

Česká dermato- venerologie

2017/1

TÉMA
ČÍSLA

Lupus erythematoses

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Rickettsiózy, ehrlichiozy
a anaplazmózy

str. 15

DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY

Kožní projevy vnitřních
malignit: paraneoplastické
syndromy

str. 32

KAZUISTIKA

Dermatomyozitida
asociovaná
s cytomegalovirovou
infekcí

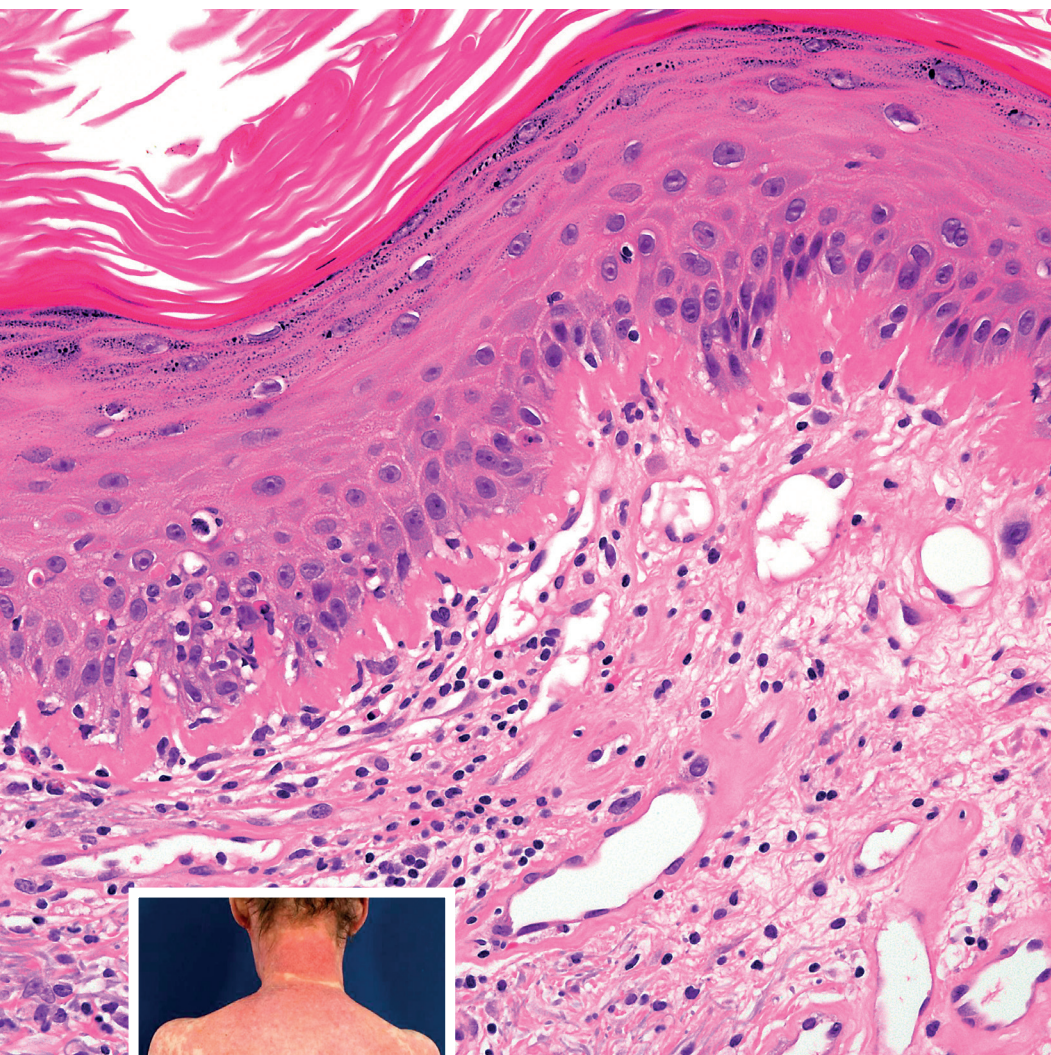
str. 46

VĚDOMOSTNÍ TEST

hodnocený
dvěma kredity
České lékařské komory

str. 65

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



LUPUS ERYTHEMATODES -
HISTOLOGICKÝ A KLINICKÝ OBRAZ



Milé kolegyně a milí kolegové, náš časopis vstupuje právě do svého sedmého ročníku. Z rejstříku publikovaného v minulém čísle se můžete dozvědět, která témata jsme dosud spolu s vámi diskutovali. Alespoň podle reakcí řady z vás to tak vnímáte, obsah čísel vás zajímá a ptáte se, zda budeme pokračovat např. v doporučených postupech diagnostiky a léčby. Stále se zamýšlíme, jak časopis vylepšit, ale zároveň jsme moc rádi, že od prvního čísla vychází Česká dermatovenerologie pravidelně ve stanovených termínech. Víme, že časopis je jedním z hlavních důvodů, proč se počet členů Akademie od svého založení v lednu 2009 rozrostl na 691!

Nový rok je rokem pro Českou akademii dermatovenerologie rokem opravdu ambiciózním. Chceme vám dále přinášet aktuální informace potřebné pro denní praxi, a to jak formou časopiseckých článků, tak přednášek na odborných konferencích a kongresech. Letos se můžeme těšit jak na pokračování „škol“ pro rezidenty (jarní a podzimní škola dermatohistopatologie), ale i pro pokročilé (letní škola dermatologické terapie), na jednodenní konference (nově věnované i kontroverzím v dermatologii) i kongresy. Národní dermatologický kongres budeme pořádat letos v Brně pod vedením pana profesora Vašků, celkem již po třiaadvacáté, a venerologický kongres v Praze podruhé. Naše klinika v Nemocnici Na Bulovce slaví letos 80 let od svého založení, proto věřím, že společně s námi a s primáři kožních oddělení v ČR toto významné výročí oslavíte. Připravili jsme pro vás kromě odborného programu i prohlídku unikátní podzemní nemocnice. Více o odborných akcích v kalendáři na konci tohoto čísla.

Největším projektem roku 2017 bude vydání velké monografie dermatovenerologie, jejíž název byl předmětem soutěže

v průběhu loňského národního dermatologického kongresu. Pevně věřím, že do konce roku tento tolik potřebný odborný text vyjde. Alespoň z mnoha dotazníků, které pravidelně rozdávám rezidentům na různých vzdělávacích akcích, vím, že ucelená učebnice je to, co potřebují. Ráda bych poděkovala všem spoluautorům, kteří zpracovali kapitoly na vysoké odborné úrovni srovnatelné se zahraničními texty. Zároveň bych chtěla sdělit rezidentům, že novým předsedou Specializační oborové rady pro obor dermatovenerologie je pan docent Salavec.

Právě jsem se vrátila z Hochfilzen z biatlonu, kde jsem po velmi dlouhé době byla hrdá na to, že jsem Češka. Sounáležitost fandů z ČR byla pro mne až neuvěřitelnou novou zkušeností. Byla jsem hrdá na Gabrielu Koukalovou, zářící jak svými výsledky, tak smyslem pro fair play. Věřím, že zásadami fair play bychom se měli řídit vždy. Jsem proto zvědavá, jak dopadne soudní spor o výsledky voleb do výboru ČDS ČLS JEP v roce 2015, který byl jakoby kopií voleb předcházejících. K mému překvapení soudce totiž mou žalobu přijal.

Přeji nám všem úspěšný rok 2017! Nezapomeňte se včas přihlásit jak na odborné akce, tak na 17. ročník Evropského dne melanomu v ČR, který budeme pořádat již 24. dubna 2017.

Vaše
Jana Hercogová

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



| | | | |
|--|----|---|-----|
| SUCCUS | 6 | SUCCUS | 6 |
| CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ | | CONTINUOUS EDUCATION | |
| Jůzlová, K. Lupus erythematoses | 8 | Juzlova, K. Lupus erythematoses | 8 |
| POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ | | POSTGRADUATE EDUCATION | |
| Salavec, M., Boštíková, V., Boštík, P. Rickettsiázy, ehrlichiozy a anaplazmózy | 15 | Salavec, M., Bostikova, V., Bostik, P. Rickettsiosis, Ehrlichiosis, Anaplasmosis | 15 |
| Salavec, M. Subkorneální pustulózní dermatóza (Sneddonova-Wilkinsonova nemoc) | 22 | Salavec M. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) | 22 |
| DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY | | DERMATOLOGY AND OTHER FIELDS | |
| Jůzlová, K. Kožní projevy endokrinních onemocnění | 27 | Juzlova, K. Skin symptoms of endocrine diseases | 27 |
| Jůzlová, K., Hercogová, J. Kožní projevy vnitřních malignit: paraneoplastické syndromy | 32 | Juzlova, K., Hercogova, J. Cutaneous symptoms of internal malignancies, paraneoplastic syndromes | 32 |
| DERMATOLOGIE - NOVINKY V TERAPII | | DERMATOLOGY - NEWS IN THERAPY | |
| Rob, F., Hercogová, J. Ixekizumab (TALTZ®) - nový lék pro léčbu psoriázy | 37 | Rob, F., Hercogova, J. Ixekizumab (TALTZ®) - a new drug for the treatment of psoriasis | 372 |
| KAZUISTIKA | | CASE REPORT | |
| Habláková, J., Nečas, M., Jedličková, H., Vašků, V. Bulózní forma Sweetova syndromu | 43 | Hablakova J., Necas M., Jedlickova H., Vasku V. Bullous type of Sweet's syndrome | 43 |
| Nováková, M., Jedličková, H., Tvrđíkova, E., Vašků, V. Dermatomyozitida asociovaná s cytomegalovirovou infekcí | 46 | Novakova, M., Jedlickova, H., Tvrđikova, E., Vasku, V. Dermatomyositis associated with cytomegalovirus infection | 56 |
| Charvátová, H., Jedličková, H., Vašků, V. Adalimumab v terapii pityriasis rubra pilaris | 52 | Charvatova, H., Jedlickova, H., Vasku, V. Adalimumab in therapy of pityriasis rubra pilaris | 52 |
| DERMATOLOGIE - OŠETŘOVATELSTVÍ | | DERMATOLOGY - NURSING | |
| Pokorná, A., Bůřilová, P. Determinanty ovlivňující výběr profylaktického krytí u pacientů v riziku vzniku dekubitů | 57 | Pokorna, A., Burilova, P. Determinants influencing the choice of prophylactic dressing for patients at risk of developing pressure ulcers | 57 |
| ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE | | FROM THE WORLD OF DERMATOVENEROLOGY | |
| Vašků, V. 5. brněnský dermatologický den Antonína Trýba 61 | | Vasku, V. 5 th Brno dermatological Antonin Tryb's day | 61 |
| ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE - AKCE | 63 | CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY - EVENTS | 63 |
| VĚDOMOSTNÍ TEST | 65 | TEST | 65 |



Česká dermatovenerologie

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

ŠÉFREDAKTORKA MUDr. Michaela Lizlerová

EDITORKA PhDr. Edita Vitoušová

PRODUKČNÍ REDAKCE Jana Schrammová

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

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

GRAFICKÁ ÚPRAVA Jan Borovka

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

mladá fronta

GENERÁLNÍ ŘEDITEL Ing. David Hurta

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES Karel Novotný, BA (Hons)

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

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

VYDÁVÁ Mladá fronta a. s. www.mf.cz

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

DISTRIBUCE

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

OBJEDNÁVKY DO ZAHRANIČÍ:

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

OBJEDNÁVKY DO SR:


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

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

Tisk Triangl, a. s.

Časopis vychází 24. 2. 2017
číslo 1/2017, ročník 7
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze se souhlasem vydavatele.



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

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

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

Zkrácené informace o léčivém přípravku: TALTZ 80 mg injekční roztok v předplněném peru. **Účinná látka:** Ixekizumabum 80 mg v 1 ml. **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Kontraindikace:** Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění:** Opatrnost u pacientů s klinicky významnou chronickou infekcí. Přípravek nutno vysadit, pokud léčba infekcí neodpovídá na standardní léčbu, a v léčbě přípravkem se nemá pokračovat, dokud infekce neustoupí. Taltz se nesmí podávat pacientům s aktivní tuberkulózou. Před nasazením přípravku u pacientů s latentní TBC zvažte antituberkulózní terapii. Existuje riziko časných i pozdních hypersenzitivních reakcí. V případě závažné hypersenzitivní reakce ihned přípravek vysadte a zahajte odpovídající léčbu. Byly hlášené nové případy nebo exacerbace Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Při léčbě přípravkem u pacientů se zánětlivým onemocněním tlustého střeva je nutné postupovat opatrně a pacienty sledovat. Taltz nemá být používán v kombinaci se živými vakcínami. Taltz obsahuje v jedné 80 mg dávce méně než 1 mmol sodíku. **Nežádoucí příhody:** Nejčastěji byly hlášeny reakce v místě injekčního podání (erytém a bolest) a infekce horních cest dýchacích (nejčastěji nazofaryngitida). Dále byly hlášeny tinea, bolest v orofaryngu, nauzea, chřipka, rinitida, orální kandidóza, konjunktivita, celulitida, kopřivka, neutropenie, trombocytopenie. Infekce byly hlášeny u 52,8 % pacientů a závažné infekce u 1,6 % pacientů. Neutropenie se rozvinula u 9 % pacientů, u 1 % pacientů se dostala na počet neutrofilů <1000/mm³, ale obecně nevyžadovala vysazení přípravku. U 3 % pacientů se projevil pokles počtu trombocytů k <150 000/mm³ až ≥75 000/mm³. Trombocytopenie může přetrvávat, kolísat nebo být přechodná. U 9–17 % pacientů se rozvinuly protilátky proti přípravku; přibližně 1 % pacientů mělo potvrzené neutralizující protilátky spojené se sníženou klinickou odpovědí. **Interakce:** Protizánětlivé terapie mohou ovlivnit hladiny CYP450 - proto nutno zvážit terapeutické monitorování léků metabolizovaných CYP450 s úzkým terapeutickým indexem (kupř. warfarin). **Dostupné lékové formy:** Balení s 2 předplněnými pery (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkování a způsob podání:** 160 mg ve formě subkutánních injekcí (dvě injekce po 80 mg) v týdnu 0 následovaná dávkou po 80 mg (jedna s.c. injekce) v týdnech 2, 4, 6, 8, 10 a 12. Poté udržovací terapie v dávce 80 mg (jedna s.c. injekce) každé 4 týdny. Roztok se nesmí protřepávat. O dávkování u osob ≥75 let jsou k dispozici pouze omezené informace. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Těhotenství a kojení:** Taltz se doporučuje nepoužívat během těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a alespoň 10 týdnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení nebo Taltz vysadit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1085/002. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. Taltz může být uchováván mimo chladničku po dobu až 5 dnů při teplotě do 30 °C. **Poslední revize SPC:** Říjen 2016. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku - úplné znění obdržíte na www.sukl.cz anebo na adrese: ELI LILLY ČR, s. r. o., Pobřežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111, fax: 234 664 891.

ASOCIACE ATOPICKÉ DERMATITIDY A KOUŘENÍ: SOUHRNNÝ ČLÁNEK A METAANALÝZA

Kouření má mnoho negativních vlivů na imunitní systém, ale přímý vliv kouře tabáku na kůži není objasněn. Předpokládá se, že kouření může nepřímo zhoršit funkci kožní bariéry. Bylo publikováno mnoho studií o vlivu kouření na atopická onemocnění – epidemiologické studie potvrdily např. silnou vazbu mezi kouřem tabáku a astmatem u dětí, omezení kouření sni-



žilo počty hospitalizací pro astma. Naopak prospektivní studie popsala snížené riziko vzniku IgE mediované přecitlivělosti u kuřáků ve srovnání s nekuřáky. Nedávné studie v USA i v Dánsku potvrdily zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob u dospělých s atopickou dermatitidou. V těchto studiích byla atopická dermatitida u dospělých doprovázena kouřením a dalšími špatnými návyky. Proto se autoři zaměřili na asociaci kouření a diagnózy atopické dermatitidy, konkrétně na aktivní i pasivní kouření a na kouření matek v období těhotenství. Prostudovali publikace od roku 1823 do března 2015, celkem 5817 článků. Po vyloučení abstrakt a článků s nevalidními daty zařadili celkem 86 studií – 20 článků s validními daty o aktivním kouření, 66 o pasivním kouření a 23 o kouření v graviditě. Výsledky statisticky zpracovali. Výsledky: diagnóza atopické dermatitidy byla signifikantně častější u aktivních i pasivních kuřáků, nikoli u matek, které kouřily během gravidity. Nebyly zjištěny rozdíly mezi dětmi a dospělými, mezi kontinenty nebo v různé velikých souborech. Tíže atopické dermatitidy nebyla zohledněna. Autoři na základě metaanalýzy observačních studií konstatovali, že aktivní i pasivní kouření je doprovázeno zvýšenou prevalencí atopické dermatitidy u dětí i dospělých. Pacientům je proto třeba nabídnout možnost konzultace, jak přestat kouřit.

KANTOR, R., KIM, A., THYRSSEN, JP., SILVERBERG, JI. Association of atopic dermatitis with smoking:

A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2016, 75, p. 1119-1125.

DOBA PODÁVÁNÍ ORÁLNÍCH TETRACYKLINOVÝCH ANTIBIOTIK A TOPICKÝCH RETINOIDŮ PRAKTICKÝMI LÉKAŘI PŘI LÉČBĚ AKNĚ. RETROSPEKTIVNÍ KOHORTOVÁ STUDIE.

Antibiotická terapie je spojována s řadou nežádoucích účinků – faryngitidou, nespecifickými střevními záněty, nárůstem rezistence jak v léčbě akné, tak infekčních nemocí. Podle platných doporučených postupů se proto mají systémová antibiotika podávat nejdéle po dobu 3–6 měsíců. Navíc se současně doporučuje užívání topických retinoidů. Dřívější studie provedené dermatology v USA ukázaly na fakt, že dobu šesti měsíců překračuje 18 a 16 % dospělých a adolescentů, současně neuvádí topicky retinoidy 58 a 69 % dospělých a adolescentů. Akné je ale obvykle léčena praktickými lékaři, proto se autoři studie rozhodli zjistit dobu podávání tetracyklinových antibiotik a současné užívání topických retinoidů v léčbě akné u praktických lékařů ve Velké Británii.



Jednalo se o retrospektivní kohortovou studii z lékařské databáze THIN (Health Improvement Network), která je jednou z největších světových databází primární péče, užívané pro farmakoepidemiologické studie. Byla použita data z roku 2014. Pacienti ve věku 12–22 let byli léčeni praktickými lékaři v období od ledna 2003 do prosince 2013.

Výsledky: průměrná doba léčby byla 175 dnů. V 62 % případů nebyla léčba systémovými tetracyklinovými antibiotiky doprovázena topickými retinoidy, ve 29 % případů přesáhla doba podávání šest měsíců. Autoři konstatovali, že preskripcí praktických lékařů neodpovídá terapeutickým doporučením. Doporučili zvýšit používání topických retinoidů a zavést alternativní metody k celkové podávaným antibiotikům, aby se jednak předešlo

dalšímu nárůstu rezistence, jednak aby nemocní s akné byli účinně léčeni.

Pozn. Podobnou studii by bylo zajímavé provést jak mezi dermatology, tak praktickými lékaři v ČR.

BARBIERI, JS., HOFFSTAD, O., MARGOLIS, DJ. Duration of oral tetracycline-class antibiotic therapy and use of topical retinoids for the treatment of acne among general practitioners (GP): A retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol, 2016, 75, p. 1142-1150.

INTRALEZIONÁLNÍ TRIAMCINOLON PŘI VZPLANUTÍ PROJEVŮ HIDRADENITIS SUPPURATIVA: KAZUISTIKY

Hidradenitits suppurativa má prevalenci 1–2 %, postihuje více nemocné s nadváhou, ženy a kuřáky. Klinicky jsou pro hidradenitidu charakteristická vzplanutí choroby pod obrazem bolestivých uzlů. Ty se mohou změnit v abscesy, které dále zhoršují kvalitu života nemocných. Cílem farmakoterapie je zmírnění takových vzplanutí onemocnění, léčba obvykle vyžaduje týdny až měsíce. Nejčastěji se abscesy incidují a drénují. To nepatří mezi doporučovaný léčebný postup, neboť pacienta toto ošetření ani nezbaví bolesti, ani to není řešení (ve 100 % dochází k recidívám). V takové situaci se doporučuje intralezionální aplikace kortikosteroidů, ale zatím neexistovala žádná klinická studie, která by ověřila účinnost této metody.



Autoři se rozhodli provést prospektivní multicentrickou klinickou studii s aplikací triamcinolonu (10 mg/ml) do zánětlivých uzlů hidradenitidy. Klinicky byly hodnoceny známky zánětu (erytém, edém a supurace). Pacienti hodnotili bolest na škále VAS. Do studie bylo zařazeno 36 pacientů a 33 bylo hodnoceno. Aplikace triamcinolonu do zánětlivých uzlů a abscesů byla účinná, nemocní udali ústup erytému, edému a supurace během průměrně 6,9 dne a současně došlo ke zmírnění bolesti.

Na základě získaných dat autoři doporučují zavedení intralezionální aplikace triamcinolonu jako rutinní součásti léčby akutních vzplanutí hidradenitits suppurativa.

RIIS, PT., BOER, J., PRENS, EP., et al. *Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series.* J Am Acad Dermatol, 2016, 75, p. 1151-1155.

SROVNÁNÍ SOUČASNÉ PRAXE AMERICKÝCH DERMATOLOGŮ VERSUS PUBLIKOVANÉ DOPORUČENÉ POSTUPY PRO BIOPSIE, LÉČBU A SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S PRIMÁRNÍM MELANOMEM

Vzhledem k nárůstu počtu nemocných s melanomem, který je potenciálně letálním onemocněním, je důležitá správná terapie. Existuje řada publikovaných doporučených léčebných postupů. Autoři této studie se rozhodli zhodnotit, jak američtí dermatologové takové postupy dodržují.

Bylo provedeno dotazníkové šetření mezi 6177 americkými dermatology, kterým byl v srpnu 2015 rozeslán email. Odpovědělo 510 (8 %) dermatologů. Dotazy se týkaly preferované metody odběru biopsie při podezření na melanom, okrajů při excizi a intervalů sledování pacientů. Výsledky byly statisticky vyhodnoceny.



Výsledky: nejčastěji užívanou metodou biopsie byla shave excize (ve 35 %) nebo totální excize s úzkým lemem (menším než 5 mm, ve 31 %). Šířka lemu při totální excizi byla různá – při excizi melanoma in situ 62 % dermatologů provádělo pě-

timilimetrový lem, zatímco 61 % kolegů dávalo přednost lemu o šíři 6-10 mm pro melanomy tenčí než 1 mm. Padesát čtyři procent dermatologů užívalo lem o šíři 1-1,9 cm v situaci, kdy tloušťka melanomu přesahovala 1 mm, 67 % dermatologů ale dalo přednost odeslání pacienta k excizi. Nejčastější interval pro sledování nemocných po excizi melanomu byl šest měsíců, resp. 12 měsíců, jednalo-li se o melanom excidovaný před více než pěti lety.

Provedená studie ukázala na různorodý přístup k doporučeným postupům v diagnostice a léčbě melanomu. Zejména upozornila na fakt, že vysoká četnost shave biopsií při podezření na melanom je akceptovatelná jen v případě, kdy je toto podezření nízké, neboť shave biopsie neumožňuje správné dermatohistopatologické zhodnocení odebraného vzorku tkáně. Méně kontroverzní byla šíře lemu při totální excizi, kdy jen 14 % respondentů používalo méně než centimetrový lem pro melanom o tloušťce nad 1 mm. Na základě těchto zjištění konstatovali autoři studie, že existuje vzdělávací příležitost pro akademická centra. Zlepšení v dodržování doporučených postupů by totiž mělo zkvalitnit péči o nemocné s maligním melanomem. Také by zřejmě měly být doporučené postupy revidovány.

Pozn. Podobnou studii by bylo zajímavé provést mezi dermatology v ČR.

FARBERG, AS., RIGEL, DS. *A comparison of current practice patterns of US dermatologists versus published guidelines for the biopsy, initial management, and follow up of patients with primary cutaneous melanoma.* J Am Acad Dermatol, 2016, 75, p. 1193-1197.

ÚČINNOST EDUKACE FOTOPROTEKCE U PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI ORGÁNŮ, SOUHRNNÝ ČLÁNEK

Přes 300 tisíc lidí žije v USA s transplantovaným orgánem. Karcinom kůže je nejčastějším zhoubným nádorem u pacientů po transplantaci solidních orgánů, incidence se pohybuje v rozmezí 10-45 % po deseti letech od transplantace.

Ochrana před sluncem je nejdůležitější součástí prevence v této rizikové skupině nemocných. I když je pacientům po transplantaci doporučována fotoprotekce, není autorům této studie známa analýza založená na důkazech, která by prokázala účinnost takového chování. Autoři se rozhodli zjistit efekt edukace nemocných po transplantaci týkající se jak fotoprotekce, tak rizika zhoubných nádorů. Prozkoumali literaturu publikovanou v období 1995-2016 v databázích PubMed, CINAHL, Cochrane a EMBASE.

Žádná studie neprokázala účinnost edukace fotoprotekce v redukci incidence kožních karcinomů po transplantaci. Intenzivní edukace zlepšila chování nemocných na slunci. Problémem bylo i poučení pacienta jiným specialistou než dermatologem. Není jasné, jaká je optimální doba k edukaci o fotoprotekci – těsně před transplantací dostává nemocný mnoho informací, proto je třeba najít vhodnou dobu. Většina dotázaných (80 %) udala, že za optimální považují tři měsíce a déle po transplantaci. V letním období je možné využít upozornění v závislosti na počasí (mobilní aplikace, emaily atd.). Od roku 2012 je v USA doporučeno poradenství pro všechny osoby s nízkým fototypem mezi 10.-24. rokem věku. Nicméně pacienti po transplantaci jsou obvykle starší. Nejúčinnější z pohledu změny chování na slunci se jeví opakované krátké konzultace lékaře trvající 10-15 minut.

Autoři shrnují, že samovyšetření kůže, pravidelné vyšetření celého integumenta dermatologem a fotoprotekce jsou základními součástmi prevence kožních karcinomů u pacientů po transplantaci. Další kontrolované studie účinnosti dodržování metod fotoprotekce bude nutné v budoucnu provést.

WU, SZ., JIANG, P., DeCARO, JE., BORDEAUX, JS. *A quantitative systemic review of the efficacy of sun protection education in organ transplant recipients.* J Am Acad Dermatol 2016, 75, p. 1238-1244.

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



Lupus erythematoses

Júzlová K.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 1, s. 8-14

SOUHRN

Lupus erythematoses je autoimunitní zánětlivé onemocnění nejasné etiologie. Etiopatogeneze onemocnění je komplexní, mezi nejčastěji postižené orgány patří kůže.

KLÍČOVÁ SLOVA

akutní lupus erythematoses • chronický lupus erythematoses • motýlovitý erytém • poškození keratinocytů • antifosfolipidový syndrom

SUMMARY

Júzlova, K. Lupus erythematoses

Lupus erythematoses is an autoimmune inflammatory disease with an unclear aetiology. Aetiopathogenesis of this disease is complex, but skin is among the most commonly affected organs.

KEY WORDS

acute lupus erythematoses • chronic lupus erythematoses • butterfly erythema • keratinocyte damage • antiphospholipid syndrome

Kód nemoci dle MKN

M32 Systémový lupus erythematoses
M320 Systémový lupus erythematoses způsobený léčivou
M321 Systémový lupus erythematoses s postižením orgánů a systému
M328 Jiné formy systémového lupus erythematoses
M329 Systémový lupus erythematoses SLE
L930 Diskoidní lupus erythematoses
L931 Subakutní kožní lupus erythematoses
L932 Jiný místní lupus erythematoses
Lupus erythematoses profundus
Lupoidní panikulitida

DEFINICE

Lupus erythematoses je autoimunitní zánětlivé onemocnění nejasné etiologie

postihující různé orgány – kůže, klouby, srdce, cévy, ledviny, plíce a centrální nervový systém.

HISTORIE

První označení „lupus erythemateaux“ použil Cazenave v první polovině 19. století a se svými spolupracovníky odlišil tuto chorobu od lupus vulgaris (kožní projevy tuberkulózy). Hutchinson, Osler a Jadassohn vyzpozovali souvislost kožních projevů s interními nemocemi, jako jsou artritida, nefritida, serozitida, cytopenie a neurologické obtíže. V roce 1964 Dubois sestavil koncept choroby, která zahrnovala spektrum příznaků počínaje izolovanými kožními projevy až po multiorgánové postižení. V roce 1979 Gilliam, Sontheimer a Thomas popsali kožní projevy, které označili jako „subakutní“ kožní lupus. V roce 1981 Maddison, Provost a Reichlin zavedl termín ANA - negativní lupus, který odpovídal popisu subakutního kožního lupusu.

Důležitý pokrok v diagnostice nemoci byl objev fenoménu buněk LE, který uskutečnili Hargraves, Richmond a Morton v roce 1948. V roce 1957 objevil Friou ANA protilátky a v roce 1963 Burnham, Neblett a Fine popsali lupus band. V roce 1981 Weston se svými spolupracovníky prokázal souvislost anti-Ro protilátek s neonatálním lupusem a o rok později Sontheimer a kolektiv jejich souvislost se subakutním lupus erythematoses. V roce 1894 Payne poprvé použil antimalarikum chinin k léčbě kožního lupusu. Od konce 50. let 20. století se začala používat syntetická antimalarika a dále také systémové kortikoidy a ostatní imunosupresiva.

EPIDEMIOLOGIE

Systémový lupus erythematoses (SLE) postihuje až 6krát častěji ženy. Prevalence SLE se udává 20-30/100 000. CLE se vyskytuje 3krát častěji u žen. Lupus erythematoses častěji postihuje černou rasu. Prevalence u bělochů v Evropě i v Americe je srovnatelná, v Asii a v Latinské Americe je podobná jako u kavkazské populace. Typickým pa-

cientem trpícím lupus erythematoses (LE) je žena obvykle kolem 20.-40. roku věku.

ETIOPATOGENEZE

Etiopatogeneze LE je komplexní. Zahrnuje jednak genetickou predispozici, hormonální vlivy a faktory vnějšího prostředí. Při léčbě estrogény a v graviditě dochází ke zhoršení nemoci, což potvrzuje hormonální vliv. U LE byla zaznamenána zvýšená asociace s alelami HLA-A1, B8, DR3, DR52, DQ2. Z vnějších faktorů se uplatňují UV záření, některé léky (hydralazin, hydatoin, prokainamid, isoniazid, penicilamin, antikoncepce, sulfonamidy a TNF-inhibitory) a viry (herpetické viry, retroviry, cytomegaloviry). Souhra všech faktorů vede k tvorbě autoprotilátek, které buď přímo, anebo prostřednictvím imunokomplexů poškozují struktury vlastní tkáně. V kůži dochází k aktivaci

Tab. 1 Diagnostická kritéria SLE (American College of Rheumatology)

1. motýlovitý erytém
2. kožní projevy LE (akutní, subakutní)
3. fotosenzitivita
4. slizniční ulcerace
5. polyartritida, artralgie, otoky kloubů
6. serozitida (pleuritida, perikarditida)
7. postižení ledvin (proteinurie nad 0,5 g/24 h, válce v močovém sedimentu)
8. postižení CNS (spazmy, neuropsychiatrické příznaky)
9. hematologické změny (anémie hemolytická, leukopenie, lymfopenie, trombocytopenie)
10. imunologické změny
 - anti-ds-DNA
 - anti-Sm
 - lupusové antikoagulans/abnormální aCL IgM, IgG/falešná pozitivita VDRL, RPR, BWR
11. antinukleární protilátky



keratinocytů, endotelu cév a dendritických buněk produkujících interferony a jiné cytokiny, a následně k aktivaci CD4+ a CD8+ T-lymfocytů. Výsledkem je pak poškození keratinocytů.

KLINICKÝ OBRAZ

KOŽNÍ PROJEVY AKUTNÍHO LUPUS ERYTHEMATODES (ACLE)

Kůže patří mezi nejčastěji postižený orgán, bývá postižena až v 80 % případech SLE. Nejtypičtějším kožním projevem SLE je tzv. motýlovitý erytém, který postihuje tváře a nos a vynechává nazonobiální rýhy. Motýlovitý erytém bývá tranzientní, zhoršuje se po expozici UV záření a hojí se bez jizvy pouze hyperpigmentacemi. V solární lokalizaci vznikají polymorfni makulopapulózní exantémy. Pacienti trpí fotosenzitivitou kůže, o čemž svědčí vznik nebo exacerbace projevů po ozáření UV světlem. Dále se může vyskytnout erytém bříšek prstů a dlaní, méně často teleangiectázie, difúzní nejizvící alopecie a dyschromie. Kožní projevy při SLE mohou svědit nebo pálet. Typická pro SLE je bolestivá aftózní stomatitida.

Mezi projevy vaskulitidy při SLE patří urticaria vasculitis, palpovatelná purpura, třískovitě hemoragie, Raynaudův fenomén, ulcerace na kůži a sliznicích a livedo reticularis.

Při SLE se může vyskytnout antifosfolipidový syndrom. Pro antifosfolipidový syndrom jsou typické autoprotilátky inhibující protrombinový aktivátor, které vedou k poruchám koagulace. Mezi kožní projev antifosfolipidového syndromu řadíme livedo reticularis, purpuru, nekrózy, ulcerace a flebitidy. Z ostatních klinických příznaků je vhodné zmínit recidivující venózní nebo arteriální trombózy, spontánní potraty po 10. týdnu gravidity, preeklampsie, cévní mozkové příhody, epilepsii či plicní embolie. Pro laboratorní známky antifosfolipidového syndromu svědčí přítomnost lupusového antikoagulantu (prodloužení APTT), antikardiolipinové protilátky třídy IgM či IgG (aCL IgM, aCL IgG) a protilátky proti β_2 -glykoproteinu I (anti β_2 -GP I IgM i IgG). Diagnostika antifosfolipidového syndromu je založena na přítomnosti jednoho klinického a jednoho laboratorního kritéria zjištěného opakovaně v průběhu tří měsíců.

Vzácně se může objevit exantém připomínající toxickou epidermální nekrolýzu či major formu erythema exsudativum multiforme. Tyto změny jsou označovány jako Rowellův syndrom. Méně často mohou být přítomny při SCLE.

Z celkových příznaků si pacienti stěžují na zvýšenou únavu, febrilie, úbytek na váze, slabost nebo artralgie.

Kožní projevy jsou součástí diagnostických kritérií SLE (Tab. 1). Pro diagnostiku SLE musí být přítomna minimálně čtyři kritéria.

SUBAKUTNÍ KOŽNÍ LUPUS ERYTHEMATODES (SCLE)

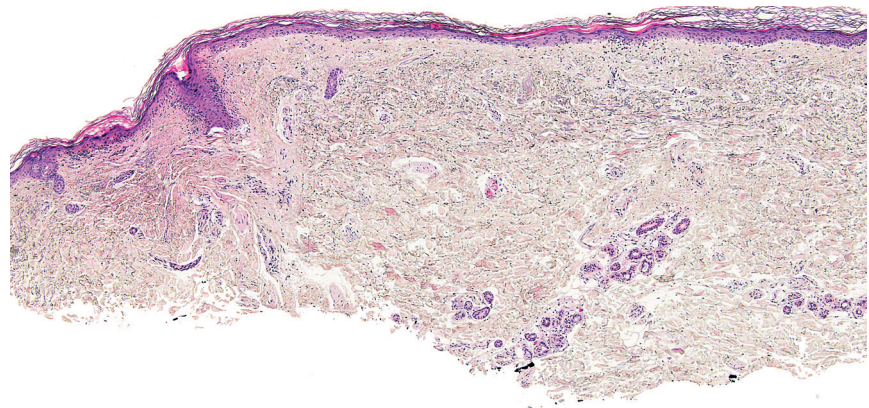
Pro SCLE jsou typické fotosenzitivita a výsev anulárního či papuloskvamózního exantému v solární lokalizaci. Kožní léze se hojí hyperpigmentacemi či hypopigmentacemi bez vzniku jizev. Dále se může vyskytnout difúzní nejizvící alopecie. Asi u 10–15 % nemocných se může objevit také orgánové postižení, častěji to bývají artralgie, serozitidy nebo nefritida.

Orgánové postižení bývá zpravidla méně závažné než u SLE.

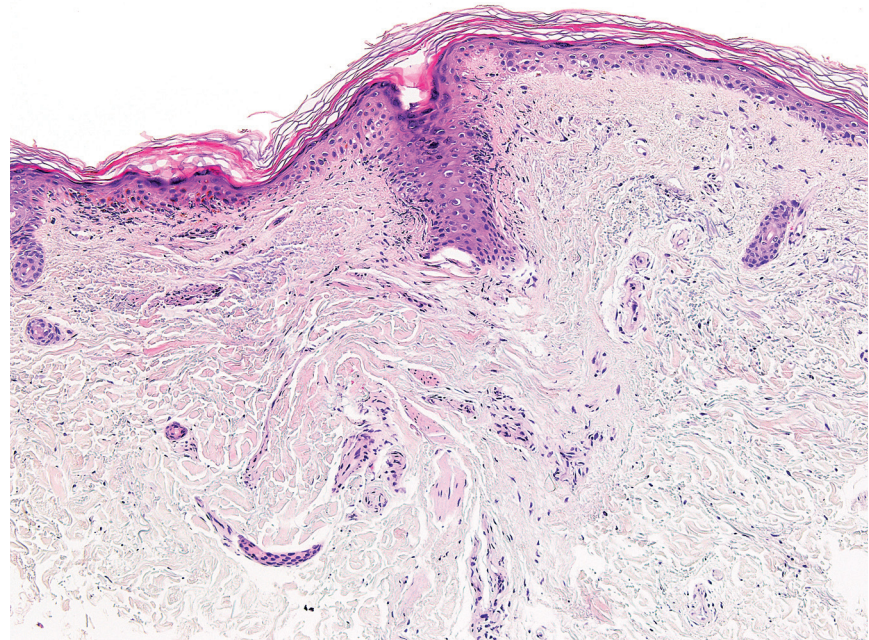
CHRONICKÝ LUPUS ERYTHEMATODES (CCLE)

Diskoidní lupus erythematoses

Do klinického obrazu diskoidního LE patří ostře ohraničené oválné či polycyklické živě červené papuly, plaky s pevně lnoucími folikulárně vázanými šupinami. V centru plaky regredují a šíří se na periferii. Kožní léze se vyskytují v solární lokalizaci (obličej, kštice, dekolt, předloktí a ruce) a hojí se atrofickými jizvami. Ve kštici bývá přítomna jizvící alopecie. Vzácněji se objevuje postižení sliznic, především ulcerace bukalní sliznice a rtů, méně často spojivek a nosu.



Obr. 1 Akutní lupus erythematoses



Obr. 2 Akutní lupus erythematoses

Hypertrofický (verukózní) lupus erythematoses

Jedná se o vzácnější variantu chronického LE charakterizovanou výraznou hyperkeratózou. V histologickém obraze je nepravidelná hyperplazie epidermis s typickými změnami CCLE.

Lupus erythematoses panniculitis (profundus)

V klinickém obraze dominují modravě prosvítající podkožní noduly podmíněné hojícími se jizvami s lipoatrofií. Většinou se vyskytují v proximální oblasti končetin, na hýždích, prsou a v obličeji. Někdy mohou diskoidní léze překrývat noduly.

Lupus erythematoses tumidus

V klinickém obraze nacházíme indurované plaky bez deskvamace či prominující hrboly většinou lokalizované na obličeji nebo na trupu. Kožní léze se hojí bez jizvy i bez atrofie. Epidermis je bez postižení, nebývá přítomna keratinová zátka. V histopatologickém obraze dominuje intenzivní dermální zánětlivý infiltrát s depozity mucinu. Je patrná podobnost s benigní lymfocytární infiltrací kůže (Jessnerova-Kanofova choroba), podle některých autorů se jedná o jednu nemoc.

