

# Česká dermato- venerologie



TÉMA  
ČÍSLA

## Maligní melanom

**DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY**

Důležité klinické  
aspekty herpetických  
infekcí vyvolaných  
viry herpes simplex  
a varicella zoster

str. 22

**NOVINKY V DERMATOLOGICKÉ TERAPII**

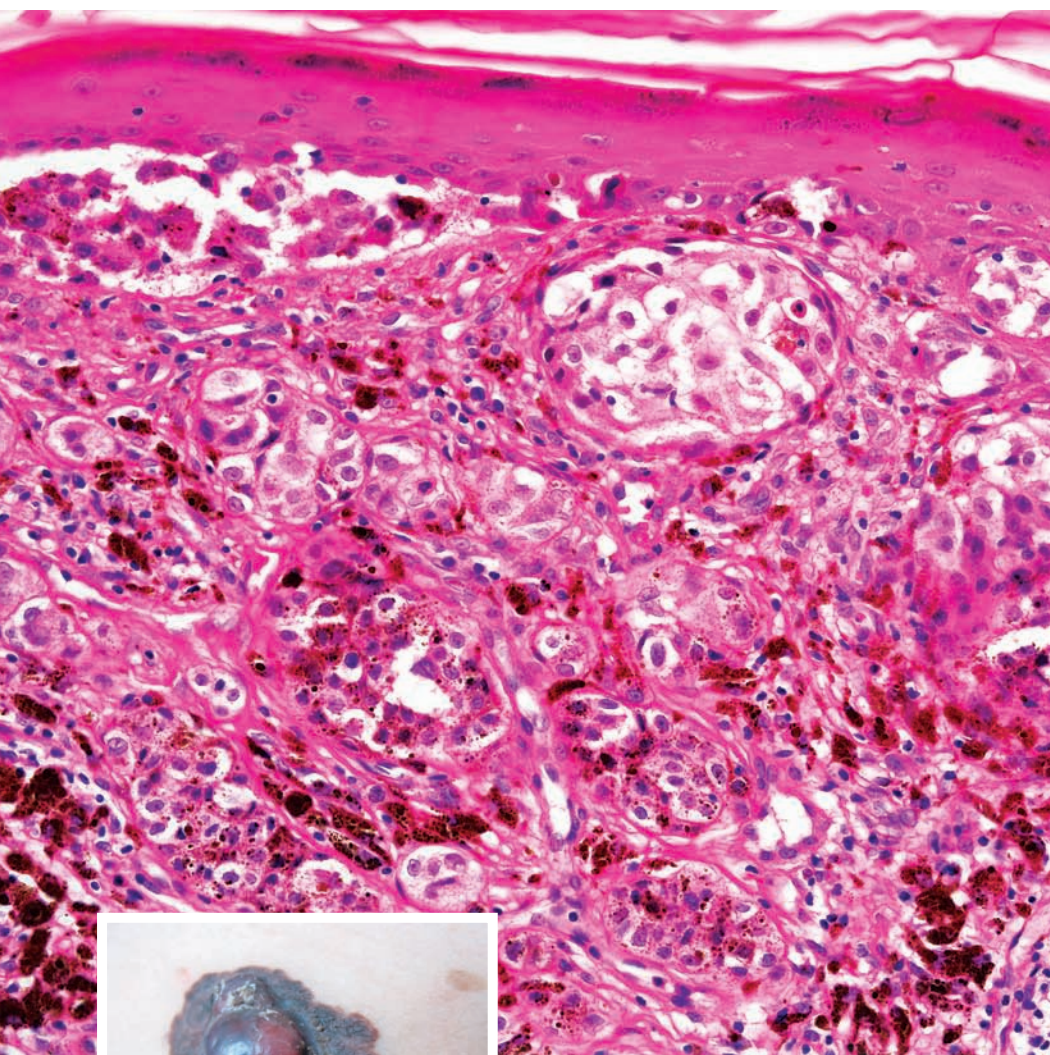
Dermatologická  
farmakoterapie u dětí

str. 38

**KAZUISTIKA**

Hypereozinofilie  
a její kožní  
manifestace –  
příznak vedoucí  
k diagnóze periferního  
T-lymfomu

str. 53



**MALIGNÍ MELANOM** –  
HISTOPATOLOGICKÝ  
A KLINICKÝ OBRAZ

PARTNEREM TOHOTO VYDÁNÍ JE:





# Nová, účinná nekortikoidní léčba ekzému

## 4 pilíře mechanismu účinku

Přípravek Dermalex Repair je akcelerator obnovy přirozené bariérové funkce pokožky. Aktivuje pokožce vlastní mechanismy obnovy a tím zmírňuje příznaky ekzému.

**1. Aluminosilikáty** vytváří film na povrchu kůže a tím

1. Zabraňují další dehydrataci
2. Chrání pokožku před vnějšími iritanty

**2. Komplex alkalických minerálů** vyrovnává iontový potenciál pokožky, což aktivuje opravné mechanismy kožní bariéry.

Vytváří změny v negativním elektrickém potenciálu na kůži, což přitahuje ionty hořčíku a vápníků, které se podílejí na znovuvystavení fyziologické struktury pokožky.

**3. Rostlinné ceramidy** identické kožním ceramidům, zvyšují hydrataci a ochranu pokožky. Jsou použity jako náhrada kožních lipidů.

**4. Čištěná voda** dodává intenzivní hydrataci pokožce.

## Klinické výsledky a účinnost

### Dermalex Repair Ekzém a Dermalex Repair Ekzém pro kojence a děti

- U sledovaných pacientů došlo ke zlepšení ekzematických příznaků v průměru o 83 %.
- > hodnota zlepšení dle SCORAD 83

### Dermalex Repair Akutní podráždění kůže

- U sledovaných pacientů došlo ke zlepšení ekzematických příznaků v průměru o 71 %.
- > hodnota zlepšení dle SCORAD 71
- > hodnota zlepšení dle HECSI 72

- Použití možné od 8. týdne věku dítěte.
- Aktivuje vlastní hojivý mechanismus pokožky.
- Neobsahuje kortikosteroidy, umělá barviva ani parabeny.
- Zmírňuje svědění, zarudnutí a podráždění pokožky.
- Klinicky testované bez vedlejších účinků a kontraindikací.
- Pro lokální použití.

BEZ OBSAHU KORTIZONU  
KLINICKY TESTOVÁNO



Žádejte ve své lékárně.  
[www.omega-altermed.eu](http://www.omega-altermed.eu)





Vážení čtenáři,

dermatologie by se měla podle některých definic zabývat kůží. Ale jak víme, náš obor je úzce provázán s interní medicínou, stále jsme konfrontováni s faktory zevního prostředí, souvislostmi i vlivy prostředí pracovního.

Klinický dermatolog si musí osvojit znalost těchto potenciálních nebezpečí a mnohdy musí detailně studovat množství chemických látek, rostlin, živočichů, parazitů, mikroorganismů, dopad ultrafialové i jiné radiace, klimatických podmínek a dalších vlivů, kterým je kůže exponována.

V mnoha případech dermatologové potřebují znát dopodrobna pracovní prostředí pacienta i jeho koníčky a mnoho z nich se dopracovalo k solidním znalostem mnoha profesí či průmyslových technologií.

Znalost interní medicíny je nezbytná; množství systémových onemocnění může mít příležitostně či stále kožní projevy nebo se na kůži projeví nepříznivě léčba těchto chorob třeba v podobě toxoalergických exantémů. Vidíme iatrogenní efekty léčby, ale setkáváme se také s vedlejšími účinky alternativních metod, potravních doplňků apod. Mnoho pacientů s kožními chorobami se k těmto alternativám uchyluje, zvláště za pomoci internetu. A nalézt tam lze opravdu ledač; prezentují se léčitelé, ale dokonce i čarodějové. Mám pacienta s biologickou terapií psoriázy. Je to inteligentní člověk, úspěšný v životě. Poté, co mu standardní fototerapie a celková terapie lupénky selhaly, neobrátil se již na nás, ale na čaroděje, který ho „lčil“ dýmem. Na otázku: „A co?“ stručně odpověděl: „A nic“. Mocný to argument pro vědeckou medicínu. Ostatně již v bráhmanském období staroindické medicíny (800–1000 n. l.) jsou o nepravých lékařích parazitujících na nemocných zaznamenána tato slova: „Odění v roucho lékaře, číhají na nemocné. Zkušenost, učení, znalost jim chybí: neznají času ani míry; střez se jich, smrt je jako své posly vyslala do světa. Peněz chtějí, přestrojeni za lékaře ťulpasy k sobě vábit umějí.“ (K. Pollak, *Medicína dávných civilizací*, Orbis, Praha, 1973)

Psychologicko/psychiatrický aspekt dermatovenerologie bychom však rozhodně neměli podcenit. Naše kůže je zásadní pro prožívání vlastní osobnosti. Skutečnost, že v populaci budí řada kožních onemocnění odpor, je pro naše nemocné devastující



psychickou zátěží, přitom to se závažností onemocnění nemusí vůbec souviset. Pocity viny a méněcennosti se promítají do všech aspektů života. A naopak – těžká psychická zátěž může vést k exacerbaci mnoha kožních onemocnění. Někdy může být malý problém, se kterým pacient za dermatologem přichází, voláním o pomoc v případě sociálního selhání, psychologické rozlady nebo přímo duševní choroby. U části nemocných na základě vlastní praxe a mnohaleté empirie již umíme rozlišit psychologické nuance, stará známá empatie je však ku pomoci všem. Míra znalostí, vědeckých faktů v dermatologii explozivně narůstá od poloviny 20. století.

Zlepšuje se diagnostika, léčba je přesněji zacílena. Rozvinula se imunofenotypizace, molekulární biologie již začíná sahat do kliniky – např. v dermatoonkologii. Možnosti léčby jsou v mnoha oblastech úžasné. Problém však může být s její dostupností. Pro nové nemusíme zapomínat na staré. Je, řekněme, kamenouhelný dehet skutečně tak neúčinný, jak se někdy tvrdí? Tož, nevoní...

Vývoj dermatologie se zrychluje, určité oblasti oboru si žádají výraznější specializaci. Měla by existovat pracoviště schopná sledovat, osvojit si a integrovat nejmodernější trendy v oboru.

Jsou diagnózy běžné, jsou diagnózy vzácné a jsou diagnózy raritní. V případě diagnóz v praxi často zastoupených bychom však měli být schopni měnit zavedené postupy a využívat nových možností v místní léčbě. Ne vždy se tak děje. Neměli bychom odkládat systémovou léčbu nebo světloléčbu tam, kde si to vývoj onemocnění žádá. A měli bychom využívat všech možností spolupráce s jinými obory tam, kde je to nutné.

Kosmetická dermatologie je úplnou nebo částečnou náplní práce mnoha z nás. Je strhující, jak je schopna účinně pomoci pacientovi a krásně korigovat přírodu. Důkladná znalost anatomie, fyziologie a patofyziologie kůže je tu však nezbytná, už pro mnohá zde číhající rizika.

V posledních letech zaznamenávám mimořádný zájem absolventů o náš obor. Jde o desítky žádostí o místo na brněnských klinikách. Mnozí uchazeči a uchazečky jsou velmi kvalitní a motivovaní. Většinu však nelze vyhovět. Pro ty nečetné, kteří uspěli a v dermatovenerologii se již vzdělávají, pracují jako postgraduální studenti apod., by měl platit železný zákon o nutnosti neustálé publikační aktivity. Už proto, že mladý lékař/lékařka může stěžejně uspět v různých soutěžích či stipendijních programech – např. o cestovní granty či studijní pobyt, pokud nemůže doložit výstupy z odborné činnosti. A mezinárodní konkurence roste.

Čelná představitelka naší dermatovenerologie, prof. Hercogová, je prezidentkou EADV.

Tato významná organizace systematicky pomáhá mladým lékařům. A Česká akademie dermatovenerologie má stejné ambice: podporu, pomoc, kvalitní vzdělání v naší specializaci, vysokou odbornou úroveň našeho časopisu. Jsme otevření všem. 18. národní dermatologický kongres v Praze byl velmi úspěšný, s vynikajícími přednášejícími a milou atmosférou. Byl zvolen nový výbor akademie, priority se nemění.

Pěkné léto!

Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

Foto na obálce (histologie):  
MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D.,  
Bioptická laboratoř s. r. o., Plzeň



# Česká dermato- venerologie



<b>SUCCUS</b>	74
<b>CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ</b>	
Vojáčková, N., Kružicová, N., Vrbová, L., Sečníková, Z. Maligní melanom	76
Fínek, J. Maligní melanom – komentář onkologa	86
<b>DERMATOLOGIE – STUDIE</b>	
Dastychová, E. Kontaktní ekzém obličeje – vyvolávající alergen	88
<b>DERMATOLOGIE A OSTATNÍ OBORY</b>	
Holub, M. Důležité klinické aspekty herpetických infekcí vyvolaných virem herpes simplex a varicella zoster	96
<b>NOVINKY V DERMATOLOGICKÉ TERAPII</b>	
Čapková, Š. Dermatologická farmakoterapie u dětí	103
<b>KAZUISTIKA</b>	
Junasová, M., Tomanová, D., Vašků, V., Feit, J. Hypereozinofilie a její kožní manifestace – příznak vedoucí k diagnóze periferního T-lymfomu	110
<b>ETIKA</b>	
Kastner, P. Vztahy mezi zdravotnickými odborníky a farmaceutickým průmyslem – co je ještě etické?	115
<b>Z HISTORIE ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE</b>	
Kružicová, Z. Od prostituce k dermatovenerologii na pražské lékařské fakultě	120
<b>ZE SVĚTA DERMATOVENEROLOGIE</b>	
Vojáčková, N., Fialová, J. 70 <sup>th</sup> Annual Meeting of American Academy of Dermatology, San Diego	124
Slonková, V., Vašků, V. XXIV. regionální dermatovenerologický seminář, Brno	126
<b>ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE</b>	
Kalendář akcí	129
<b>REDAKČNÍ RADA</b>	
Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.	131
Prof. MUDr. Michal Michal, CSc.	
<b>VĚDOMOSTNÍ TEST</b>	
Otázky k tématu maligní melanom	132

# FotoFinder digitální dermatoskopie

Archivace fotografií spojená s analýzou obrazu a poskytnutím tzv. druhého názoru.

## Dermoscope shuttle

Plně vybavený základní stolní dermatoskop  
Malé a elegantní řešení, nenáročné na místo  
v ordinaci  
Volitelné další softwarové aplikace

Vybavení:  
PC, LCD monitor 19"  
s klávesnicí, myš  
a kamera **medicam 500**  
se stojánkem

**medical  
tech**



## Dermoscope classic gold

Nejvyšší obrazová Full HD kvalita s možností  
detailního zobrazení  
Mobilní stanice  
s moderní technologií

Vybavení:  
PC, LCD monitor 22"  
s klávesnicí,  
myš a kamera  
**medicam 800<sup>HD</sup>**  
se stojánkem

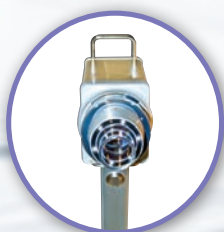
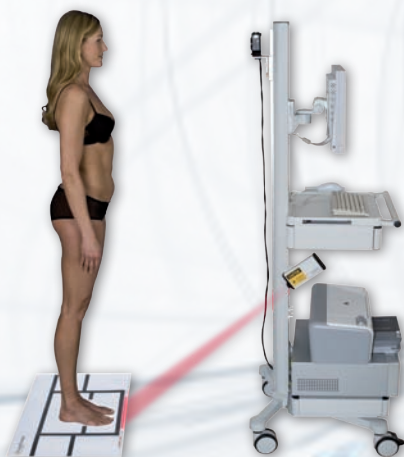


## Bodystudio complete

Kompletní program - **bodystudio**  
pro skenování celého těla pomocí druhé  
posuvné kamery na vertikálním stojanu

Nejvyšší obrazová Full HD kvalita  
s možností detailního zobrazení

Vybavení:  
PC, LCD monitor  
22" s klávesnicí,  
myš a kamera  
**medicam 800<sup>HD</sup>**  
se stojánkem,  
přídavná  
kamera CANON



## Handyscope

Ruční digitální dermatoskop  
iPhone propojený s nástavcem pro snímkování  
20x zvětšení, LED osvětlení  
Snadné pořízení a archivace fotografií  
propojená se synchronizací s PC  
Data chráněná heslem



Začněte  
využívat služby  
[hub.fotofinder.de](http://hub.fotofinder.de)

Web pro ukládání a zálohu  
Vašich fotografií pořízených  
handyscopem s možností  
využití konzultace  
expertního lékařského  
týmu tzv. "druhá  
rada".

Handyscope je dostupný na iPhone 3GS, iPhone 4 a iPhone 4S.  
iPhone je obchodní známka společnosti Apple  
registrované v U.S. a dalších zemích.



## TOPICKÁ LÉČBA HYDROA VACCINIFORME JE DOPROVÁZENA ZVÝŠENÝM POČTEM $\gamma\delta$ T BUNĚK INFIKOVANÝCH VIREM EPSTEINA A BARROVÉ

Hydroa vacciniforme (HV) je vzácná foto-dermatóza dětského věku asociovaná s infiltrační T-buněk virem Epstein a Barrové (EBV). Je charakterizována výsevem herpetiformních papulovezikul v solární lokalizaci (na obličeji, na uších, na dorzech rukou). Třebaže HV nebývá doprovázena abnormálními nálezy v krevním obraze, v mononukleárech periferní krve je zvýšená nálož DNA viru EBV. U pacientů s těžkým průběhem HV bývají přítomny ulcerace podmíněné denzním infiltrátem zasahujícím až do podkoží a významně zvýšenou vironou nálož DNA EBV. Tito nemocní mívají komplikace v podobě horečky, leukopenie, hepatopatie, lymfadenitidy, které mohou progredovat v hemofagocytový syndrom a T-buněčný lymfom podobný HV.

Hypersenzitivita na poštípání komárem (hypersenzitivita to mosquito bites, HMB) je také spojena s T- nebo NK-buňkami infikovanými EBV. Je to lymfoproliferativní onemocnění charakterizované výraznou lokální reakcí a celkovými příznaky (horečka, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie a hemofagocytový syndrom). Tyto příznaky mohou být následkem poštípání (komárem, hmyzem) nebo očkování. HMB bývá doprovázena kožními eflorescencemi podobnými HV. Zatímco typická HV se vyskytuje všude na světě, většina pacientů s těžkým průběhem HV nebo s HMB byla pozorována v Asii a Latinské Americe.

Autoři článku se rozhodli studovat buněčnou populaci odpovědnou za vývoj HV, proto analyzovali fenotypy infiltrujících buněk u HV, cirkulující T-buňky s EBV infekcí a porovnali je s nálezy u HMB. Zjistili, že pro HV je typická asociace s EBV pozitivními buňkami typu  $\gamma\delta$ T, zatímco u HMB se vyskytuje asociace s EBV infikovanými NK buňkami. Další výzkum bude třeba k tomu, aby se objasnila patoge-



neze HV – zda je onemocnění iniciováno slunečním ozářením s následnou migrací nebo aktivací EBV pozitivních  $\gamma\delta$ T buněk a cytotoxických T-buněk.

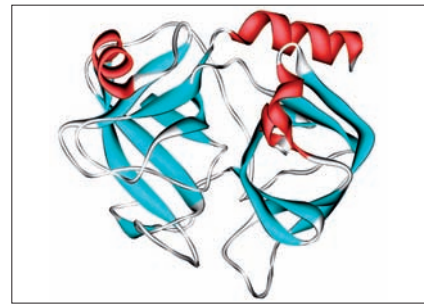
**HIRAI, Y., YAMAMOTO, T., KIMURA, H., et. al.**

*Hydroa vacciniforme is associated with increased numbers of Epstein-Barr virus-infected  $\gamma\delta$ T buněk. J Invest Dermatol, 2012, 132, p. 1401-1408.*

## DOXYCYKLIN NEPŘÍMO INHIBUJE PROTEOLYTICKOU AKTIVACI TRYPTICKÝCH KALIKREINU PŘÍBUZNÝCH PEPTIDÁZ A AKTIVACI KATELICIDINU

Katelicidin je jeden z nejznámějších antimikrobiálních peptidů lidské kůže, je součástí obranné funkce kůže před infekčními agens. Serinové proteázy podobné trypsinu (trypsin-like serine proteases – TLSPs), patří mezi peptidy kalikreinu (KLK), se účastní aktivace prekurzorů katelicidinu v kůži. Kalikreiny jsou přítomné ve všech tkáních a tělesných tekutinách. KLK5 (tryptický enzym rohové vrstvy) do stratum corneum. Zde je přítomen i KLK14. Kalikreiny jsou inaktivní preproenzymy, aktivují se např. odloučením profragmentu pomocí enzymů – metaloproteináz matrix nebo jiných endopeptidáz. Autoři článku vyslovili hypotézu, že metaloproteinázy matrix mohou stimulovat aktivitu KLK, a tím nepřímo katalyzovat proteolytickou aktivitu neaktivního katelicidinu v aktivní antimikrobiální peptid složený z 37 aminokyselin a začínající dvěma leuciny, tzv. LL-37. Tento peptid katelicidinu LL-37 je nejen schopen usmrtit mikroby, ale také modifikuje imunitu tím, že zvyšuje chemotaxi leukocytů, angiogenezi či expresi složek extracelulární matrix. Studie z poslední doby také prokázaly, že abnormální funkce LL-37 v kůži má vztah k řadě zánětlivých dermatóz, a to včetně psoriázy a atopické dermatitidy. Navíc byla popsána i abnormální exprese KLK5 u rosacey, která vede k tomu, že na nezářlivé kůži není peptid LL-37 přítomen. KLK5 sám má prozánětlivý efekt (zvyšuje expresi cytokinů a vede k poruše adheze stratum corneum), ovlivňuje dermální matrix a cévy (působí na korneodesmodin, desmokolín 1, desmoglein 1, kolagen typu I, II, III a IV, fibronektin a laminin). Proto zablokování účinku kalikreinu může mít protizánětlivý účinek.

Doxycyklin neselektivně inhibuje metaloproteinázy matrix vazbou na atomy zinku a kalcia, čímž vede ke ztrátě enzymatické aktivity. Navíc brání expresi genů metaloproteináz matrix epitelálních buněk rohovky, endotelií pupečnickových vén a keratinocytů.



Je také účinný v léčbě rosacey při celkovém podávání nízkých dávek (40 mg denně).

Autoři článku se proto rozhodli vysledovat, zda schopnost doxycyklinu inhibovat metaloproteinázy matrix může ovlivnit aktivitu tryptických kalikreinu a aktivaci katelicidinu v lidských keratinocytech. Vyslovili hypotézu, že tím bude možné vysvětlit efekt doxycyklinu a úlohu LL-37 v procesu zánětu. Ke studii využili kůži obličeje dobrovolníků získanou metodou strippingu, z kůže byly extrahovány enzymy metaloproteináz a měřeny pomocí fluorescence. Do části studovaného materiálu byl přidán doxycylin. Ten přímo inhiboval aktivitu lidských metaloproteináz. Podobné výsledky byly pozorovány poté, co byl pokus opakován na kultivovaných keratinocytech. Postupně byly testovány další enzymy.

Autoři v této studii ukázali, že jak doxycylin, tak inhibitory serinových proteáz jsou schopny inhibovat klíčové proteolytické enzymy kaskády aktivující katelicidin v zánětlivý peptid LL-37. V kůži získané strippingem i v lyzátu keratinocytů doxycylin inhiboval aktivitu matrix metaloproteináz, ale nikoli aktivitu TLSP. Pokud byl ale doxycylin přidán do kultivovaných keratinocytů, aktivita TLSP poklesla. Autoři tedy tvrdí, že účinek doxycyklinu jako inhibitora metaloproteináz matrix na snížení aktivity TLSP je nepřímý. Dosud nikdo nedal do souvislosti roli metaloproteináz matrix při aktivaci peptidu LL-37 s protizánětlivým a léčebným účinkem doxycyklinu. Supresí metaloproteináz kůže a keratinocytů a nepřímou inhibicí kryptických kalikreinu může doxycylin zablokovat cestu LL-37, a tak potencionálně normalizovat LL-37 *in vitro*. Další studie budou potřeba provést *in vivo*. Dalším výsledkem této studie je fakt, že inhibice aktivity sérových proteáz může mít léčebný efekt u rosacey. Použití těchto inhibitorů může být novou možností léčby této chronické dermatózy.

**KANADA, KN., NAKATSUJI, T., GALLO, RL.**

*Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. J Invest Dermatol, 2012, 132, p. 1435-1442.*

## PREVENCE OSTEOPORÓZY INDUKOVANÉ GLUKOKORTIKOIDY U NEMOCNÝCH S BULÓZNÍMI NEMOCEMI POMOCÍ ALENDRONÁTU

Léčba glukokortikoidy je doprovázena zvýšeným rizikem osteoporózy a zlomenin. Tento nežádoucí účinek je zvláště významný v začátku terapie, kdy se užívají vysoké dávky, ale riziko je vysoké i proto, že léčba je dlouhodobá. Navíc se v poslední době ukazuje, že pacienti s pemfigem mají osteoporózu častěji. Používání bisfosfonátů se doporučuje více než deset let u těch nemocných, kteří jsou léčeni denní dávkou prednizonu nejméně 7,5 mg po dobu minimálně tří měsíců. Nicméně dosud publikované studie byly provedeny u pacientů s revmatickými či respiračními chorobami, u nichž se používají mnohem nižší denní dávky glukokortikoidů. Metaanalýzy ukázaly na korelaci mezi kumulativní dávkou glukokortikoidů a snížením kostní denzity a mezi denní dávkou kortikoidů a rizikem zlomeniny (které se zvyšuje v průběhu prvních 3–6 měsíců léčby). Toto riziko nezávisí ani na nemoci, pro kterou jsou glukokortikoidy podávány, ani na pohlaví a věku. Riziko vzniku zlomenin bylo popsáno u pacientů léčených nejméně 7,5 mg prednizonu denně, ale nebylo přítomno u těch, kteří dostávali 2,5 mg prednizonu denně. Bisfosfonáty jsou léky první volby v prevenci osteoporózy – inhibují aktivitu osteoklastů, snižují tak resorpci kosti a zlepšují mineralizaci. Kalcium a vitamín D mohou samotné také mít mírný demineralizační protektivní účinek.

Autoři článku provedli u pacientů v Singapuru první randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, která trvala 12 měsíců. Byli do ní zařazeni pacienti s bulózními dermatózami, u kterých léčba glukokortikoidy trvala minimálně půl roku. Po randomizaci dostávali pacienti buď orálně alendronát sodný 10 mg denně, nebo placebo po dobu 12 měsíců. Současně byli všichni léčeni kalcie a vitamínem D (2 tablety denně, každá obsahovala 360 mg kalcia a 400 IU vitamínu D, tablety byly podávány večer, aby se nezabránilo absorpci alendronátu). Studii dokončilo 29 pacientů. Na základě měření kostní denzity, které prokázalo signifikantně vyšší hodnoty u nemocných léčených alendronátem, doporučují autoři článku užívání alendronátu společně s glukokortikoidy.

Alendronát je dobře tolerován, ale vzácně může být doprovázen nežádoucími účinky. Mezi ně patří osteonekróza dolní čelisti,

atypické fraktury, bolest kostí a svalů. Doporučená dávka alendronátu je 70 mg týdně v jedné dávce, což má zabránit vzniku těchto nežádoucích efektů. Dávka se má užívat ráno, zapíjet sklenicí vody a nejméně 30 minut nemá poté pacient jíst, pít ani užívat jiné léky. Alendronát patří mezi léky kategorie C ohledně těhotenství, je potenciale teratogenní. Dermatologové by měli znát problematiku osteoporózy a při dlouhodobé léčbě dávkami glukokortikoidů vyššími, než je 7,5 mg denně, osteoporóze předcházet podáváním bisfosfonátů.

**TTE SI., YOSIPOVITCH, G., CHAN, YC., et al.**  
*Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate. Arch Dermatol, 2012, 148, p. 307–314.*



## SYSTÉMOVÉ PODÁNÍ NIKOTINAMIDU REDUKUJE AKTINICKÉ KERATÓZY – II. FÁZE DVOJITĚ ZASLEPENÉ RANDOMIZOVANÉ KONTROLOVANÉ STUDIE

Nikotinamid (vitamín B<sub>3</sub>) brání fotokarcinogenezi u myši a fotoimunosupresi u lidí. Aktinické keratózy predikují riziko nemelanomových kožních karcinomů (non-melanoma skin cancers, NMSC). Autoři článku provedli kontrolovanou studii II.

fáze, do které zařadili dobrovolníky s nejméně 4 aktinickými keratózami na hlavě nebo horních končetinách. Dobrovolníci dostávali denně buď 500 mg nikotinamidu, nebo placebo, a to jednou (Studie 2) nebo dvakrát (Studie 1) denně. Všem bylo doporučeno používat denně ochranné fotoprotektivní prostředky. Do Studie 1 bylo zařazeno celkem 35 pacientů (nikotinamid zkrát denně versus placebo) a do Studie 2. 41 pacientů (nikotinamid 1krát denně versus placebo).

Během čtyř měsíců bylo diagnostikováno 20 NMSC (12 bazaliomů, 8 spinaliomů) u 11 pacientů s placebem a 4 NMSC u 2 pacientů léčených nikotinamidem (2 bazaliomy a 2 spinaliomy). Relativní snížení rizika vzniku NMSC bylo na základě výsledků určeno ve Studii 1 o 35 % a ve Studii 2 o 29 %. Compliance byla vysoká a kromě nauzey u jednoho pacienta užívajícího spolu s nikotinamidem kyselinu acetylsalicylovou nebyly referovány žádné nežádoucí účinky. Mechanismus efektu nikotinamidu při vývoji kožních nádorů není známý. Nikotinamid je substrát a inhibitor polymerázy poly-ADP-ribózy, jaderného enzymu účastnícího se reparace DNA. Je to prekursor nikotinamid adenin dinukleotidu, jenž brání poklesu energie buňky po UV expozici, a tím může zřejmě udržet účinnou reparaci DNA. Imunosuprese má hlavní roli v maligní transformaci aktinických keratóz a nikotinamid působí také jako imunoprotektivum. Proto možná snížený výskyt NMSC v této studii lze vysvětlit ochranným vlivem nikotinamidu před fotoimunosupresí. Autoři proto doporučují pokračovat ve studii III. fáze a uvažují o nikotinamidu jako o možném prostředku chemoprevence aktinických keratóz a NMSC.

**SURJANA, DEVITA, HALLIDAY, GARY M, MARTIN, ANDREW J, et al.**  
*Oral nicotineamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. J Invest Dermatol, 2012, 132, p. 1497–1500.*

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





# Maligní melanom

Vojáčková N.

Kružicová, Z., Vrbová, L., Sečnicková, Z.

## SOUHRN

Maligní melanom je nádor, který vychází z melanocytů a primárně postihuje kůži. Incidence maligního melanomu se celosvětově stále zvyšuje, nejvíce je tomu i v České republice. Nejdůležitější je včasná diagnóza a včasná léčba. Čím pokročilejší je nádor, tím horší prognóza, metastazující melanom je považován za nevléčitelný, protože chybí efektivní léčebné možnosti.

Pacienti s melanomem by měli být vyšetřeni v melanomové komisi, která pak stanovuje léčebný postup a frekvenci a rozsah sledování. Péče o pacienty s melanomem probíhá zpravidla tak, že diagnózu melanomu stanovuje dermatolog, léčbu provádí chirurg, dispenzarizaci řídí dermatolog a adjuvantní léčbu a při progresi onemocnění chemo-, imuno- nebo radioterapii provádí onkolog. Rozsah a frekvence kontrol se řídí stadiem onemocnění, délkou sledování a podléhá zvyklostem země.

## KLÍČOVÁ SLOVA

maligní melanom • sentinelová uzlina  
• široká excize • dispenzarizace

## SUMMARY

*Vojackova N., Kruzicova Z., Vrbova L., Sečnickova Z. Melanoma*

Malignant melanoma is a type of tumour that grows out of melanocytes and it primarily affects skin. Its incidence is rising worldwide and Czech Republic is no exception to the trend. Early diagnosis and early treatment are of utmost importance. The more advanced the tumour is, the worse is the prognosis and a metastasising melanoma is considered to be incurable, due to lack of effective treatment options.

Melanoma patients should be examined by a melanoma commission, which then determines the treatment procedure and frequency and extent of monitoring. When treating melanoma patients, the diagnosis is usually made by a dermatologist, the treatment itself is performed by a surgeon, the patient monitoring is overseen by the dermatologist again and adjuvant therapy and/or chemo-, immuno- and

radiotherapy, in the case of the disease progressing further, are administered by an oncologist. The extent and frequency of examinations of monitoring is based on the stage of the diseases, length of the monitoring and can be adjusted to local conventions of the given country.

## KEYWORDS

malignant melanoma • sentinel node  
• wide excision • patient monitoring

## DEFINICE

Maligní melanom je nádor, který vychází z melanocytů a primárně postihuje kůži. V terminologii je možno použít maligní melanom a pouze melanom, protože benigní melanom neexistuje. Vzhledem k tomu, že melanocyty se mohou izolovaně vyskytovat i v jiných tkáních, může být melanom lokalizován v oku (uvea, spojivka, ciliární tělíska), meningách a na sliznicích (gastrointestinálního, genitourinárního traktu). Prognóza je nepříznivá, i malé melanomy mají tendenci metastazovat. Mortalita na melanom tvoří 90 % všech úmrtí spojených s kožními nádory.

**Histopatologické znaky** pro diagnózu melanomu jsou: tloušťka nádoru v mm dle Breslowa, přítomnost ulcerace, počet mitóz, spodina a okrajový lem, přítomnost satelitních metastáz, hloubka dle Clarka u neulcerujících lézí s Breslowem  $\leq 1,0$  mm bez mitotické aktivity. U stadia III se uvádí počet pozitivních uzlin, celkový počet vyšetřených uzlin a přítomnost extranodulární invaze. U stadia IV se uvádí lokalizace metastatického postižení.

## ETIOLOGIE

Příčina vzniku maligního melanomu není známá. Z velké části bývá přisuzovaná působení UV záření, svůj vliv má však také genotyp a fenotyp jedince.<sup>(1, 2)</sup> Genetika může mít vliv na sníženou odolnost kůže ke škodlivým vlivům vnějšího okolí. Nejčastěji se melanom vyskytuje u jedinců se světlým kožním fototypem. Takoví lidé mají obvykle v anamnéze těžké spáleniny kůže, mnohdy až do vzniku puchýřů,

chronickou sluneční expozici či pravidelné návštěvy solárií. Přestože je melanom dáván do souvislosti s nadměrnou expozicí slunečnímu záření, může se vyskytovat také na lokalitách těla, které jsou před UV zářením chráněny.

Dále se vznikem melanomu s největší pravděpodobností souvisí také individuální počty získaných melanocytových névů. Anatomická distribuce melanomu se mění podle pohlaví i rasy. U mužů je nejčastější výskyt melanomu na trupu, především v proximální oblasti zad, u žen se nejčastěji melanom nachází na dolních končetinách, především na bérkách.<sup>(3)</sup>

## EPIDEMIOLOGIE

Melanom se vyskytuje nejčastěji u lidí středního věku. Od roku 1950 byl zaznamenán celosvětově prudký nárůst výskytu maligního melanomu. V letech 1970 až 1980 to byla téměř dvojnásobná incidence.<sup>(4)</sup> V současné době je již nárůst mírnější. V Evropě je průměrně na 100 000 obyvatel hlášeno 12 případů.

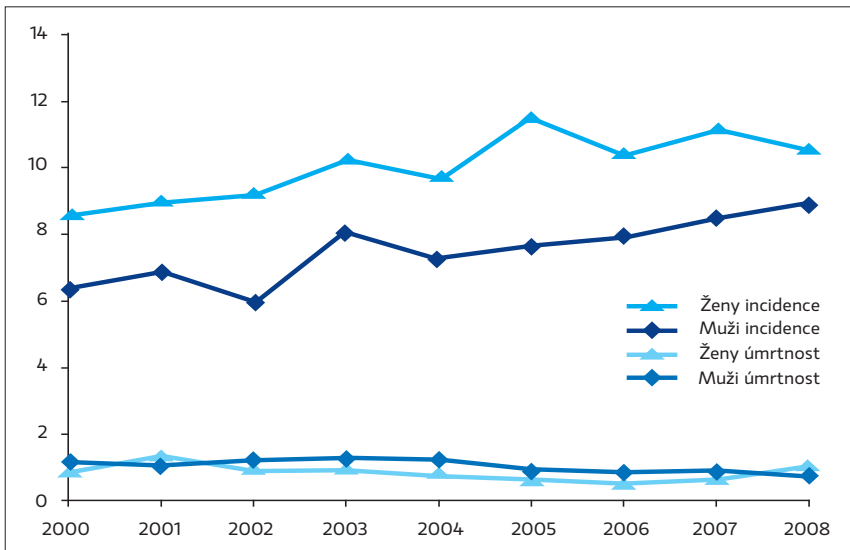
V zemích Evropy byl zaznamenán sestupný gradient výskytu melanomu od severu k jihu, tzn. v zemích severní a západní Evropy je vyšší výskyt melanomu ve srovnání s jižní Evropou. To může být dáno jiným převažujícím fototypem kůže u obyvatel na severu, ale také nepravidelnou expozicí UV záření během roku.<sup>(1)</sup>

V České republice bylo v roce 2009 zaznamenáno celkem 1118 incidentních případů melanomů u mužů, tedy 21,7/100 000, u žen 970 incidentních případů, tedy 18,2/100 000.<sup>(5)</sup> Vznik maligního melanomu před pubertou je v ČR velmi vzácný – přibližně 1 až 5 % všech melanomů. Obvykle pak vzniká na podkladě velkého kongenitálního névu.<sup>(6)</sup>

Melanom se týká především lidí ve středním věku, na rozdíl od většiny jiných nádorů, které postižují spíše starší populaci. Medián věku při stanovení diagnózy melanomu je 57 let a průměrný medián mortality je 67 let (Obr. 1).

Bílá populace má přibližně 10krát větší riziko vzniku kožního melanomu než černá, asijská či hispánská populace. To zřejmě souvisí s vyšší citlivostí světlé kůže na sluneční záření.





Obr. 1 Incidence a úmrtnost/100 000 obyvatel 2000–2008<sup>(7)</sup>

Maligní melanom je vzácný, ale vysoce zhoubný nádor. Tvoří sice asi jen 1–2 % všech maligních nádorů a 5–7 % kožních nádorů, ale přes možnost včasné detekce je příčinou 90 % úmrtí na kožní nádory. Letalita všech typů maligního melanomu je asi 20 %.<sup>(6)</sup>

## RIZIKOVÉ FAKTORY

Maligní melanom je léčitelný, pokud je diagnostikován v rané fázi. Výhodou melanomu je možnost včasné detekce, protože je při lokalizaci na kůži dobře přístupný vyšetření při pravidelných kontrolách specialistou.

## UV ZÁŘENÍ

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik melanomu je bezpochyby expozice UV záření, ať už při práci ve venkovním prostředí či dovolené strávené v zemi s vyšším slunečním svitem déle než dva týdny nebo díky nedostatečné fotoprotekci. Zejména se zdůrazňují opakovaná spálení sluncem, spálení v dětském věku nejčastěji až do vzniku bolestivých puchýřů a spálení kůže u osob s nízkým fototypem. Rizikovým faktorem pro vznik maligního melanomu je podle posledních studií také PUVA terapie při léčbě psoriázy.<sup>(8)</sup>

Vzhledem k tomu, že expozice UV záření je hlavním rizikovým faktorem pro melanom, zdá se, že lidé profesně pravidelně vystavovaní slunci, jako např. zemědělci, by měli mít vyšší riziko melanomu. Opakovaně prováděné studie však uvedly hypotézu, že riziko vzniku melanomu zvyšuje intermitentní sluneční záření spíše než kumulativní.

## GENETIKA

Rodinná predispozice je významným rizikem pro melanom. Pacienti s melanomem v RA mají přibližně dvakrát větší riziko vzniku melanomu. Rodiny s hereditárním výskytem melanomu představují jasný příklad autosomálně dominantní dědičnosti. Mutace v genu CDKN2A či P16 jsou nejčastějšími genetickými abnormalitami zjištěnými v těchto rodinách. Mutace v genu CDK4 se vyskytuje mnohem méně. Genetická predispozice pro vznik melanomu může být také u pacientů bez pozitivní RA. Tito jedinci mohou mít novou mutaci, která zahrnuje změny v genu CDKN2A nebo CDK4.<sup>(9)</sup> Některé fenotypové vlastnosti, jako například barva očí (modrá či zelená), barva vlasů (rezavá, blond, světle hnědá), přítomnost pih a světlá kůže tvoří přibližně dvojnásobné riziko melanomu.<sup>(2, 3, 6)</sup>

## IMUNOSUPRESE

Imunosuprese byla spojena s vyšším rizikem vzniku melanomu. Tento jev byl často zaznamenán u osob s pozitivitou HIV, u osob s hematologickými malignitami a u pacientů na imunosupresivní léčbě po transplantaci orgánů.<sup>(10)</sup>

## MNOHOČETNÉ PIGMENTOVÉ NĚVY

Rizikem může být také > 50 získaných pigmentových névů či přítomnost tzv. atypických melanocytových névů (> 5).<sup>(11)</sup> Screening a pravidelné kontroly pacientů, kteří mají jakékoli rizikové faktory, může snížit nemocnost a celkovou úmrtnost na maligní melanom.

