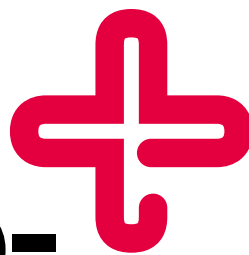


# Česká dermato- venerologie



2014/1

TÉMA  
ČÍSLA

Hemangiomy  
kojenců

**POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ**

Toxická epidermální  
nekrolýza a Stevensův-  
Johnsonův syndrom  
str. 15

Syndromy s nádory  
str. 20

**NOVINKY V TERAPII**

Fototerapie  
nízkovýkonnými lasery  
a nekoherentním  
zářením (LLLT)  
v dermatovenerologii  
str. 42

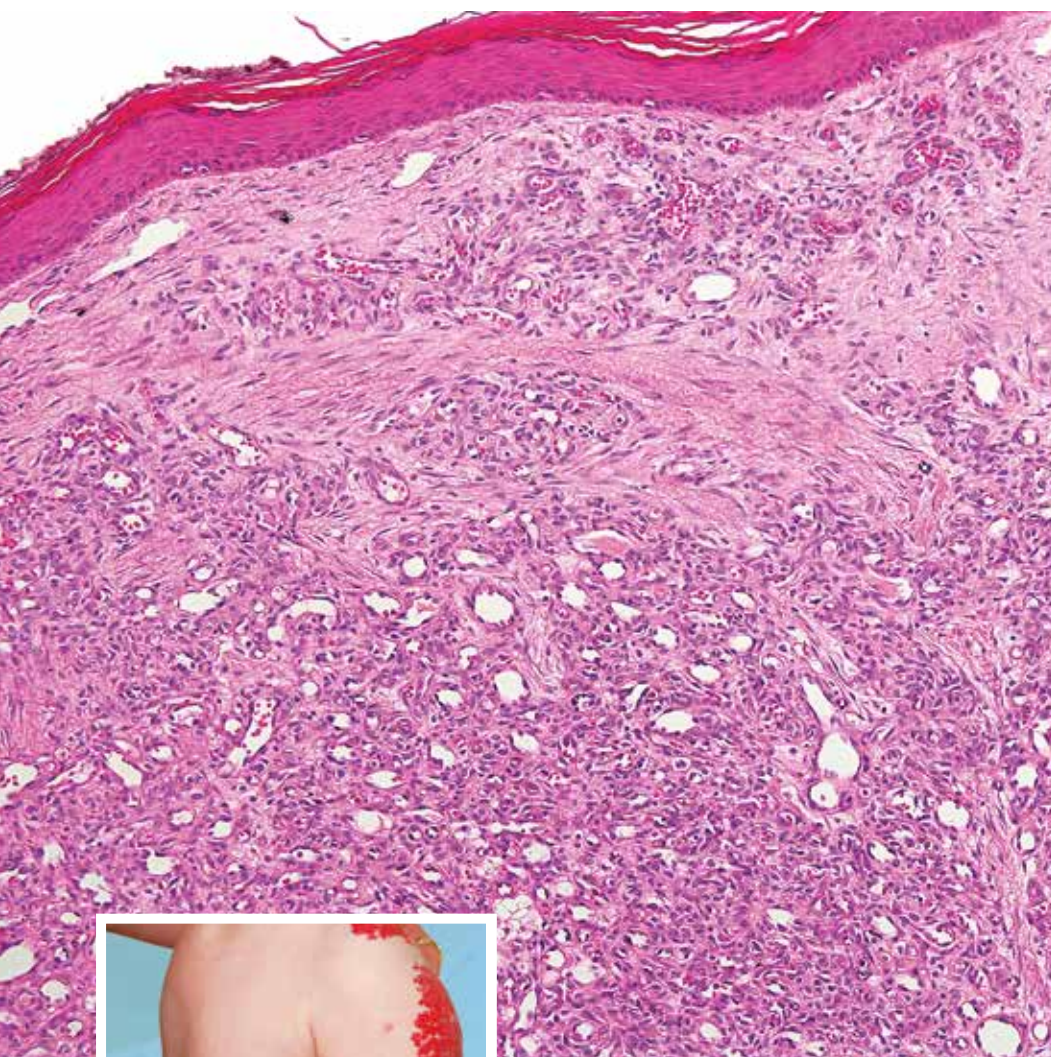
**KAZUISTIKA**

Úspěšná léčba  
pyoderma  
gangraenosum  
str. 49

**VĚDOMOSTNÍ TEST**

hodnocený  
dvěma kredity  
České lékařské komory  
str. 64

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



HEMANGIOM -  
HISTOPATOLOGICKÝ  
A KLINICKÝ OBRAZ

PARTNEREM TOHOTO VYDÁNÍ JE:







# Daivobet® Gel

calcipotriol / betamethasone dipropionate

*Designed for compliance*

## První linie léčby psoriázy na těle a ve kštici<sup>1,2</sup>

### 1x denně<sup>3</sup>

*Daivobet gel  
– pocítíte rozdíl*



**Reference:** 1. Hercogová, J. Psoriasis. In. Česká dermato venerologie, 2011, 1, s. 8-26. 2. Benáková N Lokální léčba psoriázy I: psoriasis vulgaris. Doporučené postupy České dermatologické společnosti ČLS JEP. Čes-slov Derm, 87, 2012, No. 1, p. XXIV-XXXII. 3. Souhrn údajů o přípravku Daivobet® gel, LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) – 21. 12. 2011

**Zkrácená informace o přípravku Daivobet® gel**

**1. Název přípravku:** Daivobet gel. **2. Kvalitativní a kvantitativní složení:** jeden gram gelu obsahuje 50 mikrogramů calcipotriolum (jako monohydrát) a 0,5 mg betamethasonum (jako dipropionát). **3. Léková forma:** gel. **4. Terapeutické indikace:** Topická léčba psoriázy v kapiliciu (kštici) u dospělých. Lokální léčba lehkých až středně závažných ložisek psoriasis vulgaris na těle u dospělých. **5. Dávkování a způsob podání:** Daivobet gel se nanáší na postižená místa jednou denně. Doporučená délka léčby jsou 4 týdny v kapiliciu a 8 týdnů na místech mimo kapiliciu. Po této době by měla léčba pokračovat pod pouze pravidelným lékařským dohledem. Maximální denní dávka nemá přesáhnout 15 g. Plocha povrchu těla tímto léčená léčivým přípravkem nemá být větší než 30 %. **6. Kontraindikace:** Známá přecitlivělost na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, erytrodermická, exfoliativní a pustulózní psoriáza, virové kožní léze, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy tuberkulózy nebo syfilis, periorální dermatitida, atrofická kůže, striae atrophicae, fragilita kožních žil, ichthyóza, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, vředy a rány, perianální a genitální pruritus. Daivobet gel je kontraindikován u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku. **7. Zvláštní upozornění:** Daivobet gel obsahuje silný steroid, a proto se musí vyloučit současná léčba jinými steroidy. Kvůli systémové absorpci se mohou objevit nežádoucí účinky obvyklé při systémové léčbě kortikosteroidy. Je nutno se vyvarovat aplikace pod okluzivní obvaz a aplikaci na velké ploše poškozené kůže nebo sliznici či v kožních záhybech. Neexistují zkušenosti s použitím gelu Daivobet v případě kapkovité psoriázy ani s kombinací přípravku Daivobet s dalšími topickými antipsoriatickými léčivými přípravky na stejném léčeném místě, jinými antipsoriatickými léčivými přípravky podávanými systémově nebo současně s fototerapií. Během léčby přípravkem Daivobet gel se doporučuje, aby se pacienti vyhýbali nadměrnému vystavování slunečnímu světlu. **8. Interakce:** Žádné studie interakcí nebyly provedeny. **9. Hlavní nežádoucí účinky:** Přibližně u 8 % pacientů léčených gelem Daivobet se objevily nezávažné nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a především se jedná o různé kožní reakce, přičemž pruritus se objevuje nejčastěji. **10. Velikosti balení:** 15, 30, 60 a 2 x 60 g. **11. Zvláštní opatření pro uchování:** Chraňte před chladem. Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **12. Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **13. Datum revize textu:** 21. 12. 2011. **14. Způsob výdeje a hrazení:** Výdej je vázán na lékařský předpis. Částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Pro další informace čtěte podrobně SPC produktu.

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





Vážené kolegyně, vážení kolegové,

jak jste vstoupili do nového roku? S nadějí, že příští, tj. tento, bude lepší? Bezesporu to platí pro náš časopis – Českou dermatovenerologii i pro naši Českou akademii dermatovenerologie. Máme totiž společně co slavit. Náš časopis se dostal po třech letech od svého vzniku do Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR Radou pro výzkum, vývoj a inovace (RIV), takže publikacemi získáte „publikační body“. Věřím, že to povede ke zvýšení zájmu o časopis, i když se dostal jaksi spontánně. Podobně je to i s akcemi naší Akademie, jmenovitě s dermatohistopatologickou školou v Plzni. Letos ji pořádáme již popáté. A máme více žadatelů, než můžeme akceptovat (mikroskop je sice mnohohlavý – má 30 hlav, ale počet je konečný). Proto se chci omluvit těm, na které se asi letos nedostane – přednost mají členové Akademie.

Letošní rok je pro mne i rokem velkého překvapení. Víte, že jsme na plenárním zasedání v Brně na minulém kongresu rozhodli o zvýšení členských poplatků, protože asi opravdu nikde neexistuje odborná společnost, nezisková organizace, která za 200 Kč poskytuje „služby“ v hodnotě 20krát vyšší pro každého, kdo o to požádá (připomínám jen členství v EADV 150 eur a 100 eur registrace na 21. EADV kongres v Praze). Byli jsme zkrátka dobrou půjčovnou, ale bylo to dobře. Podpora vzdělávání by měla být pravidelnou součástí aktivit všech odborných společností a naše Akademie si to vzala za svůj hlavní cíl. A kde je to překvapení? Víte, že jsem vám před třemi týdny připomněla, že pokud chcete uhradit i letos členský poplatek v EADV, máte poslat nový členský poplatek na rok 2014 – 1000,- Kč. A během několika dnů se účet Akademie zdvojnásobil. Pokryjeme tak alespoň částečně náklady jak na časopis, tak na zahraniční členství. V každém případě zvýšení poplatků neznamenalo prakticky úbytek členů. Chtěla bych vám proto moc poděkovat za vaši přízeň.

A co budeme společně letos slavit? V červenci to bude právě 10 let od chvíle, kdy byla obecně prospěšná společnost zapsána do obchodního rejstříku, a před měsícem uběhlo pět let od zapsání občanského sdružení. To však není všechno – v dubnu budeme pořádat již 20. výroční národní dermatologický kongres. Víím, že tento kongres nebyl zpočátku „akademický“ ve smyslu pořadatelství, neboť Česká akademie dermatovenerologie neexistovala. Byl to zkrátka kongres „naší kliniky na Bulovce“, který jsem začala pořádat jen proto, aby si nás ostatní všimli – Bulovka

neměla zrovna nejlepší pověst. Byla obávána, protože se na ní od roku 1954 pořádaly atestace a mým jmenováním si ještě pohoršila, nepatřila zkrátka mezi vyvolené, tj. první nebo druhou kliniku Všeobecné nemocnice. I sám pan profesor Záruba mi při loučení před mateřskou dovolenou udělil nejlepší pochvalu větou „vás bude pro Bulovku škoda“. Dnes se ohlížím s úsměvem zpět a je mi jasné, že bez tehdy „Pražské dermatologické konference“ by nikdo neznal českou dermatovenerologii a neměli bychom v Praze jako první stře-doevropská východní země ani jeden velký mezinárodní kongres. Anebo by to trvalo mnohem déle. A tak mi dovoluňte poděkovat vám všem, kteří jste projektu každoročních kongresů věřili, podporovali ho svou účastí aktivní či pasivní nebo ho alespoň nebojkotovali.

Každé výročí je důvodem k zamyšlení, bilanci a vylepšení. Pátý rok České akademie dermatovenerologie, členské organizace, která dnes má více než 600 členů (nejde o tiskovou chybu, je nás opravdu 604), to hovoří samo za sebe. Obecně prospěšná společnost je podporující organizací, jejíž správní i dozorčí rada hlídají pečlivě vynaložené finance. Dvacetiletá tradice kongresů znamená, že máme co nabídnout a že to umíme nejméně tak dobře jako naši mnohem bohatší sousedé, proto budeme kandidovat Prahu na místo pořádání 24. světového dermatologického kongresu. A uvidíme. Letos si chceme v Praze na kongresu v krásném prostředí hotelu Marriot připomenout i své kořeny – české, slovanské, a možná si společně ve Velké aule Karolina připomenout, že jsme jen malinkým bodem ve vesmíru a že život je krásný (mj. s dermatologií). Dovoluji si vás proto srdečně pozvat na 20. národní dermatologický kongres 11.-12. dubna do Prahy. Nechte se zkrátka příjemně překvapit nejen odborným programem, i když vyrovnat se profesoru Vašků nebude lehké. Těším se na vás,

v úctě

**Jana Hercogová**

Foto na obálce: histopatologický obraz hemangiomu  
MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D.,  
Bioptická laboratoř s. r. o., Plzeň,  
klinické foto MUDr. Josef Malíš.



<b>SUCCUS</b>	6
<b>CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ</b>	
Mališ, J. Hemangiomy kojenců	8
<b>POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ – VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ</b>	
Březinová, E., Jedličková, H., Thon, V. Toxická epidermální nekrolýza a Stevensův-Johnsonův syndrom: současné poznatky	15
Vojáčková, N. Syndromy s nádory	20
Brejchová, M. Genodermatózy – poruchy dermis	24
<b>POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ – KOREKTIVNÍ DERMATOLOGIE</b>	
Rajská, L. Liposukce	33
<b>DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY</b>	
Rychlíčková, J. Použití lokálních anestetik u alergických pacientů, dětí, těhotných a kojících	35
<b>NOVINKY V TERAPII</b>	
Gianfaldoni, S., Zanardelli, M., Lotti, T. New technology for vitiligo repigmentation	39
Alexandrová, P., Mateřánková, A., Hercogová, J. Fototerapie nízkovýkonnými lasery a nekoherentním zářením (LLLT) v dermatovenerologii	42
<b>KAZUISTIKA</b>	
Marušiaková, T., Krchová, S. Úspěšná léčba pyoderma gangraenosum	49
<b>Z HISTORIE ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE</b>	
Kružicová, Z. Nestor české dermatovenerologie: profesor Vítězslav (Viktor) Janovský – 1. část	54
<b>ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE</b>	
Vojáčková, N., Fialová, J. 71 <sup>st</sup> Annual Meeting – AAD Miami Beach, 1.-5. 3. 2013	60
<b>ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE</b>	
Kalendář akcí	63
<b>VĚDOMOSTNÍ TEST</b>	
Otázky k tématu hemangiomy kojenců	64

<b>SUCCUS</b>	6
<b>CONTINUOUS EDUCATION</b>	
Malis, J. Infant haemangiomas	8
<b>POSTGRADUATE EDUCATION – RARE DISEASES</b>	
Brezinova, E., Jedlickova, H., Thon, V. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: current knowledge	15
Vojackova, N. Syndromes associated with skin cancer	20
Brejchova, M. Genodermatoses – dermis disorder	24
<b>POSTGRADUATE EDUCATION – CORRECTIVE DERMATOLOGY</b>	
Rajska, L. Liposuction	33
<b>DERMATOLOGY AND OTHER FIELDS</b>	
Rychlickova, J. Use of local anaesthetic in allergic patients, children and pregnant and breast-feeding woman	35
<b>NEWS IN THERAPY</b>	
Gianfaldoni, S., Zanardelli, M., Lotti, T. New technology for vitiligo repigmentation	39
Alexandrova, P., Materankova, A., Hercogova, J. Phototherapy using low-level lasers and non-coherent light in dermatovenerology	42
<b>CASE REPORT</b>	
Marusiakova, T., Krchova, S. Successful treatment of pyoderma gangraenosum	49
<b>CZECH DERMATOVENEROLOGY HISTORY</b>	
Kruzicova, Z. Doyen of Czech dermatovenerology: Vitezslav (Viktor) Janovsky – part I.	54
<b>FROM THE DERMATOVENEROLOGY WORLD</b>	
Vojackova, N., Fialova, J. 71 <sup>st</sup> Annual Meeting – AAD Miami Beach, 1.-5. 3. 2013	60
<b>CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS</b>	
Educational events schedule	63
<b>TEST</b>	64



# 20. národní kongres

dermatologický

11.-12. 4. 2014  
v Praze

EAU THERMALE  
**Avène**

GENERÁLNÍ PARTNER

Vážené kolegyně, vážení kolegové, dovolujeme si Vás pozvat do Prahy do hotelu Marriot

## 20. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES: 11. - 12. 4. 2014

**Pořadatelé:** Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce Praha, Dermatovenerologická klinika MU a FN Brno, Institut klinické a experimentální medicíny Praha

**Odborný garant:** Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Kongres je zařazen mezi odborné akce kontinuálního vzdělávání ČLK (14 kreditů) a ČAS. Děkujeme všem přednášejícím, kteří potvrdili svou účast. Děkujeme sponzorům, kteří podpořili náš výroční dermatologický kongres.

Těšíme se na Vás!



### **HISTORIE DERMATOVENEROLOGIE**

Kružíčková Z. (Praha): Dějiny dermatovenerologie na pražských lékařských fakultách 1790-1945

### **TRANSPLANTACE / IMUNOSUPRESE**

TBD (IKEM Praha): Sledování pacientů po abdominálních transplantacích

Hercogová J., Sečnicková Z., Hošková L., Džambová M., Fialová J., Vojáčková N., Zelenková D., Pirk J.:

**Kožní změny u pacientů po transplantaci srdce**  
Viklický O. (Praha): Imunosuprese a transplantace ledvin

Četkovská P. (Plzeň): Kožní změny při dialýze a léčbě nádorů ledvin

### **NOVÉ TECHNOLOGIE**

Maier T. (München, D): High definition optical coherence tomography

Vráblová M., Faustmannová O., Vašků V. (Brno):

**Skintell v klinické praxi na DVK LF MU a FN Brno**

Jiráková A. (Praha): Lokální kortikosteroidy v objektivu konfokálního mikroskopu

Lotti T. (Roma, IT): New technologies in repigmentation of vitiligo

King D. M. (Los Angeles, USA): TBD

### **NÁDORY**

Vašků V., Fialová P., Vičíková A., Ďurčanská V., Bienertová-Vašků J., Vašků A., Máchal J., Zlámal F. (Brno):

**Genetické pozadí kožních T-buněčných lymfomů, molekulárně-biologické prediktivní faktory**

Szturz P. (Brno):

**Kožní projevy u monoklonálních gamapatií**

Vojáčková N. (Praha): Kožní metastázy

Štaňková E., Horáždovský J. (České Budějovice):

**Erythema necrolyticum migrans**

Pěc, J., Plank L., Martnásková K. (Martin, Prešov, SK): **Nádorové proliferace kůže HPV etiologie, vyvolané nesexuálně**

Kacerovská D. (Plzeň): **Pigmentové skvamózní intraepiteliální neoplázie na vulvě a penisu**

### **INFEKCE**

Tomecki Kenneth J. (Cleveland, USA):

**Resurgent diseases**

Buchvald D. (Bratislava, SK):

**Malassesia a choroby kůže**

Štork J. (Praha):

**Zkušenosti s léčbou atypických mykobakterióz**

Zaslavsky D. (St. Petersburg, Russia):

**Syphilis in pregnancy**

Strnadel R. (Brno): **Komplikace kapavky**

Vaňousová D. (Praha): **STD a HIV**

### **SYMPOZIUM REZIDENTŮ A POSTGRADUÁLNÍCH STUDENTŮ**

Rob F. (Praha): **Přenos HPV mezi partnery**

Marušiaková T., Frydrychová D. (Liberec):

**Pyoderma gangraenosum – kazuistika z klinické praxe**

Březinová E., Nečas M., Dastychová E., Vašků V. (Brno):

**Naše zkušenosti s léčbou cyklosporinem A u atopické dermatitidy**

Kněžková M. (Brno):

**Urticaria ciminina s bulózní komponentou**

Langerová E. (Brno):

**Velkobuněčný CD30+ T-lymfom**

Štrnálová E., Vašků V. (Brno): **Zajímavá klinická manifestace druhého stadia syfilis**

Džambová M., Fialová J., Sečnicková Z., Vojáčková N., Hercogová, J. (Praha): **Vedlejší účinek sirolimu u pacienta po transplantaci ledviny**

Sečnicková Z., Džambová M. (Praha): **Role virů, UV záření a imunosuprese v patogenезi kožních nádorů u pacientů po transplantaci orgánů**

### **TERAPIE A JEJÍ KOMPLIKACE**

Adámková Věra, Galovcová Markéta, Bělohoubek Jiří, Žižka Jiří, Štochlová Jaroslava, Lupinková

Jana, Peterková Ludmila (Praha): **Nová antikoagulační v běžné praxi**

Švecová D. (Bratislava): **Liečba imunoglobulín Tichý M. (Olomouc): Komplikace léčby imunosupresiv – vlastní zkušenosti**

Fialová J. (Praha):

**Nádory u pacientů léčených biologiky**

Jautová J. (Košice): **Zajímavý klinický případ**

Slonková V., Vašků V. (Brno): **Hlavní faktory ovlivňující kvalitu života u bércových vředů**

### **URTIKÁRIE**

TBD: **Kopřivka – nová klasifikace**

TBD: **Antihistaminika**

Zelenková D. (Praha): **Terapie chronické kopřivky a vlastní zkušenosti s léčbou omalizumabem**

Pohunek P. (Praha): **Dlouhodobá zkušenost s omalizumabem v léčbě astmatu**

### **KOSMETICKÁ DERMATOLOGIE**

Nečas M. (Brno): **Kontaktní precitlivělost na opalovací prostředky**

Remlová E. (Olomouc): **Léčba hemangiomů laserem – vlastní zkušenosti**

Stilet P. (MN): **Platelét-rich plasma after acne scars**

TBD: **Co nového v trichologii?**

### **SATELITNÍ SYMPOZIA**

Pierre Fabre: **Fotoprotekce**

Janssen-Cilag: **Psoriáza**

L'Oreal: **TBD**

Leo Pharma: **Aktinická keratóza**

MSD: **Psoriáza**

### **SYMPOZIUM DERMATOLOGICKÝCH SESTER POSTERY**

Fialová P., Slonková V. (Brno): **Komplexní terapie u pacienta s mimořádným nálezem u sekundárního lymfedému dolních končetin**

Bartošová I., Veselá B. (Brno):

**Pityriasis rubra pilaris – kazuistika**

## LÉČBA VYSOKÝMI DÁVKAMI IZOTRETINOINU A ČETNOST OPAKOVÁNÍ LÉČBY, RELAPSŮ A NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ U PACIENTŮ S ACNE VULGARIS

Izotretinoin je neúčinnějším lékem pro pacienty s těžkou nodulocystickou akné a je to jediný lék, který může navodit remise nebo permanentní zhojení akné. Nicméně optimální dávkování izotretinoinu chybí. Většina studií se přiklání k maximální kumulativní dávce 120–150 mg/kg, aby se snížila pravděpodobnost výskytu relapsu nebo nutnosti opakování této systémové léčby. Jiné studie doporučují jak vyšší, tak nižší dávkování. Nežádoucí účinky léčby izotretinoinem jsou jednak místní (cheilitida, xeróza, dermatitida), jednak celkové (zvýšení hladiny cholesterolu, triglyceridů, transamináz). Dále je v literatuře diskutována možnost indukce suicidia, deprese a nespecifických střevních záležitostí.

Proto se autoři rozhodli provést prospektivní, observační studii u 180 pacientů s akné, kteří nereagovali na jinou léčbu. Tito pacienti byli rozděleni do dvou skupin, které byly léčeny různou kumulativní dávkou izotretinoinu, tj. nižší než 220 mg/kg, resp. vyšší než 220 mg/kg. Délka terapie se řídila klinickým sta-

vem – pacienti byli léčeni tak dlouho, dokud se po dobu jednoho měsíce neobjevil žádný nový projev akné, potom byla léčba ukončena. Průměrně trvala léčba izotretinoinem 6,3 měsíce. Z původního počtu 180 pacientů bylo 112 nemocných sledováno po dobu jednoho roku. Byly hodnoceny jednak relaps, tj. nutnost lokální léčby po ukončení léčby izotretinoinem, jednak nutnost opakování léčby systémovým izotretinoinem, a také vedlejší nežádoucí účinky léčby po 12 měsících od skončení léčby.

Výsledky: pacientům bylo průměrně 19,3 let a byly to v 51 % ženy. Za 12 měsíců od skončení léčby udávalo 97,4 % zlepšení projevů akné, z toho u 32,7 % došlo k relapsu a u 1,7 % nemocných bylo nutné terapii celkovou opakovat. Vyšší četnost relapsu byla ve skupině pacientů léčených nižší kumulativní dávkou (ve 47 %) ve srovnání se skupinou léčenou vyšší kumulativní dávkou (27 %). Téměř u všech nemocných léčených systémově se vyskytovala cheilitida a xeróza kůže, u nemocných léčených vyšší kumulativní dávkou byla častější dermatitida. Jiné vedlejší účinky nebyly signifikantně rozdílné v obou sledovaných skupinách (laboratorní odchylky se vyskytly u 14 % pacientů, artralgie 34 %, myalgie 22 %, epistaxe 38 %). Autoři proto na základě svého pozorování konstatují, že vyšší dávky izotretinoinu jsou spojeny

s lepším efektem, tj. menším výskytem relapsu, a přitom vedlejší nežádoucí účinky se s vyšší kumulativní dávkou retinoidu nezvyšují. Autoři proto doporučují užívat vyšší kumulativní dávku izotretinoinu. Jedná se zřejmě o první studii vysoké kumulativní dávky izotretinoinu v léčbě těžké akné. Problémem studie je fakt, že nebyla randomizovaná a že chybí standardizace skórování tíže onemocnění.

**BLASIAK, RC., STAMEY, CHR., BURKHART, CN. LUGO-SOMOLINOS A., MORRELI, DS.** *High-dose isotretinoin treatment and the rate of relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris.* JAMA Dermatol, 2013, 149, p. 1392–1398.

## DEMODEX FOLIKULITIDA PŘIPOMÍNAJÍCÍ AKUTNÍ REAKCI ŠTĚPU PROTI HOSTITELI (GVHD)

Akutní GVHD je hlavní příčinou morbidity a mortality po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Její léčba vyžaduje obvykle vysoké dávky systémově podaných kortikosteroidů. Naproti tomu Demodex folikulitida může GVHD napodobit, ale přitom se neléčí imunosupresivou. Proto autoři doporučují provést kožní bioptické vyšetření u nemocných po transplantaci kmenových buněk, kteří mají exantém na hlavě a krku. Autoři popisují případ 46leté pacientky s akutní myeloidní leukémií typu Fms-like tyrozináza kináza 3, kterou vyšetřili pro pět dnů trvající nesvědčivý exantém na hlavě a krku, jenž se objevil za 28 dnů po provedené transplantaci pupečnickových kmenových buněk. Po transplantaci následovala obvyklá terapie (fludarabin, cyklofosfamid, thiotepa a ozáření celého těla). Imunosupresivní terapie zahrnovala 1500 mg mykofenolát mofetilu a cyklosporinu 400 mg denně. Bioptické vyšetření vzorku kůže potvrdilo diagnózu Demodex folikulitidy. Následně byla nemocná léčena orálním podáním 12 mg ivermektinu, po kterém kožní projevy vymizely do 24 hodin.

Role Demodex v patogenezi kožních nemocí je kontroverzní, zvažuje se u papulózní rozacey, blefaritidy, častěji se demodekóza vyskytuje u nemocných s karcinomy léčenými inhibitory receptoru epidermálního růstového faktoru, ale i u zdravých žen.

Jedná se zřejmě o první popis úspěšné léčby ivermektinem u pacienta po transplantaci kmenových buněk pupečnickové krve a pátý případ v literatuře popisující tuto diagnózu. Autoři proto doporučují přidat Demodex folikulitidu do diferenciálnědiagnostické rozvahy







exantémů u pacientů s GVHD společně s lékovým či virovým exantémem, toxickým erytémem při chemoterapii, fotosenzitivitou navozenou léky a foto-dermatitidou.

**COTLIAR, J., FRANKFURT, O.** *Demodex folliculitis mimicking acute graft-vs-host disease.* JAMA Dermatol, 2013, 149, p. 1407-1409.

## NEMOC RUKA-NOHA-ÚSTA ZPŮSOBENÁ VIREM COXSACKIE A6

Hand-foot-mouth disease (HFMD), tj. nemoc ruka-noha-ústa, je akutní, vysoce nakažlivé, spontánně se hojící virové onemocnění, jež postihuje obvykle děti do pěti let věku. U dospělých se vyskytuje zřídka. Onemocnění je typicky způsobeno enterovirem 71 nebo virem Coxsackie. Tento RNA virus patří do čeledi *Picornaviridae*, do rodu enterovirů. Dvacet čtyři sérotypů coxsackie viru se dělí na dvě skupiny, A a B. HFMD způsobuje Coxsackie virus A sérotypu 16, ale vzácněji se mohou uplatnit i typy A5, A6, A7, A9, A10, B2 a B5. Onemocnění probíhá většinou asymptomaticky nebo mírně a odezní do 7-10 dnů. V poslední době byly nicméně popsány případy těžkých forem HFMD doprovázené horečkou, artralgiemi a bolestivými kožními eflorescencemi, některé případy si dokonce vyžádaly hospitalizaci. Tyto těžké případy byly obvykle způsobeny typem Coxsackie viru A6.

Autoři článku popisují kazuistiku 37letého muže, u kterého se vyvinul svědivý, papulózní exantém ve kšticí, následovaný za tři dny celkovým příznakem - horečkou, únavou, pocením, bolestmi hlavy a fotofobií, artralgiemi, nauzeou, diareou a pálením dlaní a plosek, na kterých se tvořily terčovité papulovezikuly s čirým obsahem. V rodině bylo u 10měsíčního kojence diagnostikováno onemocnění HFMD týden před začátkem obtíží pacienta. Nemocný byl hospitalizován a pomocí PCR byla potvrzena infekce Coxsackie virem sérotypu A6.

Autoři článku připomínají, že HFMD způsobená sérotypem A6 se vysky-

tovala ve větší četnosti v letech 2004-2011 v Singapuru, na Tchaj-wanu, ve Finsku, Španělsku a Japonsku. Mezi listopadem 2011 a únorem 2012 bylo hlášeno 63 případů v Alabamě, Connecticutu, Kalifornii a v Nevadě. Většina případů (74 %) byla způsobena sérotypem A6 a čtvrtinu pacientů tvořili dospělí, kteří měli kontakt s nemocnými dětmi. U těchto dospělých mělo onemocnění těžší průběh, bylo doprovázeno vyšší horečkou, rozsáhlejším kožním nálezem a pacienti byli často hospitalizováni pro dehydrataci a bolesti. V budoucnu lze očekávat výskyt dalších případů, proto by dermatolog měl znát klinický obraz HFMD a počítat s ní v diferenciální diagnostice akutních puchýřnatých chorob doprovázených horečkou nejen u dětí, ale také u dospělých.

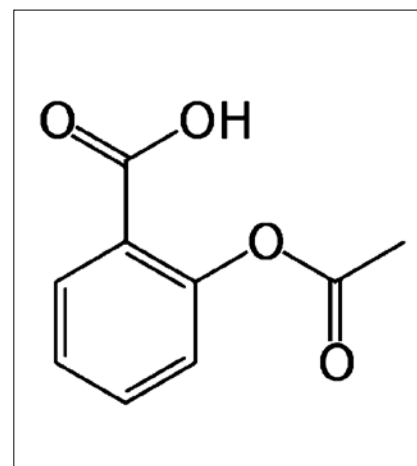
*Pozn. Na podzim jsme se setkali s podobnými případy v Praze.*

**STEWART, CL., CHU, EY., INTROCASO, CE., CHAFFER, A., JAMES, WD.** *Coxsackievirus A6-induced hand-foot-mouth disease.* JAMA Dermatol, 2013, 149, p. 1419-1421.

## UŽÍVÁNÍ ASPIRINU A RIZIKO MELANOMU: LITERÁRNÍ PŘEHLED

Melanom je jeden z nejčastějších maligních nádorů a jediný, jehož incidence stoupá. V USA stoupla incidence mezi lety 2000-2009 ročně o 1,9 %. Spolu se stoupající incidencí je důležité využití preventivních opatření kromě známého používání ochranných prostředků (sunscreenu). Dlouhodobé užívání nesteroidních anti-revmatik, včetně aspirinu, je spojováno se sníženým rizikem řady karcinomů (kolorektálního, karcinomu prsu, žaludku). Studie o využití aspirinu (kyseliny acetylsalicylové) v prevenci melanomu přinesly rozporuplné výsledky.

Autoři předkládají přehled publikovaných studií. Studie *in vitro* mohou sloužit ke zdůvodnění potenciálního protektivního působení kyseliny acetylsalicylové při vzniku melanomu. Inkubace buněčné linie karcinomu prostaty s kyselinou



acetylsalicylovou vedla k 35-55% redukci buněčné proliferace. Podobně i na melanomové buňky měla kyselina acetylsalicylová antiproliferativní a cytotatický efekt.

Autoři shrnuli výsledky studií konstatováním, že dlouhodobé užívání kyseliny acetylsalicylové může vést ke snížení rizika vzniku melanomu zejména u žen. Tento potenciální efekt je třeba posuzovat z ohledu na vedlejší účinky. Kardiologové doporučují denní užívání kyseliny acetylsalicylové u každého staršího 50 let jako profylaxi kardiiovaskulárních příhod. I proto autoři práce doporučují dlouhodobě užívat kyselinu acetylsalicylovou u rizikových pacientů, tj. včetně nemocných s dysplastickými névy a s výskytem melanomu v rodině za předpokladu, že tito lidé nemají současně kontraindikace (krvácivé stavy, hemofilie). Doporučují také provedení rozsáhlejších klinických studií.

**FAMENINI, S., YOUNG, LC.** *Aspirin use and melanoma risk: A review of the literature.* J Am Acad Dermatol 2014, 70, p. 187-191.

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

# Hemangiomy kojenců

Mališ J.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 1, s. 8-14

## SOUHRN

Hemangiomy – nejčastější benigní nádory dětí - postihují 10 až 12 % kojenců, asi 90 % nevyžaduje žádnou intervenci a spontánně involují během měsíců až let. Léčbu vyžadují kosmeticky a funkčně závažné hemangiomy. V minulosti se používaly především kortikoidy, méně často interferon nebo vinkristin. Od roku 2008 se široce používá neselektivní beta-blokátor propranolol, který je účinným a bezpečným lékem a navodí rychlou involuci hemangiomu. Kontraindikací jsou závažné vady kardiovaskulárního systému, astma a diabetes insipidus.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**cévní anomálie • hemangiomy • infantilní hemangiom • propranolol**

## SUMMARY

*Mališ, J. Infant haemangiomas*

Haemangioma – the most common benign tumour in children – affects 10 to 12% of infants; in 90% of the cases there is no necessity of any intervention and the haemangioma spontaneously involutes within months to years. Treatment is necessary in cases where the haemangioma represents a serious problem either from a cosmetic or functional standpoint. In the past, corticoids were often used, or sometimes interferon or vinkristin. Since 2008 propranolol, a non-selective beta-blocker, has been routinely used and it is a safe and efficient preparation, which induces a quick involution of the haemangioma. Contraindications include serious cardiovascular disorders, asthma and diabetes insipidus.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**vascular anomalies • haemangioma • infant haemangioma • propranolol**

Cévní „mateřská znaménka“ nebo vrozené cévní anomálie jsou léze, které se mohou vyskytovat ve velmi pestrých tvarech. Byly po mnoho let různě označovány a obecně spadaly do široké skupiny nazý-

vané „hemangiomy“. V roce 1982 Mulliken a Glowacki nastínili první klasifikaci těchto lézí, které dělili podle jejich buněčných a klinických znaků.<sup>(1)</sup> Tato klasifikace se v roce 1996 stala podkladem pro oficiální systém klasifikací vaskulárních lézí stanovený Mezinárodní společností pro studium cévních anomálií (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA). Vaskulární léze se dělí na dvě základní skupiny: nádory a malformace (Tab. 1).

Infantilní hemangiom (IH) představuje nejčastější benigní nádor, který se vyskytuje u dětí, postihuje 1-2 % novorozenců a 10-12 % kojenců, je třikrát častější u dívek a jeho incidence je vyšší u nedonošených dětí.<sup>(2)</sup> Hemangiomy jsou charakterizovány růstem, proliferací – typickou známkou nádorového procesu, což je odlišuje od cévních malformací (Obr. 1, 2), které jsou patrně většinou již při narození a nemění se ve svém tvaru a velikosti po celý další vývoj.

Ačkoli infantilní hemangiomy mohou postihovat jakoukoliv část těla, nejčastěji se objevují na hlavě a krku. Převažující část IH tvoří lokalizované formy (67 %), 16 % obtížně až neurčitelné velikosti a tvaru, segmentální 13 % a multifokální 3,6 %. Ačkoliv většina IH nijak vážněji neohrožuje postižené jedince, tak až 12 % IH dokáže působit závažné komplikace, z nichž některé ohrožují přímo životní funkce a vyžadují terapii, někdy i urgentní zákrok.<sup>(3)</sup>



Obr. 1 Hemangiom – benigní cévní nádor



Obr. 2 Cévní malformace

Tab. 1

Klasifikace vaskulárních lézí

Klasifikace vaskulárních lézí	
<b>Cévní nádory</b>	
	infantilní hemangiomy
	tufted angioma
	kaposiformní hemangioendoteliom
	pyogenní granulom
	hemangiopericytom
<b>Cévní malformace</b>	
	kapilární (naevus flammeus)
	venózní
	lymfatické
	arteriální
	arterio-venózní
	smíšené (např. kapilárně-venózní, kapilárně-lymfatické)





**Obr. 3** Hemangiom ve fázi proliferace



**Obr. 4** Hemangiom s počínajícími involučními rysy – fáze stagnace



**Obr. 5** Hemangiom ve fázi involuce – reziduum

Patogeneze IH není podrobně známa. Nádor je utvářen z proliferujících endotelálních buněk, poté prochází hypercelulární proliferací a následuje nepoměrně delší involuční fáze. Vaskulogeneze a angiogeneze jsou příčinou vzniku hemangiomů. Vývojové defekty v 8. až 10. týdnu gestačního vývoje nebo abnormální tvorba cévního utváření z endotelálních prekursorů vede k angiogenezi. Inicie těchto procesů je předmětem dalšího zkoumání, zatím bez jednoznačně přesvědčivých výsledků.<sup>(4)</sup>

**Přirozený vývoj** infantilních hemangiomů má tři fáze: a) **proliferace** (Obr. 3) (období růstu), b) fáze **stagnace** (Obr. 4) a c) fáze **regrese (involuce)** (Obr. 5). Většina infantilních hemangiomů se objeví v prvních 2 až 3 týdnech života, ty pak postupně rostou až do 9.-12. měsíce. Prvních 6 měsíců je

růst poměrně rychlý, později se zpomaluje. Výjimečně může proliferací trvat déle, někdy i 18 až 24 měsíců. Vývoj IH se u jednotlivých kojenců s IH může výrazně lišit, lze však nalézt jisté odlišnosti jednotlivých skupin IH. Superficiální IH proliferují relativně velmi rychle a jejich růst je až v 80 % do 5. měsíce. Hluboké a smíšené IH proliferují pomaleji a delší dobu, ale většinou do jednoho roku věku se růst zastaví. Jakmile se proliferace ukončí, obvykle brzy nastupuje involuce. Nástup involuční fáze se u superficiálních hemangiomů projevuje změnou barvy z jasně červené na matně červenou, fialovou nebo šedou. Involuce hlubokých lézí se projevuje zmenšováním a změkčením. Rychlost a dobu trvání lze velmi obtížně odhadnout, v průběhu vývoje involuce 10 % hemangiomů za rok, do dovršení 3. roku zmizí 30 % hemangiomů, do 5 let 50 %, 70 % do 7. roku a více než 90 % do 9-10 let.<sup>(5)</sup>

Involuce hemangiomu však nemusí vždy znamenat přeměnu ve zcela zdravou kůži. Často přetrvávají neaktivní rezidua v podobě jizevnaté nebo diskolorované kůže, teleangiektázií či fibrózně ztukovatělé kůže. U neléčených IH po involuci zůstává až v 70 % viditelné reziduum.<sup>(6)</sup>

## INFANTILNÍ HEMANGIOMY JAKO SOUČÁST SYNDROMŮ

### HEMANGIOMATÓZA

Hemangiomatóza je stav charakterizovaný přítomností velkého počtu ložisek IH, které jsou ale diseminovány po poměrně rozsáhlé ploše kůže. Jejich přirozený vývoj je obvykle příznivý a s kompletní regresí do 3 let věku. Jestliže je však přítomno současně i viscerální postižení, tak se mohou objevit i závažné a život ohrožující komplikace: městnavé srdečního selhání, krvácení z gastrointestinálních hemangiomů nebo do dýchacích cest, konsumpční koagulopatie nebo obstrukční hydrocefalus. Jestliže tyto průvodní komplikace nejsou adekvátně řešeny, mohou být smrtelné až v 77 %.<sup>(7)</sup>

### PHACES syndrom

Jde o asociaci IH, obvykle rozsáhlých a postihujících tvář, a následujících projevů: P – posterior fossa brain malformations (malformace v zadní jámě lebni) H – hemangiomy v oblasti obličeje A – arteriální cerebrovaskulární malformace C – cardiac and aortic defects (nejčastěji koarktace aorty) E – eye anomalies (anomálie oka) S – sternální ageneze nebo supraumbilická rozštěpy

Opravdová incidence PHACES syndromu není známa. Někteří autoři uvádějí jeho přítomnost u 20 % rozsáhlých obličejových hemangiomů s dominující převahou dívek – 88 % (Metry et al. 2008), jiní uvádějí až 31 % PHACES syndromů u jedinců, kteří měli IH v oblasti obličeje větší než 22 cm<sup>2</sup>.<sup>(8)</sup>

### PELVIS a SACRAL syndromy

Jde o IH v oblasti hráze a/nebo bederní oblasti.

Syndrom **PELVIS** zahrnuje následující anomálie:<sup>(9)</sup>

- P – perineální hemangiomy
- E – externí genitální malformace
- L – lipomyelomeningokéla
- V – vezikorenální malformace
- I – imperforate anus (atrésie anu)
- S – skin tag (kožní výrůstky)

Syndrom **SACRAL** definovaný v roce 2007 Stockmanem<sup>(10)</sup> zahrnuje:

- S – spinální rozštěpy
- A – anogenitální malformace
- C – cutaneous (kožní) anomálie
- R – renální malformace

AL – angiomy v lumbální oblasti

Všichni novorozenci s rozsáhlými IH v perineální oblasti by měli podstoupit vyšetření MRI na oblast míchy a pánve.

## KLINICKÉ PROJEVY INFANTILNÍCH HEMANGIOMŮ

Hemangiomy se dělí podle toho, které vrstvy kůže postihnou: léze povrchní (**superficiální**) (Obr. 6, 7, 8), **hluboké** (Obr. 9, 10), nebo **smíšené** (Obr. 11,12), což je kombinace obou předchozích. **Superficiální formy** (50 až 60 % všech IH) mohou být jasně červené až fialové, různých velikostí a tvarů – od drobných teček, přes různé tvarované noduly, skvrny dosahující někdy značné velikosti. Mohou vystupovat nad úroveň okolní kůže a vytvářet plastické léze. Skvrny nemusí být vždy souvislé, mohou se vytvářet shluky drobnějších lézí, které mohou v pozdějším vývoji splynout. **Hluboké hemangiomy** (15 % IH) postihují podkožní struktury, kůže nad nimi je neporušená nebo může hemangiom skrz kůži promodrávat.