Lupus pernio

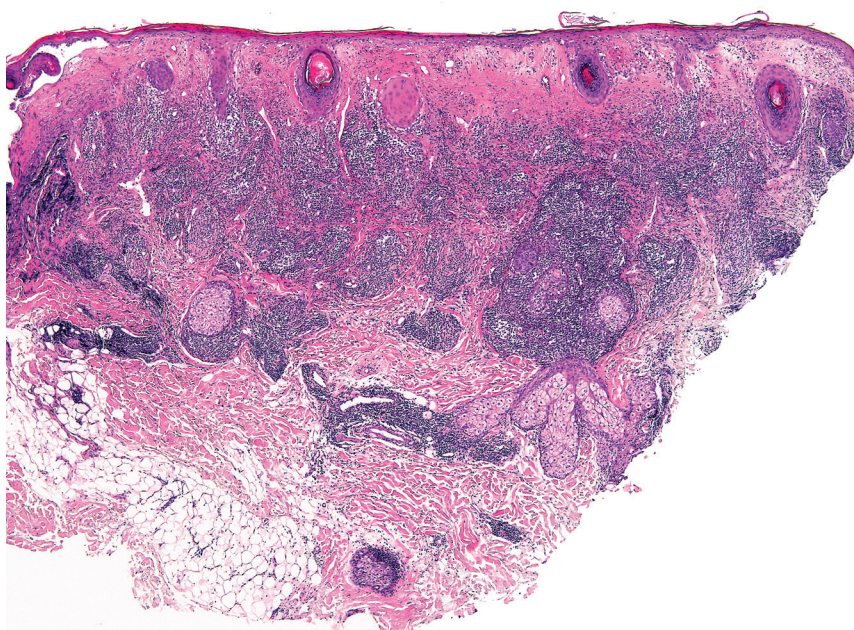
Pro lupus pernio jsou typické červené až lividní papuly, plaky lokalizované akčně na prstech rukou, nohou, na loktech, kolenou, na nose či dolních končetinách. V chladu dochází ke zhoršení lokálního nálezu. Připomíná oznoženiny.

Bulózní lupus erythematoses

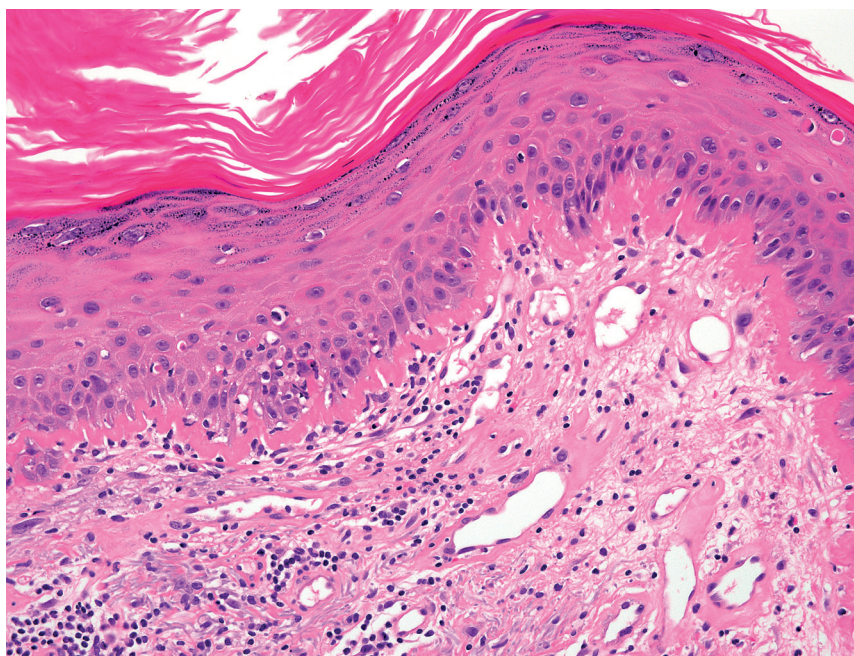
Jedná se o poměrně vzácnou variantu nemoci, která vzniká v důsledku intenzivního poškození bazální vrstvy buněk epidermis. Může se vyskytnout při ACLE, SCLE i DLE.

NEONATÁLNÍ LUPUS ERYTHEMATODES

Jedná se o vzácnou formu LE, která se vyskytuje u novorozenců matek s pozitivními protilátkami anti-Ro/SSA (ev. anti-La/SSB či anti-UI-RNP). Na konci prvního trimestru pronikají protilátky placentou a vedou ke kožnímu či systémovému postižení, do dvou let věku dítěte vymizí. Na kůži nacházíme anulární či polycyklické erytémy podobné projevům SCLE především v periorbitální oblasti a ve křtci. Projev se hojí bez jizvy, někdy mohou přetrvávat dyschromie či reziduální teleangiektázie. Kožní projevy odeznívají spontánně do dvou let věku dítěte. Ze systémových příznaků jsou



Obr. 3 Chronický lupus erythematoses

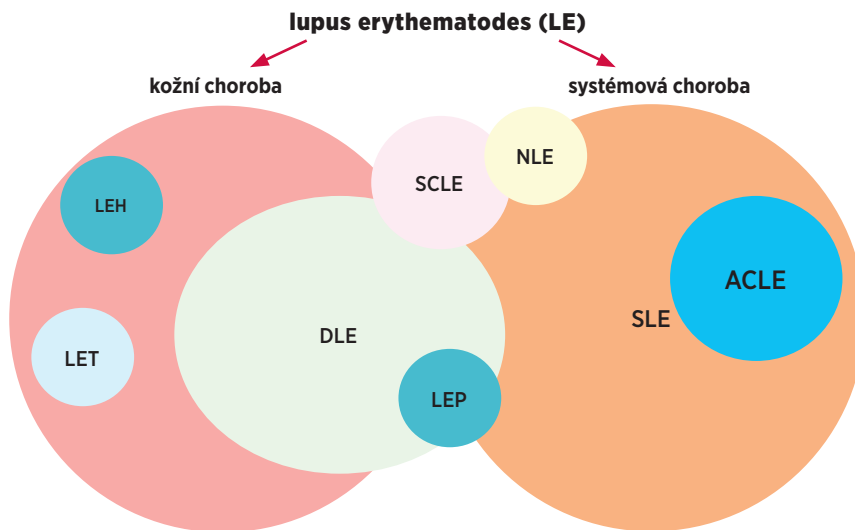


Obr. 4 Chronický lupus erythematoses

novorozenci ohroženi poruchami vedení srdečního rytmu, až u 2/3 novorozenců s neonatálním lupusem je nezbytná implantace pacemakeru a 20 % novorozenců je ohroženo závažnou arytmií vedoucí ke smrti. Dále se mohou objevit kardiomyopatie, trombocytopenie a postižení hepatobiliárního systému (projevující se hyperbilirubinemií a mírnou elevací aminotransferáz).

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

LE patří mezi tzv. interface dermatitidy. U ACLE je v histopatologickém obraze přítomna mírná vakuolární degenerace bazální vrstvy epidermis, apoptóza keratinocytů a satelitní nekróza. Dále nacházíme různě vystupňovaný lichenoidní a superficiální a hluboký perivaskulární a periadnexální lymfocytární infiltrát.



LEH – LE hypertrophicus, LET – LE tumidus, DLE – diskoidní LE, SCLE – subakutní LE, LEP – LE profundus, NLE – neonatální LE, ACLE – akutní kožní LE, SLE – systémový LE

Obr. 5 Schematické rozdělení lupus erythematoses

Bazální membrána je rozmazaná, ztluštělá. Epidermis je atrofická a v dermis jsou depozita mucinu (Obr. 1, 2).

U CLE nacházíme v histopatologickém obraze opět vakuolární degeneraci bazální vrstvy epidermis a řídký lichenoidní a superficiální a hluboký perivaskulární a periadnexální lymfocytární infiltrát. Bazální membrána je ztluštělá. Epidermis je často atrofická a v dermis jsou depozita mucinu. V dolní části dermis bývá skleróza. Pro CLE je typická dilatace folikulů vyplněných keratinem, která je označována jako keratinová zátky (Obr. 3, 4).

V přímé imunofluorescenci je přítomna lineární zrnitá imunofluorescence imunodepozit IgG, IgM a C3 podél bazální membrány neboli lupus band. Tzv. lupus band je u CLE pozitivní pouze z léze, u SCLE bývá pozitivní i ze zdravé perilezionální kůže a ACLE také ze zdravé neosvětlené kůže.

KLASIFIKACE A VARIANTY (OBR. 5)

Kožní projevy LE

- akutní LE (systémový): ACLE
 - lokalizovaný
 - diseminovaný
- subakutní LE: SCLE
 - anulární
 - papulovskvamózní
- chronický LE (kožní): CLE
 - diskoidní: DLE
 - lokalizovaný
 - diseminovaný
 - hypertrofický (verukózní)
 - LE panniculitis (profundus)

- slizniční LE
- lupus tumidus
- lupus pernio

PRŮBĚH

- akutní
- subakutní
- chronický

VYŠETŘENÍ

Základním vyšetřením nezbytným k diagnostice nemoci jsou probatorní excize a histopatologické vyšetření. Dále lze provést přímou imunofluorescenci z postižené, perilezionální kůže a ze zdravé neosvětlené kůže, kdy pozitivita tzv. „lupus band“ testu ze zdravé neosvětlené kůže svědčí pro akutní formu nemoci.

Dále u pacientů se systémovou formou LE nacházíme až v 98 % pozitivní antinukleární protilátky. Pro SLE specifické ANA protilátky jsou považovány anti-ds-DNA a anti-Sm. Dále mohou být přítomny anti Ro/SSA, anti La/SSB, anti RNP, antihistonové (hlavně u LE vyvolané léky) a antikardiolipinové protilátky, zvýšené cirkulující imunokomplexy a nespecifické ukazatele zánětu.

U SCLE bývají až v 90 % přítomny ANA-protilátky, nejčastěji to bývají anti Ro/SSA a anti La/SSB, pouze vzácně se mohou objevit protilátky specifické pro SLE. Při CLE mohou být pozitivní anti Ro/SSA, anti La/SSB, anti RNP protilátky, protilátky specifické pro SLE se u této formy nevyskytují.

DIAGNOSTIKA

- anamnéza
- klinický obraz
- probatorní excize + histopatologické vyšetření + přímá imunofluorescence
- sérologické vyšetření protilátek

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika kožních projevů LE je široká. V úvahu připadá polymorfní světlá erupce, pseudolymfom, lymfom, sarkoidóza, rosacea, seboroická dermatitida, psoriáza, ekzém, tinea, lupus vulgaris, lékové exantémy atd.

TERAPIE

Základním předpokladem úspěšné léčby je udržování důsledné fotoprotekce. V místní léčbě se používají kortikosteroidy často aplikované v okluzi či intralezionálně. U intralezionální aplikace je však větší riziko vzniku atrofie kůže. Dále je možno aplikovat *offlabel* topické imunomodulátory (pimekrolimus a takrolimus) a retinoidy (tazaroten není ovšem v současné době v ČR dostupný).

Vzácně se u perzistujících diskoidních lézí používají kryoterapie, ablační laser či dermabraze.

Antimalarika jsou v případě kožních forem LE lékem první volby. Mají vliv na stabilizaci lyzozomálních membrán, potlačují chemotaxi a migrace polymorfonukleárních a ovlivňují také funkci T- a B-lymfocytů. Nejčastěji se používá hydroxychlorochin, který je bezpečnější, v indukční dávce 400 mg denně. Po dosažení efektu zhruba za 6–8 týdnů je možné dávku snížit na udržovací dávku 200 mg denně. V případě jiných preparátů jako chlorochin či quinacrin nastupuje účinek později, plného efektu bývá dosaženo až 2. či 3. měsíc léčby. Kouření snižuje účinnost antimalarik. Mezi vedlejší účinky patří gastrointestinální intolerance, útlum krvetvorby, hemolytická anémie (při nedostatku glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy či těžké poruše jater), poškození zraku a myopatie. Poškození zraku může být reverzibilní v důsledku ukládání léku do rohovky, které způsobuje rozmazané vidění. Dále může dojít ke vzniku retinopatie (vazbou léku na melanin pigmentové vrstvy), makulární degeneraci, atrofii optického nervu a ztrátě zraku. Vzhledem k riziku poškození zraku je vhodné absolvovat oční vyšetření a v průběhu dlouhodobé terapie toto vyšetření zopakovat à 6–12 mě-



Tab. 2

Systémová léčba kožních forem lupus erythematoses

| | |
|----------|-----------------------------|
| 1. volba | antimalarika |
| | glukokortikoidy |
| 2. volba | retinoidy |
| | metotrexát |
| | dapson |
| | mykofenolát mofetil |
| 3. volba | thalidomid |
| | intravenózní imunoglobuliny |
| | klofazimin |
| | fenytoin |

síců. Kromě kožních forem LE jsou anti-malarika indikována při muskuloskeletálním postižení a mírnějších formách serozitid. Mezi kontraindikace k zahájení léčby patří retinopatie, poruchy hematopoetického systému, nedostatek glukóza-6-fosfát dehydrogenázy a myasthenia gravis.

Systémové glukokortikoidy patří mezi nejúčinnější léky v léčbě SLE. Jejich výhodou je rychlý nástup účinku. V pří-

padě kožních forem LE jsou indikovány pouze ke krátkodobé léčbě závažného kožního postižení. V tomto případě většinou stačí úvodní podání prednisonu či metylprednisonu do 0,5 mg/kg/den.

Mezi léky druhé volby v případě kožních forem LE patří retinoidy, metotrexát, dapson a mykofenolát mofetil (Tab. 2).

Z retinoidů je možné užít acitretin a isotretinoin. Dávka retinoidů se pohybuje

v rozmezí 0,2–1 mg/kg/den s ohledem na účinnost a toleranci.

Histologie foto: doc. MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D., Bioptická laboratoř s. r. o. Plzeň.

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

Literatura

1. BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., RAPINI, RP. *Dermatology*. 3rd ed, Elsevier, 2012.

2. KATSAMBAS, A., LOTTI, T., DESSINIOTI, C., et. al. *European Handbook of Dermatological Treatments*. 3rd ed, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.

3. WINKELMANN, RR., KIM, GK., DEL ROSSO, JQ. *Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: Review and Assessment of Treatment Benefits Based on Oxford Centre for Evidence-based Medicine Criteria*. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2013, 6, p. 27–38.

4. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J. *Kožní změny u interních onemocnění*. 1. vyd, Praha : Grada, 2010.

5. KUHN, A., RULAND, V., BONSMANN, G. *Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I*. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65, e179–193.



ACLE - erytém bříšek prstů a dlaní



ACLE - motýlovitý erytém, polymorfní makulopapulózní exantém



Livedo reticularis



Livedo reticularis



Diskoidní lupus erythematoses



Diskoidní lupus erythematoses



Diskoidní lupus erythematoses



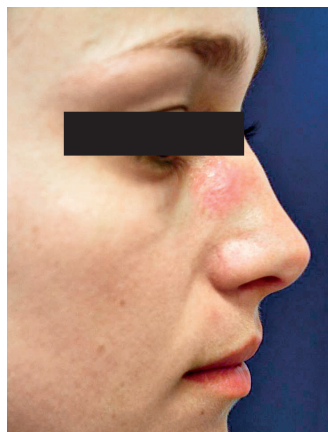
Diskoidní lupus erythematoses – jizvící alopecie



Lupus hypertrophicus



Lupus tumidus



Lupus tumidus

MUDr. Kateřina Jůzlová, Ph.D.

e-mail: katerina.juzlova@gmail.com

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



Rickettsiózy, ehrlichiozy a anaplazmózy

Salavec M.

Boštíková V., Boštík P.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 1, s. 15–21

SOUHRN

Rickettsiózy jsou infekční onemocnění přenášená z člověka na člověka vešmi, blechami, klíšťaty. Všechny rickettsiózy s výjimkou Q horečky (do nedávné doby pravidelně řazené ke klasickým rickettsiózám), která se přenáší inhalací kontaminovaných vzdušných částic, postihují kůži. Ehrlichiozy a anaplazmózy jsou příčinou infekčních onemocnění s obdobnou klinickou manifestací.

KLÍČOVÁ SLOVA

rickettsie • ehrlichie • anaplazmata
• infekční řetězec • klíště

SUMMARY

Salavec, M., Boštíková, V., Boštík, P. *Rickettsiosis, ehrlichiosis, anaplasmosis* Rickettsioses are infectious disorders usually transmitted to humans by arthropods (louses, fleas and ticks). With the exception of Q fever (traditionally described among the rickettsial illnesses until recently) which is primarily acquired by inhalation of contaminated airborne droplets, all the other rickettsial diseases involve skin and produce skin lesions. Ehrlichia organisms, anaplasma spp are causative agents in infectious entities with similar clinical presentation.

KEY WORDS

rickettsiae • ehrlichia organism • anaplasma • distribution of infection
• tick

PSORIÁZA

Kód nemoci dle MKN-10: A 77; A791

DEFINICE

Rickettsiózy jsou infekční onemocnění přenášená z člověka na člověka vešmi, blechami, klíšťaty (klíšťaty z čeledi *Ixodidae*, která slouží bakteriím nejen jako přena-

šeči, ale také jako hostitelé a rezervoáry) a roztoči. Ve srovnání s minulostí jsou hodnoty incidence a prevalence podstatně nižší. Mortalita vzrůstá s rostoucím věkem postižených jedinců. Jde o pravé malé pleomorfní, gramnegativní bakterie (čeleď *Rickettsiaceae*) s obligátním intracelulárním, parazitárním růstem s celosvětovým výskytem. Vykazují charakteristiky bakterií, mají navíc bakteriální enzymy i jejich typickou stěnu buněk. Rezervoárem je řada antropodů (psi, hlodavci, potkani, myši, ovce, kozy, hovězí dobytek). Klinické onemocnění vzniká pouze u člověka nebo cizího hostitele. Všechny rickettsiózy s výjimkou Q horečky charakteristicky postihují kůži. V popředí jsou známky vaskulitidy. Rickettsiová onemocnění lze rozdělit do několika skupin: skupiny tyfových horeček, skupiny skvrnitých horeček a skupiny skvrnitého tyfu, přičemž rickettsie přenášené klíšťaty spadají v drtivé většině případů do skupiny skvrnitých horeček. Mezi rickettsiemi je možné najít druhy, které jsou pro člověka patogenní. Onemocnění, která tyto bakterie způsobují, se vyznačují specifickými příznaky a jsou léčitelné antibiotiky. Onemocnění způsobená rickettsiemi ve většině případů nebývají smrtelná, pokud se však nedostane pacientům včasné diagnostiky a vhodné léčby, mohou některé rickettsiózy představovat vážné nebezpečí. Kromě patogenních rickettsií byla objevena také řada dalších humánně nepatogenních druhů. Ehrlichiozy a anaplazmózy jsou onemocnění působená gramnegativními organismy připomínajícími rickettsie. Jsou příčinou infekčních onemocnění s obdobnou klinickou manifestací – viz níže.

HISTORIE

Objev rickettsií je připisován Howardu Tayloru Ricketsovi (1871–1910; mikrobiolog a patolog), který pozoroval v roce 1910 tato agens ve střevních epiteliích infikovaných vší. V r. 1913 zjistil tyto původce Stanislaus von Prowazek (1875–1915; český

zoolog a bakteriolog) u pacientů se skvrnitou horečkou.

Ehrlichiozy byly pojmenovány po německém lékaři, bakteriologovi a imunologovi Paulu Ehrlichovi (1854–1915; Nobelova cena za medicínu s Iljou Mečnikovem, 1908).

EPIDEMIOLOGIE

Rickettsie se přenáší vší šatní. Skvrnitý tyfus jako klinická jednotka zaznamenal v minulosti velký počet napadených jedinců. Ještě na počátku 20. století to byly milióny postižených v Evropě i v Rusku. Přenos se uskutečňuje za pomoci vší šatních. Proběhlá infekce vyvolá tvorbu specifických komplement-fixačních protilátek. Onemocnění vede k celoživotní imunitě. Ehrlichioza se vyskytuje celosvětově a frekvence odpovídá distribuci vhodného klíčového vektoru nutného k transmissi ehrlichii savcím hostitelským buňkám. Některé typy ehrlichii (*Ehrlichia sennecu*) vyvolávají onemocnění obdobné mononukleóze v Japonsku a v Malajsi. HMA i HGA (označení ehrlichioz – viz níže) jsou častěji zjišťovány u mužů (vyšší podíl „outdoor“ aktivit). Ehrlichiozy jsou zaznamenávány více u starších jedinců než u dětí (maximum mezi 40–64 lety věku). Ehrlichioza je sezónním onemocněním pozorovaným zejména od dubna do září. Studie provedená v r. 2011 prokázala, že *Borrelia burgdorferi* a *Anaplasma phagocytophilum* sdílí stejný životní cyklus. Je tedy důležité monitorovat oblasti endemické pro lymeskou boreliózu také na výskyt HGA.

ETIOPATOGENEZE

K rozmnožování příčinného infekčního agens dochází pouze uvnitř žijících buněk. Existuje řada druhů rickettsií, které jsou příčinou řady klinicky rozdílných onemocnění, vesměs však charakterizovaných horečnatým průběhem. Jde o parazity vaskulárních endotelů. *Ehrlichia* a *Anaplasma* species jsou členy čeledi *Anaplasmataceae* a jsou klasifikovány jako



gramnegativní obligátně intracelulární organismy, parazitě fagocytujících buněk. Tab. 1 uvádí přehled onemocnění působených rickettsiemi a jejich druhy včetně vektoru a rezervoáru. Blechy, vši, klíšťata i roztoči jsou vektory přenosu infekce – pro příklad primárními přenašeči bakterie *R. rickettsii* jsou klíšťata rodu *Dermacentor* spp., *Rhipicephalus* spp. a *Amblyomma* spp.

Klinicky se onemocnění způsobená rickettsiemi dělí do několika skupin:

● **skupina tyfových horeček** (endemická [skvrnivka krysí] a epidemická skvrnitá horečka [skvrnitý tyfus, typhus exanthemicus], Brillova nemoc – recidivující forma epidemické skvrnitě horečky);

● **skupina skvrnitých horeček** (horečky Skalistých hor, keňský a indický klíšťový tyfus, sibiřský klíšťový tyfus, africká, středomořská horečka, rickettsiové neštovice [ruská vezikulózní rickettsiáza], horečka tsutsugamushi);

● **horečka Q** – dnes stojí stranou, je ale klinicky obdobná předchozím infekčním jednotkám.

Podobně ehrlichiozy jsou infekční onemocnění napadající bílé krvinky různých savců (myši, hovězí dobytek, psi, jelení zvěř, koně, ovce, kozy a lidé). Příčinnými agens jsou *Ehrlichia* a *Anaplasma*, které jsou definovány jako drobné (0,2–2 µm) obligátně intracytoplazmatické gramnegativní organismy množící se binárním dělením v cytoplazmě infikovaných leukocytů. Shluky ehrlichii se množí v hostitelských vakuolách monocytů za vzniku velkých morušovníku podobných shluků nazývaných *morulae*, které jsou jako inkluzní tělíška prokazatelná v cytoplazmě infikovaných mononukleárních fagocytických buněk po 5–7 dnech. Obdobně jako u rickettsií organismy typu *Ehrlichia* dosahují krevního řečiště při kousnutí infikovaným klíštětem.

Anaplasma americanum (*Amblyomma americanum*; klíště Lone Star, jihovýchod USA) je základním klíšťovým vektorem onemocnění *Ehrlichia chaffeensis* a je primárním vektorem tzv. humánní monocytární ehrlichiozy (HME – Human Monocytic Ehrlichiosis). *Anaplasma phagocytophilum* může být přenášeno klíštětem *Ixodes persulcatus* (klíště sibiřské) a snad i klíštětem *Dermacentor variabilis* (psi klíště, vyskyt v USA).

Primárním cílem HME je makrofág, zatímco primárním cílem další jednotky nazývané humánní granulocytární anaplazmóza (HGA – Human

Granulocytic Anaplasmosis) je granulocyt. Intracelulární infekce se uplatňuje ve fagosomech nejčastěji nalézaných v mikrofázích jater, sleziny, lymfatických uzlin, kostní dřeně, plic, ledvin a CNS. Obě jednotky HME i HGA vykazují závažnější průběh u jedinců se zhoršenými funkcemi sleziny.

Tab. 2 (viz níže) shrnuje charakteristiky HME a HGA.

KLINICKÝ OBRAZ

Komplikovaný vývoj taxonomie původců a celá řada klinických jednotek s výskytem v různých částech světa nedovoluje zabývat se kompletně všemi původci a jednotkami.

Z řady bakteriálních agens rickettsií, ehrlichii a anaplazmat a klinických jednotek jimi působených v celosvětovém rozsahu uvádíme nejznámější reprezentanty (historická vazba na Evropu, možný výskyt v Evropě).

EPIDEMICKÁ SKVRNITÁ HOREČKA (SKUPINA HOREČEK SKVRNITÉHO TYPU)

Synonyma *typhus exanthemicus*, skvrnitý tyfus, klasická skvrnitá horečka, Brillova choroba (Brill, 1910; Ricketts, 1910, Prowazek, 1913)

Inkubační doba je 7–14 dní a po jejím uplynutí vstupuje onemocnění do prodromálního stadia, které je provázeno nespecifickými příznaky jako únava, horečka do 37 °C a bolesti hlavy. V dalším průběhu se teplota normalizuje, aby se během jednoho týdne objevila kontinuální horečka dosahující až 40,5 °C s výraznou bolestivostí hlavy a svalů, somnolencí a slabostí. Objevuje se citlivost periferních nervů na tlak, motorický neklid, třes jazyka a svalové záškuby. Sliznice dutiny ústní jsou bledé a suché, objevují se známky zánětu spojivek, bronchitida a akcelerované dýchání. Prokazatelné jsou hodnoty tepové frekvence a výrazné poklesy krevního tlaku. V počátku onemocnění se objevuje i splenomegalie, velikost postupně regreduje. Do tří dnů od objevení se kontinuálních horeček vzniká kožní exantém typu roseoly. Některá ložiska jsou zbarvena do modra. Exantém se nejprve objevuje na horní polovině hrudníku, ramenou, s postupným přechodem na trup a končetiny. Postižené jsou i dlaně a plosky. Kůže oblasti břicha jeví známky postižení až později. Ušetřena bývá oblast obličeje. Velikost makulózních eflorescencí je různá, některá ložiska mohou splývat, jiná zůstávají izolovaná. Během dnů se

nárazově mohou objevit hemoragické bodovité změny v centru ložisek.

ENDEMICKÁ SKVRNITÁ HOREČKA (SKUPINA HOREČEK SKVRNITÉHO TYPU)

Synonymum: murrina, skvrnivka krysí
Jde o rickettsiázu přenášenou blechami. Klinický obraz je velmi obdobný epidemické formě skvrnitě horečky.

HUMÁNNÍ MONOCYTÁRNÍ EHRlichioZA (HME)

Klinická manifestace ehrlichiozy počíná obvykle 5–14 dnů po kousnutí klíštětem. Okolo 68 % pacientů s HME udává kousnutí klíštětem a 83 % pacientů vykazuje anamnézu expozice klíštěti v období čtyř týdnů před začátkem symptomů. Počátek onemocnění je akutní nebo subakutní. Anamnéza HME, ale i ostatních typů (HGA) je obdobná a vykazuje následující údaje (v %):

- expozice či kousnutí klíštětem > 90,
- horečky > 90,
- cefalea > 85,
- únava > 70,
- myalgie > 70,
- rigor 60,
- nauzea 40,
- zvracení 40,
- anorexie 40,
- zmatenost 20.

Kožní projevy jsou u HME i HGA vzácné. Dojde-li k vývoji kožních lézí, pak většinou v lokalizaci na trupu, dolních končetinách, na pažích nebo v obličeji. Zjišťují se makulopapulární a/nebo petechiální eflorescence. Další příznaky, zjišťované fyzikálním vyšetřením, bývají minimální. Objevuje se splenomegalie, někdy hepatomegalie, velmi vzácně lymfadenopatie. U vážných stavů ehrlichiozy může vzniknout trombocytopenie.

HUMÁNNÍ GRANULOCYTÁRNÍ ANAPLAZMÓZA (HGA)

Synonymum: *Ehrlichia phagocytophila*
Klinická prezentace je totožná s údaji uvedenými u HME výše.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Epidemická skvrnitá horečka

Histopatologické vyšetření nemá vypovídající hodnotu a běžně se neprovádí.

Endemická skvrnitá horečka

Histopatologické vyšetření nemá vypovídající hodnotu a běžně se neprovádí.

Humánní monocytární ehrlichioza (HME)

Imunohistologické vyšetření podává velmi specifické výsledky pro přítomnost ehrlichii



ových morul v napadených tkáních, nicméně dostupná a dostatečně senzitivní tkáň není u monocytární ehrlichiozy k dispozici. **Humánní granulocytární anaplazmóza (HGA)**

U HGA lze k histologickému průkazu velmi dobře využít obarveného nátěru z periferní krve (viz i dále, např. podle Wrighta), kde ve 20-80 % případech bývají prokazatelné typické moruly.

KLASIFIKACE A TAXONOMIE

Klasifikace rickettsií, ehrlichii a anaplazmat a asociovaných klinických jednotek je v Tab. 1, 2, 3, 4, 5.

| Tab. 1 | | Onemocnění způsobená rickettsiemi | | | |
|---|--|---|----------------------------------|--|--------------------------------------|
| Skupina | Onemocnění | Druh rickettsie | Antropod – vektory | Rezervoár | Weilova-Felixova reakce |
| skupina tyfových horeček | skvrnivka krysí – endemická skvrnitá horečka | <i>R. mooseri</i> | potkaní blecha | potkan | pozitivní OX 19 |
| | skvrnitý tyfus (typhus exanthemicus, epidemická skvrnitá horečka) | <i>R. prowazekii</i> | pediculus hominis (veš lidská) | člověk | pozitivní OX 19 |
| | Brillova choroba | <i>R. prowazekii</i> | | recidiva latentní endemické skvrnité horečky | slabě pozitivní nebo negativní OX 19 |
| skupina skvrnitých horeček | horečka Skalistých hor (Rocky Mountain, americká horečka Skalistých hor) | <i>R. rickettsii</i> | klíště | malí savci, klíště | pozitivní OX 19 a OX 2 |
| | Fièvre boutonneuse (africká, středozemní skvrnitá horečka) | <i>R. conorii</i> | klíště | psi, hlodavci | pozitivní OX 19 a OX 2 |
| | jihoafrická klíšťová horečka | | | | |
| | keňský klíšťový tyfus | | | | |
| | indický klíšťový tyfus | | | | |
| | sibiřský klíšťový tyfus = severoasijská rickettsióza | <i>R. sibirica</i> | klíště | hlodavci | pozitivní OX 19 |
| | queenslandský klíšťový tyfus | <i>R. australis</i> | klíště | vačnatci, hlodavci | pozitivní OX 19 |
| rickettsiové neštovice (ruské vezikulární rickettsiózy) | <i>R. akari</i> | roztoč, myši domácí | myš domácí | negativní | |
| horečka tsutsugamushi | tyfus | <i>R. tsutsugamushi</i> | roztoči | hlodavci, roztoči | pozitivní OXK |
| Q horečka | Q horečka | <i>R. burnetti</i> (<i>Coxiella burnetii</i>) | inhalace suchých výkalů klíštěte | hovězí dobytek, ovce, kozy | negativní |

Zdroj: BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLFF, HH. *Dermatologie und Venerologie*. Springer Verlag, 1996.



| Tab. 2 Charakteristika HME versus HGA | | |
|---------------------------------------|---|---|
| | Humánní monocytární ehrlichioza (HME) | Humánní granulocytární anaplazmóza (HGA) |
| cílová buněčná struktura | monocyty | granulocyty |
| organismus | <i>E. chaffeensis</i> | <i>A. phagocytophilum</i> |
| vektor | <i>Amblyomma americanum</i> | <i>Ixodes scapularis</i> (černonohé klíště), <i>Ixodes pacificus</i> (západní černonohé klíště) v Kalifornii, <i>Ixodes ricinus</i> v Evropě a pravděpodobně <i>Ixodes persulcatus</i> v části Asie |
| lokalizace výskytu | jihovýchodní a centrální jižní část USA | Wisconsin a Minnesota, méně New York, Connecticut a Kalifornie |
| exantém | 30 % u dospělých, 60 % u dětí | vzácně |
| prognóza | - 3% úmrtnost | < 1% úmrtnost |

Taxonomie řádu Rickettsiales prošla během několika posledních desítek let **rozsáhlou reorganizací**. Jednou z hlavních změn bylo **vyjmutí čeledě Bartonellaceae** (např. bakterii *Bartonella quintana*, působící tzv. zákopovou horečku) a **stejně tak i bakterie Coxiella burnetii** (etiologické agens horečky Q) z řádu Rickettsiales, který od té doby čítal dvě čeledě, čeleď *Anaplasmataceae* a čeleď *Rickettsiaceae*. S postupným rozvojem nových molekulárněbiologických metod lze i do budoucna předpokládat jisté změny v rám-

ci rodu *Rickettsia*. Nyní se všechny druhy rickettsií pojící se s klíšťaty, vyjma druhů *Rickettsia bellii* a *Rickettsia canadensis*, patřících do skupiny skvrnitého tyfu, nacházejí ve skupině skvrnitých horeček. Tato skupina spadá do rodu *Rickettsia*, čeledě *Rickettsiaceae* (Tomčová, 2016; Parola a kol., 2005). *Rickettsie* přenášené klíšťaty patří do skupiny skvrnitých horeček. Po sekvenci genů *gltA*, *ompA*, *ompB* a genu *D* byly tyto rickettsie rozděleny do pěti skupin: skupina *Rickettsia rickettsii*, skupina *Rickettsia*

massiliae, skupina *Rickettsia helvetica*, skupina *Rickettsia akari* a tzv. „ancestral group“ (Tomčová, 2016; Parola a kol., 2005). Každá z těchto skupin je zastoupena jedním či více zástupci:

- Zástupci skupiny *Rickettsia rickettsii*: *Rickettsia africanae*, *Rickettsia* spp. „Strain S“, *Rickettsia parkeri*, *Rickettsia sibirica* subsp. *sibirica*, *Rickettsia sibirica* subsp. *mongolitimoniae*, *Rickettsia conorii* subsp. *conorii*, *Rickettsia conorii* subsp. *indica*, *Rickettsia conorii* subsp. *caspiensis*, *Rickettsia conorii* subsp. *israelensis*, *Rickettsia slova-*

| Tab. 3 Druhy rickettsií a onemocnění přenášených klíšťaty: 1. část | | |
|--|---|--|
| Druh rickettsie | Druh klíštěte | Onemocnění |
| „ <i>Candidatus andeanae</i> “ | <i>A. maculatum</i> , <i>I. Boliviensis</i> | - |
| „ <i>Candidatus barbariae</i> “ | <i>Rhipicephalus</i> spp. | - |
| „ <i>Candidatus cooleyi</i> “ | <i>Ixodes scapularis</i> | - |
| „ <i>Candidatus kotlanii</i> “ | <i>Ixodidae</i> | - |
| „ <i>Candidatus kulagini</i> “ | <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | - |
| „ <i>Candidatus liberiensis</i> “ | <i>Haemaphysalis sulcata</i> a <i>Carios capensis</i> | - |
| „ <i>Candidatus moreli</i> “ | <i>Ixodes ricinus</i> | - |
| „ <i>Candidatus principis</i> “ | <i>Amblyomma hebraeum</i> , <i>Amblyomma variegatum</i> | africká klíšťová horečka |
| „ <i>Candidatus rioja</i> “ | <i>Dermacentor</i> spp. | TIBOLA/DEBONEL |
| „ <i>Candidatus siciliensis</i> “ | <i>Rhipicephalus turanicus</i> | - |
| „ <i>Candidatus tarasevichiae</i> “ | <i>Ixodes persulcatus</i> | - |
| „ <i>Candidatus vini</i> “ | <i>Ixodes</i> spp. | - |
| <i>Rickettsia aeschlimannii</i> | <i>Hyalomma marginatum</i> spp. <i>marginatum</i> | onemocnění s typickými příznaky rickettsií |
| <i>Rickettsia africanae</i> | <i>Amblyomma tholloni</i> | - |
| <i>Rickettsia amblyommii</i> | <i>A. Americanum</i> | - |
| <i>Rickettsia antechini</i> | <i>Bothriocroton hydrosauri</i> | - |
| <i>Rickettsia argasii</i> | <i>Ixodes antechini</i> | - |
| <i>Rickettsia asiatica</i> | <i>Ixodes granulatus</i> | - |

Upraveno podle Parola et al., 2013



Tab. 4 Druhy rickettsií a onemocnění přenášených klíšťaty: 2. část

| Druh rickettsie | Druh klíštěte | Onemocnění |
|---|---|--|
| <i>Rickettsia australis</i> | <i>Haemaphysalis novaeguineae</i> | australská rickettsiální horečka |
| <i>Rickettsia bellii</i> | <i>Dermacentor</i> spp., <i>Haemaphysalis</i> spp., <i>Argas</i> spp., <i>Ornithodoros</i> spp. | - |
| <i>Rickettsia canadensis</i> | <i>Haemaphysalis leporispalustris</i> | - |
| <i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>conorii</i> | <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Haemaphysalis leachi</i> | středozevní skvrnitá horečka |
| <i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>indica</i> | <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | indický klíšťový tyfus |
| <i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>israelensis</i> | <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | izraelská skvrnitá horečka |
| <i>Rickettsia derrickii</i> | <i>Haemaphysalis humerosa</i> | - |
| <i>Rickettsia gravesii</i> | <i>Argas devae</i> | - |
| <i>Rickettsia guntherii</i> | <i>Bothriocroton hydrosauri</i> | - |
| <i>Rickettsia heilongjiangensis</i> | <i>Dermacentor</i> spp., <i>Haemaphysalis</i> spp., <i>Ixodes</i> spp. | japonská/orientální skvrnitá horečka |
| <i>Rickettsia helvetica</i> | <i>Ixodes ricinus</i> | horečnaté onemocnění |
| <i>Rickettsia honei</i> | <i>Ixodes holocyclus</i> | queenslandská klíšťová horečka |
| <i>Rickettsia honei</i> subsp. <i>marmionii</i> | <i>Haemaphysalis</i> spp. | australská rickettsiální horečka |
| <i>Rickettsia hoogstraali</i> | <i>Amblyomma triguttatum</i> | - |
| <i>Rickettsia japonica</i> | <i>Amblyomma</i> spp. | - |
| <i>Rickettsia massiliae</i> | <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | - |
| <i>Rickettsia monacensis</i> | <i>Ixodes ricinus</i> | onemocnění s typickými příznaky rickettsií |
| <i>Rickettsia montanensis</i> | <i>Dermacentor</i> spp., <i>Amblyomma</i> spp. | - |
| <i>Rickettsia monteiroi</i> | <i>Amblyomma incisum</i> | - |
| <i>Rickettsia parkeri</i> | <i>Amblyomma maculatum</i> | onemocnění s typickými příznaky rickettsií |
| <i>Rickettsia peacockii</i> | <i>Dermacentor andersoni</i> | - |
| <i>Rickettsia philipii</i> | <i>Dermacentor occidentalis</i> | - |
| <i>Rickettsia raoulti</i> | <i>Rhipicephalus</i> spp., <i>Dermacentor</i> spp. | TIBOLA/DEBONEL |

ca., *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia honei*, *Rickettsia japonica*.

● Zástupci skupiny *Rickettsia massiliae* group: *Rickettsia massiliae*, *Rickettsia massiliae* Bar29, *Rickettsia rhipicephali*, *Rickettsia aeschlimannii*, *Rickettsia montanensis*.

● Zástupci skupiny *Rickettsia helvetica*: *Rickettsia helvetica*.

● Zástupci skupiny *Rickettsia akari*: *Rickettsia australis*.

● Zástupci „ancestral group“: *Rickettsia canadensis*, *Rickettsia bellii*, AB bakterium.

V Evropě je prokázán výskyt řady rickettsií (např. *R. helvetica*, *R. slovana*), jenž jsou spojovány s různými onemocněními označovanými např. TIBOLA (nebo též DEBONEL – Dermacentor-borne-necrosis-erythema lymphadenopathy) – viz údaje v tabulkách níže.

Komplikovanost ve vývoji taxonomie původců, vektorů i asociovaných onemocnění uvádějí souhrnné Tab. 3, 4, 5

rickettsií a nemocí přenášených klíšťaty z práce Tomčové z roku 2016.

PRŮBĚH

Epidemická skvrnitá horečka

Viz klinický obraz výše.

Endemická forma skvrnité horečky

Průběh tohoto typu onemocnění je mírnější než u předchozí formy.

Humánní monocytární ehrlichioza (HME)

Viz klinický obraz výše.

Humánní granulocytární anaplazmóza (HGA)

Viz klinický obraz výše.