## TYPY MELANOMU

**Současná klasifikace** melanomu kůže rozlišuje čtyři základní typy, i když někteří autoři tuto klasifikaci neuznávají a považují jednotlivé nádorové formy za součást klinického spektra nádoru. Z praktického hlediska je toto rozdělení užitečné a celosvětově uznávané.

### LENTIGO MALIGNA MELANOM

**Definice:** lentigo maligna melanom (LMM) se vyskytuje převážně na obličeji a krku hlavně u starších osob v terénu předchozího lentigo maligna.

**Klinický obraz:** nestejněměrně pigmentovaná, nepřesně ohraničená makula, která se trvale zvětšuje a může dosáhnout i velikosti několika centimetrů. Po řadě let plošného šíření dochází k vertikálnímu růstu a vzniku pigmentovaného nebo amelanotického uzlu. Právě vyvyšování ložiska nad kožní povrch označuje přechod lentigo maligna v lentigo maligna melanom (Obr. 2).

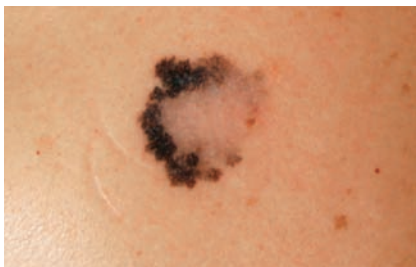
### SUPERFICIÁLNĚ SE ŠÍŘÍCÍ MELANOM

**Definice:** superficiálně se šířící melanom (SSM) je nejčastějším typem melanomu. Představuje 60–70 % všech prokázaných nádorů. Vyskytuje se nejvíc u lidí středního věku ve kterékoliv lokalizaci, u mužů hlavně na horní polovině trupu, u žen na dolních končetinách.

**Klinický obraz:** horizontální růst se klinicky projevuje pomalým zvětšováním zpočátku stejnoměrně, později nerovnoměrně světle či tmavohnědě pigmentovaného, poměrně ostře ohraničeného ložiska, obvykle většího než 6 mm. Ložisko se poté může začít vyvyšovat, tvar se stává nepravidelným a po obvodě se tvoří nepravidelné výběžky a zářezy, v oblasti melanomu se mohou vyskytnout barevné rozdíly jeho jednotlivých částí. V jednom místě to může být barva hnědá až černá, světlehnědá, v další modrošedá, modrá, podle množství a hloubky uloženého melaninu či v jiných



Obr. 2 Lentigo maligna melanom



Obr. 3 Superficiálně se šířící melanom

částech mohou být světle růžové okrsky způsobené spontánní regresí nádoru, eventuálně červená barva nádoru, která je dána dilatací krevních cév. Spontánní regrese je u SSM relativně velmi častá a je považována za imunitní reakci organismu, bez vlivu na prognózu nádoru. Po různě dlouhé době, někdy po pěti i více letech, se na povrchu plošného, někdy částečně regresovaného ložiska SSM může vytvořit silně pigmentovaný, nebo naopak amelanotický hrbol jako projev změny horizontálního růstu v růst vertikální, vzniká **sekundárně nodulární superficiálně se šířící melanom** a jeho prognóza se výrazně zhoršuje. Prognóza zůstává příznivá v případě, kdy se nádor podaří odstranit ještě ve fázi horizontálního, na epidermis a papilární vrstvu koria omezeného růstu (Obr. 3).

### NODULÁRNÍ MELANOM

**Definice:** nodulární melanom (NM) je druhým nejčastějším typem maligního melanomu (15–30 % všech melanomů). Vyrůstá během krátké doby několika měsíců na klinicky nezměněné kůži nebo v získaném, atypickém nebo kongenitálním melanocytárním névu.

**Klinický obraz:** nodulární melanom se jeví jako různě velký, nepravidelně pigmentovaný polokulovitý hrbol, obvykle široce přisedlý ke kůži. Povrch bývá hladký nebo se olupuje, může krváčet, být erodovaný a pokrývat se hemoragickou krustou (Obr. 4). Vzácně může pigment zcela chybět – amelanotická forma.



Obr. 4 Nodulární melanom

### AKROLENTIGINÓZNÍ MELANOM

**Definice:** u bílé rasy vzácná varianta maligního melanomu, asi jen ve 2–10 %, ale u černochů nejčastější typ melanomu. Postihuje dlaně, plosky a subungvální oblasti.

**Klinický obraz:** začíná jako plošné, pigmentované, nepravidelné ložisko rostoucí invazivně do hlubších struktur kůže a obvykle dosahuje výrazné tloušťky. Pod nehtovými ploténkami imituje posttraumatické hemoragie.<sup>(12)</sup> Nejčastěji postihuje palce, u ostatních prstů bývá vzácně (Obr. 5).<sup>(13)</sup>



Obr. 5 Akrolentiginózní melanom

### HISTOPATOLOGICKÝ OBRAZ

Pro lentigo maligna melanom je typické hnízdovité uspořádání atypických, silně pigmentovaných melanocytů v bazální vrstvě epidermis, které pronikají do vyšších partií epidermis a do papilární vrstvy koria. Pro superficiálně se šířící melanom je charakteristické prostoupení epidermis nepravidelnými, velkými, atypickými melanocyty s jejich postupnou infiltrací do koria. V současné době se histopatologové přiklánějí k označení těžce atypických névů jako léze nejistého biologického chování nebo jako léze maligní, nejčastěji SSM.<sup>(14)</sup> Nodulární melanom rozlišíme podle infiltrace vrstev koria epiteloidními, větvenovitými nebo polymorfními melanomovými buňkami se zánětlivou reakcí v okolí nádorových čepů. Důležité je imunohistochemické vyšetření, kdy nejčastěji používanými markery u melanomu jsou protein S-100 a protilátka HMB-45. Protein S 100 je velmi senzitivní, ale ne příliš specifický marker. Exprimují ho melanomové buňky a řada dalších nádorů, zejména neurálního původu. HMB-45 je monoklonální protilátka s relativně vysokou specificitou pro melanom, která reaguje s omezeným počtem jiných nádorů, jako jsou nádory prsu, feochromocytom nebo angiomylipom.<sup>(15)</sup>

### ZVLÁŠTNÍ TYPY MELANOMU

● **Slizniční melanom:** melanocyty jsou kromě kůže také ve slizničním epitelu. Primárně slizniční melanomy mohou vznikát v epitelu respiračního, gastrointestinálního nebo genitourinárního traktu. Jsou velmi vzácné, u bílé rasy představují asi 1 %, u asijské rasy 5–8 % všech melanomů. Nejčastější lokalizací, asi ve 40–50 %, slizničních melanomů, je sliznice ústní dutiny, nosu, vedlejších dutin nosních a hrtanu. V ústech jsou zejména v oblasti patra a maxilární gingivy. Přibližně stejné zastoupení, okolo 40 %, mají melanomy vznikající v oblasti zevních rodidel a pochvy. Dalšími, relativně častými místy výskytu melanomu jsou sliznice anorektální, jícen a močová trubice. Až v 1/3 případů je popisována melanóza sliznic trvajících mnoho let před vznikem nádoru. Stanovení diagnózy melanomu na sliznicích je ale obtížné, protože symptomy obvykle chybí a projeví se až v pokročilé fázi onemocnění, kdy nádor krvácí, případně způsobuje obstrukci oblasti, ve které roste. Nezřídka je první známkou onemocnění výskyt metastázy v regionálních uzlinách a teprve následně vyšetření objeví primární slizniční melanom. Určitou výjimkou jsou vulvární maligní melanomy, které jsou lépe přístupné klinickému gynekologickému vyšetření. Kolem 80 % postihuje malé stydké pysky, méně často velké stydké pysky či poševní otvor. Prognóza všech slizničních melanomů je velmi závažná, pětileté přežití se pohybuje mezi 10–42 %, při současném metastatickém postižení lymfatických uzlin přežívá pět let pouze 10 % nemocných. Hlavními důvody jsou pozdní diagnostika slizničního melanomu, často nemožnost dostatečné radikality chirurgické léčby a vysoká pravděpodobnost lymfogenního a hematogenního šíření daná zejména u melanomů v oblasti genitálu u žen anatomickou lokalizací, bohatým cévním a lymfatickým zásobením.<sup>(16)</sup>

● **Oční melanom:** vzácný nádor, který představuje 3–5 % všech melanomů. Postihuje převážně bílou rasu, obě pohlaví jsou zastoupena stejně. Jeho výskyt se zvyšuje s věkem, nejčastěji je u nemocných starších 50 let. Oční melanom se rozděluje na dvě varianty – uveální a konjunktivální.

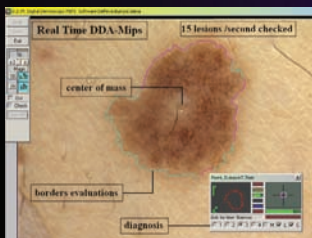
● **Uveální melanom** vzniká z neuroektodermálních melanocytů duhovky, ciliárního tělíska nebo choroidey. Etiologie není objasněna, ale více než vliv slunečního záření se předpokládá vliv genetických faktorů. Klinické příznaky se liší podle lokalizace nádoru, melanom duhovky se projevuje ztmavnutím postižené části, při postižení ciliárního tělíska je patrná

# DIGITÁLNÍ DERMATOSKOP

INTEGROVANÝ STANDARDIZOVANÝ ANALYZÁTOR PRO KOŽNÍ LÉZE

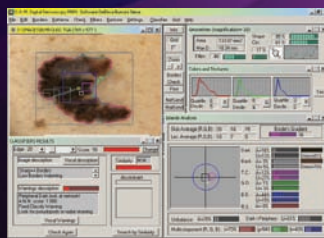
## DB - MIPS®

### ANALÝZA V REÁLNÉM ČASE!



#### REAL TIME SNÍMÁNÍ A ANALÝZA KOŽNÍCH LÉZÍ

- Přenos obrazu přímo na obrazovku v reálném čase
- Okamžité vyhodnocení bez nutnosti ukládat záznam
- Full HD Kamera



#### OBJEKTIVNÍ ANALÝZA KOŽNÍCH PIGMENTACÍ

- Individuální analýza 39 parametrů
- Stanovení „pomocné diagnózy“
- Vizualizační filtry
- Ukládání do karty s určením místa nálezu



#### STANDARDIZOVANÝ FOLLOW-UP

- Porovnání lézí a jejich vývoje dle nastavených parametrů

#### 98% PŘESNOST VÝSTUPŮ ANALÝZ

- Histologicky potvrzené výstupy 20 letého výzkumu

#### INTUITIVNÍ UŽIVATELSKY PŘÍJEMNÉ OVLÁDÁNÍ



#### SYSTÉM TOTAL BODY

- Zlepšení orientace mezi znaménky



Distributor:

Dynex s.r.o., Na Čihadle 32, 160 00 Praha 6  
tel.: + 420 220 303 600, fax: +420 224 320 133  
e-mail: office@dynex.cz  
www.dynex.cz

 **DYNEX**



nádorová masa na periferii oka, chorioidální melanom vytváří vyvýšené uzlovité maso. Bolestivost oka nebývá častá, objevuje se až při vzniku sekundárního glaukomu. U mnoha pacientů s uveálním melanomem dochází k prodlevě v diagnostice a posléze i léčbě. Vzhledem k pozdní diagnostice je poté u těchto pacientů vyšší pravděpodobnost nutnosti enukleace bulbu.<sup>(17)</sup> Pomocnou vyšetřovací metodou je fotografická dokumentace ložisek, fluorescenční angiografie a sonografické vyšetření ložiska. Histologická verifikace se provádí punkční biopsií, excizi nádorových hmot, eventuálně je možná v případech provedené enukleace bulbu. Uveální melanom metastazuje hematogenně, nejčastěji metastazuje do jater. Mortalita na uveální melanom odpovídá mortalitě kožního melanomu.

● **Konjunktivální melanom** – melanom spojivky, je extrémně vzácný u černé rasy a Asiatů. Může vznikat v předchozí spojivkové melanóze, konjunktiválním névu nebo zcela nově. Vytváří drobná i větší, plošná nebo uzlovitá ložiska, histologicky většinou odpovídá superficiálně se šířícímu melanomu. Konjunktivální melanom metastazuje lymfogenně, u 50 % nemocných hlavně do krčních uzlin, nejčastější orgánové metastázy jsou v játrech, plicích, kostech a kůži.<sup>(18)</sup> Mezi další, zvláštní typy maligního melanomu patří:

● **Desmoplastický melanom**, který se vyskytuje zejména na krku a hlavě, ale může také postihnout sliznice včetně spojivky, gingivy, genitálu a perianálních oblastí. Nejvíce se vyskytuje u starších osob v 6.–8. dekádě života. Klinicky je desmoplastický melanom amelanotický uzul červené či růžové barvy s lesklým povrchem. Některé desmoplastické melanomy vznikají i na podkladě LMM či SSM.

● **Obrovskobuněčný melanom** (z angl. orig. balloon cell melanoma) je vzácnou, histologickou variantou maligního melanomu, kdy balónové buňky napadají dermální architekturu s následným vznikem cytologických atypií, jaderného pleomorfismu a mitóz. Prognóza této histologické varianty melanomu koreluje s tloušťkou nádoru, ovšem většinou je velmi invazivní, což se odráží ve zhoršené době přežití.

● **Myxoidní melanom** lze snadno klinicky zaměnit s jinými myxoidními a mucinózními novotvary, zejména s myxomem, maligním chondroidním syringomem, myxoidním dermatofibrosarkomem. Histologicky je u myxoidních melanomů typičtější lobulární architektura, nádorové buňky mohou být malé, jednovřetenné nebo velké a epiteloidní. K diagnostice my-

xoidního melanomu je užitečná imunohistochemie, protože tento melanom je S100, NKIC3, vimentin a HMB-45 pozitivní.

● **Melanom s buňkami pečetního prstenu** (z angl. orig. signet ring cell melanoma) je rovněž vzácná varianta MM, která se vyskytuje spíše v metastázách než v primárním nádoru, nejčastěji v lymfatických uzlinách, v plicích a na peritoneu. K potvrzení diagnózy je nápomocné imunohistochemické vyšetření.

● **Osteogenní melanom** postihuje hlavně nos a vedlejší nosní dutiny. V době stanovení diagnózy bývá osteogenní melanom většinou invadující. Je stejně častý u mužů i u žen, s nejvyšším výskytem ve středním věku či u starších pacientů. Osteogenní melanom histologicky napodobuje osteosarkom, chondrosarkom a metaplastické karcinomy. K odlišení od těchto nádorů slouží opět imunohistochemie, protože osteogenní melanom je silně pozitivní pro S100 protein a protilátku HMB-45.<sup>(10)</sup>

### MELANOM DĚTSKÉHO VĚKU

Je velmi vzácný, u dětí mladších 14 let tvoří pouze 0,3–0,4 % všech melanomů, ale u lidí do 20 let věku představuje asi 1–4 % všech melanomů. Nelze vyloučit, že některé případy popisovaného melanomu u dětí jsou pouze atypicky klinicky a histologicky vyhlížející névy Spitzové. V posledních letech se zvyšuje incidence melanomu u dětí nad 15 let, incidence u dětí mladších 10 let se zatím nezvyšuje. Dětský melanom postihuje obě pohlaví stejně, o něco málo převyšuje u pohlaví ženského, anatomická lokalizace je stejná jako u dospělých. Kongenitální melanom je nádor vzniklý u plodu v průběhu intrauterinního vývoje, aniž by měla melanom matka. Za kongenitální melanom se považuje i melanom získaný transplacentárním přenosem melanomu z matky na plod. Melanom může u dětí vzniknout i v kongenitálním névu, obrovském i malém.<sup>(19)</sup>

### MELANOM A GRAVIDITA

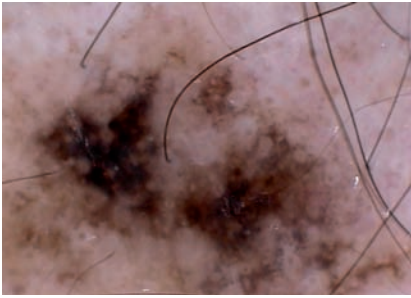
Incidence maligního melanomu u těhotných se pohybuje mezi 2,5–3 případy na 100 000 gravidních. Do současnosti žádná studie neprokázala, že by gravidita, hormonální substituce či antikoncepce mohly nepříznivě ovlivnit průběh onemocnění. **Melanom před graviditou:** gravidita představuje pro ženu fyzickou i psychickou zátěž, vzniká imunosuprese, která může umožnit relaps nádorového onemocnění. U pokročilých melanomů je nejvyšší pravděpodobnost relapsu v prvních 2–3 letech

po primárním nádoru, proto se u rizikových pacientek doporučuje odklad gravidity minimálně o tři roky. Pro nemocné s melanomem stadia III a postiženými uzlinami se doporučuje odklad až pět let. U těchto matek nelze vyloučit přítomnost okultních metastáz a při generalizaci nádoru by mohlo dojít k přenosu nádorových buněk transplacentárně i na plod.<sup>(20)</sup> Melanom je nejčastějším typem malignity metastazující do placenty a na plod, představuje až 30 % placentárních a 50 % fetálních metastáz, přesto jde o velmi vzácné případy.

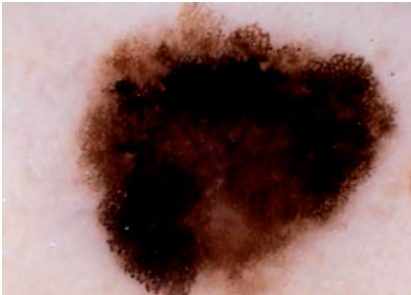
### DIAGNOSTIKA VŠECH TYPŮ MELANOMU

Včasná diagnostika je u melanomu rozhodující. Určení, zda je pigmentové ložisko benigní nebo maligní, vyžaduje pečlivé klinické zhodnocení a vyšetření všech rysů, které odlišují růstové aktivní a většinou maligní léze od stacionárních, převážně benigních lézí. V roce 1985 byla zavedena do širokého použití mnemotechnická pomůcka **ABCD**, kde A označuje Asymmetry – asymetrie tvaru, B Border – okraje, C Colour – barva, D Diameter – velikost pigmentové léze.<sup>(21)</sup> Pro maligní zvrstvení svědčí především tyto klinické známky: **změna velikosti, tvaru, barvy a změna povrchu** pigmentového útvaru. Při změně velikosti se jedná hlavně o plošné šíření a nárůst, kdy hlavně alespoň jeden rozměr ložiska přesahuje 6 mm. U změny tvaru jsou důležité informace především o vzniku výběžků, zářezů a celkové tvarové asymetrii, při změně barvy se jedná především o ztmavnutí, zčernání částí či celého pigmentovaného útvaru, eventuálně depigmentace okrsků névu, což svědčí o spontánní regresi nádoru, a u změny povrchu se jedná nejčastěji o vznik nodulů, papul, šupin, erozí a krust. Důležité jsou také informace o změně subjektivních pocitů pacienta, kde minimálně polovina nemocných uvádí mírné svědění počínajícího melanomu, eventuálně se v období vertikálního růstu objevuje na povrchu ulcerace a je časté krvácení či mokvání ložiska.

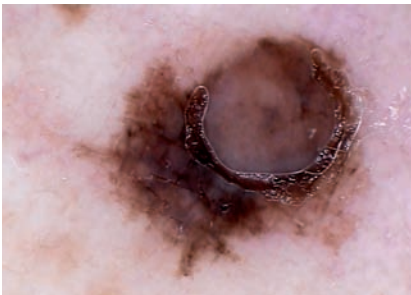
**Pomocná vyšetření:** mezi nejdůležitější pomocné vyšetření kromě důsledné anamnézy a klinického vyšetření pacienta patří **epiluminiscenční dermatoskopické vyšetření** manuálním či digitálním dermatoskopem. U manuální dermatoskopie se pomocí 10krát zvětšující osvětlené lupy pozorují pigmentové struktury na dermoepidermální junkci. Digitální dermatoskop je založen na objektivní matematické analýze dermatoskopických parametrů



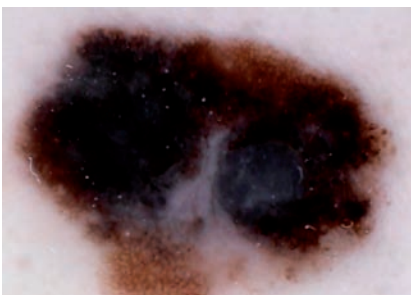
Obr. 6 Dermatoskopie – lentigo maligna



Obr. 7 Dermatoskopie – superficiálně se šířící melanom



Obr. 8 Dermatoskopie – sekundárně nodulární superficiálně se šířící melanom



Obr. 9 Dermatoskopie – nodulární melanom

vyšetřovaných melanocytárních útvarů a umožňuje zvětšit pigmentový útvar 20-, 30- nebo 50krát. Výhodou digitálního dermatoskopu je možnost uchovávat obrázky a parametry pigmentových struktur a srovnávat je v časovém odstupu.<sup>(22)</sup> Mezi

základní dermatoskopické rysy maligního melanomu patří **hrubá, nepravidelná pigmentová síť**, přítomnost prstovitých zakončení pigmentových proužků v okrají ložiska způsobená junkčními hnízdy na periferii – tzv. **pseudopodie, radiální proužkování, nepravidelné hnědé globule** tvořené pigmentovými hnízdy melanocytů, které mají nepravidelný tvar, velikost a jsou nepravidelně rozmístěné. Podobnou charakteristiku mají i **černé tečky**, které odpovídají hrudkám melaninu a jsou taktéž nepravidelně umístěné. Důležitá je přítomnost **šedomodrého až šedobílého závoje**, který se u jiných melanocytárních névů nenachází. **Difúzní pigmentace** je u melanomu nehomogenní, nepravidelná, často pouze okrsková a náhle, ostře končí na periferii. U lentigo maligna melanom jsou typické hnědé a šedohnědé proužky kolem ústí kožních adnex, difúzní pigmentace ukončena náhle na periferii a nepravidelné hnědé globule a tečky (Obr. 6). K základním dermatoskopickým rysům superficiálně se šířícího melanomu patří nepravidelná, akcentovaná, náhle na periferii končící pigmentová síť, která přechází ve větvené proužky, hnědé globule nejednotné velikosti, tvaru a nepravidelné distribuce, nehomogenní, tmavě hnědá až černá pigmentace s možnými okrsky regrese růžové barvy a šedomodrý závoj (Obr. 7). Sekundárně nodulární superficiálně se šířící melanom má obdobné dermatoskopické rysy jako SSM s tím rozdílem, že v místě nodulu bývá častější šedomodrý závoj a hnědé, nepravidelné globule, mohou být patrná místa regrese (Obr. 8). V nodulárním melanomu je dermatoskopicky patrná nepravidelná, akcentovaná pigmentová síť, šedomodrý závoj, který bývá známkou jizvení, a šedomodrá barva závoje je dána přítomností melaninu v melanofázích v koriu (Obr. 9). U akrolentiginózního maligního melanomu dermatoskopicky není pigmentová síť patrná vzhledem k lokalizaci ve dlaních, na chodidlech či subungválně. Pigmentová síť bývá nahrazena hnědou pigmentací uspořádanou podle papilárních linií, dále jsou patrné nestejně veliké a nepravidelně umístěné hnědé globule, s možnou přítomností šedomodrého závoje (Obr. 10).<sup>(23)</sup>

## METASTÁZY MELANOMU

Rozlišujeme metastázy regionální a vzdálené; regionální rozdělujeme dále na mikrometastázy (v bezprostředním okolí nádoru), satelitní (do 2 cm od nádoru) a intranzitní (> 2 cm) metastázy a metastázy do regionálních lymfatických uzlin. Vzdálené

může metastazovat do kteréhokoli orgánu, častěji to bývají plicce, játra, kosti, mozek. Rizikové faktory pro metastazující melanom jsou mužské pohlaví, starší věk, lokalizace melanomu na hlavě, krku a trupu, z histopatologických znaků primárního melanomu to jsou vyšší tloušťka nádoru, přítomnost ulcerace, venolymfatické invaze, vyšší počet mitóz a infiltrace lymfocyty. Význačným faktorem je pozitivní sentinelová uzlina. Metastázy vznikají častěji v prvních letech po odstranění melanomu, ale výjimkou nejsou metastázy po mnoha i více než 10 letech.<sup>(11, 12)</sup>

## LÉČBA

Léčba melanomu je vždy chirurgická. Pokud chirurgická léčba není možná nebo byla nedostatečná, využívají se metody radioterapie, hypertermie, intraleziózní aplikace cytostatik a cytokinů a celková chemoterapie a biologická léčba. Přístup k pacientovi a jeho prognóza se odvíjí od stadia onemocnění. Čím dříve je léčba zahájena, tím lepší prognóza a vyšší šance na přežití.

**Léčbou primárního melanomu** je široká excize. Doporučení pro optimální lem excize vycházejí z prospektivních randomizovaných studií: mezinárodní prospektivní studie WHO, ve které pacienti s primárním melanomem s Breslowem pod 2,0 mm byli rozděleni do dvou skupin, skupiny s lemem excize 1 cm a skupiny s lemem excize 3 cm. Po 90 měsících sledování hodnocené parametry místní recidivy, přežívání v remisi a přežití byly podobné. V další studii pacienti s melanomem s hodnotou Breslowa 1,0–4,0 mm podstoupili širokou excizi 2 a 4 cm. Sledování byli po dobu 10 let a hodnocené parametry byly podobné.<sup>(24, 25, 26)</sup>

Doporučení pro širokou excizi primárního melanomu: melanoma in situ ochranný lem 5 mm, Breslow ≤ 1,0 mm ochranný lem 1 cm, Breslow 1,01–2 mm ochranný lem 1–2 cm, Breslow 2,01–4 mm ochranný lem 2,0 cm, Breslow > 4 mm ochranný lem



Obr. 10 Dermatoskopie – akrolentiginózní melanom



2 cm. Lem zároveň musí respektovat individuální anatomické a funkční podmínky. U rozsáhlých melanoma in situ a lentigo maligna je vhodné provést chirurgický lem větší než 0,5 cm, aby bylo dosaženo histologicky čistého okraje. Hloubka zákroku by měla odpovídat šířce ochranného lemu až na svalovou fascii. Některé lokalizace vyžadují speciální chirurgický přístup – například melanomy vyskytující se v obličejí, poblíž očí, nosu a úst, kdy v závislosti na technických možnostech je akceptovatelný ochranný lem 1 cm, na ušním boltci je vhodná klínovitá excize s odstraněním odpovídající části chrupavky nebo parciální amputace boltce. Při subungválním postižení je většinou nutné provést amputaci distálního článku postiženého prstu, případně amputaci v metakarpofalangeálním kloubu.

**U melanoma in situ** je chirurgická léčba též standardem, ale v případě, kdy je chirurgická léčba komplikovaná z důvodů kosmetických nebo komorbidit, je možné zvažovat lokální terapii imiquimodem nebo radioterapii.<sup>(27)</sup>

**Léčba uveálního melanomu** je závislá na lokalizaci a velikosti nádoru. Při malých nádorech se provádí parciální iridektomie, laserová fotokoagulace, transpupilární termoterapie. Na posledním místě je enukleace bulbu, která se provádí při rozsáhlých nádorech. Mimo chirurgickou léčbu se využívá brachyterapie se sklerálními aplikátory, stereotaktická aktinoterapie, externí ozáření protonovými paprsky.

**U konjunktiválního melanomu** je základní léčbou chirurgické odstranění i se zdravým lemem spojivky. U velmi rozsáhlých nádorů je nutná exenterace orbity, samotná enukleace bulbu není dostatečná, protože jsou při ní ponechány spojivky očních víček. V případě difúzních ložisek je indikována lokální chemoterapie, např. 0,04% mitomycin.

**Pro melanom během gravidity** platí následující pravidla: prognosticky příznivé melanomy jsou chirurgicky odstraněny i s ochrannými lemy a pacientky jsou sledovány bez další léčby. Při diagnostice pokročilého, vysoce rizikového melanomu je indikována chirurgická excize s odpovídajícím lemlem, ale není doporučeno vyšetření sentinelových uzlin kvůli použití radiokoloidu. Mapování sentinelové uzliny by bylo možné pomocí metylenové modři, ale bezpečnost vzhledem ke graviditě nebyla zkoumána. Při záchytu vysoce rizikového melanomu v prvním trimestru gravidity je nutné uvažovat i o umělému přerušení gravidity. Pokud není přerušeno možné či je pacientka odmítá, jsou nutné časté dispenzární kontroly. Při výskytu riziko-

vého melanomu v posledním trimestru je možné hned po porodu, pokud pacientka nekojí, uvažovat o adjuvantní léčbě

**Sentinelová uzlina** je první lymfatická uzlina nebo skupina uzlin drénující postiženou oblast kůže s maligním melanomem. Mapování sentinelové uzliny se provádí předoperačně lymfoscintigraficky pomocí kolodia značeného Techneciem 99 nebo peroperačně pomocí metylenové modři. Detekce sentinelové uzliny je minimálně invazivní výkon, který slouží k upřesnění stagingu a v případě pozitivy je pacient indikován ke kompletní exenteraci nebo je zařazen do studie. Význam mapování sentinelové uzliny se v poslední době hodně diskutuje. Probíhající studie MSLT-I v průběžných výsledcích ukazuje, že pacienti se střední tloušťkou primárního nádoru (1,2–3,5 mm), kteří podstoupili širokou excizi a mapování sentinelové uzliny a v případě její pozitivy kompletní exenteraci, neměli signifikantní prodloužení intervalu přežití oproti pacientům, kteří podstoupili širokou excizi a pouze sledování a teprve při klinické pozitivitě uzlin jejich exenteraci.<sup>(28)</sup> Vyšetření sentinelové uzliny se neprovádí u pacientů s melanoma in situ a melanomem ve stadiu IA<sup>(29)</sup>. Zvážit její vyšetření je vhodné u pacientů stadia IA s nepříznivými prognostickými znaky (tloušťka > 0,75 mm, vyšší hodnota hloubky Clarka, nižší věk). Vyšetření se doporučuje u stadia IB a II. Vyšetření se provádí v jedné době se širokou excizí nebo následně po prosté excizi. Pokud byla primárně provedena široká excize, výtěžnost dodatečné detekce sentinelové uzliny se diskutuje a v individuálních případech může být doporučena. V případě, že mapování sentinelové uzliny nemůže být z různých důvodů provedeno, preventivní exenterace lymfatické oblasti se nedoporučuje. Kontraindikace pro vyšetření sentinelové uzliny: makroskopické postižení regionálních uzlin, podezření na přítomnost vzdálených metastáz, předchozí radikální excize primárního nádoru s lalokovými posuny a transplantáty, špatný celkový stav pacienta a vysoký věk, gravidita a laktace, kontraindikace následné exenterace regionální lymfatické oblasti.

V případě pozitivní sentinelové uzliny se provádí kompletní exenterace postižené lymfatické oblasti. Podle publikovaných studií jsou další lymfatické uzliny pozitivní v 15–20 % případů. V případě klinicky zvětšených uzlin bez radiologicky prokázaných vzdálených metastáz se provádí kompletní exenterace postižené oblasti.<sup>(30)</sup>

**Adjuvantní léčba** je určena pro pacienty s pokročilými melanomy, s vysokým rizikem metastazování. Cílem této léčby

je částečná nebo kompletní likvidace případných mikrometastáz, a tím prodloužení období bez recidivy nebo i celkového přežití. Jednotná pravidla pro adjuvantní léčbu nejsou k dispozici. Významnými kritérii jsou věk pacienta a celkový zdravotní stav. Dělí se na místní a systémovou. Do místních postupů řadíme reexcizi, která se standardně využívá, elektivní disekci regionálních lymfatických uzlin, od které se ustoupilo, intralezionální aplikaci INF-alfa nebo cytostatik (neomycin, cisplatina). V individuálních případech jsou indikovány izolovaná končetinová perfúze a radio-terapie. Radioterapie má své využití v omezeném počtu případů pro snížení rizika vzniku lokálních recidiv po chirurgickém odstranění rozsáhlých primárních melanomů a uzlinových metastáz. Hlavním problémem je vznik fibrózy v ozařovaných oblastech a vznik končetinového lymfödému, který je popisován jako pozdní následek u 30–60 % nemocných. Adjuvantní aktinoterapie je často využívána hlavně po odstranění slizničních melanomů v oblasti anu a vedlejších dutin nosních.<sup>(31)</sup>

Běžně se používá systémová adjuvantní léčba pomocí imunoterapie interferonem alfa v nízkém, středním nebo vysokodávkovaném schématu nebo pegylovaný interferon.<sup>(32, 33)</sup>

**Metastazující melanom** je považován za nevléčitelný, protože chybí efektivní léčebné možnosti. U intransitních metastáz léčba závisí na velikosti, lokalizaci a počtu metastáz. Za nejlepší je považována léčba chirurgická, pokud je možná. Z nechirurgických metod se při lokalizaci metastáz na končetinách používají končetinová perfúze nebo infúze. Izolovaná končetinová cytostatická perfúze je metoda léčby, která se užívá při výskytu mnohočetných kožních a podkožních metastáz lokalizovaných pouze na jedné končetině. Nejvhodnější jsou metastázy lokalizované na noze, bérce nebo na distální polovině stehna nebo na horní končetině na ruce, předloktí a distální části paže. Je to specializovaný chirurgický výkon, používaná cytostatika jsou nejčastěji melfalan, dále dakarbazin, cisplatina nebo TNF-alfa. Účinnost cytostatické perfúze může být posílena hypertermií – izolovaná končetinová hypertermická perfúze. Při této kombinaci bylo dosaženo léčebné odpovědi v 63 % a 5leté přežití bylo pozorováno u 38 % pacientů. Jiné léčebné možnosti zahrnují intralezionální aplikaci BCG nebo INF-alfa, laserovou ablacii a místní léčbu imiquimodem. Radioterapie se využívá výjimečně vzhledem k časté recidivě metastáz v radiačním poli.

**Systémová léčba** zahrnuje tradiční chemoterapii, nejčastěji dakarbazin, temozo-



lomid, vysokodávkovaný IL 2 a paklitaxel samostatně nebo v kombinaci s cisplatinou nebo karboplatinou. V současné době se do popředí dostávají nové léky ipilimumab a vemurafenib. **Ipilimumab** je lidská IgG<sub>1</sub> monoklonální protilátka proti CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4). Zablokování tohoto receptoru umožňuje silnější a delší aktivaci T-buněk a zvyšuje počet efektorových T-lymfocytů. Snadněji tak dochází k překonání nádorové tolerance. Současně se ale zvyšuje pravděpodobnost vzniku autoimunitních reakcí, které bývají nejčastějšími vedlejšími nežádoucími účinky léčby. V březnu 2011 byl ipilimumab schválen FDA k léčbě metastazujícího melanomu na podkladě výsledků randomizovaných studií. Nežádoucí účinky souvisí s mechanismem účinku, tj. aktivací a proliferací T-lymfocytů. Nejčastější vedlejší účinky postihují gastrointestinální trakt (průjem, nauzea), kůži (pruritus, erytém a exantém), nervový a endokrinní systém (poruchy štítné žlázy). Doporučené dávkování je 3 mg/kg každé tři týdny intravenózně tři měsíce.<sup>(34)</sup>

**Vemurafenib** patří do skupiny malých molekul kinázových inhibitorů. Je indikován v monoterapii u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF. Byl nyní v této indikaci schválen Evropskou lékovou agenturou. BRAF protein je klíčovou složkou intracelulární cesty RAS-RAF, která se podílí na růstu buněk a jejich přežití. Mutace, které udržují BRAF stále v aktivní formě, mohou způsobit zvýšenou aktivitu celé signální dráhy, a tím vedou k nekontrolovatelnému růstu a přežívání nádorových buněk. Mutace v BRAF genu byly detekovány asi u 50 % pacientů s melanomem. Nejzávažnějšími vedlejšími účinky léčby jsou reakce přecitlivělosti, generalizovaný exantém až rozvoj Stevensova-Johnsonova syndromu, prodloužení QT intervalu, oční reakce (uveitida, iritida), poruchy jaterních funkcí. Byly hlášeny případy vzniku spinocelulárního karcinomu. Doporučená dávka vemurafenibu je 960 mg (4 tablety po 240 mg) dvakrát denně. V klinických studiích bylo prokázáno prodloužení celkového přežití předléčených i nepředléčených pacientů s metastazujícím melanomem.<sup>(35)</sup>

## DISPENZARIZACE

Všichni pacienti s diagnostikovaným melanomem by měli být dispenzarizováni. Rozsah a frekvence kontrol se řídí stadiem onemocnění, délkou sledování a podléhá zvyklostem země.<sup>(36, 37, 38)</sup> Jednotné „guide-

lines“ nejsou dosud v České republice k dispozici, většina pracovišť se řídí vnitřními pravidly, která vychází z evropských a amerických doporučení<sup>(37, 38)</sup> a z publikace Melanom MUDr. Krajsové. Dispenzarizace by měla probíhat v tzv. melanomových poradnách nebo melanomových centrech, kde s dermatologem spolupracují také chirurg/plastický chirurg a onkolog. Výhodou mezioborové spolupráce je komplexní zhodnocení stavu pacienta a zkrácení celkové doby do adekvátní chirurgické nebo onkologické terapie. Pouze pacienti s melanomy in situ s téměř nulovým rizikem metastázování mohou být sledováni obvodním dermatologem. Sledování by mělo být dlouhodobé, zpravidla celoživotní. Cílem je včasné odhalení recidivy a progresu onemocnění, včasná detekce prekanceróz, druhých primárních melanomů a nemelanomových nádorů kůže, sledování atypických névů.<sup>(40)</sup> Další součástí sledování je poskytnutí psychosociální podpory pacientům, zvláště v prvním období po sdělení diagnózy. Důležitá je edukace pacientů o povaze onemocnění, možnostech prevence a nutnosti samovyšetřování. Nedílnou součástí dispenzarizace je vedení dokumentace o průběhu choroby a monitorace adjuvantní terapie, pokud je tato indikována.<sup>(41, 42, 43)</sup> **Při každé dispenzární kontrole** se provádí klinické vyšetření, vyšetření jizvy a jejího okolí, vyšetření spádových lymfatických uzlin a celého kožního povrchu včetně dermatoskopického vyšetření.<sup>(44, 45)</sup> Pohled na indikaci laboratorních testů a přístrojových vyšetření se různí, jsou data pro provádění rtg plic a ultrasonografie břicha a spádových lymfatických uzlin a jsou data proti pravidelnému vyšetřování, zvláště s ohledem na fakt, že nemáme k dispozici účinné léčebné metody metastazujícího melanomu. Tato vyšetření se potom doporučuje provádět při symptomech.

**Podle amerických doporučení** pro sledování pacientů po excizi primárního melanomu je pro všechny pacienty vhodné kontrolní vyšetření kůže jedenkrát ročně (i u pacientů s melanoma in situ). Zároveň by měli být všichni pacienti edukováni v samovyšetřování, které by měli provádět jedenkrát měsíčně. Pokud se objeví specifické symptomy, je indikováno příslušné přístrojové vyšetření. Pacienti ve stadiu IA-IIA jsou zváni na kontrolu jedenkrát za 3–12 měsíců pět let, dále jedenkrát ročně. Vyšetření je zaměřeno na jizvu, kůži a regionální lymfatické uzliny. Krevní testy a přístrojová vyšetření se neprovádí, pokud nejsou specifické symptomy. Pacientům ve stadiu IIB–IV se doporučují kontroly dva roky každých 3–6 měsíců,

další tři roky každých 3–12 měsíců, dále jedenkrát ročně. Ke klinické kontrole by se v intervalu 6–12 měsíců mělo provést rtg plic, případně CT, NMR nebo PET po dobu prvních pěti let. Krevní testy se rutinně neprovádí.<sup>(37)</sup>

**Evropská guidelines** doporučují sledování pacientů po excizi melanomu 2–4 krát ročně 5–10 let. Součástí kontrol by mělo být klinické vyšetření, z přístrojových preferenčně ultrasonografie.<sup>(38)</sup>

**V naší melanomové poradně** sledujeme pacienty s melanomem in situ jedenkrát ročně, provádíme klinické vyšetření. Pacienti s prognosticky příznivou hodnotou Breslowa do 1 mm jsou zváni na kontroly jedenkrát za 6 měsíců 10 let, provádíme laboratorní testy, rtg plic a ultrasonografii břicha jedenkrát za 6–12 měsíců, po deseti letech dochází pacienti na klinické kontroly jedenkrát ročně. Pacienti s hodnotou Breslowa 1–4 mm jsou kontrolováni první rok po třech měsících, po 6 měsících do 10 let, zároveň s klinickou kontrolou provádíme laboratorní testy, rtg plic, ultrasonografii břicha a spádových lymfatických uzlin. Po deseti letech je interval klinické kontroly jedenkrát za rok. Pacienti s vysokým rizikem (hodnota Breslowa nad 4 mm, pozitivní sentinelová uzlina) dochází na kontroly jedenkrát za tři měsíce 2–3 roky, dále v šestiměsíčních intervalech. Spolu s klinickou kontrolou indikujeme laboratorní a přístrojová vyšetření.<sup>(46, 47, 48, 49)</sup>

Prohlášení autora o spolupráci s farmaceutickými firmami: přednášející – Janssen-Cilag; zkoušející – Abbott Laboratories, Novartis.