**Smíšené hemangiomy** (25 až 35 %) mají povrchovou i hlubokou komponentu. Hemangiomy mají své prekursorové léze (zarudnutí, ekchymózy), které bývají patrné až v 50 % již u novorozenců, a postupně se vyvíjejí ve floridní hemangiom se všemi jeho vlastnostmi a projevy.<sup>(11)</sup>

Každý z těchto tří typů IH může být ještě rozdělen do podtypů podle jejich velikosti, anatomické lokalizace nebo podle morfolo-



**Obr. 6** Superficiální hemangiom v niveau kůže



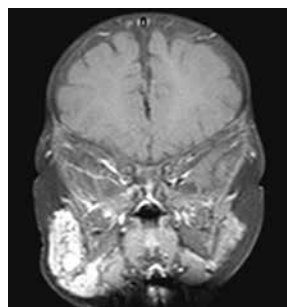
**Obr. 7** Superficiální hemangiom vystupující nad niveau kůže



**Obr. 8** Laločnatý superficiální hemangiom



**Obr. 9** Hluboký hemangiom v oblasti g. parotis



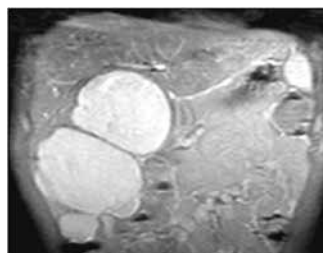
**Obr. 10** Hluboký hemangiom v oblasti g. parotis – MRI obraz



**Obr. 11** Smíšený hemangiom submandibulární



**Obr. 12** Smíšený hemangiom hrudní stěny



**Obr. 13** MRI obraz hemangiomů jater



**Obr. 14** MRI obraz hemangiomu hrudníku s útlakem dýchacích cest – nutná intubace



**Obr. 15** Hemangioendoteliom končetiny u novorozence

gie: lokalizovaný, segmentální, neurčité velikosti a tvaru a multifokální. Z těchto podtypů vyžadují nejčastěji intervenci a/nebo jsou zdrojem komplikací segmentální IH. Tyto podtypy IH jsou častěji asociované s viscerálními hemangiomy (játra).<sup>(12)</sup> Při nálezů pěti a více segmentálních IH na kůži je nezbytné provést zobrazovací vyšetření k vyloučení viscerálního postižení. Při rozsáhlém postižení obličeje je velmi častá asociace s viscerálními hemangiomy v oblasti dýchacích cest. Tato lokalizace je proto jednoznačnou indikací k vyloučení hemangiomů, které by mohly postihovat životně důležité funkce. Riziko komplikací obecně roste s velikostí IH – čím větší IH, tím větší riziko komplikací, např. ulcerací. Hemangiomy mohou postihovat také některé viscerální orgány, např. játra (Obr. 13). I v těchto lokalizacích mohou spontánně involovat, ale jindy mohou postihovat značnou část jater, mohou je významně zvětšit a působit tlakem velkých jater na bránici i respirační obtíže. Závažné a někdy i život ohrožující jsou IH, které utlačují dýchací cesty (Obr. 14).<sup>(13)</sup> Přehled komplikací IH viz Tab. 2.

## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA INFANTILNÍCH HEMANGIOMŮ

Existuje několik afekcí, které se mohou podobat IH: kongenitální hemangiomy, naevus flammeus („ohěň“, „skvrny barvy portského vína“), kaposiformní hemangioendoteliom, tufted angioma („klubkovitý, chomáčkovitý“ angiom) a pyogenní granulom.

- **Kongenitální hemangiomy** jsou vasculární nádory, které dosáhnou svého růstového vrcholu při narození a dále již neprogredují. Lze je rozdělit na tyto skupiny: **RICH** – rapidly involuting hemangioma<sup>(14)</sup> a **NICH** – non-involuting hemangioma.<sup>(15)</sup>
- **Naevus flammeus** – oheň („skvrny barvy portského vína“) – postihuje asi 3/1000 novorozenců.<sup>(16)</sup>
- **Kaposiformní hemangioendoteliom** může dosahovat obrovských rozměrů a často je asociován s Kasabachovým-Merrittovým syndromem (Obr. 15).<sup>(17)</sup>
- **Tufted angioma** je vzácný nádor, který se často vyskytuje před 1. rokem věku. Obvykle se manifestuje jako růžová makula, která se vyvine do fialové zbarveného indurovaného uzlíku nebo skvrny, někdy může být na povrchu patrně ochlupení.<sup>(18)</sup>
- **Pyogenní granulom** je jedním z nejčastějších cévních nádorů kojenců a dětí. Obvykle se projevuje jako malý solitární červený uzlík nebo papula, často s různými





Tab. 2

Komplikace hemangiomů

Komplikace celkem	Incidence (%) 24% všech IH	Přidružené problémy
ulcerace	16 %	Bolesti, poruchy spánku a přijímání potravy, krvácení z povrchu. Macerace a bolesti při jakémkoliv pohybu jsou typické pro anogenitální lokalizace, dolní ret a krk.
poruchy vidění	5,6 %	Porušení zrakové dráhy při retrobulbární lokalizaci, amblyopie a obstrukce slzných kanálků. Až 60 % amblyopií je způsobeno při lokalizaci na víčku (ptóza) nebo v orbitě.
obstrukce dýchacích cest	1,4 %	Komplikace ohrožující život postiženého jedince, IH lokalizované na bradě, rtech a zvláště při postižení ve tvaru „plnovousů“ mohou potenciálně působit obstrukci dýchacích cest. Obecně všechny hemangiomy, které jsou umístěny od nosních chřípí až po bronchiální strom, mohou působit komplikace dýchání, nejčastěji se to však děje při subglotické lokalizaci.
viscerální postižení	0,1 %	Postižení jater může být fokální, multifokální nebo difúzní a průběh může být komplikován trombocytopenií, městnanou srdeční nedostatečností (zvláště jestliže jsou přítomny A-V zkraty). Zvýšené riziko viscerálního postižení (především jater) je u hemangiomatóz (počet lézí vyšší než 5). Některé prospektivní studie prokázaly, že děti s IH – hemangiomatózou – mají až v 16 % postižena také játra (Horri at al.).
PHACE syndrom	20 %	U dětí s rozsáhlými obličejovými IH je nezbytné před zahájením terapie IH vyšetřit dítě kardiologicky, neurologicky, včetně zobrazení CNS.

nými stupni začervenání a se sklonem ke krvácení.<sup>(19)</sup>

Rozhodování, zda je nutné infantilní hemangiom léčit, ovlivňuje několik faktorů: velikost a lokalizace léze, věk dítěte, rychlost růstu a také předpoklad dalšího vývoje hemangiomu, event. jaké by mohlo po něm zůstat reziduum. Rozhodování o aktivní intervenci v terapeutickém přístupu k hemangiomům by mělo zabránit rozvoji život nebo funkci ohrožujících komplikací nebo již existující komplikace zvrátit.

Většina, asi 90 % IH nevyžaduje žádný aktivní přístup a IH přirozeně přejdou do fáze involuce, tzv. **aktivní neintervence**. Opakovanou fotodokumentací je možné objektivizovat tendenci ke spontánní involuci (Obr. 16), případně se včas rozhodnout o zahájení vhodné terapie,<sup>(20)</sup> jakmile se



Obr. 16 Spontánně involující hemangiom

objeví některý z prognosticky nepříznivých znaků hemangiomu. Již dávno před současně významně rozšířeným používáním propranololu v léčbě IH byly definovány klinické situace, které byly indikací k terapeutické intervenci:<sup>(7)</sup>

- život a životní funkce ohrožující lokalizace (postižení vizu, dýchacích cest, jater nebo oběhové soustavy),
- IH, které by zanechaly závažná kosmetická rezidua (jizvy nebo deformity), např. nos, rty, uši, víčka,
- plošné hemangiomy postihující obličej,
- malé, ale nepříznivě lokalizované hemangiomy, které by mohly být traumatizovány a mohly by přinést nepříznivé sekundární komplikace,
- ulcerace na povrchu IH,
- pedunkulující IH.

### HISTORICKÉ INTERVENČNÍ POSTUPY LÉČBY INFANTILNÍCH HEMANGIOMŮ

Před objevením terapeutického účinku propranololu na IH byly jediným terapeutickým prostředkem kortikoidy, dalšími možnostmi byly aplikace interferonu alfa, a pak cytostatik – vinkristinu

**Kortikoidy** byly po mnoho let nejčastějším léčebným postupem u rychle rostoucích nebo komplikace působících hemangiomů. Podávaly se buď systémově, nebo intraleziálně. Systémově podávané

kortikoidy se používaly především ve fázi rychlé proliferace a jejich dávka se obvykle pohybovala mezi 2 až 5 mg/kg/den po dobu několika měsíců s nutností pomalého vysazování, příliš rychlé vysazování vedlo často k obnovení růstu hemangiomu.<sup>(21)</sup> Doba trvání léčby představovala balancování mezi rizikem neúspěchu léčby a rozvojem závažných vedlejších efektů dlouhodobé léčby kortikoidy. Mezi nejzávažnější negativní projevy vysokých dávek kortikoidů, které jsou podávány po dlouhou dobu, patří podrážděnost, nepřírozený nárůst tělesné hmotnosti, hypertenze či gastrointestinální komplikace. Ovlivnění imunitního systému vysokými dávkami kortikoidů znemožňuje vakcinaci v průběhu podávání kortikoidů a alespoň jeden měsíc po ukončení jejich podávání.

**Interferon alfa** jako potenciální inhibitor angiogeneze se používal v situacích, kdy selhala léčba kortikoidy. Představovalo to každodenní podkožní aplikaci v dávce 1-3 mil. IU interferonu na metr čtvereční tělesného povrchu. Vedlejší projevy této léčby byly opět závažné – horečka, slabost, malátnost, někdy i se objevila i anémie, neutropenie a elevace jaterních transamináz. Závažné byly neurologické projevy (až u 20 %), z nichž nejzávažnější byla diplegie. Vzhledem k těmto rizikům byl interferon rezervován pro závažné, život ohrožující lokalizace hemangiomů (např. v oblasti ORL).<sup>(22)</sup>

Tab. 3 Přehled terapeutických postupů u infantilních hemangiomů			
Intervence	Podstata léčby	Výhody	Nevýhody
aktivní neintervence	přirozená involuce IH	není nutná žádná léčba, tzn. žádné riziko vedlejších projevů léčby	nepoužitelné u IH lokalizovaných v rizikových oblastech
laser	destrukce cév	selektivní destrukce IH	bolest, nutné opakované intervence, vyšší cena
kortikoidy	intralezionální, systémové podávání – zastavuje nebo zpomaluje růst IH	intralezionální malé léze rychle mizí, dokáže ovlivnit IH v rizikových oblastech	cushingoidní projevy
chirurgická léčba	excize léze	u lézí nereagujících na systémovou léčbu nebo odstranění rezidua, dobrý kosmetický efekt	riziko poškození přilehlých tkání a struktur
vinkristin	antiangiogenní efekt, indukce apoptózy	u lézí nereagujících na kortikoidy	neurotoxicita – obstipace, ileus, alopecie, hematotoxicita
interferon	inhibice růstu endoteliálních buněk	u lézí nereagujících na kortikoidy	flu-like syndrom, hepatotoxicita, hematotoxicita
propranolol	snížování účinku endoteliálního růstového faktoru a podpora apoptózy	rychlý efekt, redukce symptomů a zmenšení objemu léze a výhled IH	průjmy, poruchy spánku, sklony k hypoglykemiím

**Chemoterapeutika – vinkristin** byl používán zcela výjimečně u rozsáhlých na kortikoidy rezistentních hemangiomů nebo u viscerálních hemangiomů, např. hemangiomatózy jater.<sup>(23)</sup>

### SOUČASNÉ LÉČEBNÉ POSTUPY U INFANTILNÍCH HEMANGIOMŮ (TAB. 3)

Významný přelom v léčbě IH je **rok 2008**, kdy Labreze<sup>(24)</sup> publikovala v NEJM první zprávu o úspěšné léčbě IH pomocí **neselektivního beta-blokátoru propranololu**. Tento lék je znám a užíván v klinické praxi kardiologie po mnoho desetiletí. Uvedení propranololu do léčby IH bylo zcela náhodné. Čtyřměsíční kojeneček byl léčen vysokými dávkami kortikoidů pro nazální IH a pro rozvoj hypertrofické kardiomyopatie byl dítěti nasazen propranolol a neočekávaně se po jeho nasazení začal IH rychle zmenšovat a blednout. Následně byl tento léčebný pokus proveden u dalších dětí se stejně povzbudivým výsledkem. Leaut-Labreze pak publikovala svou první zprávu o po-

užití propranololu v léčbě IH u 11 dětí. Tyto výsledky inspirovaly další dermatology, pediatry, onkology k podobnému postupu a podobně povzbudivé výsledky vedly k tomu, že propranolol se velmi rychle stal lékem první volby léčby problematických IH. Podstata účinku propranololu spočívá v několika faktorech: vazokonstrikce, což se projeví rychlým vyblednutím hemangiomu, pak snížení exprese VEGF (vascular endothelial growth factor) a bFGF (basic fibroblast growth factor) a nakonec podpora apoptózy cévních buněk. Postupně se začaly vyjasňovat indikace, kontraindikace, způsob monitorace léčených kojenců, včetně pozorovaných vedlejších efektů. Do konce roku 2013 bylo publikováno na 300 prací, které referovaly o účincích propranololu na IH, z nichž několik desítek popisovalo výsledky na velkých sestavách dětí.<sup>(25)</sup>

### INDIKACE LÉČBY IH PROPRANOLOLEM

- Rozsáhlé a/nebo segmentální IH (Obr. 17)
- Hemangiomy postihující kritická místa (nos, oční víčka, boltce, rty) (Obr. 18)
- Rychle rostoucí hemangiomy
- Ulcerace na povrchu IH (Obr. 19)
- Možnost poškození životně důležitých funkcí (např. oblast dýchacích cest)
- Nebezpečí, že IH zanechá defigurující jizvu (Obr. 20)



**Obr. 17** Rozsáhlý hemangiom horní končetiny



**Obr. 18** Hemangiom špičky nosu



**Obr. 19** Ulcerace hemangiomu skrota



**Obr. 20** Hluboká ulcerace hemangiomu na krku





**Obr. 21** Smíšený hemangiom dolního rtu - iniciální stav



**Obr. 22** Smíšený hemangiom dolního rtu - týden po zahájení léčby propranololem



**Obr. 23** Smíšený hemangiom dolního rtu - stav po 3 měsících



**Obr. 24** Smíšený hemangiom dolního rtu - stav při ukončení terapie (po 6 měsících)



**Obr. 25** Hemangiom nosu - iniciální stav



**Obr. 26** Hemangiom nosu - pohled z profilu



**Obr. 27** Hemangiom nosu - stav po měsíci léčby



**Obr. 28** Hemangiom nosu - stav po 4 měsících léčby

#### ABSOLUTNÍ KONTRAINDIKACE LÉČBY IH PROPRANOLOLEM

- Kardiovaskulární choroby
- Astma

#### RELATIVNÍ KONTRAINDIKACE LÉČBY IH PROPRANOLOLEM

- Hypersenzitivita vůči propranololu v rodinné anamnéze
- Diabetes insipidus
- Chronická renální insuficience
- Cerebrovaskulární anomálie

#### VYŠETŘENÍ A MONITORACE DĚTÍ LÉČENÝCH PROPRANOLOLEM

- Kardiologické vyšetření - krevní tlak, tepová frekvence a EKG k vyloučení případných vrozených srdečních vad, event. echokardiografické vyšetření.
- U hlubokých a smíšených IH ultrazvukové vyšetření léze
- Laboratorní vyšetření - krevní obraz, jaterní enzymy, glykémie

#### ZAHÁJENÍ TERAPIE

Nejúčinnější je propranolol ve fázi proliferace, v pozdějších fázích vývoje IH se může efekt propranololu projevit, ale rychlost odpovědi i konečný výsledek jsou horší, než když se propranolol nasadí v době rych-

lého růstu. Průměrný věk při zahájení léčby se ve většině prací pohybuje mezi 6. až 7. měsícem (rozmezí 3 dny až 10 let).<sup>(26)</sup>

#### TERAPEUTICKÝ REŽIM

Kromě Velké Británie a USA nebyla v ostatních zemích k dispozici vhodná perorální forma propranololu pro jednoduché a přesné podávání u kojenců. Tato situace se řešila různě na různých pracovištích - výroba kapslí s drcenými tabletami propranololu, později magistraliter připravovaný sirup, tudíž většina postupů off-label.

Terapeutické rozmezí se pohybuje mezi 1 až 3 mg propranololu na kg tělesné hmotnosti. Většina autorů uvádí dávku 2 mg/kg rozdělenou do 2 až 3 denních dávek. Této cílové dávky je dosaženo různě rychle (2-5 dnů). Jestliže se po 4 týdnech aplikace propranololu nedostaví požadovaný efekt, je možné dávku postupně v týdenních intervalech zvyšovat o 0,5 mg/kg až do dávky 3 mg/kg, výjimečně se někdy používá až 4 mg/kg/den.

Převažující studie a hodnocení byly retrospektivní. V posledních letech byla zahájena velká randomizovaná studie, do níž je plánováno zařadit několik stovek dětí, které budou rozděleny do pěti odlišných léčebných režimů. Jedna skupina dostává jen placebo, druhá propranolol v dávce

1 mg/kg po dobu tří měsíců a pak tři měsíce placebo, třetí skupina dostává propranolol ve stejné dávce, ale šest měsíců, čtvrtá skupina je léčena dávkou 3 mg/kg tři měsíce a pak tři měsíce placebo a poslední, pátá skupina dostává 3 mg/kg po dobu šesti měsíců. Podle předběžných výsledků se jeví jako neúčinnější a přitom dobře tolerovaná léčba s propranololem v dávce 3 mg/kg/den po dobu šesti měsíců, přičemž zahájení léčby se posouvá už na stáří jednoho měsíce. Byla zahájena výroba HVLP sirupu, který bude ještě v tomto roce registrován i v České republice.

**Délka léčby** se velmi různí a primárně odvisí od klinické odpovědi. Obvyklé doporučení je, že by měla pokrýt celou dobu proliferací fáze. Ta fyziologicky trvá většinou do dovršení jednoho roku věku, proto většina autorů podává propranolol až do tohoto věku. Průměrná délka léčby se uvádí v různých zprávách 6,4 měsíců (rozmezí 1 týden až 15 měsíců).

**Odpověď na léčbu** - obecně velmi dobrá, ve většině prací 98 %, nejlepší odpověď a minimální residuum je u superficiálních hemangiomů, relativně horší odpověď a vyšší riziko nového růstu po vysazení se pozoruje u hlubokých hemangiomů v oblasti příušní žlázy (82 %) (Obr. 21-24; 25-28).



**Vedlejší a nežádoucí projevy** – poruchy spánku, akrocyanóza, hypotenze, bradykardie, hypoglykémie. Obecně většina studií uzavírá, že i když léčba IH propranololem s sebou nese v malém procentu riziko některých závažných vedlejších komplikací, tak při pečlivé monitoraci lze propranolol považovat za bezpečný při léčbě IH kojenců.

I přes relativně nízký výskyt nežádoucích vedlejších projevů při léčbě IH propranololem se objevují práce, jejichž cílem je i tyto komplikace eliminovat nebo alespoň významně snížit. První pozitivní výsledky vykazuje podávání atenololu, selektivního beta<sub>1</sub>-blokátoru, ale je to doloženo zatím malou skupinou léčených dětí.

Betablokátory se podávají také lokálně ve formě masti nebo gelu na povrch IH, toto má uplatnění u superficiálních IH menšího rozsahu nebo při kontraindikaci systémového podávání propranololu. Při tomto způsobu aplikace se efekt projevu pomaleji a délka terapie je také delší v porovnání se systémovým podáváním.<sup>(27, 28)</sup>

**Propranolol** představuje dramatické zlepšení léčby problematických IH, jeho téměř masové nasazení umožnilo stanovit dnes již poměrně jasná kritéria indikace léčby, monitorace a sledování eventuálních vedlejších projevů. Propranolol nelze použít ve všech fázích přirozeného vývoje IH, ale pokud je nasazen správně v době proliferace, je jeho efekt rychlý, velmi dobrý a trvalý.

Prohlášení: v souvislosti s tématem práce autor nespolupracuje s žádnou farmaceutickou firmou.

## Literatura

- MULLIKEN, JB., GLOWACKI, J.** Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*, 1982, 69, p. 412–422.
- ESTERLY, NB.** Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Curr Probl Pediatr*, 1996, 26, p. 3–39.
- DROLET, BA., POPE, E., JUERN, AM., et al.** Gastrointestinal bleeding in infantile hemangioma: a complication of segmental, rather than multifocal, infantile hemangiomas. *J Pediatr*, 2012, 160, p. 1021–6 e3.
- SCHWARTZ, RA., SIDOR, MI., MUSUMECI, ML., et al.** Infantile haemangiomas: a challenge in paediatric dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24, p. 631–638.
- HAGGSTROM, AN., DROLET, BA., BASELGA, E., et al.** Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*, 2006, 118, p. 882–887.
- BAULAND, CG., LUNING, TH., SMIT, JM., et al.** Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 127, p. 1643–1648.
- FRIEDEN, IJ., EICHENFIELD, LF., ESTERLY, NB., et al.** Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. J Am Acad Dermatol*, 1997, 37, p. 631–637.
- HAGGSTROM, AN., BEAUMONT, JL., LAI, JS., et al.** Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. *Arch Dermatol*, 2012, 148, p. 197–202.
- GIRARD, C., BIGORRE, M., GUILLOT, B., et al.** PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol*, 2006, 142, p. 884–888.
- STOCKMAN, A., BORALEVI, F., TAIEB, A., wet al.** SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology*, 2007, 214, p. 40–45.
- BRUCKNER, AL., FRIEDEN, IJ.** Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48, p. 477–493; quiz 94–96.
- LEAUTE-LABREZE, C., PREY, S., EZZEDINE, K.** Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25, p. 1245–1253.
- LEAUTE-LABREZE, C., PREY, S., EZZEDINE, K.** Infantile haemangioma: part II. Risks, complications and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25, p. 1254–1260.
- BOON, LM., ENJOLRAS, O., MULLIKEN, JB.** Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr*, 1996, 128, p. 329–335.
- ENJOLRAS, O., MULLIKEN, JB., BOON, LM., et al.** Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg*, 2001, 107, p. 1647–1654.
- VAN DER HORST, CM., KOSTER, PH., DE BORGIE, CA., et al.** Effect of the timing of treatment of port-wine stains with the flash-lamp-pumped pulsed-dye laser. *N Engl J Med*, 1998, 338, p. 1028–1033.
- ENJOLRAS, O., WASSEF, M., MAZOYER, E., et al.** Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have „true“ hemangiomas. *J Pediatr* 1997, 130, p. 631–640.
- WONG, SN., TAY, YK.** Tufted angioma: a report of five cases. *Pediatr Dermatol*, 2002, 19, p. 388–393.
- NAIMER, SA., COHEN, A., VARDY, D.** Pyogenic granuloma of the penile shaft following circumcision. *Pediatr Dermatol*, 2002, 19, p. 39–41.
- MAGUINNESS, SM., FRIEDEN, IJ.** Current management of infantile hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*, 2010, 29, p. 106–114.
- ZAREM, HA., EDGERTON, MT.** Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy. *Plast Reconstr Surg*, 1967, 39, p. 76–83.
- EZEKOWITZ, RA., MULLIKEN, JB., FOLKMAN, J.** Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*, 1992, 326, p. 1456–1463.
- ENJOLRAS, O., BREVIERE, GM., ROGER, G., et al.** Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr*, 2004, 11, p. 99–107.
- LEAUTE-LABREZE, C., DUMAS DE LA ROQUE, E., HUBICHE, T., et al.** Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*, 2008, 358, p. 2649–2651.
- DROLET, BA., FROMMELT, PC., CHAMLIN, SL., et al.** Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*, 2013, 131, p. 128–140.
- ZAHER, H., RASHEED, H., HEGAZY, RA., et al.** Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol*, 2011, 21, p. 558–163.
- MARQUELING, AL., OZA, V., FRIEDEN, IJ., et al.** Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30, p. 182–191.
- SCHUPP, CJ., KLEBER, JB., GUNTHER, P., et al.** Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr Dermatol*, 2011, 28, p. 640–644.

MUDr. Josef Malíš

e-mail: Josef.Malis@fnmotol.cz

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole, Klinika dětské hematologie a onkologie



# Toxická epidermální nekrolýza a Stevensův-Johnsonův syndrom: současné poznatky

Březinová E.

Jedličková H., Thon V.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 1, s. 15-19

## SOUHRN

Toxická epidermální nekrolýza a Stevensův-Johnsonův syndrom patří k nejzávažnějším nežádoucím reakcím postihujícím kůži a sliznice. Mají nízkou incidenci a vysokou mortalitu. Ve většině případů bývají vyvolány léky. Jsou charakterizovány masivní apoptózou keratinocytů, klinicky se projeví zarudnutím kůže a sliznic, tvorbou puchýřů, odlučováním epidermis. Terapeutický postup spočívá v urychleném stanovení diagnózy, určení a vysazení vyvolávajícího léčiva, v podporné, ev. specifické imunomodulační léčbě. Přes 50 % pacientů, kteří přežili toxickou epidermální nekrolýzu, však trpí pozdními následky onemocnění (jizvami, strikturami).

## KLÍČOVÁ SLOVA

**toxická epidermální nekrolýza • Stevensův-Johnsonův syndrom • intravenózní imunoglobuliny • apoptóza • závažné nežádoucí účinky léčiv**

## SUMMARY

*Brezinova E., Jedličkova H., Thon V. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: current knowledge*

Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS) are among the most severe adverse cutaneous and mucosal reactions with low incidence and high morbidity and mortality, usually induced by drugs. They are characterized by massive apoptosis of keratinocytes, clinically manifesting as erythema of the skin and mucous membranes, blisters and

epidermal detachment. The therapeutic procedure requires rapidly established diagnosis, identification and interruption of the culprit drug, supportive care and eventually immunomodulating therapy. More than 50 % of patients surviving TEN suffer from long-term sequelae of the disease (e. g. scarring and strictures).

## KEY WORDS

**toxic epidermal necrolysis • Stevens-Johnson syndrome • intravenous immunoglobulin • apoptosis • severe adverse drug reactions**

Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) patří k nejzávažnějším formám nežádoucích reakcí postihujících kůži (SCAR – severe cutaneous adverse reactions). Mají nízkou incidenci, avšak vysokou mortalitu.

V roce 1922 popsali američtí lékaři Stevens a Johnson u dvou malých chlapců mukokutánní syndrom, charakterizovaný těžkou purulentní konjunktivitidou, stomatitidou s nekrotizací a multifornními projevy na kůži. Syndrom byl po nich pojmenován, v současnosti je považován za nežádoucí účinek léčiv a odděluje se od erythema exsudativum multiforme major, u kterého je etiologie typicky parainfekční. TEN neboli Lyellův syndrom byl poprvé popsán skotským dermatologem Alanem Lyellem v roce 1956 jako erupce připomínající popáleniny.

## KLINICKÝ OBRAZ, KLASIFIKACE

SJS a TEN jsou zpočátku charakterizovány zarudnutím kůže, červenými až purpurovými makulami různého tvaru a veli-

kosti, s tendencí ke splývání. Postupně dochází k nekróze epidermis, která se odlučuje od dermis, nabývá charakteristického šedavého odstínu a nově vzniklý prostor se plní tkáňovým mokem. Tvoří se puchýře a buly na trupu i končetinách především proximálně, na dlaních a na ploskách. Bolestivé, krvácející eroze na sliznicích vedou k zánětlivým změnám (stomatitidě, balanitidě, kolpitudě, závažné konjunktivitidě, blefaritidě). Kůže je velmi křehká, charakteru cigaretového papíru, sebemenší trauma strhne nekrotickou epidermis a obnaží snadno krvácející dermis. Celý proces trvá řádově hodiny (při perakutním průběhu) až několik dní. Prvními projevy onemocnění mohou být horečka a únava, tyto příznaky také následně doprovází kožní a slizniční postižení.

Definice onemocnění vychází z klasifikace založené na obrazu jednotlivých morf a jejich rozsahu vzhledem k procentu postižení tělesného povrchu (BSA – body surface area).<sup>(1)</sup> Toxická epidermální nekrolýza odpovídá postižení kůže (resp. odloučení epidermis) na více než 30 % BSA, Stevensovu-Johnsonovu syndromu méně než 10 % BSA. V případě nekrotického postižení epidermis v 10-30 % BSA hovoříme o překryvném syndromu SJS/TEN (Obr. 1, 2). U SJS a TEN je patrný pozitivní Nikolského fenomén. Tlakem prstu do strany je možno vyvolat odloučení epidermis na zdánlivě nepostížené kůži – přímý Nikolského fenomén – či rozšířit již existující puchýř – nepřímý Nikolského fenomén (Obr. 3). Nejedná se však o znak specifický pouze pro SJS či TEN. Plochou postižení (< 2 % BSA), charakterem morf (typické multifornní projevy), prognózou a často i vyvolávajícím faktorem (infekce)





**Obr. 1 SJS – oblast penisu**  
archív I. dermatovenerologické kliniky FNUSA



**Obr. 2 TEN po Biseptolu**  
archív I. dermatovenerologické kliniky FNUSA



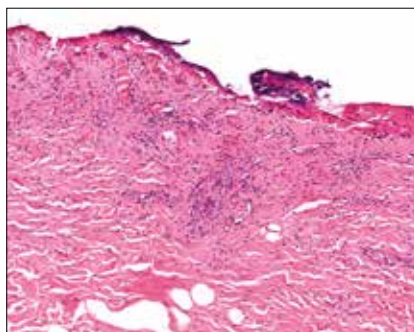
**Obr. 3 Pozitivní Nikolského fenomén**  
archív I. dermatovenerologické kliniky FNUSA

se od TEN a SJS liší erythema exsudativum multiforme (EEM).<sup>(2, 3)</sup>

## HISTOPATOLOGIE, DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Z hlediska histopatologie je pro TEN a SJS charakteristická masivní nekróza keratinocytů, resp. nekróza epidermis v celé své šířce. Vakuolizace vede k tvorbě subepidermálních puchýřů, které jsou patrné na úrovni bazální membrány. V horní dermis nacházíme superficiální, často perivaskulární, lymfocytární infiltráty, přítomnost eozinofilů je různá. Velmi záleží na místě odběru vzorku a stadiu onemocnění. Pojem epidermální nekrolýza poprvé užil Lyell k označení nekrózy a odloučení epidermis. Rovněž popsal pouze mírný zánětlivý infiltrát v dermis, který kontrastuje s těžkým postižením epidermis (tzv. „dermal silence“).<sup>(4)</sup> Fenomén nekrolýzy vyplývá z masivní apoptózy epidermálních buněk spolu s degradací adhezivních molekul mezi buňkami bazální vrstvy a bazální membránou epidermis. Odumírání keratinocytů je častým jevem u mnoha zánětlivých dermatóz (např. sluneční erytém či ekzém). Pro SJS/TEN je však typický náhlý vznik, diseminace projevů na velké plochy a v celé tloušťce epidermis, spolu s mírným zánětlivým infiltrátem. Někdy se hovoří o tzv. kolektivní sebevraždě epidermálních buněk.<sup>(5)</sup> (Obr. 4)

Diferenciálnědiagnosticky odlišujeme různé makulopapulózní exantémy indukované léky či virovými infekcemi. Ve fázi puchýřů a odlučování epidermis provádíme Tzanckův test a histologické vyšetření k ověření úrovně tvorby puchýřů. Odlišujeme stafylokokový syndrom opárené kůže, generalizovaný bulózní fixní polékový exantém, bulózní fototoxickou reakci a v neposlední řadě autoimunitní puchýřnaté choroby jako pemfigus



**Obr. 4 Histologie TEN (hematoxylin-eosin, zvětš. 40krát)**  
laskavě zapůjčeno z [www.atlases.muni.cz](http://www.atlases.muni.cz), foto dr. Feit

vulgaris a bulózní pemfigoid. Masivní odlučování kůže v čárech u erythrodermií a exfoliativních dermatitid může také klinicky napodobovat SJS či TEN (např. akutní generalizovaná exantematózní pustulóza).<sup>(2, 3)</sup>

## EPIDEMIOLOGIE, ETIOLOGIE

SJS a TEN jsou vzácná onemocnění, incidence u TEN je asi 1 : 1 000 000, u SJS 1 : 100 000.<sup>(6)</sup> Z dosud nevysvětlených důvodů bývají častěji postiženy ženy v poměru muži : ženy 1 : 1,5.<sup>(2)</sup> Mortalita u TEN se pohybuje mezi 25–50 %, u SJS mezi 1–5 %.<sup>(7)</sup> V etiologii TEN a SJS se nejčastěji uplatňují léčiva (asi 75 % případů), v některých případech se zvažuje podíl virové infekce (*Herpes simplex*) či infekce *Mycoplasma pneumoniae*. Etiologie se u těchto onemocnění těžko prokazuje. Nelze spolehlivě určit, zda oronazální postižení sliznic, teplota a konjunktivitida jsou již projevem nastupující reakce hypersenzitivity, či příznakem právě probíhajícího infekčního onemocnění. Navíc k léčbě těchto symptomů bývají podávána různá analgetika a antipyretika, tedy potenciální spouštěče nežádoucích reakcí. Orální expoziční test není možné u takto závažných diagnóz z bezpečnostních důvodů provádět. „Patch“ testy velmi často vykazují negativní či falešně negativní výsledky a k diagnostice akutně probíhajícího onemocnění nepřispějí.<sup>(8, 3)</sup> Diagnostika těchto onemocnění spočívá ve zhodnocení anamnézy, klinického a histologického obrazu. Na základě klinických studií byla určena tzv. riziková léčiva, po kterých byl zaznamenán vyšší výskyt těchto závažných reakcí. K nejrizikovějším patří antiepileptika karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital, fenytoin; antiinfekční sulfonamidy (zejm. kotrimoxazol), sulfasalazin, oxikamová nesteroidní antiflogistika, nevirapin a alopurinol. K léčivům se středním rizikem náleží chinolony, cefalosporiny, makrolidy, tetracykliny, nesteroidní antiflogistika typu diklofenaku. Cenná data poskytly dvě velké studie případů a kontrol prováděné v Evropě během posledních 20 let, studie SCAR probíhající v letech 1989–1995 a EuroSCAR v letech 1997–2001. Recentní průzkum TEN u dětí odhalil obdobná rizika jako u dospělých a také zvýšenou vnímavost k acetaminofenu (paracetamolu).<sup>(8)</sup> Hodnocení rizikivosti paracetamolu je však problematické, neboť patří k široce užívaným léčivům, je často užíván v kombinaci s jinými léky, může být použit k tlumení prodromálních příznaků již nastupující hypersenzitivní reakce.



Latence od užití léčiva do vývoje onemocnění se liší případ od případu, k rozvoji onemocnění může dojít již po prvním podání léčiva bez předchozí senzibilizace, nebo naopak až po několikaletém užívání. Statisticky bylo zhodnoceno, že přes 90 % případů SJS/TEN vzniká v prvních 63 dnech užívání léku. V praxi se jeví nejpodezřelější léčiva, u nichž se reakce rozvinula mezi 4. a 28. dnem užívání. Naopak k léčivům, u nichž nebylo prokázáno zvýšené riziko takto závažných nežádoucích reakcí, patří betablokatory, ACE-inhibitory, blokátory kalciových kanálů, thiazidová diuretika, antidiabetika na bázi sulfonylurey, inzulin, nesteroidní antiflogistika typu ibuprofenu.<sup>(3, 10)</sup>

## PATOGENEZE

SJS a TEN vznikají mechanismem opožděného typu kožních imunitních reakcí, v nichž u SJS/TEN hraje hlavní roli aktivace cytotoxických T-lymfocytů a přirozených zabíječů (natural killer cells, NK buněk). Specifické receptory T-lymfocytů (TCR) rozpoznávají léčivo prezentované na HLA molekulách, což vede k aktivaci cytotoxických T-lymfocytů a následné expresi cytotoxických signálů. Nedávné farmakogenomické studie prokázaly genetickou predispozici k reakcím typu SJS/TEN. HLA asociace lékově indukovaných SJS/TEN se však liší u různých populací. Genetická asociace SJS/TEN je komplexní, výsledek reakce závisí jak na druhu léčiva, tak na etnicitě postiženého jedince. Genetické polymorfismy a rozdílnost HLA alel v různých populacích způsobují rozdílnou schopnost léčiva či jeho metabolitu aktivovat specifickou, T-lymfocytů zprostředkovanou imunologickou odpověď. Jednoznačná genetická souvislost byla prokázána např. u karbamazepinem indukované TEN u obyvatel jihovýchodní Asie.<sup>(11)</sup> Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) již dokonce vydal doporučení pro genetický screening u pacientů před plánovaným nasazením karbamazepinu. Sleduje se „rizikový“ genotyp HLA-B\*1502, který se častěji vyskytuje právě u populací pocházejících z jihovýchodu Asie.<sup>(12)</sup> V poslední době byla prokázána také genetická predispozice k reakcím typu SJS/TEN u fenytoinu, alopurinolu, sulfametoxazolu, lamotriginu a oxikamových nesteroidních antiflogistik.<sup>(13)</sup>

Mezi hlavní cytotoxické signály uplatňující se v patogenezi apoptózy keratinocytů u SJS a TEN patří interakce receptoru Fas (FasR) s Fas ligandem (FasL), apoptóza zprostředkovaná systémem perforin/granzym B, a především cytolitický pro-

tein granulyzin. Granulyzin je označován jako marker buněčně zprostředkované imunity, je secernován cytotoxickými T-lymfocyty a NK buňkami a jeho exprese rapidně vzrůstá po aktivaci těchto buněk. Ve zvýšené míře byl granulyzin detekován v tekutině z puchýřů u pacientů s TEN a jeho koncentrace korelovala s klinickou závažností stavu. Granulyzin má přímý cytotoxický efekt na keratinocyty, slouží jako chemoatraktant pro T-lymfocyty, monocyty a jiné zánětlivé buňky. Zdá se, že by sérová hladina granulyzinu mohla sloužit jako marker predikující prognózu, monitorující progresi onemocnění, vyhodnocující terapeutickou odpověď. V kožních lézích charakteru SJS a TEN je také zvýšena exprese celé řady, většinou prozánětlivých, cytokinů a chemokinů (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, CCR3, CXCR3, CXCR4 a CCR10).<sup>(2, 11)</sup> V poslední době je také zkoumán vliv reaktivních kyslíkových radikálů (reactive oxygen species, ROS), které vznikají v organismu při detoxikaci různých elektrofilních xenobiotik (tedy i léčiv). ROS způsobují intracelulární poškození, které následně spouští rané proapoptotické děje.<sup>(13)</sup> Pokroky v objasňování patogeneze SJS a TEN otevírají cestu k dalším možnostem prevence a léčby těchto závažných stavů.<sup>(2, 14)</sup>

## LÉČBA

Hlavním krokem v terapii SJS/TEN je vysazení všech léků podezřelých z vyvolání nežádoucí reakce. Pro léčbu SJS/TEN dosud neexistuje jednoznačné doporučení. U pacientů s velkým procentem postižení tělesného povrchu je základem léčba symptomatická a podpůrná, podobná péči o pacienty s popáleninami, včetně snahy o zachování sterilního prostředí. Léčba by měla probíhat na jednotkách intenzivní péče či popáleninových centrech, aby se co možná nejvíce zabránilo pozdním komplikacím, jakými mohou být striktury na sliznicích a postižení očí, v krajním případě vedoucí až ke slepotě.

Puchýře je lépe nepíchnout. Pokud hrozí prasknutí, je možno puchýř propíchnout, kryptbu však ponecháváme na místě. Na eroze aplikujeme dezinfekční obklady (chlorhexidin, octenisept) a neadhezivní sterilní krytí. Vyhněme se příliš častým převazům ranných ploch, neboť se tím zpomaluje reepitelizační fáze. „Vlhké hojení“ a sedací koupele se osvědčují v prevenci jizvení a striktur v oblasti genitálu. Nezapomínáme na dezinfekční výplachy dutiny ústní, na eroze a hemoragické krusty na rtech je vhodný např. dexpanthenol.

U popálených pacientů často používaný sulfadiazin stříbra není v případě TEN doporučován kvůli obsahu sulfonamidové komponenty. Rovněž agresivnější postupy jako debridement nekrotických úseků a aplikace kožních štěpů se nejeví jako účelné. V případě postižení očí je nutné pravidelné sledování oftalmologem, neboť zanedbání této péče může mít pro pacienta do budoucna závažné následky. V oftalmologii jsou nejčastěji používané topické kortikoidy, antibiotika a lubrikancia.<sup>(15, 16)</sup> Do celkové podpůrné terapie počítáme optimální teplotu prostředí, která má být u pacientů s velkým procentem postižení cca 30–32 °C, antidekubitální matrace, náhradu tekutin roztoky elektrolytů (0,7 ml/kg/% postižené plochy) a albuminu (5% lidský albumin, 1 ml/kg/% postižené plochy těla), výživu nazogastrickou sondou (až 4000 kalorií denně), monitoraci stavu, prevenci infekcí a stresového vředu, případně jejich léčbu, sedací a léčbu bolesti. Ve srovnání s popáleninami jsou ztráty tekutin a energetická potřeba u pacientů s TEN menší, přesto je však nelze v žádném případě zanedbávat.<sup>(7)</sup> Z důvodu nebezpečí infekce volíme minimální počet invazivních vstupů. Do podpůrné léčby lze zařadit péči psychologickou jak pro postižené jedince, tak osoby blízké.<sup>(3)</sup>

Imunomodulační léčba je spíše doplňkem léčby podpůrné. Základním cílem je přímé či nepřímé ovlivnění TNF-alfa nebo interakce s vazbou Fas-L na Fas-R nebo snížení počtu Fas-R či inaktivace Fas-L před vazbou na specifický receptor.

Nejčastěji je diskutovaná léčba glukokortikosteroidy a intravenózními imunoglobuliny (IVIG). Nevýhodou použití kortikosteroidů je zvýšené riziko infekcí, maskování septikémie, opožděná reepitelizace, prodloužená doba hospitalizace a v některých případech vyšší mortalita. V případě kortikosteroidů je doporučována spíše krátkodobá pulsní léčba v akutním stadiu SJS/TEN.<sup>(17)</sup>

Popsána byla řada úspěchů s použitím IVIG. Mechanismus účinku IVIG bývá vysvětlován blokadou Fas mediované apoptózy, vedoucí k masivní nekróze keratinocytů. Na povrchu keratinocytů jsou exprimovány Fas receptory, v případě reakce SJS/TEN produkují cytotoxické T-lymfocyty a NK buňky i samotné keratinocyty ve zvýšené míře Fas ligandy. Po navázání FasL na FasR je spuštěna kaskáda dějů vedoucí k apoptóze buňky. IVIG tuto reakci mohou blokovat vazbou na FasR, tedy znemožnit přímou interakci FasR-FasL.<sup>(13)</sup> Podrobnosti mechanismu účinku IVIG jsou však stále kontroverzní. IVIG je biologický preparát. Imunoglobuliny se





získávají z plazmy cca tři až deseti tisíc dárčů, obsahují protilátky proti receptoru Fas (CD95), které mohou mít jak agonistické, tak antagonistické působení, tj. zjednodušeně řečeno mohou apoptózu inhibovat či stimulovat. Výsledný efekt určitého preparátu IVIG tedy závisí do určité míry na poměru těchto protilátek, shodné působení by tudíž bylo možné čekat pouze u imunoglobulinů stejné šarže.<sup>(7)</sup> Dosud není zcela známo, jak velký je klinický význam různé anti-Fas aktivity preparátů IVIG v léčbě SJS/TEN. Léčebný efekt IVIG totiž nespočívá pouze v inhibici Fas mediované signalizační dráhy apoptózy keratinocytů, ale také v imunomodulační aktivitě imunoglobulinů, v protinfečním působení a náhradě ztracených tekutin a proteinů. Ve zvířecích modelech použití pouze samotných anti-Fas monoklonálních protilátek nemělo protektivní účinek.<sup>(18)</sup> Výsledný efekt terapie IVIG závisí také na individuální regulaci cytokinového prostředí, T-regulačních lymfocytů (Treg), stavu aktivace buňky, závažnosti a fázi onemocnění.<sup>(19)</sup> IVIG interagují s membránovými receptory (FcγR) leukocytů pomocí svých Fc částí. Tato interakce může spouštět celou řadu imunologických pochodů. Je zřejmé, že Fc receptory mohou ovlivňovat odpověď buněk imunitního systému vůči exogenně podaným IVIG. Bylo prokázáno, že genotyp FcγR receptorů a jejich exprese náleží k faktorům ovlivňujícím klinický průběh různých chorob.<sup>(20, 21)</sup> Dle Evropského dermatologického fóra by léčba IVIG měla být zahájena co nejdříve, doporučovány jsou vysoké dávky, celkově 3 g/kg aplikované v bolusech během tří až pěti dnů. IVIG mají být podávány v monoterapii současně s podpůrnou léčbou, neboť konkomitantní léčba kortikosteroidy či jinými imunosupresivy je stále kontroverzní. I terapie IVIG má však svoje úskalí, např. riziko hyperviskózních syndromů, aseptické meningitidy či anafylaktoidní reakce.<sup>(22, 23, 24)</sup>

Popsány byly také úspěšné případy s použitím plazmaferézy, hyperbarické oxygenoterapie, cyklosporinu (3–4 mg/kg/d), cyklofosfamidu (100–300 mg/d), N-acetylcysteinu (2 g/6 h), anti-TNF-alfa (infliximabu), pentoxifylinu. Výsledky jsou však limitované a tuto léčbu nelze všeobecně doporučit. Studie s použitím thalidomidu, účinného inhibitoru TNF-alfa, dokonce odhalila zvýšenou mortalitu u pacientů s TEN, u kterých bylo toto léčivo použito. Problémem nadále zůstává zhodnocení a srovnání účinků jednotlivých léčebných modalit, publikované práce jsou často omezeny na jednotlivé kazuistiky. V tomto směru jsou potřebné další kontrolované

studie s dostatečným množstvím pacientů, které by mohly poskytnout objektivní data. Vzhledem k tomu, že SJS a TEN patří mezi vzácná onemocnění, nebude jednoduché tyto údaje získat.<sup>(2, 3, 13, 25)</sup>

Prevenici vzniku SJS/TEN, kterou by bylo stažení „rizikových“ léčiv z trhu, není možné dodržet, z celkového pohledu by tento přístup ani nebyl účelný. Navíc určení činitele způsobujícího závažnou reakci nemusí být zrovna jednoduché. Zatímco antiepileptika a alopurinol bývají často dobře tolerovány několik týdnů, u antibiotik a sulfonamidů bývá nástup nežádoucí reakce mnohem rychlejší.

