně PCR. V případě potvrzení potratu v souvislosti se syfilis je nutné provést hlášení tohoto případu.

### LÉČBA SYFILIDY V GRAVIDITĚ

Každá žena s prodělanou syfilitickou infekcí musí být po potvrzení gravidity odeslána na příslušné venerologické pracoviště, kde je provedeno kontrolní sérologické vyšetření. Pacientka s historií syfilidy musí při každé graviditě podstoupit zajišťovací léčbu v 3.–4. a 7.–8. měsíci gravidity, s následující kontrolou sérologických testů



měsíc po ukončení druhé zajišťovací léčby. Zajišťovací léčba v obou termínech probíhá ve schématu aplikace BPG 2,4 MIU inj. i. m. 1., 8. a 15. den. Druhou léčebnou volbou je aplikace prokainu penicilinu G 1,5 MIU inj. i. m. 1krát denně po 21 dní. Pokud pacientka neabsolvuje léčbu v graviditě, je nutno novorozence po porodu zajistit podáním BPG inj. i. m. v dávce 50 000 jednotek/kg, nebo klasickou léčbou krystalickým penicilinem G či prokainem penicilinem G v odpovídajících dávkách. V případě zjištění nové infekce musí být matka léčena podle stadia, jak je uvedeno v doporučených postupech, pokud proběhne léčba v první polovině gravidity, je vhodné provedení zajišťovací léčby v 28. týdnu. Pokud toto není možné, například z důvodu zahájení léčby až v pozdním stadiu gravidity, je třeba rozhodnout o dalším postupu individuálně, podle sérologického nálezu, konzultace s ošetřujícím gynekologem, venerologem a NRL pro syfilidu.

### SLEDOVÁNÍ DÍTĚTE PO PORODU

V průběhu porodu (ideálně v 1. době porodní) musí být proveden odběr venózní krve matky a ihned po porodu odběr pupečnickové krve k sérologickým testům na syfilidu. Matka s dítětem by neměly být propuštěny z nemocnice před zjištěním výsledků. U dítěte matky s prodělanou syfilidou vždy nalezneme přítomné přenesené protilátky v krvi ve třídě IgG. Tyto protilátky zpravidla vymizí do jednoho roku věku dítěte. Po tuto dobu musí být dítě dispenzarizováno venerologem či pediatrem, který podle současné legislativy provádí kontrolní sérologické testy v 1., 2., 3., 6., 12. a 24. měsíci života.

### KONGENITÁLNÍ SYFILIS

#### Obecné poznámky:

- V ČR jsou ročně zachyceny pouze jednotlivé případy kongenitální syfilidy, a to prakticky jen u matek, které nepodstoupí těhotenský screening.
  - Každé dítě matky léčené pro diagnózu syfilidy je sledováno do dvou let věku.
- Vrozená syfilis je dělena na časnou a pozdní formu. Časná vrozená syfilis se projevuje u dětí matek s časnou neléčenou infekcí, příznaky se objeví do 2. roku života dítěte. Ty odpovídají sekundárnímu stadiu syfilidy a většinou jsou manifestní již při narození. Novorozeneček mívá nízkou porodní váhu, ikterus a anémii. Klinicky můžeme pozorovat lymfadenopatii, splenomegalii či pneumonii. Mezi typické kožní projevy patří papulopustulózní nebo bulózní exantém, akrální infiltráty (chodidla, dlaně, periorálně) s tendencí k jizvení. Z nosní

sliznice vytéká sérosangvinolentní sekret, ve kterém jsou přítomná treponemata. Pozdní vrozená syfilis se manifestuje u dětí matek s neléčenou latentní syfilidou, příznaky lze pozorovat po 2. roce života jako následky po nepoznané proběhlé latentní kongenitální syfilidě, nezřídka v pubertě. Objevují se slepota, hluchota, případně postižení kostí, psychomotorická retardace.<sup>(56, 60)</sup> Kritéria ke konfirmaci jednotlivých diagnóz jsou uvedena v kapitole zabývající se legislativou.

#### VYŠETŘENÍ

V případě podezření odběr cerebrospinálního moku, rtg vyšetření dlouhých kostí a oční vyšetření.<sup>(60)</sup>

TERAPIE KONGENITÁLNÍ SYFILIDY  
První volbou je benzyl penicilin G 150 000 j./kg i. v. denně v dílčích dávkách podle fyziologického vývoje renální clearance novorozence, léčba by měla trvat 14 dní.

### PŘENOS SYFILIDY PŘI TRANSPLANTACI SOLIDNÍCH ORGÁNŮ

V ČR musí být každý dárce orgánů otestován sérologicky na přítomnost infekce před transplantací. Syfilis není absolutní kontraindikací darování orgánů. V případě pozitivní dárce je na zvážení transplantčního týmu, zda orgán od dárce bude akceptovat či nikoliv. V tomto případě opět není k dispozici léčebný konsensus a je nutno vycházet z několika málo publikovaných případů. Jako dostatečně efektivní se jeví aplikace BPG 2,4 MIU inj. i. m. 1., 8. a 15. den. V případě alergie na penicilinová antibiotika se doporučuje doxycyklin 200 mg/den po dobu 28 dnů.<sup>(61-64)</sup>

### PÉČE O PACIENTA S PROKÁZANOU SYFILIDOU

- Venerologické vyšetření na ostatní pohlavně přenosné infekce (HIV, gonokokové a chlamydiové infekce).
- Oční a neurologické vyšetření u všech pacientů s konfirmovanou syfilidou.
- Echokardiografické vyšetření u pacientů s pozdní latentní či terciální syfilidou.
- Edukace pacienta o onemocnění a vydání informačního letáku s podrobnými informacemi.

V případě potvrzení diagnózy musíme pohlížet na pacienta jako na rizikového, neboť v této skupině je prokázán zvýšený výskyt pohlavně přenosných infekcí. Je nutné provést kompletní venerologické vyšetření, podle udávaného typu styků

(orální, anální, vaginální), a test na HIV. U pacientů v nejrizikovějších skupinách (MSM, HIV pozitivní) doporučujeme screeningově provést kompletní odběry z rekta, tonzil i uretry, neboť vedlejší nález jiné pohlavně přenosné nemoci je častý. Pokud je u pacienta přítomen abúzus drog, je vhodné provést test na hepatitidu B a C. Test na HIV je v případě negativity nutné zopakovat za tři měsíce od prvního vyšetření.

### DEPISTÁŽ A VYŠETŘOVÁNÍ SEXUÁLNÍCH KONTAKTŮ

Za sexuální kontakt je považována každá osoba, která měla vaginální, anální i orální styk s pacientem s potvrzenou syfilidou, a to jak nechráněný, tak i chráněný. U pacientů s primární syfilidou je nutné vyšetření všech sexuálních kontaktů v posledních třech měsících; pokud je u pacienta zjištěna sekundární či časná latentní forma, měly by být vyšetřeny všechny kontakty v posledních dvou letech. V případě pozdní latentní či terciální syfilis je tento interval delší, proto je doporučeno vyšetření všech dostupných kontaktů, i když toto často nebývá prakticky možné. Všechny sexuální kontakty musí být vždy vyšetřeny klinicky i sérologicky. Partnerům, kteří měli sexuální styk s osobou s primární, sekundární nebo časnou latentní syfilidou v posledních 90 dnech, je vhodné i při negativitě sérologických testů a klinického vyšetření aplikovat benzathin penicilin G 2,4 MIU i. m. jednorázově (viz Doporučený algoritmus). Kontrolní sérologické testy se provádějí za tři měsíce. V případě, že si pacient nepřeje podání profylaktické léčby, měly by být provedeny sérologické testy na syfilidu ve 2., 4., 8. a 12. týdnu od posledního rizikového styku. V případě, že osoba měla styk s pacientem s časnou syfilidou před více než 90 dny od provedení sérologických testů a ty jsou negativní, není další testování nutné. Stálí sexuální partneři pacientů s latentní syfilidou by měli být klinicky a sérologicky vyšetřeni a jejich případná léčba závisí na zachyceném stadiu.

### DISPENZARIZACE

Cílem dispenzarizace je kontrola klinického efektu léčby, monitorace sérologické odpovědi a diagnostika případného relapsu či reinfekce onemocnění. V ČR musí být u všech pacientů vykonána ze zákona. Po prvním roce od diagnostikované časné syfilidy se provádí sérologické vyšetření ve 3., 6., 9. a 12. měsíci. Za úspěšnou odpověď na léčbu je považován čtyřnásobný pokles v titrech netreponemových testů



po půl roce od léčby. U části pacientů však z nejasného důvodu k takovému poklesu nedojde, i když byli dostatečně léčeni. Za úplnou odpověď na léčbu lze považovat negativní NTT. TT zůstávají často pozitivní po celý život, z toho důvodu je důležitá zdravotnická dokumentace k zabránění další zbytečné léčbě. V případě nedostatečného poklesu titrů (méně než 4krát) během jednoho roku je ke zvážení opakovaní terapie BPG 2,4 MIU 3krát po týdnu. U pacientů s latentní syfilidou a negativní NTT nebo v případě minimálních titrů je kontrola nutná až při vyřazení z evidence.

### ZÁVĚR

Tento postup byl vypracován na podkladě provedených klinických studií, laboratorních výsledků, dosavadních zkušeností s léčbou a konsenzu expertů zabývajících se touto tematikou. Je potřeba však připomenout, že ani dnes neexistují jednoznačná data o ideální délce trvání léčby a sledování nemocných.

### SOUČASNÁ LEGISLATIVA SOUVISEJÍCÍ S LÉČBOU A MANAGEMENTEM PACIENTŮ SE SYFILIDOU

**DIAGNOSTIKA, DEFINICE POTVRZENÉHO A PRAVDĚPODOBNEHO PŘÍPADU**  
Vyhláška 306/2012 Sb. § 5 Zásady pro odběr a vyšetření biologického materiálu a náležitosti žádanky

● V případě reaktivního výsledku vyšetření na syfilidu, s výjimkou pacientů s již léčenou syfilidou a nebo bez podezření na relaps či reinfekci, se biologický materiál zasílá do Národní referenční laboratoře pro syfilis zřízené Ministerstvem zdravotnictví ČR k zajištění konfirmačního vyšetření. Vyhláška 275/2010 Sb. „O systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce“

#### A. Potvrzený případ – nejméně jeden z následujících nálezů:

- 1. Průkaz *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* mikroskopickým vyšetřením v zástinu v exsudátu z lézí, ve tkáni, v pupeční šňůře, placentě nebo výtoku z nosu.
- 2. Průkaz *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* přímou imunofluorescencí v exsudátu z lézí, ve tkáni, v pupeční šňůře, placentě nebo výtoku z nosu.
- 3. PCR průkaz *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* v exsudátu z lézí, ve tkáni, v pupeční šňůře, placentě nebo výtoku z nosu.
- 4. Detekce specifických protilátek proti *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* po-

mocí screeningového testu (např. TPHA, TP-PA, EIA aj.) a zároveň detekce specifických protilátek proti *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* ve třídě IgM.

- 5. U vrozené syfilis detekce specifických protilátek IgM proti *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* a zároveň detekce nespecifických protilátek v netreponemovém testu (např. VDRL, RPR).

#### B. Pravděpodobný případ – nejméně jeden z následujících nálezů:

- 1. Detekce specifických protilátek proti *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* pomocí screeningového testu (např. TPHA, TP-PA, EIA aj.) a zároveň potvrzení specifických protilátek proti *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* ve třídě IgG metodicky nezávislým testem (FTA-ABS IgG, western blot IgG).
- 2. U vrozené syfilidy detekce nespecifických protilátek proti *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* v netreponemovém testu (např. VDRL, RPR) v likvoru.
- 3. U vrozené syfilidy detekce specifických protilátek proti *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* pomocí screeningového testu (např. TPHA, TP-PA, EIA aj.) a zároveň potvrzení specifických protilátek proti *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* ve třídě IgG metodicky nezávislým testem (FTA-ABS IgG, western blot IgG) u matky.
- 4. U vrozené syfilidy detekce nespecifických protilátek proti *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* v netreponemovém testu (např. VDRL, RPR) ve čtyřnásobně vyšším titru než u matky.

Vyhláška 306/2012 Sb. „O podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče.“

- Hlášení pohlavní nemoci, včetně podezření na takové onemocnění (včetně úmrtí a podezření na úmrtí na pohlavní chorobu), musí být prováděno na formuláři „Hlášení pohlavní nemoci“.
- Hlášení o infekčních onemocněních jsou podávána osobou poskytující péči orgánu ochrany veřejného zdraví příslušnému podle místa výskytu infekčního onemocnění.

Zákon 258/2012 Sb. „O ochraně veřejného zdraví“

- § 62a Epidemiologické šetření
- Příslušné orgány ochrany veřejného zdraví jsou oprávněny provádět epidemiologické šetření zaměřené zejména na ověření diagnózy a zjištění ohniska nákazy.

- Osoby jsou povinny sdělit příslušnému orgánu ochrany veřejného zdraví na jeho výzvu okolnosti důležité v zájmu epidemiologického šetření.

Vyhláška 275/2010 Sb. (úprava 473/2008)

- Epidemiologické šetření při podezření na výskyt syfilidy

Osoba poskytující péči, která vyslovila podezření na infekci *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, zajistí odběry biologického materiálu k laboratornímu průkazu etiologie a jeho transport do vyšetřující laboratoře.

Klinický lékař dermatovenerologického pracoviště s depistážní službou, podle místa bydliště pacienta s prokázanou infekcí, provádí cílené vyšetření u všech relevantních kontaktů a příslušné kontroly po léčbě pacientů s diagnostikovanou infekcí.

- Protiepidemická opatření  
Hlášení onemocnění vyvolaných *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*.

Řádné provedení depistážního šetření a vyšetření všech relevantních kontaktů nemocného.

U syfilidy I. a II. stadia musí být vždy nařízena izolace a léčení na venerologickém oddělení a fyzické osoby jsou povinny podrobit se léčení.

Léčba nezletilého

- Zákon 258/2000 Sb. „O ochraně veřejného zdraví“ § 70 Léčení infekčních onemocnění
- Jde-li o osobu, která nedovršila patnáctý rok svého věku, odpovídá za splnění povinností její zákonný zástupce.

Izolace pacienta

Vyhláška 306/2012 Sb. § 3 Seznam infekčních onemocnění, při nichž se nařizuje izolace ve zdravotnických zařízeních lůžkové péče, a nemocí, jejichž léčení je povinné (K § 45 odst. 3 a § 70 odst. 1 zákona).

- Seznam infekčních onemocnění, při jejichž výskytu musí být vždy nařízena izolace a léčení na infekčním oddělení, popřípadě oddělení tuberkulózy nebo venerologickém oddělení zdravotnického zařízení lůžkové péče, a jejichž léčení jsou fyzické osoby povinny se podrobit – syfilis v I. a II. stadiu.

Zákon 372/2011 „O zdravotních službách“ § 29

- Možnost volby poskytovatele a zdravotnického zařízení se nevztahuje na nařízenou izolaci, karanténu nebo ochranné léčení.

Navrhované datum revize: 2019





## DOPORUČENÁ LÉČBA SYFILIDY PRO ČR

### Časná syfilis (primární, sekundární, časná latentní)

1. volba:

a) prokain penicilin G 1,5 MIU inj. i. m. 1krát denně po sedm dní, 8. den benzathin penicilin G 2,4 MIU i. m. jednorázově

b) v případě nedostupnosti benzathin penicilinu G – prokain penicilin G 1,5 MIU inj. i. m. 1krát denně po 14 dní

c) v případě nemožnosti hospitalizování pacienta (pacient je izolován např. ve vězení či psychiatrické léčebně) – benzathin penicilin G 2,4 MIU i. m. jednorázově

2. volba: (alergie na penicilin či nemožnost parenterální terapie)

doxycyklin 200 mg denně (100 mg 2krát denně nebo 200 mg 1krát denně) po 21 dní

3. volba:

ceftriaxon 1 g i. v. 1krát denně po 10 dní  
azitromycin 2 g perorálně jednorázově

### Pozdní latentní syfilis

1. volba:

benzathin penicilin G 2,4 MIU i. m. 1., 8. a 15. den (1krát týdně po tři týdny)

2. volba:

prokain penicilin G 1,5 MIU i. m. 1krát denně po 21 dní

3. volba:

doxycyklin 200 mg perorálně denně (100 mg 2krát denně nebo 200 mg 1krát denně) po 28 dní

### Neurosyfilis, oční a aurikulární syfilis

1. volba:

benzyl penicilin G 24 MIU i. v. denně rozdělená do šesti dávek po čtyřech hodinách 14 dní

2. volba:

ceftriaxon 1–2 g i. v. denně 14 dní (zkřížená alergická reakce s peniciliny u cefalosporinů pouze asi u 1 % pacientů)

Pokud je alergie na oba preparáty prokázána, je vhodné provést desenzibilizaci k penicilinu a provést léčbu podle běžného režimu, neexistují dostatečná data o účinnosti jiných preparátů.

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

## Literatura

- JANIER, M., HEGYI, V., DUPIN, N., et al. *European guideline on the management of syphilis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 12, p. 1581–1593.
- WHEELER, HL., AGARWAL, S., GOH, BT. *Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis*. Sex Transm Infect, 2004, 80, p. 411–414.
- BALLARD, R., HOOK, EW III. In UNEMO, M., BALLARD, R., ISON, C., LEWIS, D., NDOWA, F., PEELING, R., (Eds), *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. Geneva: World Health Organization (WHO), 2013, p. 107–129.
- GAYET-AGERON, A., NINET, B., TOUTOUS-TRELLU, L., et al. *Assessment of a real-time PCR test to diagnose syphilis from diverse biological samples*. Sex Transm Infect, 2009, 85, p. 264–269.
- GRANGE, PA., GRESSIER, L., DION, PL., et al. *Evaluation of a PCR test for detection of Treponema pallidum in swabs and blood*. J Clin Microbiol, 2012, 50, p. 546–552.
- GAYET-AGERON, A., LAUTESCHLAGER, S., NINET, B., et al. *Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis*. Sex Transm Infect, 2013, 89, p. 251–256.
- SHIELDS, M., GUY, RG., JOEFFREYS, NJ., et al. *A longitudinal evaluation of Treponema pallidum PCR testing in early syphilis*. BMC Infect Dis, 2012, 12, p. 353.
- MÜLLER, H., EISENDLE, K., BRAUNINGER, W., et al. *Comparative analysis of immunohistochemistry, polymerase chain reaction and focus-floating microscopy for the detection of Treponema pallidum in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis*. Br J Dermatol, 2011, 165, p. 50–60.
- LARSEN, SA., STEINER, BM., RUDOLPH, AH. *Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis*. Clinical microbiology reviews, 1995, 8, p. 1–21.
- NANDWANI, R., EVANS, DTP. *Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology*. Int J STD & AIDS, 1995, 6, p. 241–248.
- YOUNG, H. *Guidelines for serological testing for syphilis*. Sex Transm Infect, 2000, 76, p. 403–405.
- SEÑA, AC., WHITE, BL., SPARLING, PF. *Novel Treponema pallidum serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century*. Clin Infect Dis, 2010, 51, p. 700–708.
- COLE, MJ., PERRY, KR., PARRY, JV. *Comparative evaluation of 15 serological assays for the detection of syphilis infection*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26, p. 705–713.
- WONG, EH., KLAUSNER, JD., CAUGIN-GRYGEL, G., et al. *Evaluation of an IgM/IgG sensitive enzyme immunoassay and the utility of index values for the screening of syphilis infection in a high-risk population*. Sex Transm Dis, 2011, 38, p. 528–532.
- PARK, IU., CHOW, MJ., BOLAN, G., et al. *Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management*. J Infect Dis, 2011, 204, p. 1297–1304.
- LUGER, AF., SCHMIDT, BL., KAULICH, M. *Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis*. Int J STD AIDS, 2000, 11, p. 224–234.
- WOLTERS, EC., HISCHE, EAH., TUTUARI-MA, JA., et al. *Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of asymptomatic neurosyphilis*. J Neurol Sciences, 1988, 88, p. 229–239.
- HARDING, AS., GHANEM, KG. *The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review*. Sex Transm Dis, 2011, 39, p. 291–297.
- LI, J., ZHENG, H. *Early syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin*. J Infect Dev Countries, 2014, 8, p. 228–232.
- ROLFS, RT. *Treatment of syphilis, 1993*. Clin Infect Dis, 1995, 20, p. 23–38.
- DUNLOP, EM. *Survival of treponemes after treatment: comments, clinical conclusions, and recommendations*. Genitour Med, 1985, 61, p. 293–301.
- GOH, BT., SMITH, GW., SAMARASINGHE, L., et al. *Penicillin concentrations in serum and cerebrospinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 0.6 MU with and without oral probenecid*. Br J Venereol Dis, 1984, 60, p. 371–373.
- LÖWHAGEN, GB., BRORSON, JE., KAIJSER, B. *Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid and serum after intramuscular, intravenous, and oral administration to syphilitic patients*. Acta dermatovenerologica, 1982, 63, p. 53–57.
- FABER, WR., BOS JD., TIETRA PJGM., et al. *Treponemal level of amoxicillin in cerebrospinal fluid after oral administration*. Sex Transm Dis, 1983, 10, p. 148–150.
- GHANEM, KG., et al. *Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis*. Clin Infect Dis, 2006, 42, p. e45–e49.
- WONG, T., SINGH, AE., PRITHWISH, DE. *Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin*. Am J Med, 2008, 121, p. 903–908.
- PAO, D., GOH, BT., BINGHAM, JS. *Management issues in syphilis*. Drugs, 2002, 62, p. 1447–1461.
- TANIZAKI, R., et al. *High-dose oral amoxicillin plus probenecid is highly effective for syphilis in patients with HIV infection*. Clin Infect Dis, 2015, civ270.
- SCHÖFER, H., VOGT, HJ., MILBRADT, R. *Ceftriaxone for the treatment of primary and secondary syphilis*. Chemother, 1989, 35, p. 140–145.
- KATSAMBAS, A., et al. *Comparative study of ceftriaxone and benzathine penicillin G in the treatment of primary and secondary syphilis*. Chemioterapia: International Journal of the Mediterranean Society of Chemotherapy, 1987, 6, Suppl: 549.
- CAMPAGNA, JD., et al. *The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review*. J Emerg Med, 2012, 42, p. 612–620.
- RIEDNER, G., et al. *Single-dose azithromycin*



- versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med*, 2005, 353, p. 1236–1244.
- 33. HOOK, EW., BEHETS, F., VAN DAMME, K., et al.** A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis*, 2010, 201, p. 1729–1735.
- 34. BAI, ZG., WANG, B., YANG, K., et al.** Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *The Cochrane Library*, 2012.
- 35. CHEN, XS., YIN, YP., WEI, WH., et al.** High prevalence of azithromycin resistance to *Treponema pallidum* in geographically different areas in China. *Clin Microbiol Infect* 2013, 19, p. 975–979.
- 36. GRILLOVÁ, L., PĚTROŠOVÁ, H., MIKALOVÁ, L., et al.** Molecular Typing of *Treponema pallidum* in the Czech Republic during 2011 to 2013: Increased prevalence of identified genotypes and of isolates with macrolide resistance. *J Clin Microbiol*, 2014, 52, p. 3693–3700.
- 37. MATĚJKOVÁ, P., FLASAROVÁ, M., ZÁKOUČKÁ, H., et al.** Macrolide treatment failure in a case of secondary syphilis: a novel A2059G mutation in the 23S rRNA gene of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *J Med Microbiol*, 2009, 58, p. 832–836.
- 38. MOORE, MB., et al.** Oral erythromycin in the treatment of early syphilis. *J Invest Dermatol*, 1962, 38, p. 285–288.
- 39. HASHISAKI, P., et al.** Erythromycin failure in the treatment of syphilis in a pregnant woman. *Sex Trans Dis*, 1983, 10, p. 36–38.
- 40. BLANK, LJ., ROMPALO, A., ERBELDING, E., et al.** Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Trans Inf*, 2011, 87, p. 9–16.
- 41. ROLFS, RT., JOESOEF, MR., HENDERSHOT, EF., et al.** A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1997, 337, p. 307–314.
- 42. JANIER, M., CHASTANG, C., SPINDLER, E., et al.** A prospective study of the influence of HIV status on the seroreversion of serological tests for syphilis. *Dermatol*, 1999, 198, p. 362–369.
- 43. SEÑA, AC., WOLFF, M., MARTIN, DH., et al.** Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*, 2011, cir671.
- 44. GHANEM, KG., ERBELDING, EJ., WIENER, ZS., et al.** Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Trans Inf*, 2007, 83, p. 97–101.
- 45. KNAUTE, DF., GRAF, N., LAUTENSCHLAGER, S., et al.** Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis*, 2012, 55, p. 1615–1622.
- 46. MARRA, CM., et al.** Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Inf Dis*, 2004, 189, p. 369–376.
- 47. RIEDNER, G., RUSIZOKA, M., TODD, J., et al.** Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med*, 2005, 353, p. 1236–1244.
- 48. GHANEM, KG., MOORE, RD., ROMPALO, AM., et al.** Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2008, 47, p. 258–265.
- 49. WARWICK, Z., DEAN, G., FISHER, M.** Should syphilis be treated differently in HIV-positive and HIV-negative individuals? Treatment outcomes at a university hospital, Brighton, UK. *Int J STD & AIDS*, 2009, 20, p. 229–230.
- 50. ROMANOWSKI, B., SUTHERLAND, R., FICK, GH., et al.** Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Annals Intern Med*, 1991, 114, p. 1005–1009.
- 51. PSOMAS, KC., BRUN, M., CAUSSE, A., et al.** Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis. *Médecine et maladies infectieuses*, 2012, 42, p. 15–19.
- 52. MARRA, CM., MAXWELL, CL., COLLIER, AC., et al.** Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*, 2007, 7, p. 37.
- 53. GHANEM, KG., MOORE, RD., ROMPALO, AM., et al.** Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis*, 2009, 48, p. 816–821.
- 54. LIBOIS, A., DE VIT, S., POLL, B., et al.** HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Trans Dis*, 2007, 34, p. 141–144.
- 55. QIN, J., YANG, T., XIAO, S., et al.** Reported Estimates of Adverse Pregnancy Outcomes among Women with and without Syphilis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*, 2014, 9, e102203.
- 56. BOOT, JM., ORANJE, AP., DE GROOT, R., et al.** Congenital syphilis. *Int J STD and AIDS*, 1992, 3, p. 161–167.
- 57. HERCOGOVA, J., VANOUSOVA, D.** Syphilis and borreliosis during pregnancy. *Dermatol Ther*, 2008, 21, No. 3, p. 205–209.
- 58. GOMEZ, GB., KAMB, ML., NEWMAN, LM., et al.** Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2013, 91, p. 217–226.
- 59. PETERMAN, TA., NEWMAN, DR., DAVIS, D., et al.** Do women with persistently negative nontreponemal test results transmit syphilis during pregnancy? *Sex Trans Dis*, 2013, 40, p. 311–315.
- 60. KAMB, ML., NEWMAN, LM., RILEY, PL., et al.** A road map for the global elimination of congenital syphilis. *Obstet Gynecol Int*, 2010, pii: 312798. doi: 10.1155/2010/312798. Epub 2010 Jul 14.
- 61. HERREMANS, T., KORTBEEK, L., NOTERMANS, DW.** A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29, p. 495–501.
- 62. CORTES, NJ., AFZALI, B., MACLEAN, D., et al.** Transmission of syphilis by solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 2006, 6, p. 2497–2499.
- 63. MAREK, A., INKSTER, T.** A Syphilis-Positive Organ Donor – management of the Cardiac Transplant Recipient: a case report and review of the literature. *Sex Trans Dis*, 2012, 39, p. 485–486.
- 64. CABALLERO, F., DOMINGO, P., RABELLA, N., et al.** Successful transplantation of organs retrieved from a donor with syphilis. *Transpl*, 1998, 65, p. 598–599.
- 65. FISCHER, SA., AVERY, RK.** Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transpl*, 2009, 9, s4, p. S7–S18.

<sup>1</sup>MUDr. Filip Rob, <sup>2</sup>MUDr. Hana Zákoucká, <sup>1</sup>MUDr. Zuzana Kružicová, Ph.D., <sup>1</sup>MUDr. Kateřina Jůzlová, <sup>1</sup>MUDr. Dagmar Vaňousová,

<sup>1</sup>prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

e-mail: filip.rob@gmail.com

<sup>1</sup>Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenereologická klinika

<sup>2</sup>Státní zdravotní ústav, Národní referenční laboratoř pro diagnostiku syfilisu



Ulcus durum na penisu



Ulcus durum v dutině ústní



Otiskový vřed



Roseola syphilitica



Bieringovy límečky



Syphilitis nodulosa



Alopecie



Condylomata lata



Druhé stadium syfilidy



# Úvod do problematiky vzácných onemocnění

Macek M.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 88–91

## SOUHRN

Vzácná onemocnění jsou velmi různorodou skupinou klinických jednotek s jednoznačně geneticky podmíněnou patogenezi. Léčba pacientů se vzácnými onemocněními by měla probíhat ve specializovaných centrech.

Tato centra by měla soustřeďovat experty z různých oborů a být tak schopna pacientům poskytovat vysoce kvalitní péči při maximální efektivitě vynaložených nákladů.

Centralizace péče umožňuje koncentraci materiálních zdrojů i expertních kapacit. Koncentrace pacientů na těchto pracovištích dává expertním týmům možnost dále prohlubovat poznatky o jednotlivých diagnózách. Specializovaná centra by také měla být akceptována nejen odbornými společnostmi, ale i plátcí.

## KLÍČOVÁ SLOVA

vzácné nemoci • opoždění diagnostiky • informovanost • specializovaná centra • úhrady

## SUMMARY

*Macek, M. Rare diseases – an introduction*

Rare diseases are a highly heterogeneous group of clinical diagnoses with strongly genetically based pathogenesis. Treatment of patients with rare diseases should take place in specialised centres. These centres should group together experts from various fields, and thus be able to offer high quality care, while remaining cost-effective.

Centralisation enables concentration of material resources and expert knowledge.

Concentrating patients at such centres gives the expert teams an opportunity to learn more about the various diagnoses. Specialised centres should be accepted not only by expert societies, but also health care payers.

## KEY WORDS

rare diseases • delayed diagnostics • information distribution • specialised centres • reimbursements

## DEFINICE VZÁCNÝCH ONEMOCNĚNÍ

Vzácná onemocnění (VO) jsou klinicky velmi různorodou skupinou klinických jednotek se silně geneticky podmíněnou patogenezi. Odtud jsou proto také nazývána „mendelistická onemocnění“ podle objevitele zákonů dědičnosti, našeho slavného rodáka Gregora Mendela z Augustiniánského kláštera v Brně, který je formuloval před 150 lety. Jejich společnou charakteristikou je velmi nízká populační prevalence, která je Evropskou komisí v obecné populaci arbitrárně stanovena na méně než 1 : 2000 jedinců.

Naprostá většina těchto onemocnění jsou chronická a progresivní, jedná se o multisystémové syndromy, které signifikantně zhoršují kvalitu života a sociální začlenění pacientů.<sup>(1)</sup> VO jsou blíže charakterizovány, jakožto „život ohrožující nebo chronicky invalidizující“ nemoci. Zahrnují prakticky všechny oblasti medicíny, přičemž se především jedná o metabolické vady, neurologická, endokrinologická, hematologická, imunodeficientní, kardiologická, nefrologická a kožní onemocnění nebo o genetické syndromy (z oblasti klinické syndromologie). Naprostá většina dětských nádorů rovněž spadá do oblasti VO.<sup>(2)</sup>

Rovněž tak v oblasti onkologické problematiky dospělých patří kromě tzv. „velkých“ nádorů kolorekta, prsu, plic či prostaty většina do této domény.