## Literatura

1. LA VECCHIA, C., BOSETTI, C., LUCCHINI, F., et al. *Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975*. *Annals of Oncology*, 2010, 21, p. 1323–1360.
2. PDRhealth. *Skin Cancer: Malignant Melanoma* [online]. PDRhealth Physicians' Desk Reference, © 2011 PDR Network, LLC, [cit. 2012-4-28]. Dostupný z: <http://www.pdrhealth.com/diseases/skin-cancer-malignant-melanoma/diagnosis>
3. KRUŽICOVÁ, Z. *Maligní melanom*. *Postgraduální medicína*, 2010, 12, s. 415–424.
4. GARBE, C., RODERICK, G., McLEOD, C., BUETNER, PG. *Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe*. *Cancer*, 2000, 89, p. 1269–1278.
5. ÚZIS. *Zhoubné nádory v roce 2009*. ÚZIS ČR, 2012, 2.
6. HLADÍKOVÁ, K., HERCOGOVÁ, J., KONKOLOVÁ, R. *Melanom*. *Postgraduální medicína* [online]. 2001, 3, [cit. 2012-4-28]. Dostupný z: <http://www.>



zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/melanom-137212.

**7. ÚZIS.** *Incidence melanomu u osob do 55 let.* ÚZIS ČR (Novotvary), ČSÚ (Demografická ročenka), 2011.

**8. ARCHIER, E., DEVAUX, S., CASTELA, E., et al.** *Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review.* JEADV, 2012, 26, p. 22–31.

**9. FORETOVÁ, L., MACHAČKOVÁ, E., ŠACHLOVÁ, M., et al.** *Syndrom familiárního melanomu (s dysplastickými naevy či bez nich) Familiální Atypical Multiple Mole, Melanoma Syndrome – FAMMM.* Klin Onkol, 2009, 22, s. 32–33

**10. MARKOVIC, SN., LORI, EA., RAVI, RD., et al.** *Malignant melanoma in the 21st century, part I: epidemiology, risk factors, screening, prevention and diagnosis.* Mayo Clinic Proceedings, 2007, 82, p. 364–380.

**11. FIKRLE, T., PIZINGER, K.** *Maligní melanom.* Onkologie, 2010, 4, s. 225–228.

**12. ŠTORK, J., et al.** *Dermatovenerologie.* Galén, 2008, s. 393–399.

**13. RASHID, OM., SCHAUM, JC., WOLFE, LG., et al.** *Prognostic variables and surgical management of foot melanoma: review of a 25-year institutional experience.* ISRN Dermatol, Epub 2011.

**14. FRANGOS, JE., DUNCAN, LM., PIRIS, A., NAZARIAN, RM., et al.** *Increased diagnosis of thin superficial spreading melanomas: a 20-year study.* J Am Acad Dermatol, 2011 Dec 7. [Epub ahead of print.]

**15. De WITT, NJ., van MUIJEN, GN., RUITER, DJ.** *Imunohistochemistry in melanocytic proliferative lesions.* Histopathology, 2004, 44, p. 517–541.

**16. TOMICIC, J., WANEBO, HJ.** *Mucosal melanomas.* Surg Clin North Am, 2002, 82, p. 237–252.

**17. DAMATO, EM., DAMATO, BE.** *Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2384 patients.* Ophthalmology, 2012, Apr. 11 [Epub ahead of print.]

**18. RICHTIG, E., LANGMANN, G., MULLNER, K., et al.** *Ocular melanoma: epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi.* Ophthalmologica, 2004, 218, p. 111–114.

**19. PAPPO, AS.** *Melanoma in children and adolescents.* Eur J Cancer, 2003, 39, p. 2651–2661.

**20. LENS, MB., ROSDAHL, I., AHLBOM, A., et al.** *Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma.* J Clin Oncol, 2004, 22, p. 4369–4371.

**21. ABBASI, NR., SHAW, HM., RIGEL, DS., et al.** *Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria.* JAMA, 2004, 292, p. 2771–2776.

**22. MASSONE, C., Di STEFANI, A., SOYER, HP.** *Dermoscopy for skin cancer detection.* Curr Opin Oncol, 2005, 17, p. 147–153.

**23. POCK, L., ZLOSKY, P.** *Dermatoskopický atlas.* Phlebomedica, 1995, s. 77–115.

**24. BALCH, CM., SOONG, SJ., SMITH, T., et al.** *Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas.* Ann Surg Oncol, 2001, 8, p. 101–108.

**25. KHAYAT, D., RIXE, O., MARTIN, G., et al.** *Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2,1 mm thick).* Cancer, 2003, 97, p. 1941–1946.

**26. HAIGH, PI., DIFRONZO, LA., MCCREADY, DR.** *Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis.* Can J Surg, 2003, 46, p. 419–426

**27. COTTER, MA., MCKENNA, JK., BOWEN, GM.** *Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision.* Dermatol Surg, 2008, 34, p. 147–151.

**28. MORTON, DL., COCHRAN, AJ., THOMPSON, JF.** *Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial.* Ann Surg, 2005, 242, p. 302–211.

**29. THOMPSON, JF., SHAW, HM.** *Sentinel node mapping for melanoma: results of trials and current applications.* Surg Oncol Clin N Am, 2007, 16, p. 35–54.

**30. CASCINELLI, N., BOMBARDIERI, E., BUFALINO, R.** *Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival.* J Clin Oncol, 2006, 24, p. 4464–4471.

**31. CHANG, DT., AMDUR, RJ., MORRIS, CG., et al.** *Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66, p. 1051–1055.

**32. EGGERMONT, AM., SUCIU, S., MACKIE, R., et al.** *Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial.* Lancet, 2005, 336, p. 1189–1196.

**33. VERAM, S., QUIRT, I., MCCREADY, D., et al.** *Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma.* Cancer, 2006, 106, p. 1431–1442.

**34. HODI, FS., O'DAY, SJ., McDERMOTT, DF., et al.** *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.* N Engl J Med, 2010, 363, p. 711–723.

**35. CHAPMAN, PB., HAUSCHILD, A., ROBERT, C., et al.** *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation.* N Engl J Med, 2011, 364, p. 2507–2516.

**36. HENGGE, UR., WALERAND, A., STUTZKI, A., et al.** *Cost-effectiveness of reduced follow-up in ma-*

*lignant melanoma.* JDDG, 2007, 5, p. 898–907.

**37. The NCCN Guidelines.** National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2011, Version 3.2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf).

**38. STERRY, W., GRIFFITHS, C., KORTING, HC., et al.** *Guidelines for dermatology in Europe.* Berlin : ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2009, p. 35–52.

**39. KRAJSOVÁ, I.** *Melanom.* Praha : Maxdorf, 2006.

**40. ULIASZ, A., LEBWOHL, M.** *Patient education and regular surveillance results in earlier diagnosis of second primary melanoma.* Int J Dermatol, 2007, 46, p. 575–577.

**41. DUMMER, R., HAUSCHILD, A., PENTHEROU-DAKIS, G.** *Cutaneous malignant melanoma: ESMO clinical, recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann of Oncol, 2009, 20, p. 129–131.

**42. GELLER, AC., SWETTER, SM., BROOKS, K., et al.** *Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000–2006) and future directions.* J Am Acad Dermatol, 2007, 57, 4, p. 555–572.

**43. LEITER, U., GARBE, C.** *Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer – the role of sunlight.* Exp Med Biol, 2008, 624, p. 89–103.

**44. GNIADACKA, M., PHILIPSEN, P., SIGUROSSOS, S., et al.** *Melanoma diagnosis by Raman spectroscopy and neural networks: structure alterations in proteins and lipids in intact cancer tissue.* J Invest Dermatol, 2004, 122, p. 443–449.

**45. POCK, L., DRLÍK, L., HERCOGOVÁ, J.** *Dermatoscopy of pigmented actinic keratosis – a striking similarity to lentigo maligna.* J Am Acad Dermatol, 2007, 46, p. 414–416.

**46. VOJÁČKOVÁ, N., HEJCMANOVÁ, I., SCHMIED-BERGEROVÁ, R., HERCOGOVÁ, J.** *Výskyt druhé primární malignity v souboru nemocných s maligním melanomem sledovaných na Dermatovenerologické klinice 2. LF UK a FN Na Bulovce. Retrospektivní analýza.* Čes-slov Derm, 2005, 80, s. 69–172.

**47. VOJÁČKOVÁ, N., HEJCMANOVÁ, I., KONKO-LOVÁ, R., et al.** *Druhá primární malignita u pacientů s kožním melanomem hlášených v České republice v letech 1991–2000. Retrospektivní analýza souboru.* Čes-slov Derm, 2006, 81, s. 271–276.

**48. VOJÁČKOVÁ, N., ŠEBKOVÁ, M., KNOTOVÁ, N., et al.** *Metastazující kožní melanom léčený chirurgicky a radioterapií s hypertermií.* Čes-slov Derm, 2006, 81, s. 88–90 .

**49. Van der LEEST, RJT., De VRIES, E., BULLIARD, JL., et al.** *The Euromelanoma skin cancer preventive campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010.* J Europ Acad Dermatol Ven, 2011, 25, p. 1455–1465.





# Návrh na doporučený postup pro léčbu maligního melanomu v ČR

## CHIRURGICKÁ LÉČBA: ŠIROKÁ EXCIZE S LEMEM

Lem zdravé tkáně podle tloušťky nádoru podle Breslowa v mm

Tloušťka nádoru v mm	Doporučený lem
in situ	0,5 cm
< 1,0 mm	1,0 cm
1,01-2 mm	1-2 cm
2,01-4 mm	2,0 cm
> 4 mm	2,0 cm

Chirurgická excize se přizpůsobuje individuálním anatomickým a funkčním podmínkám.

### Speciální chirurgický přístup

- obličej (okolí očí, nosu a úst): v závislosti na technických možnostech je akceptovatelný ochranný lem 1 cm
- ušní boltec: klínovitá excize s odstraněním odpovídající části chrupavky nebo parciální amputace boltce
- subungvální postižení: amputace distálního článku postiženého prstu, případně amputace v metakarpofalangeálním kloubu

Melanoma in situ: v případě obtížnosti chirurgické léčby z důvodů kosmetických nebo komorbidit je možno zvážit lokální terapii imiquimodem nebo radioterapii.

## DETEKCE A EXSTIRPACE SENTINELOVÉ UZLINY

Vyšetření sentinelové uzliny se doporučuje u melanomů s tloušťkou > 1 mm, zvážit je možné u pacientů s nižší hodnotou Breslowa s nepříznivými prognostickými znaky:

- negativní sentinelová uzlina: bez chirurgické intervence na uzlinách
- pozitivní sentinelová uzlina: radikální disekce lymfatické oblasti

## ADJUVANTNÍ TERAPIE

- pro pacienty s pokročilým melanomem a vysokým rizikem metastazování

### Lokální

- reexcize
- intralezionální aplikace INF-alfa nebo cytostatik (neomycin, cisplatina)
- izolovaná končetinová perfúze
- radioterapie

### Systémová

- interferon alfa střední dávkování: 9(10) MIU s. c. 5krát týdně 4 týdny, dále 3krát týdně 48 týdnů
- interferon alfa vysoké dávkování: 20 MIU/m<sup>2</sup> i. v. 5krát týdně 4 týdny, dále 10 MIU/m<sup>2</sup> s. c. - 3krát týdně 11 měsíců

## LÉČBA METASTÁZ

- do lymfatických uzlin:
  - radikální disekce postižené lymfatické oblasti
  - radioterapie - u objemných neoperovatelných, u inkompletní disekce
- kožních:
  - chirurgická excize
  - izolovaná končetinová perfúze (melfalan, dakarbazin, cisplatina, TNF-alfa)
  - izolovaná končetinová hypertermická perfúze
  - intralezionální aplikace BCG nebo INF-alfa, laserová ablace, imiquimod
  - systémová léčba u mnohočetných metastáz
- vzdálených:
  - chirurgická léčba, pokud technicky možná
  - radioterapie (metastázy do mozku, kostí)
  - systémová léčba

## SYSTÉMOVÁ LÉČBA POKROČILÉHO MELANOMU A METASTAZUJÍCÍHO MELANOMU

- klasická chemoterapie
  - dakarbazin
  - temozolomid
  - interleukin 2
  - paklitaxel, paklitaxel/cisplatina, paklitaxel/karboplatina
  - kombinace
- ipilimumab: 3 mg/kg každé 3 týdny intravenózně 3 měsíce
- vemurafenib: 960 mg (4 tablety po 240 mg) dvakrát denně

MUDr. Naděžda Vojáčková, MUDr. Zuzana Kružicová, MUDr. Lucie Vrbová, MUDr. Zuzana Sečnicková  
e-mail: nadezda.vojackova@bulovka.cz

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



# Maligní melanom – komentář onkologa

Fínek J.

Maligní melanom je vzácný, ale vysoce maligní nádor. Ač postihuje v České republice každoročně pouze cca 2000 nemocných, což jsou necelá 2 % všech maligních nádorů, je příčinou 60–70 % úmrtí na kožní nádory a v generalizovaném stadiu je jeho letalita stoprocentní.

Jedná se o nádor, jehož léčebné ovlivnění v pokročilém stadiu je velice obtížné. Má-li adjuvantně podaný interferon alfa význam u nemocných s vysokým rizikem metastazování, pak adjuvantní radioterapie nemá vliv na celkové přežívání nemocných.

V léčbě pokročilého onemocnění je doporučována řada kombinací dakarbazinu, bleomycinu, vinkristinu, karmustinu, lomustinu, vinblastinu, cytokinů (interferon alfa a interleukin 2), monoterapie fotemustinem. Faktem je, že účinnost těchto schémat je nízká, léčebná odpověď dosahuje maximálně 20 %, s celkovým přežitím pouhých 6–8 měsíců, když se toto číslo nepodařilo za posledních 30 let změnit. Teprve příchod nových cílených léků – ipilimumabu a vemurafenibu – dává šanci na dramatickou změnu osudu nemocných s generalizovaným maligním melanomem.

## IPILIMUMAB

Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka (IgG1), která se selektivně váže na antigen CTLA-4 nacházející se na povrchu T-lymfocytů (cytotoxický T-lymfocyt-associated antigen 4). Ipilimumab je indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých, kteří dostávali předcházející terapii. Doporučený indukční režim: 3 mg/kg, i. v. infúzí po dobu 90 minut, každé tři týdny, celkem čtyři dávky. Pacienti by měli dostat celý indukční režim (čtyři dávky) podle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst lézí existujících. Hodnocení odpovědi nádoru by se mělo provést pouze po dokončení indukční terapie. Dvojité zaslíbená registrační studie fáze 3 zahrnovala pacienty s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem, kteří byli dříve léčeni režimy obsa-

hujícími jedno a více z následujících: IL-2, dakarbazin, temozolomid, fotemustin nebo karboplatina. Pacienti byli randomizováni v poměru 3 : 1 : 1 k podání přípravku ipilimumab 3 mg/kg + hodnocenou peptidovou vakcínu gp100 (gp100), monoterapii přípravkem ipilimumab v dávce 3 mg/kg nebo pro samotný gp100. Pacienti dostávali přípravek ipilimumab každé tři týdny, celkem čtyři dávky dle tolerance (indukční terapie). Primární koncový parametr byl celkové přežití (OS) ve skupině s přípravkem ipilimumab + gp100 vs. skupina gp100. Klíčové sekundární koncové parametry byly OS ve skupině s přípravkem ipilimumab + gp100 vs. skupina s monoterapií přípravkem ipilimumab a ve skupině s monoterapií přípravkem ipilimumab vs. skupina s gp100. Další sekundární cíle studie zahrnovaly nejlepší celkovou odpověď do 24. týdne a trvání odpovědi.

Celkem bylo randomizováno 676 pacientů. Režimy obsahující přípravek ipilimumab ukázaly statisticky významnou výhodu nad kontrolní skupinou s gp100 v OS. Poměr rizika (HR) pro srovnání OS mezi monoterapií přípravkem ipilimumab + gp100 byl 0,66 (95 % IS: 0,51, 0,87; p = 0,0026). Pravdou však je, že se vakcína přiblížila svojí účinností placebu. Pravděpodobnost jednoletého přežití v rameni ipilimumab + gp100, ipilimumab v monoterapii a gp100 v monoterapii byla 43,6 %, 45,6 % a 25,3 %, pravděpodobnost dvouletého přežití 21,6 %, 23,5 % a 13,7 %. Nejvíce léčebných odpovědí (celková a partiální remise – CR a PR) bylo dosaženo v rameni se samotným ipilimumabem – 10,9 %. U dalších 17,5 % pacientů byla zaznamenána stabilizace onemocnění – SD. Výsledky nebyly závislé na pohlaví, věku, vstupní hladině LDH, místu a rozsahu metastatického postižení.

Podávání přípravku je spojeno se závažnými nežádoucími účinky, které jsou důsledkem zvýšené nebo nadměrné imunitní aktivity. Výsledky druhé klinické studie 3. fáze u pokročilého melanomu byly prezentovány a publikovány v roce 2011.

Do studie bylo randomizováno 502 chemoterapeuticky neadezivních pacientů s neresekovatelným melanomem 3. nebo 4. stadia. V prvním rameni byl podáván ipilimumab 10 mg/kg (4krát à 3 týdny) v kombinaci s dakarbazinem (850 mg/m<sup>2</sup>) vs. dakarbazin v monoterapii (850 mg/m<sup>2</sup>). Pacienti, kteří po indukční fázi dosáhli léčebné odpovědi nebo měli minimálně tříměsíční stabilizaci nemoci bez významných nežádoucích účinků, pak byli indikováni k udržovací léčbě ipilimumabem po 12 týdnů. Primárním cílem studie bylo zhodnocení celkového přežití. Vstupní a vylučovací kritéria byla podobná jako v předchozí studii, výjimkou byla jen nemožnost zařazení pacientů s mozgovými metastázami. Medián celkového přežití v rameni ipilimumab + dakarbazin byl 11,2 měsíce vs. 9,1 měsíce s dakarbazinem. Délka trvání léčebné odpovědi byla ale u ipilimumabu signifikantně delší.

## VEMURAFENIB

Dalším preparátem v léčbě diseminovaného maligního melanomu je vemurafenib (PLX4032). Jedná se o inhibitor B-raf kinázy, která je důležitou součástí RAS-RAF-MEK-ERK signální cesty. Jeho inhibiční efekt se projeví jen u mutované formy B-raf (v 90 % mutace V600E, tedy náhrada valinu kyselinou glutamovou na 600. aminokyselině). Mutovaná forma B-raf se nachází přibližně u 40–60 % maligních melanomů, dále u některých typů karcinomů štítné žlázy.

Vemurafenib je schopen vysoce specificky inhibovat mutovanou B-raf, což ho odlišuje od jiných inhibitorů B-raf (sorafenib). Jeho velkou předností je rychlý nástup účinku, řádově v hodinách.

Studii zkoumající bezpečnost a účinnost vemurafenibu u předléčených pacientů s diseminovaným maligním melanomem byla jednoramenná studie 2. fáze – BRIM II. Primárním cílem této studie bylo zjistit celkovou míru léčebné odpovědi u nemocných léčených dávkou 960 mg p. o. 2krát denně do progrese, významné toxicity či smrti. Celkové léčebné odpovědi bylo



Tab.	Srovnání ipilimumabu a vemurafenibu ve 2. fázi klinického zkoušení	
	Ipilimumab fáze 2	Vemurafenib fáze 2
počet nemocných	155	132
celková odpověď	5,8 %	53 %
medián celkového přežití	10,2 měsíce	15,9 měsíce
publikace	O'Day et al., 2010, Ann Oncol	Sosman et al., 2012, N Engl J Med

dosaženo v 53 % příkladů. Sekundárními cíli bylo celkové přežití nemocných, bylo dosaženo 15,9 měsíce a čas do progresu od zahájení léčby 6,8 měsíce.

BRIM-III je multicentrická, randomizovaná studie 3. fáze, porovnávací léčbu vemurafenibem oproti „standardní“ léčbě dakarbazinem nepředléčených pacientů s metastatickým či lokálně pokročilým maligním melanomem s mutací B-raf V600E. Vemurafenib v dávce 960 mg p. o. zkrát denně u 337 nemocných zde prokázal jasnou superioritu proti dakarbazinu, podanému v dávce 1000 mg/m<sup>2</sup> i. v. jedenkrát za tři týdny. Primárním cílem studie bylo porovnat mediány času do progresu – u vemurafenibu jej bylo dosaženo v délce

5,3 měsíce oproti 1,6 měsíce u dakarbazinu. Celkové přežití dosažené v rameni s vemurafenibem bylo 13,2 měsíce oproti 9,6 měsíce u dakarbazinu a celková míra léčebné odpovědi byla 48,4 % u vemurafenibu oproti 5,5 % u dakarbazinu.

Srovnání ipilimumabu a vemurafenibu ve 2. fázi klinického zkoušení přináší Tab.

## ZÁVĚR

Tyto nadějně preparáty, které prodlužují přežívání nemocných, se blíží na český trh a jsou ve stadiu stanovování úhrady z veřejného zdravotního pojištění. Již nyní je však zřejmé, že při ceně ipilimumabu řádově 120 000 USD se bude jednat o cenu,

kteří nedovolí náklady na léčbu generalizovaného maligního melanomu rozpustit ve stávajících rozpočtech specializovaných center. Regulátor jistě zvolí k úhradě nějakou cestu spoluúčasti farmaceutických firem (cost sharing, risk sharing či jiné). V České republice není stanovena ochota platit (willingness to pay), v tomto případě se doporučuje kalkulovat únosné náklady na jeden rok kvalitního života na trojnásobek ročního hrubého domácího produktu na hlavu. Nejlepší cestou ke zdraví je ale vždy osvěta a prevence, nikoliv nový medikament.

## Literatura

- O'DAY, S.J., MAIO, M., CHIARION-SILENI, V. et al.**  
*Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study.* Ann Oncol, 2010, 21, p. 1712–1717.
- SOSMAN, J.A., KIM, K.B., SCHUCHTER, L., et al.**  
*Survival in BRAF V600 - mutant advanced melanoma treated with vemurafenib.* N Engl J Med, 2012, 366, p. 707–714.

Doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

e-mail: finek@fnplzen.cz

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Plzeň, Onkologické a radioterapeutické oddělení

Inzerce A121004381

**NEZTRÁCÍME ČAS  
ZKOUMÁNÍM,  
PŮJČUJEME.**

**\*artesa**  
www.artesa.cz

S úvěrem Artesa toho dokážete mnohem víc!

# Kontaktní ekzém obličeje – vyvolávající alergen

Dastychová E.

## SOUHRN

Bylo vyšetřeno 932 pacientů s ekzémem obličeje (2001–2009) epikutánními testy evropské standardní sady, sadou vybraných pomocných látek dermatologických extern a kosmetických přípravků (konzervanty, antioxidanty, emulgátory) a některými látkami přírodní povahy.

Z látek pomocných vedly k senzibilizaci konzervanty thiomersal 111/932, tj. 11,9 %, fenylmerkuriacetát 27/932, tj. 2,9 %, formaldehyd 18/932, tj. 1,9 %, bronopol 17/932, tj. 1,8 %, Kathon CG a dibromodicyanobutan/fenoxyetanol 15/932, tj. 1,6 %, chlorhexidindigluconát 12/932, tj. 1,3 %, benzalkoniumchlorid 11/932, tj. 1,2 %, Quaternium-15 9/932, tj. 1,0 %, parabeny-mix a imidazolidinylurea 8/932, tj. 0,9 %, diazolidinylurea a chloracetamid 7/932, tj. 0,8 %, fenoxyetanol, glutaraldehyd a triklosan 3/932, tj. 0,3 %, chlorokresol, kyselina sorbová, dichlorofen a chloroquinaldol 1/932, tj. 0,1 %.

Z látek emulgačních byla zjištěna kontaktní přecitlivělost na alkoholes adipis lanae 32/932, tj. 3,4 %, kokamidopropylbetain 3/932, tj. 0,3 %, propylenglykol 2/932, 0,2 %, trolamin 1/932, tj. 0,1 %, z látek antioxidantních na dodecylgalát 10/932, tj. 1,1 %, butylhydroxyanizol 3/932, tj. 0,3 %, propylgalát a butylhydroxytoluen 1/932, tj. 0,1 %, z látek přírodních na peruánský balzám 67/932, tj. 7,2 %, směsi fragrantů I a II 51/932, tj. 5,5 %, propolis 34/932, tj. 3,6 %, extr. Chamomillae 25/932, tj. 2,7 %, extr. Arnicae 22/932, tj. 2,4 %, čajovníkový olej 16/932, tj. 1,7 %, extr. Calendulae 6/932, tj. 0,6 %, sesquiterpenolaktony-mix 5/932, tj. 0,5 %, primin 2/932, tj. 0,2 %.

Klinická relevance činila 41,7 %. Z pohledu klinické relevance byly příčinou kontaktního ekzému obličeje nejčastěji látky pomocné (119krát) a z nich látky konzervační (86krát). Významně se uplatnily jako alergen také látky přírodní povahy (116krát).

Zdrojem senzibilizace byly častěji přípravky kosmetické (223krát) než farmaceutické (53krát).

## KLÍČOVÁ SLOVA

**kontaktní ekzém obličeje • kontaktní alergen • pomocné látky • konzervanty • antioxidanty • emulgátory • látky přírodní povahy**

## SUMMARY

*Dastychova, E. Contact face eczema – causative allergens*

932 patients have been examined with face eczema (2001–2009) by epicutaneous test of the European standard set, by the set of selected auxiliary substances of dermatological externs and cosmetic preparations (conservants, anti-oxidants, emulgators) and some of the substance of natural character.

From among auxiliary substances, sensitisation was caused by the conservants Thiomersal 111/932, i. e. 11,9 %, Phenylmercuric acetate 27/932, i. e. 2,9 %, Formaldehyde 18/932, i. e. 1,9 %, Bronopol 17/932, i. e. 1,8 %, Kathon CG, and 1,2-Dibromo-2,4-dicyanobutane/ phenoxy-ethanol 15/932, i. e. 1,6 %, Chlorhexidine digluconate 12/932, i. e. 1,3 %, Benzalkonium chloride 11/932, i. e. 1,2 %, Quaternium-15 9/932, i. e. 1,0 %, Paraben mix, and Imidazolidinyl urea 8/932, i. e. 0,9 %, 2,5-Diazolidinyl-urea, and Chloroacetamide 7/932, i. e. 0,8 %, Phenoxy-ethanol, Glutaraldehyde, and Triclosan 3/932, i. e. 0,3 %, 4-Chloro-3-cresol, Sorbic acid, Dichlorophene, and Chloroquinaldol 1/932, i. e. 0,1 %.

From among emulgation substances, contact hypersensitivity was detected to Wool alcohols 32/932, i. e. 3,4 %, Cocamidopropyl betaine 3/932, i. e. 0,3 %, Propylene glycol 2/932, i. e. 0,2 %, Triethanolamine 1/932, i. e. 0,1 %, from among anti-oxidising agents to Dodecyl gallate 10/932, i. e. 1,1 %, 2-tert-Butyl-4-methoxyphenol 3/932, i. e. 0,3 %, Propyl gallate and 2,6-Ditert-butyl-4-cresol 1/932, i. e. 0,1 %, from among natural substances to Balzám Peru 67/932, i. e. 7,2 %, Fragrance mix 51/932, i. e. 5,5 %, Propolis 34/932, i. e.

3,6 %, Chamomilla Romana 25/932, i. e. 2,7 %, Arnica Montana 22/932, i. e. 2,4 %, Tea Tree Oil 16/932, i. e. 1,7 %, Calendula 6/932, i. e. 0,6 %, Sesquiterpene lactone mix 5/932, i. e. 0,5 %, Primin 2/932, i. e. 0,2 %. Clinical relevance amounted to 41,7 %. From the viewpoint of clinical relevance, the cause for contact eczema of the face were most frequently auxiliary substances (119 times), from them conservation substances (86 times). Also the substance of natural character found significant application (116 times).

The source of sensibility were more frequently cosmetic preparations (223 times) than pharmaceutical ones (53 times).

## KEYWORDS

**contact face eczema • contact allergens • additives • preservatives • antioxidants • emulsifiers • naturally occurring substances**

S ekzémovými onemocněními obličeje se dermatolog setkává velmi často, neboť kůže obličeje je vystavena prakticky trvale zevním vlivům. Většinou začíná nenápadně v oblasti očních víček jako lehký erytém a olupování s pocitem mírného pálení, klinicky se jeví jako iritační dermatitida. Ve valné většině jsou postiženy ženy.

K faktorům, které umožňují vývin senzibilizace, náleží iritace zevními vlivy, tj. faktory klimatickými včetně UV záření, mytím a čištěním kůže, vlivy profesionálními (častěji u mužů), dále přítomnost dermatózy – zejména atopického ekzému, seboroické dermatitidy, rosaceiformních dermatóz spojených s používáním přípravků farmaceutických a kosmetických a mnohdy i přípravků lidového léčitelství, jejichž kvalita je ovlivněna technologickými postupy ve výrobě a přítomností potencionálních alergenů. Významným faktorem může být i přítomnost alergenů v pracovním prostředí (výpary).

Při zjišťování příčin ekzému obličeje je třeba zaměřit pozornost zejména na používané kosmetické přípravky a derma-



tologická externa, oční kapky, dále na kontakt s kovy, rostlinnými alergeny a eventuálně alergeny pracovního prostředí.

V letech 2001–2009 jsme vyšetřili v dermatologické ambulanci na I. dermatovenerologické klinice ve FN u sv. Anny v Brně 2218 pacientů – ekzematiků, u 932, tj. 42,0 % byl ekzém lokalizován v oblasti obličeje.<sup>(4)</sup> S výsledky vyšetření epikutánními testy pacientů s ekzémem obličeje chceme seznámit lékařskou veřejnost.

## CHARAKTERISTIKA SOUBORU A METODIKA

Bližší charakteristika souboru a rozložení souboru podle věkových dekád je uvedena v Tab. 1, 2.

34,2 % souboru tvořili pacienti se základní diagnózou atopický ekzém. V souboru výrazně převažovaly ženy (82 %). Průměrný věk souboru byl 44,9 roku, u atopiků nižší – 36,9 roku. Nejvíce vyšetřených bylo ve věkových dekádách 41–60 let. Rozložení souboru podle profesí je patrné z Tab. 3. Nejvíce vyšetřených žen pracovalo jako úřednice – jejich průměrný věk byl nejnižší, následují ženy v domácnosti – jejich průměrný věk byl naopak nejvyšší. Další pacientky byly zaměstnané ve zdravotnictví a jako uklízečky. V průmyslu chemickém, ve stavebnictví a z části v kovoprůmyslu a živočišné výrobě pracovali muži. Další profese byly zastoupeny méně často.

Kromě vyšetření anamnestického a klinického byli všichni pacienti vyšetřeni epikutánními testy evropskou standardní sadou (dále ESS), sadou vybraných pomocných látek dermatologických extern a kosmetických přípravků (některé z nich jsou součástí ESS – ve výsledcích je uvádíme mezi látkami pomocnými). K látkám pomocným náleží látky konzervační, antioxidantní a emulgační. Testovány byly rovněž některé látky přírodní povahy používané v lidovém léčitelství a kosmetickém průmyslu a dále testy speciální dle anamnézy pacientů z prostředí pracovního i domácího. Doba aplikace epikutánních testů byla 48 hodin, odečítání po sejmutí, za 72 a 96 hodin. K testování byly použity alergeny firmy Chemotechnique, které jsou v ČR registrovány, a testovací náplast Curatest firmy Lohmann & Rauscher.

## VÝSLEDKY

U 32 % pacientů nebyla kontaktní přecitlivělost epikutánními testy prokázána. Rozdělení souboru dle počtu identifikovaných kontaktních alergenů je v Tab. 4. V souboru pacientů s ekzémem obličeje bylo zjištěno epikutánními testy celkem 720

Tab. 1 Charakteristika souboru						
	Počet	Ø věk	*A-*N	Počet	%	Ø věk
celkem	932	44,9	A	319	34,2	36,9
			N	613	65,8	49,0
muži	168	33,5	A	57	33,9	36,0
			N	111	66,1	47,4
ženy	764	45,2	A	262	34,3	37,1
			N	502	65,7	49,4

\*A – základní dg ekzema atopicum

\*N – ostatní

Tab. 2 Podle věkových dekád			
Dekáda	Celkem	Muži	Ženy
0–10	0	0	0
11–20	53	12	41
21–30	152	37	115
31–40	173	25	148
41–50	202	33	169
51–60	189	32	157
61–70	108	16	92
71–80	49	13	36
81–90	5	0	5
91–100	1	0	1

Tab. 3 Podle profese		
Profese	Počet	Ø Věk
úřednice	281	36,5
v domácnosti	267	59,3
zdravotní sestry, sanitárky	88	42,6
dělníci v kovoprůmyslu	59	40,4
dělníci v chemickém průmyslu	31	41,9
uklízečky	18	44,4
pracovníci živočišné výroby	14	42,2
zedníci	9	33,7
ostatní	165	39,9

Tab. 4 Podle počtu pozitivních testů			
	n	Počet pozitivních testů	Počet pozit. na 1 pacienta
celkem	932	720	0,8
A	319	220	0,7
N	613	500	0,8

Tab. 5 Látky pomocné – konzervancia								
Podskupina	Alergen/*k/*v	Poč. pozit.	%	Zdroj senzibilizace				*KR
				n 932	*K	*F	*P/Z	
deriváty kyseliny p-hydroxybenzoové	parabeny-mix 16 % vaz.	8	0,9	4	4			6
formaldehyd a formaldehyd odštěpující	formaldehyd 1 % aqua	18	1,9	16		2		16
	bronopol 0,5 % vaz.	17	1,8	17				11
	Quaternium-15 1 % vaz.	9	1,0	9				7
	imidazolidinylurea 2 % vaz.	8	0,9	7	1			7
	diazolidinylurea 2 % vaz.	7	0,8	6	1			6
	DMDM-hydantoin 2 % aqua	6	0,6	6				3
izothiazolinové deriváty organické sloučeniny rtuti	Kathon CG 0,01 % aqua	15	1,6	15				7
	thiomersal 0,1 % vaz.	111	11,9		111			6
	fenylmercuriacetát 0,05 % vaz.	27	3,1		24	2/	1	
kvarterní amoniové báze diquanidiny	benzalkoniumchlorid 0,1 % vaz.	11	1,2	4	4		3	3
	chlorhexidindigluconát 0,5 % aqua	12	1,3	2	3	/2	5	2
ostatní	dibromodikyanobutan/fenoxyetanol (1 : 4) 1 % vaz.	15	1,6	13		2/		8
	chloracetamid 0,2 % vaz.	7	0,8	7				4
	fenoxyetanol 1 % vaz.	3	0,3	2	1			2
	glutaraldehyd 0,3 % vaz.	3	0,3			/2	1	1
	triklosan 2 % vaz.	3	0,3	1	2			2
	chlorokresol 1 % vaz.	1	0,1				1	
	kyselina sorbová 2 % vaz.	1	0,1		1			1
	dichlorofen 1 % vaz.	1	0,1	1				
	chloroquinaldol 5 % vaz.	1	0,1				1	

\*k – koncentrace v %, \*K – kosmetické přípravky  
 \*P/Z – průmysl/zdravotnictví, \*v – vehikulum,  
 \*F – farmaceutické přípravky, \*? – zdroj nejasný  
 \*KR – klinická relevance

alergických reakcí, z toho 220 u pacientů se základní diagnózou ekzema atopicum. Při statistickém porovnání frekvence senzibilizace v souboru pacientů – „atopiků“ a „neatopiků“ binomickým testem nebyla statistická významnost zjištěna ( $p = 0,383$ ).

Výsledky vyšetření epikutánními testy jsou uvedeny v Tab. 5, 6, 7, 8.

Některé z pomocných látek jsou používány jak v průmyslu farmaceutickém, tak kosmetickém a některé rovněž v technické oblasti, což může činit v některých případech problémy při posuzování event. profeseionality kontaktního ekzému (Tab. 9). V tabulkách jsou uváděny v případech senzibilizace na látky pomocné také zdroje senzibilizace a klinická relevance v době vyšetření pacienta.

Nejčastěji vedly k senzibilizaci látky přírodní povahy (228/720, tj. 31,7 %), následují látky pomocné (199/720, tj. 27,6 %) a z nich látky konzervační (146/199, tj. 73,4 %), dále kovy, méně často se uplatnily další (Tab. 10).

Ze 720 alergických reakcí bylo klinicky relevantních 300, tj. 41,7 %. Uplatnění kontaktních alergenů obličejem z pohledu klinické relevance je patrné z Tab. 11.

Zdrojem senzibilizace byly nejčastěji přípravky kosmetické 223krát, farmaceutické 53krát.

## DISKUSE

Ke konzervantům používaným desítky let náleží parabeny.<sup>(2,3)</sup> Používají se velmi široce jak ve farmaceutickém, tak kosmetickém průmyslu a také v průmyslu potravinářském. Senzibilizace byla zjištěna v 0,9 % (Obr. 1). Konzervanty odštěpující formaldehyd se používají většinou ke konzervaci kosmetických přípravků (Obr. 2). Pacient může být senzibilizován na látku samu, na **formaldehyd**, na oba a jsou možné i vzájemné kombinace, včetně konzervantů používaných v technické oblasti.



**Obr. 1** Ekzema atopicum et contactum – parabeny, alchoholes adipis lanæ (přípravky farmaceutické); epikutární test – alergická reakce na parabeny



**Obr. 2** Eczema contactum – imidazolidinylurea (kosmetické krémy), základní diagnóza rosacea faciei



**Obr. 3** Eczema contactum – benzalkoniumchlorid (oční kapky); epikutánní test – alergická reakce na benzalkonium chlorid

Nejvíce alergických reakcí, 1,8 %, bylo zjištěno na bronopol. (2, 4, 5) Vlastní formaldehyd se dosud používá ke konzervaci některých šampónů, má však použití širší, zejména v technické oblasti (průmysl plastických hmot) a přípravcích dezinfekčních.

Z izothiazolinových derivátů je významný **Kathon CG** široce používaný v kosmetickém průmyslu. Jeho pozitivita může rovněž signalizovat v rámci skupinové přecitlivělosti senzibilizaci na konzervanty používané v oblasti průmyslové – benzothiazolinon a oktylizothiazolinon. (5, 6)

**Thiomersal**, který náleží mezi organické sloučeniny rtuti, vedl ke kontaktní senzibilizaci častěji. Klinická relevance u senzibilizovaných pacientů nebyla zjištěna. Používá se zejména ke konzervaci imunobiologických preparátů, některých očních kapek a roztoků pro uchovávání očních čoček. Mezi organickými i anorganickými sloučeninami rtuti je možnost skupinové přecitlivělosti, proto senzibilizace na thiomersal a podobně na fenylmerkuriacetát může obecně signalizovat přecitlivělost na sloučeniny rtuti. (4)

**Benzalkoniumchlorid** je častým konzervantem očních kapek (3, 4) (Obr. 3). Chlorhexidindiglukonát senzibilizoval 2krát ze zubních past, 2krát ve zdravotnictví z dezinfekčních přípravků. (3) **Dibromodikyanobutan/fenoxetanol – Euxyl K400**

Tab. 6		Látky pomocné – antioxidanty, emulgátory						
Podskupina	Alergen/k/v	Poč. pozit.	% n 932	Zdroj senzibilizace				KR
				K	F	P/Z	?	
antioxidanty	dodecylgalát 0,3 % vaz.	10	1,1		2		8	
	butylhydroxyanizol 2 % vaz.	3	0,3	1	1		1	1
	propylgalát 0,5 % vaz.	1	0,1	1				1
	butylhydroxytoluen 2 % vaz.	1	0,1	1				1
emulgátory a další	alcholes adipis lanae 30 % vaz.	32	3,4	12	20			26
	kokamidopropylbetain 1,0 % aqua	3	0,3	3				3
	propylenglykol 5 % vaz.	2	0,2	1	1			1
	trolamin 2,5 % vaz.		1	0,1		1		

se používal ke konzervaci přípravků kosmetických. V posledních letech se již dibromodikyanobutan, který je významnějším

alergenem této směsi, ke konzervaci kosmetických přípravků nepoužívá, je však dosud využíván ke konzervaci průmyslových kapa-

Tab. 7		Látky přírodní povahy			
Skupina alergenů	Alergen/k/v	Počet pozit.	% n 932	KR	
parfémy a látky podobného složení	peruánský balzám 25 % vaz.	67	7,2	30	
	fragrance-mix I 8 % vaz.	44	4,7	30	
	fragrance-mix II 14 % vaz.	7	0,8		
	propolis 5 % eth.	34	3,6	19	
éterické oleje	tea tree oil 0 % ol.olivae	16	1,7	7	
rostlinné extrakty	Extr. <i>Chamomillae</i> 0,2 % eth.	25	2,7	12	
	Extr. <i>Arnicae</i> 2 % vaz.	22	2,4	10	
	Extr. <i>Calendulae</i> 0,2 % eth.	6	0,6	3	
	sesquiterpenolaktony-mix 0,1 % vaz.	5	0,5	5	
	primin 0,01 % vaz.	2	0,2	-	

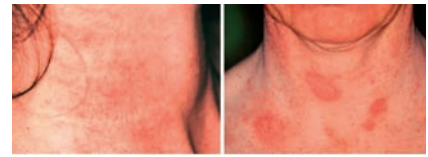
Tab. 8 Kontaktní alergeny ESS				
Skupina	Alergen/k/v	Počet pozit.	% n 932	KR
barvy na vlasy	PPD 1 % vaz.	20	2,1	19
účinné látky přípravků farmaceutických	neomycinsulfát 20 % vaz.	28	3,0	17
	benzokain 5 % vaz.	5	0,5	-
	budesonid 0,01 % vaz.	4	0,5	2
	tixokortol-21-pivalát 0,1 % vaz.	3	0,4	3
	clioquinol 5 % vaz.	2	0,2	-
kovy	niklsulfát 5 % vaz.	115	12,3	5
	kobaltchlorid 1 % vaz.	37	4,0	1
	kaliumdichromát 0,5 % vaz.	11	1,2	-
gumárenské	kalafuna 20 % vaz.	18	1,9	-
	tiuram-mix 1 % vaz.	12	1,3	-
	IPPD 0,1 % vaz.	5	0,5	1
	merkaptobenzotiazol 2 % vaz.	2	0,2	-
plastické hmoty	epoxidová pryskyřice 1 % vaz.	26	2,8	17
	pTBFF pr.* 1 % vaz.	5	0,5	-

\*paraterciarybutylfenolformaldehdyová pryskyřice

lin (Obr. 4). Častěji jsme pozorovali senzibilizaci na **chloracetamid** – je používán často v přípravcích kosmetických.<sup>(2, 3)</sup> Triklosan bývá součástí přípravků jak farmaceutických, tak kosmetických, může se uplatnit také jako fotoalergen (Obr. 5). Zajímavý byl vznik senzibilizace na kyselinu sorbovou z dermatologických extern (Obr. 6). **Glutaraldehyd** senzibilizoval ve zdravotnictví z dezinfekčních prostředků.<sup>(3)</sup> K látkám antioxidačním náleží galáty, mají rovněž účinky konzervační. Častěji je používán propylgalát než dodecylgalát (Obr. 7). Galáty se široce používají v potravinářství a také v technické oblasti. Přecitlivělost na **dodecylgalát** bývá obvykle výrazem přecitlivělosti latentní. Časté použití jak ve farmaceutickém, tak

v kosmetickém průmyslu mají také butylhydroxytoluen a butylhydroxyanizol.<sup>(3)</sup> Mají rovněž vlastnosti konzervační.