Z praktického hlediska je nejdůležitější tento závažný stav rozpoznat, diferenciatnědiagnosticky na možnost SJS/TEN myslet a co nejdříve stanovit individuální terapeutický plán. V každém případě je doporučován multidisciplinární přístup.

### KOMPLIKACE A PROGNÓZA

K akutním komplikacím v případě SJS/TEN patří transdermální ztráta tekutin vedoucí k hypovolémii, iontové dysbalanci a katabolismu, obrovské riziko představují infekce, které jsou nejčastější příčinou úmrtí. Kombinace septikémie a hypovolémie zvyšuje riziko šoku a multiorgánového selhání. Postižení epitelu dýchacích cest, které bývá až u 20 % pacientů s TEN a vyžaduje umělou plicní ventilaci, rovněž významně zvyšuje riziko smrti. K vyhodnocení prognózy pacienta s TEN se užívá skórovací systém SCORTEN (Severity of Illness score for toxic epidermal necrosis). V rámci tohoto skóre je hodnocen věk ( $\geq 40$  let), procento postižení tělesného povrchu (10 % a více), přítomnost malignity, tachykardie ( $\geq 120$ /min), sérová hladina močoviny ( $\geq 10$  mmol/l), glukózy ( $\geq 14$  mmol/l), bikarbonátu ( $< 20$  mmol/l). Za každou pozitivní odpověď se počítá jeden bod, výsledné skóre nabývá hodnot od 0 do 7. Čím vyšší je skóre, tím horší je prognóza. Při skóre 0 či 1 je predikce úmrtí 3 %, při skóre 5 a více přes 90 %. SCORTEN se vztahuje na prognózu *quoad vitam*, nebere však v úvahu pozdní komplikace onemocnění.<sup>(7, 26)</sup>

Pokud není postižena horní dermis traumatem či infekcí, hojí se projevy SJS/TEN bez jizvení, patrně bývají pouze přechodné hyper- či hypopigmentace. Fázi hojení často doprovází pruritus, hyperhidróza, suchost kůže, v některých případech přechodná ztráta vlasů a poškozování nehtů (onycholýza, onychodystrofie). Velké nepříjemnosti mohou způsobit pozánětlivé komplikace na sliznicích, jako např. ztráta papil na jazyku, synechie a ztráta chuti, striktu-

ry jícnu, uretry a konečníku, vaginální adheze, suchost sliznic obecně, pruritus a krvácení ze sliznic genitálu, které se může rozvinout u žen postižených SJS/TEN. K nejzávažnějším patří postižení očí, které může vyústit v syndrom suchého oka, chronický zánět, entropium, fibrózu, trichiázu a symblefaron, rohovkový vřed, zhoršený visus, v krajním případě až ve slepotu.<sup>(3, 10)</sup> Závěrem lze říci, že SJS a TEN jsou velmi komplexní onemocnění, správným postupem v léčbě můžeme nejen odvrátit bezprostřední nebezpečí smrti, ale zabráněním vzniku pozdních komplikací ovlivnit i celkovou kvalitu života.

### ZÁVĚR

Toxická epidermální nekrolýza a Stevens-Johnsonův syndrom jsou sice vzácná, ale velmi závažná onemocnění ohrožující pacienta na životě. Nejčastějšími příčinami těchto závažných stavů jsou různé léky. Jedná se o reakce idiosynkratické, tedy potencionálně ohrožující každého jedince užívajícího alespoň jeden léčivý přípravek. Na základě studií byla sice vytipována léčiva, u nichž je pravděpodobnost vyvolání SJS či TEN vyšší, ovšem prevence, tj. stažení tzv. rizikových léčiv z trhu, však z praktického hlediska není možné, ba ani účelné. Na základě znalostí o genetické predispozici k reakcím typu SJS a TEN by mohly do budoucna vznikat genetické databáze umožňující předepisovat pacientovi „léčivo s minimálním rizikem“.

Z uvedeného je zřejmé, že nejdůležitější je tento závažný stav co nejdříve rozpoznat, léčbu zahájit okamžitě a maximalizací péče bránit rozvoji pozdních komplikací.

Prohlášení: v souvislosti s tématem práce autoři nepodporují žádnou farmaceutickou firmou.

### Literatura

1. BASTUJI-GARIN, S., RZANY, S., STERN, RS. *Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme*. Arch Dermatol, 1993, 129, p. 92–96.
2. FRENCH, LE. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: Our current understanding*. Allerg Inter, 2006, 55, p. 9–16.
3. MOCKENHAUPT, M. *The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and epidermal necrolysis*. Expert Rev Clin Immunol, 2011, 7, p. 803–815.
4. LYEEL, A. *Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin*. Br J Dermatol, 1956, 68, p. 355–361.





- 5. ALLANORE, L., ROUJEAU, JC.** *Clinic and Pathogenesis of Severe Bullous Skin Reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis.* In PICHLER, WJ. *Drug Hypersensitivity.* Basel : Karger, 2007, p. 267–277.
- 6. PICHLER, JW.** *Drug Hypersensitivity.* In RICH, R. *Clinical Immunology. Principles and Practice.* 3rd ed, China : Mosby Elsevier, 2009, p. 709–724.
- 7. CHAVE, TA., MORTIMER, NJ., SLADDEN, MJ., HALL, AP., HUTCHINSON, PE.** *Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions.* *Br J Dermatol*, 2005, 153, p. 41–253.
- 8. HARR, T., FRENCH, LE.** *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome.* *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5(39). <http://www.ijrd.com/content/5/1/39>.
- 9. LEVI, N., BASTUJI-GARIN, S., MOCKENHAUPT, M., ROUJEAU, JC.** *Medications as risk factors of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis.* *Pediatrics*, 2009, 123, e297–304.
- 10. MOCKENHAUPT, M.** *Severe cutaneous drug reactions.* In BURGDORF, WHC., PLEWIG, G., WOLFF, HH. *Braun-Falco's Dermatology* (3rd ed.). Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2008, p. 473–483.
- 11. CHUNG, W., HUNG, S.** *Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis.* *J Dermatol Science*, 2012, 66, p. 190–196.
- 12. United States Food and Drug Administration.** *Information for Healthcare Professionals: Dangerous or Even Fatal Skin Reactions – Carbamazepin.* 2011. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm#>
- 13. DOWNEY, A., JACKSON, C., et al.** *Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management.* *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66, p. 995–1003.
- 14. LONJOU, C., THOMAS, L., BOROT, N., et al.** *A marker for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: ethnicity matters.* *Pharmacogenomics J*, 2006, 6, p. 265–268.
- 15. CHANG, YS., HUANG, FCH., TSENG, SH., et al.** *Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis: Acute Ocular Manifestations, Causes, and Management.* *Cornea*, 2007, 26, p. 123–129.
- 16. CHIE, S., MAYUMI, U., NORIKO, K., et al.** *Diagnosis and Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis With Ocular Complications: Management and Treatment.* *Ophthalmology*, 2009, 116, p. 685–690.
- 17. ARAKI, Y., SOTOZONO, C., INATOMI, T.** *Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset.* *Am Ophthalmol*, 2009, 147, p. 1004–1011.
- 18. AZUKIZAWA, H., KOSAKA, H., SANO, S., et al.** *Induction of T-cell-mediated skin disease specific for antigen transgenically expressed in keratinocytes.* *Eur J Immunol*, 2003, 33, p. 1879–1888.
- 19. GUNTEN, S., SIMON, HU.** *Cell Death Modulation by Intravenous Immunglobulin.* *J Clin Immunol*, 2010, 30, p. 24–30.
- 20. KIMBERLEY, RP., SALMON, JE., EDGBERG, JC.** *Receptors for immunoglobulin G. Molecular diversity and implications for disease.* *Arthrit Rheum*, 1995, 38, p. 306–314.
- 21. THON, V., VLKOVÁ, M., FREIBERGER, T., et al.** *The expression of Fc gamma receptors on leukocytes and clinical course of common variable immunodeficiency (CVID).* *Scripta Medica*, 2005, 78, p. 315–322.
- 22. ENK, A., European Dermatology Forum.** *Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology.* *Eur J Dermatol*, 2009, 19, p. 90–98. doi:10.1684/ejd.2008.0580.
- 23. FAYE, O., ROUJEAU, JC.** *Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). Clinical experience to date.* *Drugs*, 2005, 65, p. 2085–2090.
- 24. HORN, J., THON, V., BARTONKOVA, D., et al.** *Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy.* *Clin Immunol*, 2007, 122, p. 156–162.
- 25. LISSIA, M., MULAS, P., BULLA, A., RUBINO, C.** *Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease).* *Burns*, 2010, 36, p. 152–163.
- 26. BASTUJI-GARIN, S., FOUCHARD, N., BERTOCCHI, M., ROUJEAU, JC., REVUZ, J., WOLKENSTEIN, P.** *SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis.* *J Invest Dermatol*, 2000, 115, p. 149–153.

<sup>1</sup>MUDr. Eva Březinová, <sup>1</sup>doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., <sup>2</sup>doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.  
e-mail: [brezino.eva@post.cz](mailto:brezino.eva@post.cz)

<sup>1</sup>Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny, I. dermatovenerologická klinika

<sup>2</sup>Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Ústav klinické imunologie a alergologie

# Syndromy s nádory

Vojáčková N.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 1, s. 20–23

## SOUHRN

Kožní nádory se vyskytují samostatně, typicky ve středním a vyšším věku, nebo jako součást genodermatóz s nádorovou predispozicí, kdy se kožní nádory objevují v mladším věku nebo dokonce u dětí. Různé geny a signální cesty hrají důležitou roli ve vzniku a vývoji těchto nádorů. Jedná se o vzácné syndromy, ale jejich znalost a znalost příznaků je důležitá v diferenciální diagnostice a pro včasné zahájení léčby.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**dědičné kožní nádory • genodermatózy • bazocelulární karcinom • spinocelulární karcinom • maligní melanom**

## SUMMARY

*Vojackova, N. Syndromes associated with skin cancer*

Skin tumours occur either on their own, typically around 40 and later, or as a part of genodermatoses with tumour predispositions, where skin tumours appear in younger age or even in children. Various genes and signal pathways play important roles in occurrence and development of these tumours. These are rare syndromes, but it is important to know them and their symptoms, in order to properly perform differential diagnostics and to commence treatment as early as possible.

## KEY WORDS

**hereditary skin tumours • genodermatoses • basocellular carcinoma • spinocellular carcinoma**

## ÚVOD

Obecně stojí za podstatou vzniku a rozvoje nádorového onemocnění série genetických změn genomové DNA v cílových buňkách. Ve většině případů dochází k těmto mutacím v průběhu života jedince, u přibližně 5–10 % pacientů se můžeme setkat s přítomností familiárního přenosu mutace zodpovědné za zvýšenou náchylnost ke vzniku určitého

nádorového onemocnění. Problematika dědičných nádorů je komplikovaná a vysoce specializovaná, většinou se jedná o vzácná, závažná onemocnění, která vyžadují komplexní přístup na specializovaných pracovištích. Velmi důležitá je prenatální diagnostika. Dědičné kožní nádory představují heterogenní skupinu chorob, spojených s brzkým vznikem melanomů, bazocelulárních a spinocelulárních karcinomů. Znalost příznaků jednotlivých syndromů je důležitá pro včasnou diagnózu.

Bazocelulární karcinom (Obr. 1) je nejčastější lidský nádor, vyskytuje se zpravidla po padesátém roce věku v solární lokalizaci. Spinocelulární karcinom (Obr. 2) je druhý nejčastější kožní nádor, také typický pro střední a vyšší věk. Specifické rizikové faktory pro jejich vznik jsou: fototyp I a II, radioterapie, imunoprese, jeden nebo více karcinomů v anamnéze, virové infekce (HPV) a vyšší socioekonomický statut.<sup>(1)</sup> Pokud tyto rizikové faktory chybí a karcinom se objeví v dětství, je to varovný signál, a je potřeba potvrdit nebo vyloučit některý ze syndromů s nádory. Maligní melanom (Obr. 3) je vzácný a vzácně se vyskytuje jako součást genetických syndromů.

## GORLINŮV SYNDROM (GORLIN-GOLZ SYNDROM, BASAL CELL NEVUS SYNDROME)

Syndrom byl poprvé popsán Gorlinem a Golzem v roce 1960 jako vícečetné névoidní bazocelulární karcinomy, čelistní cysty a malformace žebber. Pro syndrom jsou charakteristické dva základní znaky: vývojové abnormality a vícečetné nádory. Dědičnost je autosomálně dominantní (AD). Odhadovaná prevalence je v literatuře uváděna v širokém rozmezí 1/56 000–164 000 případů (u pacientů s bazocelulárními karcinomy 1/200), muži a ženy jsou postiženi stejnou měrou. Rodinná anamnéza bývá pozitivní, ve 20–30 % případů se jedná o sporadickou mutaci.<sup>(1)</sup> Molekulární podklad syndromu a role Hedgehog signální dráhy byly objasněny v poslední době. Jedná se o mutaci PTCH genu, který je lokalizován na chromosomu 9q22-31. PTCH1 je tumor supresorový gen, jehož produktem je transmembránový protein z rodiny Patched, který inhibuje expresi genů kódujících signální proteiny patřící do rodiny TGF-beta a Wnt.<sup>(6)</sup> Neoplastické změny vznikají v důsledku inaktivace obou alel genu, zatímco vývojové a skeletální



**Obr. 1** Bazocelulární karcinom



**Obr. 2** Spinocelulární karcinom



**Obr. 3** Maligní melanom

abnormality jsou způsobeny zřejmě spíše v důsledku haploinsuficience *PTCH1*.

Diagnóza se stanovuje klinicky na podkladě přítomnosti velkých a malých kritérií. Potvrdit ji můžeme molekulárněgenetickým testováním a je možná i prenatalní diagnostika.

Onemocnění se může projevit prenatalně vývojovými malformacemi, velkým obvodem hlavy a srdečními fibromy. Častěji se projeví postnatálně vysokým vzrůstem, velkou hlavou s prominujícím čelem, širokým kořenem nosu, hypertelorismem, zvětšenými čelistmi. Dalšími znaky jsou dlouhé prsty se zkráceným 4. metakarpem, rozštěpy rtu nebo patra, oční abnormality, skeletární malformace žeber a páteře, přemostění sella turcica, hydrocefalus, mentální subnormalita. Téměř u všech pacientů se v průběhu života objeví kožní nádory bez ohledu na

expozici slunečnímu záření a u 10 % se vyskytnou nádory zadní jámy lebeční. U 24 % žen se objeví ovariální fibromy, u 2 % pacientů srdeční fibromy a u 90 % pacientů čelistní cysty. Ke stanovení diagnózy slouží velká a malá kritéria.

**Velká kritéria:** časný výskyt (< 30 let) vícečetných (> 5) bazocelulárních karcinomů, odontogenní keratocysty, palmoplantární jamky (> 3), ektopická kalcifikace, lamelární nebo časná kalcifikace falx cerebri, pozitivní rodinná anamnéza, kongenitální skeletární abnormality malformace žeber a obratlů.

**Malá kritéria:** makrocefalie, polydaktylie, rozštěp rtů a/nebo patra, hypertelorismus, oční abnormality (katarakta, klobom, mikroftalmie), lymfomezenterální cysty, srdeční nebo ovariální fibrom, jiné skeletární abnormality, meduloblastom, rabdomyosarkom.

K diagnóze jsou potřeba nejméně dvě hlavní kritéria nebo jedno hlavní a dvě a více vedlejších.<sup>(7)</sup>

Léčba se zaměřuje na léčbu nádorů. U bazocelulárního karcinomu přistupujeme k léčbě ve smyslu odstranění nádoru s ohledem na funkčnost a estetickou stránku. Využíváme všechny dostupné metody v závislosti na velikosti nádoru, jeho hloubce a lokalizaci. Pokud je to možné, je léčbou první volby léčba chirurgická. U vícečetných ložisek je výhodná topická imunomodulační léčba pomocí imiquimodu, 5-fluorouracilu nebo fotodynamická terapie. Novinkou v léčbě metastazujícího bazocelulárního karcinomu je perorálně podávaný vismodegib, který inhibuje Hedgehog signální dráhu. Vismodegib se selektivně váže na protein Smoothened, a tím zablokuje intracelulární přenos signálu a dojde k zastavení buněčného růstu.<sup>(8)</sup>

### BAZEX-DUPRÉ-CHRISTOL SYNDROM

Syndrom byl poprvé popsán v roce 1964 a je vázán na chromosom X. Hlavní znaky zahrnují hypotrichózu, generalizovanou nebo lokalizovanou hypohidrózu, folikulární atrofodermii na dorzech rukou, milia s histologickými znaky folikulárních cyst. Bazocelulární karcinomy a trichoepiteliomy jsou lokalizovány nejčastěji na obličejí a objevují se velmi brzy. Pacienti mají typický vzhled obličeje, nacházíme u nich hyperpigmentace, často trpí hidradenitidou.<sup>(5)</sup>

### ROMBO SYNDROM

Syndrom byl poprvé popsán v roce 1981 Michaëlssonem jako choroba s akrálním erytémem, velusovými vlasovými cystami, hypotrichózou a atrofodermií. Tento velmi vzácný syndrom s AD dědičností je charakterizován predispozicí k bazocelulárnímu karcinomu v solárních lokalizacích, teleangiektáziím a miliím a byl dosud diagnostikován ve třech rodinách.<sup>(13)</sup>

### XERODERMA PIGMENTOSUM

Xeroderma pigmentosum je vzácná, autosomálně recesivně (AR) vázaná genodermatóza, charakterizovaná přecitlivělostí na UV záření a brzkým vznikem kožních nádorů, zejména v solárních lokalizacích. Genetická podstata choroby je v mutaci DNA reparačních genů XP A-G, prevalence v Evropě a USA je 1/250 000 narozených dětí. Prenatalní diagnostika je možná.





Kůže novorozenců je normální, ale během krátké doby (od dvou let věku) se po expozici UV záření objevují první změny ve smyslu hyperpigmentovaných skvrn, teleangiektázií, vznikají fibromy, keratoakantomy a aktinické keratózy. Manifestuje se fotosenzitivita a fotofobie, kůže atrofuje, brzy se objevují kožní nádory, melanomy i nemelanomové nádory. Kůže vykazuje známky akutního spálení po minimálním vystavení UV záření. Riziko vzniku kožních nádorů je u pacientů s xeroderma pigmentosum 2000krát vyšší než u normální populace, průměrný věk při prvním kožním nádoru je 8–9 let. U 40–80 % pacientů nacházíme známky očních abnormalit z důvodu alterace DNA UV zářením epiteliálních buněk spojivky, rohovky a očních víček. Častými příznaky jsou fotofobie, konjunktivitidy, keratitidy, pigmentace očních víček, vypadávání řas, kožní nádory očních víček a melanom oka. U 20–30 % pacientů v závislosti na typu postiženého genu se objevují neurologické příznaky, které mohou být mírné, ale i závažné. Patří mezi ně ztráta jemné motoriky, ataxie, spasticita, rigidita, poruchy sluchu, mentální retardace. Obraz choroby doplňují změny v dutině ústní, leukoplakie a spinocelulární karcinom špičky jazyka, aktinická cheilitida a spinocelulární karcinom rtů.

Do obrazu syndromu patří i další nádory (plic, pankreatu, žaludku, prsa, mozkou). Pacienti umírají ve věku 20–30 let na metastazující rozsev.<sup>(3)</sup>

Specifická terapie neexistuje. Jedná se o multiorganové onemocnění, které většinou v době diagnózy vykazuje již pokročilé známky poškození tkání. Doporučuje se důsledná ochrana před UV zářením a dispenzarizace pacientů, jejímž účelem je včasné odhalení a následně léčba nádorů. Důsledná fotoprotekce může významně prodloužit přežívání nemocných. Důležitý je fakt, že se pacienti musí chránit nejenom před UV zářením, ale i před světlem halogenovým, fluorescentním. Vhodné je nošení oděvů s UV filtrem, brýlí s UV filtrem a používání krémů s vysokým ochranným faktorem.<sup>(4)</sup>

### FERGUSONŮV- SMITHŮV SYNDROM

Syndrom s AD dědičností a zodpovědným genem *TGFBR1*, charakterizovaný výskytem mnohočetných kožních nádorů, které jsou histopatologicky podobné spinocelulárnímu karcinomu a mají tendenci ke spontánnímu hojení. Nádory jsou typicky v solární lokalizaci a mo-

hou mít místně destruktivní charakter. Typický je rychlý růst a pomalá regrese, hojí se jizvou.<sup>(9)</sup>

### ROTHMUNDŮV- THOMSONŮV SYNDROM

Onemocnění je charakterizováno AR dědičností a mutací genu pro DNA helikázu – *RECQL4*. V prvních šesti měsících života se objevuje difúzní erytém, puchýře, otoky obličejů, končetin a hýždí. Akutní erytém postupně přechází v trvalou poikilodermii. Další kožní příznaky zahrnují fotosenzitivitu, palmoplantární keratodermii, onychodystrofii a zubní abnormality. Zpožděný růst, katarakta a jiné oční změny, myelodysplazie a gastrointestinální poruchy doplňují kompletní klinický obraz syndromu. Kožní nádory typu spinocelulárního a bazocelulárního karcinomu a Bowenovy choroby se objevují kolem 35. roku věku.<sup>(14)</sup>

### BLOOMŮV SYNDROM

Choroba je charakterizována autosomálně recesivní dědičností s mutací genu *RECQL3*. Hlavní znaky syndromu jsou: nízká porodní hmotnost, růstový deficit, motýlovitý erytém na obličejích, fotosenzitivita, skvrny typu café-au-lait na dorzech rukou a nohou, poruchy imunity a sklon ke vzniku nádorů. Retardace růstu je způsobena částečně gastroezofageálním refluxem, který přispívá k recidivujícím pneumoniím a zánětům středního ucha. Výška pacientů v dospělosti zřídka přesáhne 150 cm. U pacientů nedochází k postižení intelektu. Výskyt bazocelulárního karcinomu je vyšší než v běžné populaci. Z ostatních nádorů je nejčastější lymfoproliferativní onemocnění.<sup>(1)</sup>

### WERNERŮV SYNDROM

AR dědičné onemocnění s mutací *RECQL2* genu, nazývané někdy progeria dospělých pro svůj hlavní příznak – předčasné stárnutí, jehož příznaky se objevují už kolem dvacátého roku věku (katarakta, šedivění vlasů, plantární hyperkeratózy, atrofie kůže). Kromě dalších znaků se u pacientů vyskytují vícečetné bazocelulární karcinomy.<sup>(1)</sup>

### MUIRŮV-TORREŮV SYNDROM

Onemocnění s AD dědičností a mutací genu *MLH1* nebo *MSH2*, které bylo poprvé popsáno nezávisle dvěma autory Muirem a Torrem v roce 1967 a 1968. Tyto geny jsou zodpovědné za opravy replikačních chyb

v DNA (tzv. mismatch repair geny, *MMR* geny), což má za následek kumulaci dalších změn a vznik nádorů s vysokým stupněm nestability v krátkých tandemových repetičích molekuly DNA (mikrosatelitní instabilita). Pro nemoc je charakteristický společný výskyt viscerálních nádorů (GIT, genitourinární trakt) a kožních nádorů se sebaceózní diferenciací (sebaceózní adenom, sebaceom a sebaceózní karcinom), spojené s výskytem vícečetných bazocelulárních karcinomů.<sup>(2)</sup> Jedná se o vzácné onemocnění, ale předpokládá se, že ne všechny případy jsou klinicky identifikovány a zdokumentovány. Onemocnění je považováno za fenotypickou variantu častějšího hereditárního nepolypózního karcinomu (Lynchův syndrom). Pro tento syndrom je typický časný výskyt kolo- rektálních karcinomů a asociace s jinými malignitami. Postihuje obě pohlaví, mírně převažují muži. Podezření na tento syndrom bychom měli mít v případě výskytu mnohočetných kožních nádorů se sebaceózní diferenciací, které se vyskytují u jedinců mladších 50 let v lokalizacích mimo obličej, nebo v případě, kdy vzniknou keratoakantomy na místech chráněných před sluncem u mladých jedinců. V případě klinického podezření na tento syndrom je potřeba provést další laboratorní vyšetření k potvrzení nebo vyloučení *MMR* deficiencie nebo mikrosatelitní instability.<sup>(11)</sup>

### BROOKEŮV-SPIEGLERŮV SYNDROM

Syndrom je AD dědičný a pacienti mají různé mutace genu *CYLD*, tumor supresorového genu, který je zodpovědný za produkci cytoplazmatického proteinu, který přispívá k přežívání buněk, jejich proliferaci a diferenciaci. Incidence není přesně známa, jedná se o ne příliš časté onemocnění, podle některých autorů s mírnou převahou u žen. Pro syndrom je charakteristický výskyt mnohočetných cylindromů, trichoepiteliomů, spiradenomů. Kožní nádory se vyskytují v období od dětství do třetí dekády, mají tendenci se zvětšovat a přibývat. To vyvolává psychické obtíže vzhledem ke kosmetickému dopadu. Benigní varianty nádorů se mohou změnit v maligní formy.<sup>(10)</sup>

### SYNDROM COWDENOVÉ

Genodermatóza s AD dědičností byla poprvé popsána Lloydem a Dennisem v roce 1963, pojmenována je podle první pacientky. Zodpovědný gen je *PTEN*, tumor supresorový gen pro enzym fosfatázu.



Typické pro syndrom jsou mnohočetné hamartomy. Z kožních příznaků trichilemomy, papilomatózní léze na rtech, akrální a plantární keratózy. U pacientů dále nacházíme lipomy, fibromy, vaskulární malformace, benigní a maligní nádory prsu, dělohy, ovarii a štítné žlázy. Typické jsou polypy gastrointestinálního traktu, u 20 % pacientů se vyvine kolorektální karcinom. Méně často se u těchto pacientů setkáváme s výskytem bazocelulárního karcinomu. Diagnostická kritéria pro syndrom Cowdenové byla vyvinuta a jsou každoročně aktualizována NCCN. Klinická kritéria se rozdělují do tří kategorií. Patognomonická kritéria: trichilemomy, akrální keratózy, papilomatózní a slizniční léze. Velká kritéria: dysplastický gangliocytom mozečku, karcinom prsu, karcinom štítné žlázy, karcinom endometria, makrocefalie (obvod hlavy nad 97. percentilem). Malá kritéria: další léze štítné žlázy, mentální retardace (IQ < 75), hamartomatózní intestinální polypy, fibrocystické onemocnění prsu, lipomy, fibromy, tumory urogenitálního traktu, malformace urogenitálního traktu, fibroidy dělohy. Pro diagnózu jsou potřeba minimálně dvě velká kritéria nebo jedno velké a tři malá nebo minimálně čtyři malá kritéria. Mukokutánní léze pro diagnózu musí být: 6 a více obličejových papul, z nichž 3 a více musí být trichilemomy nebo kožní obličejové papuly, a ústní slizniční papilomatóza, nebo ústní slizniční papilomatóza a akrální keratóza, nebo 6 a více palmo-plantárních keratózních lézí. Byla vypracována doporučení pro sledování pacientů se syndromem Cowdenové: jedenkrát ročně ultrazvukové vyšetření štítné žlázy a kožní vyšetření, u žen od třiceti let ma-

mografické vyšetření, vaginální ultrazvuk a endometriální biopsie 1krát ročně. Pro muže a ženy od 35–40 let kolonoskopie jednou za 2 roky a vyšetření ledvin (CT, NMR). Kožní hamartomy zpravidla nevyžadují léčbu vzhledem k benigní podstatě, odstraňují se různými způsoby (excizí, laserem) z kosmetických důvodů.<sup>(2, 12)</sup>

## ZÁVĚR

Pro vznik kožních nádorů jsou významné získané rizikové faktory, pouze malou část tvoří dědičné kožní nádory, pro které je podstatná genetická změna genomové DNA. Typický je větší počet nádorů, které se objevují v dětství nebo v mladém věku. Identifikace rizikových jedinců umožňuje aplikaci specializovaných diagnostických, terapeutických a dispenzarizačních schémat, která mohou významně zlepšit prognózu dědičného onemocnění asociovaného s kožními nádory.

Prohlášení: v souvislosti s tématem tohoto článku autorka nespolupracuje s žádnou farmaceutickou firmou.

## Literatura

1. CASTORI, M., MORONE, A., KANITAKIS, J., et al. Genetic skin diseases predisposing to basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol*, 2012, 22, p. 299–309.
2. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J. *Kožní změny u interních chorob*. 2010, Praha : Grada Publishing.
3. DAYA-GROSJEAN, L. *Xeroderma pigmento-*

*sum and skin cancer*. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 637, p. 19–27.

4. FELLER, L., WOOD, NH., MOTSWALEDI, MH., et al. *Xeroderma pigmentosum: a case report and review of the literature*. *J Prev Med Hyg*, 2010, 51, p. 87–91.
5. GAMBICHLER, T., HAFFJAN, S., ALTMAYER, P., et al. *A case of sporadic Bazex-Dupre-Christol syndrome presenting with scarring folliculitis of the scalp*. *Br J Dermatol*, 2007, 156, p. 184–186.
6. GERSTENBLITH, MR., GOLDSTEIN, AM., TUCKER, MA. *Hereditary genodermatoses with cancer predisposition*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2010, 24, p. 885–906.
7. GORLIN, RJ. *Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin syndrome)*. *Genet Med*, 2004, 6, p. 530–539
8. JONES, EA., SAJID, MI., SHENTON, A., et al. *Basal cell carcinomas in Gorlin syndrome: a review of 202 patients*. *J Skin Cancer*, 2011, 217378. doi: 10.1155/2011/217378. Epub 2010, Sep 28.
9. NIKOLAOU, V., STRATIGOS, AJ., TSAO, H. *Hereditary nonmelanoma skin cancer*. *Semin Cutan Med Surg*, 2012, 31, p. 204–210.
10. PONTI, G., PELLACANI, G., SEIDENARI, S. et al. *Cancer-associated genodermatoses: Skin neoplasms as clues to hereditary syndromes*. *Crit Rev in Oncol/Hematol*, 2013, 85, p. 239–256.
11. PONTI, G., PONZ DE LEON, M. *Muir Torre syndrome*. *Lancet Oncol*, 2005, 6, p. 980–987.
12. PUCHMAJEROVÁ, A., VASOVČÁK, P., KŘEPELOVÁ, A. et al. *Cowdenův syndrom*. *Klin Onkol*, 2009, 22, s. 556–557.
13. VAN STEENSEL, MA., JASPERS, NG., STEIJLEN, PM. *A case of Rombo syndrome*. *Br J Dermatol*, 2001, 144, p. 1215–1218.
14. STINCO, G., GOVERNATORI, G., MATTIGHELLO, P. et al. *Multiple cutaneous neoplasms in a patient with Rothmund-Thomson syndrome: case report and published work review*. *J Dermatol*, 2008, 35, p. 154–161.

MUDr. Naděžda Vojáčková

e-mail: nadezda.vojackova@bulovka.cz

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



# Genodermatózy – poruchy dermis

Brejchová M.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 1, s. 24–32

## SOUHRN

Některé genodermatózy se projevují v dermis. Projevy těchto poruch nemusí zahrnovat pouze kožní manifestace, obvykle mívají komplexní spektrum systémových symptomů. Podle charakteru nejvíce zasažených struktur dermis se dělí na poruchy tvorby a vývoje kolagenu, elastinu, vaskulární anomálie a smíšené syndromy.

## KLÍČOVÁ SLOVA

genodermatózy • dermis • kolagen • elastin • vaskulární poruchy

## SUMMARY

*Brejchova, M. Genodermatoses – dermis disorders*

Some genodermatoses manifest in the dermis. The symptoms of these disorders do not have to include only skin manifestations, they usually have a complex spectrum of systemic symptoms. According to the character of the worst affected structures, they are classified into following categories: collagen disorders, elastin disorders, vascular anomalies and mixed syndromes.

## KEY WORDS

genodermatoses • dermis • collagen • elastin • vascular disorders

Poměrně velká část onemocnění postihujících i kůži spadá do mendelovské dědičných chorob a označují se jako genodermatózy. Nemusí se vždy jednat o závažné potíže a rovněž negativní ovlivnění reprodukce nemusí být významné. Onemocnění kůže může ale také být i zjevným projevem velmi závažného komplexního onemocnění. I u méně těžkých onemocnění kůže může být někdy lékařem považován pouze kosmetický problém za méně závažný, než za jaký je považuje pacient.

## KOLAGENNÍ PORUCHY DERMIS

**EHLERSŮV-DANLOSŮV SYNDROM**  
Ehlersův-Danlosův syndrom (EDS) je vzácné dědičné onemocnění pojivové tkáně, způsobené porušenou tvorbou kolagenu, případně jiné složky pojivové tkáně. Jde o celou skupinu heterogenních poruch (Tab. 1), které spojuje do různé míry vyjádřená dermální fragilita, ruptury vnitřních orgánů a cév a kloubní hypermobilita.

### Hlavní dermatologické rysy

Typickými kožními projevy u EDS jsou papýrové, hemosiderotické a atrofické, hluboké (vkleslé) jizvy, dále hyperextenzibilita kůže, moluskoidní pseudotumor paty nebo vícečetné ekchymózy s hemosiderotickými depozity (Obr.). U hypermobilního typu EDS se však tyto kožní projevy, kromě hyperextenzibility kůže, nevyskytují. V roce 1997 se ve Villefranche sešla skupina expertů, kteří definovali diagnostická kritéria pro šest nejznámějších subtypů EDS (Tab. 2).<sup>(2)</sup>

Hyperextenzibilita kůže je zcela jistě nejznámějším rysem různých subtypů EDS. U hypermobilního typu EDS (EDS-HT) může být její přítomnost pro dermatologa vítaným vodítkem, ale ve srovnání s jinými subtypy EDS pouze v menším rozsahu. Hyperextenzibilita kůže vyjadřuje schopnost kůže být protažena za obvyklé hranice a následně se vrátit do původního stavu, aniž by tvořila nadbytečné záhyby. Rychlý návrat do původního stavu po protažení (odolnost, houževnatost – ang. resilience) odlišuje hyperextenzibilní kůži od cutis laxa, kterou lze rovněž najít u starších pacientů s EDS, včetně trpících EDS-HT. Cutis laxa je totiž pozdním následkem předčasné elastolýzy v důsledku sníženého kožního odporu. Příčinou může být třeba těhotenství nebo opakovaně zvyšování a snižování tělesné hmotnosti. Předčasná blefaroptóza/blefarochalázie a baculaté tváře jsou dalšími typicky umístěnými projevy cutis laxa a mohou představovat zdroj estetických stížností

žén ve středním věku. Porucha tuhosti kůže způsobená defektními kolagenními fibrilami může také ústít ve vznik striae rubrae a striae distensae/atrophicae. Obdobně se mohou na patách při delším ortostatickém zatížení a na zápěstích při kompresi objevit i piezogenní papuly (tj. malé spontánní subkutánní tukové hernie skrze defektní dermis bez zřetelné dermální atrofie). Snížená tuhost pojivové tkáně abdominální fascie usnadňuje vznik tříselné, pupečnickové a/nebo epigastrické kýly, zvláště pak ve spojitosti se zvýšením nitrobřišního tlaku (např. obezita, těhotenství). Vzácně se mohou kýly vytvářet i v drobných oblastech nedostatečného perimyzia a tam je také objevíme při vyšetření. Sametová a měkká kůže je další častou změnou v textuře kůže. Fragilita kůže vytváří zvýšenou tendenci k lézím a laceracím kůže, ale u EDS-HT je vidáme jen zřídka. Častěji zde nalzáme také keratosis pilaris, ale příčina není známá.

### Asociované klinické abnormality

K hypermobilní formě EDS takřka výlučně patří kloubní nestabilita a chronické muskuloskeletální bolesti. U pacientů trpících touto formou syndromu často dochází ke kloubním luxacím nebo subluxacím, buď jako součást úrazu, nebo i bez úrazového mechanismu. Výsledkem jsou bolesti, které provází pacienta po celý život. Někdy bývá průvodním rysem i osteoartróza, která se dostavuje v mladším věku, než bychom obvykle očekávali.<sup>(3)</sup> U vaskulární formy EDS je nejvýraznější klinickou abnormalitou fragilita cév, která se projevuje tvorbou rozsáhlých modřin a ekchymóz. Fragilita cév vede k arteriálním disekcím nebo rupturám, méně často k disekcím a rupturám torakálních nebo abdominálních cév, dále pak cév v centrálním nervovém systému. Často dochází k orgánovým rupturám v oblasti gastrointestinální, močového měchýře nebo dělohy. Typická je i marfanoidní vizáž obličeje (velké oči, malá brada, povislá tvář, tenký nos a rty, chybějící ušní





Klasifikace EDS <sup>(1)</sup>		
Subtypy	Typ dědičnosti	Gen(y)
<b>Hlavní formy</b>		
klasická	AD	<i>COL5A1, COL5A2</i>
hypermobilní/JHS	AD?	většinou neznámé, <i>COL3A1, TNXB</i>
vaskulární	AD	<i>COL3A1</i>
kyfoskoliotická	AR	<i>PLOD1</i>
artrochalastická	AD	<i>COL1A1, COL1A2</i>
dermosparaktická	AR	<i>ADAMTS2</i>
<b>Vzácné/hraniční formy</b>		
tenascin X deficientní	AR, AD?	<i>TNXB</i>
klasická s vaskulární rupturou	AD	<i>COL1A1</i>
kardiovalvulární	AR	<i>COL1A2</i>
EDS/OI overlap	AD	<i>COL1A1, COL1A2</i>
s periventrikulární heterotopii	XLD	<i>FMNA</i>
muskulokontrakturní	AR	<i>CHST14</i>
spondylocheirodysplastická	AR	<i>SLC39A13</i>
progeroidní	AR	<i>B4GALT7</i>
kyfoskoliotická s hluchotou	AR	<i>FKBP14</i>
parodontitická	AD	neznámý
fibronektin deficientní	AR	neznámý

AD – autosómně dominantní, AR – autosómně recesivní, EDS/OI – Ehlersův-Danlosův syndrom/osteogenesis imperfecta, JHS – syndrom kloubní hypermobility, XLD – chromosom X dominantní



**Obr. Typické kožní projevy EDS**

a) papyrové jizvy, b) hemosiderotické a atrofické jizvy, c) hluboké jizvy, d) hyperextenzibilita kůže, e) moluskoidní pseudotumor, f) ekchymózy s hemosiderickými depozitami



lalůčky) a menší hubenější postava s tenkou, světlou, průhlednou kůží (obvykle můžeme vidět žíly hrudníku a břicha).<sup>(4, 5)</sup> Pro kyfoskoliotickou formu EDS je typická generalizovaná kloubní laxicita, závažná svalová hypotonie přítomná již při narození (kongenitální hypotonie), progresivní skolióza, přítomná již při narození nebo v průběhu prvního roku života, a fragilita sklér, keratokonus a zvýšené riziko ruptury očního bulvu.<sup>(6)</sup>

Artrochalastická forma EDS je charakterizována kongenitální dislokací kyčelních kloubů, zřetelnou kloubní hypermobilitou,

namodralými sklérami, postižení mají obvykle dysmorfogenní rysy obličeje (např. malá čelist) nebo hypertrichózu.<sup>(7)</sup> Dermatosparaktická forma EDS se od předchozích liší hlavně závažnou fragilitou kůže a tvorbou povislé, nadbytečné kůže. Přítomná je i svalová hypotonie a kloubní instabilita a hypermobilita.

### Histopatologie

Elektronový mikroskop u EDS ukazuje dermální kolagenní fibrily, které jsou heterogenní svou velikostí, jejich počet je snížen a jejich tvar je nepravidelný

a roztřepený. Pod mikroskopem abnormální fibrily kolagenu mají typický „květákovitý“ tvar, mezi zkroucenými fibrinovými vlákny lze vidět granulofilamentózní depozita a malé kolagenní svazky s nepravidelnými mezifibrilárními prostory.

Tyto nálezy ale nejsou pro EDS specifické, tudíž diagnosticky málo cenné. Navíc změny ultrastruktury jsou obvykle nejvíce vyjádřeny v centrálních částech retikulární dermis, takže pokud kožní biopsií není zavzata celá tloušťka, lze je snadno přehlédnout.<sup>(8)</sup>

Tab. 2 Kritéria pro hlavní subtypy EDS z konference ve Villefranche <sup>(2)</sup>		
Subtypy	Hlavní kritéria	Vedlejší kritéria
<b>klasický</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kožní hyperextenzibilita</li> <li>- rozšířené atrofické jizvy</li> <li>- kloubní hypermobilita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hladká, sametová kůže</li> <li>- moluskoidní pseudotumory</li> <li>- subkutánní sféroidy</li> <li>- komplikace kloubní hypermobility</li> <li>- svalová hypotonie, opožděný motorický vývoj</li> <li>- snadná tvorba modřin</li> <li>- projevy tkáňové extenzibility a fragility</li> <li>- chirurgické komplikace</li> <li>- pozitivní rodinná historie</li> </ul>
<b>hypermobilní</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperextenzibilní a/nebo hladká, sametová kůže</li> <li>- generalizovaná kloubní hypermobilita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- opakované kloubní dislokace</li> <li>- chronická bolest kloubů/končetin</li> <li>- pozitivní rodinná historie</li> </ul>
<b>vaskulární</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tenká, průhledná kůže</li> <li>- arteriální/intestinální/uterinní fragilita nebo ruptura</li> <li>- rozsáhlá tvorba modřin</li> <li>- charakteristický vzhled obličeje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- akrogerie</li> <li>- hypermobilita malých kloubů</li> <li>- šlachové nebo svalové ruptury</li> <li>- talipes equinovarus</li> <li>- brzký nástup žilních varikozit</li> <li>- arteriovenózní, karotido-kavernózní sinusová píštěl</li> <li>- pneumothorax/pneumohemothorax</li> <li>- obnažování zubních krčků</li> <li>- pozitivní rodinná historie, náhlé úmrtí v příbuzenstvu</li> </ul>
<b>kyfoskoliotický</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- generalizovaná kloubní hypermobilita</li> <li>- kongenitální hypotonie</li> <li>- kongenitální a progresivní skolióza</li> <li>- fragilita skléry a ruptury oční koule</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fragilita tkání, včetně atrofických jizev</li> <li>- snadná tvorba modřin</li> <li>- arteriální ruptura</li> <li>- marfanoidní habitus</li> <li>- mikrokornea</li> <li>- osteopenie/osteoporóza</li> <li>- pozitivní rodinná historie</li> </ul>
<b>artrochalastická</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- generalizovaná kloubní hypermobilita s opakovanými sublaxacemi</li> <li>- kongenitální bilaterální luxace kyčle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperextenzibilita kůže</li> <li>- fragilita kůže včetně atrofických jizev</li> <li>- snadná tvorba modřin</li> <li>- hypotonie</li> <li>- kyfoskolióza</li> <li>- osteopenie/osteoporóza</li> </ul>
<b>dermatosparaktická</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- závažná kožní fragilita</li> <li>- povislá, nadbytečná kůže</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- měkká, těstovitá kožní textura</li> <li>- snadná tvorba modřin</li> <li>- předčasná ruptura fetálních membrán</li> <li>- rozsáhlé kýly (pupečnickové, tříselné)</li> </ul>



### Biochemické a molekulární nálezy

Zdroj bílkovin pro elektroforézní analýzu kolagenu typu I, III a V zajistíme analýzou kolagenních bílkovin z kultury fibroblastů získaných kožní biopsií. Kolagenní subtypy jsou označeny a analyzovány pomocí elektroforézy v polyakrylamidovém gelu za přítomnosti dodecylsírany sodné (SDS gel). Abnormální bílkoviny ve srovnání s kontrolními vzorky migrují na gel odlišně. Avšak protože je kolagen typu V syntetizován fibroblasty v nízkém množství, alterace elektroforézní mobility lze jen těžko reprodukovat, proto je tato metoda pro rutinní diagnostické hodnocení nevhodná. Tento test však pomůže rozlišit mezi jednotlivými subtypy EDS u daného subjektu.<sup>(9, 10)</sup>

Molekulární testy ukazují na identifikovatelné mutace na genech, popsány v Tab. 1.