Bohužel naprosto převažující část těchto onemocnění je obtížně léčitelných nebo až nevléčitelných *ad integrum* (viz dále). V současné době se přibližně třetina pacientů s VO nedožije pěti let života. VO jsou rovněž zodpovědná za významnou část novorozenecké a kojenecké mortality. Proto je často jedinou pomocí rodinám s takto

postiženým dítětem zajištění narození druhého zdravého dítěte využitím cílené prenatální nebo nyní již i preimplantační diagnostiky. Obojí je dosud plně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. „Sirotčí“ („orphan“) charakter VO je dán především skutečností, že až poslední dekády byly mimo oblast hlavního zájmu klinické medicíny, s výjimkou oborů lékařské genetiky a dědičných metabolických poruch, které se dlouhodobě zaměřují na jejich časnou diagnostiku.<sup>(3)</sup>

Prevalence VO onemocnění je dynamický epidemiologický údaj. Příkladem může být cystická fibróza (CF),<sup>(4)</sup> jejíž incidence v posledním desetiletí klesá z důvodu přistěhovalectví a natality obyvatel z neevropských oblastí, kde je toto VO vzácné (např. Vietnam, Turecko, severní Afrika). Navíc díky široce prováděnému prenatálnímu screeningu CF v České republice a prekonceptnímu genetickému screeningu partnerů na časté mutace v genu CF (CFTR) v USA nebo severní Itálii<sup>(5)</sup> počet pacientů celkově klesá. Podobně některé hemoglobinopatie jsou daleko častější v tropických oblastech v důsledku selektivního tlaku malárie, přičemž s jejím vymýcením začíná i jejich populační prevalence postupně klesat.

VO se nejčastěji projeví brzy po narození (často jsou přítomna i prenatálně, ale u většiny VO zatím nemáme adekvátní vyšetřovací metody) a postihují až 5 % novorozenců a kojenců, ale mohou se rozvinout i později, a to v průběhu dětství či někdy dokonce až v dospělosti. Správná a rychlá diagnostika VO představuje jakýsi indikátor kvality prenatální, perinatální a postnatální zdravotní péče a diagnostiky, protože tato VO byla donedávna „neznámá“ vzhledem k tomu, že při vyšší novorozenecké a kojenecké úmrtnosti pacienti „stonali/ umírali“ pod jinými, převážně symptomaticky stanovenými diagnózami (např. chronický průjem či bronchitida u CF; slabost = hypotonie u neuromuskulárních chorob; záducha = u hereditárních forem emfyzému). VO se tedy začínají dostávat do popředí i v rozvoje světě s rychle klesající novorozenc-



kou úmrtností na infekční choroby, která „maskovala“ jejich přítomnost. Ostatně Čína, Indie a Brazílie svou celkovou vysokou natalitou výrazně převyšují zbytek světa a většina nemocných s VO se narodí v těchto zemích.

Více než desetiletý projekt Evropské komise Orphanet<sup>(6)</sup> uvádí, že existuje okolo 7000 různých typů VO. Pokud odhlédneme od dosud nejasně charakterizovaných VO, nalezených celosvětově u jednoho pacienta, a stanovíme-li „laťku“ jako například minimální počet jednoznačně klinicky definovaných jednotek alespoň u tří nezávislých pacientů, tak se jedná o cca 1500–2000 VO. Tento údaj se bude neustále zpřesňovat s tím, jak se identifikují jednotlivé geny pro VO v rámci několika rozsáhlých mezinárodních projektů.<sup>(7, 8)</sup> Oblast VO je tedy podobná infekčnímu lékařství, kde existuje velké množství klinických jednotek, které i přes svou individuální nízkou prevalenci v souhrnu představují přibližně až 5 % veškerých nemocí. Z tohoto důvodu je v EU počet pacientů s VO odhadován – na základě souhrnů zastřešujícího evropského patientského sdružení Eurordis.org – na přibližně 20–30 milionů osob.<sup>(2)</sup> V souhrnu je však možno uvést, že nikdo z nás „není chráněn statistikou“.

## DĚDIČNOST

Přibližně 80 % VO má jasně definované genetické příčiny (tj. známý gen s vysoce penetrantními mutacemi, tj. těmi, které se u většiny pacientů projeví),<sup>(9)</sup> avšak dosud u většiny pacientů zůstává genetická charakteristika jejich onemocnění nejasná.<sup>(10)</sup> Dědičnost VO lze obecně rozdělit podle zákonů standardní mendelistické dědičnosti na několik forem.

Autosomálně dominantní (AD) především v důsledku *de novo* mutací v rámci spermatogeneze u starších otců nad cca 45 let v rámci všech genových lokusů na 22 chromosomech, mimo chromosomů X či Y. Situace, kdy jeden z rodičů je nemocný, jsou v klinické praxi vzácnější, podobně homozygotní stav pro obě mutované AD alely je prenatalně letální. Z velké části se jedná o převážně letální onemocnění, kdy již jedna mutovaná alela genu způsobí příslušné onemocnění nebo kde již 50% snížení funkce genu se projeví klinicky. Jedná se tedy o „strukturopatie“ jako např. chondrodystrofie, osteogenesis imperfecta nebo také neurologická onemocnění a kardiomyopatie.

Autosomálně recesivní (AR) dědičnost je především v důsledku genových mutací, přítomných v naší populaci „od pradáv-

na“, které mnohdy v minulosti poskytovaly svým nositelům selekční výhodu v rámci všech genových lokusů na 22 chromosomech, mimo chromosomů X či Y. Příbuzenské sňatky jsou v tomto kontextu u nás již naštěstí vzácnější. U AR rodiče jsou zdravými přenašeči díky „protektivnímu“ efektu normální („standardní“) alely, ale jejich potomci mají 25% riziko onemocnění. Pevně se jedná o „enzymopatie“, jako jsou např. dědičné metabolické poruchy, cystická fibróza či fenylketonurie. S dědičností vázanou na pohlavní chromosomy (vzácně na chromosom Y) se v klinické praxi setkáváme především u formy s dědičností vázanou na chromosom X. Pro vzácnější formy gonosomálně dominantní dědičnosti (XD) je typické, že jsou postiženy i matky, zatímco u gonosomálně recesivních forem dědičnosti (XR) jsou primárně postiženi chlapci, jako např. v případě hemofilie. Velmi vzácně jsou nemocné i ženy kvůli nerovnoměrné inaktivaci chromosomu X. V poslední době se popisuje i mitochondriální forma dědičnosti u některých metabolických onemocnění nebo vzácných forem epilepsií. V zásadě je možno charakterizovat dědičnost analýzou rodokmenu, která však v našich podmínkách malých rodin a malého počtu dětí/sourozenců nemá obvykle dostatečnou vypovídací hodnotu. Kvalitní osobní a rodinná anamnéza může mnoho napovědět (např. postižení párových orgánů, mladší věk nemocných či nejasná úmrtí v rodině mohou svědčit pro genetická onemocnění). Často se však setkáváme s jediným „sporadickým případem“ v rodině, kdy je velmi obtížné rozhodnout, zda se jedná o *AD de novo* mutaci nebo výskyt AR onemocnění.

Přehled genetických pracovišť a laboratoří poskytujících DNA diagnostiku v České republice poskytují aktualizované přehledy Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP (SLG; www.slg.cz) a na evropské úrovni portál Orphanet (www.orpha.net).

Diagnostiku ultravzácných onemocnění v zahraničí zatím proplácají naše zdravotní pojišťovny na základě §16 zákona 98/1997 Sb. po doporučení SLG a ve spolupráci s revizními lékaři.

## NEDOSTATEČNÉ POVĚDOMÍ O VZÁCNÝCH ONEMOCNĚNÍCH A OPOŽDĚNÍ JEJICH DIAGNOSTIKY

Hlavní příčinou pozdní diagnózy VO je skutečnost, že se praktičtí lékaři setkávají s jednotlivými vzácnými onemocněními ve své praxi velmi zřídka. Na příkladu CF s novorozeneckou prevalencí 1 na 6500,<sup>(5)</sup>

při cca 100 000 ročně narozených dětech<sup>(11)</sup> a více než 1500 praktických pediatrech,<sup>(12)</sup> lze odvodit, že se praktici setkají ve svých ambulancích s VO přibližně jednou za dekádu. Tato doba se výrazně prodlužuje u ještě vzácnějších VO, přičemž některá onemocnění neuvidí za svou profesní dráhu ani jednou. Je tedy nezbytné zvýšit celkové povědomí o VO u našich lékařů<sup>(13)</sup> (viz dále). Nelze se tedy divit, že lékaři v terénu mají minimální zkušenosti se VO, a tak je často špatně nebo pozdě diagnostikují. V případě CF jsme objektivně prokázali trend ke zhoršování diagnostiky praktickými pediatry od poloviny 90. let.<sup>(5)</sup> Nedostatečné povědomí o VO rovněž prokázal nedávný průzkum agentury STEM/MARK z ledna 2014, podle kterého přes 60 % našich spoluobčanů nezná pojem VO nebo si pod nimi představují „bizarní choroby“ (např. elefantiáza, hydrocefalus).

Z výše uvedených důvodů pacienti s VO projdou diagnostickou „odysseou“ – průběh jejich onemocnění se postupně zhoršuje, frustrace rodiny se zvyšuje a na diagnostiku a léčbu jsou neúčelně vynakládány prostředky z veřejného zdravotního pojištění. Stále se setkáváme s tím, že pacienti s CF přicházejí ve velmi zanedbaném stavu, nemají správně stanovenou diagnózu a jsou často léčeni pod diagnózami zástupnými, často „opisnými“. V případě chybných a/nebo pozdních diagnóz, a zejména pak u pacientů s VO, kde již existuje léčba, dochází k ireverzibilnímu poškození jejich zdraví s dlouhodobými důsledky.<sup>(10)</sup> To vede ke značné traumatizaci nejen pacientů a jejich rodin, ale i k celkové nedůvěře v kvalitu zdravotního systému. Je zřejmé, že s opožděnou diagnózou se také zvyšují náklady na léčbu. Problematika opožděné diagnózy je ještě více akcentovaná u extrémně vzácných VO (tj. méně než 1 : 50 000), což při současné porodnosti odpovídá čtyřem novým případům takových „ultra“ onemocnění, které jsou často negativně medializovány, ročně.

Ve spolupráci se zastřešující patientskou organizací – Českou asociací pro vzácná onemocnění (www.vzacna-onemocneni.cz) vydalo Národní koordinační centrum pro VO ve FN v Motole plakáty, kde jsou uvedeny typické příznaky VO u dětí a dospělých, přičemž tyto plakáty jsou volně šiřitelné. Součástí je i „helpmail“ – help@vzacna-onemocneni.cz, na který lze zasílat dotazy ohledně nejasných případů VO; tyto dotazy budou do 48 hodin zodpovězeny příslušnými experty.

Jedním z účinných opatření veřejného zdravotnictví, které umožní omezit pozdní symptomatickou diagnostiku u VO, je ce-



loplošný novorozenecký screening ([www.novorozeneckyscreening.cz](http://www.novorozeneckyscreening.cz)). Ten zajišťuje časnou, uniformní diagnostiku VO a díky prevenci odstranitelných komplikací vede dokonce ke snížení nákladů na péči; v případě metabolických onemocnění (např. kongenitální adrenální hyperplazie) někdy předejde i riziku časného úmrtí v důsledku akutního metabolického rozvratu. Časný záchyt kongenitální hypotyreózy je pro změnu prevencí rozvoje závažných forem mentálních retardací.

V současné době se ukazuje, že stávající podoba novorozeneckého screeningu u nás detekuje jedno z vyšetřovaných onemocnění přibližně u každého tisíceho novorozence. Nicméně praktičtí pediatři by neměli i u screenovaných dětí zapomínat na riziko falešné negativy tohoto vyhledávacího vyšetření a v případě jasně definovaných příznaků nevyučovat klinickou diagnózu daného onemocnění z aktuálního screeningového panelu (viz výše uvedená webová stránka, kde je aktuální přehled VO, jež se u nás při novorozeneckém screeningu detekují).

### MEZINÁRODNÍ KLASIFIKACE NEMOCÍ

Zásadním problémem v oblasti VO je skutečnost, že z celkového počtu cca 7000 VO má pouze 200 svůj unikátní číselný kód v současné „Mezinárodní klasifikaci nemocí“ (dále MKN-10);<sup>(14)</sup> to znesnadňuje jejich kodifikaci, registraci a sledování v národních zdravotních registrech. Navíc mnoho VO má jména podle lékařů, kteří je poprvé popsali (např. von Recklinghausenova choroba, Duchennova/Beckerova svalová dystrofie). V různých zemích jsou navíc stejná VO nazývána různě – cystic fibrosis v anglosaských zemích, Mukoviscidose v Německu nebo mukoviscidose ve Francii. V Česku se po úvodním používání německého termínu „mukoviscidóza“ ustálil od 90. let minulého století termín CF. Proto se u VO do praxe zavádí klasifikace Orphanetu,<sup>(8)</sup> který spolupracuje se WHO<sup>(15)</sup> na reklasifikaci VO pro připravovanou MKN-11 pomocí tzv. „Orphacodes“<sup>(16)</sup> ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). U dědičných metabolických poruch se pro změnu prosazuje klasifikace mezinárodní odborné společnosti SSIEM.org. Tyto klasifikační systémy umožní kodifikaci VO v MKN-11,<sup>(17)</sup> která vstoupí v platnost v příštích letech.

### EVROPSKÁ DOPORUČENÍ A PŘESHRAŇNÍ PÉČE

Problematiku VO je tedy možno shrnout do čtyř bodů („4P“) zahrnujících:

a) nezbytnost na VO „Pomyslet“, a tak je časné odhalit díky primárnímu klinickému podezření v terénní praxi;  
b) následně VO „Poznat“ – tj. správně diagnostikovat ve specializovaných centrech, která by měla vzniknout podle doporučení European Committee of Rare Disease Experts ([http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/expert\\_group/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group/index_en.htm)) a evropské zastřešující organizace pro vzácná onemocnění (Eurordis.org);  
c) „Pomoci“ – tj. zajistit účinnou léčbu;  
d) tuto léčbu „Profinancovat“ – tj. připravit farmakoeconomické podklady pro zavádění finančně náročných léčivých přípravků VO (LPVO).

Na základě jak doporučení Rady<sup>(18)</sup> k VO („Council recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases“; 2009/C 151/02), přijatého za českého předsednictví Evropské unie v roce 2009,<sup>(19)</sup> tak i evropských patientských organizací<sup>(20)</sup> lze snížení nákladů na léčbu a komplikací pozdě diagnostikovaných VO efektivně dosáhnout zejména centralizací péče o pacienty s VO. Centralizace péče umožňuje nastavit uvedení pacientů do „center vysoce specializované péče“, a tak zajistit jejich monitoring, „benchmarking“, kvalitní léčbu a její nákladovou efektivitu.

Podobně preskripci nákladných LPVO je vhodné koncentrovat v rámci center pro jednotlivá VO (např. CF) nebo pro jednotlivé diagnostické skupiny (např. dědičná metabolická onemocnění). Tato specializovaná pracoviště působí na národní úrovni jako European Reference Network (ERN) a na evropské jako Centres of Expertise (CoE).<sup>(21)</sup> Tato centra mají náležitou interdisciplinární kapacitu, zkušenosti s dlouhodobou terapií VO, jsou zárukou poskytování vysoce kvalitní a zároveň efektivní péče o pacienty s těmito onemocněními. Tato centra také vedou dlouhodobé registry a v rámci mezinárodní spolupráce vzájemně vyhodnocují a následně optimalizují kvalitu poskytované péče. Zřízení specializovaných center pro VO je v souladu s mezinárodními doporučeními Eurordis<sup>(22)</sup> a poradního výboru Evropské unie – The European Union Committee of Experts on Rare Diseases<sup>(23)</sup> (EUCERD.eu).

Možnost svobodného využívání zdravotní péče v celé EU je logicky spojena s nezbytností zajištění kvality a bezpečnosti pro občany členských zemí. Tento obecný princip je však nutné doplnit kvalitními informacemi podklady, aby se sami pacienti (nejenom s VO) mohli informovat o tom, a) za jakých podmínek jim bude poskytnuta zdravotní péče v jiném členském státě EU a b) za jakých podmínek jim bude

vyplacena náhrada nákladů v jejich domovské zemi. Tyto principy kodifikuje Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/24/EU ze dne 9. března 2011 o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči (PZP).<sup>(24)</sup> V této směrnici VO získaly speciální status.

Cílem této směrnice je zavést obecný rámec ohledně zpřehlednění práv pacientů z hlediska jejich přístupu k PZP, vyplácení náhrady nákladů; zajištění kvality a bezpečnosti péče, které se jim dostane v jiném státě EU a podpory spolupráce mezi členskými státy v oblasti PZP. Je však nezbytné upozornit na skutečnost, že tato směrnice se netýká dlouhodobé péče u chronicky nemocných, transplantologie a národních vakcinačních programů. Každý členský stát EU má ve směrnici stanoveno vytvoření „kontaktních míst“ pro PZP, aby tato mohla v součinnosti se sdruženími pacientů, poskytovateli zdravotní péče a pojišťovnami zajistit tento typ zdravotních služeb. Potřebné informace pacientům poskytuje vnitrostátní kontaktní místo pro PZP, v němž je zdravotní péče poskytována.

Z hlediska mezistátních úhrad je důležité, že náhradu nákladů pojištěné osobě po poskytnutí péče má na starosti daný členský stát, v němž je pacient pojištěn. Nicméně podmínkou úhrad v rámci PZP je skutečnost, že čerpaná léčba je součástí zdravotní péče, na niž se podle domácích právních předpisů vztahuje náhrada zdravotních nákladů. Toto ustanovení může činit velké problémy u VO hlavně stran úhrad LPVO (v anglosaské literatuře také „orphan drugs“), které jsou například již hrazeny v Německu, ale ne u nás. Výše náhrady nákladů u PZP se rovná nákladům, které by byly nahrazeny ze zákonného systému sociálního zabezpečení, a to tak, jako kdyby byla péče poskytnuta v „původní“ zemi pacienta. Je rovněž stanoveno, že tato výše nesmí přesáhnout reálné náklady na poskytnutou zdravotní péči ve „vysílající“ zemi, což není mnohdy taxativně stanoveno. Musí rovněž dojít k uznání platnosti lékařských předpisů vydaných v jiných členských státech EU, a to i v případě, že jsou vystaveny na léčivé přípravky, které jsou v daném státě registrovány. Je rovněž nutné přijmout opatření, která by usnadnila vzájemné uznávání a ověřování pravosti předpisů, aby se zamezilo podvodům nebo vydávání kopií originálních léků. V souhrnu je tedy možno uvést, že PZP bude do budoucna významně ovlivňovat péči o VO u nás díky její transpozici do české legislativy v loňském roce.



## NÁRODNÍ STRATEGIE A NÁRODNÍ AKČNÍ PLÁNY

V souladu s evropskými doporučeními (viz dále) byla v ČR následně vypracována Národní strategie pro VO na léta 2010–2020 (usnesení vlády ČR č. 466 z 14. 6. 2010; dále NS) a v návaznosti na ni konkretizovaný „první“ Národní akční plán na léta 2012–2014 a druhý Národní akční plán (usnesení vlády ČR č. 633 z 29. 8. 2012 a usnesení vlády č. 76 ze 4. 2. 2015; dále NAP), které shrnují problematiku VO z hlediska EU i ČR a navrhují hlavní cíle a opatření ke zlepšení situace v dané oblasti v ČR.

Mezi hlavní cíle českého NS a NAP proto patří včasná diagnostika a dostupnost adekvátní léčby VO, koordinace a centralizace efektivní péče o pacienty se VO, zlepšení vzdělání a informovanosti odborné i laické veřejnosti v dané oblasti a spolupráce na národní i mezinárodní úrovni se zapojením patientských organizací, včetně zlepšení identifikace VO v rámci systému Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN).

V návaznosti na NS a NAP a po vstoupení v platnost zákona o zdravotních službách 372/2011 Sb. v dubnu roku 2012, který v §112–113 definuje podmínky pro vznik „Center vysoce specializované péče“, byla v květnu 2012 vyhlášena pilotní skupina multidisciplinárních center pro VO ze strany MZ ČR (Věstník 4/2012), splňujících rovněž kritéria EUCERD pro jejich designaci (tj. centra pro pacienty s cystickou fibrózou; centrum pro pacienty s dědičnými metabolickými poruchami; centrum pro pacienty s epidermolysis bullosa congenita a Národní koordinační centrum pro pacienty s VO ve FN v Motole).

Léčba pacientů se vzácnými onemocněními by měla probíhat ve specializovaných centrech. Tato centra by měla soustřeďovat experty z různých oborů a být tak schopna pacientům poskytovat vysoce kvalitní péči

při maximální efektivitě vynaložených nákladů. Centralizace péče umožňuje koncentraci materiálních zdrojů i expertních kapacit. Koncentrace pacientů na těchto pracovištích dává expertním týmům možnost dále prohlubovat poznatky o jednotlivých diagnózách. Specializovaná centra by také měla být akceptována nejen odbornými společnostmi, ale i plátcí.

Nicméně je nezbytné v této souvislosti upozornit na skutečnost, že ustanovení „center“ ze strany ministerstva automaticky nenárokuje „centrové financování“ diagnostiky a léčby ze strany zdravotních pojišťoven. Z tohoto důvodu si „ministerká centra“ ještě musí dodatečně vyjednat s jednotlivými zdravotními pojišťovnami statut center „se zvláštní smlouvou“, protože systém ročního paušálu uplatňovaný u fakultních nemocnic neumožňuje z důvodu ročního stropu plateb operativní zavádění vysoce inovativních LPVO do našeho systému zdravotní péče.

Toto sdělení bylo předneseno na 1. národním kongresu Vzácné kožní nemoci, 17.–18. 4. 2015, Praha.

Poděkování

Podpořeno Norway grants (NF-CZ11-PDP-3-003-2014) – Národní koordinační centrum pro vzácná onemocnění ve Fakultní nemocnici v Motole.

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

## Literatura

1. MELNIKOVA, I. *Rare diseases and orphan drugs*. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11, p. 267–268.
2. www.eurordis.org
3. FORMAN, J., TARUSCIO, D., LLERA, VA., BARRERA, LA., COTÉ, TR., EDFJÄLL, C., GAVHED, D., HAFFNER, ME., NISHIMURA, Y., POSADA, M., TAMBUYZER, E., GROFT, SC., HENTER, JI.; on behalf of the International

**Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD).** *The need for worldwide on behalf of the International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). The need for worldwide policy and action plans for rare diseases.* Acta Paediatr, 2012, Apr 20. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02705.x. [Epub ahead of print]

4. BALASCAKOVÁ, M., HOLUBOVÁ, A., SKALICKÁ, V., et al. *Pilot newborn screening project for cystic fibrosis in the Czech Republic: defining role of the delay in its symptomatic diagnosis and influence of ultrasound-based prenatal diagnosis on the incidence of the disease.* J Cyst Fibros, 2009, 8, p. 224–227.

5. **American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics.** *ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis.* Obstet Gynecol, 2011, 117, p. 1028–1031.

6. www.orpha.net

7. www.rd-connect.eu

8. www.irdirc.org

9. www.omim.org

10. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

11. www.czso.cz/csu/csu.nsf/informace/coby031411.doc

12. www.detsky-lekar.cz

13. www.vzacnenemoci.cz, www.orphanet.cz

14. www.uzis.cz/cz/mkn/index.html

15. www.who.int

16. www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php

17. Robinson PN, Mundlos S. The human phenotype ontology. Clin Genet. 2010 Jun;77(6):525–34

18. eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF

19. www.eu2009.cz

20. www.eurordis.org/sites/default/files/publications/position-paper-EURORDIS-centres-excellence-networksFeb08.pdf

21. nestor.orpha.net/EUCERD/upload/file/EUCERD-RecommendationCE.pdf

22. www.eurordis.org/IMG/pdf/position-paper-EURORDIS-centres-excellence-networksFeb08.pdf

23. www.eucerd.eu

24. http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:cs:PDF

Prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc.

e-mail: milan.macek.jr@lfmotol.cuni.cz

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole, Ústav biologie a lékařské genetiky – Národní koordinační centrum pro vzácná onemocnění

# Vzácná endokrinní onemocnění v dětském věku: kdy může dermatolog stanovit správnou diagnózu?

Lebl J.

Malíková J.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 92–96

## SOUHRN

Príznačná kožní symptomatologie je typická pro řadu vzácných endokrinních onemocnění s prvními projevy v dětství, adolescenci nebo mladé dospělosti. Dermatolog tedy může být prvním lékařem, kterého pro kožní nález rodiče s dítětem vyhledají.

## KLÍČOVÁ SLOVA

vzácná endokrinní onemocnění • kožní symptomy • diagnostika

## SUMMARY

*Lebl, J., Malíková, J. Rare endocrine diseases in childhood: when can a dermatologist make a correct diagnosis?*

Specific dermal symptomatology is typical for many rare endocrine diseases which first manifest in childhood, adolescence or early adulthood. A dermatologist can thus be the first physician sought by the parents of the child, to diagnose skin symptoms.

## KEY WORDS

rare endocrine diseases • skin symptoms • diagnostics

Príznačná kožní symptomatologie je typická pro řadu vzácných endokrinních onemocnění s prvními projevy v dětství, adolescenci nebo mladé dospělosti. Právě dermatolog může být prvním lékařem, kterého pro kožní nález rodiče s dítětem vyhledají. Správné určení etiologické diagnózy přispěje k rychlému odhalení dalších složek nemoci, které mohou být pro dítě závažné a v krajním případě mohou ohrožovat jeho život.

Článek podává přehled některých vzácných endokrinních onemocnění, u kterých dermatolog mohl jako první vyslovit správnou diagnózu.

## McCUNEŮV-ALBRIGHTŮV SYNDROM

McCuneův-Albrightův syndrom je vzácnou poruchou s odhadovanou prevalencí 1 : 100 000 až 1 : 1 000 000 (OMIM).

**Klinický obraz** zahrnuje **hyperpigmentované kožní okrsky barvy café-au-lait**, které jsou častěji jednostranné a pro svůj mapovitý charakter (Obr. 1a, b, c) bývají přirovnávány k tvaru pobřeží amerického státu Maine – „**coast of Maine**“ (Obr. 2). Druhou složkou McCuneova-Albrightova syndromu jsou různé formy **endokrinní hyperfunkce**, nejčastěji **periferní předčasná puberta** (Obr. 3), ale také hypertyreóza, Cushingův syndrom (Obr. 4), vzácněji akromegalogigantismus. Třetí složkou McCuneova-Albrightova syndromu je **polyostotická fibrózní dysplazie** (Obr. 5), která může vést k postupnému rozvoji deformit skeletu a k patologickým frakturám.

Méně časté je postižení dalších orgánů, mezi která patří játra (hepatopatie) a myokard (kardiomyopatie, tachykardie, riziko náhlého úmrtí).

**Příčinou McCuneova-Albrightova syndromu** je postzygotická **somatická mutace v genu GNAS1**. Postižený jedinec nese dva typy buněk – s normálním genem a s mutovaným genem. Tento **buněčný chimérismus** způsobuje ne-



Obr. 1a, b, c Typická mapovitá hyperpigmentovaná ložiska barvy bílé kávy u McCuneova-Albrightova syndromu





**Obr. 2** Mapa pobřeží amerického státu Maine, ke které bývají přirovnávány kožní projevy u McCuneova-Albrightova syndromu



**Obr. 3** Předčasný rozvoj prsů vlivem periferní předčasné puberty a hyperpigmentovaná ložiska u roční dívky s McCuneovým-Albrightovým syndromem



**Obr. 4** Typická facies Cushingova syndromu a hyperpigmentovaná ložiska u čtyřměsíční dívky s McCuneovým-Albrightovým syndromem



**Obr. 5** Ložiska polyostotické fibrózní dysplazie u McCuneova-Albrightova syndromu, která mohou vést k deformitám skeletu a patologickým frakturám



**Obr. 6** Typická okrouhlá ložiska barvy café-au-lait u neurofibromatózy 1. typu

nález: **hyperpigmentované okrouhlé skvrny** barvy **café-au-lait** (Obr. 6) – za patognomonický se považuje výsev alespoň šesti skvrn o průměru minimálně 5 mm. Tyto skvrny mají hladké okraje a jsou proto přirovnávány ke tvaru pobřeží Kalifornie – „**coast of California**“ (Obr. 7).

Jiným kožním projevem jsou **neurofibromy** – typická je přítomnost dvou nebo více neurofibromů (Obr. 8).

Děti a dospívající s neurofibromatózou 1. typu mají často endokrinní odchylky – poruchu růstu v důsledku nedostatku růstového hormonu, předčasnou pubertu nebo naopak opožděnou pubertu. Příčinou mohou být také **nádorové afekce**, které postihují centrální nervový systém – intrakraniální astrocytomy či gliomy. Mezi další čtenější nádorové onemocnění u neurofibromatózy 1. typu patří **neurofibrosarkom** a feochromocytom.

Příčinou neurofibromatózy 1. typu jsou **mutace genu NFI**. *NFI* gen kóduje neurofibromin, který je součástí nitrobuňkové signalizační kaskády Ras/MAPK – která se aktivuje navázáním ligandu na tzv. tyrozin-kinázový receptor. Tato signalizační kaskáda je přítomna prakticky ve všech buňkách lidského těla. Také proto mohou projevy neurofibromatózy 1. typu postihovat prakticky kterýkoliv orgán či tkáň. Kožní projevy jsou však tak typické, že mohou být prvním vodítkem ke správné diagnóze.

rovnoměrnou distribucí příznaků – např. mapovitá ložiska na kůži a ložiskové postižení skeletu.

*GNAS1* gen kóduje alfa-podjednotku G-proteínu (Gs-alfa), který je klíčovou součástí nitrobuňkové signalizační dráhy spojené s receptory na povrchu buňky. Na tento typ receptorů se váže řada hormonů, mimo jiné také melanocyty stimulující hormon (MSH). Buňky s mutovaným genem se chovají autonomně, jsou trvale stimulované vlivem mutace *GNAS1*. Proto nadměrně akumulují pig-

ment a vytvářejí hyperpigmentované okrsky.

Podobným mechanismem vznikají další příznaky McCuneova-Albrightova syndromu.

### NEUROFIBROMATÓZA 1. TYPU

Neurofibromatóza 1. typu patří mezi tzv. vzácnými onemocněními mezi relativně časté afekce. Její prevalence je 1 : 2500 až 1 : 3000 (OMIM).

Ke klasickým klinickým projevům neurofibromatózy 1. typu patří typický kožní



**Obr. 7** Mapa pobřeží amerického státu Kalifornie, ke které bývají vzhledem k hladkým okrajům přirovnávána kožní hyperpigmentovaná ložiska u neurofibromatózy 1. typu



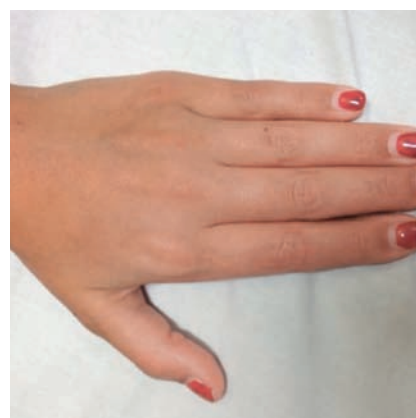
**Obr. 8** Dvě generace jedné rodiny s neurofibromatózou 1. typu – u maminky na ruce typický výsev neurofibromů, u syna typické skvrny barvy bílé kávy



**Obr. 9** Výsev drobných pigmentových névů u dívky se syndromem LEOPARD



**Obr. 10a, b** Hyperpigmentace nad drobnými klouby a kolem nehtových lůžek u dvou dívek s Addisonovou nemocí



Mutace *NF1* genu se **dědí autosomálně dominantně** (Obr. 8), proto se často setkáváme s dvojicí postižených rodič-dítě. Přibližně v 50 % případů ale vznikají **de novo mutace** – v tom případě může být výskyt sporadický.