**Emulgátory alkoholů lanolinu** (alcoholes adipis lanae) senzibilizují častěji z dermatologických extern (Obr. 1), kokamidopropylbetain z kosmetických přípravků, propylenglykol a trolamin spíše iritují, mohou však vyvolat i senzibilizaci.<sup>(3)</sup> Mezi látky přírodní povahy jsme zařadili směs vonných substancí **fragrance-mix** (obsahuje skořicový alkohol, skořicový aldehyd,  $\alpha$ -amyl-skořicový aldehyd, eugenol, isoeugenol, hydroxycitronellal, geraniol, oak moss absolute, jako emulgátor sorbitan sesquioleát) a od roku 2008 také Fragrance-mix II (obsahuje lylal, citral, farnesol, citronelal, hexylcinnamal, kumarin), dále pe-



**Obr. 4** Eczema contactum – dibromdikynobutan (barva na oči), fenoxyetamol (barva na vlasy)



**Obr. 5** Eczema contactum – triklosan (farmaceutické přípravky), základní dg dermatitis seborrhoica



**Obr. 6** Eczema contactum – kyselina sorbová (farmaceutické a kosmetické přípravky), základní dg dermatitis seborrhoica



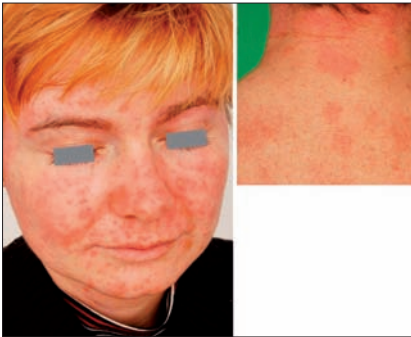
**Obr. 7** Eczema atopicum et contactum – propylgalát (farmaceutické a kosmetické přípravky)

ruánský balzám, propolis, čajovníkový olej a rostlinné extrakty nejčastěji používané v kosmetických přípravcích (Obr. 8, 9, 10). Klinická relevance senzibilizovaných na fragrance byla zjištěna u 30/51, tj. 58,8 %.

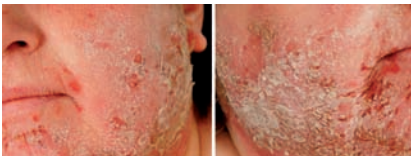




**Obr. 8** Eczema contactum – propolis (přípravky lidového léčitelství)



**Obr. 9** Dermatitis seborrhoica – eczema contactum – tea tree oil



**Obr. 10** Eczema atopicum et contactum – extr. Chamomillae (farmaceutické a kosmetické přípravky) – impetiginizace



**Obr. 11** Eczema contactum – neomycin (O-Framykoin); epikutánní test – alergická reakce na neomycin

Třicet pacientů bylo současně senzibilizováno v rámci nepravé skupinové přecitlivělosti na **peruánský balzám** (společné komponenty se směsí fragrance-mix I – deriváty kyseliny skořicové, eugenol a isoegenol) a také na propolis (společné komponenty deriváty kyseliny skořicové).<sup>(8, 9)</sup>

Z látek účinných senzibilizoval nejčastěji **neomycinsulfát**, klinická relevance byla zjištěna u 17 pacientů (Obr. 11). U pěti pacientů byla zjištěna také klinicky rele-

**Tab. 9** Používání pomocných látek

Skupina	Podskupina	Alergen/k/v	Kosm.	Léčiva	Prům.
konzervancia	deriváty kyseliny p-hydroxybenzoové	parabeny mix 16 % vaz.	•	•	•**
	diquanidiny	chlorthexidindiglukonát 0,5 % aqua	•	•	•
	izothiazolinové deriváty	Kathon CG 0,01 % aqua	•	•	•
	kvarterní amoniové báze	benzalkoniumchlorid 0,1 % vaz.	•	•	•
	formaldehyd a formaldehyd odštěpující konzervancia	formaldehyd 1 % aqua	•	•	•
		bronopol 0,5 % vaz.	•	•	•
		diazolidinylurea 2 % vaz.	•	•	•
		imidazolidinylurea 2 % vaz.	•	•	•
	Quaternium-15 1 % vaz.	Quaternium-15 1 % vaz.	•	•	•
		organické sloučeniny rtuti	fenylhydrargyrumacetát 0,05 % vaz.	•	•
	ostatní	thiomersal 0,1 % vaz.	•	•	•
		fenoxietanol 1 % vaz.	•	•	•
		dibromodikyanobutan/ fenoxietanol (1 : 4) 1 % vaz.	•	•	•
dichlorofen 0,5 % vaz.		•	•	•	
chloracetamid 0,2 % vaz.		•	•	•	
kyselina sorbová 2 % vaz.		•	•	•	
triklosan 2 % vaz.		•	•	•	
chloroquinaldol 5 % vaz.		•	•	•	
glutaraldehyd 0,3 % vaz.		•	•	•	
propylenglykol 5 % vaz.		•	•	•	
emulgátory	trolamin 5 % vaz.	•	•	•	
	alcoholes adipis lanae 30 % vaz.	•	•	•	
	kokamidopropylbetain 1 % aqua	•	•	•	
	butylhydroxytoluen 2 % vaz.	•	•	•	
antioxidanty	dodecylgalát 0,3 % vaz.	•	•	•**	
	propylgalát 0,5 % vaz.	•	•	•**	
	butylhydroxytoluen 2 % vaz.	•	•	•	
	propylgalát 0,5 % vaz.	•	•	•**	

\*\* jen potravinářský

Tab. 10 Frekvence senzibilizace – skupiny alergenů		
Zdroj	Počet pozit.	% (n 720)
látky pomocné	199	27,6
	konzervanty	146
	antioxidanty	15
	emulgátory	38
látky přírodní	228	31,7
kovy (nikl)	163	22,6
látky účinné přípravků farmaceutických	42	5,8
gumárenské chemikálie	37	5,1
PPD	20	2,8
plastické hmoty – profesionální	31	4,3

Tab. 11 Kontaktní alergeny obličeje dle KR			
Zdroj	Počet pozit.	KR počet	%
látky pomocné	199	119	59,8
	konzervanty	146	
	antioxidanty	15	
	emulgátory	38	
látky přírodní	228	116	50,9
kovy (nikl)	163	6	3,7
látky účinné přípravků farmaceutických	42	22	52,4
gumárenské chemikálie	37	1	2,7
PPD	20	19	95,0
plastické hmoty – profesionální	31	17	54,8

vaní kontaktní přecitlivělost na kortikosteroidní substance, jednalo se o chronické ekzematiky (Obr. 12). Z kovů vedl k senzibilizaci nejčastěji **niklsulfát** z náušnic z bižuterie a z obrub brýlí z nikelinu (Obr. 13). Klinická relevance byla zjištěna u pěti pacientů. Kontaktní senzibilizace na **kobaltchlorid** vznikla u jednoho pacienta jako sdružená s niklsulfátem.<sup>(10, 11)</sup> Z kontaktních alergenů zařazených mezi gumárenské chemikálie byla zjištěna klinická relevance nejčastěji u senzibilizovaných na **parafenylendiamin** (PPD) pocházející z barev na vlasy (Obr. 14). **Epoxidové pryskyřice** vedly k senzibilizaci v souvislosti s výkonem povolání. U ostatních klinická relevance nebyla zjištěna.

## ZÁVĚR

Příčinou kontaktního ekzému lokalizovaného v obličeji z pohledu klinické relevance v době vyšetření pacienta byly v souboru 720 pacientů nejčastěji pomocné látky (119krát) přípravků kosmetických a farmaceutických. Častěji se uplatnily jako zdroj senzibilizace přípravky kosmetické (223krát) než farmaceutické (53krát). Z látek pomocných vyvolaly ekzém v obličeji nejčastěji látky konzervační (86krát) (Tab. 11). Významně se uplatnily jako alergeny také látky přírodní povahy (116krát).

Koncentrace pomocných látek nedosahuje v přípravcích kosmetických a farmaceutických alergologických koncentrací, proto epikutánní test s hotovým přípravkem může být negativní. Z tohoto pohledu se jeví účelné testování jednotlivých obsahových látek, což je většinou možné pouze ve specializovaných dermatoalergologických ambulancích.

Práce vznikla s podporou grantu č. NR 9203-3/2007.

Práce byla přednesena na 17. národním dermatologickém kongresu v Brně 7.–8. 10. 2011

Spolupráce autora s farmaceutickými firmami: ne spolupracuje s žádnou farmaceutickou firmou.



**Obr.12** Eczema contactum – kortikosteroidy – tixokortolpivalát; epikutánní test – alergická reakce na tixokortolpivalát



**Obr. 13** Eczema contactum – nikl; epikutánní test – alergická reakce na nikl



**Obr. 14** Eczema atopicum et contactum – barva na vlasy; epikutánní test – alergická reakce na PPD

## Literatura

- DASTYCHOVÁ E., NEČAS M., PĚNČÍKOVÁ K.** Kontaktní přecitlivělost na vybrané pomocné látky dermatologických extern a kosmetických přípravků podle lokalizace ekzému. *Čes-slov Derm*, 2005, 80, s. 270–275.
- GOOSSENS, A., CLEAS, L., DRIEGHE, J., PUT, E.** Antimicrobials: preservatives, antiseptik and disinfectants. *Contact Dermatitis*, 1997, 39, p. 133.
- RIETSCHER, RL., FOWLER, JF. Jr.** *Fisher's Contact Dermatitis*. BC Decker Inc Hamilton, 2008, p. 266–318.



4. HASAN, T., RANTANEN, T., ALANKO, K., HARVIMA, R.J., JOLANKI, R., KALIMO, K., LAHTI, A., LAMMINTAUSTA, K., LAUERMA, A.I., LAUKKANEN, A., LUUKKAALA T., RIEKKI R., TURIANMAA, K., VARJONEN, E., VUORELA, A.M. *Patch test reactions to cosmetic allergens in 1995–1997 and 2002–2004 in Finland – a multicentre study.* Contact Dermatitis 2005, 53, p. 40–45.
5. JONG, CHT., STATHAM, BN., GREEN, CM., KING, CM., GAWKRODGER, DJ., SANSOM, JE., ENGLISH, JS., WILKINSON, SM., ORMEROD, AD., CHOWDHURY, MM. *Contact sensitivity to preservatives in the UK, 2004–2005: results of multicentre study.* Contact Dermatitis, 2007, 57, p. 165–168.
6. WILKINSON, JD., SHAW, S., ANDERSEN, KE., BRANDAO, FM., BRUYNZEEL, DP., BRUZE, M., CAMARASA, JM., DIEPGEN, TL., DUCOMBS, G., FROSCHE, PJ., GOOSSENS, A., LACHAPPELLE, JM., LAHTI, A., MENNÉ, T., SEIDENARI, S., TOSTI, A., WAHLBERG, JE. *Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991–2000).* Contact Dermatitis, 2002, p. 207–210.
7. SCHNUCH, A. *Benzalkoniumchlorid.* Dermatosen / Occup Environ, 1997, 45, p. 179–180.
8. COREA, NV., BASKETTER, DA., CLAPP, C., ASTEN, AV., MARTY, JP., PONS-GUIRAUD, A., LAVERDET, C. *Fragrance allergy: assessing the risk from washed fabrics.* Contact Dermatitis, 2006, 55, p. 48–53.
9. GROOT, AC., FROSCHE, PJ. *Adverse reactions to fragrances. A clinical review.* Contact Dermatitis, 1997, 36, p. 57–86.
10. BRASCH, J., SCHNUCH, A., UTER, W. *The profile of patch test reactions to common contact allergens is related to sex.* Contact Dermatitis, 2008, 58, p. 37–41.
11. BRUYNZEEL, DP., DIEPGEN, TL., ANDERSEN, KE., BRANDAO, FM., BRUZE, M., FROSCHE, PJ., GOOSSENS, A., LAHTI, A., MAHLER, V., MAIBACH, HI., MENNÉ, T., WILKINSON, JD. *Monitoring the European standard series in 10 centres 1996–2000.* Contact Dermatitis, 2005, 53, p. 146–149.

Doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc.  
e-mail: eliska.dastychova@fnusa.cz

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

Inzerce A121006349

## GENERICA PŘICHÁZÍ NA TRH S NOVINKAMI, NABÍZÍ KRÉM A MAST NA SUCHOU PLEŤ

Brno, 11. května 2012

Společnost Generica, přední výrobce doplňků stravy, přichází na tuzemský trh s kosmetickou novinkou určenou na suchou pokožku. Inovativní složení masti a krému Calcium pantothenicum Generica umožňuje obnovit poškozenou kožní bariéru a zkracuje dobu hojení drobných poranění. Produkty jsou hypoalergenní, mohou je tak užívat těhotné ženy i malé děti.

Nové produkty společnosti Generica jsou určeny především pro osoby s dermatologickými problémy. Díky ojedinělému složení jsou masti i krém Calcium pantothenicum Generica vhodné pro ošetření ekzémů, dermatitid či kojeneckých opruzenin. Zároveň poskytují úlevu při psoriáze nebo kožních zánětech.

„Nové produkty jsme vyvinuli na základě dlouhodobého mapování trhu. Známy název jsme obohatili o inovativní složení, a rozšířili jsme tak pole jeho použití,“ uvedla Klara Minczinger, produktová manažerka společnosti Generica, která se již více než 16 let specializuje na výrobu doplňků stravy. „Při výrobě jsme používali výhradně suroviny

nejvyšší kvality. Součástí krému je čistý lékařský lanolin a v masti se nachází tělu vlastní látka urea, která je důležitá především pro osoby se suchou pokožkou,“ dodala Minczinger.

Použití i složení obou nových produktů se od sebe vzájemně liší. Calcium pantothenicum krém Generica pomáhá zklidnit podrážděnou pokožku, snadno se roztírá a nezanechává mastný film. Calcium pantothenicum mast Generica je určena pro celkovou regeneraci i extrémně suché pokožky. Na kůži zanechává jemný film, který ji zvlhčuje. Zároveň zabraňuje odpařování vody z pokožky.

„Oba produkty, krém i mast, obsahují pH 5,5, které hraje důležitou ochrannou roli. Regeneruje pokožku a chrání organismus před pronikáním bakterií,“ uvedla Eva Stanislavská, marketingová manažerka společnosti Generica. „Hypoalergenní parfém krému i masti je pro ně zcela charakteristický. Neobsahuje alkohol ani žádné modifikované přísady, proto jej mohou používat i lidé s citlivou pokožkou,“ dodala Stanislavská.

## Calcium pantothenicum Generica

krém a mast pH 5.5

CELODENNÍ PÉČE  
O SUCHOU POKOŽKU



### Calcium pantothenicum krém Generica

- vhodný pro většinu osob se suchou pokožkou
- má jemnou texturu, lehce se roztírá a rychle vstřebává
- nezanechává pocit mastné pokožky
- komponenty jsou hypoalergenní



### Calcium pantothenicum mast Generica

- vhodná pro extrémně suchou, popraskanou a svědící pokožku
- poskytuje dlouhodobou hydrataci
- zmírňuje svědění, olupování a tvorbu šupin
- poskytuje úlevu při kožních onemocněních, jakými jsou atopický ekzém a psoriáza
- komponenty jsou hypoalergenní

#### DÍKY INOVATIVNÍMU SLOŽENÍ

Efektivně zvlhčují a zvláčňují pokožku | Obnovují poškozenou kožní bariéru  
Zklidňují podrážděnou pokožku



# Důležité klinické aspekty herpetických infekcí vyvolaných **viry herpes simplex a varicella zoster**

Holub M.

## SOUHRN

Infekce vyvolané herpetickými viry patří mezi nejčastější infekce člověka. Lidské herpetické viry, které zahrnují alfaherpetické, betaherpetické a gamaherpetické viry, mají řadu společných vlastností. Mezi nejdůležitější z nich patří jejich schopnost latentně infikovat hostitele a reaktivovat ustavenou latentní infekci. V článku je podán přehled infekčních nemocí vyvolaných alfaherpetickými viry, mezi které patří herpes simplex virus typ 1, herpes simplex virus typ 2 a varicella zoster virus, jejich klinických příznaků, základů diagnostiky a terapie.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**herpes simplex virus • varicella zoster virus • klinický obraz • diagnostika • terapie**

## SUMMARY

*Holub, M. Important aspects of herpetic infections caused by herpes simplex viruses and varicella zoster*

Infections caused by herpetic viruses are among the most common types of infection contracted by humans. Human herpetic viruses, which include alpha-, beta- and gamma-herpetic viruses, have many features in common between them. One of the most important ones is the ability to latently infect the host and to reactivate a latent infection. The article presents an overview of infectious diseases caused by alpha-herpetic viruses, like herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2 and varicella zoster virus, their clinical symptoms, and the basics of their diagnostics and therapy.

## KEYWORDS

**herpes simplex virus (HSV) • varicella zoster virus (VZV) • clinical symptoms • diagnostics • therapy**

Infekce vyvolané herpetickými viry patří mezi nejčastější infekce člověka. Přestože je známo více než 80 druhů herpetických virů, lidské infekce vyvolává pouze osm z nich: herpes simplex virus typ 1 (HSV-1), herpes simplex virus typ 2 (HSV-2), varicella zoster virus (VZV), virus Epsteinova a Barrové (EBV), cytomegalovirus (CMV), lidský herpetický virus typ 6 (HHV-6), lidský herpetický virus typ 7 (HHV-7) a lidský herpetický virus typ 8 (HHV-8).<sup>(1)</sup> Rozdělení herpetických virů podle podskupin a klinická onemocnění, za která jsou odpovědné, je uvedeno v Tab. 1.

Lidské herpetické viry mají řadu společného, a to včetně podobné patofyziologie infekčních nemocí, které vyvolávají. Je dobře známo, že lidské herpetické viry při primární infekci mohou, ale nemusí, vyvolat klinicky manifestní onemocnění. Po proběhlé primární infekci herpetické viry přecházejí do latence, což vede k jejich přežívání v hostiteli po celý jeho další život. Latentní infekce může zůstat bezpříznaková, může se však čas od času reaktivovat.<sup>(1)</sup> Reaktivace latentní infekce může podobně jako primární infekce proběhnout asymptomaticky. Může však mít závažné klinické projevy, což většinou závisí na příčině, která k reaktivaci vedla. Příkladem je intenzivní imunoprese po transplantaci kostní dřeně, která bývá spojena s významnými klinickými projevy a nejistou prognózou reaktivované herpetické infekce.

Lidské herpetické viry mají široký buněčný tropismus a infikují celou řadu somatic-

kých buněk. V zásadě je lze dělit podle orgánového tropismu na viry neurotropní (HSV-1, HSV-2 a VZV), které ustavují latenci v nervové tkáni, a na viry lymfotropní, jejichž hlavním cílem jsou buňky imunitního systému (CMV, EBV, HHV-6, HHV-7 a HHV-8).<sup>(2)</sup>

## HERPES SIMPLEX VIRUS TYP 1

Obecně se předpokládá, že naprostá většina naší dospělé populace je infikována herpes simplex virem typ 1 (HSV-1). V posledních desetiletích je však patrné, že dochází k pomalejšímu promořování populace HSV-1, a to především v industriálních zemích.<sup>(3)</sup> Primární infekce vyvolané HSV-1 se tak stále častěji objevují v dospělém věku. V důsledku tohoto trendu se setkáváme u dospívajících nebo dospělých s novými klinickými projevy HSV-1 infekce, jako jsou akutní herpetická tonzilofaryngitida nebo genitální opar. Genitální opar vyvolaný HSV-1, který u nás není zatím příliš častý, je například ve Spojeném království častější příčinou herpetické genitální infekce než HSV-2.<sup>(4)</sup> V této souvislosti je dobré upozornit na méně známý fakt, že zatímco HSV-1 infekce dutiny ústní často recidivuje, HSV-1, který je v latenci v sakrálních gangliích, neprojevuje tak významnou tendenci k reaktivaci.<sup>(5)</sup>

**Primární HSV-1 infekce** často proběhne asymptomaticky. Klinicky manifestní onemocnění se může u dětí a vzácně u dospělých projevit jako aftózní stomatitida, která často vyžaduje protivirovou léčbu a někdy i parenterální výživu.<sup>(4)</sup> Dalším klinickým projevem primární HSV-1 infekce může být herpetická keratokonjunktivitida, která se objevuje převážně v dětském věku. V posledních letech se stále častěji



Tab. 1 Rozdělení lidských herpetických virů a vybraná infekční onemocnění, která vyvolávají		
Virus	Projevy primární infekce	Projevy reaktivace
herpes simplex virus typ 1	aftózní stomatitida, tonzilofaryngitida, keratokonjunktivitida, akutní nekrotizující encefalitida, genitální opar, diseminovaná infekce novorozence	labiální opar, recidivující afty, nekrotizující encefalitida a neuritida n. trigeminus
herpes simplex virus typ 2	genitální opar, aseptická meningitida, vrozené vývojové vady, diseminovaná infekce novorozence	recidivující genitální opar, aseptická meningitida a neuralgie
varicella zoster virus	varicela, vrozené vývojové vady	pásový opar, neuralgie, paréza n. facialis

objevují jako projevy primoinfekce HSV-1 již zmíněná herpetická tonzilofaryngitida a genitální opar. Velmi závažné jsou primární infekce novorozenců, jejichž zdrojem bývá matka, která prodělala genitální opar, nebo ošetřující personál, který vylučuje HSV-1 slinami. Novorozenecká infekce se někdy projevuje jako postižení kůže sliznic a spojivek, které má při včas nasazené protivirotické léčbě dobrou prognózu. Infekce novorozence může také vést k postižení mozku nebo k diseminované infekci, které naopak mají prognózu špatnou.<sup>(6)</sup>

**Reaktivace latentní HSV-1 infekce** je častá. Virus většinou perzistuje v trigeminálních gangliích, ze kterých se po reaktivaci šíří podél nervových zakončení do sliznice úst a kůže obličeje. Klasickým klinickým příznakem reaktivity HSV-1 infekce je labiální opar, méně často to jsou recidivující afty na sliznici dutiny ústní a recidivující keratokonjunktivitida. Důležitým a současně velmi závažným postižením, ke kterému může reaktivace latentní HSV-1 infekce vést, je postižení centrálního nervového systému (CNS), známé jako herpetická nekrotizující encefalitida. Toto onemocnění má vždy velmi závažnou prognózu, a to i přes včasné podání anti-virotik.<sup>(7)</sup> Opomíjenou formou reaktivity HSV-1 infekce, která se objevuje při ustavení latence v paravertebrálních spinálních gangliích, je kožní afekce připomínající panaritium (Obr. 1).

**Diagnostika** uvedených klinických projevů primární i reaktivované HSV-1 infekce je v naprosté většině případů založena na charakteristickém klinickém obrazu. Při diagnostických rozpacích, nebo pokud jde

o projevy méně obvyklé (např. recidivující afty), lze využít přímých diagnostických metod založených na průkazu viru nebo jeho deoxyribonukleové kyseliny (DNA). V posledních letech se stala nejvíce preferovanou metodou přímé diagnostiky polymerázová řetězová reakce (PCR).<sup>(8)</sup> Jako materiál pro PCR vyšetření lze využít sekret setřený z afty, tekutinu z oparu nebo tělní tekutiny, jako jsou krev nebo mozkomíšní mok. Využití metod nepřímé diagnostiky



Obr. 1 Recidivující kožní eflorescence vyvolaná HSV-1

(tj. sérologie) je možné, ale interpretace výsledků je složitější, což je dáno vysokou promořeností populace. U většiny osob s latentní infekcí jsou detekovány typově specifické anti-HSV-1 nebo anti-HSV-2 protilátky, které se objevují 3–6 měsíců po primární infekci. Laboratorní známkou primární infekce může být přítomnost druhově specifických anti-HSV protilátek ze třídy IgM, která bývá následována objevením se anti-HSV protilátek ze třídy IgG. Sérologická diagnostika reaktivované infekce je málo spolehlivá, někdy lze zachytit současnou přítomnost anamnestických protilátek ze třídy IgG a časných protilátek ze třídy IgM.<sup>(9)</sup> Nicméně tento náález je vždy nutné interpretovat v klinických souvislostech.

**Terapie** závažnějších klinických projevů HSV-1 infekce spočívá v podání anti-virotik. V našich podmínkách se při léčbě HSV-1 infekce nejčastěji používá acyklovir. Acyklovir lze podat lokálně, perorálně nebo parenterálně. Acyklovir krém se aplikuje na labiální opar a je doporučeno jej nanášet každé čtyři hodiny po dobu 3–5 dnů. Perorální acyklovir se podává v dávce 200 mg každé čtyři hodiny s noční pauzou, přičemž doporučené trvání terapie je 10 dnů při primární infekci a pět dnů při infekci reaktivované. Perorální acyklovir lze využít i pro dlouhodobé potlačení reaktivity HSV-1. V tomto případě se podává 400 mg každých 12 hodin po dobu 6 měsíců. Parenterální acyklovir se podává v dávce 5 mg/kg/den každých 8 hodin; trvání terapie je většinou 14 až 21 dnů.<sup>(10)</sup> U infekcí, které se léčí perorálním acyklovirem, lze použít valacyklovir. Valacyklovir se podává v dávce 500 mg každých 12 hodin. Délka terapie se řídí stejnými zásadami jako léčba acyklovirem.

## HERPES SIMPLEX VIRUS TYP 2

Promořenost naší populace herpes simplex virem typ 2 (HSV-2) je významně nižší, než je tomu v případě HSV-1. Dostupné údaje naznačují, že téměř 9 % českých žen ve fertilním věku je infikováno HSV-2; promořenost u mužů je oproti ženám asi poloviční.<sup>(11)</sup> V řadě industriálních zemí je v posledních desetiletích patrný trend zvyšujícího se výskytu HSV-2 infekce: například v USA byl mezi lety 1976 a 1994 zaznamenán 30% vzestup počtu osob s detekovatelnými anti-HSV-2 protilátkami.<sup>(12)</sup> Současně je zřejmé, že vyšší promořenost je charakteristická pro rizikové osoby. Data ze sousedního Německa ukazují, že anti-HSV-2 protilátky jsou detekovatelné až u 48 % pacientů se současnou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV).<sup>(13)</sup>

**Primární infekce HSV-2**, která se přenáší při pohlavním styku, se klinicky buď manifestuje jako genitální opar, nebo může být bezpříznaková. Pokud je primární HSV-2 infekce klinicky manifestní, je pro ni charakteristický extenzivní lokální výsev, který většinou provázejí celkové klinické příznaky, jako je horečka a celková schvácenost. Projevem primární HSV-2 infekce může být i infekce CNS, která proběhne jako aseptická meningitida.<sup>(14)</sup> Tato neuroinfekce má většinou příznivou prognózu. Naopak, velmi závažnou je primární HSV-2 infekce plodu nebo novorozence. Z hlediska intrauterinního nebo perinatálního přenosu je velmi riziková primární mateřská infekce ve 2. polovině těhotenství. Pokud dojde k infekci plodu v časných stádiích gravidity, objevují se kongenitální vady, jako jsou chorioretinitida, hydrocefalus a mozkové kalcifikace.<sup>(15)</sup> Perinatálně přenesená infekce má stejné projevy jako infekce novorozence vyvolaná HSV-1, jejíž popis je uveden výše.

Místem, kde HSV-2 po primární infekci většinou přechází do latence, jsou sakrální nervová ganglia. Genitální HSV-2 infekce má značnou tendenci k reaktivaci, která se klinicky projevuje jako recidivující genitální opar. **Reaktivace HSV-2 infekce** může být také oligosymptomatická, nebo dokonce asymptomatická. Asymptomatická reaktivace je epidemiologicky závažná a uvádí se, že téměř 70 % všech HSV-2 infekcí je přeneseno díky asymptomatickému vylučování HSV-2 do uretry u mužů nebo cervikovaginálního sekretu u žen.<sup>(16)</sup> Lokální rozsah recidivujícího genitálního oparu je významně menší, než je tomu v případě primární infekce: uvádí se, že recidivující genitální opar je až zokráť menší než primární výsev. Charakteristické je i to, že recidivy výsevu se objevují v různých lokalizacích, někdy vzdálených od místa primárního výsevu, jako je gluteální krajina. Nález pak může připomínat pásový opar (Obr. 2). Recidivující genitální opar nebývá (na rozdíl od primární infekce) provázen celkovými příznaky. Někdy se mohou při recidivách genitálního oparu vyskytovat neuralgie v oblasti inervované příslušným gangliem, vzácně se objevuje recidivující aseptická meningitida.

**Diagnostika HSV-2 infekce** je založena na stejných principech jako diagnostika infekcí vyvolaných HSV-1. Na rozdíl od HSV-1 infekce, při níž se detekce typové specifických protilátek využívá jen málo, přítomnost typové specifických anti-HSV-2 protilátek se má vyšetřit u všech těhotných žen s genitální lézí. Je totiž dobře známo, že ženy s recidivujícím ge-



**Obr. 2** Charakteristické kožní eflorescence při výsevu HSV-2 v sakrální krajíně

nitálním oparem a dostatečným titrem anti-HSV-2 protilátek představují pro svůj plod nebo novorozence podstatně menší riziko oproti ženám, které mají první výsev genitálního oparu v graviditě a nemají specifické protilátky.<sup>(17)</sup> Další možností, kterou lze v graviditě využít, je stanovení avidity anti-HSV-2 protilátek třídy IgG. Detekce anti-HSV-2 IgG s vysokou aviditou totiž spolehlivě vylučuje recentní HSV-2 infekci, což je spojeno s nižším rizikem intrauterinního nebo perinatálního přenosu viru.

**Terapie HSV-2 infekce** se liší podle toho, zda jde o primární infekci nebo infekci recidivující a rovněž podle konkrétního orgánového postižení. Primární výsev genitálního oparu se buď léčí perorálně acyklovirem v dávce 200–400 mg každé čtyři hodiny s noční pauzou, nebo valacyklovirem v dávce 500 mg každých 8 hodin. Doporučovaná délka terapie je 10 dnů. Při extenzivním výsevu nebo při celkových příznacích se podává acyklovir parenterál-

ně v dávce 5 mg/kg/den každých 8 hodin po dobu 7–10 dnů. Stejným způsobem se léčí aseptická meningitida vyvolaná HSV-2. Recidivují genitální opar se léčí buď pouze při výsevu perorálně podávaným acyklovirem nebo valacyklovirem v uvedených dávkách; trvání terapie je však kratší – pět dnů. Při četných recidivách genitálního oparu lze acyklovir nebo valacyklovir podávat i dlouhodobě. Možná terapeutická schémata jsou uvedena v Tab. 2. Další léčebnou možností je terapeutická vakcinace lyzátem viru, se kterou jsou však zatím jen omezené zkušenosti. Určité odlišnosti v léčebných schématech genitálního oparu jsou u gravidních žen a novorozenců. Je třeba zdůraznit, že v graviditě se považuje za bezpečný pouze acyklovir.<sup>(18)</sup> Acyklovir se podává gravidním ženám při primárním výsevu genitálního oparu, při extenzivním recidivujícím výsevu s horečkou a také jako profylaxe výsevu nebo oligosymptomatického či asymptomatického

Tab. 2 Vybraná léčebná schémata recidivujícího genitálního oparu	
Typ léčby	Antivirotikum, dávka a délka terapie
epizodická léčba	acyklovir 5x 200 mg denně, 5 dní valacyklovir 1–2x 500 mg denně, 3 dny
dlouhodobá potlačovací léčba (> 12 měsíců)	acyklovir 2x 400 mg denně valacyklovir 1x 500–1000 mg denně*
exacerbace při potlačovací léčbě	acyklovir 5x 400 mg denně, 3–5 dnů
léčba při známém vyvolávacím faktoru	nasazení terapie při prvních subjektivních příznacích

\* Pozn. při počtu recidiv > 10 ročně valacyklovir 1 g denně



vyučování viru do cervikovaginálního sekretu v době porodu. Detailní popis léčebných schémata doporučených pro gravidní ženy a novorozence je uveden v návrhu příslušného doporučeného postupu.<sup>(19)</sup>

## VARICELLA ZOSTER VIRUS

Promořenost naší populace varicella zoster virem (VZV) je vysoká, neboť jsme jednou z evropských zemí, kde se proti VZV infekci plošně neočkují. Primární infekce VZV, která probíhá jako plané neštovice (varicella), je u nás velmi častá a každoročně je hlášeno téměř 50 000 případů varicely. Varicela většinou postihuje děti mladší 10 let věku a její průběh je vždy klinicky manifestní. Případy varicely u dospělých nejsou časté, ale pokud se objeví, představují riziko komplikací, které mohou být zvláště u imunokompromitovaných pacientů (např. gravidní ženy ve III. trimestru, pacienti na imunosupresivní léčbě apod.) velmi závažné.<sup>(20)</sup> Po proběhlé varicelle VZV přechází do latence, která je ustavena v gangliích paravertebrálních nervů. VZV se může z latence reaktivovat, což se většinou projeví jako pásový opar (herpes zoster). Ačkoliv reaktivace VZV nejsou zdaleka tak časté jako reaktivace HSV-1 nebo HSV-2, je u nás ročně hlášeno kolem 6500 případů pásového oparu. Podobně jako v případě obou typů HSV, reaktivace VZV může být oligosymptomatická nebo asymptomatická.

## VARICELA

Varicela je dětská, exantémová infekce, která se přenáší kapénkovou cestou. Vlastnímu výsevu může předcházet prodromální stadium s malátností, bolestmi hlavy a zvýšenou teplotou. Přechodně se může objevit i vyrážka připomínající spálu. Následně se objevují makuly a papuly, jindy rovnou drobné vezikuly, které obsahují čirou tekutinu. Obsah vezikul se posléze zkalí a dojde ke vzniku pustul. Posledním stadiem exantému je tvorba krust. Maximum vyrážky je na hrudníku. Charakteristické je, že bývá postižena vlasatá část hlavy a někdy i sliznice (spojivky, dutina ústní, vagína i rektum). K výsevu exantému dochází při horečce a exantém se většinou vysévá první čtyři dny trvání onemocnění.<sup>(1)</sup> Exantém, který se objevuje i po 6. dnu od počátku onemocnění, naznačuje, že pacient je imunokompromitovaný. Varicela má četné komplikace. Jednu z nejčastějších komplikací varicely představuje bakteriální superinfekce kůže, která může probíhat jako impetigo, celulitida, ektyma a absces (Obr. 3). Jedna pediatriká studie

v této souvislosti upozornila na možný negativní efekt nesteroidních antirevmatik v rozvoji kožních komplikací varicely u dětí.<sup>(21)</sup> K méně častým komplikacím patří cerebelitida postihující hlavně děti a intersticiální pneumonie, která se vyskytuje zvláště u dospělých kuřáků. Kuřáci celkově mají až 45–50% riziko rozvoje intersticiální varicelové pneumonie. Vzácné komplikace varicely představují transverzální myelitida, aseptická meningitida, anikterická hepatitida, nekrotizující fasciitida a krvácivé stavy včetně fulminantní purpury.<sup>(22)</sup> Upozorňuje se také na roli varicely v rozvoji Reyeova syndromu, což je hepatocerebrální selhání u dětí. Varicela má velmi těžký průběh u imunokompromitovaných pacientů, jako jsou například novorozenci, gravidní ženy ve 2. polovině gravidity, pacienti léčení chemoterapií a nemocní s hematologickými malignitami. U těchto pacientů má varicela často těžký průběh s postižením parenchymálních orgánů. Za zmínku stojí fakt, že VZV má podobně jako HSV teratogenní potenciál a infekce gravidní ženy v 1. trimestru těhotenství



**Obr. 3** Bakteriální superinfekce výsevu varicely v obličeji

může vést k malformacím plodu. Riziko postižení plodu je v prvním trimestru celkově nízké a odhaduje se na 0,4 %. Vyšší míra rizika kongenitálního varicelového postižení je mezi 13. až 20. týdnem gravidity, kdy se pohybuje kolem 3 %.<sup>(15)</sup>

**Diagnostika varicely** je založena na charakteristickém klinickém obrazu. Při pochyb-

nostech je možné využít přímé laboratorní diagnostické metody, přičemž nejčastěji se využívá detekce VZV DNA pomocí PCR. Jako materiál se použije tekutina z vezikul.<sup>(8)</sup> Spolehlivý je i průkaz VZV-specifických protilátek ze třídy IgA i IgM, případně zjištění více než čtyřnásobného vzestupu VZV-specifických protilátek ze třídy IgG.<sup>(23)</sup> Sérologie varicely se však běžně nevyšetřuje, výjimku představuje vyšetření protilátek u gravidních žen, které byly v kontaktu s varicelou a které neví nebo si nejsou jisty, zda infekci v minulosti prodělaly. Dalším příkladem využití sérologických metod je zjištění přítomnosti nebo nepřítomnosti VZV-specifických IgG u dospělé osoby (například ženy ve fertilním věku), která chce být na vlastní žádost očkovaná a není si jista, zda varicelu prodělala.

**Léčba varicely** u dětí je většinou symptomatická. Podávají se antipyretika, přičemž se preferují nesteroidní antirevmatika nebo paracetamol. Pro možnou roli acetylsalicylové kyseliny v rozvoji Reyeova syndromu jsou antipyretika z této skupiny při varicelle kontraindikována. Doporučena je i dobrá lokální péče o eflorescence, která je založena na prevenci zanesení bakteriální superinfekce; například malým dětem je i možné navléci palcové rukavice (podobně jako při atopickém ekzému). Varicelu je možné léčit acyklovirem nebo valacyklovirem. Ve studiích bylo zjištěno, že včasné nasazení antivirotik zkracuje trvání nemoci a snižuje výskyt komplikací, a to i u dospělých.<sup>(24)</sup> Při nekomplikovaném průběhu varicely u dospělých se podává acyklovir v dávce 800 mg každé čtyři hodiny s noční pauzou po dobu 5–7 dnů. Při komplikacích je možné acyklovir podávat parenterálně, dávka je 10 mg/kg/den každých 8 hodin a trvání terapie je doporučeno v délce 7–10 dnů.

Vzhledem k vysokému počtu případů varicely a jejím možným komplikacím byly vyvinuty **vakcíny**. Tyto očkovací látky obsahují živý oslabený kmen VZV – vakcinační kmen OKA. Ačkoliv řada evropských zemí a Spojené státy americké zavedly plošné očkování, v našich podmínkách je očkování proti varicelle hrazené pouze pro imunokompromitované nemocné, kteří varicelu neprodělali.<sup>(25)</sup> Příkladem mohou být děti, u nichž je plánována chemoterapie nebo orgánová transplantace a které v minulosti neprodělaly varicelu.