### Léčba

Kožní poranění by měla být kryta tahově, nejlépe ve dvou vrstvách, obecně by se měla zakládat hluboká sutura. Kožní sutury by měly setrvat dvojnásobně déle než je obvyklé, nadměrnému protažení jizvy pomůže zabránit přidavná fixace adhezivním kineziotejpem.

U dětí s hypotonií a zpožděním motorického vývoje je důležitý fyzioterapeutický program. Ku prospěchu jsou svalová cvičení s využitím např. hydrostatického vztlaku pro podporu motorického vývoje a koordinace. Nesteroidní antiflogistika pomohou zmírnit kloubní bolesti. Chirurgická stabilizace kloubů často vede k rozporupným a nejistým výsledkům.

Suplementace kyselinou askorbovou (vitamín C) podpoří propojování kolagenních fibril, což u některých pacientů vede k omezení tvorby modřin.<sup>(11)</sup> Kyselina askorbová nemá ale vliv na kožní hyperextenzibilitu, atrofické jizvení ani kloubní hypermobilitu. Obecně se doporučují 2 g/den pro dospělé a porporcionálně redukováné dávky pro děti. Pro 3. trimestr těhotenství nejsou žádná striktní doporučení. Desamino-D-arginin-vazopresin může pomoci u pacientů s EDS s chronickou tvorbou modřin a epistaxi nebo peroperativně (např. extrakce zubů).<sup>(12)</sup>

## PORUCHY ELASTINU DERMIS

### COSTELLOŮV SYNDROM

#### Hlavní dermatologické rysy

Kožní nálezy u Costellova syndromu mají společné hlavní rysy. Jedná se o ztlustěnou, laxní kůži na dorzální straně rukou

i nohou, hluboké palmární i plantární vrásky, kudrnaté vlasy, hyperkeratózy, acanthosis nigricans, papilomy a vícečetné pigmentované léze. Dle závěrů největších studií je zásadním projevem při určování diagnózy Costellova syndromu ztlustělá, volná kůže na dorzu rukou a nohou a hluboké palmární a plantární vrásky, zatímco benigní tumory ekto-dermálního původu jako papilomy, kalcifikované epiteliohy, dermální cysty, mamární fibroadenóza a syringomy jsou jen dalšími důležitými průvodními rysy onemocnění. Papilomy se u tohoto syndromu objevují obvykle v okolí nosu a úst nebo v blízkosti řitního otvoru.<sup>(13)</sup>

#### Asociované klinické abnormality

Syndrom je spojen s opožděním vývoje a mentální retardací, neobvyklou hypermobilitou kloubů a dysmorfickými kraniofaciálními rysy (široké čelo, prominující brada, široký nazální můstek, nízko posazené uši). Časté jsou i srdeční abnormality jako tachykardie, strukturální srdeční defekty a hypertrofická kardiomyopatie.<sup>(17)</sup> Novorozenci s Costellovým syndromem jsou obvykle velcí při narození, ale rostou pomaleji než ostatní děti, mívají potíže při kojení. Dospělí bývají nižšího vzrůstu a mohou mít sníženou hladinu růstového hormonu (RASopatie).<sup>(16)</sup> Někdy dochází k rozvoji kancerózních tumorů, nejčastěji rabdomyosarkomu, ale mohou se objevit i neuroblastom a forma tumoru močového měchýře (TCC).

#### Histopatologie

Histologicky je zjišťována degenerace elastických fibril nebo elastolýza, a to i přes normální syntézu tropoelastinu a optimální depozici mikrofibrilárního stromatu.<sup>(18)</sup>

#### Biochemické a molekulární nálezy

Costelloův syndrom je způsoben jakoukoli z nejméně pěti mutací genu HRAS na chromosomu 11. Tento gen nese informaci pro tvorbu bílkoviny, H-Ras, která pomáhá řídit buněčný růst a dělení. Mutace u tohoto syndromu vedou k tomu, že produkce proteinu H-Ras je trvale aktivní.<sup>(14, 15)</sup> Costelloův syndrom je dědičný autosomálně dominantním způsobem, celosvětově bylo k roku 2012 zaznamenáno asi 300 případů.

#### Léčba

Kauzální léčba není známa. Z experimentálních léků, které by mohly ovlivnit defektní protein H-Ras, byly navrženy inhibitor farnesyltransferázy (FTI),<sup>(19)</sup> který cílí na protein farnesyltransferázu a má sestupně efekt na produkci bílkovin

Ras, lovastatin, který se používá při léčbě neurofibromatózy typu I a mohl by ovlivnit pozitivně vnímání, a třetím lékem je inhibitor MEK, který pomáhá inhibovat mitogeny aktivované proteinkinázy enzymů MEK1 a/nebo MEK2, což funguje např. u K-Ras mutovaného kolorektálního karcinomu.

### CUTIS LAXA

#### Hlavní dermatologické rysy

Autosomálně dominantní/recesivní cutis laxa je porucha pojivové tkáně, charakterizovaná zvrásněnou, nadbytečnou a nepružnou kůží v oblasti obličeje, těla i končetin, je popisována různými termíny (chalazodermie, elastolýza), patrná většinou již od narození. Kůže je často měkká a obvykle visí ve volných řasách, budí dojem, jako by subjektům „byla příliš velká“.

#### Asociované klinické abnormality

Syndrom má omezené systémové projevy, nejčastěji je nalézáme v podobě hernií, anomálií srdečních chlopní (redundantní mitrální nebo trikuspidální chlopeň), kardiovaskulárních projevů (pulmonální stenózy a aortální a arteriální dilatace a tortuozity), gastrointestinálních divertikulů a emfyzému. Pro obličej subjektů s dědičným syndromem cutis laxa je charakteristická senilní vizáž, zahnutý nos, krátké nazální septum a dlouhý horní ret.<sup>(20)</sup>

#### Histopatologie

Histologické nálezy ukazují agregaci, abnormální větvení a fragmentaci, pokroucení a shlukování vláken elastinu.<sup>(22)</sup>

#### Biochemické a molekulární nálezy

Dědičný syndrom cutis laxa může být přenášen autosomálně dominantně mutací genů ELN, FBLN5,<sup>(22, 23)</sup> autosomálně recesivně mutací genů ATP6V0A2, EFEMP2,<sup>(24)</sup> nebo chromosom X dependentně mutací genu ATP7A.<sup>(25)</sup> Přidružené neurokutáně syndromy způsobuje mutace genu ALDH18A1.<sup>(26)</sup>

#### Léčba

Léčba je pouze symptomatická, cílená na přidružené projevy onemocnění. Obecně má mírný průběh a přidružené orgánové postižení je vzácné.

#### PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) je vzácně se vyskytující multisystémová porucha charakterizovaná progresivní kalcifikací a fragmentací elastických vláken.





### Hlavní dermatologické rysy

Většina případů PXE bývá diagnostikována ve věku 10–15 let, ale kožní léze byly zaznamenány již od novorozeneckého věku. Typický je vznik malých, nažloutlých, plochých papul obvykle na krku, které se slučují do formy plaků, jež dávají pokožce vzhled „husí kůže“ nebo „ošubaného kuřete“. (30) Často se objevují i v kubitálních a popliteálních jamkách, axilách, tříselech a periumbilikálně. Léze jsou asymptomatické, ale často mají negativní kosmetický dopad. Při dalším průběhu nemoci se postižená kůže stává laxní a vrásní se, visí v řasách. Generalizovaná laxicita kůže bývá vzácná.

Časté jsou i léze na mukózních membránách, hlavně na vnitřní straně spodního rtu. Výjimečně mohou v pokročilém stadiu nemoci kalciová depozita extrudovat z kůže, což bývá popisováno jako „perforující PXE“. (27, 28, 29) Dalšími netradičními projevy mohou být četné akneformní léze, chronické granulomatózní noduly a hnědé makuly.

### Asociované klinické abnormality

Okulární manifestace se vyskytují ve formě angioidních proužků v oku, jejichž tvar je nepravidelný a jsou zrzavě hnědé, nebo šedých linek vyzařujících od slepé skvrny. Angioidní proužky se vyskytují asi u 85 % pacientů s PXE a obvykle se poprvé vyskytují mezi 15–25 lety. (34) Jsou výsledkem degenerace a kalcifikace elastických vláken retiny, jež vedou k průlomům do Bruchovy membrány. Opakované retinální hemoragie, neovaskularizace a jizvení mohou vést ke ztrátě centrálního vidění. Výše popsané projevy však nejsou pro PXE specifické a lze je najít i u dalších systémových poruch. Prvním očním projevem často může být peau d'orange (nažloutlá skvrnitá hyperpigmentace retiny). Méně časté jsou nálezy typu koloidních tělísek, makulární degenerace, makulární drúzy a „soví oči“ (párové hyperpigmentované skvrny). (36) Kardiovaskulární manifestace jsou způsobeny degenerací elastické laminy ve středně velkých artériích a vápníkovými depozitami. Klinicky je často prvním projevem akcelerované aterosklerózy intermitentní klaudikace. (32) Dále se v mladém věku mohou objevit onemocnění koronárních artérií a renovaskulární hypertenze, což může vést ke vzniku anginy pectoris, infarktu myokardu, městnavému srdečnímu selhání, ledvinovému selhání nebo iktu. Echokardiografie může ukázat značnou kalcifikaci atriálního a ventrikulárního endokardia, chlopní a kalcifikované tromby, které mohou vést k prolapsu mitrální chlopně, stenóze mitrální chlopně nebo re-

striktivní kardiomyopatii. (33) Ultrazvukové vyšetření ledvin ukáže charakteristický hyperechogenní tečkovaný vzorec, což zřejmě odráží kalcifikované elastické vrstvy v artériích. Podobné ultrazvukové nálezy lze najít i ve slezině a slinivce. U části pacientů se kvůli fragilitě kalcifikovaných submukózních cév mohou vyskytnout krvácivé komplikace, hlavně v oblasti gastrointestinální. (31) Dále se krvácení může vyskytnout v cerebrovaskulárním systému, děloze, urinárním traktu nebo kloubech.

### Histopatologie

Degenerace elastických vláken, která jsou změněna v množství nepravidelných hrudek elastiky s afinitou ke kalciumu. Mohou se vyskytnout i fokusy granulomatózního zánetu a transepidermální vylučování hmot degenerované elastiky.

### Biochemické a molekulární nálezy

Biochemické testy moči prokazují zvýšené hladiny hyaluronidázy-rezistentních kyselých mukopolysacharidů. (37)

Pseudoxanthoma elasticum je způsoben mutací genu *ABCC6* na chromosomu 16. (38)

### Léčba

Neexistuje kauzální léčba. Symptomatická léčba spočívá v selektivním užívání aspirinu v prevenci tromboembolických příhod u vysoce rizikových pacientů, kontraindikováno je podávání nesteroidních antiflogistik, warfarinu a estrogenních preparátů (hormonální antikoncepce). Dietní opatření spočívají v prevenci zvýšeného příjmu cholesterolu a vápníku, doporučuje se pravidelné cvičení s omezením kontaktních sportů a přetížení, kontrola hmotnosti a zákaz kouření.

Jako prevence očních komplikací vyšetření očí každých 6–12 měsíců vč. očního pozadí. Kardiologické kontroly by měly zahrnovat pravidelné měření krevního tlaku, pulzu, šelestů, při abnormálních hodnotách doporučena návštěva specialisty.

## VASKULÁRNÍ PORUCHY DERMIS

### ATAXIA-TELEANGIECTASIA

Jak sám název naznačuje, jedná se o dědičnou poruchu vyjádřenou neurologicky v podobě cerebelární ataxie a vaskulárně v podobě teleangiectázií.

### Hlavní dermatologické projevy

Kožní teleangiectázie, pigmentové anomálie typu makul café-au-lait, hypopigmentované makuly a melanocytární névy

jsou nejtypičtějšími kožními rysy tohoto onemocnění. Téměř v polovině případů nacházíme i papuloskvamózní vyrážku. (40) Ostatní kožní manifestace, které můžeme v těchto případech najít, zahrnují vitiligo, hypertrichózu, faciální dysmorfismus nazývaný „ptačí obličej“, předčasné šednutí vlasů a poliózu. (39)

### Asociované klinické abnormality

Hlavním klinickým znakem pro tuto poruchu je cerebelární ataxie, která začíná již v novorozeneckém věku. (41, 42) Přítomné mohou být i méně nápadné neurologické projevy, jako různé choreoatetoidní pohyby a tiky, příležitostně myoklonické záškuby, cerebelární sakadovaná řeč nebo interní strabismus. Z hlediska oftalmologického se progresivní teleangiectázie projevuje nejdříve na oční spojivce (okulární teleangiectázie) a je hlavním rysem onemocnění u 97 % případů, (43) na očním bulvu můžeme dále pozorovat apraxii pohybu bulv, jež připomíná oftalmoplegii. U postižených subjektů bývá zvýšená tendence k sinopulmonárním infekcím, (44) které mohou vést k bronchiektázií. Tato afinita je spojena s abnormalitami v imunitním systému, které lze nalézt asi u dvou třetin nemocných. Nejčastěji se jedná o nízké hladiny jedné nebo více tříd imunoglobulinů (IgG, IgA a IgM), (45) které nevytvářejí protilátky po prodělaných očkováních nebo infekcích a o nízké hladiny lymfocytů (hlavně T-lymfocytů) v krvi.

### Histopatologie

Kožní biopsie je charakteristická přítomností teleangiectázií v dermis. Histologie periferního nervu ukazuje úbytek vláken, usazování materiálu ve Schwannových buňkách a nukleární změny.

### Biochemické a molekulární nálezy

Syndrom ataxie-teleangiectázie je autosomálně recesivní onemocnění, způsobené ho mutací genu *ATM* na chromosomu 11. (46)

### Léčba

Délku života pacientů s ataxií-teleangiectázií lze jednoznačně prodloužit antibiotickou léčbou. Za užitečné považujeme i dávkovou podávání intravenózních imonoglobulinů k prevenci infekcí. Beta-adrenergní blokátory mohou v některých případech zlepšit jemné motorické funkce. Používání radiační terapie a chemoterapie je podle výsledků dostupných studií kontroverzní. (48) Desferoxamin (47) pomáhá při zvýšení genomové stability AT buněk a může být slibným prostředkem pro budoucí léčbu ataxie-teleangiectázie.



## CUTIS MARMORATA TELANGIECTATICA CONGENITA (CMTC)

CMTC je sporadické, vzácně se vyskytující vrozená vaskulární malformace charakterizovaná generalizovanou nebo lokální kožní vaskulární sítí se strukturou podobnou mramoru.

### Hlavní dermatologické rysy

Kožní projevy popisované u pacientů s CMTC zahrnují naevus flammeus, hemangiomy, naevus anemicus, makuly café-au-lait, melanocytové névy, aplasia cutis a akralní cyanózu.<sup>(49)</sup> Kůže má mramorovaný lehce namodralý až tmavě fialový vzhled. Síťované skvrny bývají často zřetelnější v chladném prostředí (fyziologická cutis marmorata), ale nemají tendenci mizet se zvyšováním teploty. Z toho důvodu se erytém může zhoršit při ochlazení, fyzické aktivitě nebo pláči. CMTC obvykle pozorujeme hned po porodu nebo krátce poté, v ojedinělých případech se obraz rozvinul mezi 3. měsícem a 2. rokem života. Dívky jsou postiženy častěji než chlapci (64 %). CMTC často postihuje končetiny, nejčastěji dolní, méně často horní, dále pak trup a obličej. Při lokalizaci na trupu mají CMTC léze tendenci k distribuci v pruzích přes břišní stěnu s demarkačním pásem v místě nad linea alba. Léze jsou primárně lokalizované, ale mohou být i segmentální nebo generalizované, často se vyskytují unilaterálně. Ačkoli je průběh proměnlivý, většina lézí u mírných případů odeznívá v pubertě. Byla zaznamenána i komplikace chronickou urtikárií.<sup>(50)</sup>

### Asociované klinické abnormality

U CMTC můžeme dále pozorovat tělesnou asymetrii (končetiny, makrocefalie), glaukom, kožní atrofii, neurologické anomálie, vaskulární anomálie, psychomotorickou a/nebo mentální retardaci, chronické ulcerace, které mohou komplikovat dlouhodobý CMTC.<sup>(51)</sup>

### Histopatologie

U některých pacientů se vyskytují jen málo nebo dokonce žádné histopatologické abnormality. Histologické vyšetření kožní biopsie může prokázat zvýšené množství a velikosti kapilár a žilek (ojediněle lymfatických), dilatované kapiláry lokalizované hlouběji v dermis a hyperplazii a otok endoteliálních buněk s občasnými dilatovanými žilkami a flebektáziemi.

### Biochemické a molekulární nálezy

CMTC je buď autosomálně dominantní dědičné onemocnění s nekompletní pe-

netrací, nebo je způsobeno environmentálními vlivy.<sup>(52)</sup>

### Léčba

Obecně není pro CMTC známa kauzální léčba, avšak můžeme léčit přidružené abnormality. V případě asymetrie končetin, pokud nejsou přítomna žádná funkční omezení, není léčba zapotřebí, s výjimkou elevačních pomůcek pro kratší dolní končetinu.

Terapie laserem nebyla při léčbě CMTC úspěšná, zřejmě kvůli přítomnosti velkého množství velkých a hlubokých kapilár a dilatovaných žilek. Efekt pulzních laserů (PDL a LPDL) nebyl u CMTC zatím vyhodnocen, ale ani argon laserová terapie ani YAG laserová terapie nepřinesly žádné výsledky.<sup>(53)</sup>

Při sekundárních vředech předepisujeme léčbu antibiotiky (oxacilin, gentamicin) na deset dní.

### FABRYHO CHOROBA

Fabryho choroba je jedna z genodermatóz a druhá nejčastější porucha ukládání lipidů u člověka vůbec.

### Hlavní dermatologické rysy

Symptomy, které charakterizují raná stadia Fabryho choroby, můžeme najít na kůži a měkkých tkáních a zahrnují angiokeratomy, abnormální pocení (hyperhidróza a hypohidróza) a lymfatický edém.<sup>(54, 55)</sup> Angiokeratomy mohou být prvním fyzickým příznakem onemocnění, objevují se mezi 5. a 15. rokem života (průměrně 13,5 roku), vyskytují se u 83 % mužů a 80 % žen trpících touto nemocí. Mohou být izolované nebo ve shlucích, vypadají jako červené až černé papuly s hladkým epidermálním povrchem. S postupem nemoci papuly rostou a stávají se tmavě červenými až černými s průměrem až 10 mm a verukózním povrchem.<sup>(56)</sup>

Hypohidróza se častěji vyskytuje u mužů a je příčinou intolerance horka a tělesných cvičení. Někdy může být spojena s omezenou produkcí lakrymálních a salivárních žláz. Hyperhidróza je u nemocných s Fabryho nemocí méně častým projevem a vyskytuje se častěji u žen.

Zřejmě následkem akumulace glykolipidů v lymfatických cévách dochází k rozvoji lymfatické mikroangiopatie, což vede ke vzniku lymfedému.<sup>(57)</sup>

### Asociované klinické abnormality

Akroparestézie je častým raným symptomem Fabryho nemoci u mužů i žen kvůli ischemii periferních nervů, která vzniká druhotně následkem abnormalit endoteliálních perineurálních buněk a je charak-

terizována brněním, chronickým pálením a neustálou bolestí v rukách a nohách.<sup>(58, 59)</sup> Faciální dysmorfismus se vyznačuje prominujícími supraorbitálními oblouky, frontálním vyboulením a ztluštěním rtů. Ledvinové komplikace jsou časté a závažné, hlavně v podobě renální insuficience a renálního selhání. První známkou poškození ledvin je často proteinurie. Mezi srdeční komplikace patří hypertenze a kardiomyopatie. Kosmetickou okulární manifestací Fabryho nemoci bývá cornea verticillata („závitkovitá“ opacita rohovky), která nemá dopad na vidění. Dalšími nálezy s dopadem na kvalitu vidění jsou aneuryzmata spojivek, paprskovitá nebo zadní subkapsulární katarakta, papilloedém, makulární edém, atrofie optiku a retinální vaskulární dilatace.<sup>(60)</sup>

### Histopatologie

Epidermální hyperplazie s hyperkeratózou, naléhající těsně nad kapilární cévní prostory (zpravidla dilatované, tenkostěnné). Elektronový mikroskop ukazuje elektron-denzní lyzozomální inkluze v buňkách vaskulárního endotelu, vaskulárních pericytech, buňkách potních žláz, dermálních fibroblastech a perineuriu.

### Biochemické a molekulární nálezy

Fabryho choroba je způsobena mutací genu GLA (alfa-galactosidase A) na chromosomu X, která vede k poruše glykosfingolipidového katabolismu.<sup>(62)</sup>

### Léčba

Pro léčbu se od roku 2003 používá agalsidase beta, což je nahrazení enzymu (ERT), který pacientovi chybí v důsledku genetické malfunkce. Nemoc se tím nevyhlídí, ale zastaví se její progresse a částečně i zvrátí jednotlivé symptomy.<sup>(61)</sup> Bolest může být léčena analgetiky, antikonvulzívy a nesteroidními antiflogistiky.

### KLIPPELŮV-TRÉNAUNAYŮV- WEBERŮV SYNDROM

Klippelův-Trénaunayův-Weberův syndrom, často nazývaný zjednodušené Klippelův-Trénaunayův syndrom (KTS), je vzácně se vyskytující vrozená porucha, při které se správně nevytvářejí krevní cévy a/nebo lymfatické cévy.

### Hlavní dermatologické rysy

Tento vrozený defekt lze charakterizovat přítomností kombinace následujících symptomů, které se nacházejí na zhruba čtvrtině těla (i když jsou známy případy s více či méně postiženou tkání): jeden nebo více odlišných naevus flammeus s ostrými okraji, varikozity vén, hypertrofie



kostní nebo měkké tkáně a nesprávně vyvinutý lymfatický systém.<sup>(63)</sup> V některých případech se nemusí naevus flammeus vůbec vyskytovat, avšak jen velice zřídka. V takových případech syndrom klasifikujeme jako atypický Klippelův-Trénaunayův syndrom.<sup>(64)</sup>

### Asociované klinické abnormality

KTS může ovlivňovat jak krevní cévy, tak lymfatické cévy, ale i oboje najednou, což je nejtypičtější. U jedinců s rozsáhlými arteriovenózními malformacemi hrozí nebezpečí tvorby trombů v oblasti vaskulárních lézí, jež mohou migrovat do plic (plicní embolie), nebo hypovolemických komplikací následkem zadržování velkého objemu krve v periferním krevním řečišti.<sup>(65)</sup>

Hypertrofie kostní nebo měkké tkáně může vést k lokálnímu gigantismu nebo smrštění.

### Histopatologie

U nejtypičtějšího kožního nálezu KTS, naevus flammeus, histologicky nacházíme ploché angiomy, které se skládají z různých dilatovaných kapilár. Afekce se postupně rozvíjí, v časných stádiích může být histologický obraz velmi nenápadný; mírné zmnoužení cév v horním korigu, které mají obvyklý vzhled, je obtížně hodnotitelný. Později cév přibývá, jsou různě dilatované, v dospělosti mají kavernózní vzhled; přidávají se i cévní proliferace charakteru cévních klubek, struktury typu granulační tkáně a fibróza.

### Biochemické a molekulární nálezy

Příčina KTS je neznámá. Dle dosavadních studií může být způsoben mutací jednoho nebo více genů,<sup>(66, 67)</sup> které kódují vývoj cév během embryonálního vývoje, ale tyto geny zatím nebyly identifikovány. Je možné, že se jedná jen o somatické genové mutace.

### Léčba

Není známa žádná kauzální léčba KTS, ale v dnešní době lze léčit mnoho z jeho symptomů.

Chirurgická léčba se týká řešení žilních varikozit, vaskulárních malformací a partiálního odstranění nádorové masy (debulking).<sup>(68)</sup> Metodou konzervativní léčby je skleroterapie specifických žilních a vaskulárních malformací, doporučena je kompresní terapie (nošení vazokompresních pomůcek), bandážování a lymfatická drenáž.

### MAFFUCIHO SYNDROM

Maffucciho syndrom je sporadicky se vyskytující onemocnění, charakterizované přítomností vícečetných enchondromů, spojených s četnými hemangiomy. U postižených se mohou vyskytovat i lymfangiomy.

### Hlavní dermatologické projevy

Maffucciho syndrom je podmíněn mezenchymální dysplazií a na kůži se projevuje v podobě enchondromatózy (dyschondroplazie) a hemangiomy v měkkých tkáních, které mají značnou tendenci k maligní transformaci.<sup>(69)</sup> Na kůži nacházíme větší množství enchondromů a hemangiomů již v prvních dvou dekádách života postiženého.

### Přidružené klinické abnormality

Kromě výše popsaných lokalit je dalším typickým místem pro výskyt enchondromů oblast dlouhých kostí, což vede k progresivnímu vzniku skeletálních deformit a fraktur. Maligní transformace v těchto oblastech dává často vzniknout osteosarkomu, a to až u 30 % postižených. Jsou publikovány i případy s intenzivním gastrointestinálním výskytem.<sup>(70)</sup>

### Histopatologie

Enchondromy mikroskopicky vykazují lobulární uspořádání neoplastické chrupavky. Lobuly jsou často lemovány úzkým pásem reaktivní kostní tkáně, výsledku enchondrální osifikace. Důležité je, že chrupavčité lobuly jsou obklopeny kostí a nevykazují zánětlivé znaky.

### Biochemické a molekulární nálezy

Podle posledních výzkumů by mohl Maffucciho syndrom být způsoben somatickou mozaikovou mutací genů IDH1 a IDH2.<sup>(71)</sup>

### Léčba

Dermatologická léčba se zaměřuje na posuzování a terapii hemangiomů, léčba ortopedická na kontrolu a prevenci kostních komplikací.

### STURGEŮV-WEBERŮV SYNDROM

Sturgeův-Weberův syndrom, někdy nazývaný jako encefalotrigeminální angiomatóza, je vzácně se vyskytující vrozená kombinace neurologických poruch a poruchy kůže. Řadí se mezi fakomatózy.

### Hlavní dermatologické rysy

Často je spojen s výskytem naevus flammeus, nejčastěji na čele a horním víčku jedné strany obličeje. Barva se může lišit od světle růžové až po tmavě fialovou a příčinou névu je zmnoužení kapilár v okolí optické a méně často maxilární větve nervus trigeminus.<sup>(72)</sup>

### Asociované klinické abnormality

Jsou přítomny malformace krevních cév v pia mater ipsilaterálně na straně né-

vu (ipsilaterální leptomeningeální angiom). Ty způsobují kalcifikace tkáně<sup>(73)</sup> a ztráty nervových buněk cerebrálního kortexu.<sup>(74)</sup> Neurologické symptomy zahrnují epileptické záchvaty, které začínají v dětství a postupem věku se mohou zhoršovat. Křeče obvykle postihují stranu těla kontralaterální k výskytu névu a liší se svou závažností. V těchto oblastech se mohou vyskytovat i svalová oslabení. Některé děti jsou vývojově opožděné a/nebo mentálně retardované.<sup>(75)</sup> U 50 % postižených se vyskytuje již od narození nebo později v průběhu života glaukom, asociovaný s buftalmem.<sup>(76)</sup>

### Histopatologie

Kožní kapiláry jsou ztlustělé, bez zřetelných hran nádorové masy a bez známek cévní proliferace.

### Biochemické a molekulární nálezy

Sturgeův-Weberův syndrom je embryonální vývojová anomálie vzniklá chybným vývoje mezodermálního a ektodermálního zárodečného listu. Je způsoben somatickou mutací genu GNAQ.<sup>(77)</sup>

### Léčba

U tohoto syndromu je symptomatická: léčba laserem pomáhá zesvětlit nebo odstranit névus. Antikonvulziva pomáhají kontrolovat epileptické záchvaty, fyzioterapie u dětí svalovou slabost, edukační terapie je předepisována u mentální retardace a opoždění vývoje. Latanoprost u nemocných s glaukomem značně snižuje nitrooční tlak.<sup>(78)</sup>

## SMÍŠENÉ PORUCHY DERMIS

### APLASIA CUTIS CONGENITA (ACC)

ACC je definována jako kongenitální lokalizovaná absence kůže.

### Hlavní dermatologické rysy

Kůže vypadá jako tenká, transparentní membrána, skrze kterou jsou viditelné pod ní ležící struktury. Lokalizace lézí je obvykle na skalpu, ale mohou se nacházet i jinde na těle nebo končetinách. Léze se liší velikostí i tvarem, některé jsou kruhové nebo oválné, jiné obdélníkové nebo hvězdicové.<sup>(79)</sup> Po zahojení obvykle zanechávají jizvu, v případě skalpu jsou příčinou jizevnaté alopecie.<sup>(80, 81)</sup>

### Asociované klinické abnormality

Pod místem kožní léze nejsou někdy vyvinuty pod ní ležící struktury jako kosti nebo měkké tkáně, což zvyšuje riziko infekce.





## Molekulární nálezy

Tento stav bývá spojován mutacemi ribosomální GTPázy genu BMS1.<sup>(82)</sup>

## Léčba

Malé aplastické oblasti se časem zahojí spontánně. Prevencí vzniku infekce je jemné čištění, možné je použít nedráždivé masti. Pokud se objeví infekce, léčí se antibiotiky. Velké léze lze řešit chirurgicky.

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce nespolupracuje s žádnou farmaceutickou firmou.

## Literatura

1. CASTORI, M. *Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: An Underdiagnosed Hereditary Connective Tissue Disorder with Mucocutaneous, Articular, and Systemic Manifestations*. ISRN Dermatology, 2012, Article ID 751768, 22 p.
2. BEIGHTON, P., DE PAEPE, A., STEINMANN, B., et al. *Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997*. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet, 1998, 77, p. 31–37.
3. LEVY, HP. *The Ehlers Danlos Syndrome, Hypermobility Type*. University of Washington: NIH, 2004.
4. PEPIN, M., SCHWARZE, U., SUPERTI-FURGA, A., BYERS, PH. *Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type*. N Engl J Med, 2000, 342, p. 673–680.
5. ULBRICHT, D., DIEDERICH, NJ., HERMANN-SLÉ, T., et al. *Cervical artery dissection. An atypical presentation with Ehlers-Danlos-like collagen pathology?* Neurology, 2004, 63, p. 1708–1710.
6. YEOWELL, HN., STEINMANN, B. *Ehlers-Danlos Syndrome, Kyphoscoliotic Form*. 2000 Feb 2 [Updated 2013 Jan 24]. In PAGON, RA., ADAM, MP., BIRD, TD., et al. (Eds), *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle, 1993–2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1462/>.
7. KLAASSENS, M., REINSTEIN, E., HILHORST-HOFSTEE, Y., et al. *Ehlers-Danlos arthrochalasia type (VIIA-B) – expanding the phenotype: from prenatal life through adulthood*. Clin Genet, 2012, 82, p. 121–130.
8. BICCA, DE BARROS COELHO, E., et al. *Classical Ehlers-Danlos syndrome: clinical, histological and ultrastructural aspects*. An Bras Dermatol [online], 2011, 86(Suppl.1) [cited 2013-11-07], pp. 164–167. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S036505962011000700043&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962011000700043&lng=en&nrm=iso). ISSN 0365-0596. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962011000700043>.
9. NYUTINCK, L., FREUND, M., LAGAE, L., et al. *Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen*. Am J Hum Genet, 2000, 66, p. 1398–1402.
10. MALFAIT, F., SYMOENS, S., DE BACKER, J., et al. *Three arginine to cysteine substitutions in the pro-alpha (1)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early althood*. Hum Mutat, 2007, 28, p. 387–395.
11. STEINMANN, B., ROYCE, P., SUPERTI-FURGA, A. *The Ehlers-Danlos syndrome*. In ROYCE, P., STEINMANN, B. (Eds), *Connective tissue and its heritable disorders*. 2<sup>nd</sup> ed, New York : Wiley-Liss, Inc, 2002, p. 431–523.
12. STINE, KC., BECTON, DL. *DDAVP therapy controls bleeding in Ehlers-Danlos syndrome*. J Pediatr Hematol Oncol, 1997, 19, p. 156–158.
13. JAMES, W., BERGER, T., ELSTON, D. *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 10<sup>th</sup> ed, 2005, Philadelphia : W. B. Saunders Co., p. 244.
14. RODRIGUEZ-VICIANA, P., et al. *Biochemical characterization of novel germline BRAF and MEK mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome*. Methods Enzymol, 2008, 438, p. 277–289.
15. AOKI, Y., NIIHORI, T., KAWAME, H., et al. *Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome*. Nature Genetics, 2005, 37(10), p. 1038–1040.
16. HENNEKAM, RCM. *Costello syndrome: an overview*. Am J Med Genet, 2003, 117C, p. 42–48.
17. HINEK, A., TEITELL, MA., SCHOYER, L., et al. *Myocardial storage of chondroitin sulfate-containing moieties in Costello syndrome patients with severe hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Med Genet, 2005, 133A, p. 1–12.
18. SEEMANOVÁ, E. *Costello syndrom*. Čes-slov Pediat, 2003, 10, s. 633–636.
19. OLIVEIRA, JB., et al. *NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104, p. 8953–8958.
20. BEIGHTON, P. *The dominant and recessive forms of cutis laxa*. J Med Genet, 1972, 9, p. 216–221.
21. LOEYS, B., VAN MALDERGEM, L., MORTIER, G., et al. *Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa*. Hum Mol Genet, 2002, 11, p. 2113–2118.
22. MORAVA, E., LEFEBER, DJ., URBAN, Z., et al. *Defining the phenotype in an autosomal recessive cutis laxa syndrome with a combined congenital defect of glycosylation*. Eur J Hum Genet, 2008, 16, p. 28–35.
23. GRAUL-NEUMANN, LM., HAUSSER, I., ES-SAYIE, M., et al. *Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene*. Am J Med Genet A, 2008, 146A, p. 977–983.
24. RENARD, M., HOLM, T., VEITH, R., et al. *Altered TGFbeta signaling and cardiovascular manifestations in patients with autosomal recessive cutis laxa type I caused by fibulin-4 deficiency*. Eur J Hum Genet, 2010, 18, p. 895–901.
25. TÜMER, Z. *An overview and update of ATP7A mutations leading to Menkes disease and occipital horn syndrome*. Hum Mutat, 2013, 34, p. 417–429.
26. BICKNELL, LS., PITT, J., AFTIMOS, S., et al. *A missense mutation in ALDH18A1, encoding Deltapyrroline-5-carboxylate synthase (P5CS), causes an autosomal recessive neurocutaneous syndrome*. Eur J Hum Genet, 2008, 16, p. 1176–1186.
27. NELDNER, KH. *Pseudoxanthoma elasticum*. Int J Dermatol, 1988, 27, p. 98–100.
28. HACKER, SM., RAMOS-CARO, FA., BEERS, BB., FLOWERS, FP. *Juvenile pseudoxanthoma elasticum: recognition and management*. Pediatr Dermatol, 1993, 10, p. 19–25.
29. BERCOVITCH, L., TERRY, P. *Pseudoxanthoma elasticum 2004*. J Am Acad Dermatol, 2004, 51(1 Suppl), S13–14.
30. MCDONALD, HR., SCHATZ, H., AABERG, TM. *Reticular-like pigmentary patterns in pseudoxanthoma elasticum*. Ophthalmology, 1988, 95, p. 306–311.
31. SPINZI, G., STROCCHI, E., IMPERIALI, G., et al. *Pseudoxanthoma elasticum: a rare cause of gastrointestinal bleeding*. Am J Gastroenterol, 1996, 91, p. 1631–1634.
32. UENISHI, T., UCHIYAMA, M., SUGIURA, H., DANNO, K. *Pseudoxanthoma elasticum with generalized cutaneous laxity*. Arch Dermatol, 1997, 133, p. 664–666.
33. LEBWOHL, M., LEBWOHL, E., BERCOVITCH, L. *Prominent mental (chin) crease: a new sign of pseudoxanthoma elasticum*. J Am Acad Dermatol, 2003, 48, p. 620–622.
34. LI TH., TSENG, CR., HSIAO, GH., CHIU, HC. *An unusual cutaneous manifestation of pseudoxanthoma elasticum mimicking reticulate pigmentary disorders*. Br J Dermatol, 1996, 134, p. 1157–1159.
35. LEBWOHL, MG., DISTEFANO, D., PRIOLEAU, PG., et al. *Pseudoxanthoma elasticum and mitral-valve prolapse*. N Engl J Med, 1982, 307, p. 228–231.
36. FINGER, RP., CHARBEL ISSA, P., LADEWIG, MS., et al. *Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches*. Surv Ophthalmol, 2009, 54, p. 272–285.
37. CHASSAING, N., MARTIN, L., CALVAS, P., et al. *Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations*. J Med Genet, 2005, 42, p. 881–892.
38. KATONA, E., ASLANIDIS, C., REMENYIK, E., et al. *Identification of a novel deletion in the ABCC6 gene leading to pseudoxanthoma elasticum*. J Dermatol Sci, 2005, 40, p. 115–121.
39. SEDGWICK, RP., BODER, E. *Progressive ataxia in childhood with particular reference to ataxia-telangiectasia*. Neurology, 1960, 10, p. 705–715.
40. GREENBERGER, S., BERKUN, Y., BEN-ZEEV, B., et al. *Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome*. J Am Acad Dermatol, 2013, 68, p. 932–936.
41. CRAWFORD, TO. *Ataxia telangiectasia*. Seminars in pediatric neurology, 1998, 5, p. 287–294.
42. CRAWFORD, TO., MANDIR, AS., LEFTON-GREIF, MA., et al. *Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia*. Neurology, 2008, 54, p. 1505–1509.
43. FARR, AK., SHALEV, B., CRAWFORD, TO., et al. *Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia*. Am J Ophthal, 2000, 134, p. 891–896.
44. McGRATH-MORROW, SA., et al. *Evaluation and management of pulmonary disease in ataxia-telangiectasia*. Pediatr pulmonol, 2010, 45, p. 847–859.



45. NOWAK-WEGRZYN, A., CRAWFORD, TO., WIN-KELSTEIN, JA., et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatrics*, 2004, 144, p. 505-511.
46. GATTI, RA., BERKEL, I., BODER, E., BRAEDT, G., et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature*, 1988, 336, p. 577-580.
47. SHACKELFORD, RE., MANUSZAK, RP., JOHNSON, CD., et al. Desferrioxamine treatment increases the genomic stability of ataxia-telangiectasia cells. *DNA Repair (Amst)*, 2003, 2, p. 971-981.
48. BYRD, PJ., SRINIVASAN, V., LAST, J., et al. Severe reaction to radiotherapy for breast cancer as the presenting feature of ataxia telangiectasia. *B J Cancer*, 2012, 106, p. 262-268.
49. TORRELO, A., ZAMBRANO, A., HAPPLE, R. *Cutis marmorata telangiectatica congenita and extensive mongolian spots: type 5 phacomatosis pigmentovascularis*. *Br J Dermatol*, 2003, 148, p. 342-345.
50. MELANI, L., ANTIGA, E., TORCHIA, D., et al. *Cutis marmorata telangiectatica congenita and chronic autoimmune urticaria in a young man*. *J Dermatol*, 2007, 34, p. 210-213.
51. DEVILLERS, ACA., de WAARD-van der SPEK, FB., Oranje, AP. *Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita: Clinical Features in 35 Cases*. *Arch Dermatol*, 1999, 135, p. 34-38.
52. GREVELINK, SV., MULLIKEN, JB. Vascular Anomalies and Tumors of Skin and Subcutaneous Tissues. In FITZPATRICK, P., et al. *Dermatology in General Medicine*. New York, : McGraw-Hill, 2003.
53. MAZEREUW-HAUTIER, J., CAREL-CANEPPELE, S., BONAFE, JL. *Cutis marmorata telangiectatica congenita: report of two persistent cases*. *Ped Dermatol*, 2002, 19, p. 506-509.
54. RANASWAMI, U., WHYBRA, C., PARINI, R., PINTOS-MORELL, G., et al. *Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey*. *Acta Paediatr*, 2006, 95, p. 86-92.
55. KANDA, A., NAKAO, S., TSUYAMA, S., et al. *Fabry disease: ultrastructural lectin histochemical analyses of liposomal deposits*. *Virchows Arch*, 2000, 436, p. 36-42.
56. MOHRENSCHLAGER, M., HENKEL, V., RING, J. *Fabry disease: more than keratomas*. *Arch Dermatol*, 2004, 140, p. 1526-1528.
57. LIDOVE, O., JAUSSAUD, R., ARACTINGI, S. *Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy*. In MEHTA, A., BECK, M., SUNDER-PLASSMANN, G. (Ed.), *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford : Oxford PharmaGenesis, 2006, Chapter 24.
58. MEHTA, A., RICCI, R., WIDMER, U., et al. *Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey*. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34, p. 236-242.
59. HOFFMANN, B., BECK, M., SUNDER-PLASSMANN, G., et al. *Nature and Prevalence of Pain in Fabry Disease and Its Response to Enzyme Replacement Therapy – a Retrospective Analysis From the Fabry Outcome Survey*. *Clin J Pain*, 2007, 23, p. 535-542.
60. ORSSAUD, C., DUFIER, JL., GERMAIN, DP. *Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients*. *Optical Genet*, 2003, 24, p. 3129-3139.
61. WILCOX, WR., LINTHORST, GE., GERMAIN, DP., et al. *Anti- $\alpha$ -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry*. *Mol Genet Metab*, 2012, 105, p. 443-449.
62. SCHÄFER, E., BARON, K., WIDMER, U., et al. *Thirty-four novel mutations of the GLA gene in 121 patients with Fabry disease*. *Hum Mutat*, 2005, 24, p. 412.
63. JAMES, W., BERGER, T., ELSTON, D. *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 10<sup>th</sup> ed., 2005, Philadelphia : W. B. Saunders Co. p. 585.
64. VILJOEN, D., SAXE, N., PEARN, J., BEIGHTON, P. *The cutaneous manifestations of the Klippel-Trenaunay-Weber syndrome*. *Clin Exper Dermatol*, 1987, 12, p. 12-17.
65. MENDIRATTA, V., KORANNE, RV., SARDANA, K., HEMAL, U., SOLANKI, RS. *Klippel trenaunay Parkes-Weber syndrome*. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*, 2004, 70, p. 119-122.
66. WANG, Q., TIMUR, AA., SZAFRANSKI, P., et al. *Identification and molecular characterization of de novo translocation t(8;14)(q22.3;q13) associated with a vascular and tissue overgrowth syndrome*. *Cytogenet Cell Genet*, 2001, 95, p. 183-188.
67. BARKER, KT., FOULKES, WD., SCHWARTZ, CE., et al. *Is the E133K allele of VG5Q associated with Klippel-Trenaunay and other overgrowth syndromes?* *J Med Genet*, 2005, 43, p. 613-614.
68. JACOB, AG., DRISCOLL, DJ., SHAUGHNESSY, WJ., et al. *Klippel-Trenaunay syndrome: Spectrum and management*. *Mayo Clinic Proceedings*, 1998, 73, p. 28-36.
69. FAIK, A., ALLALI, F., EL HASSANI, S., HAJJAJ-HASSOUNI, N. *Maffucci's syndrome: a case report*. *Clin Rheumatol*, 2006, 25, p. 88-91.
70. SHEPHERD, V., GODBOLT, A., CASEY, T. *Maffucci's syndrome with extensive gastrointestinal involvement*. *Australas J Dermatol*, 2005, 46, p. 33-37.
71. AMARY, FM., DAMATO, S., HALAI, D., et al. *Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2*. *Nature Genetics*, 2011, 43, p. 1262-1265.
72. BASELGA, E. *Sturge-Weber syndrome*. *Semin Cutan Med Surg*, 2004, 23, p. 87-98.
73. BOLTSHAUSER, E., WILSON, J., HOARE, RD. *Sturge-Weber syndrome with bilateral intracranial calcification*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1976, 39, p. 429-435.
74. BAR-SEVER, Z., CONNOLLY, LP., BARNES, PD. *Technetium-99m-HMPAO SPECT in Sturge-Weber syndrome*. *J Nucl Med*, 1996, 37, p. 81-83.
75. *American Association of Neuroscience Nurses*. *Care of the patient with seizures*. 2<sup>nd</sup> ed, Glenview (IL) : American Association of Neuroscience Nurses, 2007.
76. CIBIS, GW., TRIPATHI, RC., TRIPATHI, BJ. *Glaucoma in Sturge-Weber syndrome*. *Ophthalmology*, 1984, 91, p. 1061-1071.
77. NIEMITZ, E. *Somatic GNAQ mutation*. *Nature Genetics*, 2013, 45, p. 591.
78. ALTUNA, JC., GREENFIELD, DS., WAND, M., et al. *Latano-prost in glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome: benefits and side-effects*. *J Glaucoma*, 1999, 8, p. 199-203.
79. BENJAMIN, LT., TROWERS, AB., SCHACHNER, LA. *Giant aplasia cutis congenita without associated anomalies*. *Pediatr Dermatol*, 2004, 21, p. 150-153.
80. BILGINER, B., ONAL, MB., BAHADIR, S., AKALAN, N. *Aplasia cutis congenita of the scalp, skull and dura associated with Adams-Oliver syndrome*. *Turk Neurosurg*, 2008, 18, p. 191-193.
81. NERI, I., SAVOIA, F., GIACOMINI, F., et al. *Usefulness of dermatoscopy for the early diagnosis of sebaceous naevus and differentiation from aplasia cutis congenita*. *Clin Exp Dermatol*, 2009, 34, p. 50-52.
82. MARNEROS, AG. *BMS1 Is Mutated in Aplasia Cutis Congenita*. *PLoS Genet*, 2013, 9, e1003573. doi:10.1371/journal.pgen.1003573.