VYŠETŘENÍ

EPIDEMICKÁ SKVRNITÁ HOREČKA

V diagnostice lze užít řadu laboratorních metod prokazujících protilátkovou aktivitu objevující se během rekonvalescence.

Aglutinační typy reakcí vykazují vysoký titer rickettsiových suspenzí. Aglutinace *Proteus vulgaris* bývala nejznámější diagnosticky průkaznou metodou. Šlo o tzv. Weilovu-Felixovu reakci. Je založena na principu, že bakterie *Proteus vulgaris* vykazují určité společné antigeny s rickettsiemi a pacienti s rickettsiovou infekcí tvoří protilátky aglutinující jednotlivé kmeny *Proteus vulgaris*. Kmeny *Proteus vulgaris* jsou označeny číslicemi. Významným takovýmto kmenem je *Proteus* OX 19 (i u endemického typu skvrnité horečky). V dnešní době nejsou ale tyto testy považovány za spolehlivé a specifické. V diagnostice se užívají metody Westernblott, ELISA sety a polymerázová řetězová reakce (PCR). Referenční centrum pro Českou republiku je ve Virologickém ústavu BM Slovenské Akademie věd (diagnostika biomarkerů rickettsií, imunoprotoemické metody, molekulární biologie; Ing. Ludovít Škultéty, DrSc., viruludo@savba.sk, tel.: 0042125930218).



Tab. 5 Druhy rickettsií a onemocnění přenášených klíšťaty: 3. část

| Druh rickettsie | Druh klíštěte | Onemocnění |
|--|--|---|
| <i>Rickettsia rhipicephali</i> | <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | - |
| <i>Rickettsia rickettsii</i> | <i>Dermacentor</i> spp., <i>Amblyomma</i> spp., <i>Rhipicephalus</i> Spp. | skvrnitá horečka Skalistých hor |
| <i>Rickettsia sauri</i> | <i>Ixodes tasmani</i> | - |
| <i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>caspia</i> | <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | astrachaňská horečka |
| <i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>mongolitimonae</i> | <i>Hyalomma asiaticum</i> | „lymfadenitida spojená s rickettsiózou“ |
| <i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>sibirica</i> | <i>Dermacentor silvarum</i> , <i>Haemaphysalis</i> spp. | „Far-Eastern spotted fever“ |
| <i>Rickettsia slovaca</i> | <i>Dermacentor marginatus</i> | TIBOLA/DEBONEL |
| <i>Rickettsia</i> spp. IXLII | <i>Ixodes lividus</i> | - |
| <i>Rickettsia</i> spp. klon KVH-O2-3H7 | <i>Ixodes ricinus</i> | - |
| <i>Rickettsia</i> spp. kmen Atlantic rainforest/kmen Bahia | <i>Amblyomma ovale</i> | horečnaté onemocnění |
| <i>Rickettsia</i> spp. kmen COOPERI | <i>Amblyomma</i> spp. | - |
| <i>Rickettsia</i> spp. kmen Davousti | <i>Ixodes muniensis</i> | - |
| <i>Rickettsia</i> spp. kmen G021 a G022 | <i>Ixodes pacificus</i> | - |
| <i>Rickettsia</i> spp. kmen IG-1 | <i>Haemaphysalis</i> spp. | - |
| <i>Rickettsia</i> spp. kmen NOD | <i>Amblyomma</i> spp. | - |
| <i>Rickettsia</i> spp. kmen Pampulha | <i>Amblyomma dubinatum</i> | - |
| <i>Rickettsia</i> spp. kmen Parumapertus | <i>Dermacentor parumapertus</i> | - |
| <i>Rickettsia</i> spp. kmen Uilenbergi | <i>Ixodes</i> spp., <i>Amblyomma</i> Spp. | - |
| <i>Rickettsia tamurae</i> | <i>Ixodes</i> spp. | - |
| <i>Rickettsia tasmanensis</i> | <i>Ixodes</i> spp. | horečka ostrova Flinders |

ENDEMICKÁ SKVRNITÁ HOREČKA
Laboratorní vyšetření jsou obdobná předchozímu onemocnění.

HUMÁNNÍ MONOCYTÁRNÍ EHRLICHIOZA (HME)

Řada nemocných diagnostikovaných jako skvrnitá horečka Skalistých hor (RMSF) trpí ve skutečnosti ehrlichiózou. Diagnostika ehrlichiozy je obtížná, neboť onemocnění se projevuje jako nediferencovaný febrilní stav podobný RMSF s minimem či žádnými dalšími nálezy při fyzikálním vyšetření. Distribuce lézí bývá stejná jako u RMSF. RMSF je ale charakteristická bilaterálním periorbitálním edémem, edémem dorza rukou a nohou a sufuzemi spojivek. Makulopapulózní a petechiální výsev, obvyklý u RMSF v oblasti zápěstí a kotníků, většinou u ehrlichiozy chybí. Laboratorní nálezy asociované s ehrlichiózou i RMFS jsou obdobné – trombocytopenie, relativní lymfopenie, zvýšené hladiny sérových transamináz, atypické lymfocyty. U ehrlichiozy je nicméně častější přítomnost neutropenie. U většiny pacientů s ehrlichiózou zjišťujeme horečku a závažné bolesti

hlavy. Rigidita šíje, obvyklá u aseptických a bakteriálních meningitid, zde chybí. Profil tekutiny mozkomíšního moku je normální na rozdíl od virových či bakteriálních meningitid.

U nemocných s horečkou a závažnými bolestmi hlavy se doporučuje provedení lumbální punkce k vyloučení meningitidy. Diagnosticky přínosný je průkaz morulae v cytoplasmě neutrofilu nemocných s HGA a v monocytech u pacientů s HME. Nicméně u nemocných s HME jsou morulae prokazatelné u většiny pacientů. Prokazují se mikroskopickým vyšetřením krevního nátěru zkušeným mikrobiologem v prvním týdnu onemocnění při barvení eozin-azur (Wright-Giemsa barvení). Negativní výsledek nevylučuje možnosti onemocnění. Diagnostika obou jednotek spočívá v průkazu signifikantně zvýšených titrů IgG *Ehrlichia* protilátek nepřímou imunofluorescencí nebo sérokonverze (minimální titr 1 : 80) nebo průkazem čtyř a vícenásobného zvýšení titrů těchto protilátek mezi akutní fází a fází zotavení. Příčinné organismy je velmi nesnadné kultivovat. Kultivace je v rutinním pro-

vozu prakticky nepoužitelná, je pracná a málo citlivá. Detekce příčinného agens je také možná za užití PCR eseje. V České republice je možné vyšetření na ehrlichiozy a anaplazmózy v NRL pro diagnostiku lymeské boreliózy (IFA Anaplasma nepřímou imunofluorescencí jako akreditovaná metoda [srážlivá krev, sérum] a PCR Anaplasma jako neakreditovaná metoda; RNDr. Kateřina Kybicová, Ph.D., tel.: 267082571).

V krevním obraze se může vyskytnout neutropenie, relativní lymfopenie nebo trombocytopenie. Anémie nebývá zjišťována. Sedimentace bývá ovlivněna minimálně. Během prvního týdne onemocnění se objevují zvýšené hodnoty CRP, které se normalizují na konci druhého týdne. Jaterní testy bývají mírně elevovány a jsou zjišťovány až u 86 % pacientů. Asi u 40 % pacientů je zjišťována hyponatremie (< 130 mEq/l).

HUMÁNNÍ GRANULOCYTÁRNÍ ANAPLAZMÓZA (HGA)

I tato klinická jednotka je ve své prezentaci téměř identická k předchozí formě,



proto i nálezy a vyšetření budou stejného charakteru.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Epidemická skvrnitá horečka

Jiné rickettsiózy uvedené v Tab. 1.

Endemická skvrnitá horečka

Jiné rickettsiózy uvedené v Tab. 1.

Humánní monocytární ehrlichioza (HME)

Humánní granulocytární anaplazmóza (HGA)

V diferenciální diagnostice **obou jednotek** bychom měli pomýšlet na následující možnosti:

- babesióza (onemocnění obdobné malarii, původcem je erytrocytární protozoální agens přenášené klíštětem),
- RMSF – skvrnitá horečka Skalistých hor (Rocky Mountain Spotted Fever),
- tyfoidní horečka.

TERAPIE

EPIDEMICKÁ SKVRNITÁ HOREČKA

V terapii jsou indikována antibiotika typu tetracyklinů nebo chloramfenikolu v denních dávkách až do 3 g. Včasné nasazení vyústí ve velmi dobrou účinnost. Podávají se až do ukončení horeček. Jsou-li indikovány více než šest dní od počátku onemocnění, dochází k rozvoji imunity jako u neléčených infekcí a nevznikají recidivy. Při včasné podání antibiotik nedochází k dostatečné stimulaci imunitní odezvy a mohou se objevit recidivy. Prevence recidiv může spočívat v nasazení nové antibiotické terapie šest dnů po první léčbě.

ENDEMICKÁ SKVRNITÁ HOREČKA

Indikovaná terapie odpovídá výše uvedeným údajům pro epidemickou formu.

HUMÁNNÍ MONOCYTÁRNÍ EHRlichioza (HME)

HUMÁNNÍ GRANULOCYTÁRNÍ ANAPLASMÓZA (HGA)

Středně závažné a závažné průběhy onemocnění u obou jednotek vyžadují hospitalizaci a včasnou léčbu. Aplikace antibiotik by měla začít co nejdříve. Doporučuje se i podání antipyretik. Lékem volby u obou onemocnění jsou antibiotika doxycyklinového typu. Tetracykliny nejsou podávány dětem mladším osmi let. Alternativně se uvádí podání chloramfenikolu, nicméně pro nedostupnost tohoto antibiotika v řadě zemí a při závažném průběhu těchto infekcí je doxycyklin při posouzení rizika indikován i u dětí. Anaplazmózy neohrožující život byly léčeny i za podání rifampicinu v případech, kdy byl doxycyklin kontraindikován (alergie, gravidita).

PROFYLAXE A PREVENCE

Profylaxe endemické skvrnitá horečky i dalších rickettsióz spočívá v zábraně přenosu přerušením infekčního řetězce. Jde tedy o kroky vedoucí k odvrácení u epidemické skvrnitá horečky, likvidace potkanů u endemické skvrnitá horečky, sanace vegetace v okolí semenišť potkanů a roztočů, aplikace repelentů u horečky Skalnatých hor, pasterizace mléka u Q horečky. Aktivní imunizaci lze dosáhnout i vakcinací (formalinizované antigeny). Na trhu je k dispozici vakcína proti epidemické formě skvrnitá horečky a horečce Skalistých hor.

V zábraně a prevenci ehrlichiozy se doporučuje:

- nošení světle zbarvených oděvů,
- ponožek přetažených přes konce nohavic,
- užití hmyzích repelentů,
- pravidelné kontroly přítomnosti klíšťat na kůži.

V případě zjištění klíšťat se doporučuje okamžité odstranění. Před transmisí onemocnění je nutná perioda sání v rozmezí

3–48 hodin. Exponované okrsky kůže mají být ošetřeny repelenty s obsahem N-N-dietyl-meta-toluamidu (DEET) s vynecháním obličejů a rukou. Po odstranění klíšťat provést dezinfekci kůže. Nedoporučuje se pálení klíšťat, namáčení do alkoholu, vazelíny či obdobných substancí. Též se nedoporučuje vytáčení klíšťat.

PROGNÓZA

Při včasné nasazení léčby je prognóza dobrá. V ostatních případech je pozorován vysoký stupeň komplikací a mortalita.

LEGISLATIVA

Onemocnění jsou povinně hlášena.

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

Literatura

BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLFF, HH. *Dermatologie und Venerologie*. 4. Auflage, Springer Verlag, 1996, ISBN 3-540-53542-X, 94-96.

PAROLA, P., PADDOCK, CD., RAOULT, D. *Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts*. Clin Microbiol Rev, 2005, 18, p. 719–756.

PAROLA, P., PADDOCK, CD., SOCOLOVSKI, C., et al. *Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach*. Clin Microbiol Rev, 2013, 26, p. 657–702.

PAROLA, P., RAOULT, D. *Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe*. Clin Microbiol Infect, 2001a, 7, p. 80–83.

PAROLA, P., RAOULT, D. *Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat*. Clin Infect Dis, 2001b, 2, p. 897–928.

CUNHA, BA., DOMACHOWSKA, J., KEIM, SM., et al. *Ehrlichiosis*. <http://emedicine.medscape.com/article/235839-overview>.

TOMČOVÁ, E. *Bakterie rodu Rickettsia přenášené klíšťaty, bakalářská práce*. Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, Brno, 2016.

¹Doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc., ²doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., ³prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.
e-mail: miloslav.salavec@fnhk.cz

¹Univerzita Karlova, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika nemocí kožních a pohlavních

²Univerzita obrany Brno, Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové, Katedra epidemiologie



Subkorneální pustulózní dermatóza (Sneddonova-Wilkinsonova nemoc)

Salavec M.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 1, s. 22–26

SOUHRN

Subkorneální pustulózní dermatóza je vzácně se vyskytujícím onemocněním s účastí neutrofilních leukocytů, charakterizovaná chronicky relapsujícími výsevy sterilních pustul v nejsvrchnější vrstvě pokožky. Většina případů je chronickým, benigním onemocněním.

KLÍČOVÁ SLOVA

pustulózní reakce • spongióza • kožní biopsie • dapson

SUMMARY

Salavec M. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease)

Subcorneal pustular dermatosis is a rare, chronic, relapsing pustular eruption characterized by subcorneal pustules that contain neutrophils on histopathology. It was first described by Sneddon and Wilkinson in 1956. It is more common in middle-age and older women but has been reported to occur also in children. Clinical findings are discrete, flaccid pustules or grouped vesicles that present predominantly on the flexor surfaces. In rare cases, unusual involvement of the face, palms, and soles has been described. The pathogenesis of this clinical entity is still controversial.

KEY WORDS

pustular eruption • spongiosis • Skin biopsy • dapsone

Kód nemoci podle MKN: L13.1

DEFINICE

Subkorneální pustulózní dermatóza (SPD) je vzácně se vyskytujícím onemocněním s účastí neutrofilních leukocytů, cha-

rakterizovaná chronicky relapsujícími výsevy sterilních pustul v nejsvrchnější, subkorneální vrstvě pokožky. Pustuly jsou obvykle uspořádány v anulárních nebo serpiginózních konfiguracích, lokalizované nejčastěji v oblasti flexur trupu a horních končetin či v intertriginózních oblastech. Onemocnění je charakterizováno klinickou prezentací, etiologie není známa a nozologické řazení je kontroverzní. Studie předpokládají, že některé případy SPD představují variantu pustulózní psoriázy. Tyto případy byly popsány vývojem z klinicky iniciálně typických SPD do obrazů typických pro pustulózní psoriázu. Většina případů SPD je chronickým, benigním onemocněním. U této jednotky jde primárně o minimalizaci morbidity, zlepšení kvality života a vyloučení asociovaných interních onemocnění.

HISTORIE

Onemocnění bylo poprvé popsáno Sneddonem a Wilkinsonem ve Spojeném království v roce 1956.

EPIDEMIOLOGIE

Onemocnění postihuje především ženy, a to ve věku nad 40 let. Odhady globální incidence a prevalence nejsou dostupné. I přes většinový výskyt v kavkazské populaci nejsou známy etnické či geografické predilekce. Relativně nízké počty případů u dětí bývají atypické, řada těchto případů byla později reklasifikována jako psoriáza.

ETIOPATOGENEZE

Etiologie není známa. Negativní výsledky imunofluorescenčních vyšetření u SPD naznačují, že nejde o onemocnění zprostředkované autoprotilátkami. Nicméně některé studie identifikovaly

podskupinu SPD klasifikovanou jako SPD IgA pemfigového subtypu. Prokázaly totiž depozita IgA protilátek namířených proti desmokolinu-1 a desmokolinu-2 a 3. Desmokoliny jsou zástupci rodiny strukturálních proteinů z rodiny kadherinů zodpovědných za adhezi buňky k buňce a liší se od desmokolinových proteinů. Poněvadž je desmokolin-1 lokalizován ve svrchních vrstvách epidermis, je výsledkem ztráty adhezivní funkce vývoj malého povrchového puchýře a pustuly. Jiní autoři ovšem spíše než za SPD považují tuto podskupinu za vzácnou variantu pemfigu. Akumulace neutrofilů v subkorneální vrstvě předpokládá přítomnost chemoatraktantů ve svrchní části epidermis. K těmto neutrofilním chemoatraktantům patří interleukiny IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, leukotrieny B4 a fragmenty komponentu C5a. V těchto povrchových vrstvách epidermis byl zjištěn i tumor-nekrotizující faktor alfa (TNF-alfa). Vyšší hladiny těchto substancí byly zjištěny v extraktech ze šupin nemocných s SPD ve srovnání s kontrolami a v případě TNF-alfa v tekutině puchýřů. U všech případů SPD konzistentně zjišťujeme negativní výsledky kulturačních vyšetření. Erupce jsou hodnoceny jako sterilní, i když někdy může dojít k sekundární infekci *Staphylococcus aureus* nebo streptokokovými species. Navzdory tomu byly diskutovány otázky možných infekčních spouštěcích faktorů v organismu postižených, které by vysvětlovaly vznik pustulózních reakcí v subkorneální vrstvě. Není tedy dosud znám stimul vedoucí k aktivitě těchto chemoatraktantů. SPD se mnohdy vyskytuje jako chronický benigní proces bez dalšího identifikovaného interního onemocnění. Byly pozorovány i asociace se skupinou neutrofilních dermatóz, např. pyoderma gangraenosum, a s asociovanými interními onemocněními, protože u některých pacientů byly



zjištěny paraproteinémie (predominantně IgA monoklonální gamapatie), myelom, kožní manifestace hyperviskozity nebo vzácný lymfom či solidní tumor. Gamapatie mohou hrát roli v patogenezi, zvláště při asociaci mezi IgA a neutrofilními reakcemi. Nicméně nebyly zjištěny přesné mechanismy, protože imunofluorescenční studie vykázaly negativitu u většiny pacientů s SPD. Navíc ne všichni pacienti s tímto onemocněním vykazují gamapatie.

KLINICKÝ OBRAZ

Subkorneální pustulózní dermatóza je onemocnění, které přichází izolovaně a postihuje kůži u většiny případů. Může být ale i asociováno s jinými kožními nebo systémovými projevy, např. s Raynaudovým fenoménem, Sjögrenovým syndromem, se systémovým lupus erythematoses, neutrofilními dermatózami (pyoderma gangraenosum, Sweetův syndrom), kokcidiomykózou (*Coccidioides immitis*). Z interních onemocnění byly dokumentovány spojitosti s ulcerózní kolitidou, Crohnovou chorobou, hypertyreózou, hypothyreózou, revmatoidní artritidou, akutní polyartritidou, SAPHO syndromem a aseptickými abscesy sleziny, stejně jako s řadou hematologických jednotek typu polycythaemia rubra vera a paraproteinémie (převážně IgA, ať již typu kappa či lambda lehkých řetězců, velmi zřídka i u IgM a IgG gamapatií), kryoglobulinémie a dokonce byl i zaznamenán výskyt u maligních onemocnění typu myomu, APUDoma (tumor odvozený od buněk vychytávajících prekurzory aminu a zajišťujících dekarboxylaci) a velmi vzácně i u lymfomu a solidních tumorů, např. thymomu.

SPD je typicky relapsujícím onemocněním s erupcemi výsevu superficiálních pustul predominantně na trupu a na proximálních končetinách s predilekcí ve flexurálních a intertriginózních oblastech (axily, třísla, krk, krajina pod prsy). Obličej, palmoplantární okrsky kůže a sliznice bývají projevů ušetřeny. Pustuly vznikají v průběhu hodin na lehce erytematózní kůži. Jsou všeobecně pouze několik milimetrů v průměru velké, i když se mohou objevit i větší plihé puchýře jevíci sterilní hnis ve spodní části. Tyto puchýřky jsou nazývány half-half (půl na půl). Pustuly se shlukují a splývají za tvorby anulárních, circinárních nebo serpiginózních konfigurací, praskají za vzniku superficiální krusty. Mohou se odhojit za zanechání jemné hyperpigmentace.

Erupce jsou často asymptomatické, pouze někteří jedinci uvádí pruritus nebo pocity podráždění v postižených oblastech kůže. Systémové symptomy nejsou přítomny. Průběh SPD je všeobecně chronický, nebo rekurentní. Může dojít ke zmírnění klinických výsevů až k remisím, ale onemocnění může přetrvávat i roky.

V anamnéze se dotazujeme na osobní a rodinnou historii psoriázy, neboť odlišení SPD od pustulózní psoriázy bývá obtížné. Zaměříme se i na příjem léků v nedávné minulosti díky zařazení akutní generalizované exantemické pustulózy do diferenciální diagnózy.

HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

SPD je charakteristické přítomností subkorneálních puchýřků nebo pustul tvořených především neutrofilů, příležitostně i eozinofily. Tyto nálezy nejsou specifické pro SPD. Obdobný histologický obraz můžeme zjistit i u impetiga, pustulózní psoriázy, akutní generalizované exantemické pustulózy, u pemphigus foliaceus a u některých dermatofytóz. U SPD vykazuje epidermis obvykle minimální známky spongiózy ve srovnání s pustulózní psoriázou. V dermis je zjišťován perivaskulární infiltrát složený z neutrofilů, příležitostně monocytů a eozinofilů. Může být přítomna i akantolýza. V histologickém obraze ovšem nepromínuje. Je typicky sekundární změnou u tkáňových vzorků ze starších lézí.

Vyšetření přímou i nepřímou imunofluorescencí bývají typicky negativní. Nicméně někteří autoři doporučili opakovat tato vyšetření k event. vyšetření intercelulárních IgA depozit, která mohou identifikovat podskupinu SPD typu IgA pemfigu. Autoantigenem v této podskupině je desmoglein-1.

KLASIFIKACE A VARIANTY

Někteří autoři člení subkorneální pustulózní dermatózu do dvou subtypů. Subtyp označovaný jako subkorneální pustulózní dermatóza Sneddonova-Wilkinsonova subtypu nebývá zprostředkován auto-protilátkovou aktivitou. Některé studie identifikovaly další skupinu již výše zmíněného subtypu IgA pemfigu. Tito pacienti vykazují pozitivní nálezy v imunofluorescenčním vyšetření a prokazují desmoglein-1. Jiní autoři se ovšem domnívají, že tato podskupina pacientů je spíše řádkou variantou ze skupiny pemfigu než jednotkou zařaditelnou k subkorneální pustulózní dermatóze (viz dále i diferenciální diagnostika).

PRŮBĚH

Onemocnění je typické jako relapsující erupce pustul. Pustuly vznikají během hodin na normální nebo mírně erytemové kůži. Průběh SPD je tedy rekurentní nebo chronický. Onemocnění může ustoupit do dlouhodobé remise či přetrvávat roky. Neléčení pacienti vykazují ataky výsevů od dnů do několika týdnů. Žádoucí je i dlouhodobé sledování nemocných se stanovením výsledků sérové elektroforézy bílkovin a imuno elektroforézy v profylaxi vývoje paraproteinémie nebo mnohočetného myelomu.

VYŠETŘENÍ

Fyzikální vyšetření – při podezření na SPD musí být vyšetřena kůže a musí odpovídat výše uvedeným faktům (postižení sliznic, nehtových plotének a kloubů). Toto vyšetření by mělo též určit klinické příznaky podezření na asociovaná systémová onemocnění.

Sérologické testy, které by potvrdily diagnózu SPD, nejsou k dispozici. Bakteriální kultivace z kůže dovolí odlišení od infekčních jednotek, např. od impetiga.

Laboratorní vyšetření bývá užitečné při průkazu s SPD asociovaných onemocnění. K rutinním testům patří krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem (průkaz polycytémie, neutropenie nebo lymfopenie u revmatologických jednotek asociovaných s SPD), ELFO bílkovin séra v diagnostice monoklonálních gamapatií (většinou průkaz IgA paraproteinu, oba řetězce kappa a lambda, ELFO opakovat – vývoj paraproteinémie roky po SPD – viz již výše) a konečně řada dalších metod prokazujících onemocnění typu SLE, RA a kryoglobulinémie.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika SPD zahrnuje onemocnění projevující se rozsáhlým výsevem pustul nebo anulárních, circinárních nebo serpiginózních plak. Lze k nim řadit následující onemocnění.

● **Generalizovaná pustulózní psoriáza**
Vzácnější forma psoriázy charakterizovaná akutním až subakutním vývojem šířících se pustulózních lézí, v akutní formě jsou pustuly doprovázeny extenzivním erytémem a systémovými příznaky (horečka, nevolnost). Anulární forma tohoto onemocnění se manifestuje anulárními či figurátními plakami s pustulami, jde o subakutní formu změn. Generalizovaná pustulózní psoriáza by měla být zvážena u pacientů s pozitivní



rodinnou anamnézou lupénky nebo při postižení nehtů a kloubů psoriatického charakteru. Vyskytnout se může i jako onemocnění v graviditě (impetigo herpetiformis). Histologicky je obdobná SPD (přítomnost subkorneálních pustul), epidermální spongióza je ale více konzistentní s diagnózou generalizované pustulózní psoriázy.

● Akutní generalizovaná exantemická pustulóza (AGEP)

Akutní generalizovaná exantemická pustulóza je doprovázena horečkou a periferní leukocytózou. Z laboratorních nálezů nalézáme i eozinofilii, atypické lymfocyty a zvýšené hodnoty jaterních testů klinicky spolu s edémem v oblasti obličeje. K rozlišení AGEP a SPD je nutné pečlivě provést anamnézu lékovou.

● Impetigo

Bakteriální infekce působená streptokoky a stafylokoky. Klinicky charakteristická lokalizovanými či šířícími se erupcemi pustul s rychlou změnou v adhezující zlatavé krusty (nebulózní impetigo) nebo ploché puchýře s čirou tekutinou (bulózní impetigo). Bakteriální kultivace nebo biopsie tkání mohou určit příčinné agens.

● Dermatofytóza

Tinea corporis a tinea cruris jsou nejčastějšími jednotkami, jeví se jako šupící erytematózní ložiska nebo plaky na kůži s anulárním či serpiginózním ohraničením. Příležitostně nacházíme i pustuly. Lze provést mykologickou kultivaci (KOCH preparát) a kožní biopsii s barvením na průkaz plísňových původců.

● Eozinofilní pustulózní folikulitida

Vzácné onemocnění projevující se chronickými recidivujícími výsevy sterilních pustul v seboroické lokalizaci (obličej a horní část trupu). Na rozdíl od SPD jeví pustuly v histologickém vyšetření. Infiltráty jsou predominantně složeny z eozinofilů. Leukocytóza nebo eozinofilie mohou být též přítomny. Některé případy onemocnění bývají spojovány s HIV infekcí.

● Dermatitida herpetiformis

Vyznačuje se rychlým vývojem papulopustul a puchýřů. Postižení kůže je na rozdíl od SPD zřetelně pruriginózní. Vykazuje též predilekčně lokalizaci v krajně extenzorů. Na rozdíl od DH histopatologické vyšetření vykáže shluky neutrofilů a formaci puchýře v oblasti dermálních papil, nikoliv v oblasti subkorneálně jako u SPD.

● Nekrolytický migratorní erytém

Je kožní manifestací glukagonomového deficitu. Není charakterizován přítomností pustul jako SPD. Spíše je prezentován nespecifickou dermatitidou s přítomností erytematózních ložisek, puchýřů a erozí. Predilekčním místem bývají místa tlaku a frikce (hýždě, třísla, spodní část břicha a dolní končetiny), stejně jako slizniční okrsky (dutina ústní, rty, oblast genitální). U SPD nedochází k postižení sliznic. U nekrolytického migratorního erytému se objevují asociované symptomy, jako např. nevysvětlitelná ztráta hmotnosti, diabetes, průjem a stomatitida. Edém a nekrobióza svrchní epidermis vyvolávají podezření na nekrolytický migratorní erytém.

● Pemphigus foliaceus

Je charakterizován povrchovými puchýři s rychlou změnou do šupících se, krustami povleklých erozí. Postižena je kůže v oblasti kštice, obličeje a trupu. Puchýře u pemphigus foliaceus jsou větší a neutrofilní predominance není charakteristická. U pemfigu dominuje akantolytický proces, který nebývá u SPD často prominentně vyjádřen. K definitivnímu průkazu slouží také imunofluorescenční vyšetření.

● IgA pemfigus

Ačkoliv může být tento typ pemfigu zahrnut do diferenciativní diagnózy SPD, přispěla přítomnost překrývajících se charakteristik v klinickém i histologickém hodnocení SPD i IgA pemfigu k nejistotám o klasifikaci obou klinických jednotek. Oba typy onemocnění vykazují erupce pustul v anulárním nebo circinárním uspořádání s převahou postižení trupu a horních končetin a predominantně neutrofilními subkorneálně lokalizovanými puchýři či pustulami. Zůstává do jisté míry kontroverzní, zda mají být nemocní, u nichž jsou klinické a histologické charakteristiky SPD spojeny s detekcí protilátek proti desmokolínům, označeni jako specifický subtyp SPD anebo SPD-like subtyp IgA pemfigu.

DIAGNOSTIKA

Diagnóza SPD je založena na identifikaci konzistentních klinických a histologických nálezů při vyloučení jiných klinických jednotek. Diagnózu SPD podporují významně následující nálezy:

● Výsev superficiálních kožních pustul v anulárním, circinárním či serpiginózním uspořádání s predilekcí na trupu a horních končetinách, zejména pak ve flexurálních a intertriginózních oblastech.

● Absence lékové expozice podezřelé z vývoje akutní generalizované exantemické pustulózy.

● Negativní osobní nebo rodinná anamnéza psoriázy.

● Absence postižení sliznic.

● Nepřítomnost změn nehtových plotének a kloubních změn asociovaných s psoriázou nebo s psoriatickou artritidou.

● Průkaz subkorneálně lokalizovaných pustul histologicky při chybění průkazu infekce nebo jiných histologicky definovaných změn suspektních z jiných diagnóz (spongióza, akantolýza).

● Střední věk postižených a ženské pohlaví zesilují podezření na pravděpodobnost diagnózy SPD (nicméně SPD se pochopitelně může prokázat i u dalších jedinců). Kožní biopsie (viz některé údaje již výše) – je pro confirmaci důležitým vyšetřením a mělo by být, pokud možno, provedeno vždy. Ideálně odebíráme vzorek relativně čerstvé, intaktní léze. Průbojníková biopsie 4 mm bývá dostatečná. Klíčovým nálezem je průkaz subkorneální neutrofilní vezikuly či pustuly. Chybění či minimální známky epidermální spongiózy u SPD slouží k jejímu odlišení od pustulózní psoriázy. Stejně tak absence paloru, edému či nekrotických změn a psoriáziformního typu hyperplazie odlišují SPD od nekrolytického migratorního erytému. Vhodné je i barvení preparátu na plísně (PAS) k vyloučení mykotických afekcí. Vyšetření přímou imunofluorescencí odliší protilátkami zprostředkovaný subtyp SPD nebo onemocnění skupiny pemfigu (IgA pemphigus, pemphigus foliaceus) a dermatitida herpetiformis. U relapsujících onemocnění by mělo být vyšetření DIF opakováno (latence vývoje positivity až roky trvající po iniciální diagnóze SPD).

Diagnostika asociovaných onemocnění – u všech nemocných s SPD bývá popisována zvýšená incidence asociovaných onemocnění. Revize orgánových systémů je vhodná k identifikaci extrakutánních asociací. Ptáme se na symptomy spojované s revmatickými, hematologickými a zánětlivými střevními nemocemi: artralgie, Raynaudův fenomén, xeroftalmie a xerostomie (Sjögrenův syndrom), livedoidní léze na končetinách, modravé zbarvení prstů a palců na dolních končetinách (krevní hyperviskozita). Důkladné fyzikální vyšetření může samo o sobě zjistit asociované onemocnění.

TERAPIE

Lékem volby pro SPD zůstává dapson v systémovém perorálním podání. U nemocných s intolancí nebo se špatnou odpovědí na dapson lze zvolit fototerapii a další intervence. Vzhledem k povaze onemocnění, které neohrožuje život, je důležité posouzení indexu riziko/pro-



spěch. U některých případů SPD vede léčba asociovaných onemocnění ke zlepšení kožního nálezu. Neexistuje terapie, která by onemocnění definitivně vyléčila.

Efekt účinnosti dapsonu u SPD nebyl hodnocen žádnou randomizovanou studií. Užití dapsonu je založeno na klinické zkušenosti. Doporučované dávky se pohybují od 50–200 mg/den. Vedlejšími účinkem mohou být hemolýza, hemolytická anémie a methemoglobinémie (závislost na dávce). U nemocných s deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy (G6PD) může být hemolýza obzvlášť závažná. Proto je doporučeno vyšetření deficitu G6PD před zahájením terapie dapsonem. Doporučuje se zahájit léčbu relativně nízkými dávkami od 25–50 mg/den a postupně terapeutickou dávku zvyšovat, např. o 25 mg na týden za pečlivého laboratorního monitoringu. Vždy se snažíme o užití co nejnižší dávky, schopné kontrolovat rozsah výsevů. K odhojení kožních změn dochází během týdnů. K udržení remise je ovšem zapotřebí dlouhodobé léčby.

Vedlejší hematologické účinky zahrnují také agranulocytózu a aplastickou anémii. Z dalších relativně častých vedlejších účinků jmenujme toxickou hepatitidu, nauzeu, bolesti hlavy a kožní výsevy. Nespavost, psychózy, sensorické nebo motorické periferní neuropatie a reakce přecitlivělosti jsou dalšími vedlejšími efekty. Při indikaci dapsonu by měl být periodicky kontrolován krevní obraz, rovněž tak jaterní funkce a event. systémové změny. Terapie druhé linie je nasazována pacientům, u nichž se neprokázala dobrá odpověď na prvoliniovou terapii nebo v případech kontraindikací dapsonu. Nicméně data o těchto způsobech terapií jsou omezená na kazuistiku a články zabývající se optimalizací léčebných režimů. UVA či PUVA terapie, stejně jako UVB s úzkým emitovaným spektrem i spektrem širokopásmým a re-PUVA či dapson kombinovaný s PUVA fototerapií byly publikovány v jednotlivých kazuistikách. Fototerapie byla indikována 2–3krát týdně s klesající frekvencí po dosažení remise. Potenciální nežádoucí účinky zahrnují erytém, puchýře, zvýšené riziko vývoje kožních malignit a změny typu „skin aging“. Systémové kortikoidy mohou do určité míry zajistit kontrolu SPD u nemocných s refraktorním onemocněním. Prednison podávaný v dávce 0,5–1 mg/kg/den do uspokojivého léčebného efektu s následným snížením dávky na nejnižší schopnou udržet léčebnou odpověď. V případě

závažných vedlejších účinků kortikoidní terapie nelze tuto formu léčby doporučit. Existují i přístupy, které byly publikovány velmi sporadicky. Lokální aplikace kortikoidů může vést k redukci kožních symptomů. Mohla by být optimální u nemocných s limitovaným postižením kůže nebo jako doplněk systémové terapie. Doporučovala se aplikace potentního kortikoidu lokálně na postižená místa 2krát denně a užití steroidů o nízké potenci na oblasti obličeje a intertriginózní. Také lokálně aplikovaný takalcitol i dapson vykázaly určitý efekt jako doplňková terapie SPD.

Konečně existují i některé kazuistiky, které uvádějí, že u pacientů, u kterých nelze nasadit první či druhou doporučovanou linii terapií, můžeme využít jiné imunosupresivní způsoby léčby, např. acitretin, kolchicin, cyklosporin, mykofenolát mofetil, ale i biologika (infliximab, etanercept nebo adalimumab – v roce 2013 ale publikována práce o výsevu SPD palmoplantárně po užití adalimumabu v terapii revmatoidní artritidy).

Profylaxe, prevence: nejsou možné.

PROGNÓZA

SPD je poměrně vzácné onemocnění, proto tzv. „follow-up“ data o léčených pacientech jsou omezená. Nicméně SPD se jeví jako onemocnění cyklické, relapsující. Neléčení pacienti vykazují ataky trvající dny až několik týdnů a mohou zaznamenat recidivy po mnoha letech. Zatímco dlouhodobá nebo trvalá remise je sice možná, nelze ji ale definitivně očekávat či předvídat. Terapeutické přístupy vedoucí k definitivnímu odhojení nejsou dostupné.

Navzdory faktu, že SPD vykazuje známky přímého poškození kůže (pruritus, sekundární infekce, hyperpigmentace), není pacientův celkový zdravotní stav významně kompromitován. U nemocných s asociovanými systémovými nemocemi může ovšem dojít ke zhoršení parametru morbidity a mortality.

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

Literatura

BAUWENS, M., DE CONINCK, A., ROSEEUW, D. Subcorneal pustular dermatosis treated with PUVA therapy. A case report and review of the literature. *Dermatology*, 1999, 198, p. 203–205.

GROYSMAN, V., SAMI, N., VINSON, RP., et al. Subcorneal Pustular Dermatitis Overview of Subcorneal Pustular Dermatitis. <http://emedicine.medscape.com/article/1124252-overview>.

HOWELL, SM., BESSINGER, GT., ALTMAN, CE., et al. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53, p. 541–543. <http://www.dermnetnz.org/scaly/subcorneal-pustulosis.html>

IYENGAR, S., CHAMBERS, CJ., CHANG, S., et al. Subcorneal pustular dermatosis associated with *Coccidioides immitis*. *Dermatol Online J*, 2015, Aug 15, 21 (8):[Medline].

KARADOGAN, SK., AYDOGAN, K., BASKAN, EB., et al. A case of subcorneal pustular dermatosis treated successfully with a combination of cyclosporin and prednisolone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, 21, p. 536–537.

KAWAGUCHI, M., MITSUHASHI, Y., KONDO, S. A case of subcorneal pustular dermatosis treated with tacalcitol (1alpha, 24-dihydroxyvitamin D3). *J Dermatol*, 2000, 27, p. 669–672.

KOUROSH, AS., CALLEN, J., ABENA, AO. Subcorneal pustular dermatosis. <http://www.up-todate.com/contents/subcorneal-pustular-dermatosis?topicKey=DERM%2F99482&elapsedTimeMs=4&view=print&displayedView=full>.

MARLIERE, V., BEYLOT-BARRY, M., BEYLOT, C., et al. Successful treatment of subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-wilkinson disease) by acitretin: report of a case. *Dermatology*, 1999, 199, p. 153–155.

ONO, S., OTSUKA, A., MIYACHI, Y., et al. Subcorneal Pustular Dermatitis Exhibiting a High Serum TARC/CCL17 Level. *Case Rep Dermatol*, 2013, 5, p. 38–42.

ORTON, DI., GEORGE, SA. Subcorneal pustular dermatosis responsive to narrowband (TL-01) UVB phototherapy. *Br J Dermatol*, 1997, 137, p. 149–150.

SAUDER, MB., GLASSMAN, SJ. Palmoplantar subcorneal pustular dermatosis following adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. *Int J Dermatol*, 2013, 52, p. 624–628.

SNEDDON, IB., WILKINSON, DS. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol*, 1956, 68, p. 385–394.

SNEDDON, IB., WILKINSON, DS. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol*, 1979, 100, p. 61–68.

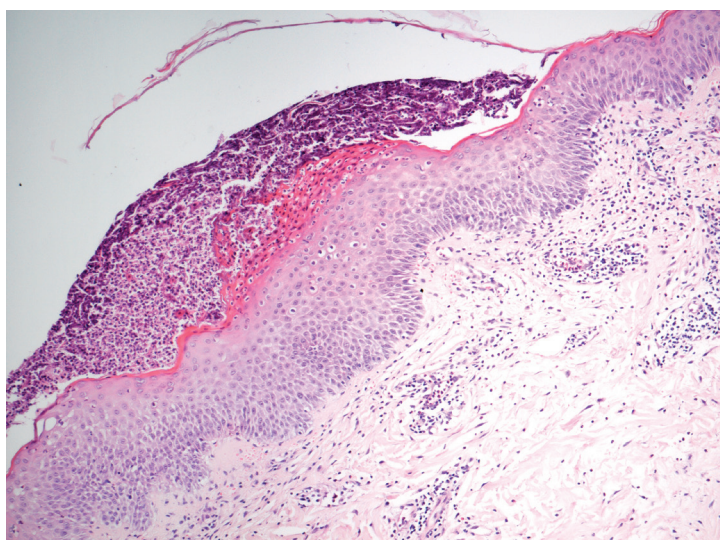
TAJIRI, K., NAKAJIMA, T., KAWAI, K., et al. Sneddon-Wilkinson disease induced by sorafenib in a patient with advanced hepatocellular carcinoma. *Intern Med*, 2015, 54, p. 597–600. [Medline].