## SYNDROM LEOPARD

Prevalence syndromu LEOPARD není známa, je však nepochybně velmi vzácný. Celosvětově byly publikovány zprávy asi o 200 pacientech.

Název syndromu „LEOPARD“ je akronym, který shrnuje sedm typických klinických projevů a navíc naznačuje charakter kožního nálezu:

- **L – Lentigines** – hojný výsev drobných pigmentových névů po celém povrchu těla, zvláště na obličeji a na trupu (Obr. 9);
- **E – ECG conduction abnormalities** – převodní poruchy srdečního rytmu;
- **O – Ocular hypertelorism** – oční příznaky: hypertelorismus, ptóza víček;
- **P – Pulmonic stenosis** – vrozená stenóza plicnice u 20 % pacientů – častější je ale **hypertrofická kardiomyopatie** (u 80 %);
- **A – Abnormal genitalia** – kryptorchismus, hypospadie;
- **R – Retardation of growth** – malý vzrůst;
- **D – sensorineural Deafness** – senzori-neurální porucha sluchu.

Většina postižených má také mírný až střední intelektový deficit, který se nejprve projeví jako opožděný psychomotorický vývoj, později jako poruchy učení. Při zvýšené podpoře rodiny a učitelů ale často dokáží absolvovat běžnou základní školu.

Podobně jako u neurofibromatózy 1. typu jsou i u syndromu LEOPARD příčinou **mutace** v některých genech, které patří do **nitrobuňkové Ras/MAPK signální kaskády** – *PTPN11*, *RAF1* nebo *BRAF*. Dědičnost je **autosomálně dominantní**, ale vznik nových mutací je zřejmě poměrně častý, a proto u některých dětí může porucha být sporadická.



**Obr. 11** Hyperpigmentace na sliznici patra u dívky s Addisonovou nemocí



**Obr. 12** Znamky chronické onychomykózy v rámci mukokutánní kandidózy u dívky s autoimunitním polyglandulárním syndromem 1. typu. Tato dívka měla současně Addisonovu nemoc – viz Obr. 11



**Obr. 13** Hyperkeratotická rozpraskaná kůžkou u dlouho probíhající, nerozpoznané a neléčené hypotyreózy



**Obr. 14** „Miskovité nehty“ u dívky s Turnerovým syndromem v kojeneckém věku. Dívka prodělává opakovanou panariciu a jednou se rozvinul z rané infekce erysipel.



**Obr. 15** Keloidní jizvení u dívky s Turnerovým syndromem po plastické úpravě sklonu ušních boltců



**Obr. 16** Vitiligo u dívky s Turnerovým syndromem



**Obr. 17** Acanthosis nigricans u dívky s diabetes mellitus 2. typu

### ADDISONOVA NEMOC A AUTOIMUNITNÍ POLYGLANDULÁRNÍ SYNDROMY

**Addisonova nemoc** je způsobena autoimunitně podmíněným selháním funkce kůry nadledvin. Její četnost je 1 : 7000 až 1 : 9000 (Orphanet).

V dětství a v dospívání se objevuje Addisonova nemoc jako **izolovaná porucha**, častěji je ale součástí **autoimunitních polyglandulárních syndromů – 1. typu (APS1) a 2. typu (APS2)**.

**Klinické příznaky** mohou být dlouho **nеспецифické** – zahrnují únavu, sníženou výkonnost, zvracení a úbytky hmotnosti. Stav může vyvrcholit **addisonskou krizí**, která může bezprostředně ohrozit život. Po zvracení, delším hladovění nebo po požití i menšího množství alkoholu se při nerozpoznané Addisonově nemoci může

objevit **závažná hypoglykémie**, která je také život ohrožující komplikací.

**Hyperpigmentace kůže** vzniká vlivem nadměrné produkce **proopiomelanokortinu**, který je společným prekurzorem adrenokortikotropního hormonu (ACTH) i **melanocyty stimulujícího hormonu (MSH)**. Hyperpigmentace ale může uniknout pozornosti, často bývá považována za příjemně dlouho přetrvávající letní opálení. Distribuce pigmentu je ale neobvyklá – hyperpigmentace se objevuje zejména nad drobnými klouby, kolem nehtových lůžek (Obr. 10a,b) a také na sliznicích (Obr. 11).

Pro **autoimunitní polyglandulární syndrom 1. typu (APS1)** je vedle Addisonovy nemoci příznačný současný výskyt dalších složky s dermatologickými projevy – **mukokutánní kandidózy** (Obr. 12). Současný výskyt obou projevů je **patognomonický pro APS1**. U některých pacientů se z kůže



ních projevů mohou přidružit také vitiligo či alopecie.

**APS1** je vzácným (četnost cca 1 : 100 000) monogenně podmíněným onemocněním s autosomálně recesivní dědičností a začátkem v dětském věku. Příčinou jsou patogenní **mutace v AIRE („autoimmune regulator“)** genu. Ten kóduje transkripční faktor (AIRE protein), zodpovědný za přirozenou eliminaci potenciálně autoagresivních klonů T-lymfocytů ve vyvíjejícím se fetálním thymu.

Při defektu AIRE proteinu **potenciálně autoagresivní klonů T-lymfocytů** v organismu **zůstávají**, kolonizují periferní lymfatické tkáně a jsou kdykoliv připraveny zahájit autoimunitní útok proti některé endokrinní žláze či jiné tkáni. APS1 je proto velmi závažnou nemocí, při které se nové endokrinní i neendokrinní poruchy u pacienta objevují téměř každý rok. Jejich celkový výčet může mít až třicet položek. Střední délka života je při APS1 významně zkrácena, podle některých zpráv na 30–40 let. Příčinou úmrtí může být nerozpoznaná Addisonova nemoc, častá jsou bohužel také suicidia.

### HYPOTYREÓZA

**Hypotyreóza** je poměrně častá endokrinní porucha, ale její rozvinutý klasický klinický obraz je v současnosti vzácný. Příčinou hypotyreózy v dětství a adolescenci je zpravidla autoimunitní destrukce tkáně – **Hashimotova (lymfocytární) tyreoiditida**, při které lze prokázat protilátky proti tyreoglobulinu (Ab-hTG) a proti tyreoidální peroxidáze (Ab-TPO). Po fázi **eufunkce** (normální hladiny TSH i volného tyroxinu – fT4) následuje zpravidla fáze **subklinické hypotyreózy** (zvýšené TSH, ještě normální volný tyroxin – fT4), a následně

**manifestní hypotyreózy** (vysoké TSH, snížený volný tyroxin – fT4). Teprve v této fázi se začínají rozvíjet klinické příznaky hypotyreózy.

Děti s manifestní hypotyreózou někdy navštíví nejdříve dermatologa se stížností na **suchou, rozpraskanou kůži** (Obr. 13). Současné bývají **bledé** vlivem anémie, jsou nápadně klidné, zimomřivé, zaostávají v růstu. U některých dochází ke zhoršení školního prospěchu.

### TURNERŮV SYNDROM

**Turnerův syndrom** je klasickou chromosomální aberací (karyotyp 45,X, chromosomální mozaika – např. 45,X/46,XX, případně strukturální anomálie X chromosomu – např. 46,XiXq). Vyskytuje se u 1 : 2000 až 1 : 2500 živě narozených dívek. Klinické příznaky Turnerova syndromu jsou různorodé a zahrnují řadu tělních systémů.

Mezi dermatologické projevy patří **misovitě nehty** (Obr. 14), které mohou již v prvním roce života vést k zarůstání, opakovaným panariciím, případně těžším formám ranné infekce (erysipel).

Pro dívky s Turnerovým syndromem je typické hojení **keloidními jizvami**, a to i při šetrných postupech plastické chirurgie (Obr. 15). **Vitiligo** (Obr. 16) či **alopecie** se mohou objevit častěji než v běžné populaci, protože dívky s Turnerovým syndromem mají sklon k rozvoji orgánově specifických autoimunitních poruch, mezi které vitiligo i alopecie patří.

### ACANTHOSIS NIGRICANS

**Acanthosis nigricans** se vyskytuje u adolescentních pacientů s **diabetes mellitus 2. typu**, což je v tomto věku vzácné onemoc-

nění, zpravidla způsobené kombinací **vyšší inzulínové rezistence a obezity**. Ložiska acanthosis nigricans jsou hyperkeratotické hyperpigmentované okrsky v oblastech ohybových rýh a zvýšené potivosti – v axilách (Obr. 17), vzadu na krku, v abdominální oblasti, případně v sulcus intermammarius. Může být projevem i jiných poruch spojených s inzulínovou rezistencí, tedy syndromu polycystických ovarií, prostě obezity, Cushingova syndromu a u dospělých také akromegalie.

Ložiska jsou charakterizována **hyperproliferací keratinocytů a melanocytů** vlivem vysoké koncentrace inzulínu a IGF-1.

Ložiska acanthosis nigricans mizí nebo se zmírňují po snížení hmotnosti. Nález acanthosis nigricans by měl indikovat vyšetření metabolismu glukózy.

Toto sdělení bylo předneseno na 1. národním kongresu Vzácné kožní nemoci, 17.–18. 4. 2015, Praha.

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

### Literatura

LEBL, J., TAJI, EA., KOLOUŠKOVÁ, S., POMAHAČOVÁ, R., ŠNAJDEROVÁ, M., ŠUMNÍK, Z., ZAPLETALOVÁ, J. *Malý atlas dětské endokrinologie*. Praha : Galén, 2013.

ANGELOUSI, A., FENCL, F., FAUCZ, FR., MALIKOVA, J., SUMNIK, Z., LEBL, J., STRATAKIS, CA. *McCune Albright syndrome and bilateral adrenal hyperplasia: the GNAS mutation may only be present in adrenal tissue*. Hormones, 2015, 14, p. 1–4.

Obrázky z archivu autorů.



# Možnosti klinické a molekulární genetiky a její integrace do klinické medicíny na modelu vzácných dědičných kardiovaskulárních onemocnění

Krebsová A.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 97-99

## SOUHRN

Genetika je nezbytnou součástí komplexní péče o pacienty se vzácnými dědičnými onemocněními. Rozpoznání určitých specifických dermatologických manifestací kardiovaskulárních onemocnění může vést k jejich časnému rozpoznání a primární prevenci náhlé srdeční smrti.

diagnostických metod, především sekvenování nové generace („next generation sequencing“ – NGS). NGS významně finančně a technicky zpřístupnila molekulárněgenetické testování klinické praxi, v mnoha oborech mohou její výsledky významně zasahovat do terapie nemocných i jejich příbuzných, nosičů genetické vlohy pro dané onemocnění.

Mimo jiné přispělo NGS k poznání molekulární podstaty mnoha dědičných kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Mezi tato patří určité formy kardiomyopatií (onemocnění srdečního svalu ve smyslu např. hypertrofické, dilatační nebo arytmogenní kardiomyopatie), arytmogenní syndromy (např. syndrom dlouhého QT intervalu, syndrom Brugady aj.) nebo rozsáhlá sku-

## KLÍČOVÁ SLOVA

sekvenování nové generace • dermatologický nálezy • záchyt kardiovaskulárního onemocnění

## SUMMARY

*Krebsova, A. Options clinical and molecular genetics and its integration into clinical practice on the model of rare hereditary cardiovascular disease*

Genetics is an integral part of complex care for patients with rare inherited diseases. Recognising certain specific dermatological manifestations of cardiovascular diseases can lead to diagnosing them early and helping prevent sudden cardiac deaths

## KEY WORDS

new generation sequencing • dermatological finding • capturing cardiovascular diseases

Stav poznání příčin a molekulárních mechanismů dědičných onemocnění nesmírně posunul nedávný rozvoj genetických

Tab.	Dermatologické nálezy, které mohou být jedním z projevů dědičného kardiovaskulárního onemocnění	
	Dermatologická diagnóza	Možné asociované kardiovaskulární onemocnění
	angiokeratomy (zejména v bederní oblasti)	Fabryho nemoc
	primární lymfedém	
	hypohidróza	
	pálivé vjemy kůže, intolerance tepla na kůži	
	lentigo, café-au-lait skvrny	LEOPARD
	zvýšená pigmentace, zejména jizev	hemochromatóza
	palmo-plantární keratodermie a kudrnaté vlasy (wooly hair)	ARVD (Naxos syndrom, Carjaval syndrom)
	akantolytická epidermolysis bullosa	DKMP, ARVD
	acne inversa, hypertrichóza	Cantu syndrom (DKMP)
	strie	MFS
	dystrofické hojení jizev	LDS
	časté modřiny	LDS, EDS
	livedo reticularis	LDS, EDS
	cutis laxa, jemná průhledná kůže	EDS, cutis laxa

ARVD – arytmogenní dysplazie pravé komory; LEOPARD – lentiginosity, ekg abnormality, oční hypertelorismus, pulmonární stenóza, abnormalita genitálu, mentální retardace, senzory-neurální sluchová ztráta; DKMP – dilatační kardiomyopatie; MFS – Marfanův syndrom; LDS Loyes-Dietz-Syndrom; EDS – Ehlers-Danlos-Syndrom



pina onemocnění velkých artérií z okruhu dědičných poruch pojivové tkáně (např. Marfanův syndrom). Zmíněná onemocnění představují významné riziko náhlé srdeční smrti z důvodu srdečního selhání, arytmií či disekce velkých artérií.

V některých případech jsou dermatologické nálezy diagnostické pro kardiomyopatie či onemocnění aorty. Jejich časné rozpoznání a upozornění dermatologa může přispět k zachytu kardiovaskulárního onemocnění v rodině. V případě střádavého onemocnění, morbus Fabry, mají pacienti mnohčetné angiokeratomy zejména v bederní oblasti, trpí hypohidrózou, intolerancí tepla a nespecifickými pálivými kožními vjemy. Pro tuto nemoc je také charakteristický primární lymfedém. Další syndrom, LEOPARD (z anglického: lentiginos, ecg abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormality of genitalia, mental retardation, sensory-neural deafness) je mimo jiné charakterizován typickými „café-au-lait“ skvrnami spolu s lentigemem. Nápadně hnědé zbarvení kůže či hyperpigmentace jizev mohou být diagnostické pro hemochromatózu, jejíž hlavní, život ohrožující komplikací je srdeční selhání při sekundární kardiomyopatii. Určité formy arytmogenní dysplazie pravé komory (Naxos syndrom, Carjaval syndrom) mají jako hlavní extrakardiální manifestaci palmoplantární exantém a jemné kudrnaté vlasy. V případě onemocnění pojiva jsou časté abnormality kůže jako strie či cutis laxa, nebo naopak tlustá kůže a časté modřiny i při banálních zraněních. Upozornění dermatologa v případě dědičných onemocnění pojiva může zachránit život postiženému i jeho příbuzným, protože rozšíření aorty je klinicky asymptomatické a jeho prvním projevem často bývá jeho roztržení (disekce), která je ve více než 50 % případech letální.

Vzácná, dědičná onemocnění v dospělém věku se nejčastěji dědí autosomálně dominantně, což znamená, že je vysoká, 50% pravděpodobnost zdědění genetické vlohy, nezávisle na pohlaví. V rámci vzácných dědičných kardiovaskulárních onemocnění dospělého věku se setkáváme s tzv. variabilní penetrancí (ne u všech nosičů mutace se onemocnění projeví) a variabilní expresivitou (u nosičů stejné mutace se onemocnění projeví s různou intenzitou nebo jiným orgánovým postižením). Tyto vlastnosti představují významné úskalí v posuzování dědičnosti onemocnění, neboť onemocnění často „přeskočí“ generaci(e).

Ke komplexní péči o pacienty se vzácnými dědičnými onemocněními patří neodlučitelně péče genetická. Tato zajistí přesnou

charakteristiku onemocnění u pacienta (fenotypizaci) a pro příbuzné v riziku kaskádový rodinný screening spolu s klinicko-genetickým poradenstvím.

Díky NGS je možné v indikovaných případech provést molekulárněgenetickou diagnostiku (genotypizaci). Metoda umožňuje paralelní vyšetření mnoha kandidátních genů („target sequencing“), celé kódující sekvence DNA („exom sequencing“) nebo celé sekvence DNA („genom sequencing“). Pro co nejspolehlivější určení příčinné mutace DNA touto metodou je vhodné vyšetřit co nejvíce rodinných příslušníků. V případě autosomálně dominantní či X-chromosomálně vázané dědičnosti se doporučuje analyzovat pomocí NGS tzv. „trio“. Trio tvoří v rámci jedné postižené rodiny dva postižení jedinci, kteří jsou nejlépe co nejvzdálenějšími příbuznými (např. strýc a synovec, dva bratraci). Součástí tria by měl být i jeden jasně nepostižený člen rodiny, ačkoli i toto může být relativní pro již zmíněnou variabilní penetranci genetické vlohy. V případě pravděpodobného autosomálně recesivního postižení je s výhodou sekvencovat současně s pacientem i rodiče. Touto strategií se významně sníží počet nalezených genetických variant, a tím zjednoduší jejich další vyhodnocování z hlediska možné patogenicity. K ověření příčinného vztahu nalezené genetické varianty k onemocnění je dále velmi důležitá možnost vyšetření mutace u dalších, klinicky charakterizovaných příbuzných (tzv. segregace) a také možnost vyšetření postižené tkáně, kde je vhodné prokázat negativní efekt mutace (např. elektronová mikroskopie, imunohistochemie, exprese genových produktů aj.). Tato strategie teoreticky umožňuje odhalit molekulární podstatu u jakéhokoli vzácného dědičného onemocnění. Úspěšnost je ale stále kolem 50 %, pravděpodobně hlavně díky určitým technickým limitacím NGS.

V případě úspěšné genotypizace se hovoří se o tzv. „genetické stratifikaci“, která onemocnění rozčlení do skupin podle jejich molekulárněgenetického mechanismu. Genetická stratifikace je v případě ženského pohlaví jedinou možnou diagnostickou metodou pro Fabryho nemoc, která se, podobně jako další střádavá onemocnění typu Gaucherovy nemoci, Pompeho nemoci nebo transtyretinové amyloidózy (TTR amyloidóza), může projevit jako hypertrofická kardiomyopatie. Pro tato zmíněná onemocnění je dnes k dispozici individualizovaná terapie v podobě enzymové substituční terapie.

U familiárních forem dilatační kardiomyopatie se genetická stratifikace uplatňuje

hlavně u specifických genových defektů v genu pro Lamin A/C, kde pro významné riziko maligních arytmií se i u asymptomatických nosičů mutace doporučuje primárně preventivní implantace defibrilátorů.

Molekulárněgenetická diagnostika významně přispívá k odhadu rizika náhlé srdeční smrti v případě arytmogenního syndromu dlouhého QT intervalu (LQTS). U dědičných arteriopatí prokázaly molekulárněgenetické studie v mnoha rodinách souvislost s komplexním metabolismem transformujícího růstového faktoru beta (TGF- $\beta$ ) ve stěně artérií. Antihypertenzívum losartan do tohoto procesu zasahuje a jeho pozitivní efekt na pozastavení progresu dilatace aorty u MFS byl skutečně v prospektivní randomizované studii prokázán.

Genetika je nezbytnou součástí komplexní péče o pacienty se vzácnými dědičnými onemocněními. Rozpoznání určitých specifických dermatologických manifestací kardiovaskulárních onemocnění může vést k jejich časnému rozpoznání a primární prevenci náhlé srdeční smrti. NGS představuje novou metodu molekulární genetiky, která přispívá k osvětlení genetických mechanismů vzácných onemocnění. Genetická stratifikace vzácných onemocnění vede k lepšímu odhadu jejich rizika u příbuzných, k individualizaci terapie, v některých případech otvírá rodině možnost prenatální či preimplantační diagnostiky.

Podpořeno Norway grants (NF-CZ11-PDP-3-003-2014) – Národní koordináční centrum pro vzácná onemocnění ve Fakultní nemocnici v Motole

Toto sdělení bylo předneseno na 1. národním kongresu Vzácné kožní nemoci, 17.–18. 4. 2015, Praha.

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

### Literatura

ARBUSTINI, E., NARULA, N., DEC, GW., et al. *The MOGE(S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation*. *Glob Heart*, 2013, 8, p. 355–382.

CHARRON, P., ARAD, M., ARBUSTINI, E., et al.; **European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases**. *Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. *Eur Heart J*, 2010, 31, p. 2715–2726.



**GILLIS, E., Van LAER, L., LOEYS, BL.** *Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor- $\beta$  signaling and vascular smooth muscle cell contractility.* *Circ Res*, 2013, 113, p. 327–340. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300675. Review.

**GILISSEN, C., HOISCHEN, A., BRUNNER, HG., VELTMAN, JA.** *Disease gene identification strategies for exome sequencing.* *Eur J Hum Genet*, 2012, 20, p. 490–497.

**GIUDICESSI, JR., ACKERMAN, MJ.** *Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome.* *Curr Probl Cardiol*, 2013, 38, p. 417–455.

**PEES, C., LACCONE, F., HAGL, M., et al.** *Usefulness of losartan on the size of the ascending aorta in an unselected cohort of children, adolescents, and young adults with Marfan syndrome.* *Am J Cardiol*, 2013, 112, p. 1477–1483.

**RAPEZZI, C., ARBUSTINI, E., CAFORIO, AL., et al.** *Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.* *Eur Heart J*, 2013, 34, p. 1448–1458.

**MUDr. Alice Krebsová, Ph.D.**

**e-mail: krea@medicon.cz**

Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika kardiologie, Praha

# Akutní a chronická kopřivka (klasifikace, diagnostika, léčba)

Souhrn z doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu urtikarie (podle EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO), upraveno pro použití v ČR dle SÚKL

Alexandrová P.

Zelenková D., Hercogová J.

## SOUHRN

Kopřivka tvoří heterogenní skupinu chorob, která významně zhoršuje kvalitu života pacientů. Je charakterizována tvorbou svědivých, rychle vznikajících, prchavých kopřivkových pupenů, angioedémem nebo obojím současně. Článek zpracovává doporučené postupy pro klasifikaci, diagnostiku a léčbu urtikarie. Zejména klade důraz na změny v terapii urtikarie a podrobně se zabývá využitím omalizumabu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

urtikarie • diagnostická kritéria • farmakoterapie

## SUMMARY

Alexandrova, P., Zelenkova, D., Hercogova, J. *Acute and chronic urticaria (classification, diagnostics, treatment)*

*Summary of the recommended procedures for diagnosing and treating urticaria (according to EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO), adapted for use in the Czech Republic as per SÚKL*

Urticaria is a heterogeneous group of diseases which significantly affects the patients' quality of life. It is characteristic by itchy, fast-occurring wheals, angioedemas or both. The article deals with recommended procedures for classification, diagnosing and treatment of urticaria. It focuses on recent changes in recommended urticaria therapy and deals in detail with use of omalizumab in treatment.

## KEY WORDS

urticaria • diagnostic criteria • pharmacotherapy

Kopřivka tvoří heterogenní skupinu chorob, která je charakterizovaná tvorbou svě-

divých, rychle vznikajících, prchavých kopřivkových pupenů (pomfů, urtik) (Obr. 1), angioedémem nebo oběma těmito projevy současně. Hojí se *ad integrum*. Pomfus je podmíněný otokem papilární a retikulární dermis, vyvolaným vazodilatací a zvýšenou permeabilitou cév vedoucí k průniku plazmy do okolí. Je provázen svěděním či po-



Obr. 1 Akutní urtikarie

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 100–106

citem pálení a většinou vymizí do 1–24 hodin. Angioedém vzniká na podkladě otoku hlubších vrstev dermis a podkoží, bývá barvy kůže nebo světle červený a často postihuje i přilehlou sliznici. Může být provázen bolestivostí. Jeho ústup je povolný, trvá déle než 24 hodin a většinou mizí do tří dnů.

## KLASIFIKACE URTIKARIE

Důležitým kritériem pro určení typu kopřivky je doba trvání nepřetržitých či recidivujících výsevů nových pomfů, tvorby angioedému nebo obou projevů souběžně. Akutní urtikarie je časově omezená na dobu trvání do šesti týdnů, chronická urtikarie trvá šest a více týdnů, v průměru 2–3 roky.<sup>(1)</sup> Urtikariální projevy mohou vznikat spontánně nebo na podkladě vyvolávajícího (provokujícího) faktoru (Tab. 1). Výsev pomfů nebo vznik angioedému může být spojen i s některými syndromy (Tab. 2).

Současné doporučené postupy zjednodušují jak diagnostická kritéria, tak léčbu. Kladou důraz na hodnocení kvality života pacientů s urtikarií, neboť ta má negativní dopad jak na objektivní fyzický stav pacienta, tak na emocionální, sociální a praktické aspekty jeho života.<sup>(2)</sup> Nástrojem k objektivizaci všech těchto aspektů je „Dotazník kvality života související s chronickou urtikarií“, tzv. CU-Q2oL – Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire<sup>(3)</sup> a „Dotazník kvality života související s angioedémem“, tzv. AE-QoL – Quality of Life Questionnaire for Patients with Recurrent Swelling Episodes.<sup>(4)</sup> Oba tyto validované dotazníky hodnotící zhoršení kvality života můžeme využít k monitoraci aktivity onemocnění.

K objektivizaci aktivity onemocnění u spontánní urtikarie lze v klinické praxi nebo ve studiích využít jednotného bodového systému UAS7 – Urticaria Activity





Tab. 1 Typy chronické urtikarie podle etiologie	
<b>Chronická spontánní urtikarie</b>	<b>Chronická indukovatelná urtikarie</b>
spontánní výskyt pomfů, tvorba angioedému nebo obou souběžně trvajících ≥ 6 týdnů	urticaria facticia (symptomatický dermatografismus) chladová urtikarie pozdní tlaková urtikarie solární urtikarie tepelná urtikarie vibrační angioedém cholinergní urtikarie kontaktní urtikarie akvagenní urtikarie

Tab. 2 Nemoci a syndromy manifestující se výskytem pomfů a/nebo angioedému <sup>(2)</sup>	
makulopapulózní kožní mastocytóza (urticaria pigmentosa)	
urtikariální vaskulitida	
bradykininem zprostředkovaný angioedém, např. HAE (hereditární angioedém)	
námahou indukovaná anafylaxe	
periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS):	
a) familiární chladový autoinflamatorní syndrom (FACS)	
b) Muckle-Wellsův syndrom (MWS)	
c) multisystémové zánětlivé onemocnění s nástupem v novorozeneckém věku (NOMID)	
Schnitzlerův syndrom	
Gleichův syndrom	
Wellsův syndrom	

Tab. 3 A, B Urticaria Activity Score 7 (UAS7) <sup>(2)</sup>		
<b>Skóre</b>	<b>Výskyt pomfů</b>	<b>Pruritus</b>
0	žádný	žádný
1	mírný (< 20 pomfů/24 h)	mírný (přítomen, ale není rušivý nebo obtěžující)
2	střední (20–50 pomfů/24 h)	střední (obtěžující, ale neovlivňuje běžnou denní činnost nebo spánek)
3	intenzivní (> 50 pomfů/24 h)	intenzivní (silné svědění, natolik obtížné, že znemožňuje normální denní činnost nebo spánek)

	Pomfy	Pruritus	Denní skóre UAS
den 1			
den 2			
den 3			
den 4			
den 5			
den 6			
den 7			
UAS7 skóre			

Souhrnné skóre 0–6/den, maximální skóre za 7 dní (UAS 7) je 42

Score 7 (Tab. 3A,B).<sup>(5)</sup> U pacientů s angioedémem bylo vyvinuto obdobné skóre aktivity angioedému, AAS – Angioedema Activity Score.<sup>(4)</sup> U fyzikální a cholinergní urtikarie je pro posouzení závažnosti nutné stanovit prahovou hodnotu iritačních faktorů, například kritické teploty a stimulačního času pro chladovou provokaci u chladové urtikarie.

## DIAGNOSTIKA URTIKARIE U DOSPĚLÝCH

Podle nejnovějších doporučených postupů již není nutné zkoumat všechny potenciální kauzální faktory, prvním krokem v diagnostice je důsledná anamnéza (Tab. 4), druhým pak fyzikální vyšetření, zahrnující provokační test na základě anamnestických údajů (Tab. 5).<sup>(2)</sup> Intenzivní a nákladné obecné screeningové programy pro zjištění příčin urtikarie se nedoporučují. U chronické spontánní urtikarie s každodenními symptomy jsou jen vzácně příčinou alergie I. typu, ale můžeme je zvážit u pacientů s občasnými příznaky. Naopak u pacientů s každodenními příznaky mohou připadat v úvahu pseudoalergické reakce (nealergické hypersenzitivní reakce) na NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drug), potraviny nebo potravinářská aditiva. Bakteriální, virové, parazitární nebo mykotické infekce (např. *Helicobacter pylori*, streptokoky, stafylokoky, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, viry hepatitid) patří mezi časté příčiny chronické spontánní urtikarie, ale pro formulování definitivních doporučení je nutný další výzkum.

Rutinní screening malignit v posledních doporučeních není navržen. Vyloučení malignity je nutné provést, pokud vyplývá z anamnestických údajů (např. náhlý úbytek hmotnosti). Existuje nespecifický screeningový test s autologním sérem (ASST – Autologous Serum Skin Test), který testuje přítomnost protilátek proti vysokofinálnímu receptoru FcεR1 nebo proti IgE protilátkám.<sup>(6)</sup>

U fyzikální urtikarie je diagnostika zaměřena na identifikaci příslušného podtypu pomocí stimulačního testu pro stanovení spouštěcích stimulačních hodnot. Validovaný provokační test je k dispozici pouze u chladové urtikarie (TempTest),<sup>(7)</sup> symptomatického dermatografismu (dermatografometr)<sup>(8)</sup> a pozdní tlakové urtikarie.<sup>(9)</sup> U dalších typů fyzikální nebo cholinergní urtikarie je nutné provokační testy standardizovat pro prostředí konkrétní praxe, aby umožňovaly porovnat aktivitu nemoci v různých časových obdobích. Kontaktní urtikarie



Tab. 4 Anamnestické dotazy	
1.	začátek příznaků onemocnění
2.	frekvence/trvání a vyvolávající faktory pomfů
3.	výskyt v průběhu dne
4.	výskyt ve vztahu k víkendům, dovoleným, prázdninám, cestám do zahraničí
5.	tvar, velikost a distribuce pomfů
6.	současný výskyt angioedému
7.	subjektivní symptomy spojené s výsevem pomfů ( svědění, bolest...)
8.	urtikarie nebo atopie v rodinné anamnéze
9.	předchozí nebo stávající výskyt alergie, infekce, interních chorob nebo jiných možných příčin
10.	psychosomatická a psychiatrická onemocnění
11.	chirurgické implantáty, alergické reakce po lokální anestézii
12.	gastrointestinální potíže (zvracení, průjem)
13.	indukce fyzikálními činiteli nebo cvičením
14.	léky (NSAID!, injekce, očkování, projímadla, čípky, hormony, ušní a oční kapky)
15.	pozorované vazby na potraviny
16.	vztah k menstruačnímu cyklu
17.	kouření
18.	typ zaměstnání
19.	zájmy a záliby
20.	stres (pozitivní i negativní)
21.	kvalita života
22.	předchozí terapie a reakce na léčbu
23.	předchozí diagnostické postupy

Podle<sup>(2)</sup>

by měla být prokázána pomocí kožních prick testů.