MUDr. Miroslava Brejchová

e-mail: miroslava.brejchova@bulovka.cz

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



# Liposukce

Rajská L.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 1, s. 33–34

Liposukce je zákrok, při kterém jsou odstraňovány lokalizované zásoby tuku za účelem formování jednoho, případně více míst těla.

Liposukce zlepšuje kontury a tvar těla rozrušením a odstraněním podkožního tuku za pomoci kovové kanyly, která je hadicí napojena na přístroj, který tvoří podtlak a umožňuje odsávání tuku z požadovaných oblastí. Kanyla může využívat vibrační, ultrazvukovou, laserovou nebo radiofrekvenční energii. Poté je tuk z těla odsát za využití podtlaku. Nejčastěji používanou metodou je tumescentní liposukce, kdy je anestetikum součástí roztoku, který je vpravován pod kůži odsávané oblasti. Odsávací kanyla je do těla vpravována krátkými, jen několik centimetrů dlouhými řezy, které jsou umístovány do přirozených záhybů kůže, aby po zhojení byly co nejméně viditelné. Liposukce byla poprvé úspěšně provedena v roce 1974 italským gynekologem v Římě. Fischer z malých řezů odstraňoval tukovou tkáň pomocí elektrického rotačního skalpelu – oscilující čepel uložená v kanyle poškozovala tukové buňky a ty byly odsávány podtlakovým přístrojem.

Další inovace techniky liposukce přinesl v roce 1978 francouzský plastický chirurg Yves Gerard Illouz. Zavedl používání tenčí kanyly s tupým koncem a tzv. tunelizační techniku, která měla za následek menší poškození cév, snížila poruchy citlivosti a umožnila snazší manipulaci v tukové tkáni.

V roce 1986 byla Peterem Fodorem zavedena super-wet technika. Při ní bylo nanášeno množství podstřikové tekutiny, přísada epinefrinu snížila krvácení a tím zmenšila rozsah pooperačních podlitin.

V roce 1987 byla americkým dermatologem Jeffrey A. Kleinem zavedena tzv. tumescentní technika. Dalším zvětšením objemu vstříkovaného roztoku dosáhl rovnoměrnějšího odsátí tuku, velké zředění anestetika umožnilo odsávat poměrně velká množství tukové tkáně bez nutnosti celkové anestézie.

## TECHNIKY LIPOSUKCE

Techniky liposukce jsou děleny na suché a vlhké, tedy s použitím roztoku či bez něj. Podle použitého přístroje a typu kanyly

dělíme liposukci na klasickou, vibrační, ultrazvukovou a laserovou. Všechny typy liposukce pracují na principu odsátí rozrušené tukové tkáně pomocí tenké kanyly. Kanyla je zavedena pod kůži a pomocí podtlaku odvádí nadbytečnou tukovou tkáň.

## KLASICKÁ LIPOSUKCE

Suchá technika – již zastaralá, téměř nepoužívaná. Je nutné použít vyšší podtlak, čímž může dojít k vyšší krevní ztrátě nebo poškození tkáně. Pod tukovou tkáň není vstříkována tekutina.

Vlhké techniky – liší se od sebe množstvím použitého roztoku vstříkovaného do podkoží. Roztok je směsí fyziologického roztoku, adrenalinu a anestetika. Vlhká technika umožňuje jednodušší odstranění tuku, snižuje ztráty krve a je-li použito také anestetikum, dochází ke znečítlivění během operace a po ní.

– Wet technika – objem vstříkované tekutiny je menší než předpokládané množství odsátého tuku.

– Super-wet technika – objem tekutiny je zhruba stejný jako předpokládaný objem odsátého tuku. Lokální anestetikum v roztoku obsaženo většinou není, případně jen velmi malé množství.

– Tumescentní technika – do podkoží je pomocí 12cm jehly, která je napojena na vak s naředěným roztokem, aplikováno velké množství roztoku. Ten je pomocí pumpy pozvolna napouštěn do ošetřované lokality. Tumescentní roztok obsahuje lokální anestetikum, obvykle lidokain, jehož množství je závislé na hmotnosti pacienta. Liposukce v lokální anestézii trvá déle než liposukce v celkové anestézii. Odsávání tuku se provádí pomocí kanyly, která je hadicí napojena na přístroj, který odsává tuk podtlakem.

## VIBRAČNÍ LIPOSUKCE – PAL (POWER-ASSISTED LIPOSUCTION)

Podstatou je použití tzv. vibrační kanyly, která jemně vibruje rychlými pohyby v rozsahu 0,5–1 mm dopředu a dozadu. Kanyla šetrně proniká tukovou tkání s vyšším obsahem vaziva (hýždě, záda). Je běžně používána při opakovaném zásahu do tkáně. V současné době je tato metoda považována za nejmodernější, nejefektivnější a nejšetrnější kombinaci

tumescentní liposukce. Je prováděna v lokální anestézii.

## ULTRAZVUKOVÁ LIPOSUKCE (UAL – ULTRASONIC-ASSISTED LIPOSUCTION)

K odsávání tuku je použita speciální sonda produkující ultrazvukovou energii. Působí na stěny tukových buněk a tuk zkapalní, takže je možné jej snadno odsát. Touto metodou je možné odsát podbradek, paže, trupu, břicho, hýždě, boky, stehna, kolena, lýtka a probíhá buď v lokální, nebo celkové anestézii. Efekt ultrazvukové liposukce je trvalý. Metoda dokáže zacílit přímo na nežádoucí tukové buňky, takže dochází k minimálnímu porušení okolních tkání. Po zákroku pacient pociťuje mnohem menší bolestivost, otoky či hematomy.

Výhodou tohoto typu liposukce je možnost použití odsátého tuku jako výplň do jiných partií těla.

## LASEROVÁ LIPOSUKCE (LASEROVÁ LIPOLÝZA)

Používá se kanyla o průměru 1–2 mm, která má v sobě laserový paprsek. Pohybem kanyly energie paprsku působí přímo na tukovou buňku, kterou rozloží a umožní tak její odplavení. U malých lokalit se zkapalněná tuková tkáň neodšává, přirozeným metabolismem dojde k postupnému vstřebání. Paprsek působí také na podkoží, kde stahuje kolagenová vlákna.

Není však doporučeno odsávání velkého množství tuku najednou. S větším množstvím tuku se ztrácí voda, vitamíny a živné látky, což může vést ke kolapsovému stavu. Odsátí více než 5 litrů tuku by mělo být prováděno v celkové anestézii.

## ANESTÉZIE

Liposukce se provádí v lokální či celkové anestézii, případně tumescentní technikou.

V místní anestézii jsou prováděny liposukce velmi malého rozsahu.

Při tumescentní metodě liposukce se používá velmi zředěný roztok místního anestetika. Z tkáně se kontrahovanými cévami vstřebává anestetikum pomalu do krevního oběhu. Díky pomalému vstřebávání





působí místní anestetikum v cílové oblasti dlouhodobě.

Při celkové anestézii je pacient uspán po celou dobu zákroku a veškerá bolest je tak eliminována. Po operaci je nutné podat analgetika. U liposukce v celkové anestézii se v poslední době používá super-wet nebo wet technika a roztok obvykle neobsahuje anestetikum.

### NÁSTROJE A PŘÍSTROJE POUŽÍVANÉ PŘI LIPOSUKCI

Infiltrační pumpa – je určena k napouštění infiltračního roztoku do podkoží, je na ni napojen hadicový systém.

Odsávací zařízení – je napojeno na liposukční kanylu, také přes hadicový systém, umožňuje vlastní odsávání tuku.

Liposukční kanyly – různé průměry od 2–4 mm až do 6 mm, mají různou délku, tvarové zakřivení, na konci jsou buď zaoblené, nebo tvaru tupého dlátka. Každá má svůj specifický význam.

Jsou k dispozici také vibrační kanyla, kanyla produkující ultrazvukovou energii nebo energii laserového paprsku.

Sběrné nádoby – slouží na odsávaný tuk, jsou průhledné, aby bylo možné kontrolovat příměs krve a množství odsátého tuku, zejména při porovnávání odsávaných stran.

### SAMOTNÝ PRŮBĚH LIPOSUKCE

Před začátkem zákroku se na kůži provádí nákres v místě, z kterého má být tuk odstraněn. Vyznačení se provádí ve vzpřímené poloze, jelikož vleže se mění poloha podkožního tuku a mohou se tak zkreslit anatomické poměry.

Dle použité techniky liposukce je do vyznačené oblasti aplikován infiltrační roztok. Jeho složení závisí na typu techniky.

Roztok je napouštěn z infúzní láhve, na kterou je napojená hadička a na druhém konci hadičky je jehla. Ta se píchá do podkoží vyznačených oblastí. Obvykle je prováděno několik vpichů, aby se roztokem naplnila celé oblast rovnoměrně. Při aplikaci roztoku se využívá pumpa. Samotné odsávání tuku trvá v průměru 40 minut. Jsou provedeny 2–3 nářezy kůže skalpelem na jedno odsávané místo. Skrz řez je do podkoží zavedena liposukční kanyla a odsává se vrstva tuku z podkoží. Kanylou je při liposukci pohybováno od spodiny k povrchu tak, aby nebyla poškozena dolní svalová vrstva a horní kožní kryt. Během odsávání je možné měnit kanyly o různých průměrech. Kanyla je napojena na přístroj, který vytváří podtlak a do hadice je odsáván tuk, který se hromadí ve sběrné nádobě. Odsátý tuk je smíchán s krví.

Ihned po zákroku je pacient oblečen do kompresního prádla, které slouží jako prevence otoku, hematomu a k urychlení hojení. Vytékání tekutiny přetrvává asi 8–10 hodin po zákroku.

### KONTRAIKACE LIPOSUKCE

Provedení liposukce není vhodné pro pacienty, kteří trpí závažnou metabolickou chorobou či chorobou srdce a cév, pro gravidní a kojící ženy, pro pacienty s kovovými implantáty v místě zákroku, s kardiostimulátorem, s nádorovým onemocněním, pro pacienty celkově léčené kortikosteroidy či antidepresivy, případně u pacientů s aktuálně probíhajícím zánětlivým onemocněním. Dalšími kontraindikacemi jsou diabetes mellitus, poruchy krevní srážlivosti či onemocnění žláz s vnitřní sekrecí.

Lokální kontraindikací je stav oblasti, kde se má liposukce provádět. Pokud kůže ztra-

tila svou elasticitu, liposukce může znamenat zhoršení stavu bez očekávaného efektu. Opakování liposukce v lokalitách, kde již byla provedena, se nedoporučuje, protože podkoží již bylo zredukováno, tkáně jsou prozračené a množství odsátých buněk je menší.

### KOMPLIKACE LIPOSUKCE

Zánět podkoží – vzniká při nedodržení zásad sterility. Provádí se jednorázová punkce a odsátí hnisu. Z preventivních důvodů jsou během operace podávána antibiotika, proto je tato komplikace téměř vyloučena.

Serom – nadměrné nahromadění většího množství krve a zbytkového roztoku, což se projevuje vyklenutím v dané oblasti. Odstraňuje se punkcí či drenáží.

Porucha citlivosti kůže – při zákroku dochází k poranění nervů, proto dochází k dočasné, až šest měsíců trvající snížení citlivosti.

Hypertrofické či keloidní jizvy – u pacientů se sklonek k jejich tvorbě.

Kožní nekróza – nyní jev ojedinělý. Špatným vedením kanyly dříve docházelo k nadměrnému poškození podkožních cév, poruše výživy.

Tromboembolie – sraženiny nejčastěji vznikají v pánevních žilách a v žilách dolních končetin. Prevencí je předoperační vyšetření a včasná mobilizace po zákroku.

### Literatura

ALAM, M., GLADSTONE, BH., TUNG RC. *Liposuction. Requisites in Cosmetic Dermatology*, 2008, p. 233–258.

BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., SCHAFFER, JV.: *Dermatology. Liposuction*, 2012, p. 2525–2534.



# Použití lokálních anestetik u alergických pacientů, dětí, těhotných a kojících

Rychlíčková J.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 1, s. 35–38

## SOUHRN

Článek pojednává o lokálních anestetických ve vztahu ke specifickým pacientům – pacient s alergií na lokální anestetika, dítě, těhotná a kojící žena. Shrnuje faktory, jež je nutné uvážit při aplikaci lokální anestézie, a látky, které je možné použít s ohledem na dostupnost na českém trhu i souhrn údajů o přípravku.

## KLÍČOVÁ SLOVA

lokální anestetika • esterová anestetika • amidová anestetika • alergie • děti • těhotné • kojící

## SUMMARY

*Rychlíčková, J. Use of local anaesthetics in allergic patients, children and pregnant and breast-feeding women*

The article deals with local anaesthetic in relation to specific groups of patients – patients with allergies to local anaesthetics, children, pregnant and breast-feeding women. It summarises the factors which need to be considered when applying local anaesthesia and substances which can be recommended, taking into account their availability on the Czech market and the summary of the information about the preparation.

## KEY WORDS

local anaesthetic • ester anaesthetics • amid anaesthetic • allergies • children • pregnant women • breast-feeding women

## ALERGIE

Při hodnocení nežádoucích účinků lokálních anestetik je třeba rozlišovat toxické efekty, způsobené nesprávnou aplikací

nebo nesprávnou dávkou, a alergické reakce. Alergické reakce mediované IgE jsou u lokálních anestetik velice vzácné,<sup>(1)</sup> jejich incidence je nižší než 1 % ze všech nežádoucích reakcí.<sup>(2)</sup>

Alergická reakce rozvinutá v souvislosti s aplikací lokálního anestetika je často způsobena jinými agens. Patří sem parabeny, deriváty kyseliny paraaminobenzoové, používané jako konzervanty.<sup>(1)</sup> Stejně tak mohou alergizovat antioxidační pomocné látky<sup>(3)</sup> nebo latex, který se uvolňuje ze zátky do roztoku anestetika. Anestetika se často kombinují s vazokonstriktory, ty ale příčinou alergické reakce vzhledem k jejich fyziologickému výskytu nejsou.

Lokální anestetika dle struktury rozdělujeme na dvě základní skupiny, a to na lokální anestetika esterová a amidová.

Esterová anestetika (prokain, tetrakain) jsou asociována s častějším výskytem alergických reakcí než amidová.<sup>(4)</sup> Je to dáno tím, že při jejich hydrolyze vzniká kyselina paraaminobenzoová (PABA), jež je velmi alergizující.

Amidová anestetika jsou naopak méně riziková z hlediska výskytu alergické reakce.<sup>(5)</sup> Dělíme je na tři podskupiny: amidová s alifatickým řetězcem (lidokain, mezokain, prilokain), pipekolylylylidinová (pivakainy) a thiofenová (artikain). Toto rozdělení je velice důležité pro management lokální anestézie u pacienta s alergií na lokální anestetikum v anamnéze.

Všeobecně lze říci, že artikain se doporučuje u všech rizikových pacientů. Důvodů je několik: jde o anestetikum amidového typu, atom síry je zabudován do heterocyklického kruhu, čímž je omezena jeho reaktivita, a lze je tedy použít i u pacientů s astmatem atd.<sup>(6)</sup>

Alergická reakce na lokální anestetika může mít několik forem, nejčastěji se jedná o alergickou reakci I. nebo IV. typu. Lokální anestetika mají velice malou

molekulu, která sama o sobě není schopna spustit alergickou reakci, je tedy nutný prostředník ve formě bílkoviny.<sup>(7)</sup> Po navázání na bílkovinu vzniká haptén, jenž je schopen alergickou reakci spustit. Může se jednat o projev různé intenzity, od kožní reakce až po anafylaktický šok.

Mezi esterovými a amidovými anestetiky prakticky neexistuje zkřížená reakce, nebo je alespoň extrémně vzácná. Při alergii na esterové anestetikum lze bezpečně použít anestetikum amidového typu.<sup>(8)</sup> Jen je třeba pamatovat, že se často jako konzervanty používají parabeny.<sup>(1)</sup> Parabeny mají podobnou chemickou strukturu jako esterová anestetika, mohou tedy spouštět alergickou reakci cestou senzibilizovaných lymfocytů. Pokud by tedy amidové anestetikum bylo konzervováno parabeny, došlo by k rozvoji alergické reakce.

Přestože alergie na amidová anestetika je ještě vzácnější než na esterová, při jejím výskytu lze použít esterové anestetikum. Další možností je pak záměna za jiné amidové anestetikum, protože mezi jednotlivými amidovými anestetiky také prakticky neexistuje zkřížená reakce.<sup>(5, 8)</sup> Volbu anestetika v případě známé alergie znázorňuje Obr.

## DĚTI

Použití lokálních anestetik u dětí lze považovat za bezpečné při respektování odlišností od dospělého organismu. Tyto odlišnosti spočívají především u novorozenců v nedostatečně vyvinutých jaterních metabolických drahách, čímž se zvyšuje riziko toxicity hlavně amidových lokálních anestetik. Další odlišnosti z hlediska kinetiky jsou snížené hladiny  $\alpha 1$  kyselého glykoproteinu, vysoce afinitního transportního proteinu lokálních anestetik, kdy dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace anestetik; dále nedokonalá hematoencefalická bariéra, zvýšený srdeční výdej a prokrvení



periferie, snížené absolutní vzdálenosti, v některých případech pravolevý srdeční zkrat.<sup>(4, 9, 10)</sup>

Vzhledem k velmi obtížné detekci intravenózního podání<sup>(9)</sup> se u dětí s výhodou využijí jiné lékové formy, například náplasti s možností aplikace i do okluze. Pokud je třeba injekční podání, měl by být maximálně snížen diskomfort při podání a riziko nesprávného podání – použití malých jehel, pomalá aplikace, zahřátí, případně pufrování roztoku anestetika.<sup>(10)</sup>

Co se týká výběru látky, nejširší zkušenosti jsou s použitím lidokainu, který je v ČR dostupný pouze ve formě transdermálních náplastí v kombinaci s prilokainem, z injekčních forem se za nejbezpečnější považují ropivakain a levobupivakain. Bupivakain jako racemát má nižší práh toxicity v porovnání s čistým enantiome-

rem, proto je poměr risk : benefit nižší u levobupivakainu.<sup>(9)</sup>

Dávky u novorozenců by měly být redukovány na 50 % dospělé dávky v mg/kg,<sup>(10)</sup> u obézních dětí by dávka měla být vztažena na ideální hmotnost, nikoli na reálnou.

### TĚHOTNÉ

Lokální anestetika nejsou teratogenní, a i když přestupují placentou, lze je použít v neredukovaných dávkách. I v případě intravenózního podání a přestupu skrz placentu se k plodu dostává anestetikum v minimálních, neškodných dávkách. Je ale třeba myslet na další obsahové látky, např. vazokonstriktory, které mohou ovlivnit průtok placentou. Vazokonstriktory nejsou kontraindikované, ale měly by být použity v minimální účinné dávce.

Při elektivních zákrocích je nejlepší naplánotovat výkon do období druhého trimestru. Pro aplikaci lokální anestézie platí standardní pravidla, tedy aspirace a pomalá injekce.

Dle klasifikace FDA spadají do třídy B lidokain a prilokain, do třídy C mepivakain a bupivakain. Vzhledem k již zmíněné vyšší toxicitě bupivakainu se jeví lékem volby levobupivakain, mepivakain či artikain.<sup>(11)</sup>

### Kojící

Použití lokálních anestetik u kojících se jeví jako bezpečné. Lokální anestetika do mateřského mléka pronikají. Povahou jde o slabé zásady. pH mateřského mléka je nižší než pH plazmy, v prostředí mléka dochází tedy k vyšší ionizaci molekuly lokálního anestetika. To by naznačovalo

Tab. 1		Dostupnost lokálních anestetik v ČR	
LA	Registrace v ČR v injekční formě	Dostupnost v ČR*)	Jiné lékové formy
prokain	Injectio procaini chlorati 0,2% Ard.	ano	
	Injectio procaini chlorati 0,5% Ard.	ano	
	Injectio procaini chlorati 1% Ard.	ne	
tetrakain	není v inj. formě		náplasti, pastilky
lidokain	není v inj. formě		náplasti, pastilky, krém, kožní sprej, orální sprej
trimekain	Injectio trimecaini chlorati 0,5% Ard.	ano	
	Injectio trimecaini chlorati 1% Ard.	ano	
	Mesocain 1%	ano	
prilokain	není v inj. formě		krém
bupivakain	Marcain 0,5%	ano	
	Markain Spinal 0,5%	ano	
	Markain Spinal 0,5% Heavy	ano	
levobupivakain	Chirocaine 5 mg/ml	ano	
	Chirocaine 7,5 mg/ml	ano	
mepivakain	Mepivastesin	ano	
ropivakain	není registrovaný v ČR v žádné lékové formě		
artikain	Septanest s adrenal. 1 : 100 000	ne	
	Septanest s adrenal. 1 : 200 000	ne	
	Supracain 4%	ano	
	Ubistesin	ano	
	Ubistesin Forte	ano	
	Ultracain 1 : 100 000	ne	
	Ultracain 1 : 200 000	ne	

\*) v katalogu Phoenix k 5. 8. 2013  
LA – lokální anestetikum



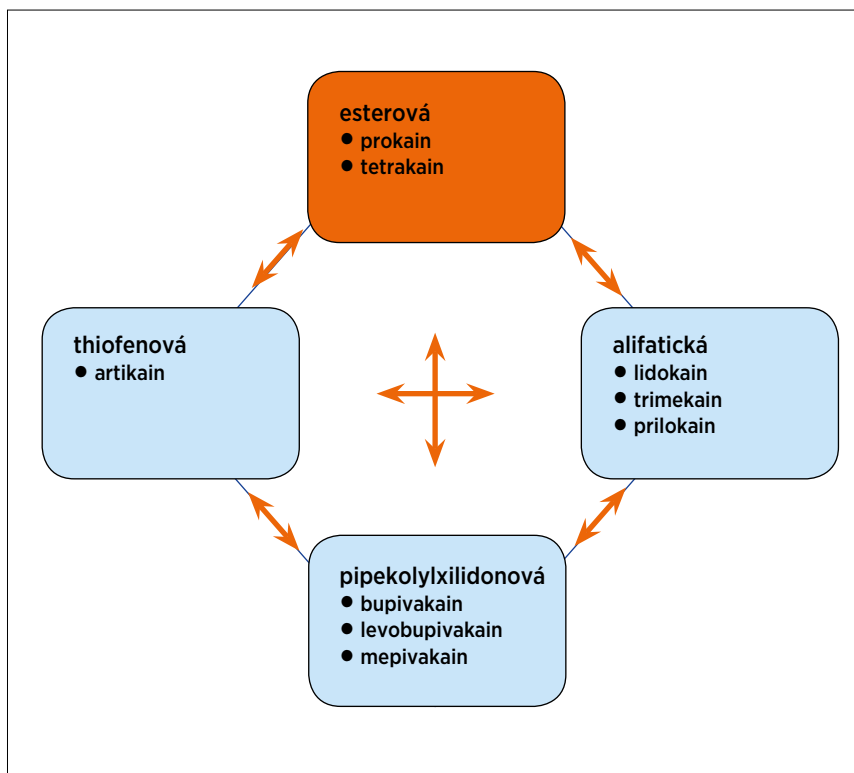


Tab. 2

Použití lokálních anestetik dle SPC jednotlivých přípravků<sup>(12)</sup>

LA	Děti	Těhotné	Kojící
prokain	lze podat, neuvedena věková hranice	dávka < 4 mg/kg – LA do fetální krve neproniká	neuvádí
trimekain	neuvádí	možné podat při zhodnocení rizik, doporučeno redukovat dávku	
bupivakain	chirurgická anestézie u 12+ léčba akutní bolesti u 1+	podáván těhotným – nezaznamenáno poškození	vylučován do mléka, neohrožuje kojení
levobupivakain	regionální analgezie	KI paracervikální blok; v 1. trimestru jen v nezbytných případech	neznámé vylučování do mléka, kojení ale možné
mepivakain	děti 20 kg+	v počátečních stadiích možno po zhodnocení rizik; jinak neznámé údaje	nepřestupuje
artikain	stomatologie u dětí 4+	neznámé účinky; možno jen v nezbytných případech	nepřestupuje v účinných koncentracích

LA – lokální anestetikum



kumulaci lokálního anestetika v mateřském mléce, ale musíme uvažovat i další faktory, a to vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny, minimální množství vstřebané dávky z místa injekční aplikace a rychlou metabolickou degradaci. Navíc frakce v mateřském mléce převládá v ionizované, tedy nevstřebatelné formě. S tím souvisí i snížená účinnost lokálních anestetik v prostředí s nízkým pH (např. zánětlivá tkáň). Lokální anestetika jsou v mateřském mléce detekovatelná, nikoli ale v účinných koncentracích. Lokální anestetika rovněž nemají vliv na produkci mléka.

Všeobecně se doporučuje volit léčiva s krátkým biologickým poločasem. V období laktace jsou za bezpečná považována artikain, bupivakain, lidokain, mepivakain a prilokain.<sup>(11)</sup>

Dostupnost lokálních anestetik v ČR a jejich použití znázorňují Tab. 1, 2.

**Obř.** Výběr lokálního anestetika při známé alergii (při alergii na jednu skupinu anestetik je možné použít anestetika z ostatních skupin)

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce ne-  
spolupracuje s žádnou farmaceutickou firmou.



### Literatura

1. **EGGLESTON, ST., LUSH, LW.** *Understanding allergic reactions to local anesthetics.* Annals Pharmacother, 1996, 30, p. 851-857.
2. **SCHATZ, M.** *Skin testing and incremental challenge in the evaluation of adverse reactions to local anesthetics.* J Allergy Clin Immunol, 1984, 74, p. 606-616.
3. **DOOMS-GOENSEN, A., DE ALAM, AG., DEGREEF, H., KOCNUYT, H.** *Local anesthetic intolerance due to metabisulfite.* Contact Dermatitis, 1989, 20, 2, p. 124-126.
4. **ACHAR, S., KUNDU, S.** *Principles of office anesthesia: part I: infiltrative anesthesia.* Am Fam Physician, 2002, 66, 1, p. 91-94.

5. **GONZÁLES-DELGADO, P., ANTON, R., SORIANO, et al.** *Cross-reactivity among local anesthetics in a case of allergy to mepivacain.* J Invest Allergol Clin Immunol, 2006, 16, p. 311-313.
6. **MALAMED, SF., GAGNON, S., LEBLANC, D.** *Efficacy of articaine: A new amide local anesthetic.* J Am Dent Associat, 2000, 131, p. 635-642.
7. **SHAPIRA, J., RUBINOW, A.** *Evaluation and management of hypersensitivity to local anesthetics in pediatric dentistry.* Anesthesia Progress, 1987, 34, p. 191-194.
8. **MÁLEK, J., a kol.** *Praktická anesteziologie.* 1. vyd., Praha : Grada Publishing a. s., 2011, 192 s.
9. **GUNTER, JB.** *Benefit and risk of local anesthetics in infants and children.* Pediatric Drugs, 2002, 4, p. 649-672.

10. **MORTON, NS.** *Local and regional anaesthesia in infants. Continuing education in anaesthesia.* Critical Care & Pain, 2004, 4, 5, p. 148-151.
11. **CENZIG, SB.** *The pregnant patient: consideration for dental management and drug use.* Quintessence International, 2007, 38, p. 133-142.
12. **Micro-verze AISLP.** 2013.1 pro MS Windows. Databáze AISLP. [cit. 2013-08-06].

PharmDr. Jitka Rychlíčková

e-mail: [jitka.rychlickova@bulovka.cz](mailto:jitka.rychlickova@bulovka.cz)

Nemocnice Na Bulovce, Oddělení Klinické farmacie

Veterinární a farmaceutická univerzita v Brně, Farmaceutická fakulta, Ústav aplikované farmacie

Inzerce A141002248



Představujeme publikaci

## Mise Haiti - 5 měsíců s Lékaři bez hranic

Představte si hádanku: Máte Haitiana s otevřenou zlomeninou holenní kosti, 4 ocelové hřebíky, karbonovou trubičku, manuální vrtačku a na 15 minut k dispozici anesteziologa, abyste toho pacienta opravili. Jaký bude váš postup? Anebo: Jste nazi ve společných sprchách, kde teče jenom studená voda, a spolu s vámi je tam ještě tarantule a jedovatá ropucha... Co uděláte? Z původních deníků publikovaných formou on-line blogu jsme poskládali knihu. Její čtenářské ohlasy a pozitivní kritika přišly dříve, než byla vydána. Téměř každodenní zpravodajství z druhého konce světa bavilo autorovy přátele a kamarády doma v České republice. V reakci na ohlasy

čtenářů vznikl nadčasový příběh ze dvou misí Lékařů bez hranic na Haiti z let 2010 a 2012. Kniha je psána uvolněným stylem, který na jednu stranu popisuje realitu humanitární mise po ničivém zemětřesení a práci Lékařů bez hranic v zemi, kde je doktorů jako šafránu, z druhé strany však odlehčenou formou a někdy až naturalisticky přibližuje čtenářům každodenní život v projektu, který je na hony vzdálený životnímu standardu, na jaký jsme v Evropě zvyklí. Kniha je určena nejen zdravotníkům, ale také široké veřejnosti. Všem, které baví cestovat, učit se, poznávat, pomáhat anebo jakkoliv jinak překračovat hranice.

Autor: Tomáš Šebek

Doporučená cena 240 Kč

Při objednání na **knihy.cz** sleva 25%

  
**MEDICAL SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR





# New technology for Vitiligo repigmentation

Gianfaldoni S.

Zanardelli M., Lotti, T.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 1, s. 39-41

## ABSTRACT

Vitiligo is an acquired skin disorder of unknown etiology, characterized by the progressive loss of epidermal melanocytes, which results in the development of white macules. Because of the clinical appearance of the patients, the condition is often associated to psychological distress and reduction of their life quality index. In the last years, several therapeutic options, both medical and surgical, have been proposed for vitiligo. Unfortunately, they are not yet well codified and usually don't provide satisfying results. The authors show new promising technologies for vitiligo repigmentation.

## KEY WORDS

repigmentation • micro-focused phototherapy • topical cream • sun • antioxidant

## INTRODUCTION

Vitiligo is an acquired pigmentary skin disorder, often familial, characterized by the progressive loss of epidermal melanocytes, which results in the development of white macules. Although the precise etiology of the disease is still unclear,<sup>(1)</sup> recent data support that vitiligo is a T-cell mediated autoimmune disease, maybe triggered by oxidative stress.<sup>(2)</sup> Clinically, vitiligo is characterized by white macules and patches, affecting skin, mucous membranes and hair. Because of the clinical appearance of the patients (leopard-like skin appearance), the condition is often associated to psychological distress and reduction of their life quality index. The treatments of vitiligo have two main goals: the first one is to stop the depigmentation, the second one is to induce repigmentation. To date, many medical and surgical treatments are available.<sup>(3, 4)</sup> Unfortunately, the disease is frequently refractory to all existing therapies.

Among these phototherapy is one of the most appreciated therapeutic options, especially in the treatment of generalized vitiligo.

## BIOSKIN EVOLUTION®: THE MICRO-FOCUSED PHOTOTHERAPY

The last four decades have seen significant technological advances in the field of phototherapy, which evolved from PUVA, to the introduction of narrowband UVB (nb-UVB).<sup>(5)</sup> Further advances in technology have now permitted the delivery of conventional narrowband light targeted at lesions. Target phototherapy consists in the treatment limited to the affected vitiliginous areas, avoiding exposure to unaffected skin. The mechanism of action of target phototherapy are the same of the classical phototherapy, but in a more precise way because, treating only vitiliginous patches, the operator can use more appropriate dose of energy. This leads to shorten duration and less frequent treatment sessions, with an increasing of patient's compliance.<sup>(6, 7)</sup> In the last years, many different micro-phototherapy machines have been introduced in the clinical practice.

Among these the last frontier of vitiligo therapy is represented by the BIOSKIN EVOLUTION® device, a cold light generator micro-focused phototherapy. This innovative device consists of a short arc lamp generating a beam of visible ultraviolet radiations, filtered in order to obtain only nb-UVB. BIOSKIN EVOLUTION® can provide a spectrum of intensity up to 400 mW/cm<sup>2</sup> with an emission spectrum ranging from 300 to 320 nm and a peak emission at 311 nm. This specific wavelength has seen to be the most effective in the vitiligo treatment, because it can stimulate in an optimal way the melanocytes, and it can act on the modulation of the immune skin system. The treatment is limited to the vitiliginous pathes, with sparing of uninvolved skin areas. This

fact allows the operator to obtain lesional re-pigmentation, without increase in the color contrast between affected and not affected skin areas. The therapeutic protocol (energy level, spot light, no. of session, duration) is decided by the operator on the basis of patients' characteristics. The therapy is repeated once every three weeks, with the possibility to effect 2 sessions in the same day. Recent data suggest that nb-UVB micro-focused phototherapy could be considered as first-choice therapy for patients affected by localized vitiligo, where it may provide good clinical results in term of restoring pigmentation, patients' compliance, and safety.<sup>(7, 8)</sup>

## SELECTIVE SUNLIGHT THERAPY: THE PHOTOCIL®

While the effectiveness of conventional phototherapies and of the more innovative micro-focused phototherapy, patients' compliance is the major obstacle in obtaining good clinical results. Usually, treatments are performed in more session at clinics, so that they require cost and time commitments. Exposure to natural sunlight could be used to administer phototherapy. However, sunlight provide nb-UVB radiation and others non-therapeutic ones. Recently, an innovative topical cream (PHOTOCIL®) has been introduced to selectively deliver nb-UVB therapy, when exposed to solar ultraviolet irradiation. The cream is composed by diethylamino hydroxybenzoin hexyl benzoate and by alpha-glucosyl hesperidin, a glucosylated derivative of a natural plant flavonoid. The actives are formulated into a water and oil emulsion, to be applied to the skin.<sup>(9)</sup> The cream is applied only on vitiliginous pathes, while a broadband SPF 50 sunscreen is applied on unaffected skin. Recent data show how PHOTOCIL® applied before sunlight exposure, could provide a safe and effective alternative to artificial phototherapy for vitiligo treatment.<sup>(10)</sup>





## SIRT1 ACTIVATION AS A NOVEL PHARMACOLOGICAL APPROACH FOR THE REDUCTION OF VITILIGO PROGRESSION

Vitiligo's etiology involves multiple pathogenetic factors, most of them working in concert. Oxidative stress has been proposed as important pathogenic mechanism at the base of vitiligo progression. The accumulation of reactive oxygen species (ROS) affects melanocytes and keratinocytes.<sup>(11)</sup> Oxidative stress causes DNA damage, lipid and protein peroxidation. Many proteins are altered and show partial or complete loss of functionality. In particular tyrosinase, the rate-limiting enzyme for controlling the production of melanin, is inhibited by high concentrations of hydrogen peroxide.<sup>(12)</sup> Recently Prignano et al. underlined the pivotal role of perilesional skin keratinocytes in the development of disease.<sup>(13)</sup> The keratinocyte's functionality was significantly altered by oxidative stress. Lipoperoxidation and mitochondrial alterations cause the activation of apoptotic processes. The impairment of keratinocyte removes the trophic support to melanocytes and induces their consequent death. Among the mechanisms that have been evoked in the prevention of keratinocyte cell stress, SIRT1 positive modulation has been recently suggested. In human keratinocytes culture from perilesion skin resveratrol, a natural polyphenolic antioxidant, showed cytoprotective

effects dependent on SIRT1 activation.<sup>(14)</sup> The modulation of the redox unbalance was exerted through the normalization of the superoxide anion levels, the mitochondria depolarization and mPTP opening. The cytoprotective effects were based on the activation of the antiapoptotic protein Akt and the repression of caspase activity. In this context it was recently shown that SIRT1 promotes expression of protective molecules, including MnSOD, Trx1 and Bcl-xL, while also down-regulating expression of pro-apoptotic effectors (e. g. Bax).<sup>(15)</sup> Moreover, SIRT1 can inhibit apoptosis acting on p53,<sup>(16)</sup> that has great relevance in perilesional keratinocyte apoptosis.<sup>(17)</sup> As p53 positively regulates the proapoptotic protein Bax,<sup>(18)</sup> it is possible that SIRT1 may partly exert its protective effects by deacetylating and inhibiting p53. In this view SIRT1 activation could be a novel way of protecting perilesional vitiligo keratinocytes from damage. Pharmacological manipulation of sirtuin activity, which began with the use of resveratrol, has now extended to a variety of newer agents that appear to have greater specificity. Some of these agents are already in human clinical trials and could be used as a therapeutical tool to protect against vitiligo progression.

## CONCLUSION

Vitiligo is a relatively common acquired skin disorder, characterized by the

progressive loss of melanocytes, which results in white patches. Classically, vitiligo's treatments are unsatisfactory and challenging. Despite the continuous introduction of medical and surgical therapies, phototherapy is the mainstay of vitiligo repigmentation. This therapeutic field has seen several advances in the last years, the most recent is the target phototherapy. This modality consists in the irradiation focused at skin lesions, with sparing of uninvolved areas. To date, many target phototherapy devices, with an emission radiation in UVB or UVA range, are available. Among these the last frontier of vitiligo therapy is represented by the BIOSKIN EVOLUTION® device, a cold light generator with a peak emission at 311 nm. This specific wavelength has seen to be the most effective to stimulate melanocytes, obtaining lesional re-pigmentation, without increase in the color contrast between affected and not affected skin. Recent data show how BIOSKIN EVOLUTION® micro-focused phototherapy could represent a valuable therapeutic protocol, according to the criteria of efficacy, safety and compliance. While the effectiveness of phototherapies, a significant number of patients fail to receive their benefits, due to poor adherence to treatment regimens. Natural sunlight could be considered as a valid alternative to administer phototherapy. However, sun provides nb-UVB and other nontherapeutic radiations, which limit its value's treatment. Recently a new topical cream has been studying to selectively deliver narrowband UVB therapy, when exposed to sun. First data show how the cream could provide a safe and effective alternative to artificial phototherapy. Another important innovation in vitiligo treatments, is the introduction of antioxidants, like sirtuin, which could be used as a therapeutical tool to protect against vitiligo progression.



Fig. Vitiligo

## References

1. **LOTTI T., HAUTMANN G., HERCOGOVÁ, J.** Vitiligo: disease or symptom? From the confusion of the past to current doubts. In **LOTTI, T., HERCOGOVÁ, J., (Eds)**. *Vitiligo. Problems and solutions*. New York, NY, Base I: Marcel Dekker, Inc., 2004, p. 1-14.
2. **SHAH, AA., SINHA, AA.** *Oxidative stress and autoimmune skin disease*. *Eur J Dermatol*, 2013, 23, p. 5-13.
3. **COLUCCI, R., LOTTI, T., MORETTI, S.** *Vitiligo:*



an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13, p. 1885–1899.

**4. WASSEF, C., LOMBARDI, A., KHOKHER, S., RAO, B. K.** *Vitiligo surgical, laser, and alternative therapies: a review and case series.* *J Drugs Dermatol*, 2013, 12, p. 685–691.

**5. SCERSCHUM, L., KIM, J.J., LIM, H.W.** *Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerate treatment for vitiligo.* *J Am Acad Dermatol*, 2001, 44, p. 999–1003.

**6. LOTTI, T., MENCHINI, G., ANDREASSI, L.** *UV-B radiation microphototherapy: An elective treatment for segmental vitiligo.* *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1999, 13, p. 102–108.

**7. BUGGIANI, G., TSAMPAU, D., HERCOGOVÁ, J., ROSSI, R., BRAZZINI, B., LOTTI, T.** *Clinical efficacy of a novel topical formulation for vitiligo: compared evaluation of different treatment modalities in 149 patients.* *Derm Ther*, 2012, 25, p. 472–476.

**8. LOTTI, T., PRIGNANO, F., BUGGIANI, G.** *New and Experimental Treatments of Vitiligo and Other Hypomelanoses.* *Dermatol Clin*, 2007, 25, p. 393–400.

**9. MCCOY J., GOREN, A., LOTTI, T.** *In vitro evaluation of a novel topical cream for vitiligo and psoriasis that selectively delivers NB-UVB therapy when exposed to sunlight.* *Dermatol Ther*, 2013, Jul 16, : 10.1111/dth.12079. [Epub ahead of print].

**10. GOREN, A., SALAFIA, A., MCCOY, J., KEENE, S., LOTTI, T.** *Novel topical cream delivers safe and effective sunlight therapy for vitiligo by selectively filtering damaging ultraviolet radiation.* *Dermatol Ther*, 2014, in press.

**11. PASSI, S., GRANDINETTI, M., MAGGIO, F., et al.** *Epidermal oxidative stress in vitiligo.* *Pigment Cell Res*. 1998; 11: 81–5. 3. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol*, 1991, 97, p. 1081–1085.

**12. WESTERHOF, W., d'ISCHIA, M.** *Vitiligo puzzle: the pieces fall in place.* *Pigment Cell Res*, 2007, 20, p. 345–359.

**13. PRIGNANO, F., PESCIPELLI, L., BECATTI, M., et al.** *Ultrastructural and functional alterations of mitochondria in perilesional vitiligo skin.* *J Dermatol Sci*, 2009, 54, p. 157–167.

**14. MONTESERIN-GARCIA, J., AI-MASSADI, O., SEOANE, L.M., et al.** *SIRT1 inhibits the transcription factor CREB to regulate pituitary growth hormone synthesis.* *FASEB J*. 2013, 27, p. 1561–171.

**15. HSU, C.P., ZHAI, P., YAMANOTO, T., et al.** *Silent information regulator 1 protects the heart from ischemia/reperfusion.* *Circulation*, 2010, 122, p. 2170–2182.

**16. ALCENDOR, RR., KIRSHENBAUM, LA., IMAI, S., et al.** *Silent information regulator 2alpha, a longevity factor and class III histone deacetylase, is an essential endogenous apoptosis inhibitor in cardiac myocytes.* *Circ Res*, 2004, 95, p. 971–980.

**17. BECATTI, M., PRIGNANO, F., FIORILLO, C., et al.** *The involvement of Smac/DIABLO, p53, NF-κB, and MAPK pathways in apoptosis of keratinocytes from perilesional vitiligo skin: protective effects of curcumin and capsaicin.* *Antioxid Redox Signal*, 2010, 13, p. 1309–1321.

**18. MIYASHITA, T., REED, J.C.** *Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene.* *Cell*, 1995, 80, p. 293–299

<sup>1</sup>Serena Gianfaldoni, <sup>2</sup>Matteo Zanardelli, <sup>3</sup>Torello Lotti  
e-mail: serena.gianfaldoni@gmail.com

<sup>1</sup>Department of Dermatology, University of Pisa, Italy

<sup>2</sup>NEUROFARBA Dept of Neuroscience, Psychology, Drug Research and Child Health, University of Florence, Italy

<sup>3</sup>Chair of Dermatology, University of Rome “G. Marconi”, Rome, Italy

Foto: archiv Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a NNB



# Fototerapie nízkovýkonnými lasery a nekoherentním zářením (LLLT) v dermatovenerologii

Alexandrová P.

Mateřánková A., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 1, s. 42–48

## SOUHRN

Low-level laser/light therapy (nízkovýkonná, neinvazivní laserová nebo světelná terapie, terapie nízkovýkonnými lasery a nekoherentním zářením, LLLT) se využívá k léčbě velkého množství stavů vyžadujících stimulaci hojení ran, hlubších tkáňových struktur a nervů, úlevu od bolesti, redukci zánětu a prevenci tkáňového poškození. Její použití je na vzestupu i v estetické dermatologii.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**LLLT • mechanismus působení LLLT • indikace**

## SUMMARY

*Alexandrova P., Materankova A., Hercogova J. Phototherapy using low-level lasers and non-coherent light in dermatovenerology*

Low-level laser/light therapy (low-powered, non-invasive laser or light therapy, therapy using low-level lasers and non-coherent light, LLLT) is used in treatment of many conditions where it is necessary to stimulate wound healing, deeper tissue structures and nerves, pain relief, inflammation reduction and prevention of tissue damage. Its use is on the rise in aesthetic dermatology as well.