Výsev drobných pustulek na erytémovém podkladu, límcovitá šupina v okraji léze



Drobné vezikulopustuly na erytémovém podkladu



Subkorneální puchýřky, pustulky z neutrofilů i eozinofilů, v dermis perivaskulární infiltráty neutrofilů, monocytů a eozinofilů, mírná spongióza



Sneddon Ian B.,
British Association of
Dermatologists



Wilkinson Darrel S.,
British Association of
Dermatologists

Doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

e-mail: miloslav.salavec@fnhk.cz

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika nemocí kožních a pohlavních



Kožní projevy endokrinních onemocnění

Júzlová K.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 1, s. 27–31

SOUHRN

Endokrinní nemoci mohou ovlivnit funkci i morfologii kůže a manifestovat se tak kožními projevy. Znalost souvislosti kožních nemocí s nemocemi interními může přispět k včasnému odhalení a zahájení léčby interního onemocnění. Článek se věnuje kožním projevům diabetes mellitus, kožním změnám u poruch štítné žlázy, příštítných tělísek, u poruchy hypotalamo-hypofyzární osy a při nedostatku nebo nadbytku pohlavních hormonů.

KLÍČOVÁ SLOVA

diabetes mellitus • kožní choroby
• kožní infekce • štítná žláza •
příštítná tělíska

SUMMARY

Juzlova, K. Skin symptoms of endocrine diseases

Endocrine diseases can alter the function and morphology of the skin and thus lead to skin symptoms. The knowledge of the connections between skin diseases and internal diseases can contribute to early diagnosis and treatment of internal diseases. The article deals with skin symptoms of diabetes mellitus, skin changes characteristic for thyroid and parathyroid gland disorders and disorders with hypothalamus-hypophysis axis or in cases of excessively high or low sex hormone levels.

KEY WORDS

diabetes mellitus • skin diseases
• skin infections • thyroid gland •
parathyroid glands

Endokrinní nemoci mohou ovlivnit funkci i morfologii kůže a manifestovat se tak kožními projevy. Znalost souvislosti kožních nemocí s interními může přispět k včasnému odhalení a zahájení léčby interní choroby.

DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus (DM) patří mezi nejčastější endokrinní onemocnění, které postihuje asi 7,2 % populace ČR. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, která se vyznačují hyperglykemií a poruchami metabolismu sacharidů a lipidů. Manifestuje se mnohočetnými orgánovými komplikacemi. Kromě kůže postihuje také cévy, oči, ledviny a periferní nervy. V etiopatogenezi komplikací se uplatňují mikroangiopatie, makroangiopatie a neuropatie. Až 30 % pacientů s diabetem trpí kožními projevy. Kožní projevy se mohou projevit jako první příznak DM nebo se mohou objevit kdykoliv v průběhu nemoci. U diabetu II. typu se častěji vyskytují kožní infekce, kdežto DM I. typu se častěji projevuje autoimunitními kožními chorobami.

KOŽNÍ CHOROBY ASOCIOVANÉ S DIABETES MELLITUS

Bullae diabetorum

Jedná se o onemocnění charakterizované náhlým spontánním vznikem jedné nebo více bul nejčastěji na prstech, nártu nebo na bérce, které se vyskytuje asi u 0,5 % jedinců s DM 1. typu, častěji u mužů. Vzniká především u nemocných s dlouhodobě špatně kompenzovaným diabetem. V etiopatogenezi je zvažována především neuropatie, při které dochází ke zpomalení vodivosti vzruchu nervovým vláknem. Poruchy taktilního, algického a tepelného vnímání diabetické kůže způsobují častou traumatizaci kožního povrchu vedoucí k tvorbě bul. Tendence k jejich vzniku je navíc podmíněna větší rigiditou kolagenu a keratinu při glykosylaci v rámci chronické hyperglykémie. Klinicky je nutné odlišit jiná bulózní onemocnění. Buly obvykle vznikají na místech s vyšším rizikem mechanického poškození. Komplikací hojení může být superinfekce. Léčba spočívá v punkci buly a aplikaci antiseptického přípravku.

Diabetická dermatopatie

Diabetická dermatopatie je nejčastějším kožním projevem u pacientů s diabetem. Postihuje asi 30–60 % pacientů s DM. Nejedná se však o specifický projev diabetu, vyskytuje až u 20 % zdravé populace. Častěji postihuje muže. Klinicky jsou pretibiálně přítomny malé, ostře ohraničené atrofické makuly či papuly hnědé barvy. Probíhá zcela bez příznaků. Hojí se spontánně v průběhu asi 1–2 let a zanechává atrofické hypopigmentace. Na etiopatogenezi se pravděpodobně podílí mikroangiopatie. Léčba není nutná.

Necrobiosis lipidica diabetorum

Jedná se o neinfekční granulomatózní onemocnění, charakterizované ostře ohraničenými červenohnědými až fialovými plakami s centrální atrofií a teleangiektáziemi, nejčastěji se vyskytující na bérkách. Asi u třetiny lézí dochází k ulceraci. Etiopatogeneze je neznámá, u 15–65 % pacientů byla prokázána souvislost s diabetem. U diabetiků s necrobiosis lipidica diabetorum (NLD) byly prokázány periferní neuropatie, retinopatie a omezená hybnost kloubů. Pouze u 0,03 % diabetiků se objevuje NLD. U pacientů s diabetem se předpokládá, že kožní projevy vznikají v důsledku mikroangiopatie vedoucí k degeneraci kolagenu a vzniku zánětu. Ženy jsou postiženy třikrát častěji než muži. Histopatologický obraz odhalí palisádovitě uspořádané granulomy. Léčba není příliš efektivní. Kompenzace diabetu nevede ke zlepšení lokálního nálezu. V průběhu let může dojít ke spontánní remisi. V časně zánětlivé fázi se doporučuje lokální aplikace silných kortikoidů v okluzi nebo lze aplikovat kortikoidy intralezionálně do okrajů. Intralezionální aplikace je spojena s rizikem ulcerace. Z celkových preparátů je možné podat kortikosteroidy, antiagregancia, pentoxyfilin nebo nikotinamid. Z dalších možností pak připadají v úvahu mykofenolát mofetil, cyklosporin, anti-TNF inhibitory, talidomid či PUVA.



Granuloma annulare

Granuloma annulare (GA) je chronické kožní neinfekční granulomatózní onemocnění, typické tvorbou tužších papul až nodulů s centrální atrofií a mírně navality okraji. Tato anulární ložiska se vyskytují především na dorzech horních a dolních končetin. Diseminovaná forma se častěji vyskytuje u diabetiků s projevy kdekoliv na těle, nejčastěji na hrudníku. GA může často předcházet diabetu. Etiopatogeneze nemoci není známa, uplatňují se trauma, infekce, vrozená dispozice a metabolické aspekty v souvislosti s diabetem. Dále dochází k reakci typu pozdní přecitlivělosti, k porušené migraci leukocytů a změnám metabolismu v pojivové tkáni. Průběh nemoci je většinou asymptomatický, někdy si pacienti stěžují na pruritus či pálení v místě projevů. GA může trvat i několik let a až v 75 % spontánně regreduje. V léčbě se používají topické kortikoidy v okluzi či aplikované intralezionálně, v případě diseminovaných projevů je možné celkové podání kortikoidů, isotretinoinu, dapsonu či antimalarik. Jinou možností je PUVA.

Acanthosis nigricans

Acanthosis nigricans (AN) je popisována jako šedohnědé plošné hyperkeratotické postižení kůže, vyskytující se typicky intertriginózně a axilárně, méně často akrálně (nos, uši, palmoplantárně). V etiopatogenezi se uvažuje o genetické predispozici a zvýšené citlivosti kůže na hyperinzulinémii. Při hyperinzulinémii se inzulin váže k insulin-like growth factor receptorům a podporuje proliferaci keratinocytů a fibroblastů. V souvislosti s diabetem hovoříme o benigní acanthosis nigricans. AN může být také prognostickým ukazatelem rozvoje DM 2. typu. Existuje však tzv. acanthosis nigricans maligna, která může být přítomna jako součást paraneoplastického syndromu i u onkologických onemocnění.

AN může být dále přítomna také u osob s akromegalií, hyperprolaktinemií a Cushingovým či hyperandrogenním syndromem.

Základním předpokladem úspěšné léčby je redukce váhy. Dále se doporučují topické retinoidy, keratolytika nebo analoga vitamínu D.

Scleredema adultorum

Jedná se o onemocnění charakterizované zduřením a ztlustěním kůže horní poloviny těla, vyskytující se asi u 2,5-14 % nemocných. Častěji jsou postiženi obézní muži nad 40 let s DM 2. typu.

Onemocnění může probíhat asymptomaticky nebo se objevuje bolest zad a krku. V etiopatogenezi hraje důležitou roli inzulinem navozená glykosylace kolagenu způsobující jeho rigiditu a tím obtížnou degradaci. V korii se pak nachází velké množství mucinu. Tyto změny vedou k výraznému ztlustění kůže. V léčbě se využívá pulzní aplikace kortikosteroidů, metotrexát, UVB fototerapie a fotochemoterapie (PUVA), avšak jednoznačně účinná terapie neexistuje.

Syndrom voskové kůže a tuhých kloubů

Jedná se o ztlustění kůže vznikající v důsledku zvýšené akumulace kolagenu. V etiopatogenezi se uplatňuje pravděpodobně genetické faktory a inzulinem navozená glykosylace kolagenu způsobující jeho rigiditu, obtížnou degradaci a nadměrnou akumulaci. Jako cheiroartrózií označujeme stav, kdy dochází ke ztlustění kůže omezující pohyblivost ruky u diabetiků. Kůže je tuhá, vosková s periartikulárním ztlustěním. V případě postižení kůže na dorzech prstů i celé ruky pak hovoříme o diabetické sklerodaktylii. Předpokladem úspěšné terapie je především kompenzace diabetu, která může vést až ke spontánní regresii. Jinak se doporučují rehabilitace a fyzikální terapie.

Perforující dermatózy

Jedná se o vzácné choroby charakterizované transepidermální eliminací degenerovaných kolagenních a elastických vláken. Tyto nemoci se vyskytují u diabetiků (především s diabetickou nefropatií), dále u jedinců s renální insuficiencí a u hemodialyzovaných pacientů. Mohou být přítomny u DM 1. i 2. typu. Etiopatogeneze je nejasná, pravděpodobně hraje důležitou roli mechanická traumatizace při pruritu a diabetické neuropatii a vaskulopatii. Pro klinický obraz jsou typické papuly až noduly s centrálním hyperkeratotickým čepem na trupu a končetinách, někdy mohou svědit. Může být přítomen Koebnerův fenomén. Rozeznáváme čtyři typy: serpiginózní perforující elastóza, reaktivní perforující kolagenóza, perforující folikulitida a Kyrleova choroba. Léčba je svízelná, místně se aplikují kortikoidy, retinoidy či keratolytika. Z dalších léčebných možností připadá UVB fototerapie či kryoterapie projevů.

Xanthomatosis diabetorum

Jedná se o eruptivní výsev xantomů u diabetiků s poruchou metabolismu lipidů. V důsledku nedostatečné funkce lipopro-

teinové lipázy vzniká zvýšená hladina triacylglycerolů v krvi a na kůži se vytvářejí mnohočetné nažloutlé, hráškovité, ohraničené útvary, ve kterých se hromadí tukové látky. Nejčastější lokalizace je na hýždích a na končetinách nad extenzory. Pacienti si mohou stěžovat na pruritus či bolest. Xantomy spontánně regredují po kompenzaci diabetu a metabolismu lipidů.

Verukózní kožní léze v terénu diabetické neuropatie

Verukózní kožní léze v terénu diabetické neuropatie (verrucous skin lesions on the feet in diabetic neuropathy – VSLDN) jsou hyperkeratotické léze s bradavičnatým povrchem objevující se na nohou diabetiků v místech s porušenou citlivostí. Na etiopatogenezi se podílí mnoho faktorů jako tlak či tření vedoucí k chronické stimulaci a vzniku pseudoepiteliomatózní hyperplazie epidermis. Základem úspěšné léčby je odlehčení, vhodná obuv, aplikace keratolytických masť a místních kortikoidů.

Onychodystrofie

Onychodystrofie u diabetiků vzniká v důsledku zhoršené periferní cirkulace a neuropatie a projevuje se především ztlustěním a deformitami nehtu. V terénu onychodystrofie pak často dochází k mykotické superinfekci.

Rubeosis faciei

Rubeosis faciei se vyskytuje asi u 3-5 % diabetiků. Jedná se kožní komplikaci vznikající v důsledku mikroangiopatie, která se manifestuje záchratovitým zarudnutím obličje. Léčba není nutná, nezbytná je kompenzace diabetu, která vede k odeznění zarudnutí.

Periungvální teleangiektázie

Periungvální teleangiektázie se projevují erytémem nehtových valů s dilatovanými kapilárami viditelnými pouhým okem. Jedná se o ukazatel poruchy mikrocirkulace. Vyskytují se u 49 % pacientů s diabetem. Léčba není nutná.

Syndrom diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy patří mezi závažné pozdní komplikace DM. Postihuje asi 5-10 % diabetiků. Jedná se o ulcerace nohy, distálně od kotníku, spojené s neuropatií a různým stupněm ischemie a infekce. Může být komplikován gangrénou a vést k amputaci. Na jeho etiopatogenezi se podílejí neuropatie, mikroangiopatie, způsobující ischemii kapilár, a makroangiopatie (ischemická choroba dolních



končetin). Z vnějších vlivů se pak podílejí trauma a infekce. Předpokladem úspěšné terapie je kompenzace diabetu, stavu výživy, hladiny cholesterolu a hypertenze. Dále jsou nezbytné dobrá obuv, ortopedické pomůcky k odlehčení, léčba případné ischemie a infekce. Někdy je nezbytné chirurgické řešení a místní léčba antiseptickými přípravky a prostředky moderního hojení ran.

KOŽNÍ INFEKCE ASOCIOVANÉ S DIABETES MELLITUS

Výskyt infekcí kůže u diabetiků souvisí především s poruchou imunity. Mezi další významné faktory usnadňující vznik infekce patří porušená mikrocirkulace, hyperglykémie, hypohidróza a porucha funkce mazových žláz. Snížená citlivost v důsledku neuropatie může vést k poranění kůže a usnadnit tak vstup infekce. Infekce u diabetiků mívají protražovaný průběh s častými recidivami.

Mezi nejčastější patogeny u diabetiků patří *Candida albicans*. Kvasinkové infekce mohou být časným indikátorem dosud nepoznaného diabetu a u diabetiků se vyskytují 4–6krát častěji než u běžné populace. Častěji se vyskytují u žen a starších pacientů se špatně kompenzovaným diabetem. Mezi projevy kvasinkové infekce patří orální kandidóza, angulární stomatitida, vulvovaginitida, balanopostitida, intertriginózní kandidóza, paronychie, onychomykóza a interdigitální kandidóza typicky lokalizovaná ve 3. meziprstí. Předpokladem úspěšného zvládnutí infekce je především kompenzace diabetu. Z dermatofytických infekcí se vykytují většinou tinea pedis, onychomycosis a tinea inguinalis způsobené patogeny rodu *Trichophyton* a *Epidermophyton*.

Častou bakteriální kožní infekcí je erytrasma způsobená *Corynebacterium minutissimum*. Dále se u diabetiků vyskytují povrchové i hluboké pyodermie jako impetigo, folikulitida, furunkulóza, karbunkl, ektyma, flegmóna a erysipel. U diabetiků se objevuje častěji bulózní forma erysipelu a v průběhu infekce dochází k dekompenzaci diabetu.

KOŽNÍ ZMĚNY U PORUCH ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Onemocnění štítné žlázy postihují asi 5 % evropské populace. Česká republika patří mezi oblasti s dostatečným přívodem jódu a tak dominují autoimunitně podmíněné tyreopatie, které postihují častěji ženy (poměr výskytu u žen a u mužů je 5–8 : 1). Prevalence hypotyreózy se udává u žen

v rozmezí 0,5–2 %, subklinické hypotyreózy 0,8–6 %, hodnoty u mužů jsou výrazně nižší. Tyreotoxikóza (hypertyreóza) se vyskytuje u 0,4–1,2 % žen, subklinická forma se vyskytuje asi stejně často.

Hypertyreóza: Gravesova-Basedowova nemoc, autonomní toxický adenom štítné žlázy, polynodózní toxická struma

- teplá, jemná a sametová kůže, ztluštění epidermis
- obličejový flush, palmární erytém
- hyperhidróza dlaní a plosek
- snížená funkce mazových žláz
- vlasy a chlupy jemné, zvýšený výpad
- rychlý růst nehtů, lomivé nehty, onycholýza až Plummerův nehet
- exoftalmus, edém víček
- pretibiální myxedém: difúzní nebo ohraňovaná forma mucinózní dermopatie
- pruritus kůže, urtikarie

Hypotyreóza: Hashimotova tyreoiditida (periferní hypotyreóza)

- únava
- struma
- bledá, chladná, suchá kůže (Charvátův příznak plechového předloktí)
- palmoplantární hyperkeratóza
- difúzní alopecie, suché lomivé vlasy
- Hertogovo znamení (prořídnutí laterální třetiny obočí)
- myxedém
- makroglosie

KOŽNÍ ZMĚNY U PORUCH PŘÍŠTÍTNÝCH TĚLÍSEK

Hyperparatyreóza

- primární poškození ledvin a kostí
- sekundární podkožní kalcifikace kalcifylaxe

Hypoparatyreóza

- subkutánní kalcifikace v okolí velkých kloubů a páteře
- asi u 15 % imunodeficiencie – chronická mukokutánní kandidóza
- impetigo herpetiformis v graviditě

KOŽNÍ ZMĚNY U PORUCH HYPOTALAMO-HYPOFYZÁRNÍ OSY

Cushingův syndrom (CS) je onemocnění způsobené nadbytkem glukokortikoidů. Může být exogenního nebo endogenního původu. Exogenní (iatrogenní) je nejčastější formou, je většinou způsobený léčebným podáváním glukokortikoidů. Endogenní Cushingův syndrom vzniká v důsledku nadprodukce ACTH nebo kortizolu, autonomní nadprodukce CRH (corticotropin releasing factor) je vzácná. Centrální typ CS (Cushingova

choroba) vzniká nadprodukcí ACTH. Mezi nejčastější příčiny patří adenom hypofýzy. Jinou formou CS je periferní typ vznikající nadprodukcí kortizolu kůrou nadledvin nejčastěji v důsledku adenomu či hyperplazie kůry nadledvin. CS může být způsoben ektopickou sekrecí hormonů z jiných tumorů (malobuněčný karcinom plic, bronchiální karcinoid).

Kožní projevy CS

- papírová kůže
- sklon ke vzniku hematomů
- atrofie kůže
- strie
- zhoršené hojení ran
- obezita centrálního typu s tenčími končetinami
- měsíkovitý obličej
- steroidní akné (výsev papulopustul, chybí komedony)
- hirsutismus (v důsledku nadprodukce androgenů nadledvinami)
- hyperpigmentace (u centrálního typu, nadprodukce ACTH)
- celkové příznaky: únavnost, osteoporóza, steroidní diabetes

Addisonova choroba je primární adrenokortikální insuficience spojená s nedostatečnou produkcí glukokortikoidů a mineralokortikoidů. Nejčastější příčinou je autoimunitní zánět nadledvin v důsledku tvorby protilátek proti buňkám kůry nadledvin. Mezi vzácnější příčiny patří metastázy v nadledvinách (karcinom plic, prsu, melanom), tuberkulóza nadledvin, amyloidóza či vrozená hypoplazie nadledvin. Existuje také centrální typ choroby vznikající na podkladě hypotalamo-hypofyzárního postižení nádorem, traumatem či infekcí.

Kožní projevy primární adrenokortikální insuficience

- hyperpigmentace
- na nehtech longitudinální melano-nychia
- grafitové skvrny
- vymizení axilárního a pubického ochlupení u žen
- vitiligo

Feocytochrom je vzácný tumor drěně nadledvin způsobující hypersekreci katecholaminů. Při paroxysmu hypertenze se může objevit opocení a zblednutí obličeje. Je součástí mnohočetných endokrinních neoplazií MEN-2A, MEN-2B.

Prolaktinom (sekreční adenom hypofýzy) a hyperprolaktinémie

- ženy: amenorea, sterilita, galaktorea;



vzácně kožní projevy: hirsutismus, androgenní alopecie, acanthosis nigricans

- muži: snížení sekrece testosteronu; ztráta axilárního a pubického ochlupení, zpomalení růstu vousů;
- gynekomastie, galaktorea; ztráta libida a impotence

Akromegalie – onemocnění v důsledku zvýšené sekrece růstového hormonu nejčastěji způsobené adenomem hypofýzy. Zvýšená sekrece růstového hormonu před uzavřením epifyzárních štěrbin způsobuje gigantismus charakterizovaný nadměrným růstem.

- zhrubnutí rysů v obličeji, zvětšení jazyka, rtů, nosu, uší
- těstovité prosáknutí očních víček
- hluboké vrásky
- cutis verticis gyrata ve křtici
- zvětšení rukou, nohou, rychlý růst nehtů, ztluštělé a široké nehty
- hyperpigmentace kůže, acanthosis nigricans, četné fibromy
- hyperplazie mazových a potních žláz
- akné
- hirsutismus u žen

Panhypopituitarismus je celková insuficience hypofýzy provázená nedostatkem jejích hormonů.

- bledá až hypopigmentovaná suchá kůže
- nemožnost opálení (snížená sekrece MSH)
- nehty jemné, lomivé, pomalu rostoucí
- snížená tvorba potu a mazu

KOŽNÍ ZMĚNY SPOJENÉ S PORUCHAMI HLADIN POHLAVNÍCH HORMONŮ

Hyperandrogenní syndrom vzniká nejčastěji v důsledku tumoru nadledvin, ovaríí, syndromu polycystických ovaríí či vrozené hyperplazie nadledvin.

Ženy: SAHA syndrom – seborea, akné, hirsutismus, androgenní alopecie
Děti: předčasná puberta

Nedostatek androgenů

Dospělý jedinec: ztráta axilárního a pubického ochlupení; pomalý růst vousů
snížená aktivita mazových a apokrinních žláz

Děti: porucha vývoje sekundárních pohlavních znaků

Nadbytek estrogenů

- teleangiektázie, pavoučkové névy
- palmární erytém
- melasma
- hyperpigmentace prsních dvorců a zevního genitálu
- ztmavnutí pigmentových névů
- muži: gynekomastie
- dívky: předčasná puberta

Nedostatek estrogenů

- atrofie kůže
- alopecie
- hirsutismus
- návaly horka, zrudnutí a pocení
- dívky: nedojde k nástupu puberty

Mnohočetné endokrinní syndromy

Autoimunitní polyglandulární syndrom I. typu

- chronická mukokutánní kandidóza
- alopecia areata
- vitiligo

Mnohočetné endokrinní neoplazie

MEN-1: Wermerův syndrom

- primární hyperparatyreóza, endokrinní nádory pankreatu, nádory hypofýzy
- skvrny café au lait, hypopigmentace, angiofibromy, kolagenomy, lipomy, leiomyomy

MEN-2A: Sippleův syndrom

- medulární karcinom štítné žlázy, primární hyperparatyreóza, feochromochrom
- lichen amyloidosus, pruritus

MEN-2B

- medulární karcinom štítné žlázy, feochromochrom

- skvrny café au lait, marfanoidní habitus, slizniční neurinomy

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

Literatura

BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., RAPINI, RP. *Dermatology*. 3rd ed, Elsevier, 2012.

BRĂNIȘTEANU, DE., DIMITRIU, A., VIERIU, M., et al. *Cutaneous manifestations associated with thyroid disease*. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2014, 118, p. 953–958.

CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J. *Kožní změny u interních onemocnění*. 1. vyd, Praha: Grada, 2010.

CLARK, CM., RUDOLPH, J., GERBER, DA., et al. *Dermatologic manifestation of hyperandrogenism: a retrospective chart review*. Skinmed, 2014, 12, p. 84–88.

DEMIRKESEN, C. *Skin Manifestations of Endocrine Diseases*. Turk Patoloji Derg, 2015, 31(Suppl 1), p. 145–154. doi: 10.5146/tjpath.2015.01321. Review.

DUFF, M., DEMIDOVA, O., BLACKBURN, S., SHUBROOK, J. *Cutaneous manifestations of diabetes mellitus*. Clin Diabetes, 2015, 33, p. 40–48. doi: 10.2337/diaclin.33.1.40.

GOLDSMITH, L., KATZ, S., GILCREST, B., et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed, Mc Graw Hill Education, 2012.

HOTTA, E., ASAI, J., OKUZAWA, Y., et al. *Verrucous lesions arising in lymphedema and diabetic neuropathy: Elephantiasis nostras verrucosa or verrucous skin lesions on the feet of patients with diabetic neuropathy?* J Dermatol, 2016, 43, p. 329–331. doi: 10.1111/1346-8138.13063. Epub 2015 Aug 18.

JŮZLOVÁ, K., HERCOGOVÁ, J. *Kůže-zrcadlo vnitřních nemocí*. Vnitř Lek, 2016, 62, s. 575–581.

LONER, RR., NIEMAN, L., OLDFIELD, EH. *Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management*. J Neurosurg, 2016, 22, p. 1–14.

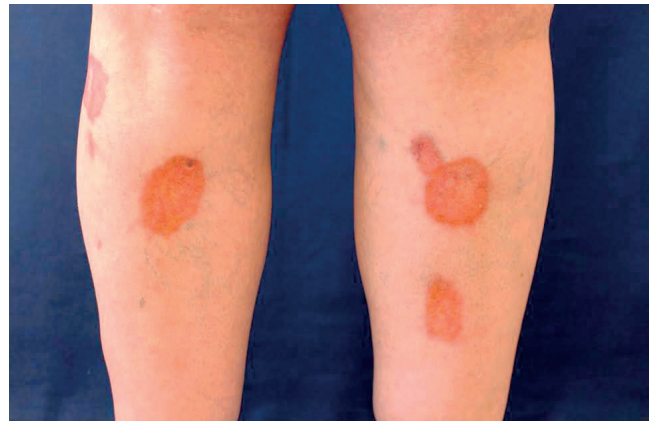
TECILAZICH, F., KAFANAS, A., VEVES, A. *Cutaneous alterations in diabetes mellitus*. Wounds, 2011, 23, p. 192–203.



Eruptivní xantomy



Granuloma annulare



Necrobiosis lipoidica

MUDr. Kateřina Jůzlová, Ph.D.

e-mail: katerina.juzlova@gmail.com

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



Kožní projevy vnitřních malignit: paraneoplastické syndromy

Jůzlová K.

Hercogová J.

Čes. Dermatovenrol., 2017, 7, č. 1, s. 32–36

SOUHRN

Kožní paraneoplazie lze definovat jako dermatózy vyskytující v souvislosti s maligním nádorem a jejich klinická manifestace je závislá na průběhu nádoru. Paraneoplastické syndromy mohou být často jediným projevem maligního nádoru. Dermatolog může tedy hrát klíčovou roli v časně diagnostice nádoru a může ovlivnit dobu přežívání pacienta.

KLÍČOVÁ SLOVA

maligní nádory • paraneoplastické změny • obligátní neoplazie • fakultativní neoplazie

SUMMARY

Jůzlová, K. Cutaneous symptoms of internal malignancies, paraneoplastic syndromes
Paraneoplastic cutaneous manifestations can be defined as dermatoses occurring in connection with a malignant tumour and their appearance is dependent on the progression of the tumour. Paraneoplastic syndromes can often be the only visible symptom of a malignant tumour. A dermatologist can thus play a key role in early diagnostics of a tumour and can improve the patients' survival rates.

KEY WORDS

malignant tumours • paraneoplastic changes • obligate neoplasm • facultative neoplasm

Kožní paraneoplazie lze definovat jako dermatózy vyskytující v souvislosti s maligním nádorem a jejich klinická manifestace je závislá na průběhu nádoru. To v praxi znamená, že pokud je odstraněn nádor, dojde většinou ke zhojení kož-

ních projevů. Případná rekurence malignity je spojena s relapsem dermatózy. Paraneoplastické syndromy mohou být často jediným projevem maligního nádoru. Dermatolog může tedy hrát klíčovou roli v časně diagnostice nádoru a může ovlivnit dobu přežívání pacienta.

Jedná se o velmi heterogenní skupinu onemocnění. Odhaduje se, že asi 8-10 % všech malignit je asociováno s paraneoplastickými změnami. Jeden nádor se může projevit více paraneoplastickými změnami a konkrétní paraneoplastický syndrom může souviset s různými typy nádorů. Přesná etiopatogeneze kožních paraneoplastických projevů není známa. Diskutuje se o třech možných patogenetických mechanismech. Jedna z teorií předpokládá, že kožní projevy jsou důsledkem alergické reakce na cizorodé nádorové antigeny. Dále připadá v úvahu, že se jedná o změny navozené zánětlivými mediátory uvolňujícími se při nádorovém procesu nebo o tumorem indukovanou poruchu keratinizace.

Dermatózy, které se sdružují téměř vždy s maligními nádory, se nazývají obligátní paraneoplazie. Kožní nemoci, které se vyskytují nejen při zhoubném nádorovém onemocnění, patří do skupiny fakultativních paraneoplazií.

DERMATÓZY, KTERÉ SE SDRUŽUJÍ TĚMĚR VŽDY S MALIGNÍMI NÁDORY

Acanthosis nigricans maligna je vzácná paraneoplazie, která vzniká náhle a má těžký průběh. Typický je vzhled sametové, hyperpigmentované, „špinavé“ kůže s bradavičnatým povrchem a mnohočetnými kožními výrůstky. Typickou lokalizací jsou krk, axily, třísla a dorza rukou, dále oblasti periorální a periorbitální, pupek, bradavky, genitál, dutina

ústní s postižením sliznic a kůže dlaní. Popisuje se v souvislosti s adenokarcinomy gastrointestinálního traktu (karcinom žaludku), genitourinárního traktu, méně s lymfomy. Při regresi tumoru acanthosis nigricans mizí a při jeho recidivě se znovu objeví. Může až o pět let předcházet vznik tumoru. V etiopatogenezi kožních projevů je zvažován růstový hormon produkovaný tumorem.

Bazexův syndrom (acrokeratosis paraneoplastica) je charakterizována psoriaziformními nafialovělými plakami na akrálních partiích, s postižením nosu a ušních boltců. U 75 % pacientů je přítomno podélné a příčné štěpení nehtových plotének. Asociace je zejména s karcinomy hltnu, jazyka, hrtanu a jícnu. Kožní změny jsou většinou přítomny v době, kdy ještě není tumor diagnostikován.

Erythema gyratum repens je figurátní erytém, který se rychle šíří (až o 1 cm za den) a napodobuje letokruhy na dřevě či pruhování zebry. Souvisí s karcinomem prsu, plic, močového měchýře, prostaty, žaludku, hrdla děložního, jícnu a s mnohočetným myelomem. Projevy se rychle mění a mohou svědit. Po odstranění nádoru kožní léze vymizí během několika týdnů a objevují se znovu při recidivě nádoru.

Glukagonový syndrom (erythema necrolyticum migrans) je typickou dermatózou doprovázející glukagonom, tumor α -buněk pankreatu produkující glukagon. Jedná se o vzácnou nemoc, která obvykle postihuje jedince starší 50 let. Exantém je charakterizován červenými plakami s pustulami na okraji a erozemí. Postihuje obličej (periorálně) a intertriginózní plochy (perigenitálně). Typická je migrace erytému do okolí a hojení v centru, olupování kůže, vznik erozí, krust a hyperpigmentací. Na bříškách prstů bývají zarudnutí a eroze. Asociovanými



příznaky jsou alopecie, glositida, angulární cheilitida, stomatitida, blefaritida a dystrofie nehtů, z celkových příznaků úbytek hmotnosti, anémie a diabetes mellitus. Prognóza pacientů závisí na agresivitě glukagonomu, v 75 % se vyvinou metastázy do jater.

Hypertrichosis lanuginosa acquisita (HLA) patří mezi vzácné paraneoplazie častěji se vyskytující u žen. Je charakterizovaná náhlým vznikem jemných lanuginózních vlasů v obličeji, na trupu, v axilách a na končetinách s vynecháním dlaní, plosek a genitálu. Mezi další doprovodná postižení patří bolestivá glositida, angulární cheilitida a hypertrofie papil jazyka. U mužů je nejčastěji asociována na prvním místě s karcinomem plic a na druhém místě s kolorektálním karcinomem. U žen se HLA vyskytuje nejčastěji s kolorektálním karcinomem, na druhém místě s karcinomem plic a na třetím místě s karcinomem prsu. Mezi další asociované nádory patří karcinom ovaria, dělohy, močového měchýře, pankreatu jater, lymfom a leukémie. HLA může předcházet vzniku nádoru a obvykle bývá spojena se špatnou prognózou.

Karcinoidový syndrom se vyznačuje typickým záchvatovitým zrudnutím kůže hlavy a krku (flush), později se mohou vyvinout příznaky podobné pelagře či sklerodermii. Doprovází nádory střeva (tenkého střeva, apendixu, horní části tlustého střeva) a metastázy do jater, flush se vyskytuje také u gastrického a bronchiálního karcinoidu.

Leserovo-Trélatovo znamení je náhlý výsev mnohočetných seboroických veruk v krátkém časovém období. Pacienti často mívají navíc acanthosis nigricans a generalizovaný pruritus. Tento výsev nejčastěji na hrudníku je asociován s adenokarcinomem žaludku, prsu, prostaty, plic a tlustého střeva a hematopoetickými malignitami. V etiopatogenezi je zvažována zvýšená produkce růstového faktoru buňkami tumoru indukující epidermální proliferaci. Jiným vysvětlením by mohla být HPV infekce v etiopatogenezi seboroické keratózy u imunokompromitovaných jedinců. Asi v polovině případů dochází po odstranění tumoru ke spontánní regresi veruk. Toto znamení bylo kromě malignit zaznamenáno u HIV pozitivních jedinců a u pacientů po transplantaci srdce.

Mamární Pagetova nemoc je ve více než 95 % případů asociovaná s primárním karcinomem prsu, a to především s ductálním karcinomem, jehož buňky migrují mléčnými dukty do epidermis bradavky a prsního dvorce. Klinicky za-

číná jako červená skvrna připomínající ekzém na prsní bradavce, šíří se na oblast dvorce bradavky, event. do okolí. Okraje léze jsou ostře ohraničené, na povrchu bývají mokvání, krusty a šupiny. Proto v případě jakékoli chronické kožní léze v oblasti bradavky, která neodpovídá na topickou léčbu, má být provedeno histopatologické vyšetření bioptického vzorku kůže.

Pemphigus paraneoplasticus je autoimunitní puchýřnaté onemocnění vázané na přítomnost maligního nádoru (lymfomu nebo vzácně solidního tumoru). Projevuje se polymorfními erupcemi na kůži a postižením sliznic, klinický obraz je kombinací projevů při pemphigus vulgaris a erythema multiforme. Pacienti s paraneoplastickým pemfigem mohou mít současně i klinické a sérologické známky myasthenia gravis a autoimunitních cytopenií. Diagnózu potvrdí přímá imunofluorescence bioptického vzorku kůže. Paraneoplastický pemfigus odpovídá špatně na celkovou léčbu imunosupresivy a je často fatální.

POEMS syndrom (Polyneuropatie, Organomegalie, Endokrinopatie, M-protein, Skin) zahrnuje řadu kožních projevů, typický glomeruloidní hemangiom není častý. Dalšími symptomy jsou angiomy, hyperpigmentace, hypertrichóza, ztuhnutí kůže, hyperhidróza, pletora a leukonychie. Asociované nádory jsou osteosklerotický myelom, Castlemanova nemoc a plazmocytomy. Navíc mají nemocní řadu dalších příznaků, jako jsou periferní otoky, trombocytóza, polycytémie, horečka aj.

DERMATÓZY, KTERÉ SE ČASTO SDRUŽUJÍ S MALIGNÍMI NÁDORY

Extramamární m. Paget je maligní nádor postihující oblast anogenitální nebo axilární. Je histopatologicky identický s mamární formou. Primární extramamární m. Paget začíná v apokrinálních žlázách nebo v tzv. anogenitálních prs napodobujících žlázách. Sekundární extramamární m. Paget představuje sekundární postižení kůže karcinomem gastrointestinálního traktu, urinárního nebo ženského pohlavního ústrojí

Dermatomyozitida je systémové onemocnění náležející do skupiny idiopatických zánětlivých myopatií, heterogenní skupina geneticky podmiňných autoimunitních nemocí postihujících kůži a svaly. Kožní projevy jsou charakterizovány periorbitálním fialovým erytémem a otokem, zarudnutím obličeje,

krku, horních partií hrudníku a fialovými uzly nad klouby (Gottronovy papuly). Systémové změny zahrnují polymyozitidu, intersticiální pneumonitidu, postižení myokardu a vaskulitidu. Kožní změny mohou předcházet jiné klinické i laboratorní známky nemoci. Maligní tumory bývají detekovány do dvou let od stanovení diagnózy dermatomyozitidy. Pacienti starší 50 let by proto měli být vyšetřeni na event. přítomnost ovariálního karcinomu, karcinomu prsu, plic a gastrointestinálního traktu. Po zhojení malignity se dermatomyozitida obvykle zlepší nebo vymizí.

Pemphigoid cicatrisans (anti-epiligrin) se projevuje ulceracemi v dutině ústní, erozemi na spojivkách a jizvením. Mohou ho provázet napjaté puchýře a eroze na kůži. Asi u třetiny pacientů se v prvním roce onemocnění rozvine adenokarcinom.

Sweetův syndrom (synonymum akutní febrilní neutrofilní dermatóza) je neutrofilní dermatóza charakterizovaná náhlým vzplanutím mnohočetných červených až lividních papul, indurovaných plaků a bolestivých nodulů. V případě souvislosti s malignitou bývají přítomny puchýře a ulcerace s maximem projevů na dolních končetinách, trupu a sliznicích. U idiopatické formy jsou častěji postiženy ženy středního věku a projev bývá lokalizovaný v obličeji, na krku a pažích. Kožní projevy jsou doprovázeny horečkou, neutrofilii a celkovou alterací stavu. Kožní biopsie odhalí denzní neutrofilní infiltrát v papilární dermis s různě vyvinutým edémem bez přítomnosti vaskulitidy. Asi 20 % případů Sweetova syndromu je asociováno s malignitou, která se může objevit současně s ním nebo může předcházet kožní změny. V některých případech může Sweetův syndrom upozornit na relaps onkologického onemocnění. Mezi nejčastější asociované malignity patří akutní myeloidní leukémie a jiná hematologická onemocnění. Méně často je Sweetův syndrom asociován s karcinomem genitourinálního traktu, prsu, plic či gastrointestinálního traktu. U starších pacientů nebo u dětí nemusejí být leukocytóza či neutrofilie přítomny a v krevním obraze pak dominují anémie či trombocytopenie. U těchto pacientů pak mohou chybět i febrilie.

Kromě možné souvislosti s malignitami existuje i idiopatická forma a formy navozené infekčním agens či léky. V léčbě se nejčastěji podávají celkové kortikosteroidy, z jiných možností pak připadá v úvahu kolchicin nebo kalium jodid, ev. jiná imunosupresiva.



Pyoderma gangraenosa je vzácná ulcerózní dermatóza s chronickým průběhem, která bývá sdružena se systémovými chorobami (Crohnovou nemocí, ulcerózní kolitidou, divertikulitidou, artritidou, aktivní chronickou hepatitidou). Celkem 10–20 % nemocných má akutní myeloidní leukémii, IgA paraproteinémií či mnohočetný myelom. Solidní tumory jsou vzácné. Vzhledem k iniciálnímu masivnímu nálezu infiltrátu neutrofilů ve tkáních s následným cévním postižením je řazena mezi neutrofilní dermatózy. Nejříve se na kůži objeví pustuly a noduly, které postupně splývají a tvoří plošně se šířící ulcerace.