U imunokompromitovaných pacientů jsou pro možné komplikace varicely doporučovány různé režimy postexpoziční profylaxe zahrnující podání VZV-specifického imunoglobulinu a acykloviru. Hyperimunní globulin, který je například doporučen pro gravidní ženy, které byly v kontaktu

s varicelou, se podává do 96 hodin od tohoto kontaktu.<sup>(26)</sup> Některá centra preferují v těchto situacích acyklovir, nicméně je potřeba zdůraznit, že účinnost acykloviru v této indikaci nebyla dosud zkoumána v kontrolovaných studiích.<sup>(27)</sup>

## PÁSOVÝ OPAR

Ačkoliv pásový opar nejčastěji postihuje osoby starší 60 let, může se objevit i u mladých dospělých a dětí. Důležitou predispozicí pásového oparu je imunosuprese, což se projevuje zvýšeným výskytem tohoto onemocnění u pacientů po orgánových transplantacích, nemocných na biologické léčbě, seniorů a pacientů s HIV infekcí. Pásový opar většinou začíná parestéziemi a palčivými bolestmi v místě, kde posléze dojde k výsevu. Bolest, která se objevuje před výsevem, je nejspíše důsledkem gangliositidy. Celkové příznaky, jako jsou horečka, bolesti hlavy, zvýšená únavnost a nechutenství, se vyskytují u malé části pacientů s pásovým oparem. Po 2–3 dnech trvání prodromů se objevuje makulopapulózní vyrážka, která se během 3–4 dnů mění na vyrážku vezikulózní. Vezikuly se vysévají další 3–4 dny a objevují se ve skupinách. Po týdnu trvání vyrážky vznikají pustuly a za dalších 3–5 dnů ulcerace a krusty. Pokud se po týdnu od počátku klinicky manifestního onemocnění objevují vezikuly, lze předpokládat, že pacient je imunokompromitovaný.<sup>(28)</sup> Výsev pásového oparu je většinou jednostranný a nejčastěji bývá lokalizován v oblasti inervované mezižebními nervy nebo horní větví trigeminu. Průběh onemocnění může být i abortivní, což se projevuje pouze nečetným výsevem vyrážky. Výsev může mít i hemoragický charakter s krvácením do puchýřů. Atypický průběh pásového oparu se vyskytuje především u imunokompromitovaných nemocných, u nichž často můžeme pozorovat protražovaný průběh, rekurentní léze, multidermatomové nebo diseminované postižení (Obr. 4) a vznik chronických krust či vezikulózních nodulů. Pokud pásový opar postihne imunokompromitované pacienty, může mít těžký průběh s četnými komplikacemi. Zvláštní formou pásového oparu je oligosymptomatický klinický průběh, také nazývaný jako herpes sine herpette. Příklady mohou být neuralgie nebo parézy vzniklé při reaktivaci VZV, která není provázena kožním nebo slizničním výsevem.

Jednou z nejčastějších komplikací pásového oparu je bakteriální superinfekce výsevu, která většinou bývá vyvolána běžnou kožní mikrobiální flórou, a to především *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*. Výjimečně může bakteriální superinfekce



**Obr. 4** Diseminovaný pásový opar u seniora

ce kožních eflorescencí vést až k sepsi. Postižení oka při pásovém oparu jsou častá a představují téměř 6 % všech komplikací tohoto onemocnění. Nejčastější oční komplikací pásového oparu je pak keratitida, která charakteristicky komplikuje výsev v obličejí. Nejvyšší riziko rozvoje keratitidy je při výsevu postihujícím i špičku nosu – jde o tzv. Hutchinsonův příznak. K vzácným očním komplikacím pásového oparu patří panoftalmítida, skleritida, uveitida, chorioretinitida, iridocyklitida a akutní retinální nekróza, která může například postihnout pacienty v pozdním stadiu HIV infekce.<sup>(29)</sup> Další komplikace pásového oparu představují postižení nervového systému, jako jsou paréza nervus facialis a aseptická meningitida při výsevu na hlavě, obličejí nebo horní polovině trupu. Zvláštním případem komplikace pásového oparu je výsev v zevním zvukovodu, který provází aseptická meningitida spojená s postižením statoakustického ústrojí. Mezi vzácné, ale velmi závažné neurologické komplikace pásového oparu patří transverzální myelitida, ascendentní myelitida, hluchota a vestibulární dysfunkce. Extrémně vzácná je pak vaskulitida malých intrakraniálních cév, která je také

známa jako chronická VZV encefalitida postihující HIV-positivní pacienty v pozdním stadiu syndromu získané imunodeficiency (AIDS). Další vzácnou komplikací pásového oparu je opožděná kontralaterální hemiparéza, známá rovněž jako vaskulitida velkých intrakraniálních cév, která postihuje imunokompetentní nemocné.<sup>(30)</sup> Pozdní neurologickou komplikací (objevuje se až po čtyřech týdnech trvání výsevu), je postherpetická neuralgie (PHN). PHN je vůbec nejčastější komplikací pásového oparu, která postihuje až 20 % pacientů. Intenzita i trvání PHN mohou být velmi závažné s devastujícím vlivem na psychiku pacienta.<sup>(31)</sup> Za zmínku stojí, že ačkoliv je pásový opar u imunokompromitovaných nemocných obávanou komplikací, v graviditě většinou nepředstavuje zvýšené riziko komplikací pro těhotnou ženu ani pro její plod. Důvodem je to, že gravidita významně neovlivňuje VZV-specifickou imunitní odpověď a že plod je efektivně chráněn mateřskými protilátkami.<sup>(32)</sup>

**Diagnóza pásového oparu** je podobně jako v případě varicely u většiny pacientů založena na charakteristických klinických příznacích a využití laboratorních diagnostických metod u nekomplikovaných průbě-





hů pásového oparu není většinou opodstatněné. Při komplikacích pásového oparu je možné využít detekce VZV DNA pomocí PCR: VZV DNA lze prokázat v tekutině z vezikul, v mozkomíšním moku a vzácně i v krvi.<sup>(8)</sup> Použití sérologických metod, kterými je možné při výsevu pásového oparu detekovat současnou přítomnost VZV-specifických protilátek ze tříd IgM a IgG, lze odůvodnit například při diagnostických rozpacích u diseminovaných infekcí imunokompromitovaných nemocných. Problémem detekce VZV-specifických protilátek ze třídy IgM je však jejich nízký titr v době akutního onemocnění a tuto diagnostiku proto lze využít u většiny případů pouze retrospektivně.<sup>(33)</sup>

**Léčba pásového oparu** může být symptomatická, ale to pouze v případě, že jde o imunokompetentního pacienta mladšího 50 let, který nemá výsev na hlavě, krku nebo horní části hrudníku. Symptomatická terapie zahrnuje péči o kůži, která slouží prevenci sekundární bakteriální infekce, a případně podání analgetik; u nekomplikovaných průběhů pásového oparu se preferují tramadol a paracetamol. V případě pásového oparu u seniora nebo pacienta mladšího 50 let s výsevem na hlavě, krku nebo horní polovině hrudníku je doporučeno podat acyklovir v dávce 800 mg každé čtyři hodiny s noční pauzou po dobu 7 dnů. Alternativou je léčba valacyklovirem, který se podává v dávce 1 g každých 8 hodin rovněž po dobu 7 dnů. V případě diseminovaných průběhů nebo postižení periferních nervů či CNS se acyklovir podává parenterálně, dávka je 10 mg/kg/den každých 8 hodin. Doporučená délka terapie se pohybuje v rozsahu 7–14 dnů podle závažnosti komplikace.<sup>(7, 29)</sup> Vzhledem k četnosti výskytu PHN je důležité zmínit i základy léčby této komplikace, které spočívají v podávání antiepileptik gabapentinu nebo pregabalínu často v kombinaci s tramadolem. Léčba PHN je někdy dosti složitá a pacienta bývá často nutné předat do péče ambulance bolesti.<sup>(31)</sup> Primární prevence pásového oparu spočívá v očkování, které však není u nás dostupné. **Očkování** se provádí živým oslabeným virem, který má 10–13krát vyšší koncentraci než v očkovací látce proti varicelle. Je prokázáno, že očkování významně snižuje riziko výsevu pásového oparu. Pokud k výsevu u očkované osoby přesto dojde, očkování významně omezuje riziko komplikací, především akutní neurologické bolesti či PHN.<sup>(34)</sup> Zatím nerozřešenou otázkou zůstává prevence výsevu pásového oparu u imunosuprimovaných pacientů, neboť živé očkovací látky jsou

u těchto nemocných kontraindikovány. Z tohoto důvodu se u imunosuprimovaných pacientů používá pouze primární profylaxe acyklovirem, který se podává dlouhodobě většinou v dávce 400 mg každých 8 hodin denně.

## ZÁVĚR

Výskyt i klinické projevy infekcí vyvolaných alfaherpetickými viry se v posledních desetiletích výrazně změnily v důsledku promořování populace ve vyšším věku, změnou cest přenosu infekce, zavedením nových očkovaní i narůstajícím počtem imunokompromitovaných nemocných. Současně s tímto vývojem se zlepšily možnosti laboratorní diagnostiky i léčby, což by se mělo odrazit v každodenní praxi.

## Seznam zkratk

AIDS – syndrom získané imunodeficiency; acquired immunodeficiency syndrome  
 CMV – cytomegalovirus  
 CNS – centrální nervový systém  
 DNA – deoxyribonukleová kyselina; deoxyribonucleic acid  
 EBV – virus Epsteina a Barrové  
 HIV – virus lidské imunodeficiency; human immunodeficiency virus  
 HSV – herpes simplex virus  
 HHV – lidský herpetický virus; human herpes virus  
 PCR – polymerázová řetězová reakce; polymerase chain reaction  
 PHN – postherpetická neuralgie  
 VZV – varicella zoster virus

Část rukopisu bylo součástí přednášky na 17. národním dermatologickém kongresu 7.–8. 10. 2011 v Brně.

Prohlášení autora o spolupráci s farmaceutickými firmami: konzultant – MSD.

## Literatura

1. **LOBOVSKÁ, A.** *Infekční nemoci*. 1. vyd., Praha: Karolinum, 2002, s. 179–189.
2. **VOLFOVÁ, P., LENGEROVÁ, M., DVOŘÁKOVÁ, D., et al.** Význam PCR detekce a kvantifikace herpetických virů v bronchoalveolární laváži imunokompromitovaných pacientů. *Klin Mikrobiol Inf Lék*, 2011, 17, s. 194–200.
3. **XU, F., STERNBERG, MR., KOTTIRI, BJ., et al.** Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*, 2006, 296, p. 964–973.
4. **MANAVI, K., McMILLAN, A., OGILVIE, M.** Herpes simplex virus type 1 remains the principal cause of initial anogenital herpes in Edinburgh, Scotland. *Sex Transm Dis*, 2004, 31, p. 322–324.
5. **LAFFERTY, WE., COOMBS, RW., BENEDETTI, J., CRITCHLOW, C., COREY, L.** Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. *Influence*

*of site of infection and viral type*. *N Engl J Med*, 1987, 316, p. 1444–1449.

6. **BROWN, Z.** Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. *Herpes*, 2004, 11, p. 175A–186A.

7. **COREY, L.** Herpes simplex virus. In **MANDELL, GL., BENNETT, JE., DOLIN, R. (Eds)**, *Principles and practice of infectious diseases*. 6<sup>th</sup> ed, Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone, 2005, p. 1762–1780.

8. **SCHMUTZHARD, J., MERETE RIEDEL, H., ZWYGBERG WIRGART, B., et al.** Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella-zoster virus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. *J Clin Virol*, 2004, 29, p. 120–126.

9. **ROUBALOVÁ, K.** Laboratorní diagnostika herpetických infekcí. *Med pro praxi*, 2010, 7, s. 241–244.

10. **CERNIK, C., GALLINA, K., BRODELL, RT.** The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med*, 2008, 168, p. 1137–1144.

11. **PEBODY, RG., ANDREWS, N., BROWN, D., et al.** The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sex Transm Infect*, 2004, 80, p. 185–191.

12. **MALKIN, JE.** Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes*, 2004, 11, p. 22A–23A.

13. **WUTZLER, P., DOERR, HW., FÄRBER, I., et al.** Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in selected German populations—relevance for the incidence of genital herpes. *J Med Virol*, 2000, 61, p. 201–207.

14. **TYLER, K.** Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*, 2004, 11, p. 57A–64A.

15. **KIMBERLIN, DW.** Herpes simplex virus. In **HUTTO, C. (Ed.)**, *Congenital and perinatal infections*. 1<sup>st</sup> ed, Totowa: Humana Press, 2006, p. 63–72.

16. **MERTZ, GJ., BENEDETTI, J., ASHLEY, R., et al.** Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med*, 1992, 116, p. 197–202.

17. **BROWN, EL., MORROW, R., KRANTZ, EM., et al.** Maternal herpes simplex virus antibody avidity and risk of neonatal herpes. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195, p. 115–120.

18. **STONE, KM., REIFF-ELDRIDGE, R., WHITE, AD., et al.** Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, 70, p. 201–207.

19. **HOLUB, M., ASTER, V., ROUBALOVÁ, K., ZÁHUMENSKÝ, J., RADINA, J.** Doporučený postup pro diagnostiku a terapii genitálního herpesu u žen. *Klin Mikrobiol Inf Lék*, 2009, 15, s. 102–106.

20. **TUNBRIDGE, AJ., BREUER, J., JEFFERY, KJ.; British Infection Society.** Chickenpox in adults – clinical management. *J Infect*, 2008, 57, p. 95–102.

21. **DUBOS, F., HUE, V., GRANDBASTIEN, B., CATTEAU, B., MARTINOT, A.** Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol*, 2008, 88, p. 26–30.

22. LAARMAN, AR., van der SCHEER, SR., VERHOEVEN, BH., GEMKE, RJ., van WELL, GT. *Purpura fulminans: a rare complication of chickenpox.* Ned Tijdschr Geneesk, 2008, 152, p. 2526–2529.
23. LEUNG, J., HARPAZ, R., BAUGHMAN, AL., et al. *Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella.* Clin Infect Dis 2010, 51, p. 23–32.
24. WALLACE, MR., BOWLER, WA., MURRAY, NB., BRODINE, SK., OLDFIELD, EC. 3<sup>RD</sup>. *Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med, 117, p. 358–363.
25. MAREŠOVÁ, V. *Varicella, klinický průběh a možnosti prevence.* Vakcinologie, 2007, 1, s. 122–128.
26. TAN, MP., KOREN, G. *Chickenpox in pregnancy: revisited.* Reprod Toxicol, 2006, 21, p. 410–420.
27. FISHER, JP., BATE, J., HAMBLETON, S. *Preventing varicella in children with malignancies: what is the evidence?* Curr Opin Infect Dis, 2011, 24, p. 203–211.
28. GROSE, CH. *The immunology of VZV infection.* Herpes, 2006, 13, p. 9A–11A.
29. DWORKIN, RH., JOHNSON, RW., BREUER, J., et al. *Recommendations for the management of herpes zoster.* Clin Infect Dis, 2007, 44, p. S1–S26.
30. GILDEN, D. *Varicella zoster virus and central nervous system syndromes.* Herpes, 2004, 11, p. 89A–94A.
31. VOLPI, A., GROSS, G., HERCOGOVA, J., JOHNSON, RW. *Current management of herpes zoster. The European view.* Am J Clin Dermatol, 2005, vol. 6, p. 317–325.
32. SAUERBREI, A., WUTZLER, P. *Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections.* Med Microbiol Immunol, 2007, 196, p. 95–102.
33. OLADEPO, DK., KLAPPER, PE., PERCIVAL, D., VALLELY, PJ. *Serological diagnosis of varicella-zoster virus in sera with antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay of IgM.* J Virol Methods, 2000, 84, p. 69–73.
34. PRYMULA, R., CHLÍBEK, R. *Herpes zoster a možnosti očkování.* Vakcinologie, 2008, 2, s. 112–117.

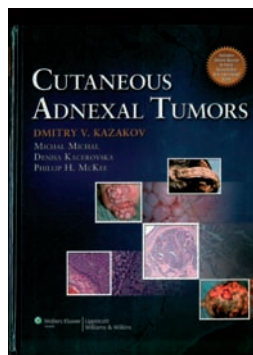
Prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D.

michal.holub@ftl.cuni.cz

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Nemocnice Na Bulovce,

Klinika infekčních a tropických nemocí

## NOVÁ PUBLIKACE



## KOŽNÍ ADNEXÁLNÍ TUMORY

KAZAKOV DMITRY, KACEROVSKÁ DENISA, MICHAL MICHAL, MC KEE PHILLIP H.  
**CUTANEOUS ADNEXAL TUMORS**

Kolektiv autorů Biopstické laboratoře v Plzni spolu s profesorem Mc Kee vydali letos v jednom z nejprestižnějších a největších amerických nakladatelství (Lippincott Williams and Wilkins) unikátní publikaci. Kniha „Cutaneous Adnexal Tumors“ není věnována jen adnexálním nádorům, ale zahrnuje též kožní léze,

kteří adnexální nádory mohou imitovat. Dále je v knize rozsáhlá kapitola o hereditárních syndromech spojených s adnexálními nádory kůže, včetně detailního popisu postižení interních orgánů a postupu molekulárněgenetických diagnostických vyšetřovacích metod. Prakticky všechny tyto metody jsou u nás dostupné, běžně se např. používají na pracovišti autorů publikace.

Na knize je vidět, že není jen kompilací materiálu z cizích zdrojů, o čemž svědčí seznam použité literatury zahrnující více než 150 vlastních prací autorů. Při přípravě publikace byl použit unikátní materiál Biopstické laboratoře v Plzni a Šiklova ústavu patologie LF UK v Plzni, který autoři léta shromažďovali. Kniha obsahuje více než 2000 kvalitních ilustrací nejen patologických, ale i klinických. Je nepostradatelnou pomůckou patologů, ale svým přesahem do dalších oborů ji lze doporučit nejen dermatovenerologům, ale též internistům a dalším specialistům zaměřujícím se hlouběji o klinicko-patologické souvislosti.

Slavnostní křest knihy se konal během slavnostního zahájení 18. národního dermatologického kongresu ve Velké aule Karolína dne 20. dubna 2012. Podle slov přednosti Biopstické laboratoře a Šiklova ústavu v Plzni profesora Michala Michala má hlavní zásluhu na vydání publikace docent Kazakov. Nicméně právě efektivní spolupráce zaměstnanců obou ústavů i klinik je dobře známá a osobně jsem ráda, že i naše klinika spolupracuje s Biopstickou laboratoří nejen při denní dermatohisto-

patologické diagnostice, ale také při přípravě rezidentů před složením atestační zkoušky z dermatovenerologie. Letos v červenci se uskutečnil v Plzni již čtvrtá stáž z dermatohistopatologie u mnohohlavého mikroskopu (informace na straně 130).

K vydání publikace si dovoluji kolektivu autorů jménem České akademie dermatovenerologie srdečně poblahopřát!

Jana Hercogová



Autoři knihy prof. MUDr. Michal Michal, CSc., a doc. MUDr. Dmitry Kazakov, Ph.D., při slavnostním křtu ve Velké aule Karolína



# Dermatologická farmakoterapie u dětí

Čapková Š.

## SOUHRN

Dermatologická farmakoterapie u dětí vyžaduje specifický přístup oproti léčbě dospělých. Autorka prezentuje své zkušenosti se systémovou léčbou zinksulfátem, propranololem, retinoidy, imunosupresivou a antimykotiky. Pravidelné sledování laboratorních parametrů, nežádoucích účinků, vývoje choroby a odpovědi na léčbu jsou nedílnou součástí standardizovaných terapeutických postupů.

## KLÍČOVÁ SLOVA

celková léčba • zinksulfát  
• propranolol • retinoidy •  
imunosupresiva • antimykotika

## SUMMARY

Čapková, S. *Systemic therapy in pediatric dermatology*

Medical treatment of skin diseases in children requires a specific approach, different from the treatment of adult patients. The author presents her experiences with systemic therapy using zinc sulphate, propranolol, retinoids, immunosuppressive medications and oral antifungal agents. Regular monitoring of laboratory parameters, adverse reactions, disease development and therapeutic responses is an integral part of standardized therapeutic guidelines.

## KEYWORDS

systemic therapy • zinc sulphate  
• propranolol • retinoids •  
immunosuppressive medication •  
antifungal agents

Ve většině případů dovedeme získat kontrolu nad průběhem kožního onemocnění v dětském věku pomocí lokální léčby. Systematicky využíváme účinků léků nanašených zevně na kůži. **Zevní (externí, místní, lokální) terapie** umožňuje aplikaci a působení léků přímo v chorobně

postižených místech v potřebných koncentracích, jichž by bylo možno jinak dosáhnout jen při perorálním podávání vysokých dávek léku. U dětských pacientů jsou navíc některá specifika, ke kterým je nutno přihlížet při lokální léčbě, aby nedošlo k poškození dítěte. Zásady bezpečné lokální léčby vycházejí jednak ze znalostí anatomických a funkčních odlišností kojenecké a dětské kůže, a jednak ze znalostí farmakodynamiky jednotlivých léků.

Epidermis kojenců a malých dětí je tenká, s chabým intercelulárním spojením a zevně aplikované léky se snáze vstřebávají a mohou mít nežádoucí (i systémové) vedlejší účinky. Zvýšené riziko vstřebávání zevně aplikovaných léčebných prostředků je dáno i poměrem velké plochy kůže k hmotnosti dítěte. Navíc je kůže při zahájení lokální léčby porušena chorobným procesem. Aplikace některých léků na velké plochy kůže proto s sebou nese rizika toxické, alergické a fotosenzibilizační reakce. Průnik léků kůží je ovlivňován věkem dítěte, anatomickou oblastí, hydratací nebo poškozením kůže, typem léku a způsobem jeho aplikace, typem vehikula. Žádný zevní lék, ani dezinfekční a antiseptické látky, by neměl být aplikován na kůži novorozenců, kojenců a dětí bez úvahy o možných následcích jeho vstřebávání.

U pacientů se závažnými formami kožního onemocnění volíme **celkovou (vnitřní) léčbu**, která patří do rukou erudovaného dětského dermatologa, často za spolupráce pediatra, imunologa a někdy i onkologa. Terapeutické i toxické působení léčiv je důsledkem jejich interakcí s molekulami v organismu pacienta. Cílem farmakoterapie je dosáhnout žádoucího příznivého účinku s minimem nežádoucích účinků. Jakmile lékař u daného pacienta na základě diagnózy zvolí lék, musí určit jeho dávku, která co nejtěsněji dosáhne tohoto cíle. Tzv. „standardní“ dávka léčiva vychází z klinických studií u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů s průměrnou schopností absorpce, distribuce a eliminace léčiva. Farmakoterapie u dětí má

ale řadu zvláštností. Fyziologické procesy u dětí (věk a vývoj dítěte, zrání funkce orgánů) určují úpravu dávkování v dětském věku. U dětí se věkem výrazně mění řada fyziologických pochodů ovlivňujících farmakokinetiku.<sup>(1)</sup> U řady léčiv nebyly z etických důvodů prováděny klinické studie v kojeneckém a dětském věku, a přesto je často musíme, vzhledem k závažnosti kožního onemocnění, u malých dětí ordinovat. Výrobci obecně pro dětskou populaci z důvodů menších cílových kohort nevyvíjejí některá léčiva, což se týká nejen dětské dermatologie, ale například i dětské onkologie a dětské neurologie.

Autorka demonstruje vybrané příklady vnitřní léčby nejprve v novorozeneckém a kojeneckém věku, kdy dětský dermatolog nejčastěji ordinuje léčbu retinoidy u nemocí s poruchou rohování, zinksulfát u acrodermatitis enteropathica, antivirotika u herpetických onemocnění, antibiotika u bakteriálních kožních infekcí a nově propranolol u progredujících hemangiomů. V předškolním a školním věku indikujeme kromě nejčastější vnitřní antibiotické terapie u pyodermií i léčbu antimykotiky u dermatofytóz, kortikoidy a imunosupresivy při léčbě atopické dermatitidy a autoimunitních onemocnění. V období dospívání k předchozím léčivům přistupuje izotretinoin u těžkých případech akné.

## SUBSTITUČNÍ LÉČBA SÍRANEM ZINEČNATÝM

Dětský dermatolog musí aktivně pomýšlet jak při své ambulanci, tak i při konziliární činnosti na lůžkách dětských klinik také na onemocnění vzácná. Jako první stanoví většinou v raně kojeneckém věku diagnózu acrodermatitis enteropathica (Danboltův-Clossův syndrom).

**Acrodermatitis enteropathica** (dále AE) je vzácná autosomálně recesivně podmíněná malabsorpce zinku. Je způsobena parciálním blokem střevní resorpce zinku, který má příčinu v dysfunkci proteinu ZIP4, jež je přenašečem zinku. Příčinou jsou mu-



tace v genu SLC39A4 lokalizovaném na chromosomu 8q24.3. Gen SLC39A4 kóduje přenašeč zinku ZIP4 s 8 transmembránovými doménami, které pravděpodobně tvoří zinkový kanál, jenž je exprimován v apikální membráně enterocytů. Dosud bylo identifikováno přes 20 mutací, hlavně v rodinách z Evropy, Středního východu a severní Afriky.<sup>(2, 3)</sup>

AE se většinou projevuje u kojenců několik týdnů po ukončení kojení. Prvním příznakem onemocnění bývají průjmy, ke kterým záhy přistupují akrální a periorificiální ostře ohraničená symetricky lokalizovaná kožní zánětlivá ložiska a chorobné plochy (Obr. 1, 2, 3). Ze začátku jsou kožní léze erytematózní, běžně se sekundárními infekcemi, které způsobuje *Candida albicans* a/nebo *Staphylococcus aureus*. V dalších týdnech se u závažnějších pacientů objevují spíše puchýřnaté výsevy ve stejných lokalitách. Časným projevem deficitu zinku jsou změny nálady, dráždivost kojence s častým pláčem nebo apatie. Mezi další klinické symptomy déle probíhající nepoznané AE patří neprosívání nebo úbytek hmotnosti, stomatitida, alopecie, deformity nehtů a oční symptomy, jako jsou blefaritida, konjunktivitida a fotofobie.<sup>(4)</sup>

Těžce nedonošené děti neumí dostatečně akumulovat zinek, a proto i u nich vidáme občas velmi závažné příznaky AE. Je to hlavně u nedonošených kojených dětí, kde navíc některé matky mají nedostatečnou sekreci zinku do mateřského mléka, což zatím na molekulární úrovni nebylo objasněno.<sup>(2)</sup>

Zinek je po železe druhý nejdůležitější stopový prvek, kov nutný pro růst a reprodukci. Zinek je komponentem biomembrán, je nezbytný pro stabilizaci RNA, DNA a ribosomů, je přítomný v řadě transkripčních faktorů, stabilizuje někte-

ré komplexy hormonů s jejich receptory. Je kofaktorem mnoha metaloenzymů, je součástí inzulínu, hormonů hypofýzy, účastní se proteosyntézy. Na jeho nedostatek reagují enzymy poklesem aktivity, což se projevuje špatným hojením ran, kožními obtížemi, šeroslepostí, defekty v imunitě, nechutenstvím, zpomalením růstu, poruchami gastrointestinálního a nervového systému.<sup>(3)</sup>

U většiny pacientů s AE jsou hladiny zinku nižší, než jsou normy, ale hodnoty v normálním rozmezí bývají nejméně u 15 % nemocných. Diagnóza AE proto nikdy nemůže být založena pouze na hladině zinku v séru. Do určité míry mohou přispět další testy: především nízká aktivita alkalické fosfatázy v séru, změny v profilu mastných kyselin v séru, hypobetalipoproteinémie, někdy i snížená koncentrace vitamínu A v séru. U mnoha pacientů je snížená humorální a někdy i buněčná imunita.<sup>(4)</sup> Praktickým přístupem k potvrzení diagnózy, který praktikujeme, je zahájení léčby zinkem při podezření na klinickou diagnózu a očekáváme hojení kůže, které by se mělo objevit během jednoho týdne. Jsou-li klinické symptomy AE nejisté, je možno, po určité době zvážít, dočasně přerušit léčbu zinkem, čímž vyvoláme relaps, a tímto způsobem odlišíme skutečnou AE (kde se typické příznaky objeví rychle) a získaný deficit zinku u nedonošenců, při malnutrici, neadekvátní parenterální výživě po středních operacích, u dětí s cystickou fibrózou nebo při vegetariánské dietě kojící matky s nedostatkem zinku.

Předtím, než bylo náhodně zjištěno, že suplementace zinku upravuje odchylku u AE, pacienti dostávali mateřské mléko a později jóhydroxychinoliny. Léčba zinkem byla zahájena v roce 1975 a nyní se používá u všech pacientů s AE.<sup>(5)</sup> Zinek předepisu-

jeme dle váhy dítěte jako síran zinečnatý (zinksulfát) do kapslí, které připravuje lékárna a při podávání se vysypávají kojencům do malé dávky mléka. Obvyklá dávka zinksulfátu je u kojenců a batolat 5 mg/kg/den, u větších dětí 150–200 mg zinksulfátu/den, při které se u pacientů začne objevovat klinické zlepšení během několika dnů. Současně se upravují laboratorní odchylky, jako jsou hladiny zinku v séru a aktivita alkalické fosfatázy. Někteří pacienti potřebují zvýšení dávky zinku během růstového zrychlení v období dospívání. Po pubertě bývají požadavky na zinek menší, ale během těhotenství a laktace je nutné podávat často až 400–500 mg zinksulfátu/den. Zinek se musí podávat 1–2 hodiny před jídlem, protože některé potraviny modifikují jeho vstřebávání. Celulóza a škrob resorpci znesnadňují, kompetuje měď a železo, stimuluje strava bohatá na bílkoviny.<sup>(5)</sup>

### LÉČBA ZÁVAŽNÝCH HEMANGIOMŮ

Hemangiomy patří mezi vaskulární tumory. Jsou to benigní tumory, charakterizované zmnožením cévních endoteliálních buněk. Mají **fázi proliferace**, která trvá 6–8 měsíců, **fázi stacionární** (9.–17. měsíc) a **fázi regrese**, která začíná kolem 12. měsíce věku dítěte a trvá několik let. Postihují nejméně 2 % novorozenců, u bílé rasy je to až 10 % dětí.<sup>(2, 4)</sup> V České republice se s touto diagnózou potýká až 5000 novorozenců ročně. Častěji se hemangiomy vyskytují u dětí nedonošených, především s porodní hmotností pod 1500 g nebo u narozených před 30. gestačním týdnem. O něco častěji bývají postiženy dívky (60–70 %). Asi v polovině případů jsou kožní projevy patrné již při narození. Padesát procent



Obr. 1, 2, 3 Tříměsíční kojenec s projevy acrodermatitis enteropathica před zahájením léčby zinksulfátem



hemangiomů regreduje do pěti let, 70 % do 7 let a 90 % do 9 let věku. Nejčastěji hemangiomy nacházíme na hlavě a krku (60 %), pak na trupu (25 %) a asi v 15 % na končetinách.<sup>(4, 5)</sup>

V etiopatogenezi se uplatňuje porucha angiogeneze, která je normálně regulována cytokiny, integriny, adhezními molekulami, proteolytickými enzymy a dalšími humorálními působky. Porucha rovnováhy mezi faktory stimulujícími novotvorbu cév a faktory antiangiogenními vede ke vzniku hemangiomů. Během proliferací fáze jsou zvýšeny tzv. buněčné markery angiogeneze, především bFGF (fibroblastický růstový faktor) a VEGF (endoteliální růstový faktor). Histologické studie prokázaly, že v této fázi dochází k aktivnímu dělení endoteliálních a intersticiálních buněk v hemangiomu. Rychlá proliferace hemangiomů v časném kojeneckém věku se vysvětluje ztrátou inhibitorů angiogeneze, které pocházejí z placenty či od matky. Za hlavní mechanismus involuce hemangiomů se považuje apoptóza endoteliálních buněk.<sup>(4, 6)</sup>

Vzhledem k úplné nebo téměř úplné spontánní regresii nevyžaduje většina hemangiomů terapii. Devadesát procent hemangiomů zcela vymizí do 9 let života, jen 10 % po sobě zanechává viditelné stopy v podobě teleangiektázií, depigmentací, fibrózně tukové tkáně, atrofie nebo jizev. Kosmeticky nejpříjemnější výsledek je po spontánní resorpci hemangiomů.<sup>(5)</sup>

K naprosté většině hemangiomů přistupujeme konzervativně (tzv. „aktivní neléčení“). Pacienty v pravidelných intervalech kontrolujeme, sledujeme velikost, vývoj a barevné změny lézí. Nedílnou součástí péče je opakovaná edukace rodičů s vysvětlením většinou dobré prognózy. Při dispenzarizaci pacientů s mnohočetnými nebo rozsáhlými hemangiomy, s hemangiomy v rizikových lokalitách a se vzácnějšími doprovodnými syndromy je však nutná širší mezioborová spolupráce. Kromě dětského onkologa konzultujeme cévního chirurga, plastického chirurga a radiodiagnostika. Doplníme a pravidelně opakujeme neurologické, oční a ORL vyšetření. V některých případech je nutné vyšetření a zákrok na klinice plastické chirurgie.

**Vnitřní léčbu** vyžadují necelá 2 % všech hemangiomů. Jedná se zejména o léze ohrožující základní životní funkce dítěte (v oblasti nosního vchodu, hrtanu a hltnu), hemangiomy v oblasti očí a nosních křídel, které zasahují do zorného pole, hemangiomy se sklonem ke krvácení a ulceracím v plenkové lokalizaci a v oblasti flexur, rozsáhlé hemangiomy s náchylností k traumatizaci. Terapeutický zásah

je většinou nutný i u velmi rozsáhlých lézí v kosmeticky nepřijatelných lokalizacích. Indikací k léčbě jsou vždy i hemangiomy s arteriovenózními zkraty, které mohou působit srdeční selhání, hemangiomy při Kasabachovu-Merittově syndromu a dalších přidružených syndromech.<sup>(4, 5)</sup> K celkové terapii se vždy, jako zlatý standard, používal v proliferativní fázi prednizon v dávce 2–4 mg/kg/den po dobu 3–5 měsíců. Při neúspěchu léčby steroidy se pro svůj významný antitumorózní a antiangiogenní efekt podával interferon alfa-2a.

V roce 2008 byly publikovány skupinové autorů z Bordaexu výsledky nové léčby hemangiomů u 11 velmi závažných pacientů, kterým byl podáván **propranolol**, neselektivní betablokátor, v počáteční dávce 2 mg /kg/den.<sup>(6)</sup> Již do druhého dne došlo, po nasazení této léčby, u některých kojenců k zesvětlení hemangiomů a vazokonstrikci.

K objevení nečekaného efektu propranololu došlo náhodně. První léčené dítě mělo kapilární hemangiom, který vyplňoval vchod a dutinu nosní. Během léčby kortikosteroidy došlo k zastavení růstu léze, ale rozvinula se obstrukční hypertrofická kardiomyopatie, a proto byla zahájena léčba propranololem. Druhý den léčby hemangiom změkl a změnil barvu z intenzivní rudé na purpurovou. Dávka kortikosteroidů byla snižována, přesto se hemangiom stále zmenšoval při kontinuálním podávání propranololu z kardiologické indikace, což pokračovalo i po úplném vysazení prednizonu. Když bylo dítěti 14 měsíců, hemangiom byl již drobný a zcela plochý. Druhé léčené dítě mělo od narození rychle rostoucí superficiální kapilární hemangiom, s rozsáhlým postižením pravé paže a velké části obličeje. Ve čtyřech týdnech se vyvinula i jeho podkožní hluboká část. I přes léčbu kortikosteroidy se hemangiom stále zvětšoval. Magnetická rezonance navíc odhalila prorůstání velké části nádoru do orbity a do krku, kde došlo k deviaci jícnu a trachey. Zároveň se zvyšoval srdeční výkon, a proto byla v 9 týdnech zahájena léčba propranololem v dávce 2 mg/kg/den. Již po 7 dnech léčby se zmenšil hemangiom v oblasti orbity i masa prorůstající do krku. Ve čtyřech měsících byl vysazen prednizon bez dalšího nárůstu hemangiomu a v 9 měsících došlo k téměř úplné regresii všech částí léze a vnitřní léčba propranololem byla ukončena. Po podepsání informovaného souhlasu s léčbou byl propranolol ordinován dalším 9 kojencům se závažnými rozsáhlými disfigurujícími hemangiomy. U všech byl pozorován stejně dobrý efekt. Během rychlé involuce lézí byla zjištěna apoptóza (geneticky

řízený mechanismus buněčné smrti) ve zkoumaných tumorech. To by mohlo být vysvětlení pro terapeutický efekt propranololu. Při jeho použití dochází i k zúžení krevních cév, které je okamžitě viditelné ve změně barvy hemangiomu a dochází k jeho změkčení. Snižovaná exprese genů VEGF, bFGF přes snižování mitogen aktivovaného proteinu (RAF) kinázovou cestou vysvětluje regresii hemangiomu spuštěním apoptózy endoteliálních buněk kapilár.<sup>(6)</sup>

Žádná z terapeutických možností hemangiomů není bez rizika určitých komplikací. To se týká i nových léčebných prostředků. Propranolol je prototypem beta-blokátoru, který se vždy užíval a stále užívá jako antiarytmikum, antihypertenzivum a sympatolytikum. Mezi možné nežádoucí účinky proto patří bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, hypoglykémie a hypotermie.<sup>(1, 6)</sup> Proto jsou všechny děti před zahájením léčby, kterou vede zkušený onkolog, vyšetřeny kardiologem (klinické vyšetření, EKG, ECHO), který je sleduje i v jejím průběhu. Na zahájení léčby podáváme 1–1,5 mg propranololu/kg/den a dávka se zvyšuje do 2 mg/kg/den a podává se ve 2–3 rozdělených dávkách. Léková dělí tablety léčiva na požadované malé dávky do kapslí, které rodiče dle propočtu lékaře vysypávají do tekutiny. Několik dětí je nyní léčeno i propranololovou tekutou substancí a porovnáváme, co bude do budoucna pro léčbu výhodnější a pro rodiče snazší. Léčba je zahájena při krátkodobém pobytu na lůžku pediatrické kliniky, kdy je monitorován krevní tlak, frekvence tepu, tělní teplota a laboratorní parametry. Délka léčby se pohybuje mezi 5–10 měsíci. Po příliš čas-



**Obr. 4** Desetiměsíční dívka s hemangiomy v obličeji před zahájením léčby propranololem



**Obr. 5** Čtyřtýdení chlapec s hemangiomem před zahájením léčby



**Obr. 6** Tříměsíční chlapec s hemangiomem - 8 týdnů léčby propranololem

ném vysazení léku se může objevit nová proliferace hemangiomu. První pacientkou léčenou propranololem na klinikách ve Fakultní nemocnici v Motole byla v roce 2009 desetiměsíční dívka, která byla zároveň první pacientkou v České republice léčenou tímto novým postupem (Obr. 4). Prednizon u ní, ani při dlouhodobém podávání, nestačil navodit dostatečnou regresí rozsáhlého obličejového hemangiomu a po jeho vysazení došlo k nové proliferaci celého útvaru. Rychlý efekt léčby propranololem je dobře patrný na Obr. 5, 6. Pacienti se závažnými hemangiomy jsou soustředováni a léčba je vedena zkušeným onkologem v ambulanci pro hemangiomy na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol.

### SYSTÉMOVĚ PODÁVANÉ RETINOIDY

V širším smyslu jsou retinoidy látky chemicky příbuzné vitamínu A, jedná se o jeho deriváty obsahující v molekule karboxylovou skupinu. V praxi v dětské dermatologii využíváme tzv. aromatický retinoid (acitretin) a tzv. nearomatický retinoid (izotretinoin). Retinoidy mají celou řadu účinků: omezují chemotaxi neutro-

filů snížením produkce leukotrienů, inhibují ornithindekarboxylázu a tlumí proliferaci buněk, zmenšují velikost mazových žláz a vedou k poruše zrání sebocytů, čímž dochází ke snížení produkce mazu a zároveň ke změně jeho složení, upravují porušenou keratinizaci a omezují růst některých nádorů.<sup>(1)</sup>

### ACITRETIN

Upravuje a normalizuje proliferaci, diferenciaci a keratinizaci epidermálních buněk; nemá hepatotoxický ani kancerogenní účinek, působí však teratogenně i ve velmi nízkých dávkách. Incidence nežádoucích účinků je nižší než u dříve používaného etretinátu. Acitretin má vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny a značně variabilní biologickou dostupnost; účinek nastupuje během dvou týdnů a maxima dosahuje až od druhého měsíce podávání. Acitretin využíváme k léčbě nejtěžších forem ichthyosis congenita

v novorozeneckém a kojeneckém věku a znovu u téže poruchy rohovění v období dospívání.<sup>(7)</sup> Nejtěžší novorozeneckou formou autosomálně recesivní kongenitální ichthyózy je **harlekýnská ichthyóza**, kdy se dítě rodí se silnou žlutavou kůží, která je rozdělená fisurami na polygonální a trojúhelníkovité plaky, které tvarem připomínají kostým harlekýna. Novorozenec má deformovaná ústa, víčka a uši, často chybí prsty nebo jsou deformované v trvalé flexi. Rigidita kůže znesnadňuje dýchání, sání a polykání (Obr. 7). Tito novorozenci jsou ohroženi na životě sepsí z porušeného kožního krytu, plicní infekcí z nedokonalé ventilace, velkou ztrátou tekutin kožním povrchem, špatnou teplotnou regulací a obtížným příjmem tekutin. Po porodu takového novorozence je zavedena intenzivní pediatrická péče, ale v souladu s celosvětovými doporučeními s nasazením acitretinu vyčkááme čtyři týdny, zda novorozenec přežije, odloučí se silné pláty



**Obr. 7** Novorozenec s harlekýnskou ichthyózou



**Obr. 8** Collodion baby - chlapec třetí den po porodu



kůže na trupu a bude schopen samostatně plicní ventilace a příjmu potravy.<sup>(2, 4, 7)</sup> Druhou indikací pro léčbu acitretinem v novorozeneckém a kojeneckém věku je porod tzv. **collodion baby**, což je popisný termín pro novorozence, který se rodí jakoby pokrytý kolodiem, jeho kůže je lesklá, připomíná pečené jablko a brzy praská při pohybech a dýchání dítěte. Děti mívají deformované boltce, ústa a víčka (Obr. 8). Collodion baby není samostatné onemocnění, ale fenotyp, který většinou předchází rozvoji některé formy autosomálně recesivní kongenitální ichthyózy. Jen 5–6 % takto postižených dětí odloučí kolodiovou membránu a má normální kůži. Novorozenci s příznaky collodion baby mají při intenzivní pediatrické péči velkou naději na přežití.<sup>(2, 4)</sup> Nutná je péče v inkubátoru s vysokou vlhkostí, pozornost se věnuje teplotní instabilitě a tekutinové a elektrolytové dysbalanci. Po zlepšení stavu a u méně závažných forem ichthyózy je hlavní důraz kladen na pravidelnou aplikaci emoliencií s obsahem látek, které zadržují vodu v kůži a zvláčňují ji. Pokud jsou však deformity obličejové výrazné a prsty na rukou a nohou deformované, doporučujeme nasadit acitretin již v prvních dnech po porodu. U obou typů poruchy rohovění se acitretin podává v dávce 1 mg/kg/den a po zlepšení stavu se dávka snižuje na 0,5 mg/kg/den. Podává se obvykle do doby 3–6 měsíců. Vzhledem k nízké hmotnosti léčených dětí se tobolky v lékárně rozvažují na menší dávky dle požadavků lékaře. Dlouhodobá udržovací terapie může vyústit v ireverzibilní hyperostózu, extraskeletální kalcifikace měkkých tkání, ztenčení kostí, osteoporózu, v předčasný uzávěr epifýz a poruchu růstu.<sup>(5, 7)</sup> Proto acitretin po dosažení dobrého efektu v kojeneckém věku co nejdříve vysazujeme a s další vlnou léčby čekáme až do puberty, ideálně až do doby, kdy dítě doroste předpokládané výšky. Potom lék znovu nasazujeme hlavně z psychologických důvodů, aby se mladistvý lépe začlenil se svým těžkým postižením do kolektivu vrstevníků. V tomto věku acitretin nasazujeme v dávce 0,5 mg/kg/den, při neúspěchu zvyšujeme postupně na 1 mg/kg/den, maximálně však podáváme 35 mg denně. Udržovací dlouhodobá dávka je 0,1–0,2 mg/kg/den.<sup>(7, 8)</sup> K zajištění optimální biologické dostupnosti je třeba acitretin užívat s tučnějším jídlem. U děvčat je samozřejmostí zajištění účinné antikoncepce na gynekologickém oddělení. V průběhu léčby pravidelně monitorujeme funkční stav jater, ledvin a plazmatické hladiny lipidů.