## KEY WORDS

**LLLT • LLLT's mechanism of function • indications**

Low-level laser/light therapy (nízkovýkonná, neinvazivní laserová nebo světelná terapie, terapie nízkovýkonnými lasery

a nekoherentním zářením, LLLT) byla objevena v 60. letech, ale teprve v posledních desetiletích se její využití významně rozšířilo i v dermatologii. Jedná se o rychle se rozvíjející technologii využívanou k léčbě velkého množství stavů vyžadujících stimulaci hojení ran, hlubších tkáňových struktur a nervů, úlevu od bolesti, redukci zánětu a prevenci tkáňového poškození. Na vzestupu je i využití v estetické dermatologii, kde se uplatňuje ke korekci jemných vrásek, jizev či poškození vzniklých UV zářením.<sup>(1, 2, 3)</sup>

Fototerapie pomocí LLLT představuje použití neionizujícího záření ke změně biologických pochodů, k fotobiomodulaci či biostimulaci. Využívá koherentní zdroje světla (lasery) nebo nekoherentní zdroje složené z lampy nebo LED (polovodičový zdroj záření) s filtrem, popřípadě jejich kombinací. Zahnuje expozici tkání nízkým dávkám červeného světla nebo světla v tzv. oblasti blízké infračervenému záření (near infrared, NIR). Tento proces je označován jako nízkovýkonný („low level“), neboť použitá energie či hustota výkonu jsou nízké v porovnání s dalšími formami laserové terapie, označovanými též jako vysokovýkonné (invazivní), mezi které patří ablace, řezání nebo koagulace tkáně. Výkon LLLT laserů se pohybuje od 1 mW do 500 mW (podle jiných zdrojů až do 1000 mW) a toto nízkoenetické záření nemá primárně termický efekt. Hloubka penetrace záření do tkáně je určena jeho vlnovou délkou. Čím delší je vlnová délka, tím hlubší je průnik do tkáně. Záření s kratší vlnovou délkou má mělký průnik do tkáně, ale energie je více koncentrována v místě působení.

Ačkoliv je nyní LLLT využívána k terapii řady onemocnění, jako terapeutická metoda

zůstává ze dvou důvodů kontroverzní. Za prvé – přesné biochemické mechanismy jejího působení nejsou přesně objasněny; za druhé – při léčbě je nutno nastavit celou řadu parametrů, jako jsou vlnová délka, výkonová hustota paprsku, struktura pulzu a časování expozice. Nesprávně zvolené dávkování může mít za následek snížený efekt, nebo dokonce vést k nežádoucím účinkům. Zřejmě z tohoto důvodu mnoho publikovaných prací o LLLT obsahuje negativní výsledky.<sup>(4)</sup>

Dalším důležitým faktorem, který je při terapii nutné respektovat, je existence dvoufázové křivky závislosti účinku na dávce („Arndt-Schulzův zákon“). Pro každou aplikaci existuje optimální dávka a dávky nižší nebo naopak vyšší nemají terapeutický efekt. V případě LLLT tedy nižší dávky aplikovaného světla mnohdy působí prospěšněji než podněty o vyšší intenzitě.<sup>(5)</sup> S obdobným přístupem se lze setkat též v homeopatii a holistické medicíně.

## MECHANISMY ÚČINKU

Hlavní účinky LLLT laserů, které mají potenciální význam v dermatologii, představují účinky protizánětlivé, imunomodulační, analgetické či vazodilatační, podpora proliferace, angiogeneze a anti-edematózní efekt. Přesný mechanismus terapeutických účinků LLLT na biochemické a molekulární úrovni není detailně prozkoumán. V poslední době byl studován efekt podnětů různé intenzity stimulovat, nebo naopak inhibovat celou řadu procesů na tkáňové, buněčné a molekulární úrovni. Předpokládaný základní princip působení LLLT představuje indukce buněčných fotochemických reakcí, označovaná





jako biostimulace nebo fotobiomodulace. Pokud jsou fotony absorbovány chromofory v ovlivňovaných buňkách, mohou být elektrony v těchto molekulách excitovány a přejít na orbitály s vyšší energií. Uložená energie pak může být využita v řadě buněčných procesů.

Hlavním místem biologického působení LLLT uvnitř buněk se zdají být mitochondrie, ve kterých dochází k zvýšené produkci adenosintrifosfátu (ATP), změnám hladiny volných kyslíkových radikálů (ROS) a indukci určitých transkripčních faktorů.<sup>(1)</sup> Podle absorpčního spektra NIR světla, které vyvolává biologické účinky, se nejvýznamnějším ovlivňovaným buněčným chromoforem jeví komplex IV neboli cytochrom c oxidáza (CCO), součást mitochondriálního dýchacího řetězce. Tímto způsobem může aplikace světla přímo zvyšovat produkci ATP a elektronový transport na membráně mitochondrií.<sup>(6)</sup> Podle dalších pozorování LLLT zvyšuje buněčnou produkci oxidu dusnatého (NO). Zvýšená biologická dostupnost NO podmíněná působením světla v oblasti NIR nebo červeného spektra je v současnosti vysvětlována ovlivněním aktivity CCO. Molekula CCO zároveň vykazuje enzymatickou aktivitu nitrit reduktázy, především při nízkém parciálním tlaku kyslíku. Zvýšená aktivita mitochondriálního dýchacího řetězce, indukovaná LLLT, zároveň podporuje uvolňování volných kyslíkových

radikálů (ROS). Takové změny v intracelulárním redoxním stavu ovlivňují některé transkripční faktory, jako jsou například redoxní faktor 1 (Ref-1), který ovlivňuje aktivující protein 1 (AP-1) (heterodimer c-Fos a c-Jun), nukleární faktor kappa B (NF-κB), p53 a další.<sup>(7)</sup> Tyto stimulační a protektivně působící transkripční faktory pak dále podmiňují syntézu řady proteinů, které spouští další procesy spojené s buněčnou proliferací, migrací, modulací cytokinů, růstových faktorů, zánětlivých mediátorů a tkáňovou oxygenií.<sup>(8)</sup>

Zdá se, že LLLT obzvláště silně působí na buňky imunitního systému. Určité vlnové délky jsou údajně schopny vyvolat degranulaci žírných buněk, což má za následek uvolnění prozánětlivého cytokinu TNF-alfa a zvýšenou infiltraci tkání leukocyty. Též jsou aktivovány lymfocyty, za jejich současné zvýšené proliferací kapacity a stoupá fagocytární schopnost makrofágů. Podle dalších sdělení LLLT podporuje proliferaci, maturaci a motilitu fibroblastů a zvyšuje produkci fibroblastického růstového faktoru (FGF). Stoupá také motilita epitelů. Zmiňovaná zvýšená produkce NO spouští relaxaci hladké svaloviny cév, výsledná vazodilatace zvyšuje tkáňovou dostupnost kyslíku a usnadňuje migraci buněk imunitního systému do postižené oblasti. Všechny uvedené procesy usnadňují hojení včetně rychlejší reepitelizace rány.<sup>(4)</sup>

## ZDROJE SVĚTLA A DOZIMETRIE

V současnosti je velká pozornost věnována volbě zdroje světla pro LLLT. Většina původních prací v tomto oboru byla prováděna za použití HeNe laseru, který emituje světlo o vlnové délce 632,8 nm, zatímco dnes se dává přednost GaAs laserům a především LED. Původně se předpokládalo, že pro dosažení terapeutických účinků LLLT jsou nutné právě koherentní vlastnosti laserového světla. Recentní využití LED zdrojů, které emitují nekoherentní světlo o širším spektru vlnových délek, však tuto představu zpochybňuje.

Hloubka penetrace záření do tkáně je určena jeho vlnovou délkou. Vlnové délky využívané v LLLT spadají do „optického okna“ v oblasti červeného spektra a NIR oblasti (blízkého infračerveného světla), tj. vlnových délek 600–1070 nm. V tomto rozsahu je možná nejlepší penetrace do tkání, neboť hlavní tkáňové chromofory (hemoglobin a melanin) vykazují nejvyšší absorpci na vlnových délkách kratších než 600 nm. Světlo o vlnových délkách v rozsahu 600–700 nm je využíváno v ovlivňování povrchově uložených tkání, zatímco delší vlnové délky ve spektru 780–950 nm pronikají hlouběji a hodí se tak k terapii hlouběji lokalizovaných struktur. Světlo o vlnové délce 700–770 nm vykazuje pouze limitované biochemické účinky ve tkáních, a pro-

Tab. 1

Fyzikální vlastnosti laserového paprsku<sup>(4)</sup>

Fyzikální parametr laserového paprsku	Jednotky	Charakteristika
vlnová délka paprsku	nm	základní parametr záření
výkon paprsku	W (mW)	
výkonová hustota paprsku (irradiance, power density)	W/cm <sup>2</sup> (mW/cm <sup>2</sup> )	výkon působící na jednotku plochy paprsku
struktura pulzu pulzní frekvence špičkový výkon šířka pulzu	Hz W(mW) s (ns)	pokud laser pracuje v pulzech, počet kmitů za sekundu  doba aktivního stavu (svítí)
energie vyzářená paprskem	J	výkon působící po určitou dobu energie (Joule) = výkon (W) X čas (s)
energetická hustota paprsku	J/cm <sup>2</sup>	energie působící na jednotku plochy paprsku
energetická hustota (terapeutická)	J/cm <sup>2</sup>	energie působící na jednotku ošetřované plochy
koherence		
polarizace		
doba ozařování	s	
léčebný interval	hodiny, dny, týdny	



to není standardně využíváno. Existují také zprávy o účinnosti vlnových délek mimo absorpční spektrum NIR světla. Tyto vlnové délky emituje například CO<sub>2</sub> laser (10,6 μm) nebo širokospektré infračervené zdroje světla (v rozsahu 10–50 μm). Za těchto okolností je nejpravděpodobnějším chromoforem voda, pravděpodobně lokalizovaná v biologických membránách, což by umožňovalo biologické ovlivnění bez současného ohřevu tkáně.<sup>(9)</sup>

Používaná energie světla se pohybuje v rozsahu 1–1000 mW a liší se v závislosti na příslušné aplikaci. Účinek terapie je ovlivněn parametry energie a výkonové hustoty paprsku, vlnové délky, struktury pulzu, expozičních časů, léčebnými intervaly a možná i koherencí a polarizací. Terapie by měla pokrýt adekvátní oblast postiženou patologickým procesem a působit po optimální dobu (Tab. 1).

### KONTRAIKACE

Mezi absolutní kontraindikace patří: aplikace v oblastech, kde je riziko přímého osvětlení oka, aplikace na oblast štítné žlázy, varlat, maligní onemocnění a prekancerózy, infekce (bakteriální, virové i plísňové), současná terapie fotosenzibilizujícími látkami, epilepsie při optickém kontaktu s paprskem, febrilní stavy a diagnosticky neobjasněné stavy. Za relativní kontraindikace lze považovat autoimunitní choroby a onemocnění imunitního systému, sklon k tvorbě keloidních jizev a hojení s depigmentacemi v anamnéze, trombocytopenie a krvácivé stavy. Opatrnost je nutná při aplikaci záření v oblasti břicha v těhotenství či při menstruaci, v hrudní krajině u osob s kardiostimulátorem či při aplikaci záření na oblast hlavy u osob s ušními elektronickými implantáty. Aplikace je dále kontraindikována u pacientů s nere-

alistickým očekáváním nebo psychickou nadstavbou.

### NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Kromě neinvazivní povahy LLLT jsou její další výhodou minimální nežádoucí účinky. Pokud jsou respektovány kontraindikace, doporučené rozmezí aplikované energie a léčebné indikace, nejsou popisovány žádné komplikace nebo zhoršení stavu. V případě nedodržení uvedených zásad se mohou vyskytnout některé z obecných nežádoucích účinků laserové terapie, jako jsou přetrvávající erytém, hyperpigmentace, hypopigmentace, jizvení, či infekce.

### INDIKACE

Použití LLLT nejen v dermatologii má tři hlavní cíle: podpora hojení ran, reparace tkání a prevence nekrózy; zmírnění zánětu

Tab. 2 Terapeutické schéma nízkovýkonných laserů v dermatovenerologických indikacích

Diagnóza	Hustota energie / J/cm <sup>2</sup>	Četnost aplikace	Počet ošetření
absces	1,0–3,0	1x denně	10–15
acne vulgaris	0,2–2,0	2–3x týdně	10–15
alopecie androgenetica	3,0–4,0 + scanner	2–3x týdně	10–15
alopecie areata	0,05–6,0 + scanner (nejčastěji 3,0–4,0)	2–3x týdně	15–20 (opakovat za 1, 3, 6 měsíce)
seboroická dermatitida	0,2–1,3	2x týdně	15–20
atopický ekzém	0,5–2,2	2x týdně	15–20
folikulitida	0,5–1,0	1x denně	10–15
furunkl	0,5–2,0	1x denně	10–15
herpes simplex labialis	0,5–2,0	1x denně	10–15
herpes zoster	4,0–5,0 + scanner	1x denně	10–15
keloid	8,0	3x týdně	20–25
lichen planus	2,0–3,0	2x týdně	10–20
lipohypertrofie	4,0–6,0 + scanner	3x týdně	
lymfedém	2,0–4,0 + scanner	3x týdně	15–20
pruritus	0,2–1,3	2x týdně	15–20
rosacea	1,8–2,5	2–3x týdně	10–15
strie	0,5–3,0	3x týdně	20–25
ulcus cruris diabeticorum	0,4–3,0 + scanner	1x denně, 2–3x týdně	12
ulcus curis venosum – spodina	1,5–3,0 + scanner	1x denně, 2–3x týdně	12
ulcus curis venosum – okraje	0,5–1,0 J/bod, celkem 4,0 – 8,0	1x denně, 2–3x týdně	12
vitiligo	1,5–2,5	2x týdně	15–20
záněty nehtových lůžek	0,5–3,0	3x týdně	10–15



a edému při poranění nebo chronických onemocněních a analgezie, popřípadě léčba dalších neurologických obtíží. Jejím využitím se zabývá velké množství prací na experimentálních zvířecích modelech a také celá řada klinických studií.

## HOJENÍ RAN A VŘEDŮ

Snaha o zlepšení hojení ran byla jednou z prvních aplikací LLLT, s využitím HeNe laseru k terapii kožních vředů. Předpokládá se, že LLLT ovlivňuje všechny tři základní fáze hojení rány: zánětlivou fázi, kdy buňky imunitního systému migrují do postižené oblasti; proliferační fázi, probíhající za účasti fibroblastů a makrofágů; fázi remodelace, kdy dochází k syntéze kolagenu a reorganizaci extracelulární matrix.

Nedostatek dobře navržených klinických studií velmi znesnadňuje posouzení vlivu LLLT na hojení ran. Další problém spočívá v komplikované porovnatelnosti jednotlivých studií, neboť je nutné zohlednit celou řadu fyzikálních faktorů, jako jsou vlnová délka a intenzita záření, a dále je léčba ovlivňována lokalizací a povahou rány, stavem pacienta apod. Publikované metaanalýzy řady experimentálních a klinických studií, které sledovaly účinek LLLT na hojení ran, se snaží přesvědčit o efektivitě fototerapie na zlepšení hojení ran a na tkáňovou reparaci.<sup>(10, 11)</sup> Dosavadní závěry americké federální agentury CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) nebo pojišťovny CIGNA ohledně účinků LLLT jsou však skeptické a tyto instituce nepovažují LLLT za významněji účinné v porovnání s placebem a pro důkaz léčebného efektu požadují velké, dobře metodicky navržené klinické studie.<sup>(12, 13)</sup>

## ULCUS CRURIS VENOSUM

LLLT je v tomto případě podpůrnou léčebnou modalitou doplňující standardní postupy. Paprsek hůře proniká hnisající a nekrotickou tkání, je proto vhodné tyto nekrotické hmoty před ozářením odstranit. Vřed se zpočátku ozařuje kontaktně, bodově ve vzdálenosti 1 cm od okraje, kde se předpokládá neovaskularizace a epitelizace vředu. Doporučuje se 0,5–1,0 J/bod, resp. 4,0–8,0 J/cm<sup>2</sup>. K ozáření spodiny vředu je vhodná nekontaktní technika pomocí scanneru.

Doporučené hodnoty se pohybují mezi 1,5–3,0 J/cm<sup>2</sup> podle charakteru rány. Tyto dávky není vhodné překračovat pro možný antiproliferační efekt. Vředy je vhodné ozařovat zpočátku denně, později 2–3krát týdně, v jednom cyklu proběhne 12 ošetření. Současné kvalitní bandážování kon-

četiny je nezbytnou podmínkou úspěšné léčby. Byl prokázán příznivý vliv zejména kombinace HeNe laseru s infračerveným světlem.<sup>(14)</sup>

## ULCUS CRURIS DIABETICORUM

Podmínkou dobrého hojení diabetického vředu je kompenzace diabetu a zlepšení periferní mikrocirkulace. Byl prokázán příznivý efekt LLLT laserů na mikrocirkulaci u pacientů s diabetickou mikroangiopatií.<sup>(15)</sup> Ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii byl sledován vzestup kožní teploty po ozáření HeNe laserem (632,8 nm). Použitá hustota energie 30 J/cm<sup>2</sup> byla vyzářena jednorázově. Po 15 minutách od ozáření byla pomocí infračervené termografie sledována teplota kožního povrchu chodidla. Ukázalo se, že u terapeutického laseru stoupla teplota obou chodidel průměrně o 1,94 ± 0,35 °C. Rozdíl teploty mezi testovanou a placebo skupinou byl 1,7 ± 0,33 °C.<sup>(20)</sup> Soudí se, že LLLT významněji ovlivňuje spíše funkční poruchy mikrocirkulace. Výhodou je snížení bolestivosti již po prvních aplikacích. Doporučené hodnoty k ozařování se pohybují mezi 0,4 až 3,0 J/cm<sup>2</sup> za použití scanneru.

## INFEKCE A ZÁNĚTY

### INFEKCE HERPETICKÝMI VIRY

Použití LLLT laserů při léčbě herpes labialis představuje možnou alternativu nebo doplňující terapii k v současnosti používané medikaci. Výhodou je okamžitá úleva od bolesti, urychlení hojení a minimum nežádoucích účinků. Byla provedena rozsáhlá studie, do níž bylo zahrnuto celkem 232 pacientů v různých stádiích rekurentního herpes labialis. Probandi byli rozděleni do dvou skupin po 116 na studijní a kontrolní skupinu. K léčbě studijní skupiny byl použit GaAlAs diodový laser 670 nm, kontrolní skupině byla nabídnuta léčba acyklovirem v krému a v tabletách. Ve stadiu prodromů a vezikul se herpetické léze ozařovaly energií 30 mW/40 s, v pozdní fázi onemocnění (tj. ve stadiu krust a sekundárně infikovaných lézí) byla užitá energie 20 mW/2 minuty. Současně byla všem pacientům ozářena oblast C2–C3 obratle (30 mW/30 s). Ozařovalo se v prvních 48 hodinách od prvních příznaků nemoci. V prodromálním stadiu došlo ke zhojení ve 100 % (26 osob), ve stadiu vezikul v 95 % (40 osob), ve stadiu krust v 91 % (31 osob). U sekundárně infikovaných lézí nepřesáhla doba hojení pět dní. Při léčbě konvenčními metodami (acyklovir) trvala léčba

v prodromálním stadiu 3–4 dny, ve stadiu vezikul a krust pět dní, u infikovaných lézí více než 7 dní. Při sledování efektu LLLT terapie a acykloviru na frekvenci recidiv se ukázalo, že po ozáření nízkovýkonným laserem došlo k oddálení recidivy průměrně až o čtyři měsíce, u některých probandů (32 osob) nedošlo k recidivě vůbec. Použití acykloviru nemělo na frekvenci recidiv vliv.<sup>(16)</sup>

V jiné studii autoři zkoumali ovlivnění frekvence recidiv po aplikaci laseru 690 nm/80 mW v klidovém stadiu. Ve studii bylo zahrnuto 50 pacientů, ozařovalo se místo typického výskytu oparu. Pacienti absolvovali celkem 10 ošetření během dvou týdnů, celková hustota energie byla 48 J/cm<sup>2</sup>. Probandi byli sledováni po dobu 52 týdnů. U testované skupiny byl průměrný interval mezi recidivami 37,5 týdne (rozmezí 2–52 týdnů), u skupiny pacientů léčených placebem pouze tři týdny (1–20 týdnů). Nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky.<sup>(17)</sup> Ačkoliv mechanismus účinku LLLT těchto onemocnění není dosud objasněn, předpokládá se spíše nepřímé ovlivnění buněčných a humorálních složek imunitního systému, zapojených v antivirové odpovědi než přímý efekt v inaktivaci viru. Doporučované hodnoty k léčbě herpes simplex labialis se pohybují mezi 0,5–2,0 J/cm<sup>2</sup>, ozařuje se 1krát denně, pacient absolvuje obvykle 10–15 ošetření.

V léčbě herpes zoster se doporučuje vedle přímého bodového či plošného (pomocí scanneru) ozáření puchýřků aplikace v průběhu nervu. Doporučované hodnoty se pohybují mezi 4,0–5,0 J/cm<sup>2</sup>, ozařuje se 1krát denně za použití scanneru, celkem 10–15 ošetření.

### FOLIKULITIDA, FURUNKL, ABSCES

Nízkoenergetické lasery užíváme jako doplňkovou léčbu především u folikulitidy, popř. furunklu, menších abscesů. Využívá se jejich příznivého vazodilatačního a protizánětlivého účinku. Ozařuje se bodově kontaktní metodou či v maximální vzdálenosti 1 cm, zpočátku 1krát denně, později obden. Doporučené dávky při terapii folikulitidy jsou 0,5–1,0 J/cm<sup>2</sup>, u furunklu 0,5–2,0 J/cm<sup>2</sup> a u abscesu 1,0–3,0 J/cm<sup>2</sup>.

## ACNE VULGARIS

Navzdory mnoha možnostem léčby acne vulgaris část pacientů neodpovídá adekvátně na terapii nebo se u nich vyskytují různé nežádoucí účinky. Působení terapeutických laserů na akné je komplexní, vedle protizánětlivého účinku u aktivního stadia je neopomenutelný příznivý efekt na hojení hypertrofických jizev. U rozsáhlého po-





stižení (záda) je vhodnější použít scanner. Účinnost léčby akné terapeutickými lasery je vysoká, někteří autoři uvádějí zhojení až u 70 % pacientů po tříměsíční léčbě.

V literatuře se objevují studie zabývající se léčbou akné kombinací modrého (415 nm) a červeného (660 nm) světla. Pacienti byli ozařováni denně vždy 15 minut ze vzdálenosti 25 cm po dobu 12 týdnů. Předpokládá se, že *P. acnes* produkuje porfyriny, které po absorpci vlnových délek ultrafialového a modrého světla přecházejí do excitované formy, uvolňuje se singletový kyslík, který naruší bakteriální stěnu. V kombinaci s červeným světlem, jenž ovlivňuje činnost makrofágů a má protizánětlivé účinky, došlo během 12 týdnů k signifikantnímu zlepšení u 76 % pacientů s acné papulopustulosa. Kombinace se ukázala účinnější než samostatné použití modrého světla (63 %). U acné comedonica došlo u kombinované terapie ke zlepšení u 58 %, u samostatné terapie modrým světlem ve 45 %.<sup>(18)</sup>

Další studie se zabývala možností léčby lehkých a středně těžkých forem akné fotodynamickou léčbou pomocí lokálně aplikované fotosenzibilizující látky (indocyaninová zeleně) a červeného světla o vlnových délkách 803 nebo 809 nm. Předpokladem je selektivní vychytávání indocyaninové zeleně sebaceózními žlázami, živými mikroorganismy (*P. acnes*) a keratinocyty. Ve studii s 22 probandy byl aplikován na očištěnou kůži roztok indocyaninové zeleně v koncentraci 1 mg/ml, po 5–15 minutách se kůže ozařila. Pro lehkou formu akné byly použity vlnové délky 803 nm/0–50 mW na 5–10 minut, u středního stupně vlnové délky 809 nm/150–190 mW na 15 minut. V kontrolní skupině byly testovány léčebné modality samostatně, část probandů byla bez léčby. Prokázalo se, že pouze kombinovaná fotodynamická terapie indocyaninové zeleně a infračerveného světla je v terapii akné účinná. Pokles intenzity fluorescence bakteriálních porfyrinů potvrzuje předpokládanou bakteriální supresi. Při ozaření středně těžké akné vyššími dávkami došlo navíc ke snížení produkce mazu. Při vysokých dávkách však může dojít k destrukci keratinocytů a poškození kůže.

V běžné praxi se používá nejčastěji HeNe laser. Doporučuje se před ozařením pleť kosmeticky očistit, poté se ošetřují bodovou sondou jednotlivé projevy, větší plochy (záda) pomocí scanneru. Je-li přítomen bakteriální zánět, je vhodné aplikovat po ozaření antibiotická externa. Doporučené hodnoty se pohybují od 0,2 do 2,0 J/cm<sup>2</sup>, někdy se uvádějí dávky až 6,0 J/cm<sup>2</sup>. Obvyklá je aplikace 3krát týdně, při akutních zánětlivých stavech možno i denně. Akné v obličeji se

ozařuje 10–12krát během jednoho cyklu, akné na zádech až 25krát. V případě hlubšího zánětu se doporučuje kombinace HeNe laseru s infračerveným světlem.

### DERMATITIS PERIORALIS, ROSACEA, RHINOPHYMA

Protizánětlivých a stimulačních účinků LLLT laserů se někdy využívá také u těchto tří nozologických jednotek, na které je nahlíženo jako na stadia jednoho onemocnění. U rosacey je obvyklý režim ozařování 2–3krát týdně, standardně proběhne 10 ošetření hustotou energie 1,8–2,5 J/cm<sup>2</sup> během jednoho cyklu. K léčbě rinofymatu lze použít hodnot vyšších okolo 2,5–3,0 J/cm<sup>2</sup>. U pacientů s periorální dermatitidou jsou vhodné dávky nižší 0,3–0,8 J/cm<sup>2</sup>.

### ECZEMA ATOPICUM

Terapeutické lasery se používají s výhodou u dětských pacientů, u nichž jsou jiné léčebné postupy vzhledem k nežádoucím účinkům kontraindikovány. Ve studii byla k léčbě použita bodová sonda o vlnové délce 780 nm a výkonu 10 mW. Ložiska dermatitidy byla ozařována nejprve v nejvíce svědivém místě, a pak v dalších čtyřech bodech diagonálně rozmístěných v okrajích ložiska. Každý bod se ozařoval 10 sekund, celkem tedy 40 sekund na každé ložisko. Maximální doba ozařování byla 10 minut 1–2krát týdně. Již během prvních ošetření svědění odeznělo, následujících pět dní byli pacienti bez obtíží. V testovaném souboru probandů se středně těžkou až závažnou AD došlo u 71 % ke zlepšení, u 60 % během tří měsíců. Doporučené dávkování je 0,5–2,2 J/cm<sup>2</sup> 2krát týdně, 15–20 aplikací.<sup>(19, 20)</sup>

### PRURITUS, DERMATITIS SEBORRHOICA, LICHEN PLANUS

Využívá se imunomodulačního efektu LLLT. Doporučená hustota energie se pohybuje kolem 0,2–1,3 J/cm<sup>2</sup> 2krát týdně, 15–20 aplikací. U seboroické dermatitidy lze ozařovat jak projevy v obličeji, tak ve kštici, doporučené hodnoty jsou 0,5–2,2 J/cm<sup>2</sup>. V léčbě lichen planus je doporučeno dávkování v rozmezí 2,0–3,0 J/cm<sup>2</sup>. LLLT laser je možno použít také k hojení projevů na sliznici dutiny ústní.

### PSORIASIS

V současnosti se uvažuje též o využití LLLT laserů v terapii psoriázy. Recentní preliminární studie se zabývala účinkem kombinovaného působení záření o vlnových

délkách 830 nm (NIR) a 630 nm (viditelné červené světlo) z LED zdroje u pacientů trpících psoriázou rezistentní ke konvenční terapii. Nebyly zjištěny vedlejší účinky a terapie měla za následek ústup projevů psoriázy. Nevýhodou této studie byl malý pokusný soubor, nicméně toto pozorování podporuje další výzkum použití LLLT v léčbě psoriázy.<sup>(21)</sup>

### ZÁNĚTY NEHTOVÝCH LŮŽEK, DROBNÁ PORANĚNÍ

Protizánětlivé a proliferační účinky terapeutických laserů lze uplatnit k hojení drobných poranění a zánětů nehtových lůžek. Ozařujeme 3krát týdně bodově kontaktní technikou hustotou energie 2,0–4,0 J/cm<sup>2</sup>.

### PIGMENTOVÉ LÉZE

#### VITILIGO

LLLT lasery nejsou u vitiliga tradičním léčebným prostředkem,<sup>(22)</sup> výsledky prováděných studií jsou však pozoruhodné. V testech *in vitro* byl prokázán podpurný vliv záření HeNe laseru na proliferaci a růst melanocytů. Tento příznivý efekt byl pozorován i v testech *in vivo*. Při použití 3 J/cm<sup>2</sup> 1–2krát týdně došlo u 60 % respondentů k více než 50% spolurepigmentaci. První známky pigmentace se objevily průměrně po 16 sezeních.

V další studii se depigmentovaná ložiska ozařovala GaAlAs laserem (630 nm) energií 20 mW, tedy 1 J/cm<sup>2</sup>. Ozařovalo se 2krát týdně, maximální počet ošetření byl 24. Pacienti byli sledováni po dobu 9 měsíců. U pacientů došlo redukci depigmentované plochy v rozmezí 25–75 %, u všech se objevily pigmentové ostrůvky uvnitř ložisek, u některých došlo dokonce k repigmentaci vlasů.<sup>(20)</sup>

Doporučená hustota energie se pohybuje mezi 1,5–2,5 J/cm<sup>2</sup> 2krát týdně, během jednoho cyklu proběhne 15–20 ošetření.

### ALOPECIE

Jednou z komerčně nejúspěšnějších aplikací LLLT je stimulace růstu vlasů u pacientů trpících alopecií. Fotobiostimulace může vést k přechodu většího počtu vlasových folikulů z telogenní do anagenní fáze. Nově tvořené vlasy jsou silnější a více pigmentované. Na trhu existuje řada přístrojů aplikujících záření.<sup>(23)</sup>

#### ALOPECIA AREATA

Účinek LLLT laseru u areátní alopecie se vysvětluje aktivací mikrocirkulace, sti-



mulací metabolismu a regulací neurohumorálních pochodů, což vede k zastavení degenerativních procesů ve vlasových folikulech. Před ošetřením je nutno ozařovací kůži dobře očistit, přítomné vlasy je nutno ostříhat na 1 cm, aby se zabránilo odrazu laserového paprsku od ohýbaného vlasu. U velkých ploch je vhodné použít scanner. K ozařování se doporučují hustoty energie 3,0–4,0 J/cm<sup>2</sup>, resp. 2,0–6,0 J/cm<sup>2</sup> HeNe laseru, případně v kombinaci s infračerveným laserem. Pacient obvykle absolvuje 2–3 aplikace do týdne, celkem 10–15 ošetření v jednom cyklu (popřípadě až 20). Podle závažnosti onemocnění lze v intervalu 1, 3 až 6 měsíců léčbu opakovat. K léčbě alopecia areata lze také použít samostatně infračervenou sondu s pulzní emisí (600–1600 nm) o výkonu 1,8 W. Ve studii se postižená plocha ozařovala kontaktní metodou vždy tři minuty 1krát za týden či 1krát za 14 dní. U 47 % probandů došlo po 1,6měsíční léčbě k významnému růstu velusových vlasů na více než 50 % ozařované plochy. U jednoho pacienta došlo k subjektivnímu pálení, jež vymizelo při snížení dávky.

### ALOPECIA ANDROGENETICA

Z LLLT byl testován InGaAl laser (o vlnové délce 670 nm). Skupina mladých mužů s hereditární androgenní alopecíí dodržovala režim aplikace 2krát týdně 30 minut po dobu pěti týdnů. Poté byl odebrán vzorek kůže hlavy a histologicky vyšetřen. U testované skupiny byl prokázán zřetelný nárůst (83 %) počtu anagenních folikulů, i když celkový počet vlasových folikulů se nezměnil. Vlasy byly kvalitnější, silnější, prokrvení kůže po ozáření se zvýšilo o 54 %. V kontrolní skupině ozáření placebo laserem k žádným změnám nedošlo. Dle této studie neměl HeNe laser na prokrvení kůže hlavy vliv.

V jiné studii byl u 28 pacientů s androgenní alopecíí testován soft laser v hřebenové úpravě. Výsledky byly překvapivé. Počet vlasů se zvýšil v temporální oblasti průměrně o 55,2 % u žen a o 74 % u mužů. V oblasti vertexu to bylo o téměř 65 % u žen a 120 % u mužů. Také pevnost v tahu se u obou pohlaví významně zlepšila (u 78,9 %). Doporučená dávkování je 3,0–4,0 J/cm<sup>2</sup> 2krát týdně, celkem 10–15 ošetření.

### JIZEVNATÉ ZMĚNY

Při léčbě keloidních jizev se využívá inhibičního antiproliferačního vlivu vyšších hodnot záření kolem 8 J/cm<sup>2</sup>, ozařuje se nejméně 3krát týdně. Hojivých a stimulačních účinků LLLT lze využít také k léčbě nově vzniklých strií. Doporučené hod-

noty se pohybují mezi 0,5–3,0 J/cm<sup>2</sup> 3krát týdně.<sup>(24)</sup>

### REJUVENACE

Omlazení pleti pomocí fotorejuvenace představuje netermickou a neablativní remodelaci kůže. Uplatňuje se zmenšení či vyhlazení vrásek a zvýšení tonicity pleti. Zodpovědnými mechanismy léčebných účinků LLLT nebo fototerapie LED zdroji jsou nejspíše zvýšená produkce kolagenu a jeho snížená degradace. Dochází ke zvýšené expresi PDGF a TGF-β, za zlepšené mikrocirkulace, a tyto faktory společně omezují apoptózu fibroblastů, zodpovědných za syntézu kolagenních vláken. Dále byl pozorován pokles IL-6 a zvýšení aktivity TIMP (tkáňových inhibitorů metaloproteináz) v kůři, které dále napomáhají redukovat degradaci kolagenu.<sup>(25, 26)</sup>

### LYMFEDÉM

V klinických studiích se testoval účinek LLLT laserů v léčbě sekundárního lymfatického otoku horní končetiny u pacientek po mastektomii. Při použití kombinace HeNe laseru (632,8 nm, výkon 9 mW) a GaAs laserového scanneru (904 nm, výkon 4krát 27 mW v pulzu) došlo při hustotě energie 2–4 J/cm<sup>2</sup> k redukci objemu končetiny o 19,7 % již během 16 sezení. V průběhu dalších 6 měsíců, kdy už byly pacientky bez terapie, o dalších 7 %, a to i bez podpůrných nápleků. Subjektivně se dostavil pocit zmírnění ztuhlosti, tíhy a bolestivosti léčené končetiny, tkáň byla měkčí. Rovněž riziko vzniku infekce v postižené tkáni se snížilo. Při dlouhodobém sledování se subjektivní stesky pacientek vrátily.

Aby bylo dosaženo lepšího terapeutického efektu, je třeba se nejprve zaměřit na místo blokády, zejména žilvy. Na horní končetině se ozařuje fibróza mezi hrudní stěnou a podpažní jamkou, následně se postupuje distálně podél průběhu lymfatických cév, kontaktní technikou aplikujeme bodově dávky okolo 3–5 J/cm<sup>2</sup>. Pokud jde o postižení dolní končetiny, ošetřuje se nejprve oblast pasu, třísel, a potom analogicky dolní končetinu. Doporučované hodnoty jsou 2–4 J/cm<sup>2</sup>, resp. 3–5 J/cm<sup>2</sup>, vhodný je HeNe laser (632,8 nm) bodově či GaAs laser (904 nm) v kombinaci se scannerem 20krát 30 cm. Po ozáření následuje jednohodinová manuální lymfodrenáž.<sup>(27, 28)</sup>

### ZÁVĚR

Nízkovýkonná laseroterapie či světloléčba má v dermatologii řadu využití, především

jako doplněk klasických léčebných postupů. Uplatňuje se v mnoha indikacích, kde je požadována stimulace hojení, zmírnění zánětu, redukce zániku buněk, při rejuvencí kůže nebo léčbě poruch pigmentace. Aplikaci této metody dále značně zjednodušilo zavedení polovodičových (LED) zdrojů záření. Pro jednotlivé aplikace však stále chybí dostatek klinických zkušeností. K detailnějšímu pochopení mechanismů účinku a ke všeobecnému uznání této metody je třeba dalšího výzkumu.

Prohlášení: autorky v souvislosti s tématem práce nespolupracují s žádnou farmaceutickou firmou.

### Literatura

1. AVCI, P., et al. Low-level laser (light) therapy (LLL) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg*, 2013, 32, p. 41–52.
2. CHALOUPECKÁ, J. Možnosti využití laserů v dermatologii. *Dermatologie pro praxi* [online], 2008, 2, s. 96–99.
3. MANSFELDOVÁ, L. Princip a přehled laserů v korektivní dermatologii. Referátový výběr z dermatovenerologie. *Estetická dermatologie*, 2008, Speciál III, s. 4–18.
4. CHUNG, H., et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng*, 2011, 40, p. 516–533.
5. HUANG, YY., et al. Biphasic dose response in low level light therapy – an update. *Dose Response*, 2011, 9, p. 602–618.
6. PASTORE, D., et al. Increase in  $\text{c-H}^+/\text{e}^-$  ratio of the cytochrome c oxidase reaction in mitochondria irradiated with helium-neon laser. *Biochem Mol Biol Int*, 1994, 34, p. 817–826.
7. CHEN, AC., et al. Low-level laser therapy activates NF-κB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One*, 2011, 6, p. e22453.
8. KARU, TI., KOLYAKOV, SF. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg*, 2005, 23, p. 355–361.
9. SANTANA-BLANK, L., RODRIGUEZ-SANTANA, E. The interaction of light with nanoscopic layers of water may be essential to the future of photobiomodulation. *Photomed Laser Surg*, 2010, 28(Suppl 1), p. S173–S174.
10. WOODRUFF, LD., et al. The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature. *Photomed Laser Surg*, 2004, 22(3), p. 241–247.
11. FULOP, AM., et al. A meta-analysis of the efficacy of phototherapy in tissue repair. *Photomed Laser Surg*, 2009, 27, p. 695–6702.
12. CIGNA. Medical coverage policy: Low-level laser therapy. Revised. Dec 15, 2008.
13. Center for Medicare & Medicaid Service. Decision memo for infrared therapy devices (CAG00291N). Oct 24, 2006.



- 14. CAETANO, KS., et al.** *Phototherapy improves healing of chronic venous ulcers.* Photomed Laser Surg, 2009, 27, p. 111–118.
- 15. MINATEL, DG., et al.** *Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies.* Lasers Surg Med, 2009, 41, p. 433–441.
- 16. MUNOZ SANCHEZ, PJ., et al.** *The effect of 670-nm low laser therapy on herpes simplex type 1.* Photomed Laser Surg, 30, p. 37–40.
- 17. SCHINDL, A., NEUMANN, R.** *Low-intensity laser therapy is an effective treatment for recurrent herpes simplex infection. Results from a randomized double-blind placebo-controlled study.* J Invest Dermatol, 1999, 113, p. 221–223.
- 18. GOLDBERG, DJ., RUSSELL, BA.** *Combination blue (415 nm) and red (633 nm) LED phototherapy in the treatment of mild to severe acne vulgaris.* J Cosmet Laser Ther, 2006, 8, p. 71–75.
- 19. MORITA, H., et al.** *Clinical application of low reactive level laser therapy (LLLT) for atopic dermatitis.* Keio J Med, 1993, 42, p. 174–176.
- 20. SYED, S., et al.** *A pilot study showing pulsed-dye laser treatment improves localized areas of chronic atopic dermatitis.* Clin Exp Dermatol, 2008, 33, p. 243–248.
- 21. ABLON, G.** *Combination 830-nm and 633-nm light-emitting diode phototherapy shows promise in the treatment of recalcitrant psoriasis: preliminary findings.* Photomed Laser Surg, 2010, 28, p. 141–146.
- 22. LOTTI, TM., HERCOGOVÁ, J., SCHWARTZ, RA., et al.** *Treatments of vitiligo: what's new at the horizon.* Dermatol Ther, 2012, 25(Suppl. 1), S32–S40.
- 23. AVCI, P., et al.** *Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss.* Lasers Surg Med, 2013, Aug 23, doi: 10.1002/lsm.22170. [Epub ahead of print].
- 24. MAMALIS, AD, et al.** *Laser and light-based treatment of Keloids – a review.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, Aug 27. doi: 10.1111/jdv.12253. [Epub ahead of print].
- 25. LEE, SY., et al.** *A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded, and split-face clinical study on LED phototherapy for skin rejuvenation: clinical, profilometric, histologic, ultrastructural, and biochemical evaluations and comparison of three different treatment settings.* J Photochem Photobiol B, 2007, 88, p. 51–67.
- 26. HARDAWAY, CA., ROSS, EV.** *Nonablative laser skin remodeling.* Dermatol Clin, 2002, 20, p. 97–111, ix.
- 27. AHMED OMAR, MT., et al.** *Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study.* J Surg Res, 2010, 165(1), p. 82–90.
- 28. Dirican, A, et al.** *The short-term effects of low-level laser therapy in the management of breast-cancer-related lymphedema.* Support Care Cancer, 2010, 19, p. 685–690.

**<sup>1</sup>MUDr. Pavla Alexandrová, <sup>2</sup>MUDr. Alexandra Mateřánková, <sup>1</sup>prof. MUDr. Jana Hercogová, CSC.**  
e-mail: pavla.alexandrova@bulovka.cz

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

<sup>2</sup>Léčebné a rehabilitační centrum Opava, kožní ambulance Hlučín





# Úspěšná léčba pyoderma gangraenosum

Marušiaková T.

Krchová S.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 1, s. 49–52

## SOUHRN

Pyoderma gangraenosum je vzácné neinfekční zánětlivé kožní onemocnění charakterizované tvorbou bolestivých ulcerací převážně na dolních končetinách. Ve více než polovině případů bývá sdruženo se systémovým onemocněním, typicky s nespecifickými střevními záněty. Lékem první volby je celkové podání kortikosteroidů. Nezbytnou součástí léčby je lokální ošetření samotné ulcerace. Kazuistika popisuje případ 39letého muže, který byl přijat pro několik týdnů trvajících nehojících se vřed na pravém bérci, klinicky vzhledu pyoderma gangraenosum. V době přijetí byl pacient již 16 let léčen pro Crohnovu nemoc. Za hospitalizace byla zahájena celková terapie prednisonem s dobrým efektem na hojení defektu. V léčbě bylo pokračováno ambulantně do kompletního zhojení ulcerace.

## KLÍČOVÁ SLOVA

pyoderma gangraenosum • ulcus cruris • přidružená onemocnění • kortikosteroidy

## SUMMARY

*Marušiaková, T., Krchová, S. Successful treatment of pyoderma gangraenosum*

Pyoderma gangraenosum is a rare noninfectious inflammatory cutaneous disease characterized by painful ulcers, which are especially on the lower limbs. More than half of the cases are associated with an underlying disorder, typically with inflammatory bowel disease. Usually corticosteroids are used as the treatment of first choice. Local therapy is necessary as well. The report describes a case of 39 years old patient, who was admitted for several weeks lasting nonhealing ulcer on the right lower leg. Clinically it has looked like a pyoderma gangraenosum. At that time he has been treating with morbus Crohn for sixteen years. The patient was cured by prednisone with good result, the ulcer was completely healed.

## KEY WORDS

pyoderma gangraenosum • ulcus cruris • underlying diseases • corticosteroids

## POPIS PŘÍPADU

Muž, 39let, nekuřák, byl přeložen na kožní oddělení Krajské nemocnice Liberec, a. s. z chirurgického oddělení jiné okresní nemocnice pro nehojící se defekt pravého bérce.

## ANAMNÉZA

V rodinné anamnéze pacient uvedl blíže nespecifikované onemocnění jater a ledvin u otce, matka a bratr jsou zdraví. V osobní anamnéze pacient udává, že se od roku 1996 léčí pro Crohnovu chorobu, je sledován v gastroenterologické poradně v místě bydliště. Podle dokumentace od dispenzarizujícího lékaře jde o kortikodependentní formu nemoci s postižením převážně tlustého střeva (na magnetické rezonanci ani endoskopicky neprokázáno onemocnění tenkého střeva). Medikamentózní léčba střevního zánětu byla nastavena na kombinaci sulfasalazinu v dávce 3 g denně a prednisonu v dávce 10 mg denně. Terapie byla pacientem dobře tolerována, bez výraznějších klinických obtíží. V alergické anamnéze pacient doplnil, že je alergický na pyl, prach, z léků pak uvedl otoky očí po ibuprofenu.