DERMATÓZY, KTERÉ MOHOU BÝT ASOCIOVÁNY S MALIGNÍM NÁDREM

Dále je popsána řada nozologických jednotek, u kterých se může vnitřní maligní nádor vyskytnout. Patří mezi ně: dermatitis herpetiformis Dühring, exfoliativní erythrodermie, juvenilní xantogranulomy v rámci neurofibromatózy I. typu (NF1), kryoglobulinémie I. typu, multicentrická retikulohistiocytóza, mycosis fungoides, nekrobiotický xantogranulom, ploché xantomy při normálních hladinách lipidů, porphyria cutanea tarda, sekundární AL-amyloidóza, Schnitzlerův syndrom, skleromyxedém, thrombophlebitis superficialis migrans (Trousseauův příznak), vaskulitida malých cév a získaná ichthyóza.

Asociací se zhoubnými nádory se vyznačují i některé **dědičné syndromy** (Gardnerův syndrom, tj. fenotypická varianta familiární adenomatózní polypózy, Cowdenové syndrom, Muirův-Torreův syndrom, fenotypická varianta Lynchova syndromu či Peutzův-Jeghersův syndrom).

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je autosomálně dominantní onemocnění způsobené mutací genu APC lokalizovaného na chromosomu q21-q22. Fenotypickou variantou FAP je **Gardnerův syndrom** charakterizovaný mnohočetnými gastrointestinálními adenomatózními polypy, zubními abnormitami a kožními projevy, jako jsou epidermoidní cysty, lipomy a desmoidní tumory (benigní mezenchymální novotvary).

Cowdenové syndrom (CS) je autosomálně dominantní onemocnění způsobené mutací genu supresorového genu lokalizovaného na chromosomu 10q22-23. Do obrazu CS patří mnohočetné hamartomy s vysokým rizikem benigních a maligních tumorů štítné žlázy, prsu

a endometria. U pacientů s CS se mohou vyskytovat mukokutánní léze ve smyslu hamartomatózních lézí včetně papilomů rtů a sliznic, dále se mohou u některých projevit papilomatózní papuly v dutině ústní, trichilemomy, akirální keratóza kůže, lipomy, fibromy, sebaceózní hyperplazie, xantomy a hemangiomy.

Lynchův syndrom (LS) je autosomálně dominantní onemocnění, které vzniká v důsledku mutace genů mismatch reparu *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*. Tento syndrom se projevuje mnoha malignitami, nejčastěji to bývá kolorektální karcinom známý jako HNPCC – Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. Dalšími lokalizacemi mohou být vaječníky, žaludek, tenké střevo, játra, žlučové cesty, horní močový trakt, mozek nebo prostata. **Muirův-Torreův syndrom (MTS)** je fenotypickou variantou LS, zvláště při MTS se na kůži může vyskytovat sebaceózní adenom, sebaceózní epitelom a keratoakantom.

Peutzův-Jeghersův syndrom (PJS) je autosomálně dominantní onemocnění způsobené mutací *STK11* genu na chromosomu 19p13.3, charakterizované mukokutánními pigmentacemi a mnohočetnými polypy tenkého i tlustého střeva, které mají tendenci malignizovat. Typické pigmentace se vyskytují až u 95 % pacientů s PJS a většinou se objevují v dětství. Jedná se o seskupení melanotických makul velikosti 1–5 mm, které předchází gastrointestinální obtíže. Pigmentace bývají okolo úst, na rtech, na jazyku, na patě, v okolí nosních dírek, očí, na prstech, na rukou, na nohou a v perianální oblasti.

Pruritus je velmi častý projev kožních nemocí. Generalizovaný pruritus může být nespecifickým projevem malignity. Pruritus může být kontinuální nebo se může objevovat záchvatovitě. V některých případech se může objevit až v pokročilém stadiu nádoru a jeho intenzita může korelovat se závažností nádorového procesu. Mezi nejčastější asociovanou malignitu patří Hodgkinův lymfom, dále se může objevit u karcinomu prsu, karcinoidového syndromu, kožního T-lymfomu, hepatocelulárního karcinomu nebo karcinomu gastrointestinálního traktu. Na etiopatogenezi se pravděpodobně podílí porucha regulace T-lymfocytů a zvýšená produkce histaminu a serotoninu nádorovými buňkami. U pacientů s pruritem pozorujeme na kůži exkoriace po škrábání, exkoriované papuly až noduly v lokalizacích dosažitelných pacientovým rukám, tzn. horní část zad, paže, dolní končetiny.

Erythrodermie je stav, kdy je postiženo více než 90 % tělesného povrchu kůže erytémem a výraznou deskvamací. Dále mohou být přítomny alopecie, onychodystrofie, generalizovaná lymfadenopatie, hypotermie, hypoalbuminémie a srdeční selhání. Kromě zánětlivých dermatóz může být erythrodermie projevem malignit především lymfomů a leukémií. V případě T-lymfomů bývá kůže infiltrována nádorovými buňkami. Vzácněji je erythrodermie asociována s pozdními stadii solidních tumorů plic, jater, prostaty, štítné žlázy či tlustého střeva.

V souvislosti s asociovanými malignitami rozlišujeme více variant **palmární hyperkeratózy**. **Difúzní palmární hyperkeratóza** se projevuje ztlustělou kůží ve dlaních se žlutavou barvou. Může být asociována s karcinomem prsu a ovaria. Jinou variantou palmární hyperkeratózy, vyskytující se v souvislosti s karcinomem prsu a dělohy, je **punktátní palmární keratóza**. Klinicky nacházíme ve dlaních drobné hyperkeratotické papule. Zvláštní formou palmární hyperkeratózy jsou tzv. tripe palms, charakterizované zesílenou rozbrázděnou rohovitou vrstvou ve dlaních připomínající sliznici kravského žaludku. Může se vyskytovat současně s acanthosis nigricans a Leserovým-Trélatovým znamením. Byla zaznamenána asociace s karcinomem žaludku, plic, prsu a genitourinárního traktu.

Erythema annulare centrifugum je choroba patřící do skupiny figurálních erytémů. Vzniká jako reakce kůže na různé podněty (infekce, léky, endokrinní poruchy) s typickou centrifugální progresí. Jedná se o plošně se šířící erytematózní makuly s akcentovaným lemem a centrálním výbledem. Může se objevit také v souvislosti s maligními tumory, jako jsou lymfomy, leukémie, karcinomy plic, prsu či trávicího traktu. Existují případy výskytu při karcinomu prostaty.

Pityriasis rotunda je vzácné onemocnění charakterizované mnohočetnými dobře ohraničenými cirkulárními hypochromými hyperpigmentovanými makulami, které se vyskytují typicky na hrudníku. Jedná se o onemocnění často asociované s hepatocelulárním karcinomem či karcinomem žaludku, jícnu a prostaty, s chronickou lymfatickou leukémií nebo s mnohočetným myelomem. Mezi jiné asociované choroby patří tuberkulóza, lepra a onemocnění jater či plic.

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



Literatura

BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., RAPINI, RP. *Dermatology*. 3rd ed, Elsevier, 2012.

BUGGANI, G., KRYSENKA, A., GRAZZINI, M., et al. *Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vasculitic syndromes*. *Dermatol Ther*, 2010, 23, p. 597–605.

CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J. *Kožní změny u interních onemocnění*. 1. vyd, Praha: Grada, 2010.

GOLDSMITH, L., KATZ, S., GILCHREST, B., et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed, Mc Graw Hill Education, 2012.

KAZAKOV, DV., MICHAL, M., KACEROVSKA, D., MCKEE, PH. *Cutaneous adnexal tumors*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

RONGIOLETTI, F., FAUSTI, V., PARODI, A. *Erythema gyratum repens is not an obligate paraneoplastic disease: a systematic review of the literature and personal experience*. *J Eur Acad Dermatol*

Venereol, 2014, 28, p. 112–115. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04663.x. Epub 2012 Jul 25.

SAFA, G., DARRIEUX, L. *Leser-Trélat Sign without Internal Malignancy*. *Case Rep Oncol*, 2011, 4, p. 175–177.

YUSTE CHAVES, M., UNAMUNO PÉREZ, P. *Cutaneous manifestations of systemic malignancies: part 2*. *Actas Dermosifiliogr*, 2013, 104, p. 543–553. doi: 10.1016/j.adengl.2012.05.026. Epub 2013 Jul 23



Acanthosis nigricans maligna u pacienta s karcinomem žaludku



Acanthosis nigricans maligna u pacienta s karcinomem žaludku



Pyoderma gangraenosum u pacientky s myelodysplastickým syndromem



Peutzův-Jeghersův syndrom

MUDr. Kateřina Jůzlová, Ph.D., prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

e-mail: katerina.juzlova@gmail.com

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



Ixekizumab (TALTZ®) – nový lék pro léčbu psoriázy

Rob F.

Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 1, s. 37–42

SOUHRN

Ixekizumab (TALTZ®) je nová rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka, neutralizující interleukin-17A, která je podle současné indikace určena k léčbě středně závažné až závažné ložiskové psoriázy u dospělých. Ixekizumab vyniká rychlým nástupem účinku, s redukcí PASI skóre o více než 50 % do konce druhého týdne terapie, a dobrým bezpečnostním profilem. Vysoká účinnost preparátu, včetně u pacientů, u nichž předchozí biologická léčba selhala, byla potvrzena ve třech dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných studiích, ve kterých po 12 týdnech terapie dosáhlo PASI 75 89 % a PASI 100 až 38 % pacientů. Dlouhodobý efekt léčby i po 60 týdnech terapie dokládá přetrvávající hodnota PASI 75 u 83 % a PASI 100 u 55 % pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA

ixekizumab • IL-17A • psoriáza • biologická léčba

SUMMARY

Rob, F., Hercogova, J. Ixekizumab (TALTZ®) – a new drug for the treatment of psoriasis
Ixekizumab (TALTZ®) is a new recombinant humanized monoclonal antibody neutralizing interleukin-17A, according to the current indications intended for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults. Ixekizumab excels in a rapid onset of action with a reduction in PASI score by more than 50% by the end of the second week of therapy and a good safety profile. The high efficiency of the drug, including patients who had failed prior biological treatment, was confirmed in three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in which 89% of the patients achieved PASI 75 and 38% of the patients achieved PASI 100 after 12 weeks of therapy. Long-term effect of

the treatment was demonstrated after 60 weeks of treatment where 83% of the patients maintained PASI75 and 55% PASI 100.

KEY WORDS

ixekizumab • IL-17A • psoriasis • biological therapy

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění, při kterém dochází k hyperproliferaci keratinocytů. Jedná se o časté onemocnění postihující v různé míře závažnosti přibližně 4 % populace ve vyspělých zemích. Patogeneze onemocnění dosud nebyla plně objasněna, podle současného vědeckého poznání jsou zásadním faktorem pro vznik onemocnění změny T-buněčné imunitní odpovědi.⁽¹⁾ Samotné onemocnění, ale také jeho metabolické komplikace mají výrazný vliv na kvalitu života pacientů a představují výraznou zátěž pro zdravotní systém.⁽²⁾ V případě pacientů, u kterých není dostatečný efekt lokální, UVB či konvenční systémové terapie, je biologická léčba efektivní terapeutickou možností. K dosud dostupným anti TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliximab) a anti-interleukin(IL-12/IL-23 (ustekinumab) preparátům přibyla možnost léčby psoriázy blokováním IL-17. Do této skupiny nových léků patří právě ixekizumab společně se sekukinumabem a brodalimumabem. Poslední však není registrovaný pro léčbu ložiskové psoriázy.

INTERLEUKIN-17A

Biologicky aktivní IL-17 existuje jako homodimer (IL-17A) nebo jako heterodimer označovaný IL-17A/F. IL-17A je exprimován podskupinou CD₄ pozitivních T-lymfocytů (Th17 buňky) v místech zánětu.^(3, 4) Tato místní produkce IL-17A má zásadní vliv na průběh zánětlivé reakce, neboť většina buněk lidského těla má receptory pro tento interleukin. V místě zánětu IL-17A stimuluje uvolňování cytokinů

a chemokinů, jejichž cílem je stimulovat uvolňování neutrofilů a paměťových T-lymfocytů do místa poranění nebo zánětu a současně tak udržovat prozánětlivou reakci.⁽⁵⁾ Správně regulovaná reakce tak vede k potlačení patogenu a tvorbě paměťových T-lymfocytů. Patologická dlouhodobá aktivace těchto T-lymfocytů však může vést ke vzniku autoimunitních onemocnění.⁽⁶⁾ Aberantní Th17 imunitní odpověď tedy vede ke zvýšené produkci IL-17A, která byla prokázána u pacientů s psoriázou, psoriatickou a revmatoidní artritidou.⁽⁷⁾

Kromě této role má IL-17A, obdobně jako IL-17F, vliv na homeostázu neutrofilů a důležitou roli při ochraně organismu před extracelulárními bakteriálními a mykotickými infekcemi. V případě absence IL-17A odpovědi je lidský organismus náchylnější ke vzniku rekurentních stafylokokových a slizničních kandidových infekcí.^(8, 9)

TVORBA HUMANIZOVANÝCH PROTILÁTEK

Plně humánní nebo humanizované protilátky mají při podání pacientům nižší riziko indukce imunitní reakce než myší či chimérické protilátky.⁽¹⁰⁾ Zatímco při tvorbě humánních monoklonálních protilátek je cílová protilátková DNA extrahována ze speciálně upravených transgenních myší, které mají vložený DNA lokus lidského imunoglobulinu, humanizované protilátky mají původ u myší s nativním genomem. Z myší protilátky je však použit jen koncový variabilní fragment, který je zodpovědný za afinitu a specifitu vůči antigenu. Ten je za pomoci molekulárního inženýrství přenesen na zcela lidskou protilátku. Vzniklá humanizovaná protilátka se tak liší od humánní protilátky jen v několika aminokyselinách svého hypervariabilního úseku a nemá ve své zárodečné linii žádné myší mutace.⁽¹¹⁾ Protilátky získané z transgenních myší mohou mít přítom-



né mutace, které vznikly somatickými mutacemi.⁽¹²⁾ Cílem přípravy humánních i humanizovaných protilátek je získání co nejučinnější molekuly, při minimalizovaném riziku výskytu autoprotilátek a nežádoucích účinků.^(11, 12, 13)

MECHANISMUS ÚČINKU

Ixekizumab (TALTZ[®]) je rekombinantní humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka s vysokou afinitou, která neutralizuje specificky IL-17A, čímž zachovává intaktní IL-17F, který má důležitou roli v ochraně proti extracelulárním patogenům. Neutralizací moduluje biologické odpovědi indukované nebo regulované právě tímto interleukinem, mezi které patří proliferace a aktivace keratinocytů. Při podání ixekizumabu dochází ke snížení počtu proliferujících keratinocytů, dendritických buněk a T-lymfocytů, což vede k útlumu zánětlivé reakce. Klinicky lze u pacientů pozorovat v krátké době snížení indurace, erytému a deskvamace plaků.^(14, 15)

APLIKAČNÍ SCHÉMA

Ixekizumab je aplikován ve formě subkutánních injekcí předplněným perem, které obsahuje 80 mg ixekizumabu v 1 ml. Po iničiální dávce dvou injekcí v 0. týdnu následují aplikace jednotlivých injekcí v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týdnu. Dále následují aplikace každé čtyři týdny v rámci udržovací terapie. U pacientů, u kterých se neobjeví dostatečná odpověď na léčbu po 16–20 týdnech terapie, je nutné zvážit ukončení léčby a změnu terapie.⁽¹⁵⁾

ÚČINNOST TERAPIE

DESIGN STUDIÍ

Účinnost ixekizumabu byla potvrzena ve třech dvojitě zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných studiích (UNCOVER 1-3), na celkovém počtu 3866 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii či systémovou léčbu. V těchto studiích byli zastoupeni převážně (64 %) pacienti, kteří již systémovou léčbu v minulosti absolvovali (konvenční systémová terapie, PUVA, biologická terapie).^(15, 16) Při statistickém hodnocení těchto studií byla využita nejkonzervativnější intention-to-treat (ITT) analýza s non-responder imputací (NRI). Při tomto hodnocení jsou všichni pacienti, kteří nedokončí studii, považováni za non-respondéry pro léčbu, bez ohledu na to, zda terapie měla či neměla efekt

v době vystoupení ze studie. Tato metoda při hodnocení relativně podceňuje reálný efekt terapie, neboť i pacienti s dobrým efektem léčby, kteří přerušili léčbu například z důvodů stěhování, jsou hodnoceni jako non-respondéři.⁽¹⁷⁾ Účinnostní data ixekizumabu prezentovaná v tomto review jsou ze studijních větví, které používaly schválené (in-label) dávkovací schéma.

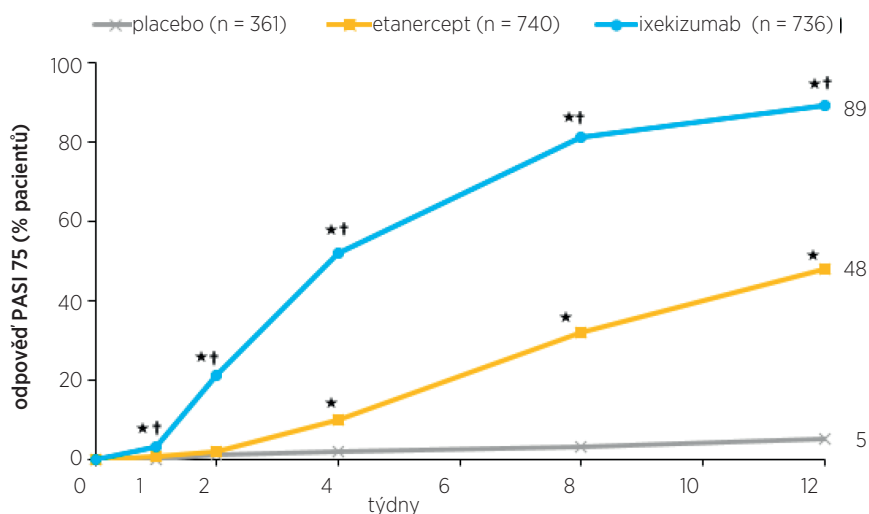
NÁSTUP ÚČINKU/ INDUKČNÍ TERAPIE

Psoriasis Area Severity Index (PASI) a static Physician Global Assessment (sPGA)

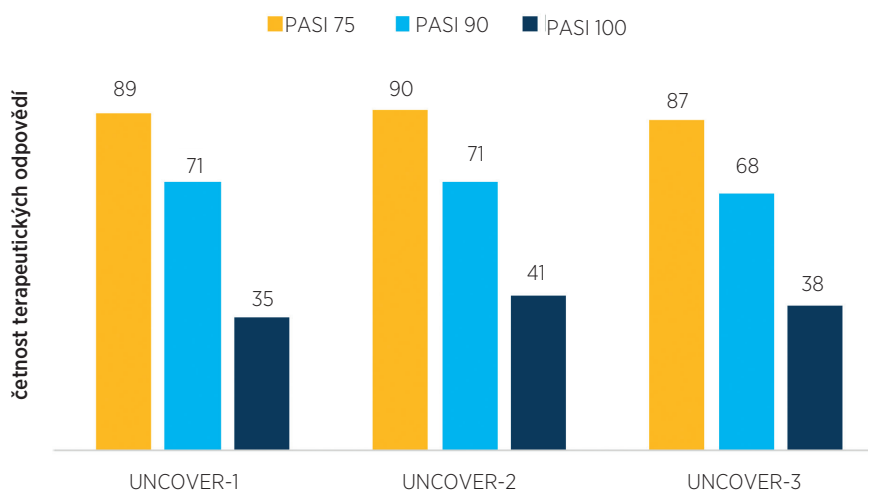
Ixekizumab v rámci klinického hodnocení prokázal ve všech studiích velmi rychlý ná-

stup účinku, již v 1. týdnu dosáhlo PASI 75 signifikantně více pacientů než u pacientů léčených placebem i etanerceptem (v dávce 50 mg 2krát týdně). Na konci 2. týdne terapie bylo dosaženo u pacientů léčených ixekizumabem redukce středního PASI skóre o více než 50 % a po čtyřech týdnech léčby mělo 55 % pacientů PASI skóre < 5, zatímco u pacientů léčených etanerceptem pouze 14 %. Ve 12. týdnu dosáhlo s ixekizumabem 87–90 % pacientů PASI 75, 68–71 % pacientů PASI 90 a 35–41 % pacientů PASI 100, zatímco pouze 2–7 %, ≤ 3 %, 0 % a 42–53 %, 19–26 % a 5–7 % léčených placebem a etanerceptem⁽¹⁵⁾ (Obr. 1–3). Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$).^(14, 16)

sPGA (0,1) bylo po 12 týdnech terapie dosaženo u 82 % pacientů léčených ixekizu-



Legenda: * $p < 0,001$ vs. placebo; † $p < 0,001$ vs. etanercept
Převzato a upraveno z GORDON, KB., et al. N Engl J Med, 2016, 375, p. 345–356, Fig. 54 (NRI).⁽¹⁶⁾
Obr. 1 Pacienti s dosaženým PASI 75 v indukční fázi studií (týden 12) UNCOVER-2 a -3



Obr. 2 Účinnost ixekizumabu ve třech pivotních studiích dle dosaženého PASI ve 12. týdnu léčby⁽¹⁵⁾



mabem, oproti 36 % a 4 % pacientů léčených etanerceptem, respektive placebem. Kompletního vymizení (sPGA 0) projevů lupénky dosáhlo 40 % pacientů léčených ixekizumabem oproti 6 % léčeným etanerceptem a > 1 % v placebo skupině.^(14, 16)

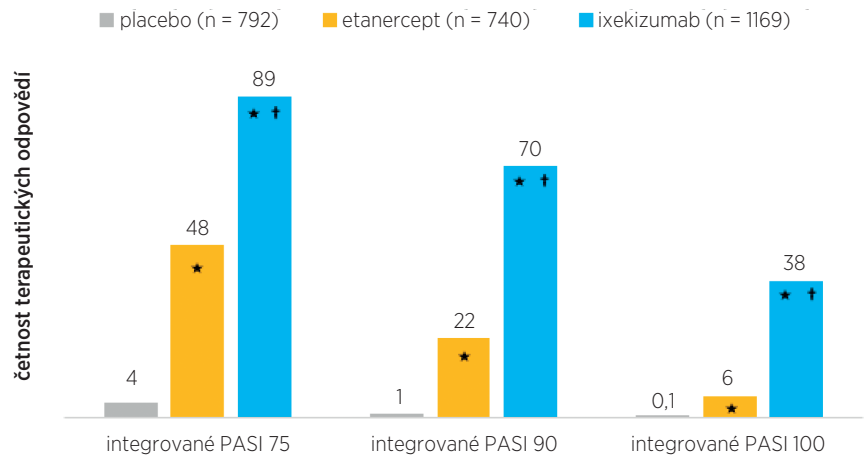
Hodnocení kvality života a subjektivních obtíží

Důležitým kritériem při hodnocení účinnosti léčby, zvláště u chronických onemocnění, je vliv terapie na kvalitu života a subjektivní obtíže pacientů. V rámci klinického hodnocení preparátu byla kvalita života hodnocena pomocí Dermatology Quality of Life Index (DLQI), kdy již ve 2. týdnu terapie ixekizumabem bylo dosaženo signifikantního zlepšení kvality života oproti placebo skupině, které bylo ještě výraznější po dvanácti týdnech léčby (průměrné snížení DLQI skóre o deset bodů oproti dvěma v placebo skupině). Zahájení léčby ixekizumabem mělo rychlý efekt i na snížení intenzity pruritu, která byla hodnocena pomocí Itch numeric rating scale (Itch NRS), kdy již po 1. týdnu došlo u pacientů s Itch NRS skóre iniciálně vyšším než čtyři ke snížení pruritu oproti placebo skupině. Po dvanácti týdnech terapie byl průměrný pokles Itch NRS u pacientů s ixekizumabem 5,2 bodu oproti 0,4 bodu v placebo skupině.⁽¹⁴⁾

DLOUHODOBÁ ÚČINNOST PREPARÁTU

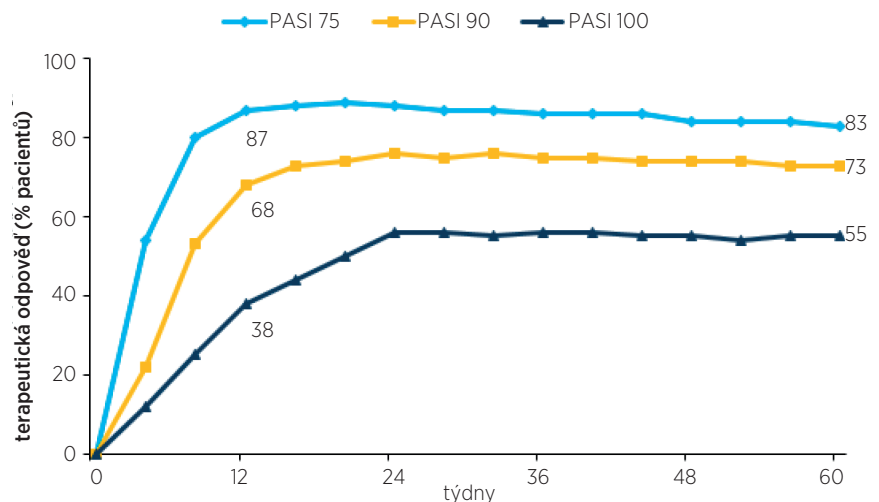
V rámci studií UNCOVER-1 a UNCOVER-2 byli pacienti iniciálně randomizováni do skupiny léčené ixekizumabem, kde byli po indukční léčbě respondéři (sPGA 0,1) v týdnu 12 rerandomizováni do skupin, které dostávaly placebo, nebo ixekizumab po dobu dalších 48 týdnů (tj. do týdne 60). Pacienti iniciálně randomizovaní do skupin, které dostávaly placebo, etanercept nebo ixekizumab a kteří byli non-respondéři sPGA (0,1), dostávali ixekizumab po dobu dalších 48 týdnů. I po 60 týdnech terapie byl ve všech sledovaných parametrech ixekizumab superiorní nad placebem. Kritéria terapeutické odpovědi PASI 75 udrželo 77 % (vs. 7 % placebo), PASI 90 70 % (vs. 4 % placebo), PASI 100 51 % (vs. 2 % placebo), sPGA (0,1) 71 % (vs. 7 % placebo), DLQI (0,1) 65 % (vs. 4 %), Itch NRS (≥ 4) 73 % (vs. 7 % placebo) pacientů.^(14, 16, 35)

V rámci studie UNCOVER-3 bylo hodnoceno udržení terapeutické odpovědi PASI 75/90/100 v průběhu 60 týdnů terapie ixekizumabem. PASI 75 dosažené v týdnu 12 u 87 % pacientů, v týdnu 60 udrželo 83 % pacientů, obdobně v týdnu 12 dosáhlo PASI 90 68 % pacientů, v týdnu 60 to bylo



legenda: *p < 0,001 vs. placebo; †p < 0,001 vs. etanercept; data etanerceptu pocházejí ze dvou studií Převzato a upraveno z PAPP, K., et al. Prezentováno na AAD. Washington, 2016⁽³⁶⁾

Obr. 3 Dosažení PASI 75, 90 a 100 v indukční fázi (týden 12) studií UNCOVER-1,-2,-3.



Chybějící pacienti byli označeni jako non-respondéři na terapii (NRI).

Převzato a upraveno z GORDON, KB., et al. N Engl J Med, 2016, 375, p. 345-356, Fig. 2A.⁽¹⁶⁾

Obr. 4 Udržení terapeutické odpovědi PASI 75, 90 a 100 v průběhu 60 týdnů terapie (studie UNCOVER-3)

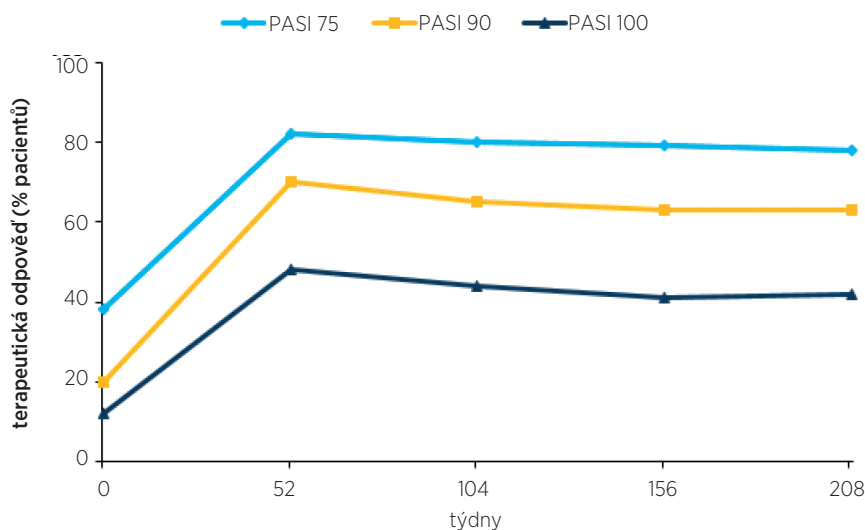
již 73 %, a zatímco 38 % pacientů v týdnu 12 mělo PASI 100, v týdnu 60 bylo úplné regrese kožních projevů dosaženo u 55 % pacientů (Obr. 4).⁽¹⁶⁾

Terapeutická odpověď po čtyři roky byla hodnocena v rámci open-label rozšíření klinické studie II. fáze. I po 208 týdnech byla udržena klinická odpověď na léčbu, přičemž bezpečnostní profil ixekizumabu byl obdobný s nálezy z kratších klinických studií fáze III (Obr. 5).⁽¹⁸⁾

ÚČINNOST LÉČBY U PACIENTŮ S PŘEDCHOZÍ BIOLOGICKOU LÉČBOU

Na základě analýzy etanerceptem kontrolovaných studií (UNCOVER-2 a -3) byla hodnocena odpověď na terapii ixekizumabem u biologicky naivních pacientů, ale

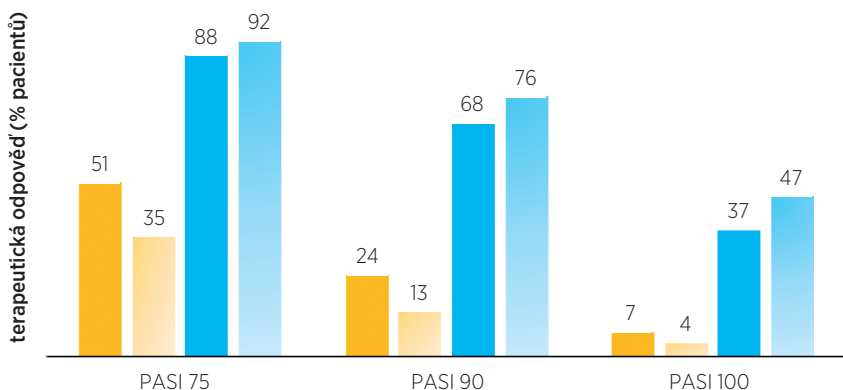
také osob, které již v minulosti biologickou léčbu prodělaly. Ze 497 (19 %) pacientů, kteří již biologickou léčbu před vstupem do studie měli, jich 268 (54 %) dostalo v minulosti alespoň jeden preparát anti-TNF-alfa a 176 (35 %) absolvovalo terapii anti-IL12/IL-23. Při léčbě ixekizumabem bylo PASI 75, 90, 100 dosaženo u 92 %, 76 % a 47 % pacientů, kteří již biologickou léčbu v minulosti měli, a u 88 %, 68 % a 37 % pro biologickou léčbu naivních pacientů. Současně v obou skupinách pacientů byl ve všech sledovaných parametrech ixekizumab lepší než etanercept (Obr. 6).⁽¹⁹⁾ V rámci další analýzy etanerceptem kontrolovaných studií byl hodnocen efekt ixekizumabu u pacientů, u kterých terapie etanerceptem (50 mg aplikovaných dvakrát týdně) ve 12. týdnu podle stano-



N = 120; open-label; LOCF (Last Observation Carried Forward)
Převzato a upraveno z GORDON, KB., et al., posterová prezentace (PO25) na Psoriasis, Paris.⁽¹⁸⁾

Obr. 5 Udržení terapeutické odpovědi PASI 75, 90 a 100 v průběhu 208 týdnů terapie (n = 120)

- etanercept: biologicky naivní (n = 604)
- etanercept: předchozí biologická léčba (n = 136)
- ixekizumab: biologicky naivní (n = 594)
- ixekizumab: předchozí biologická léčba (n = 142)



Legenda: Chybějící pacienti byli označeni jako non-respondéři na terapii (NRI).
Převzato a upraveno z GOTTLIEB, AB., et al. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. [Epub ahead of print].

Obr. 6 Dosažení PASI 75, 90 a 100 u indukční fázi (týden 12) u biologicky-naivních a v minulosti již biologickou terapií léčených pacientů.

vených kritérií selhala (sPGA vyšší než 1, PASI méně než 75). Těmto pacientům byl po měsíc trvajícím vymývacím období na placebo aplikován ixekizumab každé čtyři týdny mezi 16. až 60. týdnem studie. Po 12 týdnech změny terapie na ixekizumab dosáhlo sPGA 0,173 % a PASI 75 78 % pacientů, kteří podle definovaných kritérií předtím nebyli respondéry na etanercept.⁽²⁰⁾ Lze tedy shrnout, že účinnost ixekizumabu v provedených klinických studiích byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost, výchozí skóre PASI, lokalizaci psoriatických plaků či sou-

běžnou psoriatickou artritidu. Ixekizumab byl účinný u pacientů bez předchozí systémové či biologické terapie, u pacientů, kteří již byli léčení preparáty, ale také i pacientů, u kterých předchozí biologická/anti TNF terapie selhala.⁽¹⁵⁾

VLIV TERAPIE NA NEHTOVOU PSORIÁZU U PACIENTŮ S LOŽISKOVOU PSORIÁZOU

Postižení nehtů je přítomno přibližně u poloviny pacientů s psoriázou, izolované postižení pouze nehtů se vyskytuje u 1-5 % pacientů.⁽²¹⁾ Podle současného vě-

deckého poznání je známo, že postižení nehtů u pacientů s psoriázou je asocio- váno s těžším průběhem onemocnění a výraznějším ovlivněním kvality živo- ta.⁽²²⁾ I přes současné pokroky v terapii lupénky může být léčba postižení nehtů obtížná.⁽²³⁾

Vliv ixekizumabu na nehtovou psoriázu u pacientů se signifikantním postiže- ním nehtů na počátku léčby (definováno jako NAPSÍ ≥ 16 a postižení ≥ 4 prstů rukou) byl podroben podrobné analýze a kompa- rací s placebem a etanerceptem v rámci studie UNCOVER-3. Redukce NAPSÍ ve 12. týdnu terapie byla signifikantně vyšší (39 %) v případě ixekizumabu v porovnání s placebem (5 %) a i vyšší než v případě etanerceptu (28 %). Ve 24. týdnu terapie již 34 % pacientů bylo bez známek nehtového postižení (NAPSÍ = 0). V dlouhodobém udržovací režimu i po 60 týdnech léč- by ixekizumabem byla více než polovina pacientů zcela bez známek nehtového postižení.^(24, 25)

VLIV TERAPIE IXEKIZUMABEM NA PSORIÁZU SKALPU

Kštice je nejčastěji postiženou částí těla u pacientů s psoriázou, přítomnost vlasů však limituje efektivitu lokální léčby a fototerapie.⁽²⁶⁾ Efektivita terapie na psoriázu skalpu byla hodnocena v rámci tří UNCOVER studií pomocí Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI). Po 12 týdnech terapie bylo dosaženo PSSI 75, 90, 100 u 90 %, 82 %, 75 % pacientů léčených ixekizumabem oproti 68 %, 56 %, 48 % pacientů na tera- pii etanerceptem a pouze 13 %, 8 %, 7 % pacientů v placebo skupině. Zahájení tera- pie ixekizumabem mělo velmi rychlý efekt na regresí projevů v kštici, pro do- sažení PSSI 75, 100 byl medián 2,1 resp. 4,3 týdne, zatímco obdobného efektu bylo dosaženo u pacientů léčených etanercep- tem za 8,1 a 12 týdnů. Efektivita terapie nebyla signifikantně snížena u pacientů s těžším postižením skalpu.⁽²⁷⁾

BEZPEČNOSTNÍ PROFIL/ TOLERABILITA

Bezpečnostní profil ixekizumabu byl hod- nocen v integrované analýze všech sedmi dosud provedených klinických studií.⁽²⁸⁾ Nejčastějším nežádoucím účinkem byly reakce v místě injekční aplikace léčiva, které se objevily v prvních 12 týdnech indukční terapie u 17 % pacientů a jejich frekvence byla obdobná jako u etanerceptu. Většina pacientů měla jen jednu reakci, v indukč- ní fázi, a reakce byly charakterizovány zejména erytémem a bolestivostí v místě aplikace.⁽²⁸⁾



INFEKČNÍ KOMPLIKACE

Obdobně jako u ostatních preparátů biologické léčby jsou infekční komplikace bedlivě sledovaným parametrem bezpečnosti terapie. V placebem kontrolovaných studiích byly infekční komplikace hlášené u 27 % pacientů léčených ixekizumabem a 23 % pacientů v placebo skupině. Infekční komplikace byly nejčastěji infekty horních cest dýchacích mírného až středně závažného charakteru. Závažné infekce se vyskytly u 0,6 % pacientů léčených ixekizumabem a 0,4 % pacientů, kteří byli v placebo skupině.⁽¹⁵⁾

S mechanismem blokády IL-17A je spojeno zvýšené riziko kandidových infekcí. Incidence rate všech kandidových infekcí byla 2,5 případů na 100 pacientů-roků, nečastěji se u pacientů vyskytovaly kvasinkové vulvovaginitidy a orální kandidóza. V průběhu indukční terapie (prvních 12 týdnů) byla incidence rate orální kandidózy 3,6 případů na 100 pacientů-roků oproti 0,6 případů na 100 pacientů-roků léčených etanerceptem a 0 případů na 100 pacientů-roků v placebo skupině. Ze všech pacientů, kterým byl v průběhu klinického hodnocení aplikován ixekizumab, se kandidová ezofagitida vyskytla v osmi případech (0,1 případů na 100 pacientů-roků). Ve všech případech byla terapie kandidóz úspěšná a terapie ixekizumabem nemusela být přerušena. V rámci všech dosud provedených studií se u žádného z pacientů neobjevila hluboká kandidová infekce, kandidémie a aktivace či reaktivace TBC.⁽²⁸⁾

IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY

Vzhledem k tomu, že experimentální studie poukazují na vliv IL-17 v patogenezi zánětlivých střevních onemocnění (IBD), které se u pacientů s psoriázou objevují častěji než v běžné populaci, byly podrobeny detailní analýze všechny suspektní případy IBD, které se v průběhu klinického hodnocení ixekizumabu objevily.^(29, 30)

Z celkem 29 suspektních případů IBD, které se objevily u 4209 pacientů léčených ixekizumabem, bylo externími experty podle standardizovaných kritérií 19 případů (7 Crohnovy choroby, 12 ulcerózní kolitidy) uzavřeno jako pravděpodobný či potvrzený případ. Případy Crohnovy choroby či ulcerózní kolitidy se objevily tedy u méně než 1 % všech léčených pacientů.⁽³¹⁾

V recentně publikované analýze shrnující výsledky bezpečnosti léčiva ve všech sedmi dosud provedených klinických studiích s ixekizumabem byla incidence rate hlavních sledovaných bezpečnostních parametrů srovnatelná s etanerceptem.⁽²⁸⁾ Stejně jako v případě dalších preparátů biologické léčby by pacienti po dobu léčby neměli být

očkováni živými vakcínami. Taktéž bezpečnost ixekizumabu v kombinaci s jinými imunomodulačními přípravky nebo fototerapií dosud nebyla hodnocena.⁽¹⁵⁾

SPECIÁLNÍ POPULACE

V pediatrické populaci dosud nebyly provedeny studie, a proto data o bezpečnosti a účinnosti preparátu nejsou zatím dostupná. Taktéž u gravidních žen jsou známy údaje pouze z klinického hodnocení na zvířatech, ve kterých nebyl prokázán vliv na těhotenství, plod ani postnatální vývoj. Není známo, zda se léčivo vylučuje do mateřského mléka. Z těchto důvodů by ženy v průběhu léčby a deset týdnů po jejím ukončení měly užívat některou z prokazatelně účinných metod antikoncepcie.⁽¹⁵⁾

IMUNOGENITA

Protilátky proti léčivu mohou vést ke snížení účinnosti terapie neutralizací léčivé látky, mohou modifikovat jeho clearance a/nebo způsobovat hypersenzitivní reakce.⁽³²⁾ Protilátky proti ixekizumabu se v provedených studiích objevily u 9-17 % pacientů, u většiny pacientů však nebyla pozorována snížená účinnost léčby. Neutralizující protilátky spojené s nízkými koncentracemi léčiva a sníženou klinickou odpovědí se objevily u méně než 2 % pacientů. Pacienti s nízkými či středně vysokými titry protilátek proti ixekizumabu měli stejnou odpověď na léčbu jako pacienti bez detekovatelné hladiny protilátek. Přítomnost protilátek taktéž neměla vliv na tolerabilitu a rozvoj lokálních reakcí v místě aplikace léčiva.^(14, 16)

KOMPARACE S OSTATNÍMI PREPARÁTY

PŘÍMÉ POROVNÁNÍ

V rámci provedených klinických studií jsou v současnosti publikovány výsledky z přímého porovnání ixekizumabu s etanerceptem. Jak již bylo uvedeno, signifikantní rozdíl v efektu léčby (PASI) byl patrný již po prvním týdnu terapie a ixekizumab byl superiorní ve všech sledovaných parametrech (PASI, sPGA, DLQI, Itch NRI). Četnost výskytu infekčních komplikací a závažných infekcí byla u pacientů léčených ixekizumabem a etanerceptem velmi podobná. U obou preparátů se četnost závažných nežádoucích účinků pohybovala pod 2 % a taktéž ukončení terapie pro nežádoucí účinek bylo nutné u méně než 2 % pacientů v obou skupinách.^(14, 16)

NEPŘÍMÉ POROVNÁNÍ

Nepřímé porovnání s ustekinumabem prostřednictvím etanerceptu bylo provedeno na základě hodnocení studií s in-label dávkováním ustekinumabu ve studii ACCEPT (903 pacientů) a ixekizumabu ve studii UNCOVER-2,-3 (2570 pacientů). Rozdíly v počátečních parametrech byly statisticky adjustovány. Šance na dosažení PASI 75 i PASI 90 po dvanácti týdnech terapie byla v této nepřímé komparaci (risk difference) signifikantně vyšší pro ixekizumab než pro ustekinumab.⁽³³⁾ V současnosti probíhá studie přímo porovnávající účinnost obou preparátů, která výsledky nepřímého srovnání ve 12. týdnu potvrzuje.⁽³⁷⁾ Efekt obou léčiv se však může rozvíjet i po 12. týdnu, a proto je očekávána publikace déleodobějších výsledků studie.