## DIAGNOSTIKA URTIKARIE U DĚTÍ

Akutní spontánní urtikarie je častá u kojenců a malých dětí, zejména u atopiků. Mezi hlavní spouštěče v tomto případě patří akutní virové infekce, a to častěji než u starších dětí, a dále strava. Akutní generalizovaná urtikarie vyvolaná jídlem může být u dětských pacientů často předzvěstí anafylaxe, proto vyšetřujeme senzibilizaci na potraviny podle údajů z anamnézy. Nebyl prokázán rozdíl v příčinách chronické spontánní urtikarie mezi dětmi a dospělými, diagnostický přístup proto zůstává stejný.<sup>(10)</sup>

## LÉČEBNÝ POSTUP U URTIKARIE

Klasifikace různých podtypů urtikarie je důležitá s ohledem na diagnostický přístup (Tab. 5). Terapeutický postup však zůstává univerzální a je založen na stejných prin-

cipech jako léčba jiných alergologických onemocnění závislých na žírných buňkách, tzn. odstranění spouštěče, symptomatická farmakologická léčba a navození tolerance. Akutní urtikarie se od ostatních typů liší zaměřením léčby na úlevu od akutních symptomů.

Základním předpokladem pro odstranění spouštěcího stimulu je přesná diagnóza. Pokud se objeví podezření na léky, je nutné je okamžitě vysadit. Nealergenní hyperalergické reakce mohou často vyvolávat NSAID, zároveň však mohou zhoršovat již probíhající chronickou spontánní urtikarií, proto jejich eliminace vede v některých případech pouze ke zlepšení, nikoli k úplnému vymizení symptomů. Při léčbě fyzikální urtikarie je nutné zamezit vzniku fyzikálních stimulů, což nemusí být v praxi vždy snadno proveditelné. Například u chladové urtikarie může být spouštěčem i chladný vítr, u solární urtikarie je nutné znát rozsah vlnových délek vyvolávajících pomfy a volbou vhodné fotoprotekce zabránit jejich tvorbě. V některých případech je

prahová hodnota pro fyzikální spouštěč tak nízká, že vzniku symptomů nelze zcela zabránit. Souvislost mezi vznikem chronické spontánní urtikarie a přítomností infekčních agens není vždy prokazatelně významná, ale například infekci *Helicobacter pylori* je třeba eradikovat již vzhledem k souvislosti se vznikem maligních tumorů žaludku.<sup>(11)</sup> Některé studie poukazují na možnou kauzální spojitost mezi chronickou spontánní urtikarií a chronickými zánětlivými procesy, např. gastritidou, gastrointestinální refluxní chorobou nebo záněty žlučových cest a žlučníku.<sup>(12)</sup> Potravinové alergie zprostředkované IgE jsou příčinou chronické spontánní urtikarie jen zřídka, častěji jsou jejími vyvolavateli složky potravin a přídatné potravinářské látky, které vytváří pseudoalergické reakce (non-IgE zprostředkované). Zatímco v prvním případě vede eliminace alergenů ze stravy k odstranění symptomů kopřivky do 24–48 hodin, v případě pseudoalergenů se účinek eliminační diety projeví až s odstupem několika týdnů. Snaha o navození tolerance, tzn. konzistentní každodenní expozice stimulům na prahové úrovni, je vhodná u některých typů fyzikální urtikarie, např. chladové, cholinergní nebo solární.

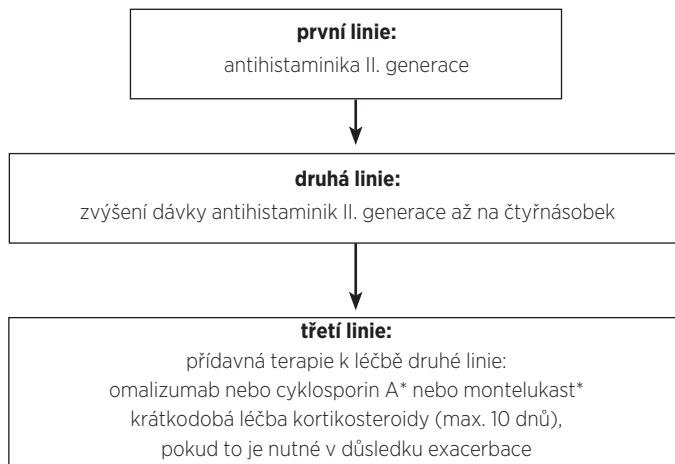
## FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Hlavním cílem léčby je redukce účinků mediátorů ze žírných buněk např. histaminu, PAF (platelet-activating factor) a dalších na cílové orgány. Symptomy urtikarie jsou vyvolány působením histaminu na H<sub>1</sub>-receptory na endotelových buňkách (pomfy) a na senzoryních nervech (svědění). Základem léčby urtikarie je kontinuální podávání H<sub>1</sub>-antihistaminik.<sup>(13)</sup> Antihistaminika reverzibilně antagonistují působení histaminu na specifických H<sub>1</sub>-receptorech na cílových buňkách a blokují nežádoucí účinky histaminu. Svými imunomodulačními efekty zároveň zasahují tlumivě do rozvoje alergického zánětu, a tím působí nejen terapeuticky, ale i preventivně. V některých případech se na chronické spontánní urtikarií podílejí i jiné typy mediátorů žírných buněk než histamin – např. PAF, leukotrieny nebo cytokiny – a může být přítomen i buněčný infiltrát obsahující bazofily, lymfocyty a eozinofily. Tyto případy mohou vykazovat dobrou odpověď na krátkodobou intenzivní léčbu kortikosteroidy a mohou být relativně refrakterní na antihistaminika. Údaje o bezpečnosti léčby antihistaminiky jsou k dispozici kontinuálně po dobu mnoha let. Antihistaminika první generace vykazují výraznější anticholinergní a seda-



**Tab. 5** Doporučené diagnostické testy u jednotlivých podtypů urtikarií<sup>(2)</sup>

Typ	Podtyp	Rutiní diagnostické testy	Rozšířené diagnostické testy (na podkladě anamnézy)
spontánní urtikarie	akutní spontánní urtikarie	0	0
	chronická spontánní urtikarie	KO a diferenciál, sedimentace, CRP vynechání suspektních léků (např. NSAID)	panel autoprotilátek, hormony štítné žlázy a autoprotilátky, infekce (např. <i>Helicobacter pylori</i> ), dieta, kožní biopsie, kožní test s autologním sérem
indukovatelná urtikarie	chladová urtikarie	chladové provokační a prahové testy (kostka ledu, studená voda, studený vítr)	KO a diferenciál, FW, CRP, kryoproteiny, vyloučit jiné onemocnění, infekce
	pozdní tlaková urtikarie	tlakový test a prahový test	0
	tepelná urtikarie	provokační a prahový test teplem	0
	solární urtikarie	UV a viditelné světlo různých vlnových délek, prahový test	vyloučit jiné světlem indukované dermatózy
	symptomatický dermatografismus	vyvolání dermatografismu a prahový test	KO a diferenciál, sedimentace, CRP
	akvagenní urtikarie	vlhčené ubrousky aplikované při tělesné teplotě po dobu 20 minut	0
	cholonergní urtikarie	provokace cvičením a horkou koupelí	0
	kontaktní urtikarie	kožní provokační test (např. prick testy)	0



**Obr. 2** Doporučený léčebný algoritmus pro urtikarií<sup>(2)</sup>  
\*použití off label

tivní účinky na centrální nervový systém přetrvávající až 12 hodin, zatímco antipruriginózní účinek trvá 4-6 hodin. Pronikají hematoencefalickou bariérou a interferují s neurotransmiterovými účinky histaminu. Podle některých studií má obsazenost H<sub>1</sub>-receptorů v CNS vliv na funkci CNS. Obecně pak může docházet ke zhoršení provádění složitých senzomotorických úkonů jako např. řízení. U starších paci-

entů mohou vzniknout poruchy vědomí, zhoršení kognice, dochází ke ztrátám pozornosti a zvyšuje se i riziko pádu. Mezi antihistaminika I. generace patří například promethazin, difenhydramin, ketotifen, chlorfeniramin, hydroxyzin nebo doxepin (Tab. 6). **Doporučuje se, aby k léčbě chronické urtikarie nebyla používána jako lék první linie antihistaminika se sedativním účinkem** (Obr. 2).

Dalším vývojem vznikla antihistaminika II. generace, některá z nich představují nesedativní metabolity dřívějších sedativních antihistaminik - např. cetirizin (metabolit hydroxyzinu). Nověji přibýly na seznam látky jako akrivastin, azelastin, bepotastin, bilastin, desloratidin, aktivní metabolit loratadinu, ebastin, epinastin, levocetirizin, aktivní enantiomer cetirizinu, mequitanzin, mizolastin, olopatadin a rupatadin. Pouze sedm z nich bylo podrobně testováno v léčbě urtikarie (cetirizin, desloratadin, fexofenadin, levocetirizin, loratadin, rupatadin a bilastin) (Obr. 2). **Je doporučeno, aby moderní H<sub>1</sub>-antihistaminika II. generace byla používána jako lék první linie v terapii urtikarie v běžném dávkování a jako lék druhé linie s použitím až čtyřnásobné dávky v léčebném algoritmu. Navýšení dávky na čtyřnásobek je dáváno přednost před kombinací různých druhů H<sub>1</sub>-antihistaminik** (Obr. 2). Četné studie prokázaly u pacientů s urtikarií přínos vyšších dávek antihistaminik.<sup>(14)</sup>

### DALŠÍ LÉČEBNÉ MOŽNOSTI U PACIENTŮ REFRAKTERNÍCH NA LÉČBU ANTIHISTAMINIKY

**Omalizumab (anti IgE)<sup>(15)</sup>** představuje humanizovanou monoklonální protilátku proti lidskému IgE. Váže se na IgE a sni-



<b>Tab. 6</b> <b>Přehled antihistaminik nejčastěji používaných v terapii urtikarie, dávkování a specifika u vybraných skupin pacientů (zpracováno dle informací ze SÚKL – www.sukl.cz)</b>				
Účinná látka	Dávkování dospělí	Dávkování děti	Těhotné a kojící	Přehled registrovaných přípravků
cetirizin	10 mg 1krát denně	(2–6 let) 2,5 mg 2krát denně nebo 2,5 ml 2krát denně (6–12 let) 5 mg 2krát denně nebo 5 ml 2krát denně	opatrnost při podávání, přechází do mateřského mléka	Alerid tbl., Analergerin tbl., Apo-Cetirizin 10 mg tbl., Cerex tbl., Cetirizin 10 mg tbl., Cetirizine 10 mg tbl., Cetixin 10 mg tbl., Letizen tbl., Livoreactine 10 mg tbl., Parlazin 10 mg tbl., Reactine tbl., Zodac tbl., Zodac sol., Zodac sir., Zyrtec tbl., Zyrtec sol., Zyrtec sus.
desloratadin	5 mg 1krát denně	(1–5 let) 2,5 ml 1krát denně (6–11 let) 2,5 mg 1krát denně nebo 5 ml 1krát denně	podání se preventivně nedoporučuje, ale studie nenaznačují malformační účinky či fetální/neonatační toxicitu, posoudit prospěšnost/riziko	Aerius 2,5 mg tbl., Aerius 5 mg tbl., Aerius 0,5 mg/ml sol., Azomyr 2,5 mg tbl., Azomyr 5 mg tbl., Azomyr 0,5 mg/ml sol., Dasselta 5 mg tbl., Delesit 5 mg tbl., Desloratadin 2,5 mg tbl., Desloratadin 5 mg tbl., Desloratadin 0,5 mg/ml sol., Desloratadine 5 mg tbl., Dyind 5 mg tbl., Geslora 5 mg tbl., Jovesto 5 mg tbl., Jovesto 0,5 mg/ml sol., Lorinespes 0,5 mg/ml sol., Neoclarityn 2,5 mg tbl., Neoclarityn 5 mg tbl., Neoclarityn 0,5 mg/ml sol.
fexofenadin	120 mg 1krát denně 180 mg 1krát denně	(od 12 let) 120 mg 1krát denně nebo 180 mg 1krát denně	v těhotenství užívat jen v nezbytném případě, nedoporučuje se podávat kojícím	Ewofex 120 mg tbl., Ewofex 180 mg tbl., Fexigra 120 mg tbl., Fexigra 180 mg tbl.
levocetirizin	5 mg 1krát denně	(2–6 let) 1,25 mg 2krát denně nebo 2,5 ml 2krát denně (nad 6 let) 5 mg 1krát denně nebo 10 ml 1krát denně	opatrnost při podávání, nejsou k dispozici klinická data	Alergimed 5 mg tbl., Analergerin Neo 5 mg tbl., Apo-Levocetirizin 5 mg tbl., Cezera 5 mg tbl., Contrahist 5 mg tbl., Contrahist 0,5 mg/ml sol., Levocetirizin 5 mg tbl., Levoxal 5 mg tbl., Volnostin tbl., Xyzal tbl., Xyzal 0,5 mg/ml sol., Zenaro 5 mg tbl., Zenaro 5 mg tbl., Zenaro 0,5 mg/ml sir., Zenaro 0,5 mg/ml gtt. sol.
loratadin	10 mg 1krát denně	(2–12 let) 5 mg nebo 5 ml 1krát denně, při hmotnosti > 30 kg 10 mg nebo 10 ml 1krát denně	v těhotenství se nedoporučuje, přechází do mateřského mléka – při kojení se nedoporučuje	Clarinase Repetabs tbl., Claritine tbl., Claritine sir., Flonidan 10 mg tbl., Flonidan 5 mg/5ml sus., Loratadin 10 mg tbl., Loratadine 10 mg tbl.
rupatadin	10 mg 1krát denně	(2–11 let) při hmotnosti 10–25 kg 2,5ml 1krát denně, při hmotnosti > 25 kg 5 ml 1krát denně (od 12 let) 10 mg nebo 10 ml 1krát denně	z preventivního hlediska je lepší během těhotenství neužívat, není známo, zda je vylučován do mateřského mléka, zvážit prospěšnost/riziko	Tamalis 10 mg tbl., Tamalis 1 mg/1 ml sol.
bilastin	20 mg 1krát denně	(od 12 let) 20 mg 1krát denně	z preventivního hlediska je lepší během těhotenství neužívat, není známo, zda je vylučován do mateřského mléka, zvážit prospěšnost/riziko	Xados 20 mg tbl.



Tab. 7

Omalizumab – dávkování a specifika u vybraných skupin pacientů (zpracováno dle informací ze SÚKL – www.sukl.cz)

Účinná látka	Dávkování dospělí	Dávkování děti	Těhotné a kojící	Přehled registrovaných přípravků
omalizumab	2krát 150 mg inj. s. c. à 4 týdny	bezpečnost a účinnost u pacientů < 12 let nebyla stanovena (od 12 let) 2krát 150 mg inj. s. c. à 4 týdny	neměl by být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka, neměl by být podáván při kojení	Xolair 150 mg inj.

žuje hladiny volného IgE. Následně klesá počet IgE receptorů (FcεR1) na buňkách. Přesný mechanismus vedoucí ke zlepšení příznaků urtikarie není zcela objasněn. Na základě schválení EMA (European Medicines Agency) dne 28. 2. 2014 je indikován k léčbě chronické spontánní urtikarie u dospělých a dospívajících pacientů (12 a více let) s nedostatečnou odpovědí na léčbu H<sub>1</sub>-antihistaminiky. Ve studiích bylo prokázáno, že je vysoce účinný u pacientů refrakterních na léčbu antihistaminiky. V několika kazuistikách byla prokázána jeho účinnost v léčbě cholinergní, chladové, solární, tepelné a pozdní tlakové urtikarie a symptomatického dermatografismu. **Omalizumab se doporučuje použít jako lék třetí linie spolu s moderními H<sub>1</sub>-antihistaminiky II. generace** (Obr. 2). Doporučená dávka 300 mg se podává v subkutánních injekcích každé čtyři týdny (Tab. 7) Maximální tolerovaná dávka nebyla stanovena, nejvyšší dávka podaná pacientům byla 44 000 mg po dobu 20 týdnů a tato dávka neměla žádné akutní nežádoucí účinky. Kontraindikací je hypersenzitivita na léčebnou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Nedoporučuje se k léčbě atopické dermatitidy nebo alergické rinitidy či pro prevenci anafylaktických reakcí, včetně těch vyvolaných alergií na potraviny. V klinických studiích byl omalizumab podáván v kombinaci s H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-antihistaminiky a antagonisty leukotrienových receptorů (LTRA) a nebylo prokázáno, že by tím jeho bezpečnost byla pozmeněna. Neměl by být podáván v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, protože údaje o podávání v těhotenství jsou omezené. Podobně by se neměl užívat po dobu kojení. Mezi nežádoucí účinky patří – na základě údajů ze studií – sinusitida, bolest hlavy, artralgie nebo infekce horních cest dýchacích. **Platná indikační omezení dle rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL):** Přídavná terapie k léčbě chronické spontánní urtikarie u dospělých a dospívajících

cích pacientů (ve věku 12 let a více), kteří splňují jedno ze dvou uvedených kritérií: a) Nedostatečná odpověď (UAS7 ≥ 28) po předchozí šestitýdenní konsektivní léčbě H<sub>1</sub>-antihistaminiky, při které byl minimálně po dobu dvou týdnů podáván minimálně dvojnásobek obvyklé dávky H<sub>1</sub>-antihistaminik v monoterapii nebo byla podávána kombinace H<sub>1</sub>-antihistaminik v dávkách, jejichž součet odpovídá minimálně dvojnásobku obvyklé dávky H<sub>1</sub>-antihistaminik. b) Nedostatečná odpověď (UAS7 ≥ 28) po předchozí čtyřtýdenní konsektivní léčbě H<sub>1</sub>-antihistaminiky ve standardních dávkách v případě, že z důvodů toxicity, intolerance nebo kontraindikací nelze použít zvýšenou dávku antihistaminik podle předchozího kritéria. Jeden léčebný cyklus terapie omalizumabem představuje šest podání dávky 300 mg subkutánní injekcí. Omalizumab je podáván ve čtyřtýdenních intervalech. U léčebného cyklu je podána čtvrtá, pátá a šestá dávka pouze u těch pacientů, u kterých ve 12. týdnu od podání první dávky (tj. v týdnu před podáním čtvrté dávky) dojde ke snížení hodnoty UAS7 skóre o více než 11 bodů v porovnání s výchozí hodnotou. Zároveň v případě, že kdykoli po třech dávkách je zjištěna před podáním další dávky kompletní remise/odpověď (UAS7 = 0), není dále v rámci daného léčebného cyklu omalizumab hrazen, a tedy není kompletní šestidávkový cyklus dokončen. Následně opakování léčebného režimu se realizuje u pacientů, u kterých dojde k relapsu onemocnění, to znamená u těch, u kterých dojde ke zvýšení aktivity onemocnění na hodnoty UAS7 skóre 28 a více. Podmínkou pro opakování léčby je podání všech šesti dávek omalizumabu v předchozím cyklu nebo dosažení kompletní odpovědi (UAS7 = 0) v předchozím cyklu. Podmínky pro podání čtvrté, páté a šesté dávky jsou totožné jako v prvním léčebném cyklu. **Cyklosporin A**<sup>(16)</sup> je cyklický polypeptid s imunosupresivním účinkem. Má středně

silný účinek na uvolňování mediátorů ze žírných buněk a jako jediný inhibuje uvolňování histaminu z bazofilů. Jeho účinnost v kombinaci s H<sub>1</sub>-antihistaminiky byla prokázána v placebem kontrolovaných studiích, ale vzhledem k incidenci nežádoucích účinků ho nelze doporučit jako standardní léčbu. Doporučuje se pouze u pacientů se závažným onemocněním refrakterním k jakékoli dávce antihistaminik. Má lepší poměr rizika/přínosu než dlouhodobé užívání kortikosteroidů. **Je doporučeno použít cyklosporin A (použití off label) k terapii H<sub>1</sub>-antihistaminiky II. generace jako třetí linii léčebného algoritmu urtikarie** (Obr. 2). **Montelukast** je antagonist receptorů pro leukotrieny, jeho účinnost v léčbě urtikarie je relativně nízká. **Je možné ho použít (použití off label) v léčebném algoritmu urtikarie jako lék třetí linie k moderním H<sub>1</sub>-antihistaminikům II. generace** (Obr. 2). **Celkové kortikosteroidy** se u chronické urtikarie k dlouhodobému použití nedoporučují. Možná je krátkodobá léčba maximálně po dobu 10 dnů v případě akutní urtikarie a akutní exacerbace chronické spontánní urtikarie (Obr. 2).<sup>(17)</sup> Topické steroidy jsou v léčbě urtikarie nevhodné. Výjimku tvoří tlakové urtikarie na chodidlech, kde je jejich využití možné.

**ALTERNATIVNÍ LÉČBA**

U pacientů, u kterých antihistaminika ve čtyřnásobku doporučené denní dávky nezajistí kontrolu symptomů ani po čtyřech týdnech, se doporučuje alternativní léčba. U omalizumabu a cyklosporinu A platí omezení kvůli vysoké ceně. Kromě nich můžeme využít i kombinace H<sub>1</sub>-antihistaminik II. generace s antileukotrieny nebo dapsone. V kazuistických sériích slabé kvality byly využity i sulfasalazin, metotrexát, interferon, plazmaferéza, fototerapie a intravenózní imunoglobuliny (IVIG). Antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-α)<sup>(18)</sup>



a IVIG, <sup>(19)</sup> úspěšně použité v kazuistikách, se doporučuje používat pouze ve specializovaných centrech jako lék poslední volby (anti TNF- $\alpha$  pro pozdní tlakovou urtikárii a IVIG pro chronickou spontánní urtikárii).

### LÉČBA URTIKARIE U DĚTÍ

V praxi jsou často využívána sedativní antihistaminika I. generace jako lék první volby u pacientů s chronickou urtikárií, a to s odůvodněním, že jsou déle na trhu a jejich bezpečnostní profil je tudíž známější, navíc moderní antihistaminika II. generace nejsou schválena pro použití u dětí mladších šesti let. **Na základě nejnovějších doporučených postupů není doporučeno používání antihistaminik první generace u kojenců a dětí. Je možná stejná léčba první linie jako u dospělých s upravením dávky podle tělesné hmotnosti.** Léčiva jako cetirizin, desloratidin, fexofenadin, levocetirizin a loratadin byla dobře hodnocena u dětí a jejich dlouhodobá bezpečnost v pediatrické praxi je osvědčená. <sup>(2)</sup>

### LÉČBA URTIKARIE U TĚHOTNÝCH A KOJÍCÍCH ŽEN

U těhotných žen je doporučeno vyhýbat se jakémoliv systémové léčbě zejména v prvním trimestru gravidity. Bezpečnost léčby nebyla systematicky studována. Doposud nebyly hlášeny žádné případy o vrozených vadách dětí u žen, které během těhotenství užívaly antihistaminika II. generace. Vzhledem k zajištění nejvyšší bezpečnosti bylo pro použití antihistaminik II. generace navrženo použití loratadinu, des-

loratadinu, cetirizinu a levocetirizinu. Zvyšování dávky antihistaminik II. generace musí být v těhotenství navrhováno s nejvyšší opatrností. <sup>(2)</sup>

Prohlášení: autorky v souvislosti s tématem práce nespolečně pracovaly v posledních 12 měsících s žádnou farmaceutickou firmou.

### Literatura

1. BRODSKA, P. *Kopřivka - klasifikace, diagnostika, léčba*. Česko-slovenská dermatologie, 2014, 89, s. 55–62.
2. ZUBERBIER, T., et al. *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*. Allergy, 2014, 69, p. 868–887.
3. MLYNEK, A., et al. *The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings*. Allergy, 2009, 64, p. 927–936.
4. WELLER, K., et al. *Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score*. Allergy, 2013, 68, p. 1185–1192.
5. MLYNEK, A., et al. *How to assess disease activity in patients with chronic urticaria?* Allergy, 2008, 63, p. 777–780.
6. KONSTANTINOU, GN., et al. *EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria*. Allergy, 2009, 64, p. 1256–1268.
7. MLYNEK, A., et al. *Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria*. Br J Dermatol, 2010, 162, p. 198–200.
8. MLYNEK, A., et al. *A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism*. Clin Exp Dermatol, 2013, 38, p. 360–366; quiz 366.
9. LAWLOR, F., BLACK, AK. *Delayed pressure urticaria*. Immunol Allergy Clin North Am, 2004, 24, p. 247–258, vi–vii.
10. GREAVES, MW. *Chronic urticaria in childhood*. Allergy, 2000, 55, p. 309–320.
11. WEDI, B., et al. *Chronic urticaria and infections*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2004, 4, p. 387–396.
12. ZUBERBIER, T., et al. *Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study*. Acta Derm Venereol, 1995, 75, p. 484–487.
13. GROB, JJ., et al. *How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life*. Allergy, 2009, 64, p. 605–612.
14. STAEVSKA, M., et al. *The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria*. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125, p. 676–682.
15. METZ, M., MAURER, M. *Omalizumab in chronic urticaria*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2012, 12, p. 406–411.
16. VENA, GA., et al. *Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. J Am Acad Dermatol, 2006, 55, p. 705–709.
17. ASERO, R., TEDESCHI, A. *Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis*. J Invest Allergol Clin Immunol, 2010, 20, p. 386–390.
18. MAGERL, M., et al. *Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha*. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119, p. 752–754.
19. MITZEL-KAOUKHOV, H., et al. *Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010, 104, p. 253–258.

MUDr. Pavla Alexandrová, MUDr. Darina Zelenková, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.  
e-mail: pavla.alexandrova@bulovka.cz

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



# Kousnutí pavoukem v ČR i ve světě

Míková K.

Jedličková H., Rezac M., Macík S.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 107-112

## SOUHRN

Mezi nejznámější členovce (Arthropoda) disponující jedem, a tedy potenciálně nebezpečné člověku, patří žahadloví blanokřídlí (včely či vosy), štíři a všudypřítomní pavouci. Jen velmi málo druhů pavouků však dokáže u člověka vyvolat reakci. Ani v Česku přes sezónní medializaci a široce rozšířenou arachnofobii nepředstavují pavouci pro člověka vážné nebezpečí, v naprosté většině případů se příznaky omezují na lokální projevy. Neexistují žádné specifické příznaky, které by byly diagnostické pro kousnutí člověka pavoukem, diferenciální diagnostika je široká a zahrnuje kousnutí jinými členovci, kožní infekce, expozici iritačním fyzikálním a chemickým vlivům či jiné dermatózy. Přehledový článek se zabývá incidencí kousnutí pavoukem, jedem a jedovým aparátem pavouků, příznaky a diferenciální diagnostikou, doporučením terapie, popisuje situaci v ČR, ve světě a u chovatelů pavouků.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**kousnutí pavoukem • živočišný jed • *Cheiracanthium puncturium* • loxoscelismus • latrodoctismus • nekroza • neurotoxin • nekrotoxin**

## SUMMARY

**Mikova, K., Jedlickova, H., Rezac, M., Macik, S. Spider bite in the CR and abroad**

The best known venomous arthropods as a potential threat to humans are aculeate hymenopterans (bees or wasps), scorpions and ubiquitous spiders. However only a few spider species can cause symptoms. Despite common arachnophobia and medialised cases emerging every summer spiders, there is not a serious threat for humans in Czechia. The symptoms, if any, are only local in vast majority of cases. They are variable, there are no common features that would allow diagnosing spider bites. The differential diagnosis is wide with bites from other arthropods,

skin infections, exposure to irritating physical and chemical agents, or other dermatoses. We review the incidence of spider bites, describe venom gland and venom itself, symptoms, differential diagnosis, and possible therapy. Beside the situation in Czechia we describe also the situation abroad and among spider breeders.

## KEY WORDS

**spider bite • animal venom • *Cheiracanthium puncturium* • loxoscelism • latrodoctism • necrosis • neurotoxin • necrotoxin**

Pavouci (Araneae) jsou jedním z řádů třídy pavoukoců (Arachnida). Pavoukovci společně s hmyzem, stonožkami a korýši patří k nejbohatšímu ze všech živočišných kmenů – členovcům (Arthropoda). Pavouci se vyskytují na Zemi přibližně 300 milionů let a tvoří jednu z evolučně nejúspěšnějších skupin živočichů, které se kdy na Zemi vyskytovaly. Odolávají veškerým klimatickým změnám. Celosvětově je dosud popsáno přes 43 000 druhů řazených do 109 čeledí, toto číslo není zdaleka konečné.

<sup>(1)</sup> Téměř bez výjimky to jsou masožraví predátoři, kteří loví svou kořist lapením do sítě nebo za pomoci silných kusadel (odborně klepítek čili chelicer) a jedu.

Téměř všichni pavouci disponují jedovou žlázou, ale jen velmi málo druhů je nebezpečných člověku.<sup>(2)</sup> Složení jedů pavouků je druhově specifické, neplatí, že větší pavouci jsou pro člověka nebezpečnější než menší.

Nejvíce otrav po kousnutí/bodnutí mají na svědomí hadi, mezi bezobratlými pak štíři. Pavouci jsou mnohem méně nebezpeční než vosy nebo včely. Existuje jen málo dokladů či studií o četnosti jejich kousnutí.

<sup>(3)</sup> Úmrtí v důsledku kousnutí pavoukem jsou velmi vzácná, většinou k nim dochází u dětí.<sup>(4)</sup> V posledních třech dekádech nebyly zaznamenány žádné případy úmrtí u zdravotnický nejsledovanějších rodů *Atrax*, *Hadronyche*, *Latrodectus* a *Phoneutria*.

## INCIDENCE KOUSNUTÍ PAVOUKEM

Kousnutí pavoukem jsou nejčastěji evidována v USA a v některých subtropických a tropických oblastech.<sup>(2)</sup> Ve střední Evropě jsou kousnutí pavouky navzdory jejich všudypřítomnosti raritní záležitostí. Obecně mají benigní charakter. Dochází k nim typicky v letním období. Pokud vůbec dojde k rozvoji klinických příznaků, omezují se na lokální projevy. Systémové účinky jsou velmi vzácné, s rychlým plným zotavením.<sup>(5)</sup> Většina lidí nikdy nevyhledá lékařské ošetření. Předpokládá se, že na každý zdokumentovaný případ připadá 10-100 nehlášených.