## IZOTRETINOIN

Izotretinoin (13-cis-retinová kyselina) patří do první nearomatické generace retinoidů. Protože svým účinkem postihuje všechny etiopatogenetické faktory vzniku onemocnění, využíváme ho v léčbě **těžkých forem** akné (nodulocystická a konglobátní forma), kdy pacienti nereagují na konvenční léčbu. V mechanismu účinku dominuje přímý inhibiční vliv na mazovou žlázu a dozrávání sebocytů, interference se sebocytárním metabolismem androgenů, snížení keratinizace ve folikulech, redukce mikrobiální flóry a protizánětlivý účinek.<sup>(1, 8, 9)</sup>

U chlapců s konglobátní formou akné na zádech i v obličejí (většinou v disponovaných rodinách) často zahajujeme léčbu již ve 12 letech. Snažíme se tak zabránit jizvení lézí při chronickém průběhu choroby a nepříznivému dopadu závažného kožního onemocnění na psychiku dospívajícího. Dospívající děvčata s těžkou formou akné předáváme k vyšetření dětskému gynekologovi, který většinou zjistí některou formu endokrinopatie a následně léčí většinou prostředky s antiandrogenní aktivitou, což vede k významnému zlepšení kožního nálezu a postaćuje pak jen doprovodná lokální dermatologická léčba.

Před zahájením léčby izotretinoinem, kterou vzhledem k možné fotosenzitivitě směřujeme do podzimních a zimních měsíců, provedeme podrobnou anamnézu a biochemické laboratorní vyšetření se zvažováním eventuálních kontraindikací léčby. Pacienti a jejich rodiče jsou poučeni ústně i písemně o možných nežádoucích účincích léčby, nutnosti omezit příliš náročné sportovní aktivity a podepisují informovaný souhlas s léčbou. Perorální izotretinoin podáváme v počáteční dávce 0,5 mg/kg/den a při dobré toleranci léčivo zvyšujeme na 0,7 mg/kg/den, abychom co nejdříve dosáhli kumulativní dávky 120 mg/kg (u postižení obličejové) a 150 mg/kg (při postižení zad), jejíž dosažení dává naději, že nedojde znovu k relapsu těžké formy onemocnění. Pacienty sledujeme v intervalu jednoho měsíce po celou dobu léčby. Monitorujeme přitom všechny nežádoucí účinky včetně laboratorních změn, změny nálady a výsledky léčby. Z nežádoucích účinků se setkáváme u všech pacientů se suchostí rtů, u většiny pacientů se suchostí kůže, suchostí nosní sliznice a podrážděním očí. Nejméně polovina léčených pacientů občas krvácí z nosu, mívá bolesti zad a kloubů, méně často bolesti svalů. Občas vidáme erytém kůže v obličejí, někdy pacienti hlásí bolesti hlavy nebo větší únavnost. V laboratorních vyšetřeních častěji zjišťujeme elevaci CRP, hypercho-

lesterolémii, hypertriglyceridémii, občas elevaci transamináz nebo kreatinfosfokinázy. Nežádoucí účinky bývají přechodného charakteru a obvykle nevedou k předčasnému ukončení léčby.

Úspěšná léčba izotretinoinem závisí na pečlivém uvážení rizikových faktorů před jejím zahájením, na vhodném dávkování a spolupráci nemocného. Samozřejmostí je důsledná kontrola dospívajících během celé doby podávání tohoto vysoce účinného léku.

## IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČBA

I přes řadu možností lokální léčby atopické dermatitidy stále zbývá skupina nemocných, kde těmito prostředky neuspějeme. V těchto případech uvažujeme o systémové léčbě pomocí imunosupresiv. Není zde však jednotný režim nebo návod, musíme vždy uvážit přínos a možná rizika léčby jednotlivě pro každého pacienta.

### CYKLOSPORIN A

V r. 1973 objevil Borel a spol. imunosupresivní aktivitu produktu houby *Tolypocladium inflatum*, ze které vznikl cyklosporin A (CsA). Do klinické praxe byl zaveden v roce 1980 a jeho hlavní využití bylo nejprve v transplantační medicíně, kde byl a pořád je součástí protokolů trvalé imunosupresivní léčby u pacientů po orgánových transplantacích a transplantacích krevtovných kmenových buněk. První úspěšnou indikací v dermatologii bylo léčení psoriázy v roce 1979 Muellerem a Hermannem. Aktivní substancí CsA je cyklický oligopeptid, který se váže v buňkách na cyklofiliny, a tak zasahuje do procesu intracelulárních signálních cest. Konečným efektem je inhibice transkripčních faktorů nutných k aktivaci některých cytokinových genů, zejména genu pro IL-2, IL-3, IL-4 a interferon  $\gamma$ . Tím dochází k inhibici časně fáze aktivace T-lymfocytů. Potlačení sekrece IL-2 zamezuje aktivaci dalších lymfocytů. Na lymfocyty působí reverzibilně a specificky, nesnižuje hemopoézu a neovlivňuje funkci fagocytů. Protože má CsA poměrně velkou molekulu a proniká špatně epidermis, neuplatnil se v lokálním použití.<sup>(9, 10, 11)</sup> Pozitivní efekt CsA v léčbě refrakterní atopické dermatitidy potvrzují četné multicentrické studie, i když je také popisován častý relaps po vysazení léčby. Na rozdíl od kortikosteroidů ale není závažnost projevů po ukončení léčby taková jako před jejím nasazením, proto je CsA lékem první volby při nutnosti použít celkovou imunosupresivní léčbu u závažných forem atopické dermatitidy.<sup>(11)</sup> Léčba CsA je možná u dětí od tří let věku,



**Obr. 9** Šestiletý chlapec s atopickou dermatidou před zahájením léčby cyklosporinem A

výjimečně u velmi závažných projevů ji zavádíme již od jednoho roku věku, ale vždy musíme mít na zřeteli možné nežádoucí účinky. Mezi hlavní a nejzávažnější patří renální toxicita, hypertenze, hepatotoxicita a riziko rozvoje infekčních onemocnění. Méně závažné jsou hyperplazie dásní, hirsutismus, iontová dysbalance, nauzea, zvracení a třes. Terapii zahajujeme v úvodní dávce 3–5 mg/kg/den rozdělené do dvou dílčích dávek po 12 hodinách v závislosti na hladinách CsA v séru a na klinickém stavu. Po dosažení klinické remise (nejdříve za 2–3 měsíce) je pak vhodné s dávkou klesat až na udržovací dávku 2–3 mg/kg/den. V dalším průběhu léčby se řídíme klinickou odpovědí a hladinou CsA v séru, kterou monitorujeme v intervalech 2–6 týdnů. Léčbu CsA nejčastěji zahajujeme u dětí s atopickou erythrodermií (Obr. 9).

#### AZATHIOPRIN

Tento imunosupresivní lék působí na syntézu purinových nukleotidů a jejich metabolismus, nepůsobí tedy specificky na lymfocyty, ale na všechny rychle se

obnovující buněčné populace. Jeho pozitivní efekt v léčbě atopické dermatitidy v monoterapii byl potvrzen mnoha studiemi. Mezi jeho nežádoucí účinky patří myelosuprese, hepatotoxicita, gastrointestinální potíže, zvýšené riziko rozvoje infekčních onemocnění, rozvoj kožních nádorů. Doporučované dávky azathioprinu v indikacích léčby atopické dermatitidy jsou 1–3 mg/kg/den podle klinické odpovědi. Musíme ale mít na paměti, že plný efekt léčby azathioprinem na kůži je patrný až za tři měsíce po zahájení léčby, proto je někdy v úvodní fázi nutná kombinace s nízkými dávkami orálních kortikosteroidů.<sup>(10)</sup>

#### CELKOVÁ ANTIMYKOTICKÁ LÉČBA

Onemocnění kůže vyvolaná mikroskopickými houbami patří k nejrozšířenějším nákazám dětí. Incidence stoupá hlavně v důsledku zvýšené obliby sportu a většího množství zvířat, která chováme přímo v bytě. Setkáváme se i s tím, že jiné kožní choroby dětského věku jsou za mykózu považovány (numulární atopický ekzém, juvenilní plantární dermatóza a pityriasis rosea Gibert) a mylně antimykotiky i léčeny.

Léčba mykotických infekcí není snadná. Musí být pravidelná, dlouhodobá a důsledná. Kožní příznaky ustupují dříve než podhoubí z rohovinové vrstvy, proto je třeba pokračovat v léčbě ještě 14 dnů po vymizení kožních příznaků. Léčbu je nutno doplnit i některými profylaktickými opatřeními (především dezinfekcí kontaminovaných oděvů, ponožek a obuvi). Lokální terapie zaujímá stále významné místo při ošetřování akutních mykotických onemocnění omezeného rozsahu. Pro léčbu rozsáhlých infekcí, chronických nebo na lokální léčbu rezistentních onemocnění, při léčbě tinea capitis a pokročilých onychomykóz se lépe uplatňuje celková antimykotická léčba, kterou by měl řídit dermatolog. Lékař, který léčbu předepisuje, si musí být plně vědom řady vedlejších účinků antimykotik a interakcí s jinými celkově podávanými léky (Tab.). Před zahájením celkové léčby je doporučeno mykologické vyšetření. Před odběrem materiálu na mikroskopické a kulturační vyšetření však nesmí být postižený několik týdnů ošetřován žádným antimykotickým prostředkem. Vzhledem k tomu, že děti přicházejí z ambulancí dětských lékařů k dermatologovi již většinou se zahájenou lokální antimykotickou léčbou, nemůžeme často toto rozumné pravidlo splnit a léčíme na základě klinického obrazu, doporučených postupů a zkušeností.

Všeobecně pozorujeme, že dermatofytózy vlasů a kůže na těle jsou častější u dětí v předškolním a raném školním věku a nacházíme je v místě úzkého kontaktu dětské kůže se zvířetem (Obr. 10, 11). Příčinou jsou **zoofilní druhy dermatofyt** (*Microsporum canis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *Mentagrophytes*), které přenáší na děti „domácí mazlíčci“ (kočky, psi, morčata, křečci, králíci) a dále se již infekce šíří mezi sourozenci i úzkým kontaktem v rodině. Při podezření, že zdrojem infekce je domácí zvíře, musí být vyšetřeno u veterináře a léčeno současně s dítětem.<sup>(5)</sup>

Dermatofytózy dlaní, chodidel, mezprstí a onychomykózy se vyskytují převážně až ve věku před pubertou a v období dospívání. Způsobují je **antropofilní houby**, které žijí na člověku a přenášejí se z člověka na člověka nebo z jedné části těla na jinou nebo nepřímo kontaktem s kontaminovanými materiály a předměty pomocí spor a vláken. Patří sem *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Trichophyton schoenleinii* a *Microsporum audouinii*.<sup>(7)</sup> Přehled antimykotik, která využíváme pro celkovou léčbu u dětí, jejich dávkování a nežádoucí účinky uvádí v přehledu Tab.



**Obr. 10** Tinea manus na dorzální straně zápěstí u čtyřletého chlapce



**Obr. 11** Tinea corporis et faciei u devítileté dívky





Tab.	Celková léčba antimykotiky		
	Terbinafin	Itrakonazol	Flukonazol
dávka	3–6 mg/kg/den pod 20 kg 62,5 mg/den 20–40 kg 125 mg/den nad 40 kg 250 mg/den	3–5 mg/kg/den	6–8 mg/kg/den
délka léčby	4 a více týdnů	denní léčba 2–4 týdny pulzní léčba – 1 týden/měsíc (3 pulzy)	20 dní nebo 1x týdně 4–8 týdnů
vedlejší účinky	anorexie poškození jater neutropenie vezikulopustulózní projevy, lupus-like sy	GIT bolest hlavy, závratě hepatotoxicita svědění	GIT bolest hlavy akutní nekróza jater kopřivka, Stevenssovův- Johnsonův sy, Lyellův sy
interakce	cyklosporin, cimetidin, teofylin, rifampicin	cyklosporin, terfenadin, astemizol, barbituráty, fenytoin, digoxin, ifampicin, antikoagulancia	cyklosporin, fenytoin, antikoagulancia

Podle S. Poláškové

## ZÁVĚR

Systémová léčba u dětských pacientů má řadu nežádoucích účinků různé závažnosti, které je třeba pečlivě monitorovat, kontrolovat doporučené laboratorní parametry a trvale vyhodnocovat poměr riziko/benefit u jednotlivých podávaných léků.

Sestavit smysluplný a dobře načasovaný léčebný plán, vysvětlit rodičům důležitost jednotlivých fází léčby a přesvědčit je zároveň i o nutnosti preventivních a režimových opatření u kožního onemocnění, patří k velkému umění dermatologa a závisí na něm adherence k léčbě všech, kdo pečují o dítě se závažnou dermatózou. Rozvoj biochemie, imunologie, mikrobiologie, farmakologie, genetiky a dalších vědeckých disciplín stále prohlubuje naše znalosti ve všech lékařských oborech včetně dětské dermatologie. Nesmíme však při edukaci zapomínat na trpělivou komunikaci s rodiči dermatologicky nemocného malého pacienta, kteří se teprve učí pečovat o dítě s kožní chorobou

a potřebují často opakovaně vysvětlit i všeobecné zásady péče o nemocnou kůži.

Fotografie jsou z archivu Dětského kožního oddělení, Pediatrické kliniky a Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol.

Práce byla přednesena na konferenci AAD 2011 (Akademie ambulancí a klinických dermatologů), 3. 6. 2011, Congress hotel Clarion Praha.

Prohlášení autora o spolupráci s farmaceutickými firmami: GlaxoSmithKline, Astellas Pharma.

## Literatura

- KATZUNG, BG.** *Základní a klinická farmakologie.* Nakladatelství H & H Vyšehradská, 2006, 1106 s.
- EICHENFIELD, LF., FRIEDEN, IJ., ESTERLY, NB.** *Textbook of neonatal dermatology.* 2<sup>nd</sup> ed, Elsevier Saunders 2008, 567 p.
- FERNANDES, J., SAUDUBRAY, JM., BERGHE, G.** *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch.* Praha: Triton 2008, 480 s.

**4. PALLER, AS., MANCINI, AJ.** *Hurwitz clinical pediatric dermatology.* 4<sup>th</sup> ed multimedia on line. Elsevier Saunders 2011, 624 p.

**5. HARPER, J., ORANJE, A., PROSE, N.** *Textbook of pediatric dermatology.* 2<sup>nd</sup> ed, Blackwell Publishing, 2006, 2250 p.

**6. LÉAUTÉ-LABRÉZE, CH., DUMAS de la ROQUE, E., HUBICHE, T., BORALEVI, F.** *Propranolol for severe hemangiomas of infancy.* N Engl J Med, 2008, 358, p. 2646–2651.

**7. SCHACHNER, LA., HANSEN, RC.** *Pediatric dermatology.* 3<sup>rd</sup> ed, Mosby, 2003, 1340 p.

**8. LEBWOHL, M., HEYMANN, WR., BERTH-JONES, J., COULSON, I.** *Treatment of Skin Disease.* Mosby, 2002, 693 p.

**9. KATSAMBAS, AD., LOTTI, TM.** *European Handbook of Dermatological Treatments.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000, 846 p.

**10. SCHMITT, J., SCHAKEL, K., SCHMITT, N., MEURER, M.** *Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review.* Acta Derm Venereol, 2007, 87, p. 100–111.

**11. HARPER, JI., BERTH-JONES, J., CAMP, RDR., et al.** *Cyclosporin for atopic dermatitis in children.* Dermatology, 2001, 203, p. 3–6.

MUDr. Štěpánka Čápková  
e-mail: stepanka.capkova@fmotol.cz

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole, Dětská poliklinika, Pracoviště dětské dermatovenerologie



# Hypereozinofilie a její kožní manifestace – příznak vedoucí k diagnóze periferního T-lymfomu

Junasová M.

Tomanová D., Vašků V., Feit J.

## SOUHRN

Periferní T-lymfom patří do skupiny agresivních lymfomů. U některých pacientů s lymfoproliferativním onemocněním zjišťujeme hypereozinofilii, která může předcházet manifestaci samotného onemocnění.

Autoři v článku popisují případ 62leté pacientky, u které byly nespecifický kožní výsev a hypereozinofilie příznaky předcházející manifestaci lymfomu. Poukazují na důležitost komplexního vyšetření pacienta s hypereozinofilií.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**eozinofilie • hypereozinofilní syndrom • kožní manifestace • periferní T-lymfom**

## SUMMARY

*Junasova M., Tomanova D., Vasku V., Feit J. Hypereosinophilia and its skin manifestations – a symptom leading to diagnosis of peripheral T-lymphoma – a case study and in-depth look at the issue*

Peripheral T-lymphoma belongs in the group of aggressive lymphomas. In some patients with lymphoproliferative diseases, it is possible to detect hypereosinophilia which can precede clinical manifestation of the actual lymphoproliferative disease. The authors describe the case of a particular patient, a 62 year old lady, in whom non-specific skin eruption and hypereosinophilia were first signs which preceded the eventual manifestation of lymphoma. Authors demonstrate the importance of comprehensive examination of patients with hypereosinophilia.

## KEYWORDS

**eosinophilia • hypereosinophilic syndrome • skin manifestation • peripheral T-lymphoma**

Hypereozinofilie může mít různé souvislosti – nejčastěji parazitární onemocnění nebo alergie. Dále je nutno u nemocných s vysokým počtem eozinofilů v periferní krvi myslet na reaktivní zvýšení při maligním onemocnění, zejména při Hodgkinově lymfomu, T-nonhodgkinských lymfomech, např. mycosis fungoides, Sézaryho syndromu a akutní lymfoblastické leukémii/lymfomu; dochází k němu ale i u karcinomů. Příčina může sahát až k poruše kmenové buňky v kostní dřeni.

Hypereozinofilie je při přítomnosti T-lymfocytů s aberantním fenotypem označována jako lymfocytární varianta hypereozinofilního syndromu.<sup>(1, 2, 3)</sup> V těchto případech se hypereozinofilie připisuje zejména působení interleukinu 5 (IL-5), který je produkován podskupinou Th<sub>2</sub>-lymfocytů a který ovlivňuje diferenciaci prekurzorů eozinofilů.

Ačkoli nemocní s hypereozinofilním syndromem mají velmi heterogenní projevy, nemocní s aberantními lymfocyty produkujícími IL-5 mají vcelku jednotný laboratorní i klinický profil: často je přítomna výrazná elevace hladiny celkového IgE a téměř u všech těchto nemocných jsou přítomny kožní změny (nejčastěji urtikariální), dále angioedém, pruritus, zatímco orgánové postižení je vzácné.<sup>(4)</sup> Proto to může být právě dermatolog, který jako první začne pacienta s lymfocytární variantou hypereozinofilního syndromu vyšetřovat.<sup>(5)</sup>

## POPIS PŘÍPADU

Začátkem ledna 2011 byla praktickým lékařem na ambulanci Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice v Brně Bohunicích (DVK) odeslána pacientka pro suspektní toxoalergický exantém v. s. po amoxicilinu.

Pacientka narozena r. 1949, rodinná anamnéza nevýznamná. Z osobní anamnézy: prodělala hysterektomii s bilaterální adnexektomií a totální omentektomií pro karcinom ovaria v r. 2007 s následnou chemoterapií (karboplatina, paklitaxel), dále se léčila s arteriální hypertenzí. V dlouhodobé medikaci zaveden ramipril. Pacientka byla starobní důchodkyně, dříve kuchařka.

Laboratorní vyšetření po přijetí: biochemie i krevní obraz bez zásadnější patologie, ve výtěru z hrdla zachycena *C. albicans*. V sérologii EBV zjištěna pozitivita pouze ve třídě IgG (EBNA, VCA), zatímco vyšetření IgM (VCA) bylo negativní. Byla podána obvyklá terapie toxoalergického exantému (kortikosteroidy celkově i lokálně, antihistaminika), přibližně po 5 dnech exantém zcela ustoupil, zároveň se utlumila bolest v krku, pacientka byla v celkově dobrém stavu propuštěna domů.

Asi do týdne však došlo k opětovnému rozvoji kožní symptomatologie provázené bolestí v hrdle. Vzhledem k podezření na parainfekční etiologii exantému byla pacientka přijata k terapii za hospitalizace na Klinice infekčních chorob. Byla opět zahájena celková léčba kortikosteroidy, dále nasazen roxitromycin. Při uvedené terapii byl kožní nález zprvu zlepšen, ale po třech dnech došlo k rozvoji generalizované urtikarie. Roxitromycin byl zaměněn za linkomycin k doléčení suspektní angii-



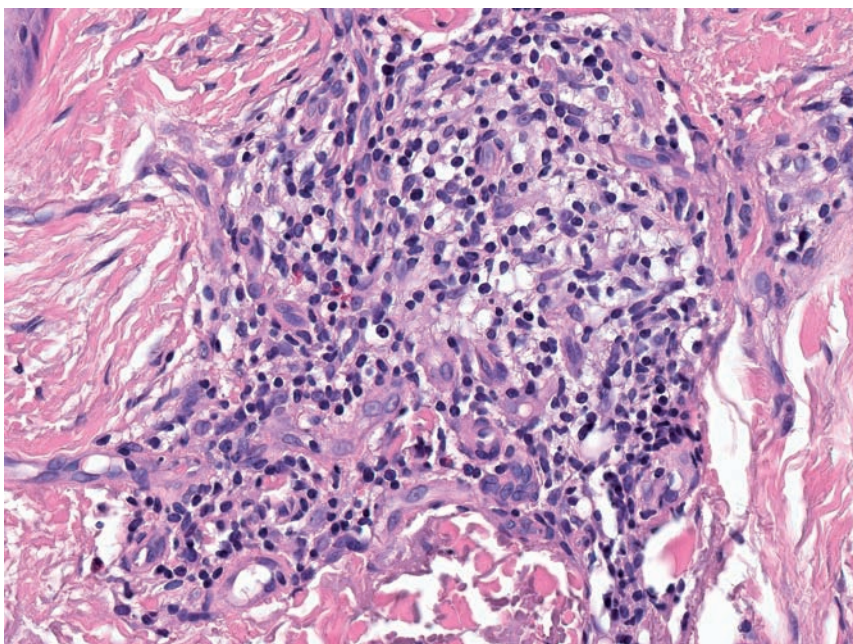
**Obr. 1** Kožní nález u pacientky při příjmu na DVK

ny. Přibližně po dalších třech dnech však došlo opět k recidivě masivního urtikariálního výsevu. Antibiotická terapie byla ukončena, byly ponechány pouze celkové kortikosteroidy a pacientka byla přeložena k dalšímu došetření na DVK.

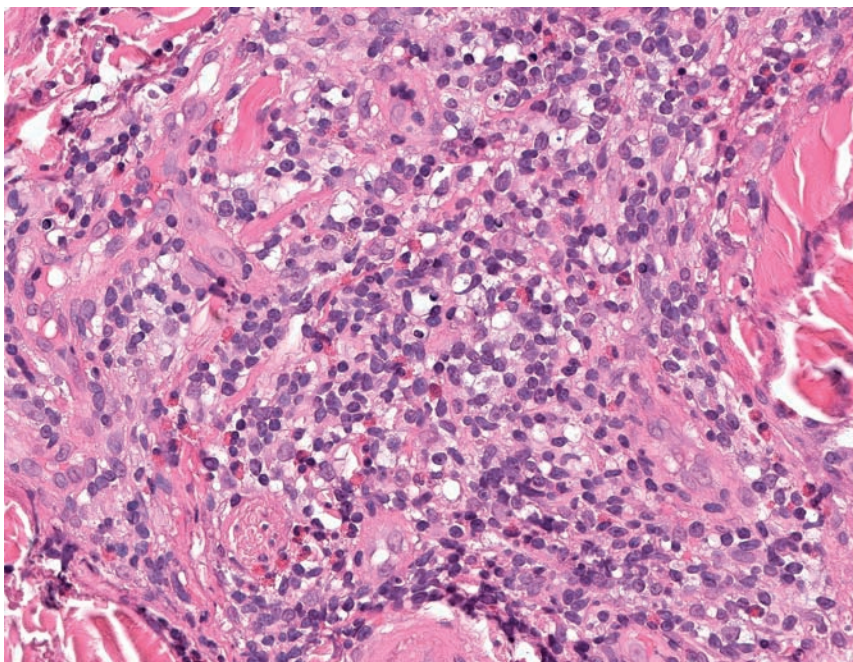
Při překladech na naši kliniku měly výsevy urtikariální charakter s maximem projevů na zádech a pažích a vždy cca do pěti hodin odezněly. Později se již projevy fixovaly, jednotlivé morfy pouze ztrácely plasticitu a změnily barvu z živě červené na hnědolivou. Stále se však tvořily i nové projevy, navíc přibyl výsev na obličej a dolních končetinách. Maximum projevů zůstávalo na zevních stranách končetin a zadní straně trupu (Obr. 1). Celkové dýchací či polykací potíže pacientka nikdy neměla, byla stále afebrilní.

Byla zachycena přechodná elevace CRP (25 mg/l, při kontrole již 2,5 mg/l), dále leukocytóza  $15 \times 10^9/l$ , z toho absolutní počet eozinofilů  $1,9 \times 10^9/l$ .

Byla provedena probatorní excize, kde byly popsány známky lymfocytární vaskulitidy (Obr. 2). Při laboratorních kontrolách byl postupně zaznamenán vzestup absolutního počtu eozinofilů na  $3,9 \times 10^9/l$  při téměř stacionární leukocytóze  $16 \times 10^9/l$ , dále byla zjištěna výrazná elevace celkového IgE s rychlou progresí (vstupně 5600 IU/ml, cca po 14 dnech 9030 IU/ml). S odstupem byla zopakována probatorní excize, histologicky uzavřeno jako kožní změny při hypereozinofilním syndromu (Obr. 3). V rámci celkového vyšetření byl proveden rtg snímků srdce a plic, ultrazvuk břicha, EKG a ultrasonografické vyšetření srdce – vše bez výraznější patologie. Dále



**Obr. 2** Histopatologický náález z první probatorní excize – známky lymfocytární vaskulitidy (H-E, 60x)



**Obr. 3** Náález z druhé probatorní excize – odpovídá spíše hypereozinofilnímu syndromu (H-E, 60x)

byl proveden sběr moči za 24 h k posouzení clearance kreatininu a proteinurie a imunoelktroforéza moči a séra – vše bez zásadnější patologie. Ve výtěru z krku a rekta byla opakovaně zachycena *Candida albicans*.

Celkově byla podávána imunosupresivní terapie (kortikosteroidy a přechodně

azathioprin), antimykotika (flukonazol), antihistaminika (bisulepin), antiulceróza (famotidin, omeprazol), antihypertenziva (kaptopril, amlodipin, rilmenidin). Lokálně byla aplikována kortikosteroidní externa a indiferentní terapie.

I přes uvedenou terapii docházelo stále k nepravidelným exacerbacím výsevu



**Obr. 4** Kožní nález u pacientky 14 dní po zavedení kombinované imunosupresivní léčby

(Obr. 4). Postupně si pacientka začala stěžovat na noční pocení a postupný úbytek váhy. Následně došlo k velmi rychlému vzniku zduření v pravém nadklíčku. Akutně bylo provedeno ultrazvukové vyšetření, které prokázalo bilaterální krční, nadklíčkovou a inguinální lymfadenopatii. Vzhledem k uvedeným skutečnostem byla pacientka přeložena k dalšímu došetření na Hematoonkologickou kliniku Fakultní nemocnice v Brně (IHOK).

Byla exstirpována uzlina z pravého nadklíčku. Histologické vyšetření prokázalo periferní T-lymfom. Trepanobiopsie vyloučila nádorovou infiltraci kostní dřeně. PET/CT byla potvrzena generalizovaná lymfadenopatie, včetně postižení mediastina a retroperitonea, infiltrace hrudní stěny vpravo. Nález odpovídal klinickému stadiu IV. B. Následně byla zahájena hematologická léčba – 1. cyklus chemoterapie CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vin-kristin, etoposid, prednizon).

Stav byl komplikován rozvojem těžké bilaterální pneumonie s respirační insuficiencí, kterou se podařilo zvládnout intenzivní péčí. Z kombinace chemoterapeutik byl vzhledem k uvedeným komplikacím vynechán etoposid, dále tedy pokračuje léčba v chemoterapeutickém režimu CHOP.

Kožní nález je hodnocen jako konkomitantní při sekundární (reaktivní) hyper-eozinofilii.

## HYPEREOZINOFILIE

Eozinofily se diferencují z myeloidní linie krvetvorných kmenových buněk. Jejich normální počet v krvi dospělého člověka se pohybuje kolem  $0,5-0,65 \times 10^9/l$ . Za patologický možno považovat jejich vzestup nad  $0,7 \times 10^9/l$ .<sup>(1)</sup> Hlavní funkcí eozinofilů je cytotoxická obranná reakce proti parazitům. Podílejí se také na alergické reakci a na průběhu zánětu ve tkáních.

Tvorba eozinofilů je regulována prostřednictvím cytokinů, které jsou produkovány T-lymfocyty (nejvýznamnější jsou IL-5, IL-3, „granulocyte-macrophage colony-stimulating factor“ /GM-CSF/). Eozinofilie je tedy reakcí na specifickou T-buněčnou imunitní odpověď.<sup>(6)</sup>

Za normálních okolností eozinofily migrují z krevního řečiště do tkání, kde je jejich koncentrace minimálně 100krát vyšší než v krvi. Poločas eozinofilů v krvi se pohybuje mezi 6–12 h. Nejvíce eozinofilů najdeme v orgánech s epiteliálním povrchem, který se dostává do styku se zevními alergeny (respirační, gastrointestinální a distální genitouretrální trakt). Zde mohou přežívat řádově týdny. Hlavní funkcí eozinofilů je cytotoxická reakce, na které se podílejí látky z eozinofilních granul v cytoplasmě.

Jedná se o bazický kationický protein, eozinofilní kationický protein, neurotoxin a per-

oxidázu. Tímto je zprostředkována obrana proti parazitům, ale také rozvoj alergické reakce a zánětlivé reakce ve tkáních.

Pokud dojde k aktivaci eozinofilů po migraci do tkání, vzniká buď žádoucí reakce – např. likvidace tkáňového parazita, nebo za patologických podmínek dochází k orgánovému poškození.<sup>(2)</sup>

Pokud dojde k aktivaci již v cirkulaci, dochází k poškození myokardu a ke vzniku hyperkoagulačního stavu vedoucího k tromboembolii.

Příčiny zvýšeného počtu eozinofilů můžeme obecně rozdělit na zevní nebo vnitřní.

- **Zevní příčiny** – působením určitého zevního faktoru dojde ke zvýšení počtu T-lymfocytů, které produkují cytokiny regulující vzestup počtu eozinofilů.

Může se jednat o reaktivní proliferaci lymfocytů s cytokinovým profilem  $Th_2$  (např. na podkladě alergií, autoimunitních chorob pojiva, infekce – parazitární, bakteriální, mykotické).

Nebo k tomuto zvýšení tvorby cytokinů (zejména IL-5)<sup>(5)</sup> dochází na podkladě  $Th_2$  lymfocytární klonální proliferace při tumoru (např. při Hodgkinově lymfomu, T-lymfomu, akutní lymfoblastické leukémii, epiteliálních tumorech, Langerhansově histiocytóze).<sup>(7)</sup>

- **Vnitřní příčiny** – v tomto případě je problémem klonální maligní proliferace buněk eozinofilní krevní řady v kostní dřeni na úrovni pluripotentní či multipotentní kmenové buňky (např. při chronické eozinofilní leukémii, akutní myeloidní leukémii s eozinofilií, myelodysplastickým syndromu, jiné myeloproliferaci).

Pro zajímavost – odborné anglofonní literární zdroje uvádějí mnemotechnickou pomůcku pro zapamatování příčin eozinofilie – CHINA (C – Connective tissue, H – Helminthic infections, I – Idiopathic hypereosinophilic syndrome, N – Neoplasia, A – Allergy).<sup>(8)</sup>

Pokud příčinu eozinofilie nelze jednoznačně zjistit, hovoříme o **idiopatické eozinofilii**.

Tyto případy můžeme rozdělit do tří základních skupin:<sup>(9)</sup>

- Idiopatická asymptomatická eozinofilie – bez poškození tkání či orgánů.

- Idiopatické eozinofilní syndromy – v tomto případě dochází k reverzibilnímu poškození pouze jednoho orgánu a infiltrace eozinofilů nepřesahuje tento orgán. Patří sem například hypereozinofilní dermatitida, eozinofilní celulitida, eozinofilní syndromy s plicní manifestací, eozinofilní syndromy s manifestací v oblasti trávicího ústrojí atd.

- Idiopatický hypereozinofilní syndrom s poškozením vícero orgánů.



## HYPEREOZINOFILNÍ SYNDROM

Diagnóza idiopatického hypereozinofilního syndromu může být stanovena, pokud jsou splněny uvedené podmínky:

- počet eozinofilů v periferní krvi je  $> 1,5 \times 10^9/l$  (po dobu 6 měsíců nebo do exitu způsobeného důsledky eozinofilie),
- není přítomna jiná rozpoznatelná příčina hypereozinofilie,
- jsou přítomny příznaky orgánového poškození - např. kardiomyopatie, hepatosplenomegalie, plicní poruchy, horečky, neurologické poruchy, kožní výsevy atd. (3, 6, 10)

## KOŽNÍ PROJEV A HYPEREOZINOFILIE

Řada kožních nemocí může být doprovázena zvýšením počtu eozinofilů v krvi (např. atopická dermatitida, toxoalergické exantémy, epizodický angioedém, urtikarie, parazitární kožní choroby, dermatitis herpetiformis Dühring, pemphigus vulgaris atd.).

Samostatnou skupinou jsou některé vzácné kožní choroby, které jsou doprovázeny hypereozinofilii a eozinofilní kožní infiltrací - patří sem např. hypereozinofilní dermatitida a eozinofilní celulitida.

## HYPEREOZINOFILNÍ DERMATITIDA

Tuto nosologickou jednotku můžeme zařadit do skupiny idiopatické hypereozinofilie s postižením jednoho orgánu - kůže. Klinický obraz je nespecifický, nacházíme generalizovaný polymorfní výsev svědivých červených nebo hnědavě červených papulí či drobných uzlíků a erytematózních makul. Zpravidla nebývá postižena kůže na hlavě, dlaních a ploskách. Důležitý je nález středně vysokého počtu eozinofilů v periferní krvi ( $1,5-5,0 \times 10^9/l$ ). Při histologickém vyšetření nacházíme v povrchové a hlubší dermis perivaskulární a periadnexální lymfohistiocytární infiltrát s plazmatickými buňkami a četnými eozinofily. (11) V celkové terapii jsou základem glukokortikoidy v nižších dávkách, event. ketotifen, dapson. Zevní terapie je symptomatická, lze zvážit použití PUVA.

## EOZINOFILNÍ CELULITIDA (WELLSŮV SYNDROM)

Jedná se o vzácné onemocnění, také ze skupiny idiopatických eozinofilních syndromů. Laboratorně bývá doprovázeno výraznou eozinofilií. Onemocnění probíhá

há ve dvou fázích. (11) Časná fáze trvá pouze několik dní a klinicky je charakterizována nejdříve pruritem, poté se objevuje zarudnutí a urtikariální morfy. Pozdní fáze trvá týdny. Je částečně charakterizována anulárními erytémy, tuhými atrofizujícími infiltráty nebo prurigem, mohou se tvořit puchýřky. Průběh bývá chronický a recidivující po měsíce až roky. (11, 12) Histologické vyšetření prokáže infiltraci koria lymfocyty a granulocyty, mezi nimiž převažují eozinofily. (9) Celková terapie je opět postavena na nízkých dávkách glukokortikoidů, pokusně se podává dapson. Zevně symptomaticky kortikosteroidní externa.

Kožní projevy bývají také součástí hypereozinofilního syndromu, kde mohou být jedním ze skupiny příznaků orgánového postižení. Kožní projevy jsou v tomto případě pestré. Podle literatury byl pozorován intenzivní pruritus, chronická intermitentní urtikarie nebo otoky připomínající angioedém, ulcerující uzly, leukemoidní infiltráty v kůži či petechie s vaskulitidou. Jsou popisovány také generalizované papulózní, pruriginózní nebo lichenifikované erupce, ústní nebo genitální vředy, akralní puchýře, erythrodermie. (11, 12, 13) Histologickým podkladem těchto kožních změn jsou eozinofilní infiltráty soustředěné kolem kožních cév. (9)

## VYŠETŘOVACÍ POSTUP U PACIENTA S EOZINOFILÍ (6)

Při nález hypereozinofilie v krvi je důležité zamyslet se nad tím, jaká je příčina eozinofilie a zda je přítomno orgánové poškození.

### Vyšetření možných příčin eozinofilie:

1. Sledovat dynamiku parametrů krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu. Vhodné je kromě přístrojového vyšetření provést také mikroskopické hodnocení zkušným morfologem.
2. Základní vyšetření koagulace, běžná biochemická vyšetření (CRP, urea, kreatinin, Na, K, Cl, kyselina močová, jaterní enzymy, kardiomarkery, močový sediment - event. podrobnější vyšetření clearance kreatininu a proteinurie za 24 h). Dále vyšetření imunoglobulinů, autoprotilátek.
3. Vyšetření stolice na parazity. Sérologické vyšetření na endemické parazity.
4. Podrobná léková anamnéza.
5. Vyšetření směrem k maligním lymfoproliferacím - UZ vyšetření periferních lymfatických uzlin, event. CT či MR k zobrazení mediastinálních a abdominálních uzlin. Při nález zvětšených uzlin následně histologické vyšetření.

6. Ve spolupráci s hematologem vyšetření se zaměřením na možnost myeloproliferativního onemocnění - cytologické a flowcytometrické vyšetření periferní krve a kostní dřeně.

## VYŠETŘENÍ ORGÁNOVÉHO POŠKOZENÍ

- Nejdůležitější je vyšetření myokardu - EKG, kardiomarkery, transtorakální a event. transezofageální echokardiografie.
- Podle příznaků - vyšetření plic, odborné neurologické, oční vyšetření atd.
- Pátrání po solidním tumoru. (Ve většině případů se eozinofilie ve spojení se solidními tumory vyskytuje u pokročilého metastatického stadia těchto onemocnění. Naopak u hematologických malignit se může eozinofilie objevit v jejich začátku, případně je může předcházet řádově o měsíce až roky) (6).

## DISKUSE

Hypereozinofilie může být laboratorním nálezem, který doprovází některá kožní onemocnění (například urikarii, atopický ekzém, polékové kožní reakce atd.). Může být také prvním příznakem závažných onemocnění, jakými jsou hematologické malignity, případně systémové choroby pojiva atd.

V popsaném kazuistickém sdělení byl nespecifický kožní výsev základním důvodem k podrobnému vyšetření pacientky. Zpočátku byly leukocytóza, hypereozinofilie a vysoká hladina celkového IgE jedinými zjištěnými laboratorními odchylkami. První histologické vyšetření kožního vzorku bylo nespecifické, až opakované vyšetření s odstupem dvou týdnů prokázalo v dermis rozsáhlý perivaskulární lymfohistiocytární infiltrát s hojnou příměsí eozinofilů.