Obdobně nepřímé srovnání obdobných studií prostřednictvím etanerceptu se statistickou adjustací počátečních charakteristik pacientů bylo provedeno pro sekukinumab (studie FIXTURE - 1306 pacientů) a ixekizumab (studie UNCOVER-2,-3 - 2570 pacientů) v in-label dávkování po dvanácti týdnech terapie. Toto nepřímé statistické porovnání výsledků naznačuje obdobný výsledek pro PASI 75, ale signifikantně vyšší šanci na dosažení PASI 90 a 100 při léčbě ixekizumabem.⁽³⁴⁾ Obdobně jako pro ustekinumab je nutné provedení přímých komparativních studií k porovnání reálné účinnosti a bezpečnosti těchto preparátů.

ZÁVĚR

Ixekizumab je rekombinantní humanizovaná protilátka blokující IL-17A, která vyniká velmi rychlým nástupem účinku a vysokou účinností v léčbě plakové psoriázy nejenom u pacientů bez předchozí biologické léčby, ale i u pacientů s předchozí biologickou léčbou. I přes velmi dobrý bezpečnostní profil ixekizumabu je nutné při léčbě počítat s možností reakcí v místě injekce (zejména na počátku léčby), s mírně vyšším rizikem kandidóz, a nelze vyloučit ani mírně vyšší riziko IBD.

Článek vznikl za podpory firmy Eli Lilly.

Literatura

1. SUGIYAMA, H., GYLAI, R., TOICHI, E., et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+ CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol*, 2005, 174, p. 164-173.
2. LANGLEY, RGB., KRUEGER, GG., GRIFFITHS, CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *An Rheum Dis*, 2005, 64, p. ii18-ii23.



- 3. HOT, A., ZRIOUAL, S., TOH, ML., et al.** IL-17A-versus IL-17F-induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in rheumatoid synovocytes. *An Rheum Dis*, 2011, 70, p. 341-348.
- 4. MIOSSEC, P., KORN, T., KUCHROO, VK., et al.** Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *NEJM*, 2009, 361, p. 888-898.
- 5. LIU, L., LU, J., ALLAN, BW., et al.** Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*, 2016, 9, p. 39.
- 6. CUA, DJ., TATO, CM.** Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2016, 10, p. 479-489.
- 7. GAFFEN, SL., JAIN, R., GARG, AV., et al.** The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14, p. 585-600.
- 8. HERNANDEZ-SANTOS, N., GAFFEN, SL.** Th17 cells in immunity to *Candida albicans*. *Cell host & microbe*, 2012, 11, p. 425-435.
- 9. CYPOWYJ, S., PICARD, C., MARODI, L., et al.** Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *Eur J Immunol*, 2012, 42, p. 2246-2254.
- 10. HWANG, WY., FOOTE, J.** Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods*, 2005, 36, p. 3-10.
- 11. MALLBRIS, L., DAVIES, J., GLASEBROOK, A., et al.** Molecular Insights into Fully Human and Humanized Monoclonal Antibodies: What are the Differences and Should Dermatologists Care?. *J Clin Aesth Dermatol*, 2016, 9, p. 13.
- 12. DI NOIA, JM., NEUBERGER, MS.** Molecular mechanisms of antibody somatic hypermutation. *An Rev Biochem*, 2007, 76, p. 1-22.
- 13. HARDING, FA., STICKLER, MM., RAZO, J., et al.** The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions. In *MAbs* 2010, 2, p. 256-265.
- 14. GRIFFITHS, CE., REICH, K., LEBWOHL, M., et al.** Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomized trials. *Lancet*, 2015, 386, p. 541-551.
- 15. TALTZ SPC** (online). (cit. 2017-02-07). Dostupné z: <http://www.lilly.cz/cs/produkty/pdfs/taltz.pdf>
- 16. GORDON, KB., BLAUVELT, A., PAPP, KA., et al.** Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *NEJM*, 2016, 375, p. 345-356.
- 17. LI, X., MEHROTRA, DV., BARNARD, J.** Analysis of incomplete longitudinal binary data using multiple imputation. *Statist Med*, 2006, 25, p. 2107-2124.
- 18. GORDON, K., LEONARDI, C., BLAUVELT, A., et al.** Poster 025: Efficacy and Safety of Ixekizumab Over Four Years of Open-Label Treatment in a Phase 2 Study in Chronic Plaque Psoriasis. *Psoriasis*, 2016. Paris (cit. 2017-02-07). Dostupné z: <http://www.pso2016.com/programme/e-posters/43>
- 19. GOTTLIEB, AB., LACOUR, JP., KORMAN, N., et al.** Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate to severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, doi: 10.1111/jdv.13990. [Epub ahead of print]
- 20. BLAUVELT, A., PAPP, KA., GRIFFITHS, CE., et al.** Efficacy and Safety of Switching to Ixekizumab in Etanercept Non-Responders: A Subanalysis from Two Phase III Randomized Clinical Trials in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UNCOVER-2 and-3). *Am J Clin Dermatol*, 2017, p. 1-8.
- 21. GROVER, C., REDDY, BSN., CHATURVEDI, UK.** Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Brit J Dermatol*, 2005, 153, p. 1153-1158.
- 22. AUGUSTIN, M., REICH, K., BLOME, C., et al.** Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Brit J Dermatol*, 2010, 163, p. 580-585.
- 23. KACAR, N., ERGIN, S., ERDOGAN, BS.** The comparison of Nail Psoriasis Severity Index with a less time-consuming qualitative system. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008, 22, p. 219-222.
- 24. LANGLEY, RG., RICH, P., MENTER, A., et al.** Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29, p. 1763-1770.
- 25. DENNEHY, EB., ZHANG, L., AMATO, D., et al.** Ixekizumab Is Effective in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Significant Nail Involvement: Results From UNCOVER 3. *J Drugs Dermatol*, 2016, 15, p. 958. [Epub ahead of print]
- 26. PAPP, K., BERTH-JONES, J., KRAGBALLE, K., et al.** Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, 21, p. 1151-1160.
- 27. REICH, K., LEONARDI, C., LEBWOHL, M., et al.** Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *J Dermatol Treat*, 2016, p. 1-6. [Epub ahead of print]
- 28. STROBER, B., LEONARDI, C., PAPP, KA., et al.** Short and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol*, 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.026. [Epub ahead of print]
- 29. MARTIN, DA., TOWNE, JE., KRICORIAN, G., et al.** The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Investig Dermatol*, 2013, 133, p. 17-26.
- 30. EGEBERD, A., MALLBRIS, L., WARREN, RB., et al.** Association between psoriasis and inflammatory bowel disease – a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*, 2016, 175, p. 487-492.
- 31. REICH, K., LEONARDI, C., LANGLEY, RG., et al.** Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.027. [Epub ahead of print]
- 32. HSU, L., ARMSTRONG, AW.** Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Exp Rev Clin Immunol*, 2013, 9, p. 949-958.
- 33. SCHACHT, A., BRNABIC, A., DUTRONC, Y., et al.** Poster 3765: Comparison of Efficacy of Ixekizumab and Ustekinumab in the Treatment of Plaque Psoriasis: An Indirect Comparison via Etanercept. *AAD Washington*. 2016 (cit. 2017-02-07). Dostupné z: <https://www.aad.org/eposters/view/meeting.aspx?id=43>
- 34. STROBER, B., BRNABIC, A., SCHACHT, A., et al.** Poster FC03.06 Indirect Comparison of Ixekizumab and Secukinumab Using Matched-Adjusted Indirect Comparisons. *EADV Vienna*, 2016.
- 35. Taltz, Assessment report.** EMA/CHMP/190631/2016; Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf
- 36. PAPP, K., LEONARDI, C., BLAUVELT, A., et al.** Efficacy of Ixekizumab Therapy: Integrated Analysis of 3 Double-Blind, Controlled Trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *AAD, Washington*, 2016 – presentation.
- 37. REICH, K., LOMAGA, M., HENNEGES, C., et al.** Efficacy and safety of ixekizumab compared to ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized head-to-head trial. Prezentováno na EADV, Vienna, Late-breaker 1. 10. 2016.

MUDr. Filip Rob, prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

e-mail. filip.rob@gmail.com

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



Bulózní forma Sweetova syndromu

Habláková J.

Nečas M., Jedličková H., Vašků V.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 1, s. 43–45

SOUHRN

Sweetův syndrom patří do skupiny neutrofilních dermatóz a spolu s pyoderma gangraenosum je jejím klasickým představitel. Jedná se o syndrom, který má široké etiologické spektrum.

Prezentujeme kazuistiku pacienta s histopatologicky verifikovanou, vzácnou, bulózní formou Sweetova syndromu, který se rozvinul nejpravděpodobněji v důsledku infekčního průjmovitého onemocnění v předchorobí. Při terapii celkovými kortikoidy a intenzivní lokální terapií projevy zcela regredovaly v průběhu cca tří měsíců.

KLÍČOVÁ SLOVA

Sweetův syndrom • bulózní forma • infekční etiologie

SUMMARY

Hablakova J., Necas M., Jedlickova H., Vasku V. Bullous type of Sweet's syndrome

Sweet's syndrome (SS) belongs to the group of neutrophilic dermatoses, and together with pyoderma gangraenosum, is the classic representative of the group. This syndrome has wide etiological spectrum. We report a patient with histopathologically verified, rare, bullous type of Sweet's syndrome, which had been triggered most probably by bowel infection. Systemic corticosteroid therapy together with intensive local therapy caused regression of all clinical signs within 3 months.

KEY WORDS

Sweet's syndrome • bullous type • infectious aetiology

Sweetův syndrom (SS) (akutní febrilní neutrofilní dermatóza, Gommova-Buttovova nemoc) byl poprvé popsán v roce 1964 lékařem Robertem Douglasem Sweetem.

Jedná se o syndrom charakterizovaný febriliemi, periferní neutrofilní leukocytózou, akutním výsevem bolestivých, červených papul, plaků, nodulů a histologickým nálezem denzního neutrofilního infiltrátu bez známek primární vaskulitidy. Nejčastěji postihuje pacienty ve věku 30–60 let,⁽¹⁾ ženy k mužům v poměru 15 : 1. V dětském věku postihuje dívky⁽²⁾ a chlapce přibližně rovnoměrně. V pozdějším věku může mít paraneoplastickou souvislost. Rozlišujeme:

• Klasický (idiopatický) Sweetův syndrom:

Typicky postihuje ženy mezi 30.–50. rokem života, kdy se rozvíjí v návaznosti na proběhlé streptokokové infekce horních cest dýchacích nebo yersiniové infekce trávicího traktu, v souvislosti s nespecifickými střevními záněty, případně s těhotenstvím. Méně často se může vyskytnout v souvislosti s primárními imunodefekty a dalšími infekcemi (HIV, tuberkulóza, virové hepatitidy, chlamydiové a salmonelové infekce, mykobakteriomy, dále v souvislosti s revmatoidní artritidou, lupus erythematos, vulgárním pemfigem, sarkoidózou, Behçetovou nemocí a autoimunitní tyreoiditidou.

• Sweetův syndrom asociovaný s malignitami:

Tento typ tvoří asi 20–25 % všech případů. Postihuje muže a ženy přibližně ve stejném poměru. První manifestace SS může předcházet o měsíce až roky průkaz malignity; rekurence SS by měla být varováním pro možný relaps již léčeného onkologického onemocnění. Z hematonekologických malignit je nejčastější u akutní myeloidní leukémie⁽³⁾ a myelodysplastických stavů. Ze solidních tumorů⁽⁴⁾ jsou to tumory prostaty, prsu, genitourinárního a gastrointestinálního systému.

• Sweetův syndrom indukovaný léky: Nejčastěji popisovaným lékem, po kterém se rozvinul SS, je granulocytární kolonie stimulující faktor (G-CSF). Mezi další

skupiny léků patří preparáty ovlivňující maturaci neutrofilů (all-transretinová kyselina),⁽⁵⁾ hormonální antikoncepce, antibiotika (minocyclin, kotrimoxazol⁽⁶⁾).

Tento typ se rozvíjí obvykle za dva týdny od zavedení léku do medikace. Je však popsán i případ pacientky s polékovým SS indukovaným omeprazolem,⁽⁷⁾ který se rozvinul za šest dnů od začátku podávání. Po regresi projevů pacientka však omylem požila omeprazol a došlo k opětovnému rozvoji příznaků SS, a to již za šest hodin po požití léku.

POPIS PŘÍPADU

Náš pacient byl muž, narozen 1955. Otec pacienta zemřel na leukémii, jinak onemocnění v rodině bez pozoruhodností. Sám pacient se léčil s diabetem mellitus II. typu, ischemickou chorobou srdeční a syndromem nestabilní anginy pectoris, měl implantován stent v r. 2012, stopkuřák. Pacient nevěděl, zda prodělal varicelu. Celkově užíval metformin (tři roky), amlodipin (tři roky), atorvastatin (tři roky), hydrochlorothiazid (tři roky), ramipril (přes tři roky), kyselinu acetylsalicylovou 100 mg tbl (tři roky). Povoláním byl montážní dělník.

NO: v březnu 2015 vznikl u pacienta náhle svědivý exantém, nejdříve na hřbetech rukou, postupně se rozvinul na horních končetinách a v axilách. Stehna, hýždě a trup byly postiženy v menším rozsahu. V průběhu 2–3 dnů nastala progresse do generalizace pod papulovezikulózním obrazem, současně rozvoj erytému na očních víčkách a v oblasti nosního vchodu, kde se objevila i infiltrace. Na tvrdém patře bylo patrné difúzní zarudnutí, při polykání pacient udával lehkou bolest v krku. Pacient byl subfebrilní (max. 37,7 °C). Výsevu asi o jeden týden předcházely vznik aftózních projevů v dutině ústní. Tři týdny před výsevem měl krátkodobé průjmy spojené se zvracením.



Obr. 1 Stav při přijetí 31. 3. 2015 – celotělová distribuce projevů s maximem na končetinách a zádech

Pacient byl přijat k hospitalizaci na infekčním oddělení krajské nemocnice. Nález hodnocen jako generalizovaný herpetický výsev, nasazen aciklovir 750 mg à 8 h i. v. a oxacilin à 6 h i. v., lokálně indiferentní externa. Při hematologickém vyšetření byla zjištěna leukocytóza $15,4 \times 10^9/l$ s neutrofilii 81 %, CRP 124 mg/l. Pěs zavedenou terapii došlo k progresi lokálního nálezu s tvorbou dalších puchýřků na předloktích a makulózním výsevem ve dlaních. Konziliárním dermatologem byl stav hodnocen jako erythema exsudativum multiforme při generalizované herpetické infekci a do celkové léčby bylo přidáno 8 mg dexame-tazonu denně.

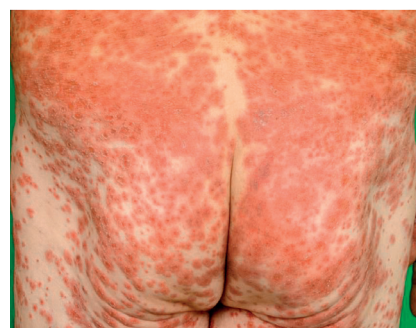
I přes úpravu terapie další tvorba vezikul s čirým obsahem (zejména na celé vnitřní straně paží), otok rukou, ve dlaních četné makuly, v obličeji na víčkách a kolem nosního vchodu krusty medověžluté barvy. Na tvrdém i měkkém patře petechie, na bukální sliznici eroze do velikosti 3 mm. Na trupu, stehnech a bérkách projevy multiformního charakteru s centrální vezikulou, po stranách trupu splývající v souvislé plochy). Opakovaně febrilní špičky. Laboratorně vzestup leukocytů až na $31 \times 10^9/l$ (současně podíl kortikoidní terapie) a CRP 259 mg/l. Vzhledem ke klinickému průběhu a laboratornímu nálezu bylo vysloveno podezření na Sweetův syndrom (SS). Po pěti dnech byl pacient přeložen na naše pracoviště (I. DVK FN u sv. Anny v Brně) (Obr. 1-5). Byly prove-



Obr. 2 Detail projevů na trupu, při přijetí



Obr. 3 Detail exantému s bulózními projevy, při přijetí



Obr. 4 Detail exantému na hýždích, při přijetí



Obr. 5 Exantém na dlaních, při přijetí

deny rtg snímek hrudníku a ultrazvukové vyšetření břicha, které byly bez patologického nálezu. Byla vysazena kyselina acetylsalicylová a metformin. Pacient byl převeden na intenzifikovaný inzulínový režim.

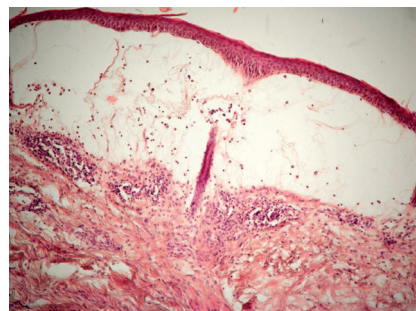
Po přijetí na I. DVK byla provedena vyšetření s nálezem:

- Biochemie: CRP 76,5 mg/l (0-5 mg/l), HbA_{1c} 64 mmol/mol (20-42 mmol/mol), leukocytóza $26,3 \times 10^9/l$ ($4-10 \times 10^9/l$), sedimentace 25/56 mm/h (7-12/14-28 mm/h), stolice na okultní krvácení negat., onkomarkery (PSA, CEA, CA 125, CA 19-9) negat., CIK, ANA, ENA, ANCA - negat.
- Mikrobiologie: na kůži vykultivován *Staphylococcus* sp., z nosu *Klebsiella oxytoca*, v krku nález běžné flóry. Stolice na obligátní střevní patogeny a kvasinky - negat.
- Sérologie herpesvirů: herpes simplex virus: IgM negat., IgG pozit.; varicella-zoster virus: IgM a IgG pozit., mohla být reaktivace.
- Nepřímá imunoflorescence: negativní.
- Přímá imunoflorescence: subepidermální bula, která se přibarvuje v pruhu ve stropě (anti-Ig polyvalentní, anti-IgA, anti-IgM, anti-C3+). Nespecifický nález.
- Histopatologické vyšetření dvou vzorků kůže:

- Pravé stehno: epidermis s lehkým edémem, redukovaným stratum corneum a stratum granulosum. Kolem cév superficiálního plexu i intersticiálně lymfocytární infiltráty s příměsí neutrofilů a ojedinělým eozinofilem. Infiltráty za-

sahují až do střední dermis. Edém endotelu cév. **RES: nález kompatibilní s dg. Sweetova syndromu.**

- Pravé předloktí (Obr. 6): epidermis s lehkým edémem, bez nekrotických změn. Subepidermální edém s bulou, v bule a intersticiálně a kolem cév lymfocytární infiltráty s příměsí neutrofilů



Obr. 6 Histopatologický nález (foto a očeť histologie doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., I. DVK FNUSA Brno)

cytární infiltráty s příměsí neutrofilů a ojedinělým eozinofilem. **RES: odpovídá bulóznímu Sweetovu syndromu.**

TERAPIE

Již na infekčním oddělení byla zahájena celková terapie kortikoidy, ve které bylo pokračováno na I. DVK. Celkově zde pacientovi bylo podáno 1160 mg metylprednisolonu parenterálně, poté byl převeden na 28 mg metylprednisolonu p. o. denně. Na této dávce byl pacient propuštěn do



Tab.

Diagnostická kritéria klasického Sweetova syndromu⁽⁹⁾

| Hlavní kritéria |
|---|
| akutní výsev typických lézí (bolestivé, erytematózní papuly, plaky a noduly) |
| histopatologický obraz konzistentní se Sweetovým syndromem |
| Vedlejší kritéria |
| febrilie nad 38 °C |
| předcházející infekce HCD nebo GIT, gravidita, přítomnost malignity, vakcinace, těhotenství |
| terapeutická odpověď na kortikosteroidy |
| laboratorní nález (elevace sedimentace, leukocytóza, neutrofilie, C-reaktivní protein) |

HCD – horní cesty dýchací, GIT – gastrointestinální trakt

ambulantní péče. Současně probíhala antibiotická terapie, se záměnou oxacilinu za ko-amoxicilin a antivirotická terapie aciklovirem. Antibiotická a antivirotická terapie byly ukončeny po 14 dnech. Vzhledem k možné indukci SS léky byla upravena interní medikace – ramipril byl zaměněn za perindopril, atorvastatin za rosuvastatin, hydrochlorothiazid za indapamid, amlodipin byl vysazen.

Lokální terapie spočívala v aplikaci kortikosteroidních (betametason dipropionát) a indiferentních (zinkový olej) extern a emoliencií (Cutilan, Polysan).

V době propuštění byla již přítomna reparativní deskvamace. Dávka metylprednisonu byla postupně snižována k vysazení za tři měsíce. V červnu 2015 byl pacient zcela zhojen.

DISKUSE

Etiopatogeneze Sweetova syndromu není zcela jednoznačná. Uvažuje se o hypersenzitivní reakci na bakteriální, virové, lékové a tumorózní antigeny. Zvažována je také dysregulace imunitní odpovědi s vychýlením k Th1-lymfocytům, a tedy s výrazným podílem IL-2 a IFN gama.

U našeho pacienta bylo zřejmě spouštěčem průjmovité onemocnění, nejspíše virové etiologie (nebyl určen konkrétní virus), stolice bakteriologicky negativní.

Etiologicky byla zvažována také infekce virem varicella zoster – podle sérologie

(zvýšené hladiny IgM protilátek proti VZV), zřejmě reaktivace, primoinfekce VZV (varicela) byla spíše nepravděpodobná.

Sweetův syndrom se projevuje systémovými příznaky, jako jsou horečka, artralgie, myalgie a bolesti hlavy. V laboratorním nálezu dominuje leukocytóza s neutrofilii. Z kožních příznaků se na kůži vyskytují mnohočetné papuly, noduly, plaky; s predilekční lokalizací na končetinách, obličeji a krku. Místa mohou vznikat pustuly a buly. Projev se hojí bez jizvy. Vyskytuje se také Koebnerův fenomén. Postižení sliznic pod obrazem erozí až ulcerací není běžné. Pokud se u SS vyskytnou, tak nejspíše ve spojitosti s hematologickými malignitami.

Extrakutánní manifestace postihují centrální nervový systém (encefalitida, aseptická meningitida), kardiovaskulární systém (myokarditida), oči (konjunktivitida, episkleritida), játra (hepatitida, hepatomegalie), slezina (splenomegalie), ledviny (mezangiální glomerulonefritida).

Pro stanovení diagnózy⁽⁷⁾ klasického SS je potřeba splnit současně dvě hlavní a dvě vedlejší kritéria, která jsou uvedena v Tab. Naš pacient splnil obě hlavní kritéria. Z vedlejších splnil kritérium laboratorního nálezu, terapeutické odpovědi předcházel infekce.

Standardem v léčbě Sweetova syndromu jsou celkově podávané kortikoidy (prednison 1 mg/kg/den), obvykle po dobu 4–6 týdnů; současně s lokálně (na kůži, intraartikulárně) aplikovanými kortikoidy.

V dalších možnostech celkové terapie byly popsány kalium iodatum (300 mg 3x denně), kolchicin, cyklosporin A, acitretin, thalidomid, dapson, azathioprin, imunoglobuliny a interferon alfa, biologická léčba (anti-TNF, inhibitory IL-1). Naš pacient zareagoval velmi dobře na celkově podávané kortikoidy.

ZÁVĚR

V kazuistice popisujeme vzácnou bulózní formu Sweetova syndromu pravděpodobně asociovanou s virovým infektem (gastroenteritida, aftózní stomatitida). Rozsáhlé exantém se systémovými příznaky výborně zareagoval na terapii kortikoidy.

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

Literatura

1. COHEN, PR., KURZROCK, R. *Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts*. Int J Dermatol, 2003, 42, p. 761–778.
2. TUERLINCKX, D., BODART, E., DESPONTIN, K., et al. *Sweet's syndrome with arthritis in an 8-month-old boy*. J Rheumatol, 1999, 26, p. 440–442.
3. COHEN, PR., KURZROCK, R. *Paraneoplastic Sweet's syndrome*. Emergency Med, 1994, 26, p. 37–38.
4. COHEN, PR., HOLDER, WR., TUCKER, SB., et al. *Sweet's syndrome in patients with solid tumors*. Cancer, 1993, 72, p. 2723–2731.
5. YAN, ZS., et al. *Development of Sweet syndrome in an acute promyelocyte leukemia patient during treatment with all-trans retinoic acid – case report and literature review*. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2007, 28, p. 462–465.
6. WALKER, DC., COHEN, PR. *Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatitis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome*. J Am Acad Dermatol, 1996, 34, p. 918–923.
7. COHEN, PR. *Proton pump inhibitor-induced Sweet's syndrome: report of acute febrile neutrophilic dermatitis in a woman with recurrent breast cancer*. Dermatol Pract Concept, 2015, 5, p. 113–119.
8. BOLOGNIA, J., JORIZZO, JL., SCHAFFER, JV. *Dermatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

MUDr. Jana Habláková, MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D., doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSC.

e-mail: hablakova.jana@fnusa.cz

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

I. dermatovenerologická klinika

Dermatomyozitida asociovaná s cytomegalovirovou infekcí

Nováková M.

Jedličková H., Tvrđíková E., Vašků V.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 1, s. 47-51

SOUHRN

Zánětlivé myopatie jsou získaná autoimunitní onemocnění charakterizovaná klinicky svalovou slabostí a bolestivostí, elevací svalových enzymů – kreatinkinázy a laktátdehydrogenázy, histopatologicky myonekrózou a mononukleárními infiltráty. Mezi hlavní zánětlivé myopatie řadíme dermatomyozitidu, polymyozitidu a polymyozitidu s inkluzními tělísky.

Dermatomyozitida je vzácné zánětlivé onemocnění na autoimunitním podkladě, vyznačující se svalovou slabostí a typickým kožním exantémem – heliotropním rashem na obličeji, prchavým erytémem na extenzorových plochách, erytémovými papulami nad malými klouby (tzv. Gottronův příznak) atd. Dalšími častými symptomy jsou svalové kontraktury, podkožní kalcifikace a střevní ulcerace. Dermatomyozitida postihuje ve stejné míře děti i dospělé. U dětí se obvykle objevuje mezi 5.-15. rokem, u dospělých mezi 30.-60. rokem. Častější výskyt je u žen.

V kazuistice je popsána dermatomyozitida u 37leté ženy s akutní cytomegalovirovou infekcí, úspěšně léčená kombinací metylprednisolonu a metotrexátu.

KLÍČOVÁ SLOVA

zánětlivé myopatie • dermatomyositis • cytomegalovirus • metylprednisolon • metotrexát

SUMMARY

Novakova, M., Jedlickova, H., Tvrđikova, E., Vasku, V. Dermatomyositis associated with cytomegalovirus infection

Inflammatory myopathies are acquired autoimmune diseases, clinically characterized by weakness and soreness of muscles and elevated muscle enzymes – creatine kinase and lactate dehydrogenase, histopathologically by myonecrosis and mo-

nonuclear inflammatory infiltrate. The most common inflammatory myopathies are dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis.

Dermatomyositis is a rare inflammatory disease with autoimmune features marked by muscle weakness and a distinctive skin rash – a heliotrope rash on the face, fleeting erythema on the extensor surfaces, erythematous papules over the small knuckles (Gottron's sign) etc. Other frequent symptoms are muscle contractures, subcutaneous calcification, intestinal ulceration. Dermatomyositis affects adults and children alike. In children, the disease most often appears between 5 and 15 years of age. In adults, dermatomyositis usually occurs from the late 30s to early 60s. Dermatomyositis affects more females than males.

The case of dermatomyositis in a 37-year old woman with acute cytomegalovirus infection, successfully treated with combination of methylprednisolon and methotrexate, is described in the presented case study.

KEY WORDS

inflammatory myopathies • dermatomyositis • cytomegalovirus • methylprednisolon • methotrexate

POPIS PŘÍPADU

Pacientka narozena 1979 (37let).

Rodinná anamnéza: bez vztahu k nynějšímu onemocnění.

Osobní anamnéza: anamnesticky v dětství ekzémové projevy v obličeji a na ruce; tonsillitis chronica – 12/2015 byla opakovaně léčena antibiotiky (klaritromycin, cefuroxim axetil).

Farmakologická anamnéza: bez trvalé medikace.

Alergologická anamnéza: negativní.

Fyziologické funkce: bez patologického nálezu; 153 cm, 42 kg.

Pracovní anamnéza: mateřská dovolená, předtím pracovala jako krejčová.

Nynější onemocnění: Pacientka odeslána na naše pracoviště v 2/2016 k vyšetření exantému, trvajícím od konce léta 2015. Úvodním projevem byl erytém v obličeji. Během zimy 2015 se stávající změny zhoršovaly a vznikaly nové projevy na rukou a trupu. Od 12/2015 se u pacientky rozvinula proximální svalová slabost provázená bolestivostí svalů a drobných kloubů.

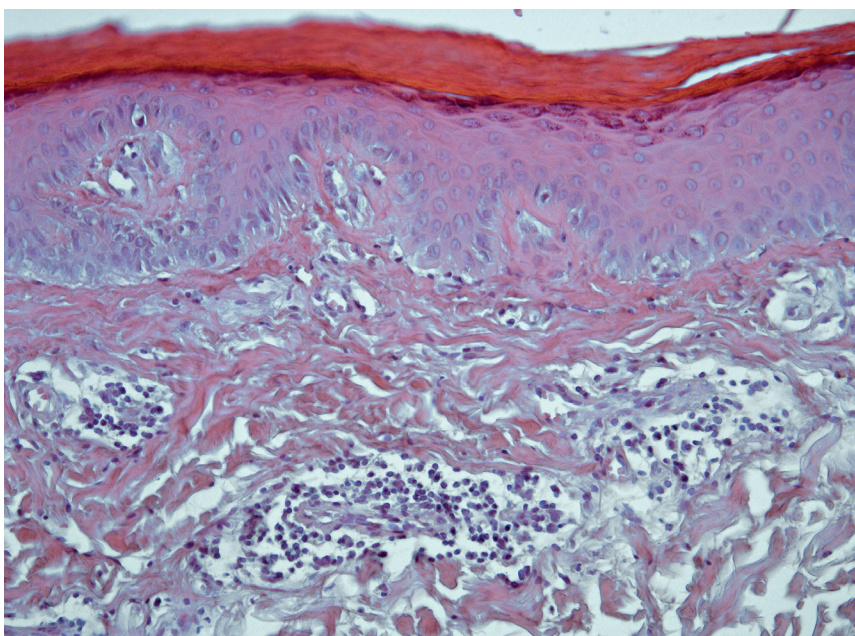
Objektivní nález při převzetí do péče: erytém v obličeji s akcentací v periorbitální oblasti, na horní polovině trupu rovněž erytém v pruhovitých konfiguracích, v horní třetině zad přecházející na ramena, v dekoltu klínovitě konfigurován, na dorzech rukou a nad drobnými klouby rukou papuly se šupením na povrchu, hyperkeratózy na laterální straně 2. prstu na rukou, periungvální erytém.

VÝSLEDKY PROVEDENÝCH VYŠETŘENÍ

Za hospitalizace (18. 2. 2016–11. 3. 2016) bylo provedeno kompletní vyšetření pacientky. Na základě klinického obrazu, laboratorních výsledků byla zvažována diagnóza dermatomyozitidy. Vyšetření bylo doplněno probatorní excizí, neurologickým vyšetřením včetně svalové biopsie a elektromyografie se zaměřením na myogenní postižení. Pro elevaci CA 19-9 provedeno ultrasonografické vyšetření břicha, dále byl doplněn rentgenový snímek srdce + plíce, echokardiografické vyšetření srdce a plicní funkční vyšetření (bodypletyzomografie, difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý) s fyziologickým nálezem.

Laboratorní odběry

ANA 1:1280, granulární typ; SS-A60 32 % slabě pozitivní; LD 6,59 μ kat/l (2,25–3,55 μ kat/l); CK 63,88 μ kat/l (0,2–2,2 μ kat/l); myoglobin 1731 μ g/l (12–76 μ g/l); AST 1,81 μ kat/l (0,10–0,72



Obr. 1 Histologický obraz kůže – likvefakční degenerace bazální vrstvy keratinocytů, perivaskulární lymfocytární infiltráty (H&E 200x) (doc. MUDr. H. Jedličková, Ph.D.)

$\mu\text{ka}1/1$); ALT 1,22 $\mu\text{ka}1/1$ (0,1–0,78 $\mu\text{ka}1/1$); CMV IgG 7,20 arb. j., CMV IgM 2,70 arb. j.; CA 19-9 31 kU/1 (0,0–37,0 kU/1); IgE 149,8 IU/ml (0,0–100,0 IU/ml).

Probatorní excize: dorsum pravé ruky – prst

Histologie: nepravidelná hyperkeratóza se zanořenými čepy, epidermis atrofická, jedenkrát fokus likvefakční degenerace. Cévy horního koria s perivaskulárními lymfocytárními infiltráty. **RES: mírné závažné změny, rámcově kompatibilní s Gottronovými papulami.**

Přímá imunofluorescence: v junkci řídké agregáty (IgM+), C3 v pruhu ± a uložení fibrinu ±. **Nevýrazný nálezh kompatibilní s dg. dermatomyositis** (doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.) (Obr. 1).

Neurologické vyšetření

RES: suspektní dermatomyozitida, v objektivním neurologickém nálezu svalová slabost v oblasti pletenců na dolních končetinách (DK) (myotomy L4, L3), na PDK lehkého stupně, na LDK středně těžkého stupně. Doporučeno provedení EMG vyšetření a svalové biopsie.

Svalová biopsie m. vastus lat. I. sin.

Mikropopis: velikostní kolísání průměru svalových vláken od vláken atrofických po normu, místy atrofie patrná perimyziálně. Frekvence vnitřních jader nezvýšená. Některá vlákna jsou nekrotická, některá vakuolizovaná či vlákna

charakteru „moth-eaten“. Intersticiem je úsekovitě rozšířené fibróza s patrnou lymfocytární celulizací sestávající převážně z CD4+ T-lymfocytů, méně zastoupeny CD8+ T-lymfocyty. CD 20+ B-lymfocyty a CD68+ makrofágy. Zánětlivý infiltrát je místy zřetelně lokalizován perivaskulárně. Místy je též patrná flokulace. Ve vyšetření ATPáz a v imunohistochemickém vyšetření těžkých řetězců myozinu patrná pravidelná mozaika. Pravidelné rozložení reakčního produktu v průřezu mitochondriálních dehydrogenáz i v PAS reakci. Bez známek akumulace lipidů. COX bez průřezu negativních vláken. Bez nálezu RRF vláken.

Expresse MAC přítomna v sarkolemě a sarkoplazmě ve vakuolizovaných

vlákních, v endoteliích kapilár nezjištěna. Overexpresse HLA 1 neprokázána. Aktivita kyselé fosfatázy je zvýšená intersticiálně a v regresivně změněných vlákních.

Expresse spektrinu, merosinu, emerinu, sarkoglykanů i dystroglykanů imunohistochemicky v normě. Upregulace N-utrofinu neprokázána. Expresse dystrofinu a dysferlinu imunofluorescenčně v normě. Western blotting: expresse calpainu protilátkou 11B3 a dystrofinu protilátkou MANDRA-1 a MANDYS-8 v normě. Speciální barvení kongo červení neprokuje přítomnost kongofilních inkluzí ve svalových vlákních.

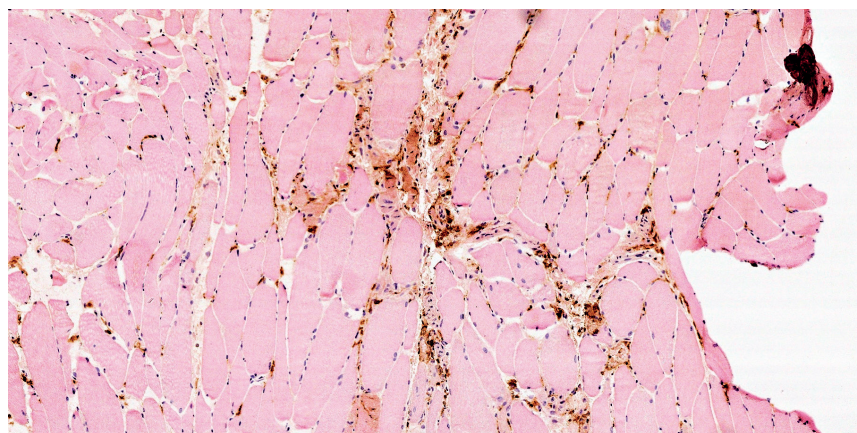
RES: histologický obraz kompatibilní s dg. klinicky suspektní dermatomyozitidy. Vzhledem k udávané elevaci CA 19-9 nutno zvážít i paraneoplastickou etiologii. Bez morfologických známek metabolické myopatie (MUDr. E. Tvrđíková, doc. MUDr. L. Křen, Ph.D., ÚPA FN Brno a LF MU, případ byl konzultován s MUDr. Ondřejem Součkem – Histologická a cytologická laboratoř, Ústí nad Orlicí) (Obr. 2, 3, 4).

Elektromyografické vyšetření

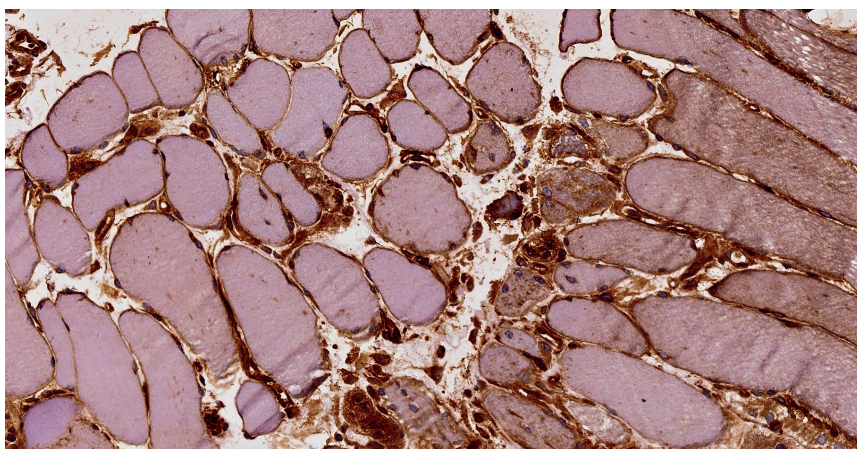
RES: obraz subakutní myogenní léze DKK i LHK, nálezh podporuje podezření na svalové onemocnění (I. neurologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU) (Obr. 5).

PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ A LÉČBA

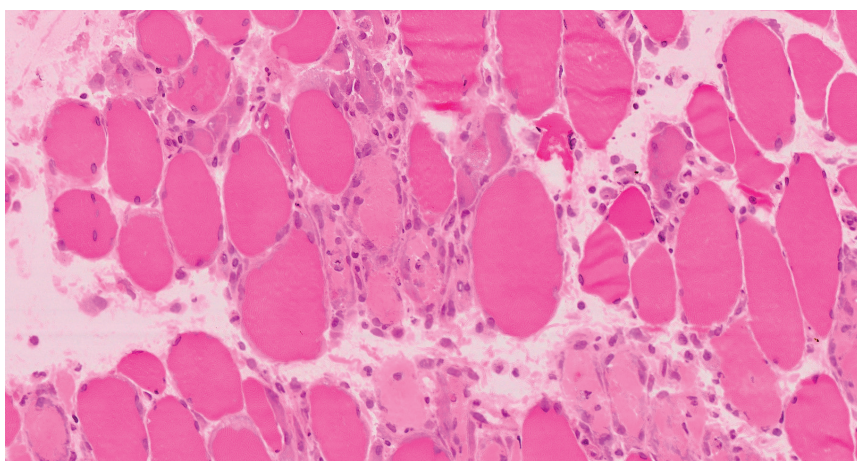
Za hospitalizace byla zahájena terapie metylprednisolonem i. v. inf. (celkově bylo podáno 320 mg), poté byla pacientka převedena na metylprednisolon p. o. (MP) 40 mg *pro die* po dobu dvanácti dnů, poté snížení na 32 mg *pro die*. Na základě ORL vyšetření byla pacientka léčena antibiotiky pro chronickou tonzilitidu – amoxicillinum/acidum



Obr. 2 Histologický obraz svalu – IHC CD4 100x (MUDr. E. Tvrđíková, ÚPA FN Brno a LF MU)



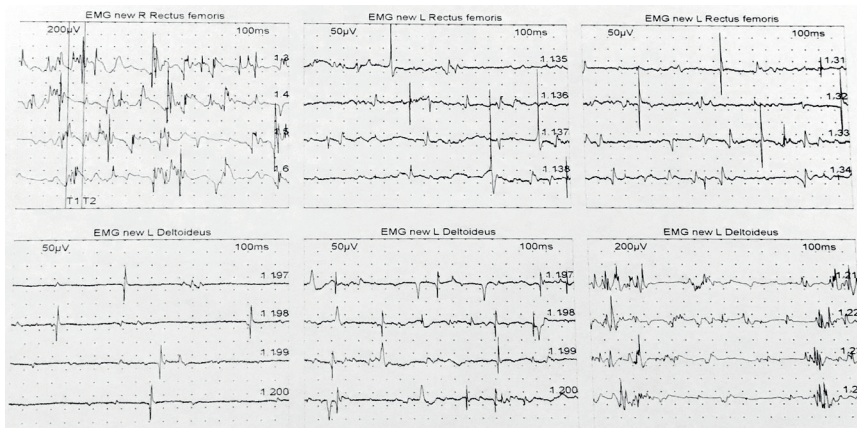
Obr. 3 Histologický obraz svalu – disperzně patrná overexpresie HLA1 sarkolematicky i sarkoplazmaticky (IHC, HLA1 200x) (MUDr. E. Tvrđíková, ÚPA FN Brno a LF MU)



Obr. 4 Histologický obraz svalu – příčný řez. Velikostní kolísání průměrů svalových vláken. Nekrotická svalová vlákna infiltrovaná makrofágy. Drobná bazofilní regenerující svalová vlákna s centrálně lokalizovaným vezikulárním jádrem (H&E 200x). (MUDr. E. Tvrđíková, ÚPA FN Brno a LF MU)

clavulanicum p. o. po dobu čtrnácti dnů. Po propuštění pacientka užívala 32 mg MP p. o. *pro die* se substitucí vápníku.

Objektivní nález při dimisi: kožní nález výrazně zlepšen – erytémové projevy na trupu ustoupily, erytém v obličeji proble-



Obr. 5 EMG – četná spontánní aktivita a polyfázické AP nízké amplitudy (I. NK FN u sv. Anny v Brně a LF MU)

dává, Gottronovy papuly nad drobnými klouby rukou bledé, bez deskvamace. Pro pozitivitu CMV IgG, IgM pacientka odeslána ke konzultaci na Klinikou infekčních chorob FN Brno, kde potvrzena cytomegalovirová infekce, bylo doporučeno pacientku pouze sledovat a přidat MTX až po normalizaci jaterních testů. Při kontrole v 5/2016 se pacientka cítí lépe, svalová síla uspokojivá, jen mírně slabší DKK. Má cushingoidní facies (měsícovitý obličej), přibírá na hmotnosti. MP snižen na 28 mg *pro die* + MTX v úvodní dávce 5 mg 1krát týdně. Při další kontrole v 5/2016 MP snižen na 24 mg *pro die*, MTX navýšen na 7,5 mg 1krát týdně. V 6/2016 pacientka udává ztuhlost krčního svalstva, slabost nohou, padání vlasů, erytém v obličeji, naznačeny Gottronovy papuly. Úprava terapie – MP snižen na 20 mg *pro die*, MTX navýšen na 10 mg *pro die*. Na revmatologické kontrole v 8/2016 doporučeno vzhledem k příznivému průběhu remise onemocnění urychlit detrakci dávky glukokortikoidů – klesat dávkou MP každých 14 dní o 4 mg (na 16... 12... 8 mg), poté pokles zastavit. Od 10/2016 MP v dávce 8 mg *pro die*. Poslední kontrola proběhla v 1/2017, subjektivně se pacientka cítí střídavě lépe a hůře, protrahovaný infekc horních cest dýchacích, obličej stále cushingoidní s erytémem, na těle bez exantému. Myoglobin a kreatinínáza v normě. Vzhledem k výsledku denzitometrie a infektu MP snižen na 6 mg *pro die*, MTX ponechán, substituce vápníku, jak již zavedena.

DISKUSE

Pro diagnostiku je nejdůležitější klinický obraz zahrnující primárně kožní příznaky (viz Tab. 1), které obvykle předcházejí nebo provázejí vznik svalových příznaků. Charakteristická je symetrická slabost flexorů šije, pectorálního svalstva, svalů ramenního a pánevního pletence. Neschopnost zvednout ruce nad hlavu, obtíže s chůzí do schodů, obtíže se stoupnutím ze sedu. Třetina pacientů s DM má dysfagii v rámci postižení orofaryngeálního a ezofageálního svalstva, z čehož vyplývá zvýšené riziko aspirační pneumonie. Z laboratorních nálezů můžeme u DM sledovat ↑ kreatinínázy (zvýšena 5–50násobně) – nemusí korelovat se svalovou slabostí, ↑ myoglobinu, ↑ laktátdehydrogenázy, ↑ aspartátaminotransferázy, ↑ alaninaminotransferázy, pozitivita MSA (myositis specifické autoantibodies) – anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-SRP. Vhodné odebrat sérologii borelií, hepatitid, viru Epstein-Barróvé, cytomegaloviru, chlamydií a mykoplazmat k vylouče-



Tab. 1 Kožní příznaky

| | |
|---|--|
| heliotropní exantém | purpurové zbarvení očních víček, často sdruženo s periorbitálním edémem |
| Gottronovy papuly | oploštělé lividní papuly nad klouby rukou, koleny, lokty, vzácně s atrofií, nekrózou nebo ulcerací |
| Gottronovo znamení | erytém nad extenzory v oblasti kolen, loktů |
| příznak „V“ | na slunce citlivý erytém v oblasti tváří, krku, dekoltu |
| „šálový“ příznak | erytém na ramenou a v horní třetině zad |
| příznak „pouzdra na pistoli“ | erytém v bederní oblasti |
| „mechanikovo“ znamení | hyperkeratózy na laterální straně ukazováků |
| periungvální erytém s teleangiektáziemi | často komplikován trombotizací kapilár nebo hemoragiemi |
| kalcinóza podkoží a kůže | v místech vystavených tlaku |

Tab. 2 Asociované mimosvalové postižení

| | |
|--------------------------|--|
| srdce | perikarditida, myokarditida, kardiální selhání |
| pľíce | pľicní fibróza |
| gastrointestinální trakt | dysfagie, slizniční léze, perforace, krvácení |
| klouby | artralgie, artritidy (symetrické, velké i malé klouby) |
| ledviny | při fulminantních formách DM → myoglobinurie → akutní renální tubulární nekróza → akutní renální selhání |

Tab. 3 Diagnostická kritéria (Bohan a Peter)

| | |
|--|---|
| A. symetrická proximální svalová slabost | dermatomyozitida jistá: tři kritéria (A, B, C nebo D) + E pravděpodobná: dvě kritéria (A, B, C nebo D) + E možná: jedno kritérium (A, B, C nebo D) + E |
| B. elevace svalových enzymů v séru | |
| C. svalová biopsie (nekróza, perifascikulární atrofie) | |
| D. charakteristický EMG obraz | |
| E. typický kožní exantém | |

ní probíhající infekce. Kožní a svalová biopsie diagnózu histologicky verifikuje. Doplnkovými vyšetřeními jsou EMC, USG, rtg, CT, MR – v rámci diagnostiky i screeningu.

Zvýšenou pozornost bychom měli věnovat eventuálnímu mimosvalovému postižení (Tab. 2) a výskytu autoimunitních onemocnění (cca u 10 % pacientů s DM se vyskytuje tyreoiditida, psoriáza, revma-

toidní artritida, sklerodermie, systémový lupus erythematoses atd.). U adultní formy je častá paraneoplastická etiologie DM a zvýšený výskyt maligních nádorů v prvních dvou letech od vzniku DM (adenokarcinom ovarií, spinocelulární karcinom plic, ductální karcinom prsu, adenokarcinom colon, adenokarcinom prostaty, maligní thymom, ne-Hodgkinův lymfom atd.).

Diagnostická kritéria (Bohan a Peter) platná od r. 1975 jsou shrnuta v Tab. 3.

DM dobře reaguje na kortikosteroidní a imunosupresivní terapii. Čím dříve je terapie zahájena, tím je efektivnější.

Kortikosteroidy (prednison, metylprednison) jsou lékem 1. volby pro zlepšení kožního nálezu, svalové síly, redukce morbidit. Dlouhodobé užívání s sebou ovšem nese riziko vzniku rozmanitých nežádoucích účinků, proto se snažíme dávku postupně snižovat. **Imunosupresivní terapii** – azathioprin, metotrexát – je vhodné užívat v kombinaci s kortikosteroidy. U DM refrakterní na tuto základní léčbu můžeme přejít k jiným preparátům, např. rituximabu (anti CD20+), hydroxychlorochinu (antimalarikum). Další možností je podávání intravenózních imunoglobulinů nebo plazmaferézy. Svou důležitou roli má i podpůrná léčba – rehabilitace, cvičení jako prevence kontraktur, léčba subkutánních kalcifikací chirurgickou cestou, ochrana před slunečním zářením. V rámci diferenciální diagnostiky zánětlivých myopatií bychom měli pomýšlet na široké spektrum dalších diagnóz, které mohou imitovat obraz DM (Tab. 4).

Cytomegalovirus (CMV) je DNA virus, patří do skupiny herpetických virů. Jako ostatní herpetické viry i on zůstává po primoinfekci v organismu a může se aktivovat při oslabení imunitního systému. Nákaza má většinou asymptomatický průběh, výjimkou jsou infekce plodu, novorozence a osob s imunodeficiencí. Zatímco u plodu způsobuje vrozené vývojové vady, u osob s poruchou imunity probíhá tato infekce jako zánětlivé onemocnění různých orgánů – jater, plic,

Tab. 4 Diferenciální diagnostika myopatií

| | |
|--|--|
| metabolické myopatie | primární (vrozené): mitochondriální myopatie, deficece karnitinu sekundární (získané): nutriční a elektrolytové poruchy, endokrinní nemoci (akromegalie, hypo- nebo hypertyreóza, hyperparatyreóza) |
| neurologická onemocnění | myasthenia gravis, proximální neuropatie, myotonie, denervace, centrální neurologické onemocnění |
| nádory | sarkom, rhabdomyom, leiomyom |
| stavy vyvolané léky či toxickými látkami | fibráty, statiny, hydroxychloroquin, alkohol |
| infekce | trichinóza, toxoplazmóza, lymeská borelióza etc. |



tlustého střeva, mozkové tkáně a sítnice. U imunokompetentních osob je terapie symptomatická (klidový režim, bez tělesné námahy, šetrná dieta, hepatoprotektiva), mírnící příznaky infekce.

ZÁVĚR

Za nepřímý spouštěcí faktor dermatomyozitidy jsou považovány některé virové infekce – v naší kazuistice konkrétně cytomegalovirus. Rozpoznání specifických kožních příznaků je důležité pro rychlé a přesné stanovení diagnózy, a to zejména při absenci klinických nebo laboratorních nálezů svalového postižení v době nástupu nemoci. Včasná diagnóza a včasné zahájení terapie vedou k regresi kožních projevů a k navrácení svalové síly a funkčnosti.

Obr. 6–12 jsou z archivu I. dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a LF MU.

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

Literatura

BOLOGNIA, J.L., SCHAFFER, J.V., DUNCAN, K.O., C.J., *Dermatology essentials*, Elsevier Saunders, 2014, p. 312–320.

CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J. *Kožní změny u interních onemocnění*. 1. vyd, Grada Publishing, 2010, s. 122–124.

DUGAN, E.M., HUBER, A., MILLER, F.W., RIDER, L.G., & the International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS) Group. *Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies*. *Dermatology Online Journal*, 2009, 15(2). [cit. 2017-02-03]. Retrieved from: <http://escholarship.org/uc/item/1f04d17z>.

GRUSON, L.M., COHEN, D.E. *Dermatomyositis*. *Dermatology Online Journal*, 2004, 10(3). [cit. 2017-02-03]. Retrieved from: <http://escholarship.org/uc/item/8ds380m6>.

KATSAMBAS, AD., LOTTI, TM., DESSINIOTI, C.,

D'ERME, AM. (Eds). *European Handbook of Dermatological Treatments*. 3rd ed., Springer, 2015, p. 199–208.

Mayo clinic [online]. *Mayo Foundation for Medical Education and Research* © 1998–2017 [cit. 2017-02-03]. Dostupné z: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cmv/basics/definition/con-20029514>

Mayo clinic [online]. *Mayo Foundation for Medical Education and Research*. © 1998–2017 [cit. 2017-02-03]. Dostupné z: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dermatomyositis/basics/definition/con-20020727>

ŠTORK, J., et al. *Dermatovenerologie*. 1. vyd., Praha: Galén-Karolinum, 2008, s. 225–227.

VLAŠÍN, Z., JEDLIČKOVÁ, H., a kol. *Praktická dermatologie v obrazech a schématech*. *Vladerma*, 2001, s. 90–91

WOLFF, K., JOHNSON, RA., SAAVEDRA, AP. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology*. 7th ed, McGraw-Hill Education, 2013, p. 328–332.

¹MUDr. Michaela Nováková, ¹doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., ²MUDr. Eliška Tvrđíková, ¹prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

e-mail: michaela.novakova@fnusa.cz

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

²Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Ústav patologie



Heliotropní rash před zahájením terapie



Heliotropní rash v regresi při úspěšné terapii



Gottronovy papuly před zahájením terapie



Gottronovy papuly v regresi při úspěšné terapii



Periungvální erytém



Šalový příznak před zahájením terapie



šalový příznak v regresi při úspěšné terapii



Adalimumab v terapii pityriasis rubra pilaris

Charvátová H.

Jedličková H., Vašků V.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 1, s. 52–55

SOUHRN

Pityriasis rubra pilaris je vzácná zánětlivá choroba ze skupiny erytematopapuloskvamózních dermatóz. Typickou morfológií vystihuje název: jemně se olupující (pityriasis) červené (rubra) ložisko nebo folikulárně vázaná papula (pilaris). Progrese onemocnění v kraniokaudálním směru vede ke splývání ostře ohraničených projevů do ploch a může přejít až v erythrodermii s ostrůvky nepostižené kůže. Klinický obraz doplňuje palmoplantární hyperkeratóza s plátovitým olupováním a tvorbou bolestivých ragád, onychodystrofie až onycholýza. Nepříjemnou komplikací je vznik ektropií.

Toto chronické onemocnění neznámé etiologie postihuje obě pohlaví ve stejné míře. U získaných forem je vrchol výskytu v 1. a 6. dekádě, ale onemocnění se může rozvinout v jakémkoliv věku. Je popsán i familiární výskyt onemocnění s časným rozvojem.

Postižení v dětské populaci je jinak vzácné. Na základě věku, progresu a průběhu se rozlišuje šest typů tohoto onemocnění. Diagnóza je stanovena na základě klinické a histopatologické korelace. V histologickém obrazu vidíme hyperkeratózu, střídající se úseky parakeratózy a ortokeratózy a akantolytickou dyskeratózu. V léčbě se uplatňují retinoidy, imunosupresiva, biologie ze skupiny antagonistů TNF a fototerapie.

Kazuistika popisuje případ 66leté ženy s diagnózou pityriasis rubra pilaris. Dokumentuje období přibližně 1,5 roku, během kterého kožní nález při kombinované terapii kortikoidem, retinoidem a posléze adalimumabem ustoupil.

KLÍČOVÁ SLOVA

pityriasis rubra pilaris • retinoidy • anti TNF-alfa

SUMMARY

Charvatova, H., Jedlickova, H., Vasku, V. Adalimumab in therapy of pityriasis rubra pilaris

Pityriasis rubra pilaris (PRP) is a rare inflammatory disease from the group of erythematopapulosquamous dermatosis. Typical morphology captures the title: gently peeling (pityriasis) red (rubra) lesion or follicular bound papule (pilaris). Progression of disease in craniocaudal direction leads to the merging of sharply defined expressions into areas and can jump in erythroderma with islands of uninvolved skin. Clinical findings is complemented by palmoplantar hyperkeratosis with plates-like peeling and formation of painful rhagades, onychodystrophy or onycholysis. The unpleasant complication is formation of ectropion.

This chronic disease of unknown etiology affects both sexes equally. In acquired forms is a peak of incidence in the 1st and 6th decade, but the disease can develop at any age. Described is also familial incidence of disease with early development.

Disability in the child population is otherwise rare. Based on age, progression and process, there are differentiated 6 types of this disease. Diagnosis is based on clinical and histopathological correlation. In histological examination we can see hyperkeratosis, alternating parakeratosis and orthokeratosis and acantholytic dyskeratosis. In treatment are applied retinoids, immunosuppressants, biologics from the group of TNF-antagonists and phototherapy.

Case report describes a 66-year-old woman with diagnose of PRP. It documents the period of approximately 1.5 years, during which was our patient treated with combined therapy – corticosteroids, retinoids and then adalimumab, was taken the protracted erythroderma into yet lasting remission of the disease.

KEY WORDS

pityriasis rubra pilaris • retinoids • anti TNF-alfa

POPIS PŘÍPADU

Pacientkou je 66letá žena, která byla přijata pro suspektní diagnózu pityriasis rubra pilaris (PRP) na I. dermatovenerologickou kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně v srpnu roku 2015. Před přijetím byla 14 dnů hospitalizována na kožním oddělení krajské nemocnice. Z rodinné anamnézy pacientky: otec zemřel ve věku 45 let na karcinom plic a pohrudnice, matka zdráva, pět sourozenců, z nichž jeden diabetik, ostatní zdraví, dvě zdravé děti. Kožní nemoci nebo projevy atopie v rodině pacientka neguje.

Sama pacientka je hypertonička, v minulosti prodělala dvě renální koliky, z operací cholecystektomií. Epidemiologická a onkologická anamnéza negativní. Abúzus: nekuřačka, alkohol příležitostně. Alergie neguje. Užívá dlouhodobě trojkombinace antihypertenziv, nyní recentně za hospitalizace pro rozvoj kožních obtíží jejich kompletní záměna, od 7/2015 do léčby zaveden prednison v dávce 40 mg denně, inhibitor protonové pumpy a antihistaminika. Fyziologické funkce v normě, váha stabilní. Pacientka je ve starobním důchodu, dříve pracovala jako dělnice, žije s manželem.

Iniciální kožní nález v červenci 2015 lokalizován pouze ve křtici, kde se objevil výrazně svědivý erytém se šupením, postupně došlo k progresi na obličej a tělo. Nepředcházely hodnotitelné výbavné momenty.

Objektivní nález při přijetí na I. DVK FNUSA již v rozsahu erythrodermie – ve křtici, na obličej, krku, trupu a stehnech kůže živě červené barvy s nádechem do oranžova, patrná jemná pityriaziformní deskvamace. Místa jsou viditelné ostrůvky nepostižené kůže. Ve dlaních



Obr. 1 Stav při přijetí

hyperkeratózy s oranžovým nádechem. Oblast nehtových jednotek nepostižena. Dermografismus nehodnotitelný (Obr. 1). V diferenciální diagnostice jsme zvažovali lékovou a fotoalergickou reakci (pacientka pracovala na zahrádce, medikovala hydrochlorothiazid a atenolol).

Již za hospitalizace na krajském kožním oddělení pacientka byla kompletně vyšetřena: rtg hrudníku a paranazálních dutin (bez patologického nálezu), ultrasonografie břicha (steatosis hepatis či jiná hepatopatie, mírně rozšířený ductus choledochus, mírná redukce parenchymu pravé ledviny). Elektroforéza bílkovin (zvýšený beta-2-mikroglobulin). Z laboratorních vyšetření antinukleární autoprotiilátky (ANA) negativní, ve sčtu z hrdla beta-hemolytický streptokok skupiny C - proto léčena Ospenem.

Dosavadní terapie: po parenterální terapii hydrokortizonem pacientka převedena na prednison 40 mg *pro die* (na této dávce přeložena na 1. DVK), dále inhibitory protonové pumpy a antihistaminika. V lokální terapii doposud kortikosteroid-

ní externa, emoliencia. I při zavedené kortikosteroidní terapii nastala postupná progresse projevů.

Probatorní excizí kůže s následným opakovaným čtením byla potvrzena dg. PRP (Obr. 2):

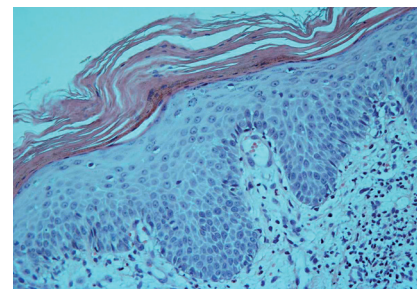
1. Kožní excize s úseky mírné epidermální hyperplazie s užšími epidermálními výběžky, s kryjící kompaktní hyperortokeratózou s nenápadnými ložisky parakeratózy, s keratotickými zátkami folikulárních ústí. Místy drobná vakuolizace cytoplazmy keratinocytů stratum spinosum a granulosum. Ojedinele mírná spongióza. V horní dermis málo rozsáhlý středně denzní lymfohistiocytární perivaskulární a periadnexální chronický zánětlivý infiltrát. Závěr: Konzistentní s dg. pityriasis rubra pilaris (MUDr. Karel Veselý, Ph.D., I. patologicko-anatomický ústav, FN u sv. Anny v Brně).

2. Epidermis s hyperkeratózou se střídavými úseky parakeratózy. Epidermis se spongiózou, bez exocytózy. Několik fokusů volných erytrocytů v papilách. Kolem cév horního plexu lymfohistiocy-

tární středně husté infiltráty. Folikuly nezastiženy. Závěr: Nález je kompatibilní s dg. pityriasis rubra pilaris (doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.).

Provedeno vyšetření přímou imunofluorescencí, které bylo negativní. Pro zachycené zvýšené glykémie diabetologické konzilium se závěrem: diabetes mellitus recens, doporučena terapie intenzifikovanými inzulinami. Před zvažováním zahájením celkové terapie retinoidy provedeno oční vyšetření se závěrem: není kontraindikace k celkové terapii retinoidy, doporučeny tekuté slzy pro sníženou lakrimaci. V krevním obraze hraniční přechodná leukocytóza, hraniční pokles hemoglobinu, neutrofilie, lymfocytopenie, v základních biochemických odběrech lehká elevace urey a kreatininu, elevace jaterních testů - GMT (gamaglutamyltransferáza) ze vstupní hodnoty 0,92 μ kat/l vzestup na 2,79 μ kat/l, ALT (alaninaminotransferáza) vstupně 0,38 μ kat/l, kontrolní až 0,78 μ kat/l. Glykovaný hemoglobin 50 mmol/mol. Vstupní lipidogram v normě, kontrolní také.

Byla zahájena celková terapie acitretinem v iniciální dávce 50 mg *pro die*, s postupným snižováním, dimise pacientky při dávce 35 mg *pro die*. Pacientka léčbu tolerovala po celou dobu dobře. Prednison byl postupně snížen na dávku 10 mg *pro die*, nadále užívala inhibitory protonové pumpy a antihistaminika, nově hepatoprotektiva. Pro nedostatečnou kompenzaci krevního tlaku byla navýšena antihypertenzíva. Pacientka byla lokálně ošetřována kortikosteroidními externy, emoliencii, byly prováděny olejové koupele. Objektivně byl při dimisi patrný počátek probledávání projevů. Dále byla pacientka pravidelně kontrolována ambulantně včetně laboratorních vyšetření. Na kontrole po hospitalizaci na I. DVK v 9/2015 bylo zjištěno subjektivně svědění, objektivně padání vlasů, opět erytrodermie s pityriaziformní deskvamací, otoky



Obr. 2 Histologický obraz pityriasis rubra pilaris - epidermis s hyperkeratózou se střídavými úseky parakeratózy (HE, původní zvětšení 200x)


Obr. 3 Progrese onemocnění, zhoršení alopecie, vznik ektropií

běrců. Acitretin snížen na 30 mg/d, prednison střídavě 5 a 10 mg/d. Alopecie progredovala, obraz erythrodermie stacionární, nově otok obličeje a vznik ektropií (Obr. 3). Pacientka výrazně psychicky alterována kvůli neuspokojivému kožnímu nálezu, po psychiatrickém vyšetření byla zavedena antidepresiva a hypnotika.

Provedeno oční vyšetření pro ektropia dolních víček s doporučením lokální terapie. Podána žádost reviznímu lékaři ke schválení celkové terapie adalimumabem. Acitretin byl ponechán v dávce 30 mg/d, prednison snížen vzhledem k rozvíjejícímu se cushingoidnímu habitu na 5 mg/d. Pro progresi kožního nálezu v 10/2015 nastala nutnost další hospitalizace na I. DVK. Předcházel kašel, rýma, zimnice se subfeбриemi, léčena Ospenem. Vyšetření: onkomarkery negativní, rtg snímek hrudníku bez patologického nálezu, ultrasonografie břicha se stacionárním nálezem. Vyjádření pneumologa bez námitek k biologické terapii. Pokračováno v místní oční medikaci. V laboratorních vyšetřeních opět elevace GMT až na hodnotu 7,58 μ kat/l, cholesterol 5,58 mmol/l, triacylglyceroly až 2,54 mmol/l.

Acitretin po krátkodobém navýšení ponechán na dávce 20 mg/d, prednison po krátkodobém navýšení ponechán na dávce 5 mg/d, zahájena biologická terapie adalimumabem v základním schématu. Pokračovala lokální terapie kortikosteroidními externy a emolienci. Již do dvou týdnů nastal ústup erytému na předloktích a bérkách. Pacientka zůstala nadále v ambulantní péči.

V 11/2015 trvá difúzní efluvium, subjektivně svalová slabost končetin. Laboratorně pokles GMT na 2,9 μ mol/l, cholesterol 6,68 mmol/l. Acitretin nadále střídavě 10 a 20 mg/d, prednison 5 mg obden. Pokračuje léčba adalimumabem, v základní dávce, při které nastalo rozsáhlé

zlepšení s postupující normalizací stavu. Lokálně nadále kortikoidní externa, emoliencia. Ve 2/2016 progrese listového olupování plosek, kůže dlaní výrazně vulnerabilní, subjektivně zhoršení bolestí, acitretin tedy dočasně vysazen, prednison a adalimumab beze změny.

Ve stavu erythrodermie v 3/2016 byla zahájena třetí hospitalizace pacientky. Pacientka byla propuštěna ve zlepšeném stavu, ektropia zmírněna, pokračuje léčba prednisonem v dávce 10 mg denně, 30 mg acitretinu denně, nadále biologická terapie adalimumabem. Od 4/2016 při kontrolách bylo zjištěno postupné přibývání ostrůvků zdravé kůže (Obr. 4).

V 7/2016 zjištěno zlepšení kožního nálezu v celém rozsahu, začínají dorůstat vlasy definitivního typu, terapii ponecháváme beze změny. V 8/2016 objektivně již téměř normalizace nálezu na břiše a bérkách, úprava ektropií. Byl snížen prednison na 5 mg/d, acitretin nadále 30 mg/d, adalimumab ve standardní dávce. Intermitentně lokálně kortikosteroidy. V 11/2016 byl exantém prakticky v regresi, vlasy dorůstají. Terapie ponechána.

V 12/2016 již zjištěna remise PRP (Obr. 5). Acitretin snížen na střídavou dávku 20 a 30 mg/d, adalimumab s prednisonem


Obr. 4 Přibývání ostrůvků zdravé kůže



beze změny. Lokální kortikoid pouze jednou týdně. Pacientka se subjektivně cítí dobře, deprese ustoupily.

DISKUSE

Na základě klinické manifestace dělíme PRP do šesti typů: klasický adultní, atypický adultní, klasický juvenilní, cirkumskriptní juvenilní, atypický juvenilní, HIV-asociovaný typ. Nejčastější je typ klasický adultní. Tento typ odpovídá i našemu případu. Lékem volby u PRP je aromatický retinoid acitretin. V případě naší pacientky byla však odezva na léčbu nedostatečná, což částečně může souviset s efektem dávky, jenž byla, vzhledem pro výskyt nežádoucích účinků typu defluviu, ektropia a myalgie, snižována pod obvyklou doporučenou hodnotu. V takto svízelné situaci jsme volili literárně popísanou možnost léčby biologikem adalimumabem. A teprve tento, v kombinaci s retinoidem a kortikoidem, vedl k úplné remisi onemocnění. Trvá však předpoklad jeho dlouhodobějšího podávání. Etiologie onemocnění zůstává doposud nejasná, jedna z hypotéz vychází z asociace PRP s autoimunitními chorobami, malignitami, imunodeficientními stavy, infekcemi a vysvětluje vznik PRP jako abnormální odpověď imunitního systému na antigenní spouštěč. Dopad onemocnění na kvalitu života pacientky a její psychiku byl významný a vyžadoval psychiatrickou intervenci. Toto potvrzuje nutnost interdisciplinární spolupráce v případě těžké PRP.

ZÁVĚR

PRP je úporným onemocněním, odezva na léčbu je nejistá. Je potřebná velká trpělivost ze strany pacienta i lékaře. Komplexní léčba zahrnuje multioborovou spolupráci, vhodná je pomoc psychiatra ke zvýšení motivace pacienta a zlepšení adherence k léčbě. Prognóza PRP se odvíjí od typu onemocnění, její predikce je velmi obtížná. Ke spontánní remisi dochází u klasického adultního typu až v 80 % případů během prvních 1-3 let. PRP je vzácná choroba, kterou však nelze opomenout v rámci diferenciální diagnostiky erythrodermie. Včasná diagnostika a adekvátní terapie přispívají ke zkrácení doby léčení a snížení psychické zátěže pacienta.

Obr. 2 poskytla doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., ostatní archiv I. DVK FNUSA.

MUDr. Hana Charvátová, doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

e-mail: hana.charvat@gmail.com

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



Obr. 5 Remise pityriasis rubra pilaris

Kazuistika byla prezentována ve formě posteru na 13. jarním EADV sympoziu v Aténách, 19.-22. 5. 2016.

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

Literatura

- BAR-ILAN, E., GAT, A., SPRECHER, E., ZEELI, T.** Paraneoplastic pityriasis rubra pilaris: case report and literature review. *Clin Exp Dermatol*, 2017, 42, p. 54-57. doi:10.1111/ced.13009
- EASTHAM, AB., FEMIA, AN., QURESHI, A., VLEUGELS, RA.** Treatment Options for Pityriasis Rubra Pilaris Including Biologic Agents: A Retrospective Analysis From an Academic Medical Center. *JAMA Dermatol*, 2014, 150, No. 1, p. 92-94. doi:10.1001/jamadermatol.2013.4773
- GARCOVICH, S., DI GIAMPETRUZZI, AR., ANTONELLI, G., et al.** Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24, No. 8, p. 881-884.
- GEMMEKE, A., SCHÖNLEBE, J., KOCH, A., WOLLINA, U.** Pityriasis rubra pilaris - a retro-

spective single center analysis over eight years. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2010, 8, p. 439-444. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07338.x

HSIEN-YI CHIU, TSEN-FANG TSAI. Pityriasis rubra pilaris with polyarthritis treated with adalimumab. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68, p. 187-188.

MASSA, AF., VASCONCELOS, P., DE ALMEIDA, LS, FILIPE, P. Pityriasis rubra pilaris mixed type III/IV successfully treated with narrow band-ultraviolet B. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2015, 81, p. 435

SÁNCHEZ-REGAÑA, M., LÓPEZ-GIL, F., SALLERAS, M., UMBERT, P. Pityriasis rubra pilaris as the initial manifestation of internal neoplasia. *Clinical and Experimental Dermatology*, 1995, 20, p. 436-438. doi:10.1111/j.1365-2230.1995.tb01368.x

WALLING, HW., SWICK, BL. Pityriasis Rubra Pilaris Responding Rapidly to Adalimumab. *Arch Dermatol*, 2009, 145, p. 99-101. doi:10.1001/archdermatol.2008.527

ZHANG, YH., ZHOU, Y., BALL, N., et al. Type I pityriasis rubra pilaris: upregulation of tumor necrosis factor alpha and response to adalimumab therapy. *J Cutan Med Surg*, 2010, 14, No. 4, p. 185-188.

Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

a získáte jako dárek

Hydroliftingový krém ZEPTER v hodnotě 1100 Kč

Hydroliftingový krém představuje brilantně propracovanou kombinaci antioxidantů a vitamínu C, jež do hloubky vyživuje vaši pleť a dodává jí novou energii.

www.zepter.cz



zepter
INTERNATIONAL
LIVE BETTER · LIVE LONGER

Neváhejte!
**Tato nabídka platí
jen do 22. 6. 2017**
**Předplatné časopisu
na rok za 399 Kč**

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



**Předplatte si
bezpečně e-mailem**

na e-mailovou schránku
mladafronta@predplatne.cz,
uvedte své **jméno** a **doručovací adresu**.
Do předmětu napište kód **MF CDV0117**.
Předplatit si můžete také **on-line**
na našich stránkách www.mf.cz



**Volejte zdarma
800 248 248**

Jednoduše zavolejte své
osobní údaje a informaci
o požadovaném
předplatném a periodiku.
Uvedte kód **MF CDV0117**



**Pošlete SMS
na číslo 900 09 06**

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

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



Determinanty ovlivňující výběr profylaktického krytí u pacientů v riziku vzniku dekubitů

Pokorná A.

Bůřilová P.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 1, s. 57–60

SOUHRN

Riziko vzniku tlakových lézí (dekubitů) lze u pacientů ovlivnit mnoha účelnými preventivními strategiemi. Jednou z nich je volba vhodného profylaktického materiálu. Pro vybranou skupinu dotázaných sester konzultantek pro hojení ran (n = 111) jsou při rozhodování o výběru preventivních materiálů důležité výsledky klinických studií a ekonomické faktory. Využití vhodných kombinovaných měkkých silikonových a pěnových materiálů v kombinaci se správnou komplexní preventivní péčí má pozitivní vliv na snížení incidence a závažnosti stupně dekubitů jak u hospitalizovaných pacientů, tak u pacientů ošetřovaných v přirozeném sociálním prostředí domácí péče. Výskyt dekubitu za hospitalizace většinou vede k jejímu prodloužení a jednoznačně ovlivňuje následnou a dlouhodobou péči o pacienty v domácím prostředí.

KLÍČOVÁ SLOVA

prevence • profylaktická krytí • determinující faktory • dekubitus

SUMMARY

Pokorna, A., Bůřilová, P. Determinants influencing the choice of prophylactic dressing for patients at risk of developing pressure ulcers Risk of pressure ulcers formation could be influenced by several effective preventive strategies. One of them is application of appropriate prophylactic dressings. For specially selected group of wound consultant nurses (n = 111) the most important factor for selection of dressing are

results of clinical studies and economic situation. Use of appropriate soft silicone foam dressing combined with preventive care yielded should benefit in reducing the incidence rate and severity pressure ulcers in hospitalized patients as well as in patient in home care. The incidence of pressure ulcers in hospital usually leads to extension of the length of hospitalization (prolonged hospitalization) and unambiguously affects the consequent follow-up and long-term care of patients at home.

KEY WORDS

prevention • prophylactic dressing • determined factors • pressure ulcers

Prevence dekubitálních lézí je aktuálně jednou z hlavních priorit kvalitně poskytované ošetrovatelské péče. Zejména je kladen důraz nejen na efektivní léčbu již vzniklého dekubitu, ale především na identifikaci rizik a prevenci vzniku dekubitu u pacienta. Dostupné klinické studie provedené v posledních letech jednoznačně poskytují dostatek důkazů, které potvrzují efektivitu využití profylaktického krytí v prevenci dekubitů u pacientů ve vysokém riziku vzniku dekubitů.^(1, 2, 3, 4) V této souvislosti je třeba zmínit, že z dostupných studií také vyplývá, že pouze 10 % pacientů, kteří jsou identifikováni v riziku vzniku dekubitů, je poskytována adekvátní prevence.^(5, 6) Na druhou stranu až u 70 % pacientů bez rizika je poskytován nějaký druh preventivních postupů.⁽⁷⁾ Z toho tedy vyplývá, že pokud jsou preventivní postupy realizovány na základě odpovídajícího posouzení aktuálního stavu pacienta, je předpoklad, že budou vysoce účelné. Výsledky klinických studií jed-

noznačně prokázaly signifikantní snížení výskytu dekubitů u pacientů s aplikovaným profylaktickým krytím.^(1, 3, 4, 8) Samozřejmě, že profylaktická krytí jsou pouze jednou a ne jedinou ze vhodných strategií. Jsou využívána především k ochraně kostních výčnělků (paty, sakrum), ale i k prevenci dekubitů v oblastech vystavených tření a střížným silám. Při výběru profylaktických krytí je důležité, aby jejich konstrukční vlastnosti a složení byly v souladu s požadavky na krytí využívaná k prevenci dekubitů, jež jsou jednoznačně specifikovány v doporučeních odborných společností.⁽⁹⁾ V doporučeních je explicitně uvedeno, že profylaktické krytí musí mít nejen schopnost rozložit tlak, ale i schopnost kontroly mikroklimatu, musí umožňovat opakovanou aplikaci a kontrolu predilekčního místa bez nutnosti výměny krytí a rizika vzniku sekundární rány. Jeho tvar a velikost by měly odpovídat anatomickým potřebám predilekčního místa. Je třeba brát v úvahu, že jednotlivá krytí se od sebe výrazně liší a při použití nevhodného materiálu nejenže nelze dosáhnout optimálního snížení výskytu dekubitů, ale může dojít ke vzniku iatrogenní či srororigenní rány.⁽¹⁰⁾ Podle EPUAP⁽⁹⁾ splňují odpovídající vlastnosti vícevrstevná krytí s měkkým silikonem se silikonovou spodní vrstvou. Tato krytí musí mít i dostatečnou schopnost evaporace pro udržení optimálního mikroklimatu jako prevence tzv. vlhkých lézí.

CÍL PRÁCE

S ohledem na již zmíněnou dostupnost odlišných typů preventivních a terapeutických materiálů v klinické praxi bylo hlavním cílem námi realizovaného a pre-



zentovaného dotazníkového průzkumu zhodnotit, jak a čím je ovlivněn rozhodovací proces všeobecných sester (konzultantek pro hojení ran) při volbě vhodného preventivního materiálu a profylaktického krytí v prevenci tlakových lézí (dekubitů).