Většina pavouků nikdy nenapadne či nekousne člověka. Musí být splněno několik podmínek, aby byli pavouci považováni za člověku nebezpečné:

1. musí být schopni přežít v lidském prostředí;
2. musí mít dostatečně vyvinuté agresivní obranné chování;
3. musí být dostatečně velcí (typicky 10 mm a více, délka hlavohrudí a zadečku, délka nohou se do velikosti pavoučích těla obvykle nezapočítává), aby byli schopni svými chelicerami prokousnout lidskou kůži.<sup>(6)</sup>

Většina u nás žijících druhů pavouků svou velikostí nepřesahuje 5 mm, nežijí v lidských přibytích a nejsou vůči člověku agresivní. Ke kousnutí dochází v typických případech při vyrušení samice hlídající kokon,<sup>(3)</sup> při sevření ve dlaní, při úmyslném dráždění pavouka nebo při snaze jej odstranit z oblečení.<sup>(5)</sup>

## JED A JEDOVÝ APARÁT PAVOUKŮ

Pavoučí jed má za sebou 300 milionů let dlouhou evoluční historii a diverzifikaci. Je pro pavouka cenným materiálem náročným na syntézu, kterým musejí šetřit.<sup>(4)</sup> Je určen k paralýze nebo usmrcení kořisti, u síťových pavouků také k zahájení trávení kořisti.<sup>(3)</sup>



Složení toxinů je druhově specifické. Jednotlivé složky jedu svůj účinek zesilují, již v nepatrném množství vyvolávají biologickou odpověď.<sup>(4)</sup> Jedy pavouků (pH v rozmezí 5,3–6,1) jsou koktejly nejrozličnějších látek obsahující ionty (Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>), kyseliny (citronovou, mléčnou a fosforovou), nukleotidy (ATP, ADP, AMP), aminokyseliny a biogenní aminy (histamin, serotonin, dopamin), neurotransmitery (acetylcholin a noradrenalin), malé kladně nabité peptidy, cytolytické peptidy, modulatory iontových kanálů a enzymy (např. hyaluronidázy, proteázy, fosfolipázy a kolagenázy).<sup>(7)</sup> Většina pavouků disponuje **neurotoxiny**, které postihují autonomní i motorický nervový systém [např. presynaptický robustin u smrtelně nebezpečného australského sklípkance jedovatého (*Atrax robustus*), alfa-latrotoxin snovaček *Latrodectus* spp. působící převážně na vegetativní systém s výraznými parasymptomatimimetickými účinky; závažné intoxikace s převážně neurotoxicými příznaky způsobují jihoameričtí palovčáci rodu *Phoneutria*]. Neurotoxiny jsou zastoupeny i v jedech běžně chovaných sklípkanů čeledi *Theraphosidae*, kousnutí většinou druhů však není nebezpečné. Další skupinou jsou **nekrotoxiny** – látky způsobující nekrotické změny v místě kousnutí.<sup>(4)</sup>

Odhaduje se, že počet unikátních peptidů v jedech pavouků může dosahovat více než 12 milionů. V posledních letech došlo k exponenciálnímu nárůstu počtu popsáných pavoučích toxinových sekvencí. Mnoha pavoučím jedům dominují peptidy bohaté na disulfidové můstky, které obvykle mají vysokou afinitu a specifitu pro konkrétní subtypy receptorů a iontových kanálů.<sup>(1)</sup> Proto jsou peptidy z pavoučích jedů používány při vývoji léčiv proti širokému spektru chorob a stavů včetně kardiovaskulárních onemocnění, chronické bolesti, zánětu a erektilní dysfunkce, mají antiarytmickou, antimikrobiální, analgetickou, antiparazitární, cytolytickou, hemolytickou a enzymovou inhibiční aktivitu.<sup>(1)</sup> Kromě toho surový jed sklípkance Raenova (*Macrothele raveni*) má antitumorózní aktivitu, ovšem konkrétní složka dosud nebyla identifikována.<sup>(1)</sup>

Pavouci mají jeden pár jedových žláz, které jsou ve výjimečných případech kompletně zaniklé nebo modifikované na jinou funkci. Jedový aparát pavouků tvoří chelicery s bazálními článkem a s povitém zahnutým drápkem se subapikálním vývodem jedové žlázy, které slouží k uchopení a usmrcení kořisti. Evolučně nejstarší skupinou pavouků jsou pouze v jihovýchodní Asii se vyskytující sklíp-

koši (*Mesothelae*), jejichž jedové žlázy jsou velmi malé a při získávání potravy patrně nehrají významnou roli. I ve střední Evropě se vyskytují zástupci další evolučně bazální skupiny, sklípkanů (*Mygalomorphae*). U těchto pavouků jsou jedové žlázy lépe vyvinuty. Byť patří zástupci této skupiny k největším pavoukům a jsou symbolem arachnofobie, v naprosté většině případů nepředstavují pro lidské zdraví hrozbu. Evolučně nejvíce derivovaní, jednoplicní pavouci (*Araneomorphae*) zahrnují 93 % recentních druhů, jejich chelicery jsou na rozdíl od předešlých dvou skupin obráceny proti sobě na způsob kleští. Do této skupiny také patří většina zdravotně rizikových druhů (např. z rodů *Latrodectus*, *Loxosceles* a *Phoneutria*).

### TYPY REAKCÍ

- 1. Lokální:** většina případů kousnutí pavoukem způsobí téměř nezpůsobitelné papuly, případně pustulky, zarudnutí se objeví do několika minut. Projevy jsou obdobné jako po bodnutí včelou, pouze výjimečně jsou patrné vpichy. Ložisko může svědit či pálit, může se vyskytnout lokální bolestivost – od mírné pichlavého pocitu po silné bolesti. Většina lokálních reakcí však regreduje spontánně do 7–10 hodin.
- 2. Nekrotizující lokální reakce:** viz *Loxosceles*.
- 3. Systémové:** pouze v menšině případů, projeví se, pokud jed pronikne do krevního oběhu v dostatečném množství.
- 4. Alergické a iritační:** jsou vzácné ve formě iritačních či kopřivkových projevů způsobených žahavými chloupky, které při ohrožení ze svého zadečku aktivně odlamují často chování sklípkanů. Žahavé chloupky mohou také způsobit reakci na cizí těleso v oku se vznikem konjunktivitidy.
- 5. Anafylaktické:** u senzibilizovaných jedinců, jsou extrémně vzácné.<sup>(8)</sup>

### DIAGNÓZA

V současné době je za mezinárodní standard k verifikování kousnutí a stanovení diagnózy považován proces se třemi kroky: 1. musí být patrné kousnutí pavoukem; 2. pavouk musí být chycen při kousnutí nebo bezprostředně po něm a odeslán odborníkovi k determinaci; 3. kousnutí musí způsobit symptomy jako jsou bolest či dyskomfort.<sup>(2)</sup> U pacienta, který nepozoroval pavouka přímo při kousnutí, je třeba diferenciálnědiagnosticky vyloučit jiné stavy. Přítomnost více projevů v podstatě vylučuje diagnózu kousnutí pavoukem.

Diagnóza kousnutí pavoukem může být dle MKN klasifikace vykódována jako:

**T63** Toxický účinek styku s jedovatými živočichy

**T63.3** Jed pavouka

**X21** Kontakt s jedovatými pavouky

### DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Protože nejsou definovány žádné specifické příznaky, které by byly diagnostické pro kousnutí člověka pavoukem, není možné pavoučí kousnutí jako příčinu zdravotních komplikací jednoznačně identifikovat. Neexistují také žádné specifické testy schopné diagnostikovat kousnutí pavoukem. Většina zdokumentovaných kousnutí pavoukem nezanechala viditelné vpichy. Pavouci mohou pro injekci jedu použít pouze jednu cheliceru, jemné vpichy se po kousnutí rychle ztrácejí.<sup>(5)</sup> U mnoha zranění, kdy pacient udává kousnutí pavoukem, se po ověření expertem ukáže jiná příčina. Jednou z příčin je neschopnost pacientů rozlišit pavouky od jiných členovců.<sup>(2)</sup> Diferenciální diagnostika zahrnuje široké spektrum dermatóz:

- 1. infekce:** běžnými kožními infekcemi, které mohou být zaměněny za kousnutí pavoukem, jsou stafylokokové a streptokokové pyodermie, časná stadium boreliózy, ekthyma;
- 2. bodnutí či píchnutí jinými členovci** – vosy, včely, mouchy, štěnice, klíšťata;
- 3. ostatní dermatózy** – vaskulitida, urtikarie, angioedém, popálení, reakce na rostliny apod.

### DOPORUČENÁ TERAPIE

- 1. lokální:** dezinfekce ložiska, chlazení ledem, možno aplikovat lokální kortikosteroid – např. triamcinolon acetonid do regrese projevů či lokální antihistaminikum (např. dimetinden maleas);
- 2. celková:** při bolesti analgetikum p. o. (např. ibuprofen), při svědění antihistaminikum. V případě systémového účinku jedu (možné pouze ve světě, v ČR jen u chovatelů pavouků – diskutováno u jednotlivých rodů) aplikace kortikosteroidů parenterálně, benzodiazepiny u svalových spazmů, podání protijedu (u *Loxoscelismu* a *Latrodectismu*) – v ČR nejsou dostupné. Antibiotika lokálně či systémově pouze v případě prokázání superinfekce, která je popisována jen u 0,9 % případů kousnutí pavoukem, empiricky tedy nemají význam.<sup>(9)</sup>





## SITUACE V ČR – VOLNĚ ŽIJÍCÍ DRUHY

V ČR je dnes známo 875 druhů pavouků řazených do 38 čeledí. Dostatečně velkých pavouků, schopných prokousnout lidskou pokožku, je však v naší fauně málo. Mezi takové patří např. zápřednice jedovatá (*Cheiracanthium punctatorium*), vodouch stříbřitý (*Argyroneta aquatica*), slíďák tatarský (*Lycosa singoriensis*) a stepníci (*Eresus* spp.). Tyto druhy se však nevyskytují synantropně (v lidských sídlištích a jejich okolí), nedochází tak ke styku s člověkem. Kousnout člověka dokáží i některé větší druhy pokoutníků (*Tegenaria atrica*, *T. ferruginea*), velké druhy křížáků (*Araneidae*), ceďivek (např. *Amaurobius ferox*), šestiočka ryšavá (*Harpactea rubicunda*), či zápřednice Mildeova (*Cheiracanthium mildei*), žijící synantropně uvnitř nebo v blízkosti lidských obydlí.<sup>(7)</sup> Pokoutníci patří mezi naše největší druhy pavouků, rozpětí jejich nohou může dosahovat až 10 cm, navzdory způsobované arachnofobii se však jedná o poměrně neškodné druhy. Při experimentech potřebovali odborníci hodně trpělivosti a zručnosti, aby pavouka vyprovokovali ke kousnutí, aniž by ho při tom zranili. Jed na lidský organismus nemá zaznamenanatelný účinek, samotné kousnutí se projeví jako píchnutí špendlíkem.

### ZÁPŘEDNICE JEDOVATÁ (*CHEIRACANTHIUM PUNCTORIUM*)

Zápřednice jedovatá (Tab.) je spojována s velkou částí v posledních letech mediálně popularizovaných případů kousnutí člověka pavoukem ve střední Evropě.<sup>(4)</sup> Tento teplomilný druh se navíc v posledních desetiletích patrně v důsledku globálního oteplování šíří i na místa Evropy, kde se dříve nevyskytoval. Dnes je hojný například na Pardubicku či v Českém středohoří (viz mapa s rozšířením v ČR). Je zmiño-

vána v literatuře již od 18. století, latinské druhové jméno „punctorium“ znamená bodavý. Jako u jiných pavouků nalézáme i zde pohlavní dimorfismus – samec je menší než samice a v dospělosti má žlutozeleně zbarvený zadeček. Oranžově až červeně zbarvená hlavohruď a báze klepítek jsou v kontrastu s jejich černou apikální částí. Toto varovné zbarvení vystavují zejména při obranném chování, kdy pavouci hrozí rozevřenými chelicerami a snaží se útočníka kousnout.<sup>(7)</sup> Zápřednice jedovatá obývá pouze teplé části naší republiky, kde žije na různých nelesních stanovištích s vysokými travinami, na vhodných biotopech se často vyskytuje ve vysoké početnosti. Charakteristické jsou pro ni především různé typy lučních biotopů, většinou nesečené nebo málo sečené louky či suché stráně a neobhospodařované sady.<sup>(9)</sup> Začátkem května si pavouci začínají budovat velké zámotky na vrcholcích květenství trav, ve kterých samice hlídají kokon s vajíčky a následně vylíhlá mláďata. Mláďata zámotek na podzim opouštějí, samice v něm setrvává až do své smrti. Staré zámotky s mrtvými samicemi lze nalézt i během následující sezóny. Jed tohoto pavouka obsahuje polypeptid CpTx1, který působí na membráně buňky. Kousnutí se projevuje okamžitou pálivou bolestí dosahující maximální intenzity po 5–20 minutách a trvající od 50 minut do 3–6 hodin. Pro vysoký obsah histaminu v jedu lze kousnutí zápřednic přirovnat k bodnutí vosou. Dále dochází k otoku do 30 mm v průměru a zarudnutí, ale vpichy většinou nejsou viditelné. Výjimečně se mohou vyvinout systémové příznaky jako bolesti hlavy a nauzea, případně břišní křeče při kousnutí do DKK, ojediněle kardiální a respirační obtíže. Systémové změny trvají do 24 h u cca 10–20 % případů. Ke kousnutí dochází v období mezi červencem a srpnem.<sup>(2)</sup>

### OSTATNÍ PAVOUCI ŽIJÍCÍ V ČR SCHOPNÍ VYVOLAT REAKCI U ČLOVĚKA

Mezi další naše pavouky, jejichž kousnutí může vyvolat zdravotní následky, patří vodouch stříbřitý (*Argyroneta aquatica*), stepníci (*Eresus* spp.) či slíďák tatarský (*Lycosa singoriensis*). Vodouchové žijí pouze v čistých stojatých vodách bohatě zarostlých vodní vegetací. Se znečišťováním vody jejich biotopy rychle mizí, dnes se jedná o vzácný druh naší fauny. Jejich biotopy nebyví využívány ke koupání ani intenzivnímu rybolovu, kontakt s člověkem je proto extrémně vzácný. To beze zbytku platí i o stepnících, kteří obývají nory v půdě na posledních zbytcích stepních

společenstev nacházejících se převážně v chráněných územích. V literatuře je zmíněno kousnutí do prstu samicí stepníka u jednoho významného českého arachnologa při výzkumu. Následně příznak popsal jako bolest putující po paži nahoru, poté se mu silně rozbušilo srdce, dále se objevil erytém v obličeji s pocitem horečky. Tento stav trval přibližně hodinu, následně ustal a po zbytek dne přetrvávala silná bolest hlavy. Místo kousnutí bylo citlivé několik týdnů.<sup>(2)</sup> Slíďák tatarský se vzácně vyskytuje na jižní Moravě, v posledních desetiletích se však u nás patrně vlivem globálního oteplování šíří, především na plochy s řídkou plevelnou vegetací. Tito pavouci navíc nejsou ve styku s člověkem agresivní, snaží se uniknout, ke kousnutí může dojít pouze, pokud jsou přimáčknuti odhalenou částí těla.

### KOUSNUTÍ U CHOVATELŮ PAVOUKŮ

Na rozdíl od povinné registrace hadů či jiných ještěřů není povinnost hlásit chov pavouků, takže nejsou dostupné informace, jaké druhy pavouků jsou chovány v teráriích. Předpokládá se, že mohou být chovány i vysoce toxické druhy jako sklípkanec rodu *Atrax*, sklípkanec rodu *Hadronyche*, palovčička rodu *Phoneutria* či snovačky rodu *Latrodectus*. Ke kousnutí chovatelů většinou dochází při krmení či čištění terárií nebo focení.

Sklípkanec čeledi *Theraphosidae* jsou chováni pro svou velikost, malou náročnost a dekorativní zbarvení, bývají považováni za neškodné. Na hřbetě zadečku mají žahavé chloupky, které pavouk odlamuje třením zadníma nohama do směru, ze kterého vnímá útok. Žahavé chloupky mohou způsobit nepříjemné alergické a iritativní reakce na kůži, v oku reakci na cizí těleso až keratokonjunktivitidu, dále astmatickou bronchitidu. Byly také popsány alergické reakce a senzibilizace, tyto příznaky mohou přetrvávat po dobu několika týdnů. Kousnutí těmito pavouky není vzácné, ale nebývá provázeno závažnějšími komplikacemi. Udává se, že jed zástupců z Asie, Afriky a Austrálie je pro člověka nebezpečnější než u druhů z Ameriky.<sup>(6)</sup> Rod *Poecilotheria* – často chované druhy sklípkanů. Jsou většinou plaší, převážnou část dne se skrývají. Když se však cítí ohroženi, zaujmou výstražný postoj, při kterém zvednou přední nohy a tak ukáží aposematické zbarvení na své spodní straně (žluté proužky na černém podkladu). Následky kousnutí pavouky tohoto rodu jsou pouze lokální – otok, erytém a střední bolest, případně i další příznaky jako

Tab.	Taxonomické zařazení zápřednice jedovaté
Říše:	Animalia (živočiškové)
Kmen:	Arthropoda (členovci)
Třída:	Arachnida (pavoukovci)
Řád:	Araneae (pavouci)
Podřád:	Araneomorphae (dvouplícní pavouci)
Čeď:	Eutichuridae (zapřednicovití)
Rod:	<i>Cheiracanthium</i> (zapřednice)
Druh:	<i>Ch. punctorium</i> (Villers, 1789) – zápřednice jedovatá



svědění, pálivé bolesti, nauzea, pocení či dušnost. Ve vážnějších případech dochází ke svalovým křečím s pozdním začátkem, následují horečka, chřipkové příznaky (bolesti svalů), dušnost, tachykardie až krátké bezvědomí. Křeče začínají v průměru za 10 hodin po kousnutí a končí za 1-14 dní, jsou generalizované a zasahují buď větší část těla, nebo jen ruce a nohy. Ke zmírnění příznaků nevede ani chlazení ledem ani horké obklady. V literatuře je popsána léčba těchto pacientů analgetiky, antihistaminiky, kortikoidy a antibiotiky, často byly také doporučovány vysoké dávky magnézia.

### PAVOUČÍ JEDY S POTENCIÁLNÍ HUMÁNNÍ LETALITOU VE SVĚTĚ

Z fylogeneticky archaické skupiny sklípkanů jsou ze zdravotnického hlediska nejvýznamnější zástupci rodů *Atrax* a *Hadronyche*, žijící na pobřeží Austrálie. Většina kousnutí je lokalizována na končetinách, zejména na prstech, bolest se dostaví do 30 minut. Tyto případy jsou omezeny na lokální příznaky – zarudnutí kůže, piloerекce, otok a svalové záškuby. Systémové příznaky se objevují u cca 30 % případů do jedné hodiny od kousnutí a jsou považovány za vážné – začínají křečemi jazyka, následovanými nauzeou a zvracením, bolestí břicha, pocením a dušností, hypertenzí, u některých pacientů je zvýšené slinění, agitovanost, tachykardie, svalové fascikulace a plicní edém. Doporučeným postupem u těchto případů je použití protijedů. Účinnou složkou jedu druhů rodu *Atrax* jsou polypeptidy delta-aratocoxiny. Tyto neurotoxiny se s vysokou afinitou navazují na sodíkové kanály savců a způsobují prodloužení délky akčního potenciálu, zatímco navázání na sodíkové kanály bezobratlých je jen s nízkou afinitou. Zvýšení neuronální excitovanosti vysvětluje intenzivní svalové záškuby, které jsou pozorovány v průběhu otravy, zatímco efekt na autonomní nervový systém jako zvracení a slinění jsou pravděpodobně důsledkem nadměrného uvolnění neurotransmiterů. V 90 % případů aplikace protijedu dochází k pozitivní odpovědi, takže protijedová léčba se považuje za indikovanou.<sup>(3)</sup> Rod *Loxosceles* obsahuje 100 druhů, je rozšířen po celém světě, většinou v Americe, některé druhy se vyskytují i v jižní Evropě. Jsou to malí až středně velcí pavouci s tělem 5-12 mm. Ukřívají se ve štěrbinách mezi kameny či kůrou. Někteří žijí synantropním způsobem života. V domech jsou tyto pavouci ukryti typicky pod rohožkou

nebo ve schránkách, uvnitř skříní, za obrazy a nábytkem, v botech či oblečení zanechaném na podlaze. Z toho vyplývají možnosti neúmyslného kontaktu, který mohou pavouci vyhodnotit jako ohrožení a bránit se. Typické je kousnutí do končetin, ve spánku nebo při oblékání. Kousnutí těmito pavouky se nazývá **loxoscelismus**. Hlavní složkou jejich jedu je sřingomyelináza D. Rozlišujeme čtyři kategorie kousnutí: 1. nepozorovatelné kousnutí s velmi mírným poškozením a samovolným zhojením; 2. mírná reakce se zarudnutím kůže, svěděním, malou lézí a samovolným zhojením; 3. nekrotické změny kůže; 4. systémové příznaky postihující oběhový systém a velmi vzácně fatální. Většina kousnutí patří do kategorií 1 a 2, tedy typicky se zhojí bez léčby. Ve vážných případech jed způsobuje vazokonstrikci v místě kousnutí, po třech hodinách dochází i k infiltraci tkáně leukocyty, vznikají erytém a edém, dále svědění, zánět a rozvíjí se ischémie. Postižení tkáně způsobuje bolest a objevují se charakteristické puchýře s formováním eschary, která později odpadne, čímž dochází ke vzniku ulcerací, jejichž hojení může trvat až měsíce. Ve 3. kategorii se 2/3 zhojí bez komplikací, nicméně vážné případy mohou vést až k 40 cm velkým nekrotickým vředům, hojícím se mnoho měsíců. Ve velmi vzácných případech systémového postižení může jed způsobit hemolýzu, diseminovanou intravaskulární koagulaci, sepsi, renální selhání až smrt. Poškození je větší u obězních obětí, kdy enzymy snadno ničí slabě prokrvenou adipózní tkáň. Ve vážných případech dochází k rozvoji nekrotických kožních lézí, kožních ulcerací neboli takzvaných nekrotických araneismů („necrotic araneism“). Formy loxoscelismu, které nejsou nekrotické, nevyžadují žádnou specifickou terapii kromě klidu a chlazení afekce. Často bývá použit protijed, ale jeho účinnost je kontroverzní. Jelikož kousnutí na počátku nezpůsobí bolest, což je pro pavouky neobvyklé, pacienti často vyhledají lékařskou pomoc až po prvním dnu při progresi rány. Loxoscelismus je nejčastější diagnóza způsobená pavoučím kousnutím v USA a Jižní Americe. Skupina druhů snovaček označovaných jako černé vdovy (*Latrodectus* spp.) má své zástupce na všech kontinentech. Nejsou agresivní, ale kontakt s lidmi může vést ke kousnutí, v 80 % na končetinách, méně na trupu, vzácně na hlavě či krku. Vpichy jsou pozorovány velmi vzácně. Kousnutí může způsobit významné příznaky s vážnou a dlouho trvající bolestí ve 2/3 případů. Bolest narůstá během první hodiny

a většinou vystřeluje do končetin nebo se rozvine bolest břicha. Typické příznaky zahrnují pocení, nauzeu a zvracení, méně zvýšenou teplotu či neuromuskulární projevy a vzácně hypertenzi. Bolest obvykle trvá 1-2 dny a ostatní symptomy 1-4 dny. Většina kousnutí nevyžaduje léčbu, protože se nedostaví žádné lokální příznaky a případná lokální bolest zmizí po několika hodinách. Léčba vážnějších kousnutí je symptomatická (analgetická, spazmolytická) i specifická – proti jedu černé vdovy je vyvinut protijed. Hlavní složkou jedu černých vdov je latrotoxin, zejména alfa-latrotoxin s aktivitou u obřatlovců. Umožňuje influx kationtů, neurotransmiterů, ATP a vody do buňky, což blokuje synapse a vyvolává křeče, může způsobit srdeční obtíže a poškození ledvin a vést k fatálnímu konci ze srdečního selhání, ischémie myokardu či renálního selhání. Ani u černých vdov nejsou dostupné diagnostické testy, neexistuje specifický symptom umožňující diagnózu. Jediným způsobem verifikace zůstává uchování pavouka po kousnutí s následnou identifikací odborníkem. V Austrálii nebyla hlášena žádná smrt od r. 1956, kdy začal být dostupný protijed. Taktéž v USA v posledních letech nebyl zaznamenán případ smrti.

Palovčků rodu *Phoneutria* je popsáno osm druhů ze Střední a Jižní Ameriky, primárně žijí v deštných pralesích. Při vyrušení zaujmou výstražný postoj, při němž napřímí tělo. Ve zmíněných oblastech je kousnutí běžné. Je doprovázeno silnou pálivou bolestí šířící se v postižené končetině. Dalšími lokálními příznaky jsou otok a hyperémie. Děti a mladí lidé jsou k jedům palovčků více citliví než starší lidé. V 90 % kousnutí dochází k mírné otravě, která zahrnuje zrychlený tep i systémové příznaky jako nauzeu, zvracení a pocení. U méně než 1 % postižených se projevují vážnější příznaky, zpomalení srdečního rytmu, hypotenze, arytmie a akutní plicní edém. Systémová léčba standardně zahrnuje analgetika ke zmírnění bolesti. Ve vážných případech otravy je podán protijed. Úmrtí je extrémně vzácné a pravděpodobně možné jen u dětí, za posledních 100 let bylo v Brazílii zaznamenáno 10 fatálních případů.

Maloočky čeledi Sparassidae jsou obávané pro svou velikost, schopnost lézt po stěnách a stropích a oblibu lidských obydlí. Tito pavouci jsou velice plaší, ke kousnutí dochází jen například při snaze je lapit. Příznakem kousnutí je náhlá a přechodná bolest mizící do několika minut. Systémové účinky jsou vzácné, nejsou považovány za nebezpečné pavouky.



## ZÁVĚR

Až na jednu čeleď (pakřížáci, čeleď *Uloboridae*) jsou všichni pavouci jedovatí, ale kvůli jejich příliš malému kousacímu aparátu není většina schopna prokousnout lidskou kůži a vyvolat symptomy. Přes medializaci a široce rozšířenou arachnofobii nepředstavují pavouci pro člověka v Česku vážné nebezpečí, v případech vyvolání symptomů jsou omezeny na lokální projevy, pravděpodobnost systémových příznaků je velmi nízká. Vážnější může být kousnutí u chovatelů pavouků. Ohrozit člověka na životě mohou některé druhy volně se vyskytující v Austrálii a Americe, antiséra proti těmto jedům u nás nejsou dostupná.

Pokud není uvedeno jinak, foto Stanislav Macík.

<sup>1,2,3</sup>MUDr. Klára Míková, <sup>1</sup>doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., <sup>3,4</sup>RNDr. Milan Řezáč, Ph.D., <sup>3</sup>Stanislav Macík  
e-mail: klara.mikova@centrum.cz

<sup>1</sup> Dermatovenerologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a LF MU

<sup>2</sup> Kožní oddělení, Nemocnice Kyjov, p. o.

<sup>3</sup> Česká arachnologická společnost

<sup>4</sup> Výzkumný ústav rostlinné výroby, v. v. i., Laboratoř biodiverzity, Praha 6 – Ruzyně

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

## Literatura

1. SAEZ, N., SENFF, S., JENSEN, J., et al. Spider Venom Peptides as Therapeutics. *Toxins*, 2010, 2, p. 2851–2871.

2. NENTWIG, W., GNADINGER, M., FUCHS, J., et al. A two year study of verified spider bites in Switzerland and a review of the European spider bite literature. *Toxicon*, 2013, p. 104–110.

3. NENTWIG, W., KUHN-NENTWIG, L. *Spider eco-physiology*. Springer-Verlag, 2013, Ch. 19, p. 253–263.

4. KAZBUNDOVÁ J., PATOČKA J. Jedovatí pavouci a nebezpečí jejich kousnutí. *Voj Zdrav Listy*, 2006, 2, s. 65–68.

5. GNADINGER, M., NENTWIG, W., FUCHS, J., et al. Swiss prospective study on spider bites. *Swiss Med Wkly*, 2013, 143, w13877.

6. FUCHS, J., VON DECHEND, M., MORDASINI, A., et al. A verified spider bite and a review of the literature confirm Indian ornamental tree spiders (*Poecilotheria* species) as underestimated theraphosids of medical importance. *Toxicon*, 2014, p. 73–77.

7. KUHN-NENTWIG, L., STOCKLIN, R., NENTWIG, W. *Advances in insect physiology*. Elsevier Ltd., 2011, p. 2–66.

8. www.uptodate.com, heslo: spider bite, spider bite treatment

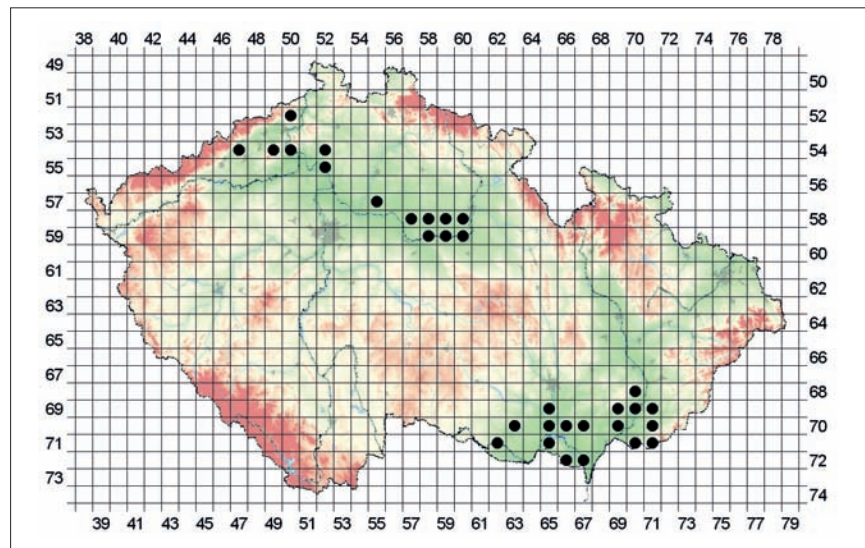
9. KOŠULIČ, O., KORBA, J., DOLANSKÝ, J. Zápřednice jedovatá – opravdu nejedovatější pavouk České republiky? *Živa*, 2013, 4, s. 188–191.



Samec zápřednice jedovaté (*Cheiracanthium punctorium*) se dvoří samiči ukryté v zámotku v latě třtiny křovistní



Reakce po kousnutí zápřednicí Mildeovou (*Cheiracanthium mildei*) do krku



Současné rozšíření zápřednice jedovaté (*Cheiracanthium punctorium*) v České republice. Druh v nedávné době kolonizoval nejteplejší regiony našeho území. (Převzato z BioLib.cz, Dolanský 2015)



Samec stepníka rudého (*Eresus kollari*). Jedovaté samice žijí celý život v norách, samci po nich za slunečných dnů pátrají na povrchu půdy. Proti vizuálně se orientujícím predátorům je chrání výstražné černočervené zbarvení.



Kousnutí vodouchem stříbřitým (*Argyroneta aquatica*) může způsobit zdravotní komplikace, ke kontaktu s člověkem však dochází naprosto výjimečně. Vodouch žije trvale ve vodě, ale žábry se u něj nevyvinuly. Dýchání zajišťuje vzduchová bublina, kterou na hydrofobním zadečku pavouk postupně zatáhne pod předem upředěnou pavučinovou plachetku.



Pestře zbarvený sklípkan *Poecilotheria metalli-ca* patří k málu druhů velkých sklípkanů, jejichž kousnutí může být pro člověka nebezpečné.