Nejdříve byla veškerá vyšetření, která jsme prováděli s cílem zjistit příčinu eozinofilie, bez záchytu jasné patologie. V diferenciálně diagnostické rozbíže jsme zvažovali možnost idiopatického eozinofilního syndromu s postižením kůže. Nebyla však pro něj naplněna diagnostická kritéria.

U pacientky se postupně začaly objevovat celkové příznaky - silné pocení, pozvolný úbytek váhy. Rozhodujícím pro další postup byl pak náhlý vznik krční, nadklíčkové a inguinální lymfadenopatie. Histologickým vyšetřením zvětšené lymfatické uzliny byla verifikována diagnóza periferního T-lymfomu.

Periferní T-lymfom patří do skupiny agresivních lymfomů. Dvě třetiny všech vysoce maligních lymfomů se vyskytují u pa-



cientů mezi 5. a 7. decenniem. T-lymfomy se vyskytují méně často než B-lymfomy. Obecně mají větší tendenci infiltrovat kůži a podkoží. Jejich manifestace a klinické obrazy jsou velmi různorodé.<sup>(14)</sup>

Hypereozinofilii ve výše popsaném případě hodnotíme jako reaktivní (sekundární). Spolu s doprovodnými kožními projevy předcházela u naší pacientky jasné manifestaci lymfomu.

Etiopatogenetickým mechanismem vzniku eozinofilie u lymfoproliferativních onemocnění je zmnožení Th<sub>2</sub>-lymfocytů, které mimo jiné produkují interleukin 5. IL-5 specificky stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk eozinofilní řady, IL-4 a IL-13 jsou zodpovědné za zvýšenou produkci imunoglobulinu E.

Za fyziologických okolností dochází k této T-lymfocyty mediované eozinofilii při parazitárních infekcích. Za patologických okolností se tomu tak děje u alergických stavů, autoimunitních onemocnění a také u maligních lymfomů, obzvláště T typu.<sup>(9)</sup> Mechanismy, které pak směřují eozinofily do určitých tkání (v našem případě do kůže), zatím zůstávají neobjasněny.

## ZÁVĚR

Kožní změny, které vznikají na podkladě hypereozinofilie, mohou mít velmi různorodý a nespecifický charakter. Byl popsán pruritus, chronická intermitentní urtikarie, generalizované ekzematoidní nebo lichenoidní výsevy, vaskulitické projevy aj.

Histologickým podkladem těchto změn je perivaskulární eozinofilní infiltrát.

Kožní potíže mohou být prvním důvodem, který pacienta vede k lékaři. Laboratorní nález zvýšení absolutního počtu eozinofilů – zejména střední (1,5–5,0x 10<sup>9</sup>/l) a vysoké hodnoty (> 5,0x 10<sup>9</sup>/l), by měl upoutat naši pozornost a vést k podrobnému vyšetření s cílem zjistit příčinu eozinofilie a zhodnotit možné orgánové postižení.

Známy příčinami vzestupu počtu eozinofilů jsou alergie, parazitární choroby, autoimunitní zánětlivé nemoci pojiva, vaskulitidy a také maligní choroby a to jak solidní tumory (obvykle v pokročilém stadiu), tak maligní krevní choroby, kdy eozinofilie vzniká v začátku či může jejich manifestaci předcházet.

Práce byla prezentována na 17. národním dermatologickém kongresu v Brně 7.–8. 10. 2011 a na Lipovském dermatovenerologickém fóru 6.–7. 1. 2012.

Spolupráce autora s farmaceutickými firmami: ne spolupracuje s žádnou farmaceutickou firmou.

## Literatura

1. ROUFOSSE, FE., GOLDMAN, M., COGAN, E. *Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes*. Immunol Allergy Clin North Am, 2007, 27, p. 389–413.
2. SHEIKH, J., WELLER, PF. *Advances in diagnosis and treatment of eosinophilia*. Curr Opin Hematol, 2009, 16, p. 3–8.
3. SHEIKH, J., WELLER, PF. *Clinical overview of hypereosinophilic syndromes*. Immunol Allergy Clin North Am, 2007, 27, p. 333–355.

4. GONZÁLEZ DELGADO, P., DE LA SEN FERNÁNDEZ, ML., SORIANO GOMIZ, V., et al. *Cyclical hypereosinophilia with skin manifestations and clonal T cell population*. J Investic Alergic Clin Immunol, 2008, 18, p. 401–403.

5. CHROBÁK, L. *Hypereozinofilie, hypereozinofilní syndrom – diferenciální diagnostika a terapie*. Postgrad Med, 2007, 9, s. 8–13.

6. ADAM, Z., TOMÍŠKA, M., KREJČÍ, M., POUR, L. *Diferenciální diagnostika eozinofilie*. Vnitř Lék, 2009, 55 (Suppl. 1), s. 125–144.

7. QUINTÁS-CARDAMA, A., CORTES, J. *Therapeutic options for patients with clonal and idiopathic hypereosinophilia*. Expert Opin Investic Drugs, 2008, 17, p. 1039–1050.

8. MACKŮ, M., RYBNÍČEK, P., TOMANOVÁ, Y., et al. *Eozinofilie – nesnadný hlavolam*. Pediatr pro Prax, 2005, 6, s. 35–37.

9. ADAM, Z., ELBL, L., BULÍKOVÁ, A., et al. *Eozinofilie, idiopatický hypereozinofilní syndrom/chronická eozinofilní leukémie*. Postgrad Med, 2003, 5, s. 471–487.

10. KAHN, JE., BLÉTRY, O., GUILLEVIN, L. *Hypereosinophilic syndromes*. Best Pract Res Clin Rheumatology, 2008, 22, p. 863–882.

11. BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLF, HH. *Dermatológia a venerológia*. Martin : Osveta, 2001, s. 1142–1144.

12. KAZMIEROVSKY, JA., CHUSID, MJ., PARILLO, JE., et al. *Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndrome*. Arch Dermatol, 1978, 114, p. 531–535.

13. VAŠKŮ, V., KUKLÍNEK, P., VAĐUROVÁ, S. *Hypereozinofilní syndrom (kazuistika klinického případu)*. Čs Derm, 1992, 67, s. 290–294.

14. ADAM, Z., VORLÍČEK, J., et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Praha : Grada Publishing, 2004, s. 481–484.

<sup>1</sup>MUDr. Monika Junasová, <sup>1</sup>MUDr. Denisa Tomanová, <sup>1</sup>prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., <sup>2</sup>doc. MUDr. Josef Feit, CSc.  
e-mail: monika.junasova@centrum.cz

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

<sup>2</sup>Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Fakultní nemocnice Brno, Ústav patologie



# Vztahy mezi zdravotnickými odborníky a farmaceutickým průmyslem – co je ještě etické?

Kastner P.

## SOUHRN

Tento článek se zaměřuje na regulaci reklamy humánních léčiv cílenou na zdravotníky, resp. na osoby oprávněné předepisovat a/nebo vydávat humánní léčiva v České republice. Představuje hlavní principy legislativy Evropské unie v této oblasti a dále krátké shrnutí nejdůležitějších právních omezení účinných v České republice. Dále článek seznamuje s odbornými pravidly, která vymezují propagaci humánních léčiv jak ve vztahu ke zdravotníkům, tak k farmaceutickým firmám. Navíc článek popisuje veřejné instituce, které jsou pověřeny dohledem nad dodržováním pravidel subjekty v rámci jejich kompetence. Zejména se tento článek soustřeďuje na regulaci darů farmaceutických firem zdravotnickým pracovníkům, regulaci sponzorování účasti zdravotníků na akcích organizovaných k pracovním a vědeckým účelům ze strany farmaceutických firem, poskytování konzultačních služeb ze strany zdravotníků pro farmaceutické firmy a provádění neintervenčních studií. Na závěr je zahrnut stručný popis tří případů porušení závazných pravidel zdravotníky a farmaceutickými firmami; jedná se o případy v nedávné době potrestané.

## KLÍČOVÁ SLOVA

reklama • zdravotnický odborník  
• darování • sponzorování •  
farmaceutická společnost

## SUMMARY

*Kastner, P. Relationship between healthcare specialists and the pharmaceutical industry – what is ethical?*

This article is focused on the regulation of advertising of human pharmaceuticals aimed at healthcare professionals, i.e. persons entitled to prescribe and/or dispense human pharmaceuticals, in the Czech Republic. It contains an introduction of the main principles of the legislation of the European Union in this area, as well as a brief summary of the fundamental legal regulations effective in the Czech Republic. Further, this article introduces the professional rules that govern human pharmaceuticals advertising with respect to both healthcare professionals and pharmaceutical companies. In addition, this article specifies the public bodies that are competent to supervise compliance of the obligated entities with their obligations. Specifically, this article is focused on the regulation of donations to healthcare professionals by pharmaceutical companies, sponsoring by pharmaceutical companies of attendance of healthcare professionals at meetings held for professional or scientific purposes, provision of consultation services to pharmaceutical companies by healthcare professionals and conducting of non-interventional studies. At the end hereof, a brief summary of three cases of violation of the binding rules by healthcare professionals and pharmaceutical companies which have been punished recently is included.

## KEYWORDS

advertising • healthcare professional  
• donation • sponsorship •  
pharmaceutical company

Farmaceutický průmysl představuje velmi specifické, vysoce kontrolované a regulované

průmyslové odvětví, což je způsobeno mj. tím, že prodej léčivých přípravků je vnímán jako „speciální obchod“. V rámci farmaceutického průmyslu se setkáváme s výraznou regulací reklamy, kdy je komunikace s pacienty značně omezena a spolupráce s lékaři a ostatními zdravotnickými odborníky přísně upravena. Právní předpisy dopadající na aktivity farmaceutického průmyslu se neustále vyvíjí, přičemž jejich dodržování je pečlivě sledováno jak tiskem, tak i širokou veřejností.

Cílem tohoto článku je shrnout právní i etickou normativní úpravu reklamy na humánní léčivé přípravky zaměřené na odborníky včetně příslušných orgánů dohledu, představit činnost Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) a poskytnout podrobnější informace k vybraným oblastem problematiky – poskytování darů zdravotnickým odborníkům ze strany farmaceutických společností, sponzorování účasti zdravotnických odborníků na setkáních konaných za odborným či vědeckým účelem, poskytování konzultačních služeb farmaceutickým společnostem ze strany zdravotnických odborníků a provádění neintervenčních studií humánních léčivých přípravků. Závěrem je uvedeno stručné shrnutí nedávno sankcionovaných případů porušení příslušné regulace.

## NORMATIVNÍ RÁMEC

Oblast humánních léčivých přípravků (včetně reklamy) je regulována na úrovni Evropské unie. Příslušná legislativa Evropské unie zahrnuje řadu směrnic Evropského parlamentu a Rady Evropy a nařízení Evropské komise (např. směrnice Evropského parlamentu a Rady Evropy



2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků). Tato legislativa vytváří výchozí rámec pro úpravu dané oblasti prostřednictvím vnitrostátního, tedy českého práva. Právní předpisy České republiky musí být s legislativou Evropské unie v souladu, v opačném případě by totiž České republice ze strany Evropské unie hrozily sankce.

Na vnitrostátní úrovni jsou základní pravidla regulující oblast humánních léčivých přípravků (včetně reklamy) obsažena v mnoha právních předpisech, zejména v zákoně č. 40/1995 Sb., o regulaci reklamy a o změně a doplnění zákona č. 468/1991 Sb., o provozování rozhlasového a televizního vysílání, v platném znění (dále jen „zákon o regulaci reklamy“), zákoně č. 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění (dále jen „zákon o léčivech“), zákoně č. 513/1991 Sb., obchodní zákoník, v platném znění, a zákoně č. 364/1992 Sb., o ochraně spotřebitele, v platném znění. Dále se však mohou uplatnit i jiné právní předpisy, např. zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů, v platném znění, zákon č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, v platném znění, nebo zákon č. 40/2009 Sb., trestní zákoník, v platném znění. Své místo však mají i jiné závazné normy, např. oborová a pracovněprávní nařízení (např. příkaz ministra zdravotnictví č. 11/2011), etické normy či kodexy průmyslových asociací (např. Etický kodex AIFP, Etický kodex ČAFF) nebo též stavovská pravidla a předpisy (stavovské předpisy České lékařské komory). Morálku a svědomí jednotlivých osob působících v oblasti humánních léčivých přípravků však rovněž nelze opomíjet.

## ORGÁNY DOHLEDU

Dozorovým orgánem v oblasti reklamy humánních léčivých přípravků je Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). V případě reklamy na humánní léčivé přípravky šířené v rozhlasovém a televizním vysílání a v audiovizuálních službách na vyžádání je však dozorovým orgánem Rada pro rozhlasové a televizní vysílání. Dojde-li nicméně v souvislosti s reklamou na humánní léčivé přípravky k jednání, které lze postihnout podle trestního zákoníku (např. jednání se o trestný čin podplácení či přijetí úplatku), je příslušným orgánem k řešení zejména Policie České republiky. Nelze však přehlédnout ani samoregulaci farmaceutických společností (např. výše zmíněná AIFP) a příslušných profesních komor. Tato samoregulace je nezbytná pro úspěšnou spolupráci zdravotnických od-

borníků a farmaceutického průmyslu – je flexibilnější a účinnější než právní regulace a dokáže citlivěji respektovat specifické potřeby farmaceutického odvětví.

## ASOCIACE INOVATIVNÍHO FARMACEUTICKÉHO PRŮMYSLU

Asociace inovativního farmaceutického průmyslu sdružuje farmaceutické společnosti s vlastním výzkumem a vývojem inovativních léčiv. Své členské společnosti zavazuje k dodržování Etického kodexu. Vznikla v roce 1993 pod názvem Mezinárodní asociace farmaceutických společností (MAFS). AIFP je členem Evropské federace farmaceutických společností a asociací (EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) a Mezinárodní federace farmaceutického průmyslu a asociací (IFPMA – International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations). V roce 2011 sdružuje 30 členských společností.

Jak již bylo naznačeno výše, své členské společnosti AIFP zavazuje k dodržování Etického kodexu, který byl vytvořen podle mezinárodních vzorů asociace EFPIA, která sdružuje farmaceutické společnosti s vlastním výzkumem a vývojem inovativních léčiv na evropské úrovni. Na dodržování Etického kodexu dohlíží Etická komise, která se schází jedenkrát měsíčně. Etická komise poskytuje členům AIFP vyjádření ke konkrétním situacím, řeší případné spory a ukládá sankce za porušení Etického kodexu.

V rámci kultivace farmaceutického průmyslu AIFP usiluje o rozšíření principů Etického kodexu též mimo AIFP a o zlepšení dodržování obecných etických principů. Snaží se o koordinaci etických standardů se zástupci lékařské odborné veřejnosti, regulátorů, ale i dalších článků veřejné správy.

## DARY ZDRAVOTNICKÝM ODBORNÍKŮM

Dle příslušných ustanovení zákona o regulaci reklamy se v souvislosti s reklamou na humánní léčivé přípravky zaměřenou na odborníky (tedy zdravotnické odborníky, viz dále) zakazuje jim nabízet, slibovat nebo poskytovat dary nebo jiný prospěch, ledaže jsou nepatrné hodnoty a mají vztah k jimí vykonávané odborné činnosti. Odborníkům se naopak zároveň zakazuje v souvislosti s reklamou humánních léčivých přípravků vyžadovat a/nebo přijímat výhody zakázané zákonem o regulaci re-

klamy nebo ty, jejichž poskytování je se zákonem o regulaci reklamy v rozporu. Za odborníky zákon o regulaci reklamy považuje osoby oprávněné humánní léčivé přípravky předepisovat nebo vydávat.

Na základě výkladových pravidel SÚKL činí „nepatrná hodnota“ 1500 Kč, a to s ohledem na všechny dary poskytnuté konkrétnímu odborníkovi v jednom kalendářním roce. Etický kodex AIFP toto pravidlo dále specifikuje s tím, že maximální hodnota jednoho daru poskytnutého zdravotnickému odborníkovi s výjimkou odborné literatury by neměla přesáhnout 200 Kč. Odborná literatura poskytnutá v průběhu jednoho kalendářního roku zdravotnickému odborníkovi by měla mít hodnotu maximálně 1500 Kč.

Darem nebo jiným prospěchem nemusí být pouze hmotná věc, nýbrž i jakýkoliv jiný prospěch či jeho pouhý příslib, ať se jedná o hotovost a ekvivalenty hotovosti (např. v podobě stravenek či šeků), věcné dary, usnadnění přístupu ke vzdělání (např. atestaci, postgraduálnímu vzdělávání), půjčky a výpůjčky, nepřiměřené pohoštění, nepřiměřenou odměnu za poskytnuté služby nebo nadměrné poskytování bezplatných vzorků humánních léčivých přípravků.

Ve vztahu k lékařům (resp. členům ČLK) je přijímání darů regulováno též stavovskými předpisy ČLK. Dle § 2 odst. 13 a 14 stavovského předpisu ČLK č. 10 platí, že lékař nesmí sám nebo po dohodě s jinými ordinovat neúčelné léčebné, diagnostické a jiné úkony ze zjištěných motivů. Pokud lékař doporučuje ve své léčebné praxi léky, léčebné prostředky a zdravotní pomůcky, nesmí se řídit komerčními hledisky, ale výhradně svým svědomím a prospěchem pacienta. Dle § 1a Disciplinárního řádu ČLK č. 4 je každý člen ČLK povinen dodržovat etické zásady stanovené Etickým kodexem ČLK, zejména je povinen neřídit se při doporučování léků, léčebných prostředků a zdravotních pomůcek ve své léčebné praxi komerčními hledisky, ale řídit se výhradně svým svědomím a zdravotním stavem pacienta.

Odborníkům jako osobám oprávněným humánní léčivé přípravky předepisovat a vydávat, kteří se dopustí porušení zákona o reklamě, může být SÚKL uložena peněžitá pokuta až do výše 100 000 Kč. ČLK pak může svým členům uložit peněžitou pokutu od 3000 Kč do 30 000 Kč. Při splnění podmínek stanovených trestním zákoníkem hrozí lékaři, který přijme jakékoli plnění k ovlivnění předepisování léků a zdravotnických prostředků, též trestní stíhání pro trestný čin přijímání úplatku a následné uložení trestu odnětí svobody





až na 12 let. V případě odborníků – zaměstnanců zdravotnických zařízení není vyloučen ani pracovněprávní postih, který může skončit i rozvázáním pracovního poměru výpovědí nebo okamžitým zrušením pracovního poměru.

Farmaceutické společnosti, která svým jednáním poruší zákon o regulaci reklamy, může SÚKL uložit peněžitou pokutu do výše 2 000 000 Kč. Farmaceutická společnost porušující právní předpisy regulující reklamu na humánní léčivé přípravky se však vystavuje i riziku soudního postihu na základě žalob konkurence pro nekalou soutěž. Není též vyloučeno, aby jednotliví zástupci farmaceutické společnosti byli trestně stíháni pro trestný čin podplácení. Je-li příslušná farmaceutická společnost členem AIFP, může jí Etická komise uložit peněžitou pokutu do výše 1 000 000 Kč za opakované závažné porušení. V neposlední řadě přichází na základě nového zákona o odpovědnosti právních osob v úvahu i trestní odpovědnost farmaceutické společnosti za trestný čin podplácení.

## SPONZOROVÁNÍ

Dle současného znění zákona o regulaci reklamy platí, že při účasti na setkání konaném za vědeckým nebo odborným účelem je dovoleno uhradit odborníkovi, a tento je tedy oprávněn přijmout, nezbytné náklady související s jeho účastí na takovém setkání – např. účastnický poplatek, cestovné a ubytování. Uhradit lze i náklady na pohoštění. Podmínkou však je, aby bylo omezeno na hlavní účel vědeckého kongresu a bylo přiměřené, tzn. bylo poskytnuto v rámci vymezeného místa a času daného setkání a v nezbytně nutném rozsahu. Poskytnuté pohoštění nesmí zastítn hlavní účel setkání konaného za vědeckým nebo odborným účelem ani výměnu nekomerčních nereklamních odborných informací. Stejná pravidla přiměřenosti platí i pro ubytování. Naopak je zakázáno hradit odborníkovi jakékoliv náklady na sportovní, kulturní či jiné společenské akce, hradit jakékoliv náklady rodinným příslušníkům odborníka apod.

Dle Etického kodexu AIFP platí, že sponzorství musí být poskytováno v přiměřené výši a musí být omezeno výlučně na hlavní účel setkání konaného za vědeckým nebo odborným účelem. Hradit lze cestovní náklady, ubytování, stravu a registrační poplatek. Příslušné setkání musí mít přímou souvislost s polem působnosti odborníka. Sponzorství nemůže být rozšířeno na rodinu či spolucestující odborníka a nesmí být spojováno s předepisováním léčivých přípravků nebo jejich

prodaným množstvím. Odborník může do místa konání příslušného setkání dorazit nejdříve 24 hodin před a musí odjet nejpozději do 24 hodin po konání takového setkání. Pokud se účastník rozhodne přijet dříve nebo zůstat déle, veškeré náklady na dobu prodloužení si hradí sám. Každé sponzorství je nutno nahlásit do databáze AIFP.

Sankce za porušení právních norem jsou pro zdravotnické odborníky i farmaceutické společnosti stejné jako u neoprávněného poskytování darů odborníkům.

Ačkoli zákon o regulaci reklamy výslovně dovoluje sponzorování setkání odborníků za reklamním účelem, dle Etického kodexu AIFP není sponzorování těchto setkání dovoleno.

## POSKYTOVÁNÍ KONZULTAČNÍCH SLUŽEB ODBORNÍKY

Spolupráce mezi farmaceutickými společnostmi a odborníky není právními předpisy zvlášť upravena. Vztahují se na ni tedy pravidla, která platí pro reklamu obecně. Navíc může na straně odborníka – konzultanta vzniknout povinnost získat souhlas s poskytováním konzultačních služeb ze strany zaměstnavatele odborníka či povinnost jiného oznámení. Určitá pravidla stanoví též Etický kodex AIFP.

Potřeba konzultačních služeb musí být odůvodněná a tyto služby musí mít pro farmaceutickou společnost skutečnou, nikoliv pouze fiktivní hodnotu. Je nutné, aby odborníci – konzultanti měli potřebnou kvalifikaci k poskytování příslušných konzultačních služeb. Výběr konzultantů se nesmí odvíjet od nákupu výrobků či doporučení výrobků příslušné farmaceutické společnosti, možných budoucích zakázek apod. a jakákoliv spolupráce nesmí být nikdy odměnou či pobídkou k předepisování léčivých přípravků. Odměna za služby poskytované odborníkem – konzultantem musí představovat přiměřenou tržní hodnotu. Zálohové platby či úhrada za práci odborníka – konzultanta, kterou běžně odborník vykonává v rámci svého zaměstnaneckého, popř. obdobného vztahu, nejsou přípustné. Poskytování konzultačních služeb, produktů a jakýchkoliv plateb je možné pouze na základě písemné dohody.

Je-li farmaceutická společnost členem AIFP, pak by dle Etického kodexu měla zavázat odborníka – konzultanta, aby vždy prohlásil, že je konzultantem příslušné farmaceutické společnosti, pokud hovoří nebo píše o tématu, které je předmětem spolupráce s farmaceutickou společností (tzv. disclaimer). AIFP pro své členské far-

maceutické společnosti vydala následující vzor: „Prohlašuji, že za období posledních 12/24 měsíců jsem poskytl/a odborné služby (jako konzultant, oponent, zkoušející) následujícím společnostem:..., ohledně těchto témat:...“

## NEINTERVENČNÍ STUDIE

Provádění neintervenčních studií je upraveno zákonem o léčivech. Neintervenční studie zahrnují studie fáze IV., observační studie, epidemiologické studie a studie bezpečnosti a/nebo snášenlivosti léčivých přípravků. Při neintervenční studii je léčivý přípravek pacientovi podáván v rámci běžné léčby a v souladu s rozhodnutím o registraci (SPC), přičemž jako základní pravidlo platí, že se musí jednat o léčivý přípravek uvedený na trh v České republice. Pacient nesmí podstoupit žádné diagnostické či terapeutické výkony, které by byly motivovány pouze jeho zařazením do studie.

SÚKL provádí monitoring těchto studií a vede jejich registr. Držitel rozhodnutí o registraci je povinen nahlásit SÚKL zahájení studie a je povinen informovat SÚKL o jejím ukončení. Ukončení studie se hlásí až po skutečném ukončení studie, nelze tedy hlásit pouze plánované ukončení. Dle současného výkladu uplatňovaného SÚKL nesmí být účelem neintervenční po registrační studie podpora předepisování, dodávání, prodeje, výdeje nebo spotřeby humánních léčivých přípravků. Obecně dále platí, že odměna lékaři či zdravotnickému zařízení nesmí být motivující pro zařazení pacientů do studie.

Etický kodex AIFP tyto zásady dále rozvádí. Dle Etického kodexu AIFP musí být cílem neintervenční studie získání reálného klinického hodnocení zkoušeného léčivého přípravku. Shromážděné informace musí obsahovat klinické údaje, údaje o bezpečnosti anebo údaje týkající se kvality života pro dostatečný popis klinických zkušeností se zkoušeným léčivým přípravkem. V Etickém kodexu je dále výslovně stanoveno, že neintervenční studie nesmí vytvářet podnět pro doporučení, předepisování, nákup, dodávku, prodej nebo podání určitého léčivého přípravku. Odměna musí být přiměřená odvedené práci odborníka – zkoušejícího.

Každou neintervenční studii je nutné provádět v souladu s písemným protokolem studie, který schválné lékařské oddělení farmaceutické společnosti a toto oddělení musí dohlížet na provádění neintervenční studie. Výsledky neintervenční studie musí být analyzovány farmaceutickou společností nebo jejím jménem a souhrny



musí být k dispozici během přiměřeného časového období lékařskému oddělení farmaceutické společnosti, které je povinno udržovat záznamy takovýchto zpráv po přiměřenou dobu. Farmaceutická společnost musí odeslat souhrnnou zprávu všem odborníkům, kteří se účastnili neintervenci studie, a musí na vyžádání poskytnout souhrnnou zprávu SÚKL a/nebo výborům, které jsou zodpovědné za dohled nebo aplikaci příslušných kodexů.

Pokud neintervenci studie poskytne výsledky, které jsou důležité pro hodnocení přínosu a rizika léčby, musí být souhrnná zpráva okamžitě odeslána SÚKL.

Obchodní zástupci se mohou účastnit pouze administrativní části neintervenci studie (tj. distribuovat obálky s tiskopisy apod.) a tato účast musí být pod dohledem lékařského oddělení farmaceutické společnosti, které také zajistí odpovídající proškolení obchodních zástupců. Takováto účast nesmí být spojena s propagací žádného humánního léčivého přípravku.

Každá neintervenci studie musí být před zahájením oznámena výkonnému řediteli AIFP. Spolu s tímto oznámením je farmaceutická společnost povinna předložit též protokol neintervenci studie a formuláře pro záznam hodnocení včetně písemné smlouvy se zdravotnickým odborníkem. Tyto dokumenty se ukládají v databázi neintervenci studií AIFP. Etická ko-

mise AIFP namátkově prověřuje až 20 % předložených neintervenci studií, zda splňují kritéria popsána v Etickém kodexu s tím, že pokud dojde k jeho porušení, je Etická komise oprávněna farmaceutickou společnost penalizovat v souladu s procedurou o vyřizování stížností.

## POSTIHY ZA PORUŠENÍ V PRAXI

V nedávné době nabylo právní moci rozhodnutí SÚKL ukládající společnosti Actavis (která není členem AIFP) pokutu 750 000 Kč za porušení pravidel pro poskytování darů odborníkům stanovených zákonem o regulaci reklamy. Porušení bylo spatřováno v tom, že společnost Actavis pod záminkou sponzorování účasti lékařů na vědeckém kongresu uhradila několika lékařům desetidenní pobyt v Egyptě, a sice jako kompenzaci za předepisování svých humánních léčivých přípravků.

V květnu tohoto roku Krajský soud v Brně v odvolacím řízení snížil brněnské lékařce trest za spáchání trestného činu přijetí úplatku, a sice na trest odnětí svobody v délce trvání 1 roku s podmíněným odkladem jeho výkonu na 3 roky<sup>2</sup>. Lékařka byla usvědčena z toho, že za úplatky poskytované farmaceutickou společností Novartis předepisovala humánní léčivý přípravek této společnosti, za což jí spo-

lečnost měsíčně platila cca 10 000 Kč. Pokutu ve výši 50 000 Kč uloženou soudem prvního stupně ponechal odvolací soud beze změny.

Z nedávné doby lze konečně připomenout i případ farmaceutické společnosti Valeant, která lékařům platila provizi za předepisování svých léčivých přípravků, čímž porušila pravidla pro poskytování darů odborníkům stanovená zákonem o regulaci reklamy. V rámci této kauzy byl však dosud postižen pouze bývalý obchodní zástupce společnosti Valeant, a sice za spáchání trestného činu podplácení. Příslušný soud uložil obchodnímu zástupci trest odnětí svobody na 3 měsíce s podmíněným odkladem jeho výkonu na 1 rok. SÚKL se společností Valeant zahájil správní řízení pro porušení zákona o regulaci reklamy. Rozhodnutí v této věci však dosud nebylo vydáno.

Autor je předsedou Etické komise AIFP.

1. Česká asociace farmaceutických firem (ČAFF) sjednocuje farmaceutické společnosti působící na českém trhu, které se zabývají výzkumem, vývojem, výrobou, obchodem, propagací, marketingem v oblasti humánních léčivých přípravků a dále informatikou v oblasti farmaceutického průmyslu a užitím léčivých přípravků.

2. Brněnský Městský soud lékařce původně uložil trest odnětí svobody na 2 roky s podmíněným odkladem jeho výkonu na 4 roky a pokutu ve výši 50 000 Kč.

**Mgr. Patrik Kastner**

Baker & McKenzie, v. o. s., advokátní kancelář, předseda Etické komise AIFP

e-mail: patrik.kastner@bakermckenzie.com

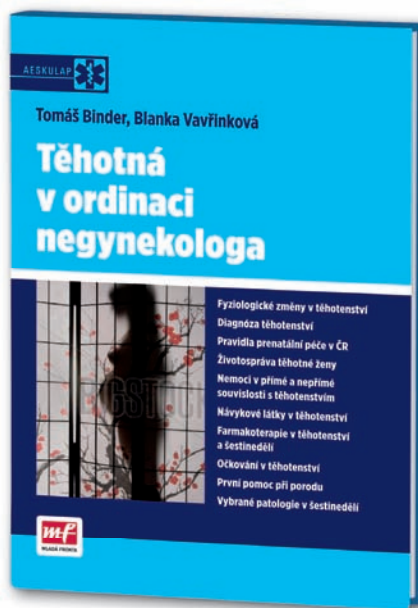
# Předplatte si ČESKOU DERMATOVENEROLOGII

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

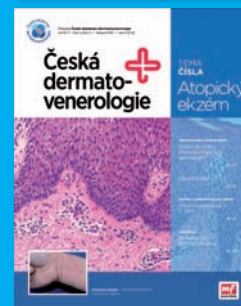
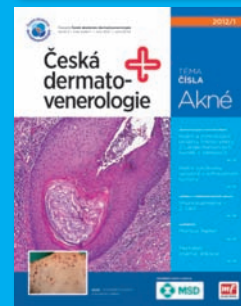
## Předplatné na rok + dárek

knih **Těhotná v ordinaci negynekologa**

Prenatální péče v České republice je sice vyhrazena převážně ambulantním gynekologům, těhotná žena se však často obrací na praktické lékaře nebo odborníky jiných oborů v situacích, kdy se domnívá, že její potíže s těhotenstvím nesouvisí, nebo o svém těhotenství neví.



Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 13. 9. 2012.  
Předplatné na rok pouze za **399 Kč**



**Předplatte  
si bezpečně e-mailem**

na e-mailovou schránku

**predplatne.mf@cpost.cz**, uveďte své **jméno** a **doručovací adresu**.

Do předmětu napište kód **MF CDV 0212**. Předplatit si můžete také **on-line** na našich stránkách **www.mf.cz**



**Volejte zdarma  
800 300 302**

Jednoduše zavolejte své osobní údaje a informaci o požadovaném předplatném a periodiku. Uveďte kód **MF CDV 0212**.



**Pošlete SMS  
na číslo 900 09 06**

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

Tato akce je určena pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. Dárky jsou rozesílány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a.s. nesdělí, že trvá na jeho ukončení. Svoji objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svoji objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jim 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., a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Bere na vědomí, že má práva dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb. tj. zejména, že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. Podrobné informace a všeobecné dodací podmínky naleznete na [www.mf.cz](http://www.mf.cz).

# Od prostituce k dermatovenerologii na pražské lékařské fakultě

Kružicová Z.

S rozšířením syfilis do Evropy a vypuknutím epidemie této nemoci v 15. století se začínají do popředí dostávat venerologické aspekty a léčba syfilidy. Kožní nemoci se i přes svou zevní manifestaci dlouho řadily do vnitřního lékařství a venerologie se vyvíjela spíše v oblasti chirurgie, a až do konce 18. století byla považována spíše za řemeslo než za lékařskou vědu. Až 19. století přineslo spojení dermatologie a venerologie do společného lékařského oboru, který dostal pevný klinický základ s formováním prvních učebnic, přednášek a atlasů.

Počátky specializované ústavní péče v Praze o pacienty postižené kožními a pohlavními nemocemi souvisí se zakládáním zdravotních ústavů a zdravotnických reform dle nařízení Josefa II. Pražská všeobecná nemocnice byla otevřena na přelomu let 1790/1791 (Obr. 1). Dne 11. listopadu 1790 vydal nejvyšší zemský úřad, České gubernium, česko-německou zprávu pro veřejnost o „dokonaném všeobecném domě nemocných a rozumu zbavených“, v níž nalezneme i zvláštní pasáž věnovanou „nakaženým neuhem chlípností“.<sup>(1)</sup> V nemocnici jim byly vyhrazeny zvláštní prostory a veneričtí pacienti nemuseli, na rozdíl od pacientů ostatních, udávat své jméno. Část z nich byla léčena na chirurgickém oddělení a část na speciálním oddělení pro nemocné prostitutky. Toto mělo dopomoci k tomu, aby se k léčení do nemocnice s pohlavní nemocí dostavili i pacienti, kteří se obávali rizika sociálního stigma, především je to však mělo motivovat k tomu, aby se – než aby umírali bez lékařské pomoci – dostavili k odbornému léčení. Není známo, kolik z tehdejších 300 lůžek všeobecné nemocnice bylo vyhrazeno na léčbu venerických pacientů, ale lze předpokládat, že množství pacientů převyšovalo předpoklady vedení nemocnice na počet lůžek.

Situace si vyžádala, aby byl zvýšen počet lůžek určených k léčbě venerických one-

mocnění, a to zejména k léčbě významného zdroje pohlavně přenosných onemocnění – „kněžek Venušinych“, prostitutek. Proto nemocnice v roce 1802 pronajala v bezprostřední blízkosti hlavní budovy na tehdejší Dobyčím trhu (dnes Karlově náměstí) domek pro léčbu pohlavně nemocných prostitutek.<sup>(2)</sup> To ovšem budilo velkou nevoli sousedních obyvatel, a proto bylo vedení nemocnice nuceno tuto situaci řešit a hledalo jiný objekt mimo městskou zástavbu. Nakonec volba padla na nedaleký objekt chorobince na Karlově, kam byly neklidné pacientky v roce 1809 přemístěny. Tato „venerická léčebna“ měla čtyři vyhrazené místnosti a kapacitu 52 lůžek.<sup>(3)</sup> Lékařský dohled v nich vykonával primář – ranlékař ze všeobecné nemocnice, o nemocné pečoval ranlékař a dva praktikanti. Nemocné prostitutky se často nechtěly podrobit léčbě a z důvodů častých útěků byly drženy za zamčenými dveřmi strážnými policisty.<sup>(4)</sup>



Obr. 1 Situační plán všeobecné nemocnice z roku 1897 z Národního archivu

Mužští pacienti a ženy, nikoliv však prostitutky, nakažení pohlavně přenosnými nemocemi, byli nadále umístěni a léčeni v průčelním josefínském traktu všeobecné nemocnice. Předtím byly hygienické poměry veneriků špatné, byli umístováni na interních odděleních, kde je pokládali za balast a za provinilce. Situace proto vyžadovala zřízení samostatného oddělení pro veneriky, a to z důvodu částečné izolace pacientů, ale především z důvodů medicínských i sociálních. Na tomto oddělení byly současně léčeny i chronické kožní dermatózy.<sup>(5)</sup>

Dne 16. října 1834 vyšlo guberniální nařízení, že až do rozšíření nemocnice mohou být bez předchozího souhlasu ředitelství přijati z venkova jen pacienti s venerickými nemocemi, postižení či s podezřením na vzteklinu nebo ti s potřebou chirurgického zákroku.<sup>(6)</sup>

V rámci rozšíření v roce 1840 získalo venerické oddělení celkem 15 místností v prvním a druhém patře tohoto křídla, což umožnilo sem přestěhovat i detašované pracoviště na Karlově.<sup>(7)</sup> Primářem tohoto prvního velkého specializovaného oddělení ve všeobecné nemocnici v Praze byl v roce 1840 jmenován Alois Kraus (18. 2. 1793–3. 1. 1847), zakladatel dermatovenerologie na pražské lékařské fakultě.

## ALOIS KRAUS (1793–1847)

Alois Kraus se narodil 18. 2. 1793 v Příbrami v rodině lékaře – okresního fyzika pro okres Beroun (v době jeho studií již nežil) – a zemřel 3. 1. 1847 v Praze. Kraus studoval medicínu na pražské lékařské fakultě velmi úspěšně, ačkoliv jeho hmotná situace byla svízelná, a proto si nemohl dovolit zaplatit nemalé poplatky spojené s vydáním disertační práce. V posledním roce studií (1814) nastoupil do všeobecné nemocnice jako praktikant, čímž získal bezplatné ubytování v areálu nemocnice. Aby mohl zastávat



místo pracovníka s ukončeným odborným vzděláním, rozhodl se získat alespoň titul magistra chirurgie, kterého bylo možno dosáhnout po 2–3letém studiu na lékařské fakultě. Tento titul získal v roce 1815. Na doktora medicíny (Dr. Med.) promoval až jako vážený krajský ranlékař berounského kraje v roce 1829 a jeho dizertační práce měla název *De viribus electricitatis communis ejusque indicationibus medicis*.

Profesní dráhu zahájil ve všeobecné nemocnici, kde začínal jako praktikant. Od roku 1818 se s ním zde setkáváme jako se sekundárním ranlékařem na chirurgickém oddělení, vedeném známým profesorem chirurgie Ignácem Fritzem. V roce 1821 z nemocnice odešel, protože byl jmenován krajským ranlékařem berounského kraje. Tuto funkci zastával až do roku 1833. Poté přešel do služeb města Prahy – v letech 1834–1835 byl okresním lékařem Nového Města, v letech 1836–1840 zastával tuto funkci ve Starém Městě. Od roku 1840 působil jako domácí lékař v ústavu šlechticů na Starém Městě, dále byl lékařem soukromého sboru ostrostřelců. V roce 1840 se pak vrátil do míst, kde zahájil svoji profesní dráhu, do všeobecné nemocnice, aby se zde ujal a stal se primářem nově vytvořeného velkého oddělení pro syfilitická onemocnění a chronické kožní vyrážky.<sup>(8)</sup>

Kraus využil možnosti, které tehdy začaly poskytovat fakulty odborně progresivně orientovaným pracovníkům, kteří se chtěli věnovat novým lékařským oborům. Ti mohli požádat o svolení konat na fakultě mimořádné přednášky většinou spojené s demonstracemi na některém z nemocničních oddělení, čímž se tato oddělení de facto stávala klinikami. Ti pracovníci, kterým tyto přednášky byly povoleny i nejvyššími vídeňskými úřady, směli používat tehdy nový titul **soukromý docent**. Kraus o povolení konat **mimořádné přednášky o speciální patologii a terapii příjice a chronických kožních vyrážkách**, spojené s klinickými demonstracemi, požádal v první polovině roku 1841.<sup>(9)</sup> Svoji žádost podložil tím, že v rámci přednášek z praktické medicíny není dost času věnovat se tomuto novému, speciálnímu oboru, jehož znalost je důležitá zejména pro mladé lékaře a zároveň vhodná pro již absolvované lékaře a ranlékaře. Tím by se podstatným způsobem zlepšila i péče o pacienty na tomto oddělení. Krausovu žádost o povolení konat mimořádné přednášky vřele doporučili i tehdejší protomedik pro Čechy Ignác Nádherný, který ve všeobecnosti podporoval rozvoj nových specializací a další progresivní vývoj pražské lékařské fakulty. Nádherný jen zdůrazňoval, aby byli k demonstracím využíváni pouze ne-

platící pacienti při důsledném zachování jejich anonymity.

Vídeňská dvorská studijní komise Krausově žádosti podpořené Ignácem Nádherným vyhověla a panovník připojil svůj souhlas 30. 10. 1841, čímž Kraus získal titul prvního **docenta syfidologie a kožních nemocí** na pražské lékařské fakultě. Zde se údaje o datu získání docentury liší, například Philipp Joseph Pick udává, že se primář Kraus habilitoval v roce 1843 a stal se privátním docentem pro patologii a terapii syfilis a impetiginózních nemocí<sup>(10)</sup> a jako další údaj ustanovení Krause mimořádným docentem je uveden rok 1844/45. Vzhledem k předchozímu úzu o možnosti používat titul docenta po schválení mimořádných přednášek nejvyššími orgány se přikláním k udělení docentury v roce 1841 z důvodu schválení Krausových mimořádných přednášek vídeňskou studijní komisí.