## NYNĚJŠÍ ONEMOCNĚNÍ

Prvním projevem onemocnění byl drobný pupínek na přední straně pravého bérce, zpočátku pacientem považovaný za důsledek menšího poranění nebo štípnutí hmyzem. Ložisko se nehojilo, navíc při koupeli došlo ke stržení kožního krytu a vznikl progredující bolestivý defekt. Pacient byl opakovaně vyšetřen na chirurgické ambulanci jiné nemocnice a léčen perorálními antibiotiky bez efektu. Po třech týdnech došlo ke zhoršení defektu s purulentní se-

krecí a tvorbou nekrotických ložisek při okrajích. Progrese lokálního nálezu byla provázena celkovými příznaky (subfebrilie, zimnice, výrazné bolesti defektu). Pacient byl hospitalizován na chirurgickém oddělení jiné nemocnice s diagnózou flegmóny bérce. Byla nasazena intravenózní antibiotická terapie (Augmentin 1,2 g po 8 hodinách + Gentamicin 240 mg 1x denně). Defekt na bérci i přes tuto terapii progredoval, a proto byl pacient přeložen na kožní oddělení Krajské nemocnice Liberec, a. s.

## STATUS PRAESENS

Při příjmu na oddělení byla na pravém bérci ulcerace o velikosti 9x16 cm, okolí ulcerace bylo začervenalé s výrazným prosáknutím, spodina ulcerace infiltrovaná, lividní a prokrváčená (Obr. 1A, B). Pacient popisoval trvalou bolestivost v místě defektu s nutností odlehčování končetiny při chůzi. Diagnóza při přijetí byla stanovena dle klinického nálezu a vzhledem k přidruženému onemocnění jako pyoderma gangraenosum (dále PG).

## VYŠETŘENÍ

V laboratorních odběrech byla zjištěna středně významná elevace CRP (79,8 mg/l), ostatní biochemická laboratoř odpovídala normě. V krevním obraze byl snížený hemoglobin (123 g/l) a zvýšený počet trombocytů (475x10<sup>9</sup>/l), hladina leukocytů byla v normě. Trombocytózu jsme hodnotili jako sekundární při kortikoterapii, k dovyšetření anémie byly odebrány parametry metabolismu železa, dále hladina vitamínu B<sub>12</sub> a folátů. Rovněž bylo provedeno imunologické vyšetření - vyšetření hladiny revmatoidního faktoru a panel autoimunit (ENA screen, ANCA, ANP), vše s negativním nálezem, pouze slabá pozitivita ANCA protilátek. Dále byla zjištěna mírně zvýšená hladina komplementu C3 a C4. Probatorní excize defektu prokázala nespecifický zánětlivý proces. Pro


**Obr. 1A** Stav při příjmu

**Obr. 1B** Stav při příjmu

úplnost zde uvádíme celý histologický nálezn: epidermis s intraepidermálními pustulami a krustou, hematoma v okolí s hyperplazií epidermis, korium prokrváčené s fibrinem a obrovskobuněčnou granulomatózní reakcí.

### STANOVENÍ DIAGNÓZY

Pro stanovení diagnózy PC je nejdůležitější klinický obraz, který je charakteristický svým projevem přecházejícím od pustul a nodulů do plošně se zvětšující kribriřiformní ulcerace s výraznou bolestivostí. Choroba bývá často provázena jiným autoimunitním onemocněním, např. Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a revmatoidní artritidou. Diferenciálnědiagnosticky musíme uva-

žovat o specifických zánětech nebo nádorovém onemocnění.

### LÉČBA

Pokračovali jsme v již zavedené léčbě celkovými antibiotiky. Současně byla navýšena dávka prednisonu na 80 mg/den, doplněná terapií omeprazolem jako prevence vzniku vředové choroby gastroduodena. Vzhledem ke ztrátové anémii s prokázanou deplecí železa byla zahájena substituce perorálním železem. Samotný defekt na bérce byl ošetřován obklady s antiseptickými roztoky. S dobrým efektem byly použity i topické kortikosteroidy či moderní krycí materiály založené na principu vlhkého hojení ran (např. Mepilex Ag). Již po několika dnech byl patrný účinek nastavené léčby. Došlo

k ústupu zánětlivé reakce s vyblednutím pokožky v okolí a s postupnou regresí velikosti ulcerace. Pacient byl propuštěn 9. den hospitalizace na dávce 80 mg prednisonu s doporučeným lokálním ošetrováním ulcerace kombinací krycí Mepilex Ag a Beloderm krému (Obr. 2A, B). Po dimisi dále sledován na naší ambulanci. Na nastavené terapii defekt s dobrou tendencí k hojení, již při první ambulantní kontrole byl vřed na bérce z velké části epitelizovaný, zbývá zcela droboučká suchá defekt s čistou spodinou ve spodní části (Obr. 3). Při poslední kontrole po třech měsících od dimise byla ulcerace na bérce kompletně zhojena, v místě původního defektu je přítomná světle růžová jizva (Obr. 4). Vedení systémové terapie kortikosteroidy bylo řízeno gastroenterologem, dávky prednisonu postupně redukovány a do medikace přidán azathioprin v dávce 100 mg/den. Vzhledem k rozsahu střevního onemocnění pacient indikován k biologické léčbě infliximabem, v rozmezí dávek 410–500 mg dle aktuální váhy pacienta (dávka 5 mg/kg hmotnosti). Zprvu infúzní aplikace ve schématu 0., 2., a 6. týden, poté již 1krát za 8 týdnů dle platných guidelines. Po pěti měsících od nasazení biologické terapie byly prednison a azathioprin vysazeny.

### SOUČASNOST

Defekt na bérce je trvale zahojen. Pokračuje léčba Crohnovy nemoci vedená Centrem pro biologickou léčbu nespecifických střevních zánětů v liberecké nemocnici. Pacient je po subtotální kolektomii s ileorektální anastomózou pro endoskopicky prokázanou těsnou stenózou v oblasti colon transversum, klinicky provázenou výraznou obstrukční symptomatologií. Terapii infliximabem snáší pacient dobře, bez nežádoucích účinků či infekčních komplikací. Pacient je nyní po aplikaci 12 dávek infliximabu.

### DISKUSE

Pyoderma gangraenosum je chronické neinfekční zánětlivé kožní onemocnění charakterizované bolestivými ulceracemi, které se tvoří na kůži převážně dolních končetin. Ulcerace ale mohou vznikat i na sliznicích. Jde o vzácné onemocnění, incidence se pohybuje mezi 3–10 případy na 1 milión obyvatel za rok.<sup>(1)</sup> Význam této nemoci spočívá v tom, že patří do diferenciální diagnostiky bércevého vředu. S onemocněním se setkáváme spíše u mladších věkových skupin. Vrchol výskytu je mezi 20.–50. rokem věku, přičemž ženy bývají postiženy o něco častěji než muži.<sup>(1)</sup> U dětí

je výskyt vzácný. Přesto první případ PG byl popsán Cohenem již v roce 1936 u 12leté dívky.<sup>(2)</sup>

## ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Etiologie a patogenese PG zatím nejsou zcela objasněny. Nejpravděpodobněji jde o dysregulaci imunitního systému, především defekt buněčné imunity s poruchou funkce polymorfonukleárů. Následkem je pak abnormální imunologická reakce organismu na infekční, alergické či traumatické podněty.<sup>(3, 4)</sup> Zvažuje se i podíl cévního postižení v souvislosti s vaskulitidou.<sup>(3)</sup> V polovině případů se příčina nezjistí. K rozvoji PG dochází spontánně nebo častěji po drobném traumatu (PG může být i komplikací chirurgického výkonu).<sup>(1, 3)</sup>

## KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Klíčem pro stanovení diagnózy je charakteristický kožní nález. Rozvoj onemocnění začíná tvorbou sterilních pustul nebo červených nodulů (pacienti je někdy popisují jako reakci po hmyzím bodnutí), které se rychle rozpadají a postupně se mění v plošné silně bolestivé ulcerace.<sup>(1, 3, 4)</sup> Vředy se tvoří predilekčně na dolních končetinách (hlavně pretibiálně), ale mohou vznikat kdekoliv na kůži nebo sliznicích (sliznice dutiny ústní, genitálu, horních cest dýchacích).<sup>(1)</sup> Často periferně progresují s navalitymi podmínovanými okraji a nemají tendenci ke spontánnímu hojení. Kůže v okolí bývá infiltrovaná, s otokem a erytémem. Typické je centrifugální hojení ulcerace, tj. z centra směrem do periferie se vytvářejí vzájemně se křížící epitelizační pruhy (tzv. kribriformní jizva).<sup>(3, 5)</sup>

## SDRUŽENÝ VÝSKYT

PG je až v 70 % případů spojeno s výskytem systémového onemocnění, které může vzniku PG předcházet, ale může se projevit současně s tvorbou ulcerací, případně se projeví až po stanovení diagnózy PG.<sup>(3, 4)</sup> Jedná se především o nespecifické střevní záněty (morbus Crohn, ulcerózní kolitida), hematologická onemocnění (monoklonální gamapatie, leukémie, lymfom), revmatologická onemocnění (revmatoidní artritida), endokrinní choroby či malignity. PG může vzniknout i v souvislosti s podáváním některých léků (např. interferon alfa).<sup>(1, 3)</sup>

## DIAGNOSTIKA

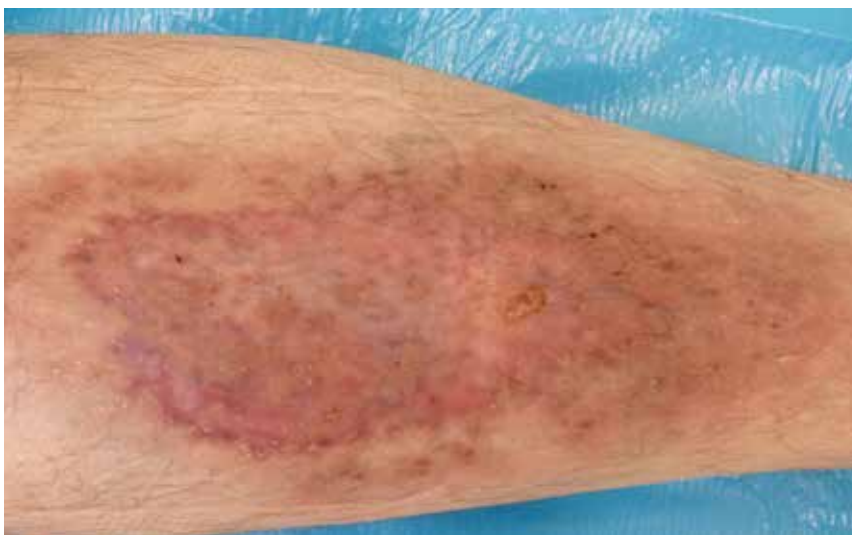
Diagnóza PG je založena především na charakteristickém klinickém vzhledu (plošné ulcerace, silně zánětlivé, s navalitymi pod-



Obr. 2A Dimise



Obr. 2B Dimise



Obr. 3 První ambulantní kontrola po dimisi





**Obr. 4** Kontrola za tři měsíce od dimise

minovanými okraji).<sup>(1)</sup> Laboratorní a histologický nálezy jsou nespecifické, přesto se provedení probatorní excize doporučuje ve všech případech k odlišení jiných onemocnění (infekce, malignity).<sup>(1, 3)</sup> Často je diagnóza stanovena až po vyloučení ostatních chorob, které by vedly ke stejnému klinickému vzhledu.<sup>(1, 3)</sup> Nezbytnou součástí vyšetření je pečlivá anamnéza zaměřená na přidružená onemocnění. V rámci diferenciální diagnózy je třeba zvážit vředy jiné etiologie (venózní při chronické žilní insuficienci, arteriální při ischemické chorobě dolních končetin, diabetické), pyodermie či vaskulitidu.<sup>(1, 3)</sup>

## TERAPIE

Léčbu můžeme obecně rozdělit na lokální ošetření ulcerací a celkovou terapii. Celková terapie je indikována při větším rozsahu onemocnění či při rychle progredujícím průběhu.<sup>(1)</sup> Lékem první volby je celkové podání kortikosteroidů,

např. prednison p. o. v úvodní dávce 1–2 mg/kg/den. Alternativou je pulzní terapie metylprednisolonem i. v.<sup>(1, 3)</sup> Při této terapii obvykle dochází k rychlému zlepšení. Při neúčinnosti iniciální terapie je další možností podávání cyklosporinu A nebo azathioprinu.<sup>(1, 5)</sup> Nově je pozorován dobrý léčebný efekt při terapii biologiky, např. infliximabem, a to zejména u pacientů s nespecifickými střevními záněty.<sup>(1)</sup>

K lokálnímu ošetření ulcerací se používají kortikosteroidy, obklady s lokálními antiseptiky nebo hydrokoloidní krytí.<sup>(1, 3, 5)</sup> Přípravky obsahující jód mohou zhoršovat klinický nálezy.<sup>(5)</sup> Nezbytnou součástí léčby je mezioborová spolupráce s léčbou základního onemocnění.<sup>(3)</sup>

## PRŮBĚH, PROGNOZA

PG je onemocnění chronické, progredující, bez tendence ke spontánnímu

zhojení.<sup>(5)</sup> Po zhojení může zanechávat jizvu. Prognóza je příznivá, letální průběh PG je vzácný. Pokud pacient zemře, jde převážně o důsledek možné komplikace systémové terapie či přidruženého onemocnění.<sup>(4)</sup>

## ZÁVĚR

PG je relativně vzácná ulcerózní dermatóza s chronickým průběhem. Predilekčně na kůži dolních končetin se tvoří drobná papula či nodul, který se však rychle rozpadá za vzniku vředu. Hlavním symptomem je výrazná bolestivost defektu. Nelze opomenout sdružený výskyt PG s dalšími systémovými chorobami jako např. s nespecifickými střevními záněty. Ke správné diagnóze vede často jen charakteristický klinický vzhled. V první fázi terapie jsou účinné celkové kortikosteroidy. Pokud iniciální léčba selže, alternativou je podání cyklosporinu A nebo azathioprinu. V naší kazuistice jsme chtěly upozornit na vzácné kožní onemocnění, při kterém včasná diagnóza a účinná terapie vedou k úplnému zhojení.

Prohlášení: v souvislosti s tématem práce autorky nespolupracují s žádnou farmaceutickou firmou.

## Literatura

1. WOLLINA, U. *Pyoderma gangraenosum – a review*. Orphan J Rare Dis, 2007, 2, p. 1–8.
2. PIZINGER, K., ULÍKOVÁ, H., KOFROŇOVÁ, M. *Pyoderma gangraenosum*. Dermatologie pro praxi, 2008, s. 134–136.
3. ŠTORK, J. *Dermatovenerologie*. 1. vyd., Praha: Galén, 2008, s. 320–321.
4. JACKSON, M., CALLEN, J. *Pyoderma gangraenosum*. Medscape, December 2013.
5. BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLFF, H. *Dermatológia a venerológia*. 1. vyd., Martin: Osveta, 2001, s. 742–743.

# Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

a získejte jako dárek sadu dvou  
kuchyňských nožů ZEPTER



**Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 19. 6. 2014**  
**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 CDV0114**.  
Předplatit si můžete také **on-line**  
na našich stránkách **www.mf.cz**



**Volejte zdarma  
800 248 248**

Jednoduše zavolejte své  
osobní údaje a informace  
o požadovaném  
předplatném a periodiku.  
Uveďte kód **MF CDV0114**.



**Pošlete SMS  
na číslo 900 09 06**

ve tvaru **MF CDV jméno, příjmení,  
adresa, lékařská 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. Svoji objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svoji objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jím vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s., se sídlem Mezi Vodami 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má práva dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybnosti 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**

# Nestor české dermatovenerologie: profesor Vítězslav (Viktor) Janovský – 1. část

## Kružicová Z.

Čes. Dermatovenerol., 2014, 4, č. 1, s. 54–59

V kostele u sv. Jindřicha v Praze byli dne 24. září 1846 oddáni účetní oficiál **František Janovský** (narozen 13. 12. 1800) a **Marie Bedřiška Rybová** (narozena 8. 9. 1816) – rodiče Vítězslava Janovského (1847–1925) (Obr. 1). Manželství Františka a Marie Janovských se vydařilo. Ačkoliv neoplývali pozemskými statky, měli mnoho významných přátel a společenských styků. Rodinná tradice vypráví, že k nim hosté rádi chodili, ačkoli pohoštění bývalo chudé. Janovského otec měl široké zájmy – zejména se zajímal o básně české a německé, a matka krásně zpívala a hrála na klavír. Bydleli ve Štěpánské ulici č. 35, později v Platýže. **Dne 2. července 1847 se do svazku narodil první syn – příští nestor české dermatologie, pokřtěný u sv. Štěpána jménem Viktor Josef Václav** (Obr. 2). Kmotry byli babička Rybová a uni-

verzitní profesor očního lékařství Karlo-Ferdinandovy univerzity dr. Josef Ryba, v tomto roce děkan lékařské fakulty, který byl bratrancem matky a rovněž jejím svědkem na svatbě. Roku 1850 se narodil druhý syn – Jaroslav František, budoucí asistent vysokého učení technického a pak profesor průmyslové školy v Liberci.

O dětství Vítězslava (Viktora) Janovského se toho mnoho nezachovalo. Rodinná tradice vypráví, že v pohnutých dnech roku 1848 s ním matka prchla přes vodu na místodržitelství. Nevíme, kde vychodil obecnou školu, ale gymnaziální studia absolvoval v letech 1857–1864 na staroměstském gymnáziu v Praze. Zachovalo se maturitní vysvědčení, které jasně ukazuje, jak přísní byli tamní profesori. Otec František, účetní rada, byl asi málo nadšen skoro dostatečnou z matematiky, a rovněž překvapí

skoro dostatečná z latiny, neboť víme, že latinu měl Janovský rád, a v zachovaných poznámkách má mnoho výpisků z latinských autorů. Již na gymnáziu býval Janovský oblíbeným společníkem, který rád přednášel verše jak německé, tak dokonce i vlastní.

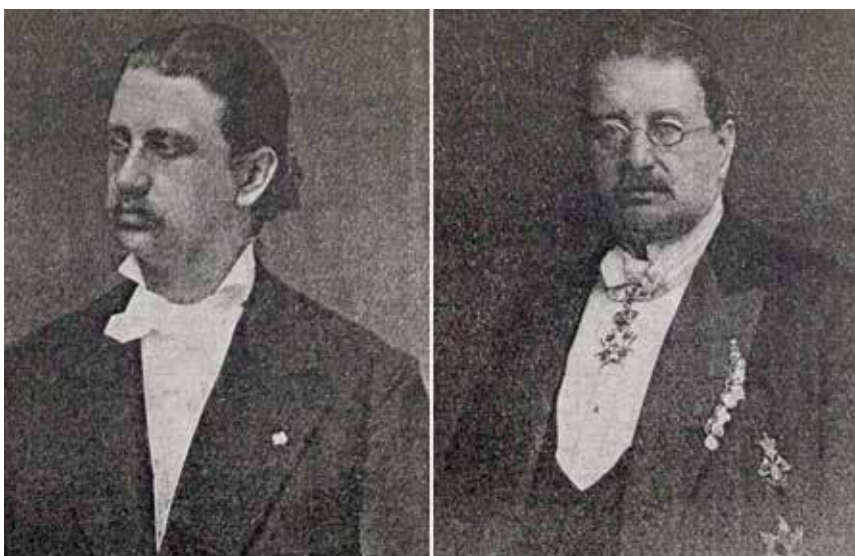
Roku 1864 vstoupil Viktor na pražskou lékařskou fakultu. V té době pěstoval hudbu a cizí řeči. Navštěvoval dokonce i Maydlovu hudební školu. V době Janovského studia na lékařské fakultě začínaly právě české, nepovinné přednášky J. E. Purkyně, poté české přednášky ze soudního lékařství dr. Popela a rovněž internisty prof. Eiselta. V roce 1866 začal české přednášky ohlašovat i pozdější přednosta první dermatosyfilidologické kliniky prof. Petters. Dermatologii v té době přednášel německy v garnizorní nemocnici Philip Joseph Pick, moravský rodák, pozdější přednosta druhé dermatosyfilidologické kliniky. Janovský měl tedy za studií příležitost slyšet české vědecké přednášky, a seznámit se i s českým vědeckým názvoslovím.

Doba Janovského vysokoškolských studií nebyla však jenom obdobím pilné práce, ale také veselé zábavy. Janovského přátelé, převážně studenti medicíny a práva, se scházeli v soukromém kroužku zvaném „Kabinet“ (Obr. 3), protože malé místnosti schůzek v ordinaci zubního lékaře profesora Nessler se říkalo kabinet. Z členů tohoto kroužku jsou známi právníci Bedřich Jahn, Jaroslav Musil, Vilém Nessel, Josef Lauermann, medicí Josef Reinsberg, Ivan Prošek, Eduard Nessel, Karel Stretti a Viktor Janovský. Přátelství těchto mladých mužů, kteří vesměs později zaujali významná postavení jako vyhledávaní advokáti, lékaři a univerzitní profesori, trvalo dlouhá léta.



Obr. 1 Rodiče V. Janovského (vlevo), V. Janovský – medik (vpravo)





Obr. 2 Vítězslav Janovský (1847–1925) – profesor a dvorní rada

**Svá studia na lékařské fakultě pražské univerzity ukončil 15. 1. 1870, a byl mu udělen titul Med. Dr., později v listopadu téhož roku obdržel i tituly Chir. Dr. a Mag. por.**

V únoru 1873 zemřela Janovskému matka. Po její smrti vedla jeho otci domácnost teta Amálie Rybová – sestra zesnulé matky, která se nikdy neprovdala. Janovský o svou tetu do smrti pečoval se synovskou láskou. Otec Janovského zemřel v roce 1884, o rok později než Janovského matka.

**Vítězslav Janovský se dne 4. června 1873 oženil v kostele Trojice ve Spálené ulici s Emilií Vydrovou (Obr. 4), dcerou MUDr. Václava Vydry a Roziny, rozené Hlasivcové.**

Seznámil se s ní ve studentských společnostech v zahradách v Ječné ulici a měli společnou zálibu v hudbě. Zálibu hlubokou, která provázela celý jejich život a byla hlavní notou společenského života v jejich domě. Ženichovým svědkem byl advokát JUDr. Bedřich Jahn, přítel z Kabinetu, a nevěstinyým svědkem byl manžel její sestry dr. Hubert Veselý, statkář z Molitorova. V roce 1888 koupili manželé dům ve Hopfenstockově ulici č. 9 (Obr. 5), ve kterém se shromažďovala vysoce kultivovaná společnost přátel obou manželů. Janovský byl dobrým pianistou zejména díky výchově své matky, a později se k němu připojili přátelé a kolegové. Janovský hrával na

piano, **František Ondříček (1857–1922), světově proslulý houslista, hrával první housle**, Janovského asistent na klinice MUDr. Ferdinand Pečírka druhé housle, dr. Bruchal violu a cello virtuos Kukla.

O ovzduší a útulnost domova Janovských pečovala Janovského choť Emilie. Oba manželé měli velmi rádi mladé lidi, kterých u nich doma bývalo vždy plno. Janovského neteř, synové a dcery ze spřátelených rodin tvořili v domě Janovských veselou společnost. Paní Janovská zakoupila domek v Čenkově, ve kterém trávili prázdninové dny.<sup>(1)</sup>

Janovský byl národnostně uvědomělý a již za doby svých studií na lékařské fakultě, kde patřil k nejagilnějším studentům a představitelům Klubu i Spolku českých mediků, horlivě přednášel a publikoval ve studentském časopise. Spolu s prof. Weissem se stal již rok po své promoci v roce 1871 spoluredaktorem Časopisu lékařů českých.

Po promoci začal Janovský pracovat jako asistent ve vojenské nemocnici na oddělení nemocí kožních, chirurgických a ušních, od října 1870 byl sekundářem v nalezinci a poté pracoval ve všeobecné nemocnici na oddělení vnitřním, kožním a chirurgickém. Akademickou dráhu začal rokem 1872, kdy byl 25. února habilitován z dějin lékařství a epidemiologie na pražské lékařské fakultě. V roce 1874 pracoval i jako nádražní lékař státní dráhy.

Jak bylo již v předchozí kapitole uvedeno, Janovský se stal v roce 1882 po Vilému Weissovi, primářem oddělení pro nemoci kožní a příjčné, čemuž předcházela Janovského dopis F. R. Riegrovi z 21. listopadu 1881, ve kterém projevil o toto místo



Obr. 3 „Kabinet“ – Janovský (šipka) a jeho přátelé (vlevo), Janovský „manžel“ (vpravo)



Obr. 4 Paní Emilie Janovská (roz. Vydrová)



**Obr. 5** Obytný dům v Hopfenstockové ulici, kde v 1. patře žil V. Janovský s chotí



**Obr. 6** Janovského fiakr

zájem. Nevíme přesně, zda se Riegr za Janovského skutečně přimlouval, nicméně jeho žádosti bylo vyhověno a stal se primářem oddělení, o které projevil zájem. V tomto dopise Riegrovi se Janovský odvolával na své předchozí zkušenosti na Pettersově kožním oddělení, dále i na chirurgickém a interním oddělení, čímž poukazoval na svou lékařskou erudici, která po odborné stránce jeho žádost o primariát kožního oddělení podpírala.<sup>(2)</sup>

**6. ledna 1883 byl Janovský jmenován mimořádným profesorem dermatologie a syfidiologie. Jeho oddělení pro nemoci kožní a příjící se proměnilo na českou kliniku pro nemoci kožní a příjící prahské lékařské fakulty a Janovský byl jmenován jejím přednostou. Dne 15. listopadu 1896 byl jmenován řádným profesorem oboru dermatologie a syfidiologie.**

Mimo jiné byl od roku 1898 až do své smrti v roce 1925 ředitelem české dětské nemocnice, v letech **1916–1917 rektorem, 1917–1918 prorektorem univerzity** a v roce 1918 odešel na odpočinek.

Obraz profesora Janovského by nebyl věrný, kdybych nevzpomenula jeho vztah k ženám. S manželkou měli harmonické, pravděpodobně bezdětné manželství. Jako člověk byl k ženám vždy pozorný a galantní, byl duchaplným společníkem, u žen vždy oblíbeným. Kromě toho měl Janovský kladný vztah k myšlence ženského vzdělávání a byl na fakultě jeden z prvních, který s porozuměním přijímal ke studiu medicíny ženy – studentky.<sup>(1)</sup> **Karolina Světlá (1830–1899) získala Janovského pro věc Ženského výrobního spolku,** který byl založen roku 1871 a hned pořádal ošetrovatelské kurzy, ve kterých Janovský přednášel hygienu. Janovský pomáhal

i ženám – studentkám v pro ně nelehkém čase, kdy jim neváhal na úkor svého času přednášet ve zvláštních hodinách, jak na to **vzpomínala jeho studentka, a později první ženská vysokoškolská asistentka na Janovského klinice i na Karlo-Ferdinandově univerzitě MUDr. Eliška Vozábová (1874–1973).**

Jako kuriozitu můžeme uvést, že neměl rád Habsburky, i přesto, že byl ve Vídni ceněn pro své vědecké kvality a imponující vystupování. K tomu se váže historka, kdy se jako záložní nadlékař 28. pěšího pluku účastnil manévřů, které vedl korunní princ Rudolf Habsburský (1858–1889), jehož oblíbený adjutant spadl z koně. Povolali nejbližšího lékaře, náhodou Janovského, a korunní princ jej přivítal slovy: „Jste ranhojič, nebo lékař?“ A když odpověděl, že lékař, přišla následující impertinentní otázka, zda taky něco umí. Janovský odvětil, že asi ano, když je docentem na univerzitě. Jeho odpověď Rudolfovi sice imponovala, ale Janovský si odnesl o Habsburcích ještě horší dojem.<sup>(4)</sup> Karel Gawalowski, příští přednosta kožní kliniky, navštívil v pozdější době prof. Edvarda Ehlerse (1863–1937), dánského badatele o syfilis a o lepře, s Janovského dopisem. Ehlers si dopis přečetl, rozzářil se a povídá: „Tak se přítel Janovský přece dočkal a těch Habsburků jste se zbavil.“<sup>(5)</sup>

Na Janovského vzpomíná ve své knize i přední český psychiatr prof. MUDr. Vladimír Vondráček, DrSc. (1895–1978): „Jeho jméno bylo známé a slavné, on sám se z toho těšil. Aureolou jeho slávy prosvítal, jak jinak být nemůže, lehký odstín komičnosti. Byl to člověk svým způsobem geniální. K pacientům měl hezký vztah, ale jinak si k lidem vůbec a k vlastním spolupracovníkům zvláště udržoval jistý odstup. Poznal jsem ho za svého fiškusování na klinice, vážil jsem si ho a měl

k němu sympatie. Poslal jsem mu oznámení o své promoci a on mi poslal několik pěkných, vřelých slov. Janovský byl střední postavy, obézní, bledý a v době, kdy jsem ho poznal, poněkud připomínal tlustou bledou stařenu. Měl řídké dlouhé vlasy sčesané dozařadu a řídký, převislý knír. Nosil zlaté brýle, bílé vesty a plastron. Mluvil pomalu svým charakteristickým způsobem. Chodil pomalu. Přednášel dermatologii systematicky a na konci hodiny demonstroval, co právě bylo na klinice nebo v ambulanci, na rozdíl od internistů, kteří celou hodinu přednášeli o jedné nemoci a současně ji demonstrovali. Měl výbornou paměť. Recepty psal na tabuli zpaměti. Udělal vizitu, když se šlo přes dvůr, nasadil si černou čepičku, což jeho nástupce Šamberger dělal po něm. Byl rodinným lékařem v mnoha rodinách, léčil děti, i když dospěly, a děti jejich dětí. Měl-li náladu, zahrál při návštěvě i na klavír. Dřívější ročníky říkaly Janovskému starý Hebra nebo papatači. To byla ale všeobecná přezývka pro staré pány. Papatači, čili třídenní horečka Febris pappatacii, je nepřijemná, ale celkem neškodná nemoc přenášená komáry. Ale proč se jim tak říkalo, nevím, snad to mělo nějakou souvislost s papá. Na Janovského klinice vládla paní Čili, historická osobnost české dermatologie. Vypadala docela obyčejně, byla to bledá, stará paní střední postavy s drůlkem. Připomínala mi tetu Annu. Proto jsem snad nesdílel všeobecnou antipatii vůči ní. Viděl jsem, jak se hádávala s asistentkou Vozábovou. Nás mediky vůbec nebrala na vědomí. Povídalo se, že jednou se pohádala s asistentem a ten se šel stěžovat k dvornímu radovi Janovskému. Dvorní rada mu prý řekl, že asistentů může dostat, co bude chtít, ale paní Čili že je jen jedna. Paní Čili mu na klinice a snad i doma udržovala určité, pro něho optimální klima, určitý pořádek. Šamberger ji pak brzy odstranil.“<sup>(5)</sup> Byl členem mnoha odborných lékařských spolků, jako například Spolku lékařů českých, dále lékařských společností ve Varšavě, Lublani, Paříži, Vratislavi, Vídni, Římě, Bruselu, Berlíně, Moskvě a Kodani, člen Ústřední jednoty rakouských spolků





lékařských, člen předsednictva lékařské komory pro Čechy, kde se aktivně zabýval zejména stavovskými otázkami lékařů. Mimo jiné byl ještě členem zdravotní komise města Prahy, členem jednoty spisovatelů českých, čestný člen a pět let starosta Ústřední jednoty českých lékařů (ÚJČL). Navíc byl v letech 1871–1877 redaktorem Časopisu lékařů českých a přispěvatelem v Osvětě (Lékařských rozhledech).

Byl mu udělen **Rád Františka Josefa I., srb-  
ský rád, vyznamenání Červeného kříže,  
zlatá medaile Prahy, byl dvorním radou.** Janovský, jak již bylo zmíněno výše, stál a velmi aktivně se zapojoval do boje o aktivování české lékařské fakulty na pražské univerzitě. Důkazem toho je i článek z ČLČ z roku 1883, který zachycuje právě tento důležitý průlom v pozdějším vývoji nejenom dermatovenerologie, ale i samotné české lékařské fakulty. Je jím oslavný článek *Přátelský večer na čest profesorů dr. Janovského, Schöbela a Strenga*, kteří se významně zasloužili o aktivování české fakulty. „Při vstupu do prostranného sálu konviktského ovanul nás duch příští české fakulty lékařské, zářilo nám na sta jiskrných očí mediků vstříc, kteří jako věncem obmykali střední stůl, jehož čelo zabralo jádro profesorského našeho sboru a jinak obsazen byl většinou staršími pracovníky v českém lékařství, ba i mnohý zasloužilý bělovlasý veterán stápl se tu v upomínky prvního snažení svého.“ Mezi přítomnými samozřejmě byli prof. Eiselt, Janovský, Streng a Weiss, slavnostní večer byl zahájen proslavem MUC. Zdeborského a dr. Mareše. Koncertní část obstarala kapela p. Černého, slavnostní připitky pronesli prof. Janovský, Streng, Weiss, doc. Maixner, dr. Wach, Záhoř, Stein, MUC. Kříž, Joklík, dr. Mann a dr. Slavík. Nepřítomnému prof. Schöbloví byl zaslán telegram od českých mediků, přítomných lékařů a profesorů. Představitelé a studenti české lékařské fakulty zde oslavili úspěšné dovršení svého dlouhého a urputného boje za českou fakultu v zemi české: „Český medik dokořán srdce své otevřít těm, kteří mu hlásají vědu jazykem českým – vždyť tu vyplněna palčivá touha několik pokolení, která se toho slastného okamžiku dožila. I pisatel rádek těch se s bolestí rozpomíná smutných časů svého studia, kde nebylo pro nás slova povzbuzujícího, slova přátelského, kdy co Čechové s ponížujícím pocitem jsme vstupovali na universitu, cizou nám ve vlastním domově! A přec to mladé srdce hledá opory a vysvětlují si, že jsme se tlačili kolem kateder těch, kteří národní cit nás alespoň neuráželi! S jakou láskou musí dnes český medik Inouti k profesorovi českému! Viděli jsme na své oči ten planoucí žár, nuž nechť se vzmáhá a šíří! Jen tak vznikne řada pravých záků věky, příštích badatelů a pěstitelů českých, kteří zdvihati pomohou nejmocnější náspy národního samobytu“.<sup>(6)</sup>

Se svým nástupcem, prof. Šambergerem, byl spoluzakladatelem prvního českého odborného dermatovenerologického časopisu **Česká dermatologie**, který začal vycházet od roku 1919, dále byl **spoluzakladatelem a prvním předsedou České vědecké společnosti dermatovenerologické a Společnosti pro potlačování chorob pohlavních v roce 1922**, o jejichž další rozvoj se zasloužil zejména prof. Šamberger. V dermatologické společnosti byl Janovský ve svém živlu – zářil radostí, když zahajoval postupně schůze v Praze, Brně i Bratislavě, velmi živě radil, chválil i debatoval. Na přátelských schůzkách býval veselý a překypoval humorem, jak vzpomínali jeho soupeřníci či žáci. Zároveň byl i spoluvydavatelem dermatologického časopisu **Archiv für Dermatologie und Syphilis**, který spoluzaložil jeho soupeřník, přednosta německé kožní kliniky **Philip Joseph Pick (1834–1910)**.

Janovský publikoval významné množství vědeckých publikací, z nichž bylo 58 českých. Zároveň si uvědomoval nutnost publikovat svoje poznatky a odborné práce i v cizích jazycích, a díky své znalosti němčiny, angličtiny, italštiny a francouzštiny mohl publikovat i v těchto světových jazycích, čímž šířil dobré jméno dermatovenerologie na pražské lékařské fakultě v jiných evropských krajinách. Díky jeho znalosti cizích jazyků – **velmi dobře ovládal němčinu, francouzštinu a angličtinu, v pozdním věku se naučil ještě italsky** – se aktivně účastnil mnoha zahraničních kongresů, kde mohl prezentovat své vědecké výsledky. Mimo lékařskou problematiku byl publikačně velmi plodný i v otázkách veřejné zdravotnických, sociálních a historických. Janovského publikační činnost bude podrobně rozebrána dále. Janovského přednášky pro mediky byly velmi oblíbené, studenti se v nich mohli obeznámit s pracemi jiných světových lékařských autorit, právě díky jeho znalostem cizích jazyků. Janovský živě přednášel, mnoho citoval ze světové literatury a v každé hodině demonstroval nejméně dva nemocné. Přednášel systematicky, přidržujíc se Hebrovy a Kaposiho dělení kožních nemocí.<sup>(1)</sup>

Měl výbornou paměť, rychle koncipoval a psal, a nikdy se medikům nezapomněl zmínit „**o svém Unnovi**“ (1850–1929). Paul Gerson Unna (1850–1929) byl německý dermatovenerolog, který začal medicínu studovat na univerzitě v Heidelbergu v Německu, ale pruská válka jeho studium přerušila, proto medicínu dostudoval na univerzitě v Lipsku. Jeho doktorskou prací bylo histologické zkoumání epidermis a byl první, kdo popsal stratum granulo-

sum v epidermis kůže. Své dermatologické znalosti si zdokonalil na studijním pobytu u Hebry, Kaposiho a Auspitze ve Vídni, kde se pravděpodobně setkal s Vítězslavem Janovským.<sup>(7)</sup>

Vrcholem Janovského pedagogické činnosti, ve které ukotvil základy české vědecké venerologie, byla třídičná učebnice venerických nemocí **Nauka o nemocech venerických a příjících I–III**, Praha 1911–1920, kterou podrobněji rozeberu dále.

Janovský byl v letech 1898–1925, jak již bylo výše zmíněno, ředitelem České dětské nemocnice v Praze, o čemž napsal prof. Jiří Brdlík (1883–1965) článek s názvem „Prof. dr. Janovský, ředitel České dětské nemocnice“ v časopisu *Pediatrické listy*. Prof. Brdlík píše: „Zajisté mnohý z vás, zejména z mladších, kteří jste nepoznali profesora Janovského, se podívá, jak to, že dermatolog byl ředitelem dětské nemocnice. Janovský se sice nezabýval dětským lékařstvím, tak jako jeho nástupce prof. Šamberger, který, než se věnoval dermatologii, působil na dětské klinice vídeňské, tuším Escherichově, ale jeho vztah vyplýval z jeho činnosti charitativní. Janovský byl nejen polyhistor, ale člověk, který se zajímal o zájmy veřejné, hlavně zdravotně-sociální, jak o tom svědčí jeho členství ve sboru obecních starších hlavního města Prahy, byl organizátor na slovo vzatý, který již svým vystoupením, vážností a skvělou elokvencí, svou pohotovostí a znalostí zdravotnických předpisů prokázal cenné služby i ošetrovatelství, jako např. v ošetrovatelském kursu Ženského výrobního spolu a Červeného kříže. A jako takový veřejný činitel vážený a uznávaný, byl též ve výboru České dětské nemocnice. Byl ve výboru České dětské nemocnice ještě v době, kdy tato existovala jen jako spolek, který měl na starosti, mimo získávání prostředků i správu C. k. dětské kliniky, umístěné ve Viniční ulici na Křižovatce, kde později byla laryngologická klinika Frankenbergerova a potom zubní klinika Jesenského. Prvním ředitelem dětské nemocnice, vlastně klinik, byl její přednosta, profesor Neureuter, zakladatel české pediatrie. Byla to vzácná společnost opravdu obětavých, nezištných vlastenců, kteří nejen svůj všechen volný čas a svou práci věnovali českému dítěti, ale i, jak víme, celé své jmění obětovali na vybudování České dětské nemocnice (Neureuter, Janovský, Michl, Černý, Vrat aj.). Když v roce 1898 profesor Neureuter zemřel, stal se ředitelem dětské nemocnice profesor chirurgie Michl, který však již v roce 1900 zemřel. Po něm byl zvolen za ředitele prof. Janovský, který tuto funkci zastával až do své smrti v roce 1925“.<sup>(8)</sup> Prof. Brdlík psal své vzpomínky na Janovského společně se starým vrátným České dětské nemocnice, panem Táborským. „Hlas lidu i lékařů vyzněl velmi krásně pro osobnost tohoto muže, který byl opravdu pravým mužem na pravém místě. Janovský svým založením měl vrozený cit pro administrativu. Dobře věděl, že to někdy není lehké uvést v soulad přání lékařská s námitkami ředitelství, zejména když kapsa nestačí. Janovský měl výbornou průpravu pro ředitelství, neboť zastupoval po léta jako primář





ředitele Všeobecné nemocnice, a tak svoje zkušenosti mohl uplatnit i u nás. A činil tak plnou měrou. Nic mu neušlo, všeho si všiml, od schodů, chodeb počínaje, až po kuchyň, prádlo i zahradu. Byl gentleman jak svým zevnějším vystupováním, tak i zacházením. První podmínkou byla forma, způsob jeho vystupování a toto bezvadné vystupování žádal i od svých spolupracovníků a podřízených. Bývalý vrátný pan Táborský vzpomínal s humorem, jak každý, od zřízence po primáře, při výzvě, že se má dostavit k panu ředitelovi, mimoděk upravoval si šat, zapínal kabát nebo bral čistý plášť. Při příchodu profesora Janovského na ředitelství stával již vrátný v pozoru a čekal, až pan Bauer, věrný fiakrista Janovského, zastavil před nemocnicí. Janovský důstojně vystoupil po třech schodech do vestibulu nemocnice, zůstal chvíli stát před vrátnicí, rozhlédl se zkoumavě na všechny strany a nejednou jeho zrak spočinul na hodinách ve vrátnici a ozvalo se: Pane Táborský, vaše nástěnné hodiny jdou o dvě minuty napřed – pořádnému člověku musí jít též pořádně hodiny, a ubíral se pomalu po schodech do své kanceláře“. Profesor Brdlík své vzpomínky uzavírá: „Janovský byl zjev nevšední, s pamětí přímo legendární, která v úžas uváděla nejen domácí, ale i cizí veličiny – paměť nejen všeobecná, ale i lokální, která byla podkladem jeho velkých vědomostí, které rozdával nám, tenkrát mladým plnou měrou.“<sup>(8)</sup>

K příležitosti jubilea 40 let od získání doktorátu prof. Janovského je v ČLČ z roku 1910 gratulace s následujícím zněním: „15. ledna 1910 slaví prof. Janovský, přednosta České kliniky pro nemoci kožní a syfilis, ředitel České dětské nemocnice, zcela v soukromí jubileum 40 let svého doktorátu. Redakce projevuje panu jubilantovi své vřelá blahopřání, zajisté s plným souhlasem ctitelů, přátel a žáků!“<sup>(9)</sup>

Při příležitosti Janovského odchodu do odpočinku koncem září 1918 obdržel Janovský z místopředsednictví v Praze dopis, ve kterém mu pan c. k. ministr kultury a vyučování vyměřuje roční penzijní výnos celkem 13 200 K., a k tomu mu pan prezident republiky dekretem z roku 1919 povolil roční přídavek 5808 K.<sup>(8)</sup>

Janovský byl jako osobnost nesmírně společenský a velmi si potrpěl na slušné chování. Ačkoliv bydlel blízko své kliniky ve všeobecné nemocnici, nikdy nešel do práce pěšky, ale vždy se nechal odvést před nemocnici stejným fiakristou (Obr. 6). Když se náhodou před klinikou sešel s některým kolegou, bylo to prý představení plné poklon, uctivých a tipných rozhovorů.