METODIKA

Deskriptivní dotazníkový multicentrický průzkum mezi respondenty, všeobecnými sestrami, pracujícími ve wound managementu na pozici konzultanta pro hojení ran. V dotazníkovém formuláři jsme se zaměřili na několik oblastí. Zajímalo nás, zda je u respondentů v ČR proces výběru krycích materiálů pro profylaxi dekubitů v souladu s doporučením odborných společností, nebo zda hrají klíčovou úlohu ekonomické faktory, nařízení managementu nemocnic, nebo prokázaná účinnost v klinických studiích. Zároveň jsme se zaměřili na to, zda je pro všeobecné sestry pracující v managementu ran důležitá indikace použití materiálu výrobcem, jednoznačně uvedená v příbalovém letáku, nebo se spokojí pouze se slovním doporučením obchodního zástupce distributora daného materiálu a zdravotnického prostředku. Dále jsme hodnotili, zda sestry znají všechny čtyři hlavní a nejvýznamnější místní příčiny vzniku dekubitů: tlak, střížné síly, tření, mikroklima a je pro ně důležité pomoci profylaktických materiálů pozitivně ovlivnit konkrétní lokální příčiny vzniku dekubitů. Velmi důležitým bodem v dotazníkovém šetření byl názor sester na možnost vzniku srororigenní rány v důsledku nevhodně zvoleného materiálu. Poslední část dotazníkového šetření byla věnována konkrétním krycím materiálům využívaným v prevenci dekubitů. Zde jsme hodnotili znalosti sester v prokázané eliminaci místních rizikových faktorů vzniku dekubitů a to, zda použité materiály byly v souladu s doporučeními odborných společností. Uplatněn byl závažný stratifikovaný výběr respondentů s přesně stanovenými kritérii: všeobecné sestry pracující minimálně jeden rok na pozici konzultantky pro hojení ran, nezáleželo na typu a specializaci pracoviště.

CHARAKTERISTIKA RESPONDENTŮ

Průzkumu se zúčastnilo celkem 111 zdravotnických pracovníků pracujících na pozici konzultanta pro hojení ran ze 106 pracovišť ve zdravotnických zařízeních v ČR poskytujících péči o pacienty s nehojícími se ránami (n = 109; 98,2 % žen a dva muži [1,8 %]). Většina respondentů pracovala

na standardním lůžkovém oddělení (n = 85; 76,6 %). Celkem 19 (17 %) respondentů pracovalo na oddělení intenzivní péče, čtyři (3,6 %) dotazovaní byli z ambulantních provozů a tři (2,7 %) uvedli, že pracují jak na ambulanci, tak u lůžka. Minimální délka praxe činila pět let. Minimální délka profesní zkušenosti na pozici konzultanta pro hojení ran byla jeden rok (jednalo se také o kritérium zařazení respondenta). Průměrná délka celkové profesní praxe v ošetřovatelství činila 11,5 roku.

VÝSLEDKY A DISKUSE

Při zjišťování faktorů ovlivňujících výběr profylaktických materiálů se ukázala být pro dotazované nejdůležitější účinnost materiálů prokázaná v klinických studiích, tuto odpověď označilo 69 % respondentů. Dalším důležitým faktorem při výběru materiálů je pro sestry schopnost eliminovat všechny místní příčiny vzniku dekubitů, tuto odpověď označilo 68 % respondentů. Je zajímavé, že ekonomické faktory při výběru profylaktických materiálů ovlivňují názor u 60 % respondentů, což může být v klinické praxi v relativní kontradičce s požadavky klinických studií. Jednoznačné doporučení výrobce uvedené v příbalovém letáku výrobku je důležité pouze pro necelou polovinu respondentů (48 %). Písemné doporučení výrobcem považují respondenti za stejně významné a důvěryhodné jako pouhé slovní doporučení obchodního zástupce distributora zdravotnického prostředku. Na tento výsledek lze pohlížet ze dvou úhlů. Pozitivním zjištěním může být, že respondenti považují reprezentanty a konzultanty pro oblast hojení jednotlivých distributorů za důvěryhodné zdroje. Na druhou stranu to jednoznačně nedokazuje, že mají všeobecné sestry pracující na pozici konzultantek pro hojení ran k dispozici výsledky klinických studií, jak bude uvádět dále. V této souvislosti se zde nabízí také důležitá otázka znalosti legislativy. Podle § 59 zákona č. 268/2014 Sb. je totiž „poskytovatel zdravotních služeb povinen zajistit, aby zdravotnický prostředek byl používán jen k určenému účelu podle pokynů výrobce“. A protože je profylaktické použití krytí ve zdravotnických zařízeních stále rozšířenější, měl by si každý zdravotnický pracovník nejdříve ověřit, že daný materiál používá v souladu se schváleným návodem k použití. Taktéž názory a postoje managementu nemocnic ovlivňují výběr profylaktického krytí podle názoru 38 % respondentů. Za alarmující lze považovat, že oficiální doporučení odborných společností je pro

sestry odpovídající v dotazníkovém šetření nejméně důležité. V úvahu jej bralo při svých odpovědích pouze 37 % respondentů. V kontextu s tím, že byla na druhém místě ovlivněná výběru profylaktického krytí uvedena eliminace všech místních faktorů vzniku dekubitů, je zajímavou informací neznalost všech čtyř místních příčin vzniku dekubitů u 40 % respondentů. Tlak jako jednu z příčin vzniku dekubitů uvedlo 109 respondentů (98 %), tření 101 (90 %), střížné síly 74 (67 %) a mikroklima pouze 67 respondentů (60 %). Je možné, že pod pojmem mikroklima si respondenti neuvědomili, že se jedná o nadměrnou vlhkost a s tím spojené riziko vzniku vlhké léze, nejčastěji inkontinenční dermatitidy. Zjištění je relativně překvapivé vzhledem ke skutečnosti možnosti rizika vytvoření srororigenní rány při výběru nevhodného profylaktického krytí, kterého si je naopak vědomo 95 % respondentů. Poslední část dotazníkového šetření byla zaměřena na konkrétní profylaktické krycí materiály používané respondenty k prevenci vzniku dekubitů. Zastoupeny byly následující odpovědi pro konkrétní materiály a krytí: Mepilex Border uvedlo jako využívaný preventivní materiál nejvíce respondentů (n = 92; 83 %), Allewyn Life označilo šest respondentů (5 %), Tielle osm (7 %) respondentů, Reston čtyři (4 %) respondenti, Aquacel Foam jeden (1 %) respondent. Skutečnost, že bylo v prevenci dekubitů uvedeno použití i krytí, která nejsou uvedena v doporučeních odborných společností, svědčí pravděpodobně o relativně malé důležitosti a respektu, který pečující připisují daným doporučením. Respektování doporučení odborných společností a dostupných poznatků je jedním z požadavků hodnocení kvality péče. Péče *lege artis* je také legislativně zakotvena v zákoně č. 372/2011 Sb. V § 28 odst. 2 zákona, v němž je uvedeno právo na poskytování zdravotních služeb na náležitě odborné úrovni, ve vazbě na ustanovení § 4 odst. 5 „náležitou odbornou úroveň se rozumí poskytování zdravotních služeb podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů, při respektování individuality pacienta, s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti“.

DISKUSE A HODNOCENÍ KRYTÍ UVÁDĚNÝCH RESPONDENTY PRO PREVENCI DEKUBITŮ

Řada krytí Tielle, kterou respondenti uváděli v 7 %, není opatřena vrstvou měkkého silikonu, a proto nespĺňuje základní požadavek na profylaktické krytí, který uvádě-



jí doporučení EPUAP a NPUAP, PPIIA.⁽⁹⁾ Zároveň neumožňuje opakované kontroly predilekčního místa bez nutnosti sejmoutí a svým charakterem se řadí mezi adhezivní pěny, které nelze považovat za atraumatická krytí.⁽¹¹⁾ Ve starší literatuře bylo popsáno poškození stratum corneum při používání krytí řady Tielle,⁽¹²⁾ ale autoři nemají k dispozici informaci, zda nedošlo ke změně vlastností materiálů v posledních letech a ani v dalších nových zdrojích nebyly popsány obdobné závěry. Lze tedy konstatovat, že skupina krytí Tielle není podle aktuálně dostupných odborných zdrojů vhodná pro použití v prevenci dekubitů a vzniku tlakové léze u pacientů **ve vysokém riziku vzniku dekubitů**. Důkazy a informace o účinnosti krytí v rámci klinických studií aktuálně nejsou k dispozici, protože v podmínkách ČR doposud nebyla obdobná studie realizována, což může být vhodným motivem pro realizaci obdobné studie a následného velmi účelného využití daného krytí zejména pro pacienty ve středním a nízkém riziku vzniku dekubitů. Řada krytí Aqacel Foam opět není opatřena vrstvou z měkkého silikonu po celé spodní ploše krytí, což znamená, že nespĺňuje výše uváděná základní doporučení odborných spo-

lečností pro použití v profylaxi dekubitů,⁽⁹⁾ a taktéž absentují informace z klinických studií o jejich účinnosti. V našem souboru využití tohoto materiálu za účelem prevence uvedl pouze jeden dotazovaný a domníváme se, že jeho využití není v této indikaci zcela běžné. V současnosti se objevují zmínky o využití materiálu Reston v profylaxi dekubitálních lézí. Je však třeba si uvědomit, že Reston nepatří do skupiny profylaktických krytí, ale jedná se o anti-dekubitní podložku. Jeho použití je tedy jednoznačně vhodné jako doplňující materiál, ale jako náhradu profylaktického krytí je není možné doporučit. Absentuje také vrstva z měkkého silikonu. Materiál umožňuje adhezi na predilekční místo, ale při opakované kontrole může dojít ke snížení adhezivních vlastností. Diskutabilní je schopnost materiálu udržet na pokožce vyrovnané mikroklima. Ovšem pro jednoznačné závěry opět chybí klinické studie, které by účinnost či neúčinnost materiálu dokládaly. V každém případě je jeho využití vhodné pro odpovídající polohování a mikropolohování pacientů. Řada krytí Allewyn Life naopak splňuje podmínku vícevrstevného silikonového krytí. Ve většině případů je však v klinické praxi využíván materiál, u kterého se

jedná o relativně malou plochu se širokými okraji, která může být při použití v predilekční lokalizaci riziková. Nezbytná je tedy i volba vhodného rozměru materiálu k velikosti ošetřované plochy kůže a těla. V oficiálních doporučeních je uvedeno,^(9, 13) že příliš malá a vysoká krytí mohou přispět k tvorbě tlakových lézí. Z hlediska klinické praxe je uživateli oblíbená s ohledem na dobrou adhezenci a možnost monitoringu kůže pod krytím. Ovšem i u tohoto krytí není laboratorně ani klinicky zdokumentována schopnost eliminace střížných a deformačních sil. Co se týká udržení optimálního mikroklimatu, vzhledem k přítomnosti ochranné vrstvy maskující exsudát pod jisticím filmem může nastat problém s nedostatečnou schopností evaporace. Řada krytí Mepilex Border je zatím jediné krytí, jehož účinnost v prevenci dekubitů je prokázána v několika randomizovaných studiích,^(1, 2, 3, 4, 8) přičemž bylo ověřeno, že signifikantně snižuje výskyt dekubitů a působí proti všem čtyřem hlavním místním příčinám vzniku dekubitů. Krytí je složeno z pěti volných vrstev, což umožňuje snížení střížných a deformačních sil. Kontaktní vrstva je tvořena vrstvou se Safetac technologií z měkkého silikonu, která má v klinic-

Tab.

Algoritmus pro rozhodování k použití vícevrstevného silikonového krytí

| Kritéria pro volbu vícevrstevného silikonového krytí – pacienti ve VYSOKÉM RIZIKU (použít VŽDY, pokud je přítomen ALESPOŇ JEDEN z níže uvedených stavů) | Kritéria pro využití volbu vícevrstevného silikonového krytí – pacienti ve STŘEDNÍM RIZIKU (použít VŽDY, pokud jsou přítomna tři a více z uvedených KRITÉRIÍ) |
|---|---|
| VŠICHNI pacienti na jednotkách intenzivní péče JSOU ve vysokém riziku včetně osob s invazivními vstupy a přístrojovou technikou | BMI < 20 pro osoby ve věku 65 a více let |
| škála Bradenové < 13 bodů škála Nortonové – skóre < 14 | rozsáhlé otoky či anasarka na horních a dolních končetinách |
| mechanická ventilace | věk 65 let a více |
| stav po kardiopulmonální resuscitaci | diabetes mellitus |
| hemodynamicky nestabilní | renální či jaterní selhání |
| léčba vazopresory > 48 hodin | podvýživa (aktuální nechtěný úbytek váhy, snížený příjem stravy per os po dobu jednoho týdne) |
| alterované vědomí | nic per os (NPO) > 3 dny |
| ŠOK (septický, hypovolemický, kardiogenní) | albumin ≤ 2,5 nebo prealbumin ≤ 18 g/dl |
| kvadruplegie, paraplegie nebo hemiplegie | upoutání na lůžko po dobu více než 2–4 hodiny |
| trakce (skeletální) | operace kyčelního kloubu nebo dolní končetiny |
| předpokládaný operační či jiný intervenční výkon > 4 hodiny | postraníce a zábrany u lůžka |
| | inkontinence moči a stolice |
| | přítomnost metastáz při onkologickém onemocnění |

Modifikováno podle⁽⁸⁾



kých studiích doložené plně atraumatické snímání krytí. Kvalita této silikonové vrstvy také umožňuje opakované snímání a pravidelné kontroly predilekčních míst. Krytí mají dostatečnou velikost pro optimální rozložení tlaku a odpovídají svým tvarem i anatomickým lokalitám, pro které jsou určena. Dostatečná evaporace je zajištěna vrstvou sloužící k rozvodu vlhkosti pod filmem a zajišťuje tak optimální odvětrávání krytí. Jisticí film je vyroben tak, aby co nejlépe „klouzal“ po podložce a minimalizoval tím riziko vzniku třecích sil. Profylaktická krytí je vhodné využívat nejen jako nástroj primární prevence před vznikem dekubitální léze, ale také jako prostředek prevence sekundární, v době, kdy došlo k primárním projevům tlakové léze (např. první stupeň dekubitu), a lze tak zabránit zhoršení stavu. Využívání jakýchkoli plošných profylaktických krytí je však častěji uváděno před vznikem léze než po ní a není tak využíván jejich potenciál k sekundární prevenci a terapii již vzniklých kožních a slizničních defektů.⁽¹⁰⁾ Výše uvedené informace mají sloužit k racionálnímu přístupu ve využívání jak amorfních, tak plošných materiálů pro prevenci dekubitálních lézí tak, aby pacienti ve vysokém riziku měli k dispozici vždy tu nejvyšší kvalitu prevence (Tab.). A rovněž naopak, aby u pacientů s nízkým rizikem mohly být využívány materiály, které jsou jednoznačně určeny a schváleny k tomuto účelu. Význam problematiky vhodné volby profylaktických krytí v prevenci dekubitů a další doporučení pro jejich účelné využívání dokládá také nově publikovaný dokument Světové unie společností pro léčbu ran (World Union of Wound Healing Societies – WUWHS) publikovaný v létě roku 2016 (představen oficiálně na kongresu WUWHS v srpnu v Itálii) a přeložený do českého jazyka,⁽¹³⁾ který bude pro české uživatele dostupný na specializovaném portálu www.dekubity.eu a doposud byl distribuován na odborných sympozii v tištěné podobě.

ZÁVĚR

Z námi realizovaného průzkumu vyplynulo, že při rozhodování o využití profylaktického materiálu v prevenci dekubitálních lézí jsou respondenty deklarovány jako nejvýznamnější faktory výsledky

klinických studií. Svou úlohu ovšem sehrává také management jednotlivých zdravotnických zařízení a ekonomické možnosti. Jak už bylo výše zmíněno, kvalita jednotlivých typů krytí se výrazně liší a je třeba mít na paměti, že od kvality vybraného profylaktického krytí se odvíjí i výsledky preventivních intervencí u pacientů v riziku vzniku dekubitů. Na trhu jsou k dispozici jak materiály, které mohou svými vlastnostmi k rozvoji dekubitů potenciálně přispět, tak i materiály, které výrazně vznik dekubitů ovlivňují a snižují. Výběr a použití optimálního profylaktického krytí by se měly řídit doporučením odborných společností a aktuálním stavem pacienta. Zejména u pacientů **ve vysokém riziku vzniku dekubitů** by měla být používána pouze krytí s jasnou indikací k prevenci dekubitů (zde je jednoduchá kontrolní pomůcka v přiloženém návodu k použití, kde by tato indikace měla být uvedena), protože jen u těchto materiálů je zajištěna účinnost a návratnost finančních prostředků vynaložených na prevenci. Zanedbatelné není ani případné nebezpečí právních sporů v situacích, kdy dojde k poškození pacienta při použití materiálů nevhodných nebo neindikovaných k prevenci dekubitů. V úvodu příspěvku jsme uvedli, že většina pacientů, i když jsou bez rizika, má zajištěný určitý druh prevence, ale pouze 10 % pacientů v riziku má zajištěnu adekvátní prevenci. Dovolujeme si tedy apelovat na důsledné hodnocení rizika vzniku dekubitů u pacientů a na jejich základě volbu vhodných preventivních strategií. Samozřejmě že s vědomím, že lokální amorfní i plošné profylaktické materiály musí být doplněny dalšími intervencemi, které ovlivňují místní i celkové příčiny vzniku dekubitálních lézí.

Poděkování: tato práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-29111A s názvem Registr dekubitálních lézí – sjednocení sledování a strategie preventivních intervencí na národní úrovni. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

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

Literatura

1. **SANTAMARIA, N., SANTAMARIA, H.** *An estimate of the potential budget impact of using prophylactic dressings to prevent hospital-acquired PUs in Australia.* J Wound Care, 2014, 23, p. 583–584, 586, 588–589. doi: 10.12968/jowc.2014.23.11.583.
2. **BLACK, J., CLARK, M., DEALEY, C., et al.** *Dressings as an adjunct to pressure ulcers prevention: consensus panel recommendations.* Int Wound J, 2015, 12, p. 484–488. doi: 10.1111/iwj.12197.
3. **SANTAMARIA, N., GERDTZ, M., SAGE, S., et al.** *A randomised controlled trial of the effectiveness of soft silicone multi-layered foam dressings in the prevention of sacral and heel pressure ulcers in trauma and critically ill patients: the border trial.* Int Wound J, 2013; Int Wound J, 2015, 12, p. 302–308. doi: 10.1111/iwj.12101.
4. **SANTAMARIA, N., GERDTZ, M., LIU, W., et al.** *Clinical effectiveness of a silicone foam dressing for the prevention of heel pressure ulcers in critically-ill patients: Border II Trial.* J Wound Care, 2015, 24, p. 340–345. doi: 10.12968/jowc.2015.24.8.340.
5. **VANDERWEE, K., DEFLOOR, T., BEECKMAN, D., et al.** *Assessing the adequacy of pressure ulcer prevention in hospitals: a nationwide prevalence survey.* BMJ Qual Saf, 2011, 20, p. 260–267.
6. **VANDERWEE, K., CLARK, M., DEALEY, C., et al.** *Pressure ulcer prevalence in Europe: a pilot study.* J Eval Clin Prac, 2007, 13, p. 227–235.
7. **PINKNEY, L., NIXON, J., WILSON, L., et al.** *Why do patients develop severe pressure ulcers? A retrospective case study.* BMJ Open, 2014, 4, e004303. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004303.
8. **KALOWES, P., MESSINA, V., LI, M.** *Five-Layered Soft Silicone Foam Dressing to Prevent Pressure Ulcers in the Intensive Care Unit.* Am J Crit Care, 2016, 25, e108–e119. doi: 10.4037/ajcc2016875.
9. **HAESLER, E. (Ed.).** *National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Clinical Practice Guideline.* Cambridge Media : Osborne Park, Western Australia, 2014.
10. **POKORNÁ, A., SAIBERTOVÁ, S., VELICHOVÁ, R., VASMANSKÁ, S.** *Sorrorigens wounds, their identification and treatment process.* Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie, 2016, 78, S31–S36.
11. **WHITE, RA.** *Multinational survey of the assessment of pain when removing dressings.* Wounds UK, 2008, 4, p. 14–22.
12. **DYKES, P.J., HEGGIE, R., HILL, SA.** *Effects of adhesive dressings on the stratum corneum of the skin.* J Wound Care, 2001, 10, p. 7–10.
13. **Kolektiv autorů.** *Role krytí v prevenci dekubitů.* WUWHS, 2016, 27 s.

Doc. PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D., PhDr. Petra Bůřilová, BBA

e-mail: apokorna@med.muni.cz

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Katedra ošetřovatelství



5. brněnský dermatologický den Antonína Trýba konaný 25. 11. 2016

Vašků V.

Čes. Dermatovenerol., 2017, 7, č. 1, s. 61-62

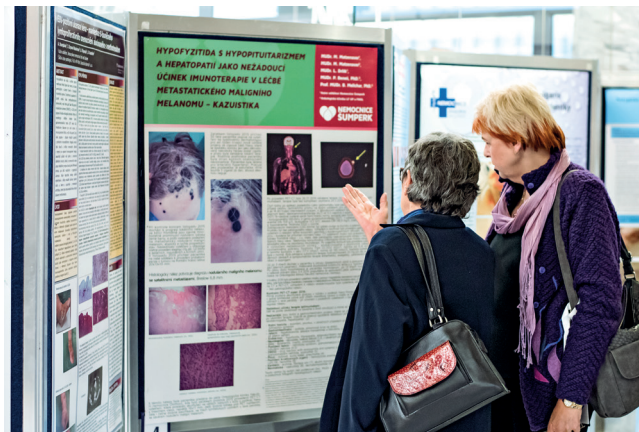
Již popáté se v Hotelu Voroněž konala konference pořádaná Českou akademií dermatovenerologie a I. dermatovenerologickou klinikou Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity pod záštitou prof. MUDr. Jiřího Mayera, CSc., děkana LF MU, a MUDr. Martina Pavlíka, Ph.D., DESA, EDIC, ředitele FN u sv. Anny v Brně.

Tyto brněnské dny jsou dedikovány památce profesora Antonína Trýba, prvního přednosty Kliniky nemocí kožních a pohlavních ustavené v roce 1919. Profesor Trýba byl nejen vynikajícím odborníkem chápaným potřeby a výzvy doby, ale také básníkem, prozaikem a velkou kulturní osobností vůbec.

Měl hluboké teoretické znalosti, ale vždy zohledňoval potřeby praxe. Dvakrát byl zvolen děkanem lékařské fakulty v Brně. Akce konaná již pětkrát zakládá tradici. Téma této konference bylo Od ověřených skutečností k novým výzvám v dermatologii. Program byl pestrý a bohatý, rozdělený do čtyř sekcí věnovaných patofyziologii dermatóz, jejich determinaci i prevenci, novinkám v diagnostice a terapii a konečně mikrobiomu, infekcím a infesta-

cím. Zaznělo celkem 21 přednášek. S novou koncepcí stresu nás seznámila doc. Bienertová Vašků, respektive poskytla krátký přehled o genezi „teorie o stresu“, což zasadila do kontextu současné klinické medicíny se speciálním důrazem kladebným na nemoci kůže. Úlohu mastocytu v patogenezi mastocytóz popsal od genu po kliniku ve velmi komplexní přednášce prof. Pěč. Docentka Dastychová se jako naše přední odbornice věnovala profesionálním a neprofesionálním dermatózám u pracovníků v kovoprůmyslu. Ozdobou první sekce byla přednáška dr. Tomeckího z Cleveland Clinic Foundation, zaměřená na problematiku vakcín v dermatologii a vyvracející různé laické a pseudoodborné bludy a ukazující perspektivu vakcinace u škály diagnóz. Rozšiřují se možnosti v diagnostice, jak o tom svědčí možnost flowcytometrie nádorové tkáně kožních T-buněčných lymfomů v přednášce dr. Fialové. Nově se můžeme účinně postavit diagnóze hidradenitis suppurativa, a to i biologickou léčbou – jak přednášela dr. Slonková. Poučné poznatky o vedlejších účincích na kůži u biologik v onkologii z velkého souboru nemocných přednesla

dr. Koblová z Dermatovenerologické kliniky Nemocnice Na Bulovce. Přednáška prim. Bučkové upozornila na to, že se otvírají nové obzory v léčbě psoriázy u dětí, především v podobě bezpečných biologik. Velmi pěkná a instruktivní byla přednáška dr. Slonkové o adherenci k léčbě u dermatologických nemocných. Závěry neveselé, pacienti ne vždy spolupracují. Psoriáza je velmi dobrým příkladem imunitními mechanismy zprostředkovaného zánětlivého onemocnění. Je tu nový cíl pro biologickou terapii, IL-17. Zdá se, že před sebou máme horizont kauzálnější terapie těžkých psoriáz s výhodou rychlého nástupu účinku, jeho dlouhodobou udržitelností i vyšší bezpečností léčby – jak přednesl dr. Nečas. Dr. Vičíková konstatovala, že novinky jsou i v léčbě místní, resp. novém vehikulu fixní kombinace steroidu a deltanoиду s až překvapivě vysokou účinností. Jak uvedla magistra Vídeňská z Research Centre for Toxic Compounds in the Environment, Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity, mikrobiom mění náš pohled na medicínu jako takovou, významně rozšiřuje vlnu do řady dějů; každý si neseme svůj vlastní mikrobiální vesmír i úžasný





Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

metagenom našich mikrobů. Imunologické souvislosti mikrobiomu a bariérových systémů byly skvěle popsány doc. Thonem, kožní mikrobiom u atopické dermatitidy

doc. Buchvaldem, u akné a rosacey doc. Rulcovou. Profesorka Hercogová názorně dokumentovala infekční komplikace u pacientů Centra biologické léčby Nemocnice Na

Bulovce. Významné je například to, že v ročním horizontu nebyly zaznamenány rozdíly ve výskytu infekcí dýchacích cest mezi sledovanými biologiky. Docentka Jedličková přednesla novou klasifikaci závažných kožních infekcí. Mezi mikroby máme nové přeborníky v oblasti sexuálně přenosných infekcí, jako jsou *Mycoplasma genitalium* – toto velmi zaujatě popsal doc. Salavec. Docent Ditrich z Českých Budějovic fundovaně uvedl problematiku cerkáriových dermatitid; jižní Morava, stojaté vody, vodní ptáci, o běda. Naštěstí je průběh mírný.

V posterové sekci jsme měli 16 příspěvků z celé ČR, byly vesměs hodnoceny jako vynikající.

„Trýb“ je v ČR populární, účastníků bylo 230.

Proběhlo krátké jednání výboru ČADV. Její prezidentka, profesorka Hercogová, ocenila zaměření a průběh konference. Akademie je úspěšná, stále narůstá počet členů, jsme hrdí na náš časopis a odborné aktivity vůbec. Naše krédo – smysluplné cíle – stále platí.

Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

Přednosta I. dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Vědecký sekretář ČADV a garant konference

INTERDISCIPLINÁRNÍ DERMATOLOGIE

Kontroverze v dermatologii – Novinky v diagnostice a terapii

19. května 2017

Místo konání: Praha, Nemocnice Na Bulovce, Posluchárna Gynekogicko-porodnické kliniky

Pořadatel: Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB

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

Kredity ČLK, ČAS

Registrační poplatek: lékař 350,- Kč (člen ČADV), 800,- Kč (nečlen ČADV); sestra 200,- Kč

PROGRAM

12:00-12:10 Zahájení

12:10-12:30 **Kongenitální pigmentový névus a riziko vzniku melanomu**
MUDr. Veronika Křížková, MBA (Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Praha)

12:30-12:50 **Kongenitální névus z pohledu plastického chirurga TBD**

12:50-13:10 **Infekce kůže a terapie v graviditě**

MUDr. Filip Rob (Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Praha)

13:10-13:30 **Zajišťovací terapie syfilis v graviditě – proč léčíme?**

MUDr. Hana Zákoucká (Národní referenční laboratoř, Praha)

13:30-13:50 **Cévní malformace z pohledu dětského dermatologa**

Prim. MUDr. Darina Zelenková, MUDr. Anna Jiráková, Ph.D. (Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Praha)

13:50-14:10 **Možnosti farmakologické léčby infantilních hemangiomů pediatrem**

Prim. MUDr. Ivan Pechl (Pediatrické oddělení Nemocnice Na Bulovce)

14:10-14:30 Diskuse

14:30-15:00 Přestávka

15:00-15:20 **Radioterapie v léčbě kožních T-buněčných lymfomů u pacientů I. DVK v Brně**

MUDr. Eliška Langerová, prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc. (I. Dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU)

15:20-15:40 **Onemocnění asociovaná s pemfigoidem**

Doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D. (I. Dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU)

15:40-16:00 **Komorbidity psoriázy: Cena prof. Novotného**

MUDr. Kateřina Jůzlová, Ph.D. (Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Praha)

16:00-16:20 **Biologika v dermatologii – kdy, komu a na jak dlouho?**

MUDr. Petr Boháč (Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Praha)

16:20-16:50 **Ixekizumab – nová cílená léčba psoriázy**

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA (Dermatoven. klinika 2. LF UK a NNB, Praha)

Přednáška sponzorována Eli Lilly

16:50-17:30 **Panelová diskuse se zástupci center biologické léčby**

17:30-20:00 **Přátelské setkání – společná večeře na pozvání firmy Eli Lilly**

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



Kalendář vzdělávacích akcí

17.–18. 3. 2017 (OD 16:00)

**JARNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE
INTENZIVNÍ KURZ DERMATOHISTOPATOLOGIE**

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

Kredity ČLK: 12

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

19. 5. 2017 (OD 12:00)

INTERDISCIPLINÁRNÍ DERMATOLOGIE

Kontroverze v dermatologii –

Novinky v diagnostice a terapii

Místo konání: Praha, Nemocnice Na Bulovce

Kredity ČLK: 6

Registrační poplatek: **350,- Kč** (člen ČADV), **800,- Kč** (nečlen ČADV)
Info: dermatology@bulovka.cz

16.–17. 6. 2017 (OD 18:00)

LETNÍ ŠKOLA DERMATOLOGICKÉ TERAPIE

Místo konání: Nové Zámky, okr. Nymburk

Kredity ČLK: 8

Registrační poplatek včetně skript a občerstvení: **zdarma** při aktivní účasti (kazuistiku je nutné zaslat nejpozději do 31. 5. 2017, o přijetí k prezentaci budete informováni do 10. 6. 2017), při pasivní účasti **1000,- Kč** (člen ČADV), **2000,- Kč** (nečlen ČADV) – nezahrnuje ubytování (www.hotelnakopecku.cz)
Info: dermatology@bulovka.cz

22.–23. 9. 2017

**KONFERENCE K 80. VÝROČÍ ZALOŽENÍ KOŽNÍ
KLINIKY NA BULOVCE A 20. SETKÁNÍ PRIMÁŘŮ**

Místo konání: Praha, Nemocnice Na Bulovce

Kredity ČLK: 6

Registrační poplatek včetně abstrakt, občerstvení: **350,- Kč** (člen ČADV), **800,- Kč** (nečlen ČADV) – nezahrnuje ubytování
Přátelské setkání v hotelu Grandior od 20 hodin: 990,- Kč
Info: dermatology@bulovka.cz

22.–23. 9. 2017

2. NÁRODNÍ VENEROLOGICKÝ KONGRES

**Sexuálně přenosné infekce a nemoci genitálu –
mezioborový problém**

Místo konání: Praha, hotel Grandior

Kredity ČLK: 8

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

13.–14. 10. 2017 (OD 16:00)

**PODZIMNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE
Intenzivní kurz dermatohistopatologie**

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

Kredity ČLK: 12

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

24.–25. 11. 2017

23. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

Místo konání: Brno

Kredity ČLK: 12

Registrační poplatek včetně abstrakt, oběda a občerstvení: **890,- Kč** (člen ČADV), **1490,- Kč** (nečlen ČADV) – nezahrnuje ubytování
Info: www.dermasympozium.cz,
dagmar.nemeckova@fnusa.cz

6. 12. 2017 (OD 14:00)

PRAŽSKÝ KAZUISTICKÝ SEMINÁŘ

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

Registrační poplatek: **zdarma**
Info: dermatology@bulovka.cz

**Informace, registrace:
Kontakt: tel. 26608 2359,
mail: dermatology@bulovka.cz**



DALŠÍ AKCE 2017

ATESTACE Z DERMATOVENEROLOGIE:

16.–19. 5. 2017, LF UK HRADEC KRÁLOVÉ,
KONTAKT: www.lfhk.cz
28. 11.–1. 12. 2017, 3. LF UK A FNKV PRAHA,
KONTAKT: www.lf3.cuni.cz

23.–25. 3. 2017

KONGRES SCOPE (SKIN CARE IN ORGAN TRANSPLANT PATIENTS)

Místo konání: Praha, hotel Angelo
Pořadatel: SCOPE
Kontakt: www.scopenetwork.org

24. 4. 2017

17. EVROPSKÝ DEN MELANOMU V ČESKÉ REPUBLICCE

Místo konání: ambulance dermatovenerologů v ČR
Pořadatel: Česká akademie dermatovenerologie,
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB
Kontakt: dermatology@bulovka.cz,
www.dermanet.eu

25.–28. 5. 2017

EADV SPRING SYMPOSIUM

Místo konání: Brusel (Belgie)
Pořadatel: European Academy of Dermatology
and Venereology
Kontakt: www.eadv.org

31. 3. 2017

POSLEDNÍ TERMÍN ÚHRADY ČLENSKÝCH POPLATKŮ za rok 2017 České akademie dermatovenerologie.
Po tomto datu se poplatek zvyšuje o 100,- Kč.

13. 9.–17. 9. 2017

25TH EADV CONGRESS

Místo konání: Ženeva (Švýcarsko)
Pořadatel: European Academy of Dermatology and
Venereology
Kontakt: www.eadv.org

3.–4. 11. 2017

32. FLEBOLOGICKÉ DNY

Místo: Praha, Kongresové centrum hotelu Angelo
Pořadatel: Česká flebologická společnost ČLS JEP
Kredity ČLK
Kontakt: www.phlebology.cz

DO DIÁŘE: 2018–2020

20.–21. 4. 2018:

24. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

22.–23. 11. 2019:

25. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

24.–25. 4. 2020:

26. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

Počet kreditů ČLK je orientační.

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

Portál moderní dermatologie
pro laickou veřejnost:

WWW.DERMANET.CZ

Portál pro odbornou veřejnost:

WWW.DERMANET.EU



Otázky k tématu Lupus erythematoses

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

1. **Systémový lupus erythematoses postihuje častěji:**
 - a) muže,
 - b) ženy,
 - c) muže i ženy stejně,
 - d) děti.
2. **Mezi typické kožní projevy akutního lupus erythematoses nepatří:**
 - a) motýlovitý erytém,
 - b) polymorfní makulopapulózní enantémy,
 - c) jizva,
 - d) erythema nodosum.
3. **Projevem vaskulitidy při systémovém lupus erythematoses není:**
 - a) livedo reticularis,
 - b) erythema gyratum repens,
 - c) urticaria vasculitis,
 - d) motýlovitý erytém.
4. **Mezi diagnostická kritéria pro systémový lupus erythematoses řadíme:**
 - a) slizniční ulcerace,
 - b) fotosenzitivitu,
 - c) polyartritidu,
 - d) perikarditidu.
5. **Mezi laboratorní známky antifosfolipidového syndromu nepatří:**
 - a) protilátky proti β_2 -glykoproteinu I,
 - b) přítomnost lupusového anti-koagulans,
 - c) anti-ds-DNA,
 - d) antikardiolipinové protilátky.
6. **Mezi protilátky specifické pro systémový lupus erythematoses patří:**
 - a) P-ANCA,
 - b) anti-ds-DNA,
 - c) anti-Sm,
 - d) antikardiolipinové protilátky.
7. **V histopatologickém obraze lupus erythematoses nacházíme:**
 - a) lichenoidní infiltrát,
 - b) interface dermatitida,
 - c) nahý granulom,
 - d) psoriaziformní pattern.
8. **Lékem 1. volby v celkové léčbě kožních forem lupus erythematoses je:**
 - a) prednison,
 - b) acitretin,
 - c) hydroxychlorochin,
 - d) hydrochlorothiazid.
9. **V místní terapii kožních lézí lupus erythematoses lze použít:**
 - a) kortikoid,
 - b) takrolimus,
 - c) kalcipotriol,
 - d) tazaroten.
10. **Pro lupus pernio neplatí:**
 - a) v chladu dochází ke zhoršení lokálního nálezu,
 - b) v chladu dochází ke zlepšení lokálního nálezu,
 - c) připomíná oznobeniny,
 - d) se projevuje lividními papulami až plakami na akrálních partiích těla.
11. **Pro diskoidní lupus platí:**
 - a) hojí se jizvami,
 - b) ve kštici se projevuje jako jizvící alopecie,
 - c) ve kštici se projevuje jako areální alopecie,
 - d) postižení sliznice nepatří do obrazu diskoidního LE.
12. **Mezi příznaky systémového lupus erythematoses nepatří:**
 - a) úbytek na váze,
 - b) únava,
 - c) bolest kloubů,
 - d) pruritus.
13. **Pro neonatální lupus nepatří:**
 - a) kožní projevy odeznívají spontánně do dvou let věku,
 - b) novorozenci jsou ohroženi srdečními arytmiemi,
 - c) může se objevit kardiomyopatie,
 - d) vyskytuje se u novorozenců, jejichž matky mají pozitivní anti-ds-DNA.
14. **Pro lupus erythematoses platí:**
 - a) základem úspěšné léčby je fotoprotekce,
 - b) vyskytuje se pouze u bílé rasy,
 - c) lupus pernio je nejčastější forma,
 - d) postihuje pouze ženy.
15. **Mezi formy chronického lupus erythematoses nepatří:**
 - a) diskoidní,
 - b) hypertrofický,
 - c) anulární,
 - d) perniones.
16. **Lupus band test:**
 - a) je pozitivita anti-ds-DNA,
 - b) je lineární zrnitá imunofluorescence imunodepozit IgG, IgM a C3 podél bazální membrány,
 - c) slouží k diagnostice LE,
 - d) znamená přítomnost lupusového antikoagulans.



17. Pro lupus erythematodes platí:

- a) účinnost antimalarik lze hodnotit již za týden od zahájení terapie,
- b) systémové kortikoidy nejsou v léčbě kožních forem lupus erythematodes účinné,
- c) účinná terapie neexistuje,
- d) antimalarika jsou nejčastějšími systémovými léky využívanými v léčbě kožních projevů lupus erythematodes.

18. Jizvící alopecie:

- a) je neléčitelná,
- b) postižení vlasových folikulů je reverzibilní,

- c) nepatří do obrazu akutního kožního lupus erythematodes,
- d) je častým projevem diskoidního lupus erythematodes.

19. Pro systémový lupus erythematodes neplatí:

- a) mohou být přítomny febrilie,
- b) bývá přítomna uretritida,
- c) do obrazu patří artritida,
- d) u nemocných nebývá nikdy přítomné postižení kloubů.

20. Pro léčbu lupus erythematodes neplatí:

- a) v případě kožních forem lze využít pouze lokální kortikoidy,

- b) azathioprin je lékem první volby,
- c) používají se také retinoidy,
- d) lékem první volby systémového lupus erythematodes je infliximab.

Řešení testu z čísla 4/2016:

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

Vážení kolegové,

své odpovědi zasílejte nejpozději do 31. 3. 2017 na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci na 23. národní dermatologický kongres v Brně 24.-25. 11. 2017.

Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 1/2017

Vážení čtenáři,

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

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

Titul, křestní jméno, příjmení:

Ulice, ČP:

Město:

PSČ:

Vyplněný odpovědní lístek oskenujte a zašlete elektronicky na adresu:

dermatology@bulovka.cz

Pracoviště:

Obor:

Telefon, e-mail:

Všechny tyto položky jsou povinné.



Protopic®

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

Dostaňte pod kontrolu vzplanutí atopické dermatitidy

Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

LEO®





Benepali®
 Etanercept

ETANERCEPT OD BIOGENU®

BENEPALI® PERO: BEZTLAČÍTKOVÝ AUTOINJEKTOR

- JEDNODUCHÁ APLIKACE TLAKEM NA KŮŽI
- BEZ LATEXU


**CVAK
CVAK**

 Akustický signál - cvaknutí -
 označuje zahájení
 a ukončení injekce

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU BENEPALI

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

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

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