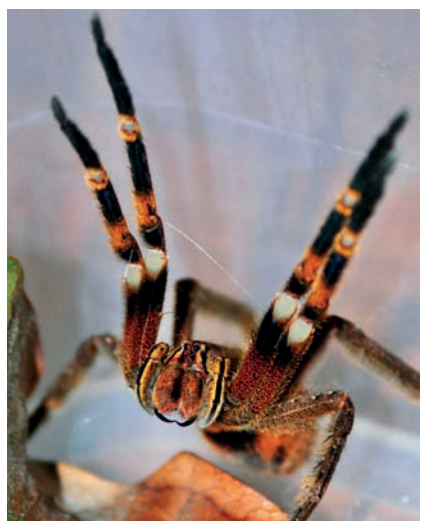
Severoamerický pavouk *Loxosceles reclusa*, jehož kousnutí může způsobit závažné nekrózy



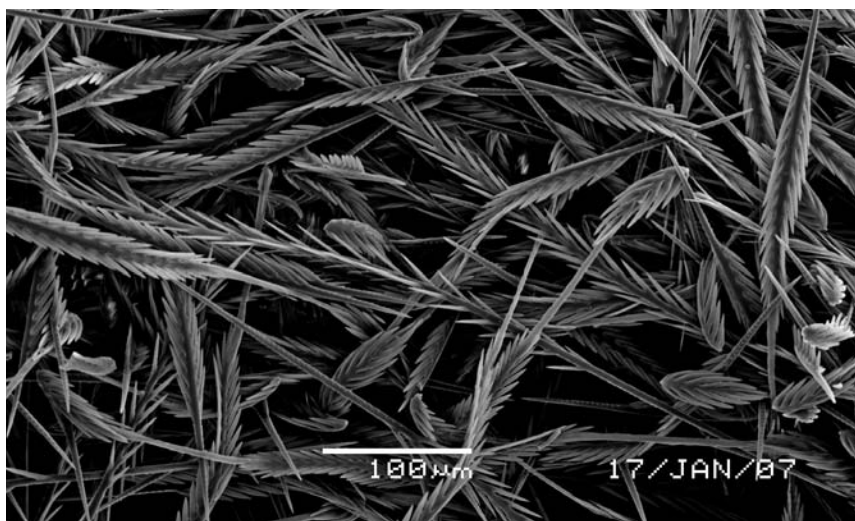
Samice snovačky jedovaté (*Latrodectus hasselti*) vysávající pavučinou obalenou kořist. Samice po kopulaci sežerou samce, proto se pro tyto pavouky vžil označení černá vdova.



Jedovatý australský sklípkanec *Atrax robustus* ve výstražném postavení



Palovčík *Phoneutria fera* ve výstražném postoji, přední dva páry nohou jsou zdviženy, kusadla (chelicery) mírně rozevřena



Žahavé chloupky typu I, které při ohrožení ze svého zadečku aktivně odlamují často chované tarantule. Mohou způsobit iritativní reakci (foto z elektronového mikroskopu: Mgr. Jana Bulantová, Ph.D., Katedra parazitologie PřF UK).



# Vedlejší kožní účinky cílené terapie EGFR a VEGF inhibitory

Koblová K.

Rob F., Pála M., Betlachová L., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 113–116

## SOUHRN

V poslední dekádě roste využití cílené (biologické) terapie v mnoha oborech medicíny. S touto léčbou přicházejí ne příliš známé a dosud nezařazené vedlejší účinky, mezi které patří nejčastěji kožní projevy. Je často obtížné odlišit, zda se jedná o nálezy spojený s primární diagnózou, nebo s efektem biologické léčby.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**onkologická léčba • tyrozinkinázový receptor • tyrozinkinázový inhibitor • papulopustulózní erupce • hand-foot reakce • paronychium**

## SUMMARY

*Koblova, K., Rob, F., Pala, M., Betlachova, L., Hercogova, J. Side effects of targeted treatment with EGFR and VEGF inhibitors*

There is growing use of targeted (biological) therapy in many fields of the medicine in the last decade. Not too well-known and until today unclassified side effects are coming with this treatment, which include most skin manifestations. It is often difficult to differentiate whether it is a finding associated with a primary diagnosis or with the effect of biological treatment.

## KEY WORDS

**cancer therapy • tyrosine kinase receptor • tyrosine kinase inhibitor • papulopustular eruption • hand-foot reaction • paronychia**

Kožní a systémová toxicita chemoterapeutické léčby je poměrně dobře popsána. U biologické terapie vedlejší účinky dosud přesně popsány nejsou, přitom jejich intenzita může ovlivnit samotné dávkování léčby.

Etiopatogeneze vzniku vedlejších kožních projevů je stále předmětem hypotéz.

## INHIBITORY RECEPTORŮ EGF (EPIDERMAL GROWTH FACTOR)

### PATOFYZIOLOGIE ÚČINKU

Epidermální růstové receptory patří do skupiny receptorů tzv. HER (Human Epidermal growth Receptors). Tyto receptory jsou navázány na tyrozinkinázovou aktivitu a touto cestou stimulují proliferaci buněk. Inhibice těchto receptorů probíhá dvojím mechanismem, působí jako inhibitory vnitřní enzymatické části nebo jako monoklonální protilátka extramembranózní domény receptoru.<sup>(1)</sup> Skupina inhibitorů EGFR se užívá u širokého spektra onkologických onemocnění (kolorektální karcinom, spinocelulární karcinom hlavy a krku, bronchogenní karcinom a další). Inhibice EGFR hraje významnou roli v ovlivnění pilosebaceózní a epidermální homeostázy, neboť EGF receptory jsou exprimovány také v epidermis.<sup>(2)</sup> Inhibicí tohoto receptoru jsou indukovány zánětlivé změny vlasového folikulu, ale i zánětlivé kožní reakce se změnami

intraepidermálních chemokinů (IL-1 dependentní). Zánětlivé změny jsou způsobeny i redukcí exprese ki-67 antigenu, který inhibuje proliferaci a diferenciaci keratinocytů.<sup>(3)</sup>

### DERMATOLOGICKÉ PROJEVY Papulopustulózní erupce

Nejčastějším a nejčasnějším vedlejším projevem cílené terapie anti-EGFR je papulopustulózní erupce. Můžeme se také setkat s pojmem akneiformní exantém, ale přesnější označení je papulopustulózní erupce (dále jako PPE). Folikulárně vázané papulopustuly nacházíme v seboroické lokalizaci (obličej, kštice, trup, paže). Na rozdíl od běžné akné nejsou přítomny komedony. Expozice slunečnímu záření může vést k exacerbaci erupce. Papulopustuly vznikají velmi brzy, zpravidla 8–10 dní od zahájení terapie.<sup>(4)</sup> Lokální nálezy provází i subjektivní obtíže, nejčastěji pruritus, pálení či bolest. Na podkladě mikrobiologických a histopatologických vyšetření je tato reakce popsána jako aseptická forma supurativní folikulitidy. Je důležité zdůraznit, že v tomto případě není příčinou infekční agens. Mechanická iritace projevů vede často k bakteriální superinfekci. Pro objektivní posouzení stupně



Papulopustulózní erupce při léčbě cetuximabem



Papulopustulózní erupce při léčbě erlotinibem

postižení byly vytvořeny specifické klasifikace (patří mezi ně Common Terminology Criteria for Adverse Events, WoMo-score<sup>(5)</sup> a další), případně lze posoudit závažnost onemocnění podle plochy postižení (BSA) či využitím dotazníku, zaměřujícího se na limitace v běžných denních aktivitách (ADL).<sup>(6)</sup>

Za prediktivní faktor pro vznik PPE u pacientů, léčených EGFR inhibitory, je považována plazmatická kreatininkáza.<sup>(2)</sup>

### Klinický obraz a léčba

#### Stupeň 1 (pod 10 % BSA)

První stupeň je charakterizován papulami a pustulami v obličeji, zpravidla reagujícími na antibiotickou, antiseptickou a kortikoidní lokální léčbu v nízké koncentraci. Pacient bývá obvykle bez subjektivních příznaků.

#### Stupeň 2 (10–30 % BSA)

Druhý stupeň onemocnění provází pruritus a pálení. Papuly, pustuly a erytém nejsou omezeny pouze na obličej, ale vyskytují se i na horní polovině trupu a končetinách. Při druhém stupni je často přítomna superinfekce. Léčebnou metodou první volby jsou perorálně podávaná tetracyklinová antibiotika. Jejich hlavním efektem je protizánětlivý účinek, pokud je přítomna bakteriální superinfekce, hrají tetracykliny i antimikrobiální roli. Tetracyklinová antibiotika však nezabrání vzniku nových projevů, průběh výsevu u některých pacientů pouze zmírní a po vysazení často dochází k brzké recidivě.

Druhou systémovou terapeutickou možností v léčbě PPE je podávání isotretinonu v nízkých dávkách.<sup>(2, 3)</sup> Celkovou léčbu je vždy vhodné kombinovat s lokálními preparáty, které užíváme v případě léčby prvního stupně PPE.

#### Stupeň 3 (nad 30 % BSA)

Rozsah PPE přesahuje 30 % tělesného povrchu. Superinfekce je vždy přítomna. Léčba je obdobná jako terapie u druhého stupně PPE.<sup>(7)</sup>

Z provedených studií vyplývá, že rozsah PPE přímo koreluje s nádorovou odpovědí na cílenou terapii, v případě rozpadu rozsáhlejších tumorózních mas je většinou přítomen závažnější stupeň PPE.<sup>(1, 2, 4)</sup> Algoritmus lokální a systémové terapie závisí na klinickém stupni onemocnění, ale také na diskomfortu pacienta. Pruritus lze ovlivnit antihistaminiky. Pacienty je vhodné poučit o nutnosti fotoprotekce a doporučit jim nižší teplotu vody při běžné hygieně.<sup>(2)</sup>

### Xeróza

Přibližně u jedné třetiny pacientů, léčených inhibitory EGFR, se vyvine suchost

kůže.<sup>(1, 2)</sup> Během prvních měsíců léčby je kůže u postižených jedinců fragilnější, náchylnější na poranění, a tím je zvýšeno riziko superinfekce. Terapii xerózy je velmi často nutné přizpůsobit ostatním vedlejším kožním účinkům cílené léčby. Některá emolienca, zejména na bázi vazelíny, nejsou vhodná na plochy současně postižené PPE. Naopak antimikrobiální a antiseptická externa mohou vést k vysušování kůže, a tím i potenciaci preexistující xerózy.<sup>(2)</sup>

### ZMĚNY KOŽNÍCH ADNEX

#### Změny vlasů

Ve druhém až třetím měsíci léčby mohou být u pacientů patrné změny v kvalitě a růstu vlasů. Vlasy jsou prořídle a pomalu rostou. Řasy jsou delší, tužší a může být přítomna i trichomegalie.<sup>(2, 4)</sup> U pacientů se můžeme setkat s hypertrichózou kolem očí a v oblasti glabery, u žen se může objevit hirsutismus na horním rtu.

#### Změny nehtů

Postižení nehtů toxickým účinkem léčby EGFR inhibitory je velmi časté. Nejčastější vedlejší změnou nehtů jsou paronychia a periungvální granulomy. Vznikají několik týdnů po zahájení léčby. Léčba zahrnuje v těžších případech lokální antiseptická externa v kombinaci s perorálními tetracykliny.<sup>(2, 8)</sup>



Paronychium při léčbě erlotinibem

### SLIZNIČNÍ ZMĚNY

Na sliznici dutiny ústní se mohou objevit afty nebo tzv. geografický jazyk.<sup>(2, 9)</sup> Projevy na sliznicích genitálu jsou méně časté. U pacientů můžeme pozorovat postižení očí, keratitidy a konjunktivitidy.

### INHIBITORY RECEPTORŮ VEGF (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR)

#### PATOFYZIOLOGIE ÚČINKU

VEGF jako jiné angiogenní faktory se váží na receptory s tyrozinkinázovou aktivitou, a tak stimulují intracelulární signalizační

cestu, která indukuje proliferaci a diferenciaci endotelálních buněk. Důležitou funkcí VEGF u tumorů je také abnormální kumulace tzv. HIF (hypoxia inducible factor), který umožňuje proliferaci tumorózních buněk i při hypoxii.<sup>(3)</sup>

Inhibitory angiogeneze působí destrukci tumoru dvěma způsoby, podobně jako inhibitory EGFR. První možností je zastavit proliferaci tumoru přímou protilátkou VEGF (bevacizumab). Druhým způsobem je inhibice tyrozinkinázové aktivity (sorafenib a sunitinib), které následně pozastaví aktivitu tumoru.<sup>(6)</sup>

Tato cílená terapie je užívána především u metastáz karcinomu tlustého střeva, nemalobuněčného karcinomu plic, ledvin, dále také u gastrointestinálních stromálních tumorů a hepatocelulárních karcinomů.<sup>(3, 6, 10)</sup>

U celé skupiny inhibitorů byly zaznamenány převážně systémové vedlejší účinky, dominuje kardiovaskulární a gastrointestinální toxicita, zatímco u pacientů léčených inhibitory tyrozinkinázy se nezdá, kdy kdy objevují kožní projevy.<sup>(6)</sup>

### KOŽNÍ REAKCE NA DLANÍCH A PLOSKÁCH (HAND-FOOT REACTION)

Tato kožní reakce se vyskytuje jako vedlejší efekt léčby poměrně často. Lze ji pozorovat po 2–4 týdnech od zahájení léčby. Projevy bývají bolestivé a mohou jim předcházet prodromální příznaky jako například suchost nebo svědění. Kožní léze se vyskytují především v místech tlaku a chronických mikrotraumat na chodidlech a dlaních nebo na místech hyperkeratózy. Nad centrálním výbledem může vzniknout puchýř s červeným zánětlivým lemem, častěji na chodidlech než na dlaních.

Tuto reakci je možné zaměnit s jinými dermatologickými jednotkami, které se v těchto lokalizacích vyskytují, např. erythema exsudativum multiforme nebo syndrom ruka-noha-ústa.

Etiopatogeneze kožních změn je vysvětlována jednak zvýšenou fragilitou kapilár, indukovanou inhibitory angiogeneze, jednak interakcí trombocytárního růstového faktoru (PDGF – platelet derived growth factor) a inhibitory angiogeneze. To působí nadměrné množství trombocytů v daných kapilárách, což vede ke znásobení jejich fragility.<sup>(6)</sup> V histopatologickém vyšetření můžeme pozorovat nekrotické keratinocyty, vakuolární degeneraci a perivaskulární lymfocytární infiltrát.<sup>(3, 6)</sup>

### SUBUNGVÁLNÍ HEMORAGIE

Jsou to třískovité longitudinální tmavé proužky, především v distální části



Tab. Postup v léčbě vedlejších dermatologických účinků biologické terapie inhibitory EGFR a VEGF <sup>(2, 6, 14)</sup>			
Typ cílené léčby	Dermatologické účinky	Prevence	Léčba
EGFR inhibitory	papulopustulózní erupce	topické kortikosteroidy v nízké koncentraci, fotoprotekce	topické kortikosteroidy v nízké koncentraci, 1% klindamycin perorální tetracykliny, poté izotretionin
	paronychium, periungvální granulomy	biotin	antiseptická mýdla, topické kortikosteroidy, perorální tetracykliny, antibiotika podle citlivosti
	hypertrichóza, hirsutismus alopecie		epilace pinzetou či laserem topické kortikosteroidy a antibiotika v nízké koncentraci
	xeróza kůže, ragády	emolienca	keratolytika, urea
	mukozitida		roztoky s antiseptiky a anestetiky
VEGF inhibitory	mukokutánní hemoragie		podle rozsahu přerušení biologické léčby
	hand-foot kožní reakce	omezení mechanického tlaku vhodnou obuví	emolienca, keratolytika, topické kortikosteroidy, antiseptická mýdla, nesteroidní antirevmatika
	alopecie depigmentace vlasů		2–5% minoxidil reverzibilní po přerušení biologické léčby

nehtových plotének prstů horních končetin. Identické změny jsou přítomny také u pacientů s revmatoidní artritidou nebo u infekční endokarditidy. V případě subungválních hemoragií, působených VEGF inhibitory, jde zřejmě o lokální trauma, indukované zvýšenou fragilitou kapilár, zatímco v případě systémových chorob hemoragie způsobené embolizací.<sup>(11, 12)</sup>

### NESPECIFICKÉ EXANTÉMY

Účinky sorafenibu a sunitinibu se mohou manifestovat jako nespecifické makulopapulózní exantémy na kůži a na sliznicích. Zřídka lze také nalézt buly. Exantém může vyústit až v toxickou epidermální nekrózu nebo tzv. DRESS syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).<sup>(3)</sup> Histopatologicky je v biopsických vzorcích přítomen povrchový superficiální lymfocytární infiltrát. Exantém může být doprovázen celkovými příznaky, elevací jaterních enzymů i hypereozinofilií.

### ALOPECIE

Alopecie je pozorována až u 40 % pacientů léčených sorafenibem.<sup>(13)</sup> Obvykle se alopecie vyskytuje po několika týdnech až měsících léčby. Alopecie má často areální charakter a může být přítomna i v pubické lokalizaci.

### DEPIGMENTACE VLASŮ

Depigmentace vlasů je pozorována jako nežádoucí účinek léčby sorafenibem, méně často sunitinibem.<sup>(3, 13)</sup> Typické predilekční lokalizace jsou hlava, vousy, řasy, obočí, zřídka i ochlupení těla. Tento nežádoucí účinek nastává asi čtyři týdny po začátku užívání léčiva.<sup>(3, 13)</sup> Patofyziologie depigmentace je vysvětlována jako inhibice melanogeneze, která je následkem inhibice proliferace (*c-KIT* gen). Depigmentace může být reverzibilní po přerušení terapie, ale depigmentace vlasů probíhá jen velmi pomalu.

### PERIORBITÁLNÍ ERYTÉM

U pacientů léčených sorafenibem nacházíme erytém v obličejí kolem očí. Klinický obraz může imitovat seboroickou dermatitidu. Tento projev má tendenci k častým recidivám.<sup>(6)</sup>

### ZÁVĚR

Kožní příznaky při biologické terapii, jejich rekurence a rozmanitost jsou časté a mezi dermatology doposud málo známé, proto je třeba věnovat jim pozornost. Cílem dermatovenerologa by měla být dostatečná edukace pacienta o možných kožních komplikacích léčby a zásadách prevence.

Přehled postupu v léčbě vedlejších dermatologických účinků biologické terapie inhibitory EGFR a VEGF je souhrnně v Tab. Při případném vzniku těchto obtíží je nutná mezioborová spolupráce, protože zvláště u onkologických pacientů může ponechání této léčby zachránit, prodloužit či zlepšit kvalitu života. V neposlední řadě je vhodné zmínit, že dlouhodobé podávání biologické terapie vede k chronickým změnám na kůži, kterým lze částečně předcházet.

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

### Literatura

1. **AGERO, AL., DUSZA, SW., BENVENUTO, CH., et al.** *Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor inhibitors.* J Am Acad Dermatol, 2006, 55, p. 657–670.
2. **MACDONALD, JB., MACDONALD, B., GOLITZ, LE., et al.** *Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane.* Am Acad Dermatol, 2015, 72, p. 203–218; quiz p. 219–220.
3. **PFÖHLER, C., UGUREL, S.** *Cutaneous reactions*



to molecular targeted therapies. *Hautarzt*, 2008, 59, p. 814–820.

**4. CURRY, JL., TORRES-CABALA, CA., KIM, KB., et al.** Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *Int J Dermatol*, 2014, 53, p. 376–384.

**5. WOLLENBERG, A., MOOSMANN, N., KLEIN, E., KATZER, K.** A tool for scoring of acneiform skin eruptions induced by EGF receptor inhibition. *Exp Dermatol*, 2008, 17, p. 790–792.

**6. MACDONALD, JB., MACDONALD, B., GOLITZ, LE., et al.** Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72, p. 221–236; quiz p. 237–238.

**7. BALAGULA, Y., WU, S., SU, X., LACOUTURE, ME.** The effect of cytotoxic chemotherapy on the risk

of high-grade acneiform rash to cetuximab in cancer patients: a meta-analysis. *Ann Oncol*, 2011, 22, p. 2366–2374.

**8. GARDEN, BC., WU, S., LACOUTURE, ME.** The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67, p. 400–408.

**9. ASSIMAKOPOULOS, D., PATRIKAKOS, G., FOTIKA, C., ELISAF, M.** Benign migratory glossitis or geographic tongue: an enigmatic oral lesion. *Am J Med*, 2002, 113, p. 751–755.

**10. MASSEY, PR., OKMAN, JS., WILKERSON, J., COWEN, EW.** Tyrosine kinase inhibitors directed against the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) have distinct cutaneous toxicity profiles: a meta-analysis and review of the literature. *Support*

*Care Cancer*, 2014, Dec 5. [Epub ahead of print].

**11. COHEN, PR.** Sorafenib-associated facial acneiform eruption. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2015, 5, p. 77–86.

**12. CETKOVSKÁ, P.** Kůže a kardiopulmonální nemoci. In **CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J.** *Kožní změny u interních onemocnění*. Praha : Grada, 2010, ISSN: 978-80-247-1004-4.

**13. ARA, M., PASTUSHENKO, E.** Antiangiogenic agents and the skin: cutaneous adverse effects of sorafenib, sunitinib, and bevacizumab. *Actas Dermosifiliogr*, 2014, 105, p. 900–912.

**14. JO, JC., HONG, YS., KIM, KP., LEE, JL., KIM, HJ., et al.** Topical KI may not be effective in preventing acneiform rash during cetuximab treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Dermatol*, 2013, 23, 1, p. 77–82.

**<sup>1</sup>MUDr. Karolína Koblová, <sup>1</sup>MUDr. Filip Rob, <sup>2</sup>MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., <sup>2</sup>MUDr. Lucie Betlachová, <sup>1</sup>prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.**  
e-mail: karolína.koblova@gmail.com

<sup>1</sup>Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce, Dermatovenerologická klinika

<sup>2</sup>Nemocnice Na Bulovce, Ústav radiční onkologie





# Seboroické keratózy – základní charakteristiky v zobrazení optickou koherentní tomografií s vysokým rozlišením

Jarošíková D.

Vráblová M., Vašků V., Faustmannová O., Kyclová J.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 117–120

## SOUHRN

Seboroické keratózy jsou nejčastějším benigním epiteliálním tumorem u dospělých. Postihují především trup a obličej, ale vyskytnout se mohou téměř kdekoli na těle. Klinický a dermatoskopický obraz je velice pestrý strukturálně i barevně. Svým vzhledem mohou tyto jinak zcela nezhoubné novotvary napodobit řadu jiných benigních, ale i maligních tumorů. Cílem předkládané studie bylo popsat základní strukturální znaky zobrazených seboroických keratóz s použitím optické koherentní tomografie s vysokým rozlišením. Největší přínos této neinvazivní zobrazovací metody vidí autoři při diferenciální diagnostice rozmanitých kožních novotvarů.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**seboroické keratózy • optická koherentní tomografie s vysokým rozlišením**

## SUMMARY

*Jarosikova D., Vrablova M., Vasku V., Faustmannova O., Kyclova J. Seborrheic keratoses – basic characteristics when viewed by high definition optical coherence tomography* Seborrheic keratoses are the most common benign epithelial tumour in adults. They affect mostly the torso and the face, but they can appear almost anywhere on the body. The clinical and dermatoscopic picture is highly varied, structurally and colour-wise. With their appearance, these completely benign growths can often mimic many other benign and malignant tumour.

The goal of the presented study is to describe the basic structural features of the displayed seborrheic keratoses using high definition optical coherence tomography. The greatest contribution of this non-invasive imaging method is seen by the authors to be the help it renders for differential diagnostics of various skin growths.

## KEY WORDS

**seborrheic keratoses • high definition optical coherence tomography**

Seboroické keratózy jsou nejčastějším benigním epiteliálním tumorem dospělých jedinců. Mohou se vyskytovat jednotlivě, ale mnohem častěji jsou přítomny vícečetně. Zejména bývá postižena kůže trupu a obličeje, ale vyskytnout se mohou téměř kdekoli na těle. Klinický, ale i dermatoskopický obraz je velice pestrý strukturálně i barevně. Svým vzhledem mohou tyto jinak zcela nezhoubné novotvary napodobit řadu jiných benigních, ale i maligních tumorů. Znalost charakteristických znaků seboroických keratóz je proto zásadní pro cestu ke správné diagnóze při použití různých zobrazovacích technik. Optická koherentní tomografie s vysokým rozlišením (high definition optical coherence tomography – HD-OCT) je neinvazivní zobrazovací metodou moderní dermatologie posledních let (Skintell® Agfa Healthcare). Rozlišovací schopnost 3 μm v axiálním i laterálním směru dovoluje zobrazit jednotlivé buňky tkáně v jejich mikroanatomických vztazích. Hloubka průniku signálu je 570 μm a zobrazené pole má horizontálně rozměr 1,5x 1,8 mm. Pořízení 3D záznamu umož-

ňuje následně prohlížení obrazu v obou rovinách (en face a vertikální řez) a zároveň přesnou lokalizaci pozorovaných struktur v rámci zobrazené tkáně.

## POPIS STUDIE

Základní charakteristiky struktur nemelanomových nádorů (bazocelulární karcinom, aktinická keratóza, spinocelulární karcinom), pigmentových lézí i některých zánětlivých lézí v HD-OCT již byly popsány v publikovaných pracích. Náš soubor pacientů ale představuje první sdělení zabývající se problematikou seboroických keratóz. Cílem bylo popsat základní strukturální znaky zobrazených seboroických keratóz s použitím optické koherentní tomografie s vysokým rozlišením. Největší přínos vidíme při diferenciaci diagnostice rozmanitých kožních novotvarů s použitím neinvazivních zobrazovacích metod. Od října 2014 do března 2015 bylo na Dermatovenerologické klinice FN Brno vyšetřeno celkem 18 pacientů ve věku od 23 do 87 let (průměrný věk 54 let). Do studie bylo zahrnuto celkem 21 seboroických keratóz, u kterých byla diagnóza stanovena na základě klinického a dermatoskopického vyšetření. Dermatoskopické vyšetření bylo pořízeno standardně prostřednictvím kamery přístroje MicroDERM D120 v 15násobném zvětšení. K hodnocení struktur zobrazených pomocí optické koherentní tomografie s vysokým rozlišením byly použity 3D snímky pořízené přístrojem Skintell® Agfa Healthcare, vždy ze 2–3 míst každé léze. K popisu společných znaků jednotlivých lézí byly použity termíny odvozené od terminologie běžně používané v dermatoskopii nebo histologii.

**VÝSLEDKY**

**CEREBRIFORMNÍ ARCHITEKTURA EPIDERMÁLNÍHO POVRCHU (OBR. 1A, B)**

V dermatoskopii pozorujeme čáry různé tloušťky, které vytvářejí obraz nazývaný „gyri et sulci“ a představují jeden z velice typických znaků seboroické keratózy. Při dermatoskopickém vyšetření našeho souboru byla tato struktura přítomna v 18 z 21 případů. V HD-OCT en face obraze pozorujeme obraz připomínající mozkové závitky. Polygonální uspořádání epidermálního povrchu přítomné u nepostižené kůže je tedy narušeno. Cerebriformní zprohýbání povrchu jsme byli schopni identifikovat u 19 seboroických keratóz (z celkového počtu 21).

**KORNEÁLNÍ PSEUDOCYSTY (OBR. 2A, B)**

Útvary zvané milia byly přítomny ve 12 vyšetřených novotvarech. Při vyšetření HD-OCT jsme tyto struktury identifikovali jako světlé bezstrukturní okrsky, které byly pravidelně okrouhlé a velmi dobře ohraničené. Tyto projevy bylo možné pozorovat jak v obraze en face, tak ve vertikálním řezu a byly uloženy v různých vrstvách epidermis. V HD-OCT obraze byly nalezeny u devíti seboroických keratóz a nevyskytovaly se u žádné, u které nebyly přítomny v dermatoskopii.

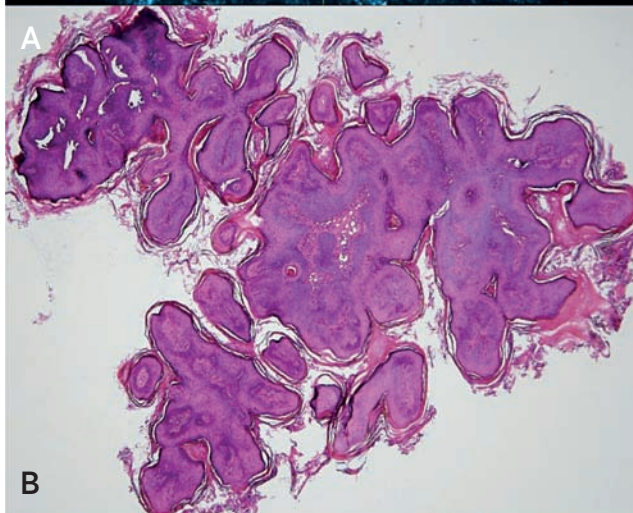
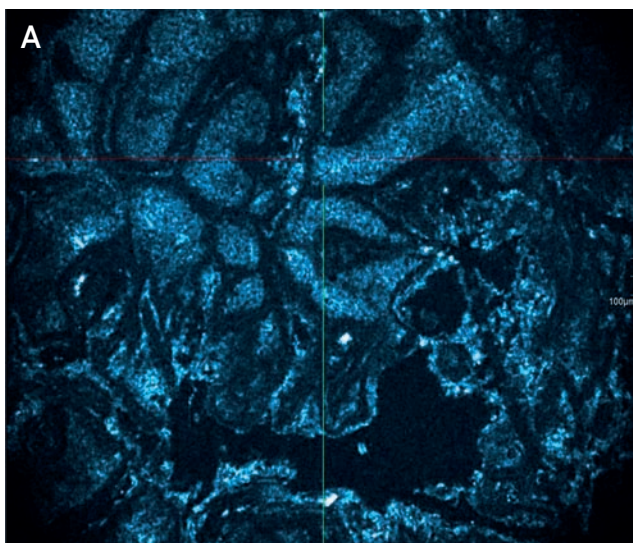
**EPIDERMÁLNÍ USPOŘÁDÁNÍ A CHARAKTERISTIKA BUNĚK (OBR. 3)**

Při histologickém vyšetření seboroické keratózy pozorujeme široké vzájemně pro-

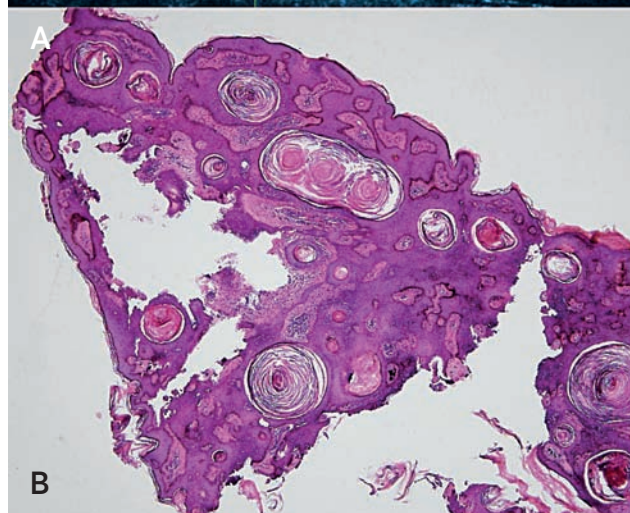
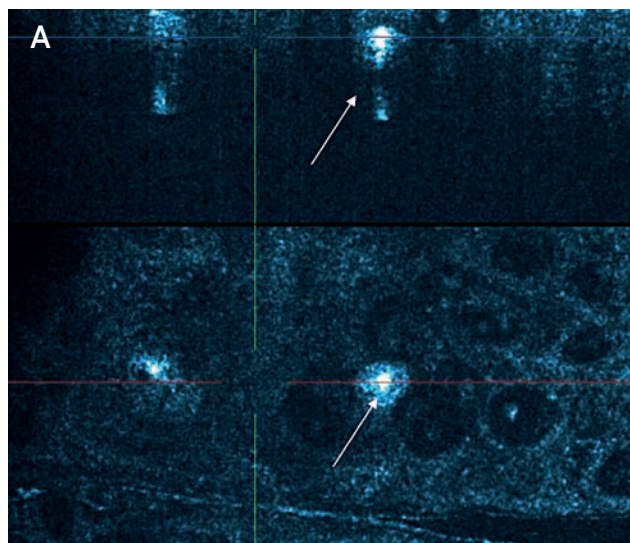
pojené pruhy bazaloidních buněk v celé tloušťce epidermis. V HD-OCT zobrazení (při vertikálním řezu) jsme byli schopni pozorovat toto uspořádání v 11 případech (z celkového počtu 21). Rozlišení na mikroskopické úrovni při HD-OCT nám dovolu-  
je hodnotit taky pravidelnost jednotlivých buněk tvořících jednotlivé projevy. Pravidelný vzhled voštinovité struktury epidermálních vrstev byl pozorován u 19 seboroických keratóz (z celkového počtu 21).