V lednu 1925 prof. Janovský onemocněl těžkým, recidivujícím erysipem. Veškerá námaha prof. Šambergera, který ho spolu s kolegou Hübschmannem léčil, se ukázala marnou. S Janovským v boji s vyčerpávající, deset týdnů trvající nemocí, pomalu ubývalo. Den před smrtí ho navštívil kolega, docent Karel Gawalowski, který se o jeho postupně se zhoršující zdravotní

stav, komplikovaný pneumonií, obával. Gawalowski ve svém článku vzpomíná, že mu nabízel, že u Janovského zůstane přes noc. Janovský však pravil s ironickým úsměvem: „Přece mne nebudete těšit, vím dobře, jak to se mnou je. Pane docente, jděte na kliniku, máte dnes službu. Mně stačí, když budete pro mne na telefonu“. Gawalowskému podal ruku a rozloučil se s ním. K ránu Gawalowskému volala společnice jeho paní – Emilie Šturcová, která se Janovskému po smrti jeho manželky starala o domácnost, ale Gawalowski už Janovského našel mrtvého. **Vítězslav Janovský zemřel na nemoc, kterou celý život léčil – erysipel – dne 19. března 1925 v Praze.** I v průběhu své nemoci, a skoro až do posledních dnů, kdy ležel na posteli s vysoko vystlanými polštáři, přijímal návštěvy, ba i ordinoval. Svou cennou odbornou knihovnu odkázal v závěti klinice.<sup>(10)</sup>

O velikosti Janovského osobnosti a jeho fenoménu svědčí i to, že se při příležitosti jeho úmrtí konala mimořádná, pietní schůze k uctění jeho památky Spolku českých lékařů v Praze spolu s Čs. dermatologickou společností a Vědeckým spolkem protituberkulosním dne 25. března 1925. O této schůzi nám přináší zprávu ČLČ. Schůzi byli jmenovitě přítomni: zástupce ministerstva školství dr. Matouš Malbohan, odborný rada dr. Havelka, za ministerstvo zdravotnictví dr. Bazika a ministerský rada dr. Rob, za lékařskou fakultu pražskou její děkan prof. dr. Růžička, za lékařskou fakultu bratislavskou a Spolek čes. lékařů v Bratislavě prof. dr. Brdlík, za vysoké učení technické v Praze Jeho Magn. prof. Kašpárek, za německé dermatology prof. Kreibich a prof. Fischel, za Ústřední jednotu v Praze dr. Kotýnek, za německou dr. Bandler, za dětskou nemocnici a pražskou župu lékařskou primář dr. Haas, za Vědecký spolek protituberkulosní a Zemský spolek pro nemocné choroby plicní prof. dr. Honl, za správu všeobecné nemocnice ředitel dr. Doškář, za lékařskou komoru dr. Veverka, za Spolek nemocničních lékařů prim. doc. Zahradnický, za Mladou generaci a redakci Praktického lékaře dr. Řibříd, za Spolek zubních lékařů dr. Wachsmann, za Spolek pro potírání rakoviny dr. Nečas. Tuto pietní schůzi zahájil místopředseda Spolku českých lékařů prof. dr. Heveroch slovy: „Dámy a pánové! V posluchárně, kterou vybudoval prof. dr. Janovský, jsme se sešli, abychom zarmoucení nad jeho smrtí vzpomněli v pietní oslavě velkého jeho životního díla. Prof. Janovský se dožil krásného věku 77 let. Než ho záluďný erysipel přepadl, obdivovali jsme stále jeho duševní i tělesnou svěžest, pracovní výkonnost, v níž se mu i málokterý mladík vyrovnal, takže se nám zdálo, že stále se s ním budeme stykat, že stále budeme naslouchat jeho výkladům, bohatým

obsahem i díky přímo jásavé, až přišla ve čtvrtek smutná zpráva, že prof. Janovský nás navždy opustil. Do krematoria se mu přišli poklonit jeho žáci a ctitelé a tam se s ním rozloučil nejlepší jeho žák a jeho nástupce prof. Šamberger tak, jak se v první bolesti loučíme s tím, koho máme rádi, slovy plynoucími ze srdce. V pondělí vzpomenu Spolek čes. lékařů velké ztráty, kterou jeho odchodem utrpěl. Jako se schází rodina, když se probrala z první bolesti po pohřbu svého drahého, aby si o něm pohovořila, tak i dnes se schází z rodiny čes. lékařství členové prof. Janovskému nejbližší: Spolek čes. lékařů a Čs. dermatologická společnost, abychom si uvědomili, jaké bylo jeho životní dílo“. Poté prof. Šamberger podal obraz o vědecké činnosti prof. Janovského, a po něm následoval se svou řečí prof. dr. Schrutz, aby po vzájemné dohodě s kol. Šambergerem doplnil jeho odborné ocenění ještě několika rysy. „Vítězslav Janovský byl promován 15. ledna 1870, za člena Spolku českých lékařů byl zvolen přijat 24. ledna 1870 a dne 21. února tam již přednášel o lékařství Arabů. V článku tom sledován jest na podkladě všeobecného vývoje kulturního přechodu řecké vzdělanosti a řeckého lékařství k Arabům. Jejich lékařství je podáno podle tří předních lékařů arabských: Rhaza, Avicenna, Abulkasima, jmenovitě podle nej-sympatičtějšího z nich, Rhaza. V ročníku následujícím otiskl další přednášku ze spolu o naukách Hippokratových, zvláště jeho prognostiku. V obsáhlejších črtách z dějin vojenského lékařství (ČLČ 1881) přihlíží ke třem obdobím: válečnému lékařství Homérskému podle Fröhliha, vojensko-lékařským a zdravotnickým poznatkům z Xenofontovy anabase, převládne podle Corliena, posléze pak k moderním zkušenostem z války německo-francouzské z roku 1870–71. Stanovisko srovnávající zkušenosti starobylé se současnými proniká v této práci všude a zpeřeno jest i četnými poznámkami osobními. Mezi příležitostně články možno zařaditi Nástin dějin Pražské fakulty lékařské v Památkách druhého sjezdu českých lékařů a přírodopzpytů v Praze 1882, vyličující povšechné dějiny fakulty až do sklonku XVIII. stol. a přihlížející také k vyučujícím poměrům v jednotlivých obdobích. Ocenění významu Karla Rokitanského podáno jest v oslavném článku v ČLČ č. XVIII. 1879, kdy v prvý výroční den úmrtí měla býti zasazena deska na rodném domě Rokitanského v Hradci Králové. Povšechná úvaha o stavu lékařství v poč. XIX. stol. tvoří vhodný podklad pro vystižení reformní činnosti Karla Rokitanského, zvláště na půdě německé“. Takto pokračoval prof. Schrutz v dalším výčtu Janovského historických prací. Uvádí, že jako habilitovaný docent dějin lékařství a epidemiologie přednášel všeobecné dějiny lékařství, lékařství od počátku do Harveye a poté od Harveye do našich dob, epidemiologii a epidemiografii, dějepis starého a středního věku atd. Jeho posledními historickými přednáškami byly v LS 1883 dějiny kožních nemocí a poté dějiny patologie a terapie příjice, poté následovaly přednáš-



ky již s dermatovenerologickou tematikou. Schrutz dále ve své řeči připomíná to, že Janovský ještě před aktivováním české fakulty, vedle německých přednášek konal i přednášky české, stejně jako prof. Eiselt, doc. Špott, tehdejší doc. Maixner a prof. Weiss. „Spolu s prof. Janovským odešel poslední a uvědomělý docent ze společného učitelského sboru tehdejší lékařské fakulty pražské.“ Schrutz vyzdvihuje Janovského rétorické schopnosti, na základě kterých byl hledaným a oblíbeným přednášečem a popularizátorem lékařské nauky. Řečník dále své publikum upozornil na Janovského formální, avšak význačnou stránku – stránku jazykovou, ve které vždy Janovský dbal o čistotu a přiléhavý výraz k pojmům a obrátům lékařským, která byla vlastní všem buditelům lékařským, kteří vyrůstali ještě v německém prostředí. Dle Schrutze byl sloh Janovského ve srovnání s Eiseltem či Weissem nejupružnější a nejplynulejší. V dokonale vybrané formě dbal na jazykovou čistotu a přiléhavým výrazem zachytil žádoucí myšlenku i lékařský pojem. Další řečníci na této pietní schůzi byla jeho studentka a pozdější asistentka na jeho klinice dr. Eliška Vozábová, která zesnulému prof. Janovskému děkovala za pomoc při prosazení studia žen na lékařské fakultě. Vzpomíná, že svým pronikavým duchem a vysokou inteligencí stál až do posledních dnů svého kmetského věku v první řadě vědeckého pokroku a neuzavíral se žádnému novému proudu sociálnímu. Jeho velká životní zkušenost, dobrotivost, jemnost a ušlechtilost utvářely v jeho duši zájem o vše krásné, pokrokové a spravedlivé, takto ho znala a vzpomíná na něj nejenom jako jeho studentka, ale i jako jeho asistentka. Doktorka Vozábová mu dále děkovala za obětavost a jemný takt, se kterým se ženami – prvními lékařkami na pražské fakultě jednal. Poté slovo přebíral pediatr dr. A. Haaz (1866–1941) a vzpomínal na obdivuhodné Janovského vedení, cit k dětem, ale i úředním věcem a administrativě, jeho velký diplomatický takt, který tak často používal ve své funkci ředitele dětské nemocnice, kterou vyzvedl na vyšší úroveň a svou osobností v tom nejlepším ovlivnil. Dr. Haaz ve své řeči uvedl, že dětská nemocnice uctila památku svého zesnulého

ředitele intimní domácí smuteční slavností, ke které nebyla veřejnost zvána. V předvečer kremace byl zesnulý převezzen do nemocniční výkrovní kaple, uložen na květinami vyzdobený a věnci obklíčený katafalk, aby ještě jednou, svoji poslední noc, spočinul pod krovem dětské nemocnice, který mu tak k srdci přirostl. Druhého dne v 9 hodin za přítomnosti Spolku pro zřízení a vydržování České dětské nemocnice a chorobince v Praze a celého ústavního personálu se konala zpívání zádušní mše, po které se všichni odebrali do výkrovní kaple. Personál se se jmenovaným rozloučil jako se zasloužilým ředitelem a zejména dobrým člověkem. Na to byla rakev odvezena do krematoria k odpolední pohřební slavnosti. Pietní slavnost uzavírá psychiatr prof. Heveroch (1869–1927), který děkuje za hojnou účast na této schůzi, těmito slovy: „Na vždy dozněla slova prof. Janovského v této síni, dozněly vzpomínky na jeho šťastný a plodný život, ale památku tohoto vzácného muže uchováme ve svých duších.“<sup>(11)</sup> Na zprávu o posledním rozloučení s prof. Janovským následuje článek mikrobiologa prof. Honla (1863–1936) s názvem Prof. Dr. V. Janovský a Tuberkulóza, kde se můžeme dočíst o jeho působení i v tomto lékařském oboru, který ovlivnil nejenom svou vědeckou činností, ale i velkým humanitním pochopením a charitativní činností, s jakou spoluzakládal a budoval sanatorium pro nemocné tuberkulózou na Pleši a sanatorium Albertinum. Dr. Honl v článku za Čs. vědecký spolek proti tuberkulóze vzpomíná, že během jednoho roku utrpěl tento obor úmrtím tří prvních čestných členů – Deyla, Hlavy a Janovského – krutou ránu, která se jen tak nezacelí. Svůj článek uzavírá slovy: „Prof. dru Janovskému v Čs. spolku vědeckém proti tuberkulóze budí věčná paměť, jeho životní dílo a jeho čnosti badatelské buďto příkladem nynější i mladší generaci lékařské v práci k rozmachu, zmohtnutí a i také konečném ocenění vědy lékařské – české, a tím i české ftizeologie.“<sup>(12)</sup>

O světové proslulosti prof. Janovského nás může přesvědčit i fakt, že zprávu o jeho smrti spolu s krátkým životopisem přinesl i mezinárodní a velmi uznávaný časopis *Journal A. M. A. (American Medical Association, Časopis americké lékařské společnosti)*.<sup>(13)</sup>

Profesor Vítězslav Janovský byl vskutku renesanční osobností, řadil se k předním evropským specialistům a významným představitelům dermatovenerologie přelomu 19. a 20. století, byl nestorem a zakladatelem české dermatovenerologie. Navíc byl znalcem krásné literatury, výtvarného umění i výborným pianistou. Jeho mimořádná angažovanost v životě veřejném i profesním, jeho vysoká odborná úroveň, kdy sledoval a zaváděl do české dermatovenerologie nejnovější lékařské poznatky v léčbě i diagnostice kožních a pohlavních nemocí, významně a naprosto zásadně přispěla k výraznému rozvoji české dermatovenerologie, která měla velké štěstí, že u jejího zrodu stála osobnost právě profesora Janovského.

## Literatura

1. GAWALOWSKI, K. K 100. výročí narození prof. Vítězslava Janovského. *Česká dermatologie*, 1947, ročník XXIII., sešit 9, s. 281–306.
2. HLAVÁČKOVÁ, L. Dopis V. Janovského F. L. Riegrovi o situaci na klinice a oddělení kožních nemocí v době bojů o českou lékařskou fakultu, k stému výročí zahájení výuky na české lékařské fakultě. *Čs Derm*, 1984, 59, s. 126–132.
3. HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P. *BSPLF*. I. díl A–K, Praha, 1988, s. 118–119.
4. JIRÁSKOVÁ, M. *Česká dermatologie na přelomu 19. a 20. století*. Referátový výběr z dermatologie, 2010, 1, s. 9–14.
5. VONDRÁČEK, V. *Lékař vzpomíná (1895–1920)*. Praha, 1973, s. 276–277.
6. ČLČ. 1883, ročník XXII., s. 123–124.
7. PAGEL, J. *Biographisches Lexikon hervorragender Ärzte des neunzehnten Jahrhunderts*, Wien, 1910, s. 1741–1743.
8. ZÁRUBA, F. *Poznámky k historii Československé dermatologie, I. část: Profesor MUDr. Vítězslav Janovský, zakladatel české dermatovenerologie*. *Čs Derm*, 1990, 65, s. 116–119.
9. ČLČ. 1910, ročník XLIX., s. 97.
10. JIRÁSKOVÁ, M. *Česká dermatologie na přelomu 19. a 20. století*, *Čs Derm*, 2008, 83, č. 4, s. 216–219.
11. ČLČ. 1925, ročník LXIV., s. 511–515.
12. ČLČ. 1925, ročník LXIV., s. 515–516.
13. Death of Professor Janovsky. *Jour. A. M. A.*, 1925, 84, 19, p. 1437–1438 (zpráva vyšla s datem 3. dubna 1925 v sekci Foreign letters).

MUDr. Zuzana Kružicová, Ph.D.

e-mail: zuzana.krucicova@bulovka.cz

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

Univerzita Karlova. 1. lékařská fakulta, Ústav dějin lékařství a cizích jazyků



# 71<sup>st</sup> Annual Meeting – AAD

## Miami Beach, 1.–5. 3. 2013

Vojáčková N.

V prvních březnových dnech se konal již 71. ročník setkání dermatologů z celého světa pod hlavičkou Americké akademie dermatologie (American Academy of Dermatology – AAD). Kongres probíhal v rozlehlém kongresovém centru v Miami. Účastníci se mohli od 7. hodiny ránní do 6. hodiny večerní zúčastnit paralelně v mnoha sálech plenárních lekcí, sympózií, fór, kurzů, workshopů a diskusních skupin. Každý si mohl vybrat téma, které ho zajímá – témata byla koncipována napříč dermatologií. Po tři dny byla připravena a otevřena výstava firem, kde bylo možno se seznámit s novinkami na trhu v oblasti dermatologie a kosmetiky. Každý den také probíhala diskuse nad postery. Všechny přijaté postery byly k dispozici na počítači a jednotlivě po tématech prezentovány v podobě pěti minutové přednášky s diskusí.

Dr. Martin A. Weinstock ve své prezentaci zdůraznil nutnost screeningu v boji proti vysoké mortalitě při diagnóze melanomu. Dr. Weinstock se domnívá, že prevencí a včasnou detekcí by bylo možno v příštích deseti letech snížit úmrtnost na melanom o polovinu.

O screeningu melanomu a kombinované terapii hovořil v rámci Hot topics dr. Allan C. Halpern. Mortalita na melanom oproti jiným nádorům neklesá, ačkoli se využívá řada screeningových programů a v léčbě se uplatňují výsledky genetického výzkumu. Dr. Halpern zdůraznil, že melanom, lokalizovaný na kůži, nepotřebuje drahé vyšetřovací metody a screeningové vyšetření je doprovázeno nulovou morbiditou. V léčbě se v poslední době na podkladě genetického výzkumu (mutace BRAF genu, MEK genu a CTLA 4) objevily nové léky, které se podle studií zdají být účinné.

Téma kontaktně alergické dermatitidy si pro svou prezentaci vybral dr. David E. Cohen, který zdůraznil, že níkl a barvy na vlasy jsou nejčastějšími kontaktními alergeny již 75 let. Novým problémem se zdají být kovové implantáty např. kloubů a zlato v cévních protézách – alergická

Fialová J.

reakce může způsobit ztrátu kloubu a restenózu protézy.

Dr. Jouni Uitto přednesl prezentaci na téma genetický výzkum a jeho význam v léčbě dědičných chorob. Rozšíření znalostí genetiky dává dermatologům v léčbě vrozených dermatóz nové možnosti. Důležitá je též prenatalní diagnostika, která se v poslední době velmi zlepšila, a k dispozici jsou nové možnosti vyšetření a následně léčby. Dr. Uitto zaměřuje svůj výzkum na epidermolysis bullosa, skupinu mechanobulózních chorob, pro které je společným klinickým a diagnostickým příznakem puchýř. V posledních dvou desetiletích byl zaznamenán významný pokrok ve výzkumu této skupiny chorob, především v poznání molekulární podstaty klinických projevů. Choroba může být AD i AR, bez rasové a etnické predilekce. Bylo identifikováno 18 genů, jejichž mutace je podkladem různých forem choroby. Byla provedena genová analýza u více než 1000 rodin, u kterých

byla identifikována řada pro rodinu specifických mutací. Informace o kandidátních genech a specifických mutacích nám dává možnost odhadnout závažnost choroby již při narození dítěte.

Prof. Plewig předvedl vyčerpávající interaktivní ucelený přehled chorob vrozených i získaných s projevy akné. Zdůraznil, že kongenitální adrenální hyperplazie není onemocnění vzácné. Aknézní projevy v rámci tohoto onemocnění jsou obvykle výrazné a nereagují na běžnou léčbu ani systémovými retinoidy. U žen jsou pak obvykle doprovázeny hirsutismem a nepravidelnou menstruací. Podkladem je defekt genu CYP21A1. obvykle nízké dávky antiandrogenů v kombinaci s nízkými dávkami glukokortikoidů u žen a nízké dávky glukokortikoidů u mužů vedou ke stabilizaci onemocnění a stejně tak i kožních projevů. Dále prof. Plewig prezentoval velmi působivým způsobem kožní změny, které způsobí androluteom,







perzistující corpus luteum v graviditě s nadměrnou produkcí testosteronu. Kromě zánětlivých aknézních projevů je u tohoto stavu přítomna nadměrná tvorba mazu, hypertrichóza, hluboký hlas a další projevy maskulinizace. U syndromu polycystických ovarií (PCO) zdůraznil, že u mužů příbuzných ženám s tímto syndromem se vyvíjí speciální typ metabolického syndromu. A dále, že u pacientek s PCO léčených izotretinoinem se dramaticky zvyšuje hladina lipidů. Představil i podtyp syndromu PCO, tzv. HAIR-AN (hyperandrogen-in-sulin resistance-acanthosis nigricans) syndrom. Dále se prof. Plewig věnoval acné fulminans. Připomněl ulcerativní charakter aknézních lézí, které přicházejí náhle a jsou kromě horečky, leukocytózy, zvýšené sedimentace a cirkulujících imunokomplexů doprovázeny i osteolytickými lézemi a někdy i erythema nodosum. Zdůraznil nutnost scintigrafického vyšetření a kontraindikaci biopsie osteolytického ložiska pro riziko osteomyelitidy. V léčbě kromě kortikosteroidů a nízkých dávek systémových retinoidů jsou s efektem používány protilátky proti

TNF alfa či antagonistu receptoru pro interleukin 1 (anakinra). U SAPHO (synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis) syndromu zmínil výskyt akné pouze ve 20 % případů onemocnění – na rozdíl od zvýšené produkce mazu, která je přítomna až ve 100 % případů. Dále uvedl asociaci s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou.

Další onemocnění, kterému se prof. Plewig ve svém sdělení věnoval, byla acné inversa. Zdůraznil odlišnosti od acné vulgaris jak v nástupu onemocnění, tak v klinických projevech i průběhu onemocnění. Představil práci japonských autorů o záchytu mutace v NCSTN (gen kódující klíčové komponenty gama-sekretázy) u familiárního výskytu tohoto onemocnění. Histopatologické vyšetření zde na rozdíl od acné vulgaris ukazuje na postižení nikoliv sebaceózních, ale terminálních folikulů. Apokrinní potní žlázy nejsou postiženy. Proto uváděl označení disekující terminální folikulitida. I zde zmínil silnou asociaci se zánětlivými střevními chorobami. Jistě zajímavým doplněním bylo, že touto chorobou trpěl Karel Marx. U PAPA (pyogenic arthritis,

pyoderma gangraenosum, acné) syndromu popsal genovou podstatu onemocnění. Mutace genu CD2BP1 způsobí snížení množství pyrinu jako inhibitoru zánětu exprimovaného na neutrofilech, a tím dojde k infiltraci neutrofilů ve tkáních. Prezentoval zajímavou kazuistiku, kde právě až přítomnost pyoderma gangraenosum u pacienta s aknézními projevy pomohla k diagnóze PAPA syndromu a léčba anakinrou pomohla k významné remisi onemocnění. Na závěr zmínil PASH (pyoderma gangraenosum, acné, hidradenitis suppurativa) syndrom, nový autoinflamatorní syndrom odlišný od PAPA syndromu.

Byly jsme velmi rády, že jsme mohli prezentovat i výsledky naší práce a reprezentovat českou dermatologii na tak prestižním kongresu, jakým je 71<sup>st</sup> Annual Meeting AAD.

Účast českých dermatologů na kongresu: Vojáčková N., Fialová J., Hercogová J.: Acanthosis nigricans as paraneoplastic of internal malignancy.

Fialová J., Vojáčková N., Hercogová J.: A diagnostic challenge *Mycois fungoides* or psoriasis.

# Odešel profesor MUDr. Jiří Záhejský, DrSc.

Dne 3. prosince 2013 zemřel ve věku 83 let po dlouhé a těžké nemoci v kruhu své rodiny prof. MUDr. Jiří Záhejský, DrSc., třetí přednosta Dermatovenerologické kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity ve Fakultní nemocnici u svaté Anny v Brně.

Prof. Záhejský pocházel z úřednické rodiny. Vystudoval gymnázium v Chotěboři a poté lékařskou fakultu – nejdříve v Hradci Králové, studium dokončil v Brně. Po promoci v roce 1955 uvažoval o otorinolaryngologii, nakonec však nastoupil na kožní oddělení v Pardubicích a tam jako mladý lékař diagnostikoval u pacientky se záhadnou diagnózou lepru. Rád o tom případu vyprávěl, v tom vyprávění se odrážela jeho koncizní mysl. S oblibou říkával: „Když ten případ vidělo tolik zkušených lidí ověšených tituly a nevěděli si s ním rady, musí to být něco, s čím se dosud nesetkali. A já na to přišel.“

V roce 1960 nastoupil jako sekundární lékař na brněnskou kožní kliniku a brzy na to započala jeho akademická dráha. Od počátku ho zajímala fyziologie kůže, tomu odpovídá zaměření jeho kandidátské dizertační práce z roku 1967, a posléze i jeho práce habilitační o hydratačních mechanismech kožního povrchu.

V roce 1975 získává docenturu a jeho doktorská práce z roku 1982 se věnuje tématu antiperspirace. V roce 1982 je jmenován profesorem a jako přednosta vede Dermatovenerologickou kliniku Lékařské fakulty Masarykovy univerzity FN u svaté Anny až do roku 1996.

Jeho odborný rozměr významně ovlivnilo působení na oddělení dětské dermatologie ve FDN v Brně, tedy působení pedagogické, ale i vědecké v laboratoři fyziologie kůže vedené docentem Rovenským. Tato laboratoř měla vynikající úroveň i s aplikačními výstupy pro průmysl z hlediska výroby materiálů vhodných pro dětskou kůži. Krásné období brněnské vědecké dermatologie! Zde, v dětské nemocnici, se prof. Záhejský



stal předním odborníkem na problematiku kůže v dětském věku. Zvláště studenty pediatrie byl ctěn a velmi oblíben jako vynikající pedagog. Zajišťoval výuku oboru na pediatrickém směru od roku 1971 do roku 1982 a poskytl studentům výborný studijní materiál v podobě svých skript.

Oblastí zájmu profesora Záhejského byla řada, např. diabetes mellitus a kůže, zde především význam pozdní enzymatické glykace keratinů a působení antioxidantů, dále nežádoucí účinky látek a faktorů zevního prostředí narušujících kožní bariérové systémy.

Prof. Záhejský si vždy uvědomoval význam venerologie v aspektech medicínských i společenských.

V roce 2006 vydává velmi ceněnou monografii „Zevní dermatologické terapie a kosmetika“ a jeho vědecko-výzkumná práce nekončí. Jako osmdesátník se stává spoluautorem patentu na prostředek zevní léčby pomáhající obnově epidermální bariéry s využitím nanočástic. Jde o nový

typ emulzního systému, tzv. Pickeringovy emulze. V prosinci roku 2012 o tomto systému přednáší na III. brněnském dermatologickém dnu Antonína Trýba. Přednáška je skvělá, přijata všemi s obdivem a úctou. Byl členem českých, slovenských a evropských odborných společností, členství v České společnosti chemické dokládá šíří záběru u jeho aktivit zaměřených na zevní terapii i kosmetologii. Byl také čestným členem řady společností, včetně Polské dermatovenerologické společnosti, laureátem Zlaté medaile Masarykovy univerzity v Brně, Zlaté medaile Lékařské společnosti J. E. Purkyně a Hynkovy medaile LF UK Bratislava. Ano, také jeho spolupráce se slovenskými kolegy byla významná a dá se říci, že stálá a přínosná, na Slovensku se těšil velkému uznání a měl tam řadu osobních přátel.

V pracovně měl citát Jana Wericha: „Když už člověk jednou je, tak má koukat, aby byl.“

A on osobností české, slovenské a evropské dermatovenerologie byl.

Prof. Záhejský byl člověk s pozitivním přitakáním životu, člověk oblíbený, s mnoha přáteli v kruzích odborných i uměleckých. Inu – v mládí ochotnické divadlo, opereta, dokonce kompozice. Hudební žánr ho celý život bavil.

Měl vydařený smysl pro humor, poezii i prózu. To mimo jiné dalo základ publikaci „Rozpustil papulky v úsměvném vzpomínání“, kde vzpomíná na své přátele a kamarády a veselým okem pohlíží i na obor sám.

S těžkou nemocí bojoval půl roku, statečně jí čelil a svůj zdravotní stav někdy humorně zlehčoval. Nebyl to běžný postoj.

Prof. Záhejský nám zanechal odborný i lidský odkaz: mnoho věcí se může změnit, ale ústředním bodem naší existence by měl být člověk sám.

**Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.**



# Kalendář vzdělávacích akcí

## 26. 2. 2014 12. DERMATOLOGICKÉ KOLOKVIUM: PSORIÁZA

MÍSTO A ČAS: Praha, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, 13:00–17:00 h  
POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB a ČADV  
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz

## 19. 3. 2014 13. DERMATOLOGICKÉ KOLOKVIUM: ALERGOLOGIE A PROFESIONÁLNÍ DERMATÓZY

MÍSTO A ČAS: Praha, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce od 13:00–17:00 h  
POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB a ČADV  
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz

## 14.–15. 3. 2014 MEZINÁRODNÍ DERMATOVENEROLOGICKÝ KONGRES

MÍSTO KONÁNÍ: **Brno**  
POŘADATEL: Galderma-Spirig  
KONTAKT: www.spirig.cz

## 21.–25. 3. 2014 AAD ANNUAL CONGRESS

MÍSTO KONÁNÍ: **Denver (USA)**  
KONTAKT: www.aad.org

## 11.–12. 4. 2014 20. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha, Hotel Marriot**  
POŘADATEL: ČADV, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Dermatovenerologická klinika MU, FN U Sv. Anny a FN Brno a IKEM  
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz, www.dermasympozium.cz

## 25.–27. 4. 2014 JARNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: **Plzeň, 16:00 h**  
POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Bioptická laboratoř s. r. o. a ČADV  
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz, www.dermanet.eu

## 7.–10. 5. 2014 10<sup>TH</sup> EADO CONGRESS

MÍSTO KONÁNÍ: **Vilnius (Litevsko)**  
KONTAKT: www.eado2014.com

## 12. 5. 2014 14. EVROPSKÝ DEN MELANOMU V ČR

MÍSTO KONÁNÍ: **ambulance dermatologů v ČR Dermatovenerologická klinika MU, FN u sv. Anny a FN Brno a IKEM**  
POŘADATEL: EADV, ČADV  
KONTAKT A PŘIHLÁŠKY: dermatology@bulovka.cz

(akce pořádané nebo podporované Českou akademií dermatovenerologie)

## 14. 5. 2014 14. DERMATOLOGICKÉ KOLOKVIUM: DĚTSKÁ DERMATOLOGIE

MÍSTO A ČAS: Praha, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, 13:00–17:00  
POŘADATEL: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB a ČADV  
KONTAKT: dermatology@bulovka.cz

## 22.–25. 5. 2014 11<sup>TH</sup> EADV SPRING SYMPOSIUM

MÍSTO KONÁNÍ: **Bělehrad (Srbsko)**  
POŘADATEL: European Academy of Dermatology and Venereology  
KONTAKT: EADV.ORG

## 5.–7. 6. 2014 COSMODERM

MÍSTO KONÁNÍ: **Benátky (Itálie)**  
KONTAKT: www.escad.org

## 12.–14. 6. 2014 12<sup>TH</sup> ESDP CONGRESS

MÍSTO KONÁNÍ: **Kiel (Germany)**  
KONTAKT: www.espd.org

## 12.–14. 6. 2014 ČESKO-SLOVENSKÝ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

MÍSTO KONÁNÍ: **Vysoké Tatry (Slovensko)**  
KONTAKT: www.sds-sls.sk

## 3.–6. 9. 2014 XV. WORLD CONGRESS ON CANCERS OF THE SKIN

MÍSTO KONÁNÍ: **Edinburgh (Velká Británie)**  
KONTAKT: www.eadv.org/calendar

## 4.–7. 9. 2014 22<sup>ND</sup> INTERNATIONAL PIGMENT CELL CONFERENCE

MÍSTO KONÁNÍ: **Singapur**  
KONTAKT: www.ipcc2014.org

## 18.–20. 9. 2014 XXVII. IUSTI EUROPE CONGRESS

MÍSTO KONÁNÍ: **Valletta (Malta)**  
KONTAKT: www.iustimalta2014.org

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

Portál pro odbornou veřejnost:  
**www.dermanet.eu**





# Otázky k tématu Hemangiomy kojenců

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

**1. Infantilní hemangiom je:**

- a) cévní malformace,
- b) benigní nádor,
- c) 10krát častější u dívek,
- d) neměnný po narození.

**2. Infantilní hemangiom bývá nejčastěji na:**

- a) na dolních končetinách,
- b) na horních končetinách a krku,
- c) na šíji,
- d) na hlavě a krku.

**3. Infantilní hemangiom:**

- a) ohrožuje pacienta na životě ve více než polovině případů,
- b) pacienta na životě nikdy neohrožuje,
- c) může být segmentální,
- d) podmiňuje vývojový defekt ve 2. trimestru gravidity.

**4. Přirozený vývoj hemangiomu má obvykle fáze:**

- a) proliferace do jednoho roku,
- b) proliferace do dvou měsíců,
- c) involuce u poloviny pacientů do pěti let,
- d) involuce u všech pacientů do 15 let.

**5. Hemangiomatózu charakterizují:**

- a) regrese do tří let věku,
- b) městnavé srdeční selhání,
- c) obstrukce žlučových cest,
- d) krvácení do kloubů.

**6. PHACES syndrom je asociace:**

- a) hemangiom na hrudníku,
- b) anomálie oka,
- c) anomálie ucha,
- d) arteriální cerebrovaskulární malformace.

**7. PELVIS syndrom je:**

- a) malformace zevního genitálu,
- b) atrezie anu,
- c) rozštěp patra,
- d) spinální rozštěp.

**8. Superficiální hemangiomy:**

- a) jsou méně časté,
- b) tvoří až 60 % hemangiomů,
- c) jsou modré,
- d) mohou vystupovat nad úroveň kůže.

**9. Viscerální postižení je nutné vyloučit při:**

- a) přítomnosti pěti segmentálních hemangiomů,
- b) rozsáhlém postižení obličeje,
- c) při postižení oka,
- d) při krvácení z hemangiomu.

**10. Kongenitální hemangiom:**

- a) je infantilní hemangiom,
- b) rychle roste po narození,
- c) nikdy neregreduje,
- d) postihuje 3 % novorozenců.

**11. Infantilní hemangiomy léčíme:**

- a) vždy,
- b) pokud jsou ohroženy život a životní funkce,
- c) nikdy neléčíme,
- d) pokud postihují obličej a jsou plošné.

- c) nikdy neléčíme,

- d) pokud postihují obličej a jsou plošné.

**12. Propranolol je:**

- a) antihistaminikum,
- b) kortikoid,
- c) betablokátor,
- d) kalcineurinový inhibitor.

**13. Indikace k léčbě propranololem jsou:**

- a) kongenitální hemangiom,
- b) segmentální hemangiom,
- c) renální insuficience,
- d) cerebrovaskulární anomálie.

**14. Vyšetření před léčbou propranololem zahrnuje:**

- a) neurologické vyšetření,
- b) EKG,
- c) angiografii,
- d) imunologické vyšetření.

**15. Infantilní hemangiom lze léčit:**

- a) kryoterapií,
- b) inhibitory TNF alfa,
- c) biologickou léčbou,
- d) cévním laserem.

**16. Délka léčby propranololem je doporučována (počet měsíců):**

- a) tři,
- b) šest,
- c) devět,
- d) dvanáct.

**17. Propranolol se nasazuje ve fázi:**

- a) proliferační,
- b) stagnace,
- c) involuce,
- d) kdykoli.

**18. Mezi absolutní kontraindikace podání propranololu patří:**

- a) gastrointestinální choroby,
- b) kardiovaskulární choroby,
- c) infekce horních cest dýchacích,
- d) astma.

**19. Vyšetření ultrazvukem je indikováno u:**

- a) superficiálního hemangiomu,
- b) hlubokého hemangiomu,
- c) smíšeného hemangiomu,
- d) není indikováno.

**20. Mezi cévní nádory patří:**

- a) naevus flammeus,
- b) pyogenní granulom,
- c) hemangiopericytom,
- d) žádný z uvedených.

**Řešení testu z čísla 4/2013**

1ac, 2b, 3d, 4bd, 5bc, 6abd, 7b, 8a, 9bcd, 10d, 11d, 12c, 13d, 14a, 15b, 16d, 17bcd, 18bd, 19d, 20bcd.

**Třemi nejrychlejšími řešitelkami** testu z čísla 4/2013 jsou MUDr. Daniela Zatloukalová, MUDr. Štěpánka Pavcová a MUDr. Petra Fialová, které získávají registraci na 20. národní dermatologický kongres.

**Vážení kolegové,**

své odpovědi zasílejte e-mailem nejpozději do konce března 2014 na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci na 20. národní dermatologický kongres.

Výherce oznámíme v následujícím čísle.

### Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 1/2014

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

**Všechny tyto položky jsou povinné.**

# Vydavatelství Mladá fronta a. s.

Česká  
dermatovenerologie

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

REDAKCE MUDr. Michaela Lizierová, PhDr. Edita Vitoušová

PRODUKČNÍ Bc. Michaela Hrdinová

## REDAKČNÍ RADA

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

## MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

Prof. Gjorgjij Gocov, MD (Skopje, Makedonie), prof. Andreas Katsambas, MD (Atény,  
Řecko), prof. Torello Lotti, MD (Roma, Itálie), prof. Miloš Nikolić, MD (Belgrade,  
Srbsko), prof. Juraj Pěč, MD (Martin, Slovensko), prof. Jacek Szepletowski, MD  
(Krakov, Polsko), prof. Mirna Situm, MD (Zagreb, Chorvatsko), Pedrag Stilet,  
MD (Budva, Černá Hora), prof. Kenneth Tomecki, MD (Cleveland, USA)

GRAFICKÁ ÚPRAVA Petra Tejnická

INZERCE DIVIZE MEDICAL SERVICES  
Dana Vavřínková  
vavrinkova@mf.cz, tel. 225 276 299



GENERALNÍ ŘEDITEL  
Ing. David Hurta

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES  
Karel Novotný, BA (Hons).

KREATIVNÍ ŘEDITEL  
René Decastelo

PUBLISHER  
Lada Rudovská

ART DIRECTOR Petr Honzátko

## DTP

RETUŠÉRI Miloslav Pařík (vedoucí), Libor Horyna, Milan Kubička, Zdeněk Němec,  
Jan Mach, Petr Novák TECHNICKÉ ZPRACOVÁNÍ Jiří Pavlíček, Jan Karásek

## MARKETING

ŘEDITELKA MARKETINGU Hana Holková  
BRAND MANAGER Alena Kohoutová

## DISTRIBUCE A VÝROBA

ŘEDITELKA DISTRIBUCE A VÝROBY Soňa Štárhová  
MANAŽERKA PŘEDPLATNEHO Marta Barbouche  
VEDOUcí VÝROBY Michal Sesták  
VÝROBA Lucie Bittnerová, Monika Snádrová, Michaela Mrázová

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: lizierova@mf.cz, vitousova@mf.cz, pm@mf.cz

## DISTRIBUCE

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

## Objednávky do zahraničí:

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

## Objednávky do SR:

Mediaprint Kapa Pressegrasso, a. s.,  
oddelenie inej formy predaja, P. O. Box 183,  
Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel. +421 244 458 821,  
fax +421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk  
Vydavateľ a redakčná rada nenesou zodpovednosť za obsah inzerátov  
ani iných materiálov komerčnej povahy.

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

TISK EUROPRINT a. s.

Časopis je indexován v Bibliographia medica Českoslovača a odborné články procházejí  
dvojitým recenzním řízením. Citace zkratka: Čes. Dermatovenerol.  
Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných neimpaktovaných  
periodik vydávaných v České republice.

Časopis vychází 25. 2. 2014  
Časopis 1/2014, ročník 4, vychází čtyřikrát ročně  
MK CR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze se souhlasem vydavatele.  
© Mladá fronta a. s., 2013

mladá fronta 69 let  
Jsm s vámi již

## Metropol TV



## Medical Services



## Časopisy



## Online



## Knihy



## Euro E15



## iPad



## Klientské tituly





# HUMIRA®

bojuje s psoriázou  
nejen na kůži,  
ale i hluboko pod ní<sup>2</sup>

- 12 let klinického sledování napříč všemi indikacemi<sup>1</sup>
- Na základě výsledků bezpečnostní analýzy nebyly zjištěny žádné nové varovné signály týkající se nežádoucích účinků.<sup>1</sup>
- Nejrozsáhlejší publikovaná bezpečnostní databáze pro anti-TNF preparát napříč indikacemi<sup>1</sup>

HUMIRA®  
adalimumab

## HUMIRA® Adalimumab. Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Složení:** 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu. **Indikace:** Autoimunní onemocnění u pacientů, u nichž odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná, kteří ji netolerují, nebo je u nich z jiných příčin kontraindikována. **Rhevmatoidní artritida:** středně těžká až těžká aktivní RA dospělých, jestliže odpověď na DMARDs včetně methotrexátu není dostatečná a u těch, kteří nebyli v minulosti methotrexátem léčeni. Přípravek je možné podávat v monoterapii. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u dospívajících ve věku od 2 let. **Avšalní spondylartritida:** Ankylozující spondylitida: léčba dospělých s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. **Avšalní spondylartritida bez radiologického průkazu AS:** léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (zvýšené CRP a/nebo známky na MRI). **Psoriatická artritida:** aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. U přípravku Humira bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů a zlepšení fyzických funkcí. **Psoriáza:** středně těžká až těžká chronická ložisková psoriáza. **Crohnova choroba:** 1) **dospělí pacienti:** středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba. 2) **pediatrickí pacienti:** léčba těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu, včetně nutriční léčby, kortikosteroidů nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo ji netolerují či je u nich tato léčba kontraindikována. **Úlcerózní kolitida:** středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida u dospělých pacientů. **Dávkování:** **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** U dětí od 2 do 12 let se doporučuje dávka 24 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu až do maxima 20 mg (u dětí od 2 do 4 let věku) a 40 mg (u dětí od 4 do 12 let věku), podávaná každé dva týdny subkutánní injekcí. Dávka se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. Děti od 13 let užívají dávku 40 mg každý druhý týden bez ohledu na tělesný povrch. **Crohnova choroba:** **Děti do 40 kg hmotnosti:** počáteční dávka 40 mg, dále pak 20 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, dále 20 mg každý druhý týden. **Děti nad 40 kg hmotnosti a dospělí pacienti:** počáteční dávka 80 mg, dále pak 40 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, dále 40 mg každý druhý týden. **Úlcerózní kolitida:** počáteční dávka 160 mg v týdnu 0, poté 80 mg v týdnu 2 a dále se pokračuje dávkou 40 mg každý druhý

týden. Pacienti, u nichž není odpověď na léčbu adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávek na 40 mg každý týden. V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidů. **Psoriáza:** Úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. **Ostatní indikace:** 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky, aktivní tuberkulóza, jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Gravidita a laktace:** podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Během léčby a 5 měsíců po jejím ukončení nesmí ženy kojit. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy, u pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu může dojít k její reaktivaci. Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunních protilátek. V případě diagnózy latentní TBC musí být antituberkulózní léčba započata před zahájením léčby přípravkem Humira. TNF antagonisté, včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obrannou schopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (sepsa, oportunní infekce, TBC). Byly také hlášeny závažné hematologické (pancytopenie), neurologické a autoimunní reakce (lupus erythematosus). U pacientů s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a polyartikulární JIA byl pozorován prudký pokles hladin CRP a snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, včetně TNF $\alpha$ . Endoskopické zkoumání střevní sliznice prokázalo hojení sliznice u pacientů léčených adalimumabem. V souvislosti s podáváním antagonistů TNF se vzácně vyskytlý případy nového vzniku nebo exacerbace symptomů demyelinizačního onemocnění, včetně roztroušené sklerózy, optické neuritidy a Guillain-Barré syndromu. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakinry a etanerceptu pozorovány závažné infekce, nedoporučuje se podávat anakinru s antagonisty TNF. Není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo karcinomu existující, mají být na tuto možnost vyšetřeni. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji reakce v místě vpichu, infekce horních cest dýchacích, kůže a uroinfekce, leukopenie, hypertenze, zvýšení jaterních enzymů, bolesti břicha, nevolnost, průjem, únava, bolesti hlavy, zvýšení lipidů, kožní vyrážka a bolesti svalů. Sporadicky

byla hlášena neuropatie a závažné jaterní reakce, včetně autoimunní hepatitidy. U dospělých pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Uchovávání:** v chladničce (2 – 8 °C), injekční stříkačky a předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25°C po dobu až 14 dní. Chraňte před mrazem. **Balení:** pero: 2 předplněná pera, 2 ampóny napuštěné alkoholem, v blistru, stříkačka: 2 předplněné injekční stříkačky, 2 ampóny napuštěné alkoholem, v blistru, injekční lahvička: 1 balení obsahuje 2 krabičky, každá obsahuje 1 inj. lahvičku, 1 inj. stříkačku, 1 injekční jehlu, 1 adaptér k lahvičce, 2 ampóny napuštěné alkoholem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Ltd., Maidenhead, Velká Británie. **Registrační čísla:** pero: EU/1/03/256/008, stříkačka: EU/1/03/256/003, injekční lahvička: EU/1/03/256/001. **Poslední revize textu:** 09/2013. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace rhevmatoidní artritidy, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba u pediatrických pacientů a juvenilní idiopatická artritida. Všimněte si, prosím, změn v informacích o výrobku. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.*

**REFERENCE:** 1. Burmester GR et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis 2013;72:517-524. 2. HUMIRA Summary of Product Characteristics; poslední revize textu: 09/2013.

AbbVie, s.r.o., Hadovka Office Park  
Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6  
Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100  
www.abbvie.cz

CZHU130011

abbvie

# 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 3x 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:** Nesmí se aplikovat na sliznice, do vagíny, močové trubice nebo anu, na otevřené rány, zánětlivou nebo porušenou kůži. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Vedlejší účinky:** Velmi často: lokální reakce na místě aplikace, např.: erytém, svědění, podráždění/pálení kůže, bolest, vřed, edém, indurace a tvorba puchýřků. Často: lokální reakce na místě aplikace, např.: odlupování kůže, kožní sekrece, krvácení a otok, lymfadenitida/lymfadenopatie, fimóza. Méně často: lokální reakce na místě aplikace, např.: změna barvy kůže, nepříjemný pocit, suchost kůže, oděrky, fisury, hyperestezie, pocit znečtivění, tvorba jizev, uzlíků, dermatitida, přecitlivělost, lokální nekróza, papuly a ekzém, infekce na místě aplikace, pustuly, infekce virem Herpes simplex, stafylokoková infekce, uretritida, vaginální kandidóza, vulvovaginitida, dysurie, nucení na močení, polakisurie, balanitida, dyspareunie, vyrážka a papulární vyrážka. **Velikost balení:** hliníková tuba, 15 g masti. **Uchovávání:** Uchovávat při teplotě do 25 °C. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po prvním otevření spotřebovat do 6 týdnů. **Držitel rozhodnutí o registraci:** NORDIC Pharma, s.r.o., K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, Česká republika. **Datum první registrace:** 23. 1. 2013. 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:** 28. 10. 2013.