**INVAGINACE EPIDERMÁLNÍCH VRSTEV A PAPILOMATÓZA (OBR. 4A, B)**

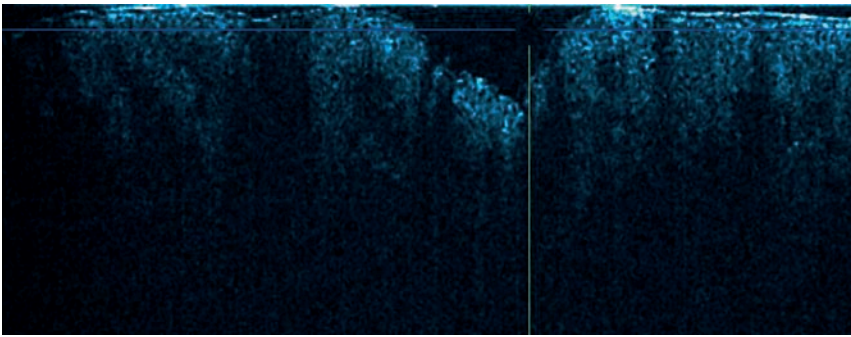
Invaginace epidermálního povrchu vyplněné keratinem popisujeme v dermatoskopii jako komedonu podobné cysty. Tyto struktury je možné sledovat taky



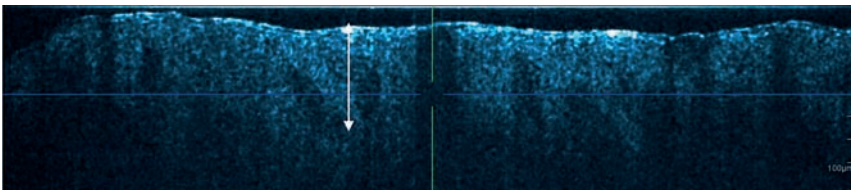
**Obr. 1** A – HD-OCT v režimu enface zobrazující povrchové části seboroické keratózy v korelaci s histopatologií (B)



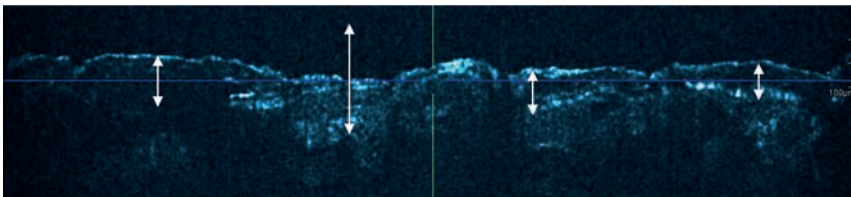
**Obr. 2** A – vysoce reflexní korneální pseudocysty (→) v HD-OCT zobrazení v porovnání s histopatologickým obrazem (B)



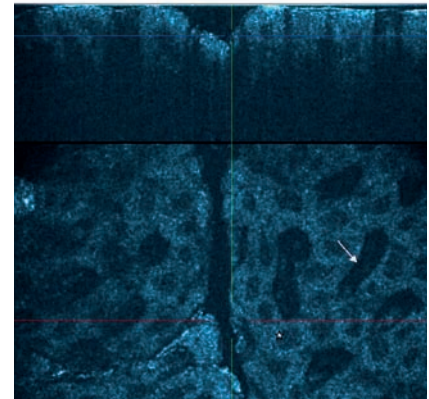
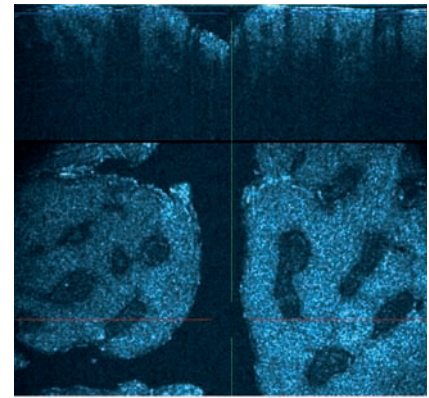
**Obr. 3** Široké vzájemně propojené epidermální pruhy ve vertikálním řezu HD-OCT obrazu



**Obr. 5** Rozšíření epidermálních vrstev



**Obr. 6** Různě silná vrstva hyperkeratózy



**Obr. 4** A – Epidermální povrch se zanořuje a důlky jsou vyplněny jemně vláknitým slabě reflektivním materiálem. B – Hluběji můžeme pozorovat dermální papily (\*) i invaginace (→) povrchu seboroické keratózy.

Tab.	Charakteristické znaky seboroických keratóz	
	<b>Popis struktur</b>	<b>Četnost ve vyšetřovaném souboru</b>
	cerebriformní epidermální uspořádání (en face řez)	19/21
	široké vzájemně propojené epidermální pruhy	11/21
	korneální pseudocysty	9/12 (přítomných v dermatoskopii)
	invaginace povrchových epidermálních vrstev	20/21
	pravidelné uspořádání buněk epidermis	19/21
	akantóza	19/21
	hyperkeratóza	7/21
	papilomatóza	20/21

při vyšetření HD-OCT. V našem souboru byly přítomny u 20 seboroických keratóz (z celkového počtu 21). Při posuzování těchto struktur je nutné plynulé prohlížení en face obrazu od povrchu léze do hloubky. Pouze tímto způsobem můžeme bezpečně odlišit invaginaci epidermálního povrchu od dermálních papil

či folikulárních ústí. Papilomatózu lze nejlépe hodnotit v en face řezu, v našem souboru byla přítomná u 20 novotvarů (z celkového počtu 21). Dermální papily se zobrazují jako tmavé, dobře ohraničené okrsky okrouhlého či oválného tvaru. Tyto struktury bývají ohraničené úzkým světlejším pruhem.

## ROZŠÍŘENÍ EPIDERMIS A HYPERKERATÓZA (OBR. 5, 6)

Akantózu, rozšíření epidermálních vrstev, jsme pozorovali u 19 seboroických keratóz (z celkového počtu 21, hodnoceno ve vertikálních řezech).

Stratum corneum epidermis lze pozorovat jako tmavou bezstrukturní vrstvu hned pod vstupním signálem (tenký světlejší pruh na povrchu kůže zobrazované v HD-OCT). V případě, že je tato vrstva rozšířená oproti zdravé epidermis, mluvíme o hyperkeratóze. V našem souboru byla přítomna u sedmi lézí (z celkového počtu 21).

## ZÁVĚR

Charakteristické znaky seboroických keratóz, které jsme byli schopni popsat v zobrazení HD-OCT, vykazují korelaci se znaky popisovanými jak v dermatoskopii, tak v histologickém obraze. Za základní znaky pro seboroické keratózy v HD-OCT



zobrazení můžeme považovat pravidelný vzhled buněk tvořících epidermis (pravidelná voštinovitá struktura), akantózu, papilomatózu, epidermální invaginace vyplněny kreatinem a cerebriformní vzhled epidermálního povrchu. K dalším znakům patří taky korneální pseudocysty, široké vzájemně propojené epidermální pruhy a hyperkeratóza (Tab).

### DISKUSE

Vzhledem k malému počtu vyšetřených lézí a vzhledem k tomu, že se jednalo o klinicky typické projevy, má tato studie své limity. Ke zhodnocení míry spolehlivosti jednotlivých znaků pro diagnózu seboroické keratózy bude nutné zhodnotit mnohem větší soubor pacientů. Za nezbytné taky považujeme zařazení novotvarů, kde klinický či dermatoskopický obraz není jednoznačný. Podle našich informací ale tato studie představuje první soubor hod-

notící charakteristické znaky pro seboroické keratózy v zobrazení optické koherentní tomografie s vysokým rozlišením.

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

### Literatura

**AHLGRIMM-SIESS, V., CAO, T., OLIVIERO, M., et al.** *Seborrheic keratosis : Reflectance confocal microscopy features and correlation with dermoscopy.* J Am Acad Dermatol, 2013, 69, p. 120–126.

**KITTLER, H., ROSENDAHL, C., CAMERON, A., et al.** *Dermatoscopy: An algorithmic method based on pattern analysis.* facultas.wuv, 2011, p. 74–79.

**BOONE, M., JEMEC, GB., Del MARMOL, V.** *High-definition optical coherence tomography enables visualization of individual cells in healthy skin : comparison to reflectance confocal microscopy.* Exp Dermatol, 2012, 21, p. 740–744.

<sup>1</sup>MUDr. Drahomíra Jarošíková, <sup>1</sup>MUDr. Monika Vráblová, <sup>1</sup>prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.,  
<sup>1</sup>MUDr. Olga Faustmannová, Ph.D., <sup>2</sup>MUDr. Jitka Kyclová  
e-mail: drahomira.jarosikova@fnbrno.cz

<sup>1</sup>Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Dermatovenerologická klinika

<sup>2</sup>Fakultní nemocnice Brno, Ústav patologie

# Raritní metastazující extramamární Pagetova choroba

Varga S.

Pospíšilová A., Maguire B.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 121-124

## SOUHRN

Extramamární Pagetova choroba (EMPD) je raritní onemocnění, vyskytující se především v místech apokrinních potních žláz, s možným rizikem invaze a následné tvorby metastáz. Může být buď primární, nebo sekundární, při současném výskytu jiných adenokarcinomů. Časná diagnostika a správná volba včas zahájené terapie mohou výrazně zlepšit prognózu onemocnění a snížit mortalitu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

extramamární Pagetova choroba • adenokarcinom • metastáza

## SUMMARY

*Varga, S., Pospisilova, A., Maguire, B. The rare metastatic extramammary Pagets' disease*  
Extramammary Pagets' disease is a rare malignancy mainly occurs where apocrine glands are found, carrying a risk for invasion and subsequent metastatic spread. It can present as primary EMPD or secondary in the presence of other internal adenocarcinoma. Early diagnosis and early start of the treatment may improve patients' outcome in terms of morbidity and mortality.

## KEY WORDS

extramammary Pagets' disease • adenocarcinoma • metastasis

Extramamární Pagetova choroba (EMPD) je raritní, často opomíjené kožní nádorové onemocnění, lokalizované zejména v místech výskytu apokrinních potních žláz. Nejčastěji se objevuje v tříšlech, na skrotu, penisu, vulvě, perianálně nebo v axilách. Extrémně vzácně se nachází v oblasti víček a zevního zvukovodu. Zcela výjimečně se

může jednat o ektopickou EMPD, která postihuje i oblasti, kde se apokrinní žlázy nevyskytují. EMPD byla poprvé popsána v roce 1893, o 20 let později než Pagetova choroba prsu.<sup>(1)</sup>

EMPD je intraepidermální adenokarcinom vycházející nejčastěji z apokrinních potních žláz, s rizikem možné invaze a metastatického rozsevu. U invazivní formy EMPD se udává pětileté přežití u 91,2 % pacientů, z toho přibližně u 8 % se během této doby vyvine jiný druh maligního onemocnění.<sup>(2)</sup>

EMPD se vyskytuje převážně u žen bílé rasy mezi 50.-80. rokem života. Zpočátku se projevuje svěděním, pálením až bolestí zánětlivě změněného, zarudlého ložiska s následným krvácením až vznikem ulcerací.<sup>(3)</sup> Nejčastěji se klinicky manifestuje jako erytematózní, na povrchu s krustoskvamami, ekzému podobné ložisko, které však nereaguje na běžnou lokální terapii. Vzhledem k nespecifickému klinickému obrazu s četnými sekundárními změnami (exkoriace, superinfekce) a raritní lo-

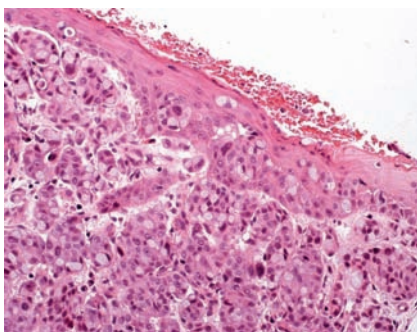
kalizaci EMPD bývá diagnóza stanovena opožděně, není výjimkou ani za 5-10 let. Terapie EMPD se odvíjí od rozsahu onemocnění, histologického nálezu a celkového stavu pacienta. Léčebné možnosti zahrnují především chirurgické postupy, méně často řešení konzervativní (nechirurgické), případně jejich kombinaci.<sup>(4)</sup>

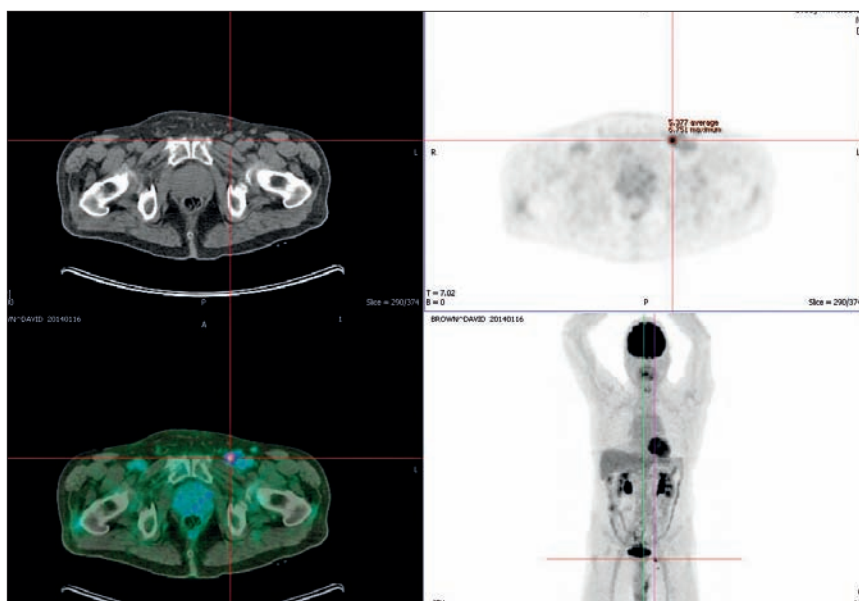
## KAZUISTIKA

V tomto sdělení je prezentován případ s raritní metastazující extramamární Pagetovou chorobou v oblasti třísla a skrota. Jednalo se o 70letého muže, který byl až dosud zdravý, s osobní a rodinnou anamnézou bez pozoruhodností. K vyšetření se dostavil s tím, že již před několika lety zpozoroval zarudlé, svědivé ložisko v oblasti třísla a skrota, které bylo dlouhodobě léčeno praktickým lékařem lokálními antitykoly, kortikosteroidy a antibiotiky bez většího úspěchu, neboť nikdy nedošlo ke kompletnímu zhojení. Při podrobném klinickém vyšetření v době přijetí na naše



**Obř. 1** Lokální nález v tříšle při první návštěvě


**Obr. 2** Histologický obraz z ložiska v třísele

**Obr. 3** Nález po resekci tumoru

**Obr. 4** CT a PET-CT před léčbou

pracoviště se nacházelo v oblasti levého třísla a přiléhající strany skrota zarudlé, erodované ložisko nepravidelného tvaru o velikosti 6krát 6 cm, se známkami mokvání, palpačně nebolestivé (Obr. 1). Regionální lymfatické uzliny byly nezvětšeny. Žádné jiné kožní či slizniční změny nebyly u pacienta shledány.

Vzhledem k několika rokům trvajícímu onemocnění byla provedena z erytematózního ložiska v třísele biopsie s následným histologickým a imunohistochemickým vyšetřením (Obr. 2).

Histologický obraz vykazoval extenzivní intraepidermální nádorovou infiltraci PAS pozitivními nádorovými buňkami s invazivním dediferencovaným adenokarcinomem a přítomnost buněk typu pečetiho prstenu. Imunohistochemické vyšetření – jak na prostatické markery PSA (prostate specific antigen), tak na PAPH (prostatic acid phosphatase) – bylo negativní, pozitivní byl pouze cytokeratin 7 (CK7). Histologický nález odpovídal invazivní formě EMPD.

Vzhledem k závažnosti diagnózy, potvrzené histologickým vyšetřením, bylo u pacienta provedeno multidisciplinární konzilium (skládající se z dermatologa, onkologa, radiologa, chirurga, urologa a gastroenterologa), na jehož základě byla doporučena rozsáhlá resekce tumoru s primárním uzavřením rány, bez nutnosti lalokového posunu (Obr. 3).

Histologický nález z resekovaného tumoru potvrdil původní diagnózu a poskytl další specifické údaje, ovlivňující

prognózu onemocnění. V bioptickém vzorku byla prokázána nádorová infiltrace vlasových folikulů a vývodů potních žláz, invazivní komponenta EMPD již expandovala až do superficiální tukové vrstvy. Jednalo se o nízce diferencovaný nádor s tloušťkou 7 mm, Clark V s četností mitóz: 23/mm<sup>2</sup> a lymfovaskulární progresí. Ve vzdálenosti 4 mm od okraje tumoru byl nalezen lymfoidní agregát s pozitivním nálezem maligních buněk. Perineurální šíření nebylo prokázáno. Vzhledem k závažnosti histologického nálezu bylo u pacienta naplánováno komplexní vyšetření – staging.

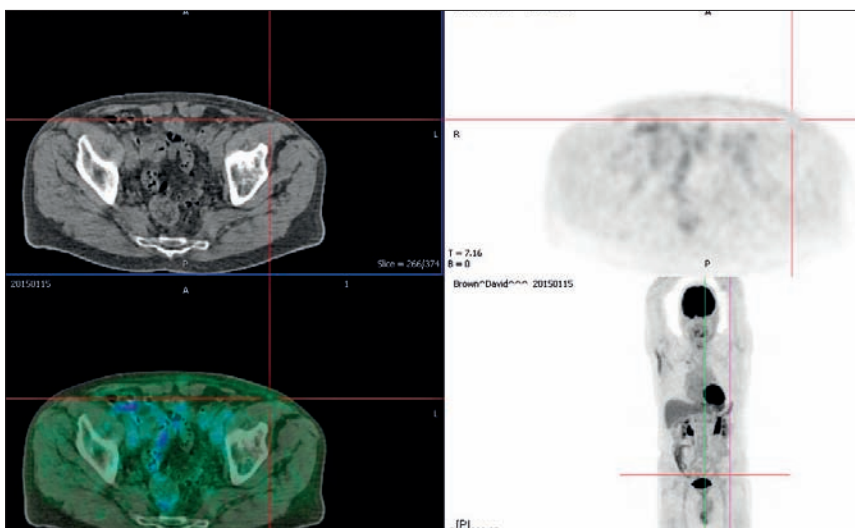
Do stagingu byla zahrnuta nejen CT, PET-CT, ale i kolonoskopie. Vzhledem k negativitě PSA nebylo provedeno urologické vyšetření. Kromě základního laboratorního vyšetření byly vyšetřeny CEA (karcinoembryonální antigen) a LDH (laktátdehydrogenáza), výsledek byl negativní. CT a PET-CT prokázaly zvětšené superficiální inguinální uzliny vlevo, které odpovídaly zářícím uzlinám na PET-CT, vysoce suspektním z maligního postižení (Obr. 4), a proto byla doporučena okamžitá exenterace lymfatických uzlin třísla. Z neznámých důvodů došlo k opoždění plánovaného zákroku o několik týdnů, a proto k přehodnocení pacientova aktuálního stavu bylo znovu provedeno CT. Kontrolní CT již prokázalo metastatický rozsev supradiaphragmaticky. Za těchto okolností by lokální chirurgické řešení už podstatně neovlivnilo průběh onemocnění, proto byl pacient odeslán na onkologii.

Vzhledem k jinak dobrému zdravotnímu stavu byla pacientovi doporučena chemoterapie, se kterou souhlasil. Jelikož vzhledem k raritnímu výskytu EMPD neexistuje standardizovaný léčebný režim tohoto onemocnění, byla zvolena chemoterapie skládající se z ECF (epirubicin, 5-fluorouracil, cisplatina). Tato kombinace se používá ve Velké Británii k terapii jiných adenokarcinomů (např. GIT, ovaria a prsu). Pacient absolvoval šest cyklů výše zmíněné trojkombinace. Kontrolní CT prováděné v polovině léčby a po ukončení chemoterapie ukázalo výraznou regresí či dokonce vymizení metastáz (Obr. 5).

Pacient je nadále v dispenzární péči dermatologa a onkologa.

## DISKUSE

Extramamární Pagetova choroba je raritní onemocnění s možnou letální prognózou. Z hlediska klinického a prognostického se rozlišuje forma primární a sekundární.



**Obr. 5** CT a PET-CT po léčbě

Primární EMPD je nejčastěji se vyskytující variantou, a to až v 95 % klinických případů. Předpokládá se, že u této varianty nádorová multicentrická ložiska vycházejí buď z buněk apokrinních potních žláz, nebo z jejich částí, ale také z pluripotentní kmenové buňky,<sup>(5)</sup> která může vykazovat žlázovou diferenciaci.<sup>(6)</sup>

Sekundární forma EMPD je charakterizována intraepidermální progresí nádorových buněk adenokarcinomu, který však nepochází z kožní tkáně. Nejčastěji se jedná o karcinom rekta, děložního hrdla a ovaria.

Někteří autoři uvádějí ještě další variantu (podle jiných autorů tato spadá do sekundární formy), kdy je k EMPD přidružen jiný nádor, nejčastěji karcinom urogenitální (prostata), gastrointestinální a mamární.

Vzhledem k neobvyklé lokalizaci a nepříliš charakteristickému klinickému obrazu může být diagnóza EMPD v rámci diferenciální diagnostiky lézí nejčastěji se nacházejících v oblasti třísel, skrota, penisu a vulvy, ke kterým patří např. tinea, intertrigo, dermatitis seborrhoica, erythrasma, psoriasis inversa, morbus Hailey Hailey, acrodermatitis enteropathica acquisita, inverzní pityriasis rosea Gibert, event. další, opomenuta.

Diagnóza EMPD se stanoví na základě histologického vyšetření. Epidermis u tohoto onemocnění je akantotická, charakteristická je přítomnost Pagetových buněk. Tyto PAS pozitivní nádorové buňky (periodic acid-schiff) se nacházejí jak izolovaně, tak i ve skupinách, ve všech vrstvách epidermis a epitelu vlasových folikulů – tzv. pagetoidní šíření (pagetoid spread). Buňky

mají velké jádro a bohatou světlou cytoplazmu. Současně bývají přítomny i buňky typu pečetiho prstenu a někdy je patrna tvorba drobných adenoidních formací.<sup>(7)</sup> Rutinní histologické vyšetření se doplňuje imunohistochemickým vyšetřením. U primárně kožní EMPD je většinou pozitivní cytokeratin 7 (CK7), negativní cytokeratin 20 (CK20), ale u sekundární formy EMPD bývají oba CK7 a CK20 pozitivní, avšak ani toto není k rozlišení typu EMPD jednoznačné.<sup>(8)</sup> Variabilně mohou být pozitivní prostatické markery PSA (prostate specific antigen), PAPH (prostatic acid phosphatase), CEA (karcinoembryonální antigen) atd.

Terapeutické možnosti EMPD jsou značně omezené a většinou negarantují trvalé řešení daného stavu.

Mezi chirurgické metody, které jako jediné donedávna patřily ke zlatému standardu léčby, se řadí prostá excize s dostatečným bezpečnostním lemem (2–5 cm) a Mohsova technika (micrographic orientated surgery). Tyto chirurgické metody i přesto, že jsou správně provedeny a histologické vyšetření neprokázalo v tkáňovém excidátu známky malignity, zaznamenávají poměrně vysoký výskyt relapsů (30–50 %).<sup>(9)</sup> Tato skutečnost může nasvědčovat teorii multicentrického původu EMPD z pluripotentních buněk bazální vrstvy. Z toho vyplývá, že i když chirurgická řešení jsou často velmi radikální až mutilující (vulvektomie), musí být takto léčený pacient pravidelně kontrolován a dlouhodobě sledován.

Nechirurgické (konzervativní) léčebné postupy zahrnují lokální aplikaci 5-fluorouracilu nebo imiquimodu,<sup>(10)</sup> dále fo-

todynamickou terapii (PDT) a radioterapii. Většina z nich je však používána v nestandardizovaných režimech. Jak vyplývá z literárních zpráv, nejčastější volbou bývá imiquimod. Přesný mechanismus účinku tohoto přípravku není znám, stimuluje však vrozenou imunitu a podílí se na uvolňování cytokinů, jako jsou interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6) tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),<sup>(11)</sup> dále se podílí na modulaci funkce Langerhansových buněk.

Konzervativní terapie je metodou první volby u ložisek EMPD minimální velikosti a u polymorbidních pacientů. Pacienti, kteří absolvují některou z nechirurgických léčebných variant, jsou rovněž zařazeni do režimu dlouhodobého sledování.

## ZÁVĚR

Vzhledem k častým neuspokojivým terapeutickým výsledkům zejména pokročilého onemocnění EMPD je nutné na tuto vzácně se vyskytující entitu v rámci diferenciální diagnostiky myslet zejména tehdy, když se patologické léze nacházejí v oblasti, kde jsou přítomny apokrinní potní žlázy. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat i takovým kožním změnám, které delší dobu nereagují na běžnou terapii. V takových případech se doporučuje provést biopsii s následným histologickým vyšetřením.

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

## Literatura

1. SHEPHERD, V., DAVIDSON, E.J., DAVIES-HUMPHREYS, J. *Extramammary Paget's disease*. *BJOG*, 2005, 112, p. 273–279.
2. VAN DER ZWAN, J.M., SIESLING, S., BLOKK, W.A., PIERIE, J.P., CAPOCACCIA, R. *Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe*. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38, p. 214–221.
3. LLOYD, J., FLANAGAN, A.M. *Mammary and extramammary Paget's disease*. *J Clin Pathol*, 2000, 53, p. 742–749.
4. ZOLLO, J.D., ZEITOUNI, N.C. *The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease*. *Br J Dermatol*, 2000, 142, p. 59–65.
5. WOODRUFF, J.D. *Paget's disease of the vulva; review; report of two cases*. *Obstet Gynecol*, 1955, 5, p. 175–185.
6. GUARNER, J., COHEN, C., DeROSE, P.B. *Histogenesis of extramammary and mammary*



*Paget cells. An immunohistochemical study.* Am J Dermatopathol, 1989, 11, p. 313–318.

7. [https://atlases.muni.cz/atlases/kuze/atl\\_cz/main+nenadory+tuminfi.html#m\\_paget](https://atlases.muni.cz/atlases/kuze/atl_cz/main+nenadory+tuminfi.html#m_paget)

8. **PERROTTO, J., ABBOTT, JJ., CEILEY, RI., AHMED, I.** *The role of immunohistochemistry in discriminating primary from secondary extramammary Paget disease.* Am J Dermatopathol, 2010, 32, p.137–143.

9. **COLDIRON, BM., GOLDSMITH, BA., ROBINSON, JK.** *Surgical treatment of extramammary Paget's disease. A report of six cases and reexamination of Mohs micrographic surgery compared with conventional surgical excision.* Cancer, 1991, 15, 67, p. 933–938.

10. **BERMAN, B., SPENCER, J., VILLA, A., POOCHAREON, V., ELGART, G.** *Successful treatment of extramammary Paget's disease of the scro-*

*tum with imiquimod 5% cream.* Clin Exp Dermatol, 2003, 28(Suppl.1), p. 36–38.

11. **DAHL, MV.** *Imiquimod: an immune response modifier.* J Am Acad Dermatol, 2000, 43, p. 6–11.

<sup>1</sup> MUDr. Sandra Varga, <sup>2</sup>prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc., <sup>3</sup>dr. Brigid Maguire  
e-mail: [vykutilovasandra@gmail.com](mailto:vykutilovasandra@gmail.com)

<sup>1</sup>Department of Dermatology, East Kent Hospitals University Foundation Trust, Canterbury, UK

<sup>2</sup>Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Dermatovenerologická klinika

<sup>3</sup>Cellular pathology department, East Kent Hospitals University Foundation Trust, Canterbury, UK





# Úspěšná léčba genitálních bradavic pomocí sinekatechinů

Rob F.

Kružicová Z., Jůzlová K., Vaňousová D., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 125-126

## SOUHRN

Condylomata acuminata jsou měkké výrůstky na kůži a sliznicích způsobené humánními papilomaviry. K jejich léčbě se využívá široká škála destruktivních i lokálně imunomodulativních metod. Sinekatechiny jsou novou imunomodulační metodou dostupnou k jejich léčbě, kterou si aplikuje sám pacient.

## KLÍČOVÁ SLOVA

condylomata acuminata • genitální bradavice • léčba • sinekatechiny

## SUMMARY

Rob, F., Kružicova, Z., Jůzlova, K., Vanousova, D., Hercogova, J. Successful treatment of genital warts using sinecatechins

Condylomata acuminata are soft growths on the skin and mucous membranes caused by the human papillomavirus. In the treatment of genital warts is used wide range of destructive locally immunomodulatory methods. Sinecatechins are new immunomodulatory treatment, which can be applied by the patient.

## KEY WORDS

condylomata acuminata • genital warts • treatment • sinecatechins

Condylomata acuminata (CoA) jsou virovou pohlavně přenosnou infekcí, kterou způsobují humánní papilomaviry (HPV). Onemocnění postihuje převážně mladou, sexuálně aktivní populaci, ale může se objevit v kterémkoliv věku. Ačkoliv se jedná o histologicky benigní onemocnění, jeho léčba a zabránění rekurencím mohou být obtížné. Vzhledem k tomu, že neexistuje efektivní celková léčba, která by dokázala CoA vyléčit, případně HPV infekci z těla odstranit, jsou základem terapie destruktivní (ablativní), antiproliferativní a lokální imunomodulační metody.<sup>(1)</sup> Existuje mnoho léčebných modalit, nicméně žádná

nemá 100% účinnost, z tohoto důvodu je vhodné v některých případech zahajovat léčbu kombinací několika metod.<sup>(2)</sup> Z destruktivních (ablativních) metod se nejčastěji využívá kryalizace tekutým dusíkem, díky její nízké ceně a absenci kontraindikací. Hojně využívány jsou taktéž různé druhy ablativních laserů, excize, kauterizace či kyselina trichloroctová. Hlavními nevýhodami výše uvedených metod jsou nutná návštěva lékaře k ošetření (často i opakovaně) a bolestivost při odstraňování projevů. Výhodou je možnost kontroly pacienta při opakovaných kontrolách (ošetřeních). Nedestruktivní metody můžeme rozdělit na antiproliferativní (mezi které se řadí podofylin i podofyloxin) a imunomodulační (imiquimod a sinekatechiny). Imunomodulační preparáty jsou založeny na vyprovokování lokální imunitní reakce, která vede k odloučení genitálních bradavic. Hlavní výhodou léčby, kterou si může pacient aplikovat sám, je možnost každodenní léčby projevů, bez nutnosti návštěvy lékaře, a až na výjimky minimální subjektivní obtíže při odlučování genitálních bradavic.

Sinekatechiny jsou výtažky z listů zeleného čaje čajovníku čínského (*Camellia sinensis*) s vysokým obsahem polyfenolů, hlavně katechinů.<sup>(3)</sup> Sinekatechiny interagují s mnoha enzymy, převážně se zánětlivými mediátory, proteázami a kinázami ovlivňujícími nádorovou invazi, modifikaci buněčného cyklu a indukci apoptózy.<sup>(4)</sup> Díky tomu mají v místě aplikace imunitu stimulující, antioxidační, antivirový a protinádorový efekt.<sup>(5)</sup> Jejich účinnost je podle dostupných randomizovaných studií v monoterapii obdobná jako u ostatních metod – sinekatechiny (clearance rate 47–59 %), imiquimod (clearance rate 35–68 %). Počet rekurencí se zdá být podle dostupných dat nižší, přibližně u 10 % případů.<sup>(6,7)</sup>

## POPIS PŘÍPADU

Pacient, muž 31 let, přichází pro nově vzniklé kondylomy v sulcus penis. Současně bylo zjištěno, že jeho partnerka

je ošetřována na gynekologii pro nález kondylomat. Pacient je heterosexuál, dosud žádnou pohlavní chorobu ani CoA neměl, nyní více než šest měsíců v monogamním vztahu bez mimopartnerských sexuálních kontaktů. Diagnóza byla kromě klinického obrazu potvrzena přítomností HPV-6 v provedeném PCR stěru z kondylomu. Vzhledem k obavám pacienta z destruktivních metod mu byla nabídnuta lokální imunomodulační léčba. Pacient zahájil terapii aplikací sinekatechinů v 10% masti 3krát denně. Klinický obraz před zahájením léčby je dokumentován na Obr. 1. Po prvních dvou týdnech pravidelné aplikace byly již patrné změny v oblasti kondylomu, kde došlo k jeho opouzdření (Obr. 2). Pacient neudával žádnou bolestivost v průběhu léčby, pouze mírný pruritus v místě aplikace v prvních dnech. Při kontrole po čtyřech týdnech od zahájení terapie již nebyl přítomen žádný kondylom, pouze drobná eroze (Obr. 3). Pacient po dohodě pokračoval v aplikaci krému v místě původního projevu ještě týden a následně byla terapie ukončena. Při kontrole po třech měsících po léčbě byl pacient bez známky recidivy onemocnění. Po dobu léčby dodržoval režimová opatření (sexuální abstinence či alespoň chráněné pohlavní styky s kondomem), která jsou důležitou součástí terapie.<sup>(1)</sup>

## ZÁVĚR

Sinekatechiny (10% mast) jsou novou terapeutickou možností v léčbě genitálních bradavic. S výhodou je lze použít u pacientů, kteří mají obavy z ablativních metod či preferují domácí terapii. Léčba je podle našich zkušeností a dostupných studií u většiny pacientů dobře tolerována, bez subjektivních obtíží. Hlavní současnou nevýhodou metody je cena preparátu, vzhledem k tomu, že není hrazen ze zdravotního pojištění. Důležitý je taktéž přístup pacienta k léčbě. Nutnost pravidelné aplikace 3krát denně vyžaduje vysokou compliance, neboť tato vyšší frekvence nanášení masti může v některých případech

vést k nižší adhezenci k léčbě. V současnosti na našem pracovišti ke zvýšení efektivity léčby využíváme kombinace kryalizace CoA tekutým dusíkem s následnou aplikací sinecatechinů, díky čemuž se urychlí proces odstranění projevů.<sup>(8)</sup>

Prohlášení o střetu zájmů: pro léčbu pacienta uvedeného v kazuistice byly využity zdarma poskytnuté vzorky Veregen 10% mastí firmou Nordic Pharma.

## Literatura

**1. ROB, F., KRUŽICOVÁ, Z., VAŇOUSOVÁ, D., et al.** *Condylomata acuminata*. Čes Dermatovenerol, 2012, 12, s. 212–219.

**2. ROB, F., KRUŽICOVÁ, Z., VAŇOUSOVÁ, D., et al.** *Condylomata acuminata (genitální bradavice)*. Čes Gynecol, 2014, 79, s. 399–406.

**3. STOCKFLETH, E., MEYER, T.** *The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts*. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12, p. 783–793.

**4. KHAN, N., AGAF, F., SALEEM, M., et al.** *Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate*. Cancer Res, 2006, 66, p. 2500–2505.

**5. BELTZ, LA., BAYER, DK., MOSS, AL., et al.** *Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols*. Anticancer Agents Med Chem, 2006, 6, p. 389–406.

**6. TATTI, S., SWINEHART, JM., THIELERT, J., et al.** *Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial*. Obstetrics & Gynecology, 2008, 111, p. 1371–1379.

**7. LACEY, CJN., WOODHALL, SC., WIKSTROM, A., et al.** *European guideline for the management of anogenital warts*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 27, p. 263–270.

**8. ON, SC., LINKNER, RV., HADDICAN, M., et al.** *A single-blinded randomized controlled study to assess the efficacy of twice daily application of sinecatechins 15% ointment when used sequentially with cryotherapy in the treatment of external genital warts*. JDD, 2014, 13, p. 1400.



**Obr. 1** Stav před léčbou



**Obr. 2** Dva týdny po zahájení léčby



**Obr. 3** Měsíc po zahájení léčby

**MUDr. Filip Rob, MUDr. Zuzana Kružicová, Ph.D., MUDr. Kateřina Jůzlová, MUDr. Daniela Vaňousová, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.**  
e-mail: [filip.rob@gmail.com](mailto:filip.rob@gmail.com)

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

# VEREGEN®

Přirozená síla **katechinů**

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



## Zkrácená informace o léčivém přípravku VEREGEN® 10% mast

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



# 15<sup>th</sup> SCOPE Annual Meeting, Vídeň, 9.-12. 4. 2015

**Džambová M.**

Letošní 15. setkání organizace SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Patients in Europe) se konalo v termínu 9.-12. 4. 2015 v krásné historické Vídeň. Tradičně nabízelo bohatý odborný program v podobě velice poučných přednášek od evropských i amerických odborníků v problematice kožních nádorů u pacientů po orgánových transplantacích (OTRs). Organizace SCOPE od svého vzniku v roce 2000 postupně rozšiřuje svoje působení a aktuálně má členské zastoupení celkem již ve 22 evropských státech, včetně České republiky. Spolupracuje se svou sesterskou severoamerickou a australskou organizací ITSCC (International Transplant Skin Cancer Collaborative), jejíž členové se také pravidelně účastní setkání SCOPE a spolupracují na výzkumných projektech a při tvorbě doporučených postupů a publikací.

Čtvrteční odpoledne po příjezdu bylo věnováno krátkým workshopům, kde byly představeny návrhy zvažovaných multicentrických studií. Cílem těchto workshopů je diskuse o možnostech provedení a metodice navrhovaných studií, zvážení jejich očekávaných přínosů a výstupů a samozřejmě zapojení do výzkumu co nejvíce členů organizace. Vzhledem k nedostatku dat týkajících se posttransplantačního melanomu byla francouzskými kolegy navržena retrospektivní multicentrická studie s cílem objasnit chování melanomu vzniklého po transplantaci. Prezident organizace, prof. Hofbauer z Curychu, představil plánovaný výzkum týkající se efektu ingenol mebutátu na aktinické keratózy u transplantovaných pacientů. Nizozemští kolegové připomněli aktuálně již probíhající studii zaměřenou na metastázy spinocelulárního karcinomu u pacientů po orgánových transplantacích, která brzy přinese první výsledky.

Další dva dny setkání nabízely dobře zorganizovaný a kvalitní odborný program. Velice zajímavé byly přednášky na téma metastáz u spinocelulárního karcinomu (SCC). Dr. Ruiz z Bostonu prezentovala výsledky retrospektivní studie, kde na kohortě 985 pacientů demonstrovala vyšší riziko

**Sečníková Z.**

lokální rekurence a regionálních metastáz u pacientů s vícečetnými SCC. Ve srovnání s pacienty s jedním SCC v anamnéze bylo u pacientů s 2-9 SCC riziko rekurence 1,8krát vyšší a riziko metastáz 3,8krát vyšší, zatímco u pacientů s více než 10 SCC bylo riziko rekurence až 3krát vyšší a riziko metastáz až 4,2krát vyšší. Pacienti s vícečetnými SCC by proto měli být sledováni v častějších intervalech. Podobným tématem se zabývala dr. Plasmeijer z Leidenu. Na základě přehledu již publikovaných studií demonstrovala, že míra metastáz SCC se pohybuje od 0,7 % do 16 %, přičemž největší riziko je u nádorů hlavy a krku. Vlastním retrospektivním hodnocením 15 pacientů po transplantaci ledviny s metastazujícím SCC autorka neprokázala zvýšené riziko metastáz u těchto pacientů ve srovnání s běžnou populací.

Metastazujícím melanomem a jeho léčbou u OTRs se zabývala dr. Shin z Filadelfie. Připomněla známá fakta o 2,4-8násobně vyšším riziku melanomu u OTRs a horší prognóze transplantovaných pacientů s tloušťkou melanomu 1,5-3 mm ve srovnání s imunokompetentními pacienty s melanomem stejné tloušťky. V léčbě pokročilých melanomů u OTRs se doporučuje redukce imunosuprese, i když její prognostická hodnota není zcela jasná. Autorka prezentovala zajímavou kazuistiku pacientky s metastazujícím melanomem tloušťky 10 mm, léčené exanternací axilárních lymfatických uzlin s následnou redukcí imunosuprese vysazením mykofenolát mofetilu. Ve fázi vzdálených metastáz a recidivy axilárních metastáz byla kromě chirurgického řešení metastáz zvolena neúspěšná systémová chemoterapie temozolomidem. Pacientka zemřela do 21 měsíců od stanovení diagnózy. I přes vývoj systémové terapie během posledních let autorka kazuistikou upozorňuje na absenci zkušeností v systémové terapii pokročilých melanomů v populaci transplantovaných pacientů a odkazuje pouze na jednotlivé recentně publikované kazuistiky (Lipson, EJ., 2014).

Zajímavým příspěvkem bylo sdělení dr. Felkamp z Leidenu, která hovořila

*Čes. Dermatovenerol., 2015, 5, č. 2, s. 128-129*

o vzácné kožní chorobě trichodysplasia spinulosa (TS). Recentně objevený TS-asociovaný polyomavirus způsobuje ve zdravé populaci asymptomatické infekce se séroprevalencí až 75 %. Předpokládá se, že symptomatické onemocnění vzniká reaktivací této latentní infekce u imunosuprimovaných jedinců. TS se klinicky projevuje akné podobnými papulami a keratotickými „spikulami“, které vznikají hyperproliferační infikovaných buněk vlasových folikulů. V krátkém kazuistickém sdělení ukázala úspěšnou léčbu této choroby lokálním cidofovirem (antivirotikum primárně určené k léčbě CMV infekcí u imunosuprimovaných osob).

Poučná byla také přednáška dr. Borges-Costa z Lisabonu, který prezentoval vzácnou formu mycosis fungoides charakteru purpura pigmentosa vzniklé u pacienta 10 let po transplantaci ledviny. Diagnózu mycosis fungoides odhalila až druhá biopsie provedená z důvodu nedostatečného efektu lokální kortikosteroidní terapie a rekurence výsevu. Tímto případem přednášející upozornil na potřebu sledování pacientů s dlouhotrvající pigmentovou purpurou, jelikož se může jednat o iniciální stadium mycosis fungoides. Je známo, že lymfomy obecně představují až 21 % malignit u OTRs. Kožní lymfomy jsou však velice vzácné a jde převážně o B-lymfomy. Nejčastějším typem T-lymfomu je mycosis fungoides. Významným rizikovým faktorem při vzniku lymfomů se zdá být nadměrná imunosuprese. V případech kožních lymfomů je proto kromě adekvátní lokální terapie vhodné zvážit redukci imunosuprese.

Praktický a velice přínosný byl příspěvek týkající se efektu 5-fluorouracilu (5-FU) v léčbě difúzního aktinického postižení u transplantovaných pacientů. Dr. Ruiz na názorných obrázcích demonstrovala způsob provádění tzv. „chemowraps“, tedy okluzivních zábalů s 5-FU. 5-FU je lokálně aplikován plošně v okluzi na celou postiženou oblast s převazy v intervalech à 3-7 dnů, přičemž celková délka léčby činí cca čtyři týdny (event. 8-10 týdnů). Tato



metoda léčby je vhodná pro rozsáhlé povrchové aktinické změny, v terénu kterých umožní identifikovat invazivní tumory indikované k následnému chirurgickému řešení. Na kohortě 15 pacientů na svém pracovišti autorka ukázala, že až 75 % pacientů s plošným postižením bylo po této terapii kompletně zhojeno. Pouze čtvrtina pacientů vyžadovala následné chirurgické excize maximálně 1-2 odhalených invazivních tumorů.

Na setkání zaznělo také několik přednášek týkajících se poměrně aktuálního tématu HPV vakcín a jejich potenciálního efektu v rámci prevence kožních nádorů u imunosuprimovaných pacientů. Z důvodu zachytu HPV genomu zejména v aktinických keratózách a carcinoma *in situ* se v současné době předpokládá role HPV zejména v časných stádiích onkogeneze. Prof. Rosl z Heidelbergu prezentoval výsledky studie zkoumající efekt VLP (virus like particle) vakcín na kryších přirozeně infikovaných MnPV (*mastocys natalensis papillomavirus*), tedy virem odpovědným za vznik nejen benigních kožních nádorů, ale také SCC u těchto hlodavců. Demonstroval, že vakcína

zabránila vzniku těchto novotvarů, a to jak v případech dříve infikovaných, tak nově infikovaných hlodavců. Důvodem je udržení nízké virové nálože a zabránění šíření viru. Efektivní imunitní odpověď s tvorbou neutralizačních protilátek byla pozorována také při imunosupresivní terapii cyklosporinem A. Tato studie tedy jako první přinesla důkaz o efektu HPV vakcín také v podmínkách imunosuprese.

Přehled vývoje HPV vakcín a srovnání jejich efektu doplnil prof. Kirnbauer (Laborař virové onkologie, Vídeň). V úvodu se věnoval první generaci HPV vakcín (Cervarix, Gardasil) s využitím L1 VLPs (L1 virus like particles), které v organismu indukují tvorbu vysoce ochranných neutralizačních protilátek proti HPV. Do druhé generace HPV vakcín patří o něco novější multivalentní L1 vakcína (Gardasil 9), která funguje již na širší spektrum HPV typů. Novinkou druhé generace jsou L2 vakcíny, u kterých *in vitro* vytvořené neutralizační protilátky zkřížené reagovaly s více než 45 typy HPV, včetně slizničních a kožních HPV. Tyto vakcíny by v budoucnu mohly znamenat potencionální prevenci

HPV indukovaných kožních nádorů u pacientů před orgánovými transplantacemi. V plánu jsou klinické studie.

Prof. Celeste z Paříže se výsledky provedené retrospektivní studie snažila odpovědět na otázku, zda je možné pacienty s anamnézou Kaposiho sarkomu (KS) retransplantovat. Retrospektivně zhodnotila šest pacientů, u kterých byl diagnostikován KS po první transplantaci ledviny. Léčba spočívala v minimalizaci imunosuprese s následnou rejekcí a návratem k dialýze a vedla ke kompletní či částečné remisi KS. Po absolvování druhé transplantace ledviny čtyři pacienti setrvali v remisi, pouze u dvou došlo k rekurenci KS, která byla řešena změnou takrolimu za rapamycin v jednom z případů či redukcí imunosuprese v kombinaci s radioterapií ve druhém případě. Prof. Celeste proto tvrdí, že diagnóza KS by neměla být kontraindikací k retransplantaci.

V posterové sekci měla Česká republika tři zástupce. MUDr. Sečnicková a MUDr. Džambová (Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB) ve svých příspěvcích prezentovaly výsledky studií zkoumajících kožní a další nádory u pacientů po transplantaci srdce a ledvin v IKEM, MUDr. Řičař (Dermatovenerologická klinika FN Plzeň) výsledky národního průzkumu týkajícího se dermatologického screeningu transplantovaných pacientů v České republice.

Vědecký program příjemně doplnily odpolední kulturní i společenské aktivity. Kromě prohlídky historické části města jsme měli možnost se podívat do Rakouské národní knihovny, ochutnat tradiční Sachrův dort v kafeterii Hofburg a navštívit slavný barokní zámek Schönbrunn, který byl od poloviny 18. století do roku 1918 letní rezidencí rakouských císařů. Na zámku jsme se na závěr večera zúčastnili koncertu klasické hudby, kde zazněly skladby Wolfganga Amadea Mozarta a Johanna Strausse.

Nejbližší setkání skupiny SCOPE se uskuteční příští rok v izraelském Tel Avivu v termínu od 6. do 9. 4. 2016, kde se opět můžeme těšit na kvalitní program a možnost navázání nových kontaktů či spolupráce s odborníky v této oblasti.

**MUDr. Martina Džambová, MUDr. Zuzana Sečnicková**  
e-mail: [martina.dzambova@gmail.com](mailto:martina.dzambova@gmail.com)  
Dermatovenerologická klinika, Nemocnice Na Bulovce



# Kalendář vzdělávacích akcí

## 2015

### 7.–11. 10. 2015 24<sup>TH</sup> EADV CONGRESS

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

### 16.–18. 10. 2015 PODZIMNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

Stáž u mnohohlavého mikroskopu  
MÍSTO KONÁNÍ: **Plzeň**  
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie,  
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB  
KONTAKT: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

### 23.–24. 10. 2015 LYMPHO 2015

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**  
POŘADATEL: Česká lymfologická společnost ČLS JEP  
KONTAKT: [www.lympho.cz](http://www.lympho.cz)

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

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**  
POŘADATEL: Česká flebologická společnost ČLS JEP  
KONTAKT: [www.phlebology.cz](http://www.phlebology.cz)

### 14.–15. 11. 2015 21. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

MÍSTO KONÁNÍ: **Brno**  
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie,  
Dermatovenerologické kliniky MU Brno  
KONTAKT: [vladimir.vasku@fnusa.cz](mailto:vladimir.vasku@fnusa.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu),  
[www.dermasympozium.cz](http://www.dermasympozium.cz)

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

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**  
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB  
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie,  
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB  
KONTAKT: [www.dermatology@bulovka.cz](http://www.dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

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

## 2016

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

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**  
POŘADATEL: Česká akademie dermatovenerologie,  
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB  
KONTAKT: [vladimir.vasku@fnusa.cz](mailto:vladimir.vasku@fnusa.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu),  
[www.dermasympozium.cz](http://www.dermasympozium.cz)

### 19.–22. 5. 2016 13<sup>TH</sup> EADV SPRING SYMPOSIUM

MÍSTO KONÁNÍ: **Atény (Řecko)**  
POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology  
KONTAKT: [www.eadv.org](http://www.eadv.org)

### 28. 9.–2. 10. 2016 25<sup>TH</sup> EADV CONGRESS

MÍSTO KONÁNÍ: **Vídeň (Rakousko)**  
POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology  
KONTAKT: [www.eadv.org](http://www.eadv.org)

Portál moderní dermatologie  
pro laickou veřejnost:  
[www.dermanet.cz](http://www.dermanet.cz)

Portál pro odbornou veřejnost:  
[www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

# 21. národní dermatologický kongres

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

ve dnech 13. - 14. listopadu 2015 se bude v Brně v hotelu International konat 21. národní dermatovenerologický kongres pořádaný ČADV.

Národní kongresy jsou vizitkou akademie a naší snahou je, aby i tento kongres přinesl nové poznatky z oboru, informoval o trendech vývoje v diagnostice a léčbě a stal se velkým komunikačním fórem také pro mladé dermatology i sestry.

Hlavním motivem bude „Kůže – složitě strukturovaný multifunkční orgán, jeho geneticky zadaný fenotyp ve zdraví i v nemoci, nové možnosti v kontrole dermatóz, vyšší kvalita života nemocných“.

Zastoupení budou erudovaní přednášející z České republiky i ze zahraničí, prostor bude dán satelitním sympozii, rezidentům i sekci zdravotních sester.

Snaha o prostředí přátelské a dělné, jako ostatně vždy na akcích ČADV.

Více informací na [www.dermasympozium.cz](http://www.dermasympozium.cz)



Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.  
předseda ČADV



# Otázky k tématu Syfilis

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

- Syfilis je onemocnění způsobené:**
  - diplokokem,
  - vibriem,
  - streptokokem,
  - spirochetou.
- V ČR je ročně hlášeno případů syfilidy přibližně:**
  - 10–50,
  - 100–200,
  - 700–1000,
  - 1500–2000.
- Případů syfilidy v ČR nepřibývá ve skupině:**
  - dětí,
  - homosexuálních mužů,
  - HIV pozitivních jedinců,
  - bisexuálních mužů.
- Onemocnění syfilidou má následující stadia:**
  - primární, sekundární,
  - primární, sekundární, terciární,
  - primární, sekundární, terciární, kvartérní,
  - žádná stadia nemá.
- Primární stadium onemocnění se nejčastěji projevuje:**
  - vředem (ulcus durum),
  - exantémem (roseola),
  - neurologickými obtížemi,
  - žádné symptomy většinou nemá.
- V ČR se povinně nemusí provádět screening syfilidy:**
  - všech hospitalizovaných pacientů mezi 2.–65. rokem života,
  - všech novorozenců z pupečnickové krve,
  - všech žen před UPT,
  - všech gravidních žen.
- Protilátky proti syfilidě se objevují obvykle v době od infekce:**
  - 4–6 dnů,
  - 2–3 týdny,
  - 2–3 dny,
  - 4–6 týdnů.
- Přímý průkaz onemocnění nelze provádět:**
  - zástinovým mikroskopem,
  - přímou imunofluorescencí (DFATP),
  - polymerázovou řetězovou reakcí (PCR),
  - sérologickým vyšetřením.
- Skupinou antibiotik, která jsou první volbou v léčbě syfilidy, jsou:**
  - chinoliny,
  - makrolidy,
  - peniciliny,
  - sulfonamidy.
- Léčba syfilidy musí probíhat v ČR za hospitalizace (izolace):**
  - v žádném stadiu,
  - v primárním a sekundárním stadiu,
  - v pozdním latentním stadiu,
  - ve všech stadiích onemocnění.
- Kongenitální syfilis v ČR:**
  - se nevyskytuje,
  - ročně jsou hlášeny jednotky případů,
  - ročně jsou hlášeny desítky případů,
  - ročně jsou hlášeny stovky případů.
- U pacientů s diagnostikovanou pozdní syfilidou nemusíme provést vyšetření:**
  - oční,
  - neurologické,
  - echokardiografické,
  - renálních parametrů.
- V případě pacienta s primární syfilidou je nutné vyšetření všech jeho sexuálních kontaktů v posledních:**
  - 6–8 dnech,
  - 6–8 týdnech,
  - třech měsících,
  - dvou letech.
- Dítě narozené matce s prodělanou syfilidou je nutné sérologicky sledovat:**
  - jen při porodu,
  - do tří měsíců věku,
  - do jednoho roku věku,
  - do dvou let věku.
- Mezi reakce, které se mohou objevit při léčbě syfilidy, nepatří:**
  - reakce stěpu proti hostiteli,
  - Jarischova-Herxheimerova reakce,
  - anafylaktický šok,
  - Hoigného syndrom.
- Pacientovi, který již prodělal anafylaktickou reakci po penicilinovém antibiotiku:**
  - smíme podat antibiotikum pouze ze skupiny cefalosporinů,
  - můžeme podat jakékoliv beta-laktamové antibiotikum,
  - nesmíme podat žádné beta-laktamové antibiotikum,
  - smíme podat pouze prokain penicilin.
- V ČR musí být screeningové vyšetření v graviditě provedeno:**
  - v první i druhé polovině gravidity,
  - pouze ve druhé polovině gravidity,
  - nemusí být provedeno vůbec,
  - pouze v první polovině gravidity.





**18. Lumbální punkci u HIV pozitivních pacientů bez neurologických známek syfilidy je vhodné provést:**

- a) vždy,
- b) s titrem netreponemových testů  $\geq 1 : 8$  nebo nižším počtem CD4 než 850/ml,
- c) s titrem netreponemových testů  $\geq 1 : 32$  nebo nižším počtem CD4 než 850/ml,
- d) s titrem netreponemových testů  $\geq 1 : 32$  nebo nižším počtem CD4 než 350/ml.

**19. K léčbě syfilidy se nevyužívá:**

- a) ceftriaxon,
- b) metronidazol,
- c) doxycyklin,
- d) azitromycin.

**20. Dispensární vyšetření v prvním roce po prodělané syfilidě probíhají:**

- a) 6. a 12. měsíc po léčbě,
- b) 3. a 12. měsíc po léčbě,
- c) 3., 6. a 12. měsíc po léčbě,
- d) 3., 6., 9. a 12. měsíc po léčbě.

**Řešení testu 1/2015**

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

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 31. 7. na adresu [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz). Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci zdarma na 21. národní dermatologický kongres v Brně - 14.-15. listopadu 2015.

Výherce oznámíme v následujícím čísle.

**Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 2/2015**

Vážení čtenáři,

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

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

Titul, křestní jméno, příjmení: .....

Ulice, ČP: .....

Město: .....

PSC: .....

Pracoviště: .....

Obor: .....

Telefon, e-mail: .....

Vyplněný odpovědní lístek oskenujte a zašlete elektronicky na adresu:

[dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz)

Všechny tyto položky jsou povinné.



# Česká dermato- venerologie



## **PŘEDSEDKYNĚ REDAKČNÍ RADY**

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

**REDAKCE:** MUDr. Michaela Lízlerová

PhDr. Edita Vitoušová

**PRODUKČNÍ REDAKCE** Jana Schrammová

## **REDAKČNÍ RADA**

MUDr. Jan Ernest, Ph.D., prof. MUDr. Jan Janda, CSc.,  
MUDr. Aleš Herman, Ph.D., doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.,  
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.,  
prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc., doc. MUDr. Jan Mešťák, CSc.,  
prof. MUDr. Michal Michal, prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,  
doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc.,  
prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., prof. MUDr. Jiří 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 Szebietowski, MD (Krakov, Polsko), prof. Mirna Šitum, MD  
(Zagreb, Chorvatsko), Pedrag Stilet, MD (Budva, Cerná Hora),  
prof. Kenneth Tomecki, MD (Cleveland, USA)

## **GRAFICKÁ ÚPRAVA** Petra Tejnická

**INZERCE DIVIZE MEDICAL SERVICES** František Bauer

tel. 225 276 393, e-mail: bauer@mf.cz



**GENERÁLNÍ ŘEDITEL** Ing. David Hurta

**ŘEDITEL MEDICAL SERVICES** Karel Novotný, BA (Hons)

## **DTP**

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

## **MARKETING**

**ŘEDITELKA MARKETINGU** Hana Holková

**BRAND MANAGER** Veronika Zofová

## **DISTRIBUCE A VÝROBA**

**ŘEDITELKA DISTRIBUCE A VÝROBY** Soňa Štarhová

**KOORDINÁTOR VÝROBY**

**A DISTRIBUCE DIVIZE MEDICAL SERVICES** Monika Šnaidrová

**VYDÁVÁ** Mladá fronta a. s. www.mf.cz

## **ADRESA REDAKCE:**

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

## **DISTRIBUCE**

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

## **OBJEDNÁVKY DO ZAHRANIČÍ:**

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

## **OBJEDNÁVKY DO SR:**

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

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost za obsah inzerátů  
ani jiných materiálů komerční povahy.

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem  
se řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro předplatitele.  
Předplatné se automaticky prodlužuje.

Časopis je indexován v Bibliographia medica Českoslovac.  
Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných neimpaktovaných  
periodik vydávaných v České republice.

**Tisk** EUROPRINT a. s.

Časopis vychází 25. 6. 2015  
číslo 2/2015, ročník 5  
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

# VÝSLEDKY STUDIE PRO OVĚŘENÍ ÚČINNOSTI PŘÍPRAVKŮ DR MICHAELS U PSORIÁZY

(PROVEDENÉ V LETECH 2005–2008)

FP

FRANKL PHARMA

Souhrn výsledků testů u 203 osob s výskytem lupénky. Výsledky jsou lepší při patřičné indikaci chronických případů, u nichž se již rychlé rozšiřování postižených míst zastavilo, a jde tedy o stav trvalejšího charakteru. Pro akutně exacerbované, tedy čerstvě vzniklé případy se přípravky Dr Michaels nehodí. U nich je vhodné s jejich použitím počkat, až projevy lupénky přejdou do chronického stádia, což může trvat několik týdnů od jejich prvního výskytu.

Někteří dermatologové se domnívají, že přípravky Dr Michaels jsou vhodné pouze pro lehké stavy psoriázy a pro těžké stavy jsou indikována biologika, což neodpovídá zkušenostem. Metoda Dr Michaelse je úspěšná i u těžkých rozsáhlých případů a ukazuje se jako bezpečnější.

Období remise, tedy období do návratu onemocnění, je po aplikaci přípravků Dr Michaels ve srovnání s jinými přípravky mnohem delší (dle zkušeností prof. Novotného, který svým

pacientům doporučuje přípravky Dr Michaels již od roku 2005, je toto období průměrně jeden rok – viz. porovnání různých metod níže).

Po použití přípravků Dr Michaels byl při opětovném vzniku projevů lupénky, tedy při exacerbaci, rozsah postižení u osob s výskytem lupénky v průměru pouze 25 % ve srovnání s původním stavem před terapií.

Po skončení terapie postižené plochy velmi často zůstávají krátce zabarveny do světle fialova.

Hlavní účinný efekt spočívá v komponentu ovocných kyselin, které působí částečně jako peeling, jelikož ničí povrchové psoriatické buňky. Protizánětlivě pak působí rostlinné extrakty.

Jejich obrovskou výhodou je skutečnost, že neobsahují kortikosteroidy.

## Studie se zúčastnili následující odborníci:

- Prim. MUDr. Štěpánka Čapková, FN Motol
- MUDr. Michaela Havlíčková, FN Královské Vinohrady
- Prof. MUDr. Karel Pizinger, FN Plzeň
- Prim. MUDr. Jaroslav Hoffmann, Ústřední vojenská nemocnice Praha
- Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc., FN Hradec Králové
- Prim. MUDr. Hana Duchková, DrSc., Kožní sanatorium, Ústí nad Labem
- Prim. MUDr. Hana Bučková, Ph.D., FN Brno
- Prim. MUDr. Hana Zelenková, Ph.D., DOST – Svidník, Slovensko
- Prof. MUDr. František Novotný, DrSc., Pražské dermatologické centrum
- Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., FN Bulovka



## Průměrná úspěšnost 82,2%

zhojen	zlepšen o 75 %	zlepšen o 50 %	zlepšen o 25 %	nezlepšen	zhoršení	nepřišel na poslední kontrolu
120 (59,11 %)	31 (15,20 %)	16 (7,88 %)	13 (6,40 %)	15 (7,38 %)	7 (3,44 %)	1 (0,49 %)



Před



Po osmi týdnech

FRANKL PHARMA s.r.o.  
Počernická 96, 108 00 Praha 10

[www.drmichaels.cz](http://www.drmichaels.cz)

**BIOTIKA**  
STYLICA BARBORA



**Picato**<sup>®</sup>  
(ingenol mebutate) gel  
150 µg/g

# Průlom v rychlosti léčby aktinické keratózy

Pouze 3 dny aplikace<sup>1</sup>

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

Reference:

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

**LEO**<sup>®</sup>

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