Kraus svoje mimořádné přednášky zahájil na počátku letního semestru v roce 1842, konaly se třikrát týdně po jedné hodině. Přednášky s názvem **Pathologie und Therapie der syphilitischen und impetiginösen Krankheiten**<sup>(11)</sup> považoval za vhodné zejména pro hotové lékaře a ranlékaře a zaručoval, že k pacientům bude vždy pouštěn pouze únosný počet posluchačů. Poplatek 15 zlatých za kurs hodlal vybírat pouze od zámožných posluchačů. Svoji způsobilost k přednáškám dokládal trochu nadneseným číslem třicetileté praxe v oboru, z toho šest let nemocniční praxe ve funkci sekundáře a zastupujícího primáře a více než rok jako primář nově vytvořeného oddělení ve všeobecné nemocnici. V té době bylo možné používat jen schválené učebnice, proto Kraus uvedl, podle jakých autorů bude přednášet. Nutno říci, že nezvolil špatně – Angličan Thomas Bateman patřil tehdy k nejuznávanějším odborníkům a jeho základní dílo (**A practical Synopsis of cutaneous Diseases according to the arrangement of dr. Willan**, vydáno v roce 1813), bylo opakovaně vydáváno a překládáno do němčiny, francouzštiny a italštiny. Vedle Batemana uvedl práci pruského vojenského lékaře Hermanna Fridricha Bonordena, vydanou v roce 1834. Ředitelství nemocnice a rektorát s přednáškami souhlasily a rektorát doporučoval, aby k demonstracím chodilo vždy asi 20 posluchačů a na demonstrace měly navazovat přednášky. Studenti, vyjma stipendistů a studentů osvobozených od placení školného, měli platit honorář po 15 zlatých.<sup>(12)</sup> Tyto přednášky vyhlášoval až do své smrti. Údaje o počtu posluchačů, kteří si přednášky zapsali, se ale zachovaly pouze pro rok 1846, ve kterém si je zapsalo 15 posluchačů lékařské fakulty, 10 již

graduovaných lékařů, čtyři aprobovaní ranlékaři a jeden absolvovaný ranlékař. Devět z posluchačů přednášek působilo přímo ve všeobecné fakultní nemocnici a ostatní byli lékaři v Praze. V rámci povinných přednášek se posluchači lékařské fakulty o dermatovenerologických chorobách nedozvěděli. Pro srovnání je nutné uvést, že v tomtéž roce mohli posluchači a absolventi fakulty navštěvovat ještě pět mimořádných přednášek, z nichž nejvíc lákala patologická anatomie (48 posluchačů) a zubní lékařství (33 posluchačů). Hned potom následoval se svými přednáškami Kraus; zbývající přednášky měly méně posluchačů (ušní lékařství 13, dětské 11 a ženské 5 posluchačů). Zprávy uvádí, že se na Krausově oddělení ročně vystříдалo až 1100 nemocných, přičemž kapacita oddělení byla 100 až 150 nemocných, a z nich se k demonstrování využilo 153 nejzajímavějších pacientů. Posluchači měli možnost se seznámit s nejlepšími léčebnými metodami při jejich praktickém používání.

Před začátkem školního roku 1846/47 se Kraus opět obrátil na příslušné úřady se žádostí o přiznání titulu **mimořádného profesora** a úpravu náplně svých přednášek, protože chtěl pokračovat v přednáškách pouze o syfilitických nemocech s vynecháním nemocí kožních. Svou žádost odůvodňuje tím, že se chronickým kožním vyrážkám z časových důvodů – primariátu nového, velkého oddělení všeobecné nemocnice a rozsahu oboru – nemůže plně věnovat. I tuto Krausovu žádost do Vídně opět I. Nádherný podpořil a zároveň navrhl, aby mimořádné přednášky o chronických kožních chorobách byly svěřeny Josefu Čejkovi. Kladného vyřízení, které bylo vydáno **29. 12. 1846** ve Vídni, se však již Alois Kraus nedočkal, protože zemřel jeden den předtím, než bylo toto vyřízení doručeno do Prahy.

I přesto, že Kraus po sobě nezanechal větší množství publikací, mu nelze upřít jeho nesporné zásluhy o prosazení nového oboru na pražské lékařské fakultě, který byl do té doby z velké části opomíjen. Kraus byl mezi prvními, kdo pochopil nutnost rozvoje a význam tohoto mladého oboru. Prahu předstihla v rozvoji oboru dermatovenerologie pouze univerzita v Berlíně, kde byly první přednášky ohlášeny v roce 1821 a Mnichov s přednáškami ohlášeny v roce 1831. Fakulta ve Vídni následovala až po pražské fakultě, a to díky soukromým kursům brněnského rodáka **Ferdinanda Hebry**, který zde konal přednášky také od roku 1842, ale povolení k veřejným přednáškám a **docentský titul** získal až v roce **1844** (o tři roky později než Kraus) a titul mimořádného profesora v oboru dermato-



logie až v roce 1849 (Krausova žádost byla kladně vyřízena koncem roku 1846).<sup>(13)</sup>

Kraus si vývoj oboru představoval ve dvou liniích, jako tomu bylo ve Vídni, kde se syfydiologii věnoval Carl Ludwig Sigmund, který stál v čele kliniky pro syfilitiky, a ve druhé linii se rozvíjela dermatologie pod vedením Hebry.

Kraus podle všech dostupných informací patřil ve své době k výborným lékařům-specialistům, jako první zavedl mimořádné přednášky z nově se rozvíjejícího oboru, vedl specializované oddělení pro léčbu pohlavních a kožních nemocí a i on, ač málo publikoval, přispěl k velkému v té době se formující pražské lékařské škole.

### THOMAS BATEMAN: A PRACTICAL SYNOPSIS OF CUTANEOUS DISEASES ACCORDING TO THE ARRANGEMENT OF DR. WILLAN (1813)

Alois Kraus při přednáškách využíval dílo Thomase Batemana, v originále v anglickém jazyce vydáno v roce 1813 v Londýně, do němčiny přeloženo Abrahamem Hanemannem a vydáno v roce 1815 v Halle. Německý překlad má 488 stran a na poslední stránce je 8 barevných obrázků, které zachycují popisované kožní eflorescence jako šupinu, puchýř, pustulu atd. (Obr. 2, 3, 4).

Již název díla upozorňuje na to, že Bateman navrhuje na dělení dermatóz dle Willana. Autor v předmluvě krátce zachycuje dělení dermatóz, jejichž klasifikace v té době nebyla vůbec jednoznačná a jednotná, a upozorňuje i na to, že dr. Willan převzal některé třídy z Plenckova dělení.

Kožní nemoci jsou dle Willana rozděleny do osmi tříd: I. papula, II. squama – šupina, III. exantém, IV. bula, V. pustula, VI. vezikula, VII. tuberkulus (hrbol), VIII. makula.

I. třída – **papula**, což znamená papily kůže červené barvy nebo puchýřky s obsahem tekutiny. Do této třídy patří dle autora tři žánry – **strophulus** (intertinctus, albidus, confertus – které se navzájem liší umístěním projevů a jejich barvou), **lichen** (simplex, pilaris, cicumscriptus, agrius, lividus, tropicus, urticatus) a udává, že název lichen používal již Hippokrates v souvislosti s leprou. Třetím žánrem v této třídě je **prurigo** (mitis, formicans, senilis).

II. třída – **šupina (squama)**, kdy popisuje lamely na povrchové části kůže,

které jsou charakteristické pro **lepru** (vulgaris, alphoides, nigricans), **psoriasis** (syn.: psora, psora leprou) a udává, že příčiny psoriázy jsou „stejně tmavé jako příčiny lepry“. Psoriasis dále dle tvaru a výsevu dělí na psoriasis guttata, diffusa, gyrata, inverteata. Další v této třídě je **pityriasis**, která je typická „fleký se šupinami“, a dělí ji na capitis, rubra, versicolor, a **ichtyosis**, kterou popisuje jako zhrubělou a tvrdou kůži, připomínající šupiny ryby, a dělí ji na simplex a cornea.

III. třída – **exantém**, ve kterém opět vychází z Hippokrata, je charakterizován výsevem mnohých projevů na kůži a obvykle horečkou. Tuto třídu dále dělí na **rubeolu** (vulgaris – která má souvislost s katarem, dále sine catarrho – již dle názvu bez zářetů a poslední nigra – černá). **Scarlatinu** dělí dále na simplex a anginosa, která se mimo jiné projevuje horečkou, maligna – pro vývoj horečky jako při šarlahu. **Urtikarii** dělí na febrilis, evanida, perstans, subcutanea, tuberosa. **Roseolu** rozděluje podle rozdílů ve tvarech a barvě projevů na aestiva, infantilis, variolosa, variolosa, vaccina, miliaria, dále se v této třídě vyskytuje dělení na **purpuru** a **erytém**, jejichž podrobnější dělení zde neuvádím z toho důvodu, že v současné době se žádný z názvů v dermatologii nepoužívá.

IV. třída – **bully**, útvary naplněné tekutinou, kterou opět dělí do tří žánrů **erysipelas**, **pemfigus** a **pompholyx**. U erysipelu již používá synonymum růže, které se zachovalo do dnešní doby, a dále udává název rothlauf – červený běh nebo červená noha, která klinicky charakterizuje onemocnění se zarudnutím končetiny a teplotou. Rozdíl ve třídě pemfigus vidí v tom, že při pemfigu je výsev puchýřů po celém těle a je provázený horečkou a pompholyx je výsev puchýřů bez chorečky.

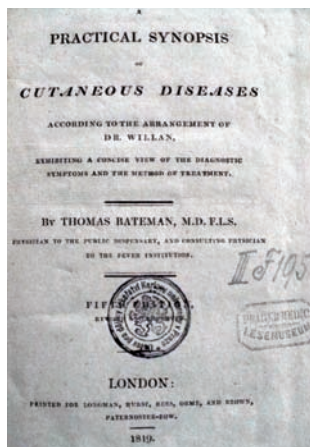
V. třída – **pustuly**, do které řadí **impetigo**, **porrigo** (obdobné jako prurigo, ale se vznikem projevů ve kšticí), **ecthyma**, **variola** a **scabies** (svrab).

VI. třída – **vezikula** (puchýřek), kam dle Batemana patří **varicella** (neštovička), **vaccinia**, **herpes**, **rupia**, **miliaria**, **eczema** a **aphtha**.

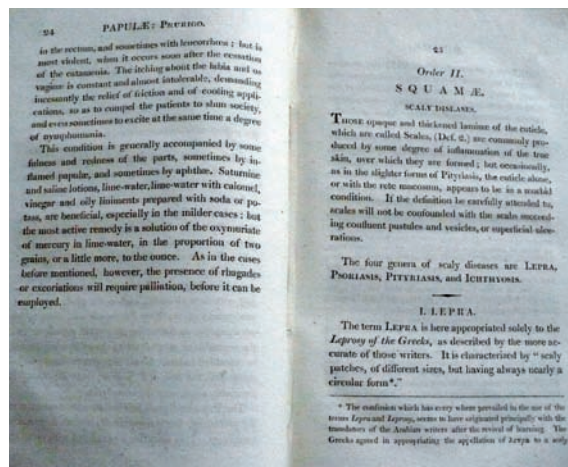
VII. třída – **tubercula** (hrboly), kterou dále dělí na **phymu**, **verruca**, **molluscum**, **viteligo**, **acne**, **syccosis**, **lupus**, **elephantiasis** a **framboesia**.

VIII. třída – **makula**, kterou popisuje jako flek na kůži a řadí tam **ephelides** (pihy u světlých lidí) a **naevus**, které se můžou lišit barvou, velikostí, místem na kožním povrchu.<sup>(14)</sup>

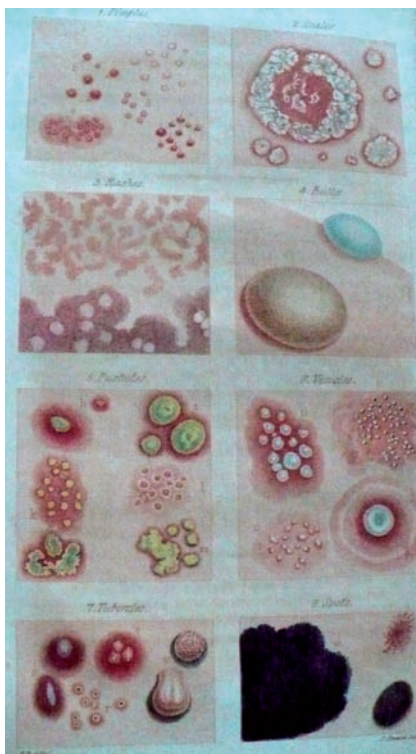
Z pohledu současné dermatologie lze usuzovat – i když se to samozřejmě nedá srovnat se začátkem 18. století, ze kterého toto dílo pochází – že názvy nemocí a dělení do tříd bylo spíše popisné než takové, které



Obr. 2 Titulní strana knihy Thomase Batemana



Obr. 3 Ukázka textu z Batemana



Obr. 4 Barevné ilustrace v knížce

by zachycovalo podstatu kožních onemocnění. Dělení kožních nemocí se v tomto období rychle rozvíjelo, tříd většinou přibývalo a postupně se odhalovaly příčiny vzniku kožních nemocí, a tím pádem se nemoci opět přeskupovaly a klasifikace se dále měnila. Nicméně některé z názvů zůstaly zachovány a užívají se dodnes (lichen simplex, prurigo senilis, psoriasis guttata atd.), i když si dnes pod nimi představíme

pravděpodobně diagnózy jiné. Například ve třídě urtikarií je dnes zcela podstatný alergický původ onemocnění, což tenkrát Bateman vůbec nepozoroval, roseola se dnes spojuje s adjektivem syphilitica, která je charakteristická pro sekundární stadium syfilidy, což rovněž nebylo v tomto díle zmíněno. Bateman řadil do stejné třídy erysipel, pemfigus a pomfolyx, které mají společné pouze to, že jsou klinicky charakterizovány puchýřem, jinak je původ onemocnění zcela odlišný, a tudíž z dnešního pohledu nemohou být řazeny do stejné třídy. Podle klinického popisu Batemana lze usuzovat, že pod termínem pityriasis versicolor (hnědé, hyperpigmentované makuly s jemným šupením) myslel na samé onemocnění, pro jaké je tento název používán dnes, ačkoliv neznal jeho původce. U svrabu popisuje různé klinické formy a svědění, ale zákožku svrabovou jako původce neudává z jednoduchého důvodu – byla identifikována až v roce 1835 a Hebrou později potvrzena jako jediný možný vyvolavatel svrabu.

Obecně lze říct, že Batemanovo a Willanovo dělení dermatóz je založené na důkladné aspekci a podle klinické podoby jsou dermatózy dělené do jednotlivých tříd, aniž by byla známa jejich příčina.

## Literatura

1. **Národní archiv.** Čg Publicum 1748–1835, kart. 1450.
2. **HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P.** *Dějiny všeobecné nemocnice 1790–1952.* Praha, s. 21, 30.
3. **HLAVÁČKOVÁ, L., Alois Kraus a počátky dermatovenerologie na pražské lékařské fakultě.** *Dějiny věd a techniky*, 2001, XXXIV, s. 53–61.
4. **ZÁRUBA, F.** *Všeobecná nemocnice v Praze a historie kožních klinik,* Čs Dermatologie, 1994, 64, s. 162–164.
5. **JIRÁSKOVÁ, M.** *Z úsvitu české dermatologie a syfidiologie,* Čs dermatologie, 2008 83, s. 164–167.
6. **HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P.** *Dějiny všeobecné nemocnice 1790–1952.* Praha, 1990, s. 27.
7. **ZÁRUBA, F.** *Poznámky k historii Československé dermatologie, I. část.* Čs Dermatologie, 1990, 65, s. 116–119.
8. **HLAVÁČKOVÁ, L., SVOBODNÝ, P.** *Biografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1939, díl I. A–K,* Praha 1988.
9. **HLAVÁČKOVÁ, L., ROZSÍVALOVÁ, E.** *Studium a přednášky na lékařské fakultě pražské univerzity v letech 1690–1848.* Praha, 1984, s. 91.
10. **PICK, P.J.** *Dermatologie und Syphilis.* Die deutsche Karl-Ferdinands-Universität in Prag, Praha, 1899, S. 355–360.
11. **HLAVÁČKOVÁ, L., ROZSÍVALOVÁ, E.** *Studium a přednášky na lékařské fakultě pražské univerzity v letech 1690–1848.* Praha, 1984, s. 200.
12. **ROZSÍVALOVÁ, E.** *K historii dermatovenerologie na pražské lékařské fakultě.* Čs. Dermatologie, 1964, 39, s. 355–361.
13. **EULNER, HH.** *Die Entwicklung der medizinischen Spezialfächer an den Universitäten des deutschen Sprachgebiets,* Stuttgart, 1970, S. 501, 597–606.
14. **BATEMAN, T.** *Praktische Darstellung der Hautkrankheiten nach Willan's System.* Halle, 1815, S. 1–488.



# 70<sup>th</sup> Annual Meeting of American Academy of Dermatology, San Diego

## Vojáčková N.

Ve dnech 16.–20. 3. 2012 proběhl jubilejní 70. ročník kongresu Americké akademie dermatologie. Místem konání bylo konvenční centrum v San Diegu ve slunné Kalifornii. Počet registrovaných účastníků byl 9942. Odborný program probíhal od 7. hodiny od rána do 17. hodiny odpoledne a byl rozdělen do řady paralelních sekcí, odborných symposií, kurzů, diskusních fór a plenárních lekcí. Hlavní témata zahrnovala všechna odvětví dermatologie, přednášeli přední odborníci v oboru z celého světa.

Jedním ze stěžejních témat kongresu byla psoriáza a její léčba, především léčba celková – jak standardní, tak biologická. V rámci sekce označené jako hot topics poukázal profesor Lebwohl z New Yorku ve své prezentaci „Biologika a bezpečnost, nejnovější data“ na celou řadu vedlejších reakcí, ke kterým dochází při léčbě biologiky. Mezi nejčastější patří lokální reakce po aplikaci injekce, infekce a malignity. Na podkladě literární rešerše publikovaných článků o vedlejších reakcích biologik vyplynulo zjištění, že infekce jsou častější u léčby kombinované s kortikosteroidy nebo metotrexátem než u monoterapie biologiky.

Profesor Feldman ve své přednášce „Lokální léčba psoriázy“ shrnul, že lokální léčba je vhodná pro většinu pacientů s psoriázou při dodržení základních pravidel: volba lokálního prostředku se řídí lokalizací a charakterem ložisek, cenou, důležitá je volba vhodného nosiče, nejdůležitější pak je zajištění aktivní spolupráce pacienta a dodržení zásad lokální léčby. Doktor Lim z Detroitu se věnoval fototerapii psoriázy, jako vhodnou označil fototerapii nízkopásmovým UVB, lokalizovanou fototerapii excimerovým světlem a PUVA terapii. Protokol pro léčbu nízkopásmovým UVB: začínat 75 % minimální erytérové dávky, frekvence 3krát týdně, prvních 1–40 ozáření nad 41 ozáření zvyšovat

## Fialová J.

vat dle tolerance. Protokol pro excimerové světlo 308 nm: ošetření 2krát týdně 10krát, začínat zpravidla 3krát MED. Protokol pro celkovou PUVA terapii: 2–3krát týdně, Oxsolaren tablety 0,5–0,6 mg/kg váhy, maximálně 70 mg 1 hodinu před ozářením. Lokální PUVA terapie: aplikace 0,1 % roztoku 8-MOP 20–30 minut před ozářením, iniciační dávka 0,25–0,5 J/cm<sup>2</sup>, zvyšovat o 0,25–0,5 J/cm<sup>2</sup>.

Mnoho dalších přednášek bylo věnováno kožním nádorům. Profesor Rabinovitz se věnoval diagnostice a subtypům melanomu v solární a nesolární lokalizaci. Subtypy melanomů rozděluje na 1. melanomy v solární lokalizaci (intenzivní expozice slunečnímu záření): klasické lentigo maligna na obličejích a lentiginózní melanom na trupu (30% c-kit mutace, 15% NRAS); 2. tenké, pomalu rostoucí melanomy (50–60% BRAF mutace), intermitentní expozice slunci, vznik *de novo* nebo vychází z neví; 3. akrolentiginózní a slizniční melanomy (30% c-kit mutace); 4. tlusté, rychle rostoucí melanomy bez souvislosti s expozicí UV záření, doprovázené velkým množstvím neví a BRAF mutace. Profesor Stolz z Mnichova se také věnoval subtypům melanomu: v souvislosti s odlišnostmi v dermatoskopickém obraze a molekulární biologii, lokalizaci a vývojovém stadiu.

V sekci Pediatric hotline mě zaujala přednáška doktora Treata „A-DRESS-ing Pediatric Drug Eruption“, která pojednávala o DRESS syndromu (Drug Reaction with Eozinofilia and Systemic Symptoms), známém také jako DHS (Drug Hypersenzitivita Syndrom). Nejčastěji se vyskytuje po léčbě, jako jsou sulfáty, antikonvulziva, alopurinol, minocyklin, abacavir, nevirapin. Typicky nastupuje po 3–6 týdnech užívání léků a je provázený horečkou, intersticiální pneumonií či nefritidou a pneumonií. Přidat se může i autoimunitní hypotyreoidismus. Kožní projevy nemusí být přítomné vždy. Pokud se vyskytnou,

jsou ve formě morbiliformního exantému či vaskulitidy, lymfadenopatie, otoku obličejů a rukou. Laboratorně je přítomna elevace AST, abnormality krevního obrazu (leukocytóza a/nebo atypická lymfocytóza ve 30–50 % a/nebo eozinofilie v 60–70 %). Při suspekci je třeba provést kromě vyšetření krevního obrazu a biochemického laboratorního testu (jaterní enzymy, kreatinin) i skiagram hrudníku a echokardiografické vyšetření. Doktor Treat popsal výskyt tohoto syndromu u adolescenta léčeného minocyklinem pro akné. Současně zdůraznil nutnost vyvarovat se použití minocyklinu u pacientů s fototypem V a VI pro extrémně vysoké riziko tohoto syndromu. Kvůli vysokému obsahu melaninu v kůži černochů a odlišné enzymatické výbavě totiž dochází k pomalejšímu odbourávání minocyklinu, které může trvat v těchto případech až 17 měsíců. Kromě bouřlivějšího průběhu DRESS je v těchto případech popisován i jeho proloužený průběh. Doktorka Cordoro ze San Francisca hovořila o systémové terapii závažné psoriázy u dětí. Na začátku prezentace zdůraznila, že asociované choroby (metabolický syndrom, Crohnova choroba, artritida) se mohou vyskytnout již v dětském věku, stejně tak rizikové faktory, jako jsou kouření a alkohol. Zdůraznila problematiku stresu doma a ve škole v období adolescence a upozornila na významný provokační faktor, infekci streptokokem skupiny A horních cest dýchacích a perianálně. Volba systémové terapie se řídí závažností psoriázy s přihlédnutím k individuálnímu stavu pacienta, nevyjímaje psychický. Volba fototerapie je úzkopásmové UVB, acitretin doktorka Cordoro nepodává u dívek starších 8 let, u plánované dlouhodobé léčby acitretinem u dětí provádí rentgenové vyšetření dlouhých kostí a páteře před nasazením léčby a během ní. U krátkodobé léčby nebo u dávek nižších než 1 mg/kg se postižení skeletu nevyskytuje. Metotrexát





u dětí podává v dávce 0,2-0,7 mg/kg/týden, ale úvodní dávku pouze 1,25-5 mg. Suplementace foláty stejně jako u dospělých je doporučována. Kombinace s trimetoprimem a sulfametoxazolem či nesteroidními protizánětlivými léky zvyšuje toxicitu metotrexátu. U podávání cyklosporinu je třeba se vyvarovat vakcinace živými či atenuovanými vakcínami. Doktor Eichenfield ze San Diega v tématu atopická dermatitida zmínil oblību vlhkých zábalů (wet wrap) s kortikosteroidy. V případě bakteriální superinfekce nebo jejího rizika (včetně methicilin rezistentním kmenem *Staphylococcus aureus*) doporučuje koupele zkrátit týdně v roztoku bělicího a čistícího prostředku (v USA se používá Clorox, 1 lžíce až polovina skleničky do vany vytvoří cca 6% roztok chlornanu sodného). V sekci Psoriasis v přednášce „What’s new in psoriasis“ věnoval doktor Lebwohl hodně času metotrexátu. Zdůraznil rizikové faktory hepatotoxicity, kam patří anamnéza zvýšené konzumace alkoholu, přetrvávající elevace jaterních enzymů, hepatitida B či C v anamnéze, výskyt dědičného onemocnění jater v rodině, diabetes mellitus, obezita, užívání hepatotoxických léků v anamnéze či expozice hepatotoxickým látkám, hyperlipidémie a vynechání folátové suplementace. U pacientů s těmito událostmi je na místě zvážit nasazení jiné terapie. V případě, že metotrexát je nakonec podáván, doporučuje biopsii jater 2-6 měsíců po nasazení léčby a poté vždy po dosažení kumulativní dávky 1-1,5 g. U pacientů bez rizikových faktorů doporučuje pravidelné laboratorní testování měsíčně v prvním půl roce léčby a poté po 1-2 měsících. Sympozium s názvem „Biologics Promise and Perils“ uváděl doktor Langley z Halifaxu. Zajímavá byla „Imunology: safety“ z pohledu imunolo-

ga, který zmiňoval odlišnosti jednotlivých anti-TNF biologických preparátů v dopadu na imunitní systém. Zaznělo zde mnoho k bezpečnosti biologik, k podávání u pacientů s kardiovaskulárními chorobami, které se vyskytují častěji u pacientů s psoriázou. Při nasazení ustekinumabu bylo zmíněno doporučení podávání kyseliny acetylsalicylové. Byly uvedeny preparáty alefacept, efalizumab a briakinumab, které v terapii selhaly, a naopak látky, které půjdou do klinického zkoušení (inhibitory Janus kinázy, inhibitor fosfodiesterázy 4, inhibitory proteinkinázy C, protilátka interleukinu 17A, 23, protilátka receptoru interleukinu 17).

Zajímavá byla posterová sekce. Postery jsou již tradičně na AAD přijímány pouze v elektronické podobě. Jejich prezentace probíhá v tematickém bloku a je stanovena na pět minut v přesně daný čas. Probíhá za přítomnosti zájemců o dané téma či

dalších přednášejících. Česká republika měla několikanásobné zastoupení v posterové sekci.

Profesor Štork prezentoval práci kolektivu autorů s názvem „Nontuberculous mycobacterial skin infection: Clinicopathologic study of 11 patients“. Primářka Vojáčková v práci s názvem „Intralesional application of meglumin antimoniate: case report“ popsala první aplikaci megluminu v České republice u kožní leishmaniózy. Doktorka Fialová ilustrovala na případu pacientky s hidradenitis suppurativa v axilách jak kosmeticky, tak funkčně vynikající výsledek chirurgického zákroku a doktor Gkalpakios prezentoval poster Dermoscopic features of thin melanoma.

Slunná Kalifornie nás překvapila poměrně nízkými teplotami nejen v klimatizovaném kongresovém centru, ale i venku. To byla snad jediná stinná stránka jinak výborně organizovaného kongresu.

#### AAD, 70 Annual Meeting 2011: aktivní účast českých dermatologů

##### Předsednictví odborných sekcí

- Hercogová J. (DVK 2. LF UK, Praha): Management of the Vitiligo Patient

##### Přednášky

- Hercogová J. (DVK 2. LF UK, Praha): Topical Management of the Vitiligo Patient

##### Postery

- Vojáčková N., Fialová J., Hercogová J. (DVK 2. LF UK, Praha): Intralesional application of meglumin antimoniate - case report
- Fialová J., Vojáčková J., Hercogová J. (DVK 2. LF UK, Praha): Hidradenitis suppurativa
- Štork J., Kojanová J., Cetkovska P., Bodnarova M. (DVK 1. LF UK, Praha): Non-tuberculous mycobacterial skin infection. Clinico-pathological study of 11 patients.
- Gkalpakiotis S., Arenberger P., Seřnova P., Arenbergerova M.: Dermoscopic features of thin melanomas

MUDr. Naděžda Vojáčková, MUDr. Jorga Fialová  
e-mail: nadezda.vojackova@bulovka.cz

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



# XXIV. regionální dermatovenerologický seminář, Brno

## Slonková V.

Mezi akce pořádané Českou akademií dermatovenerologie patřil i **XXIV. brněnský seminář** s programem zajištěným oběma kožními klinikami v Brně.

Akce se konala 15. 3. 2012 v hotelu International. Zájem o něj byl velký, což dokumentovala účast 152 lékařů i sester. Potěšující bylo, že akce vzbudila zájem mediků, který organizátoři velmi vítali. I studenti jsou součástí akademické obce LF Masarykovy univerzity.

Seminář byl zaměřen na **pokroky v diagnostice a léčbě kožních chorob**, program reprezentovalo deset přednášek.

V úvodní přednášce se prim. Faustmannová z DVK FN Brno zaměřila na problematiku subakutního kožního lupusu. Jasným a přehledným způsobem popsala klinický obraz u této jednotky, algoritmy ve vyšetření a diferenciální diagnostice i moderní léčebné postupy.

V další přednášce MUDr. Ďurčanská z I. DVK v Brně prezentovala dva zajímavé případy mycosis fungoides léčené bexarotenenem. Pacient s onkologickou triplícitou – kromě mycosis fungoides přítomný morbus Hodgkin a adenokarcinom prostaty – nemocný je v dlouhodobé remisi při pokračující systémové terapii.

## Vašků V.

V druhém případě, po vyčerpání všech léčebných možností u agresivní formy mycosis fungoides při mezioborové spolupráci s hematologem, došlo k letálnímu vyústění.

Pro všechny přítomné byla jistě zajímavá problematika kožních artefaktů, které prezentovala MUDr. Junasová z FN Brno. Často je opravdu obtížné dobrat se mechanismu, jakým si pacient své sebepoškození navozuje, zvláště když odmítá psychologickou či psychiatrickou intervenci.

Problematika kožní symptomatologie u středních zánětů v přednášce MUDr. Kovačevičové z DVK FN Brno byla pojednána velmi přínosně vyčerpávajícím a přehledným způsobem.

Naše přední odbornice v oblasti kožní alergie doc. Dastychová přednesla příspěvek týkající se možnosti kontaktní senzibilizace z materiálů obuvi s poukazem na některé méně obvyklé alergenů.

V přednášce prof. Vašků byly shrnuty komorbidity zachycené ve velkém souboru nemocných psoriázou na I. DVK. Prof. Vašků zdůraznil nutnost komplexního vyšetření každého pacienta s lupénkou, a tím včasnou diagnostiku všech

komorbidit s následnou možností jejich léčby.

V oblasti psoriázy pokračovala dále MUDr. Benáková s návrhem léčebných doporučení v místní léčbě lupénky a v následující přednášce se MUDr. Ošmerová z DVK FN Brno věnovala kalcipotriol/betametazon dipropionátu v TCF základu pro místní léčbu psoriázy, účelně srovnala výsledky dostupných studií, ze kterých jasně vyplývá účinnost a výhody této terapie.

I přes již dlouhodobou zkušenost s biologickou terapií nás dokáže její efekt znovu a znovu překvapit, což dokumentovala ve své přednášce Dr. Knězková z I. DVK.

MUDr. Březinová ze stejné kliniky poté popsala případ pacientky s toxickou epidermální nekrolýzou léčenou úspěšně i v. imunoglobuliny.

Všechny přednášky měly velmi živou odezvu v diskusi, což je také smyslem podobných konferencí. Klinická či akademická pracoviště plní v tomto směru nutnou a žádoucí roli vymezující nejdůležitější oblasti oboru, trendy v diagnostice a léčbě. Toto se podařilo v dělné a přátelské atmosféře.

<sup>1</sup>MUDr. Veronika Slonková, <sup>2</sup>prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

e-mail: [veronika.slonkova@fnusa.cz](mailto:veronika.slonkova@fnusa.cz)

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

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



# Česká akademie dermatovenerologie

- je nezisková odborná dermatologická společnost
- cílem je vzdělávání odborné i laické veřejnosti v oboru dermatovenerologie, dětské dermatologie a korektivní dermatologie a propagace české dermatologie v zahraničí
- aktivity Akademie zahrnují pořádání vzdělávacích akcí, poskytování grantů, organizaci tiskových konferencí, osvětových akcí
- členy Akademie se mohou stát odborník specialista, ale i lékař jiného oboru, nelékař, pacient či právnická osoba, kteří souhlasí s cíli Akademie
- Akademií řídí výbor, jehož vedení se mění každé tři roky

## VÝHODY ČLENSTVÍ V ČESKÉ AKADEMII DERMATOVENEROLOGIE:

- komunikace s kolegy, zveřejnění praxe na webovém portálu pro veřejnost
- snížené registrační poplatky na odborné akce pořádané Akademií (národní i mezinárodní)
- **ZDARMA** odborný postgraduální časopis **Česká dermatovenerologie**
- **ZDARMA** členství v jedné **evropské odborné dermatologické společnosti** (EADV, ESDR)
- možnost získání grantových prostředků v oblasti dermatovenerologie
- podpora vzdělávání rezidentů z prostředků fondu „**Iuventus dermatologica**“
- informace o stážích, grantech, akcích v zahraničí
- možnost získání ocenění (Cena prof. Janovského, Cena prof. Šambergera, prof. Trýba)
- možnost aktivní účasti na osvětových akcích pořádaných Akademií
- cena ročního členství pro dermatology jen 200 Kč

## INFORMACE A PŘIHLÁŠKY:

- Sekretariát České akademie dermatovenerologie
- paní Kateřina Lorencová
- Dermatovenerologická klinika  
2. LF UK a FN Na Bulovce
- Budínova 2, 180 81 Praha 8
- tel. 26608 2359
- email: [dermatology@fnb.cz](mailto:dermatology@fnb.cz),  
web: [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu),  
[www.czadv.cz](http://www.czadv.cz)

Těšíme se, že mezi sebou přivítáme právě Vás!

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

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



## PŘIHLÁŠKA

podle § V. Stanov České akademie dermatovenerologie (ČADV)

Jméno a příjmení .....  
Datum narození .....  
Místo narození ..... Státní příslušnost .....  
Adresa trvalého bydliště nebo přechodného pobytu .....  
Adresa pracoviště ..... PSC .....  
E-mailová adresa ..... Telefon .....  
Webové stránky ..... Fax .....

### PROHLÁŠENÍ

Já, ..... souhlasím se Stanovami České akademie dermatovenerologie (ČADV) a se svým členstvím v této společnosti, a hodlám přispívat k jejímu dobrému jménu. Souhlasím s použitím osobních údajů ČADV dle zákona Č. 101/2000 Sb. O ochraně osobních údajů.

Přihlašuji se za člena (vyberte jednu možnost)/členský příspěvek rok 2012 (Kč):

- Řádný člen** (dermatovenerolog s licencií ČLK nebo atestací z dermatovenerologie: atestace I./rok/ ..... atestace II./rok/ ..... jiná atestace ..... rok .....)/200,-\*)
- Rezident** (dermatovenerolog bez licence, připravující se k atestaci z DV)/200,-\*)
- Mezinárodní člen** (dermatovenerolog, který žije nebo pracuje mimo ČR)/0,-
- Zdravotní sestra** a jiný zdravotnický pracovník (uveďte profesí) .....)/100,-\*\*
- Člen – lékař** jiného oboru .....)/100,-\*\*
- Člen – ostatní** (laik, pacient)/0,-
- Partner** (farmaceutická či jiná firma)/dle typu partnerství, prosíme, označte typ/  
a) **10 000,-** (bronzový partner, odkaz na web firmy)  
b) **30 000,-** (stříbrný partner, odkaz na web firmy, 5% sleva na akce pořádané ČADV),  
c) **150 000,-** (generální partner, odkaz na web firmy, 10% sleva na akce pořádané ČADV, partner 1 čísla časopisu „Česká dermatovenerologie“),  
d) jiný **partner** – dle dohody  
\*) zahrnuje předplatné „Česká dermatovenerologie“ a členství v evropské dermatologické společnosti (např. EADV, ESDR) r. 2012  
\*\*) zahrnuje předplatné časopisu „Česká dermatovenerologie“

V ..... Datum .....  
Podpis uchazeče .....  
Výbor ČADV projednal přihlášku dne ..... S přijetím souhlasí .....

Přihlášku zasílejte na adresu: **Dermatovenerologická klinika FN Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8.**

Přihlášku je možno zaslat i prostřednictvím faxu: **26608 2359** nebo elektronické pošty na adresu [dermatology@fnb.cz](mailto:dermatology@fnb.cz).

Členství se obnovuje zaplacením ročního příspěvku. K zaplacení budete vyzváni prostřednictvím elektronické pošty.

**Bankovní spojení:** Komerční banka a. s., U Průhonu 37, 170 00 Praha 7, název účtu: **Česká akademie dermatovenerologie**, číslo účtu: **43-4160600257/0100.**

[www.dermanet.cz](http://www.dermanet.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)





# Kalendář vzdělávacích akcí

## 22.–25. 6. 2012: TRAINING COURSE FOR RESIDENTS: ITC

MÍSTO KONÁNÍ: **Brusel (Belgie)**  
KONTAKT: [www.eadv.org](http://www.eadv.org), [president-elect@eadv.org](mailto:president-elect@eadv.org)

## 25. 6. 2012: SVĚTOVÝ DEN VITILIGA

MÍSTO KONÁNÍ: **ambulance dermatologů – konzultace pro nemocné s vitiligem**  
KONTAKT: [www.vrfoundation.org](http://www.vrfoundation.org), [www.25june.org](http://www.25june.org)

## 25.–29. 6. 2012: SUMMER SCHOOL – DERMATOPATHOLOGY – PART 2.

MÍSTO KONÁNÍ: **Graz (Rakousko)**  
KONTAKT: [www.eadv.org](http://www.eadv.org), [president-elect@eadv.org](mailto:president-elect@eadv.org)

## 27. 6.–1. 7. 2012: 3<sup>RD</sup> WORLD PSORIASIS PSORIATIC ARTHRITIS CONFERENCE 2012

MÍSTO KONÁNÍ: **Stockholm (Švédsko)**  
KONTAKT: [www.ifpa-pso.org](http://www.ifpa-pso.org)

## 16.–20. 7. 2012: DERMATOHISTOPATOLOGIE – LETNÍ ŠKOLA PRO REZIDENTY

MÍSTO KONÁNÍ: **Pízeň**  
KONTAKT: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

## 16.–20. 7. 2012: EADV/ESDR SUMMER RESEARCH COURSE – CLINICAL RESEARCH AND EPIDEMIOLOGY

MÍSTO KONÁNÍ: **Rotterdam (Nizozemí)**  
KONTAKT: [www.eadv.org](http://www.eadv.org), [president-elect@eadv.org](mailto:president-elect@eadv.org)

## 19.–23. 7. 2012: TRAINING COURSE FOR SPECIALISTS – PSYCHODERMATOLOGY

MÍSTO KONÁNÍ: **Brusel (Belgie)**  
KONTAKT: [www.eadv.org](http://www.eadv.org), [president-elect@eadv.org](mailto:president-elect@eadv.org)

## 22.–27. 7. 2012: 23. FORTBILDUNGSWOCHE FÜR PRAKTISCHE DERMATOLOGIE UND VENEROLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: **Mnichov (Německo)**  
KONTAKT: [www.fortbildungswoche.de](http://www.fortbildungswoche.de)

## 1.–4. 8. 2012: 14<sup>TH</sup> WORLD CONGRESS OF CANCERS OF THE SKIN

MÍSTO KONÁNÍ: **Sao Paulo (Brazílie)**  
KONTAKT: [www.skincancer2012.br](http://www.skincancer2012.br)

## 6.–8. 9. 2012: 27<sup>TH</sup> CONGRESS IUSTI

MÍSTO KONÁNÍ: **Antalya (Turecko)**  
KONTAKT: [www.iusti2012turkey.org](http://www.iusti2012turkey.org)

## 7.–8. 9. 2012: EORTC CLTF 2012 TARGETS FOR THERAPY IN CUTANEOUS LYMPHOMAS

MÍSTO KONÁNÍ: **Vídeň (Rakousko)**  
KONTAKT: [www.eortc-cltf2012.eu](http://www.eortc-cltf2012.eu)

## 10.–12. 9. 2012: STRATUM CORNEUM

MÍSTO KONÁNÍ: **Cardiff (Velká Británie)**  
KONTAKT: [www.stratumcorneum2012.com](http://www.stratumcorneum2012.com)

## 11. 9. 2012: KRAJSKÝ DERMATOVENEROLOGICKÝ SEMINÁŘ

MÍSTO KONÁNÍ: **Jihlava**  
KONTAKT: [znevoralova@atlas.cz](mailto:znevoralova@atlas.cz)

## 13.–15. 9. 2012: 9<sup>TH</sup> BIENNIAL CONGRESS OF EUROPEAN COLLEGE FOR THE STUDY OF VULVAL DISEASE

MÍSTO KONÁNÍ: **Amsterdam (Nizozemí)**  
KONTAKT: [www.ecsvd.eu](http://www.ecsvd.eu)

## 19. 9. 2012: REGIONÁLNÍ SETKÁNÍ DERMATOVENEROLOGŮ

MÍSTO KONÁNÍ: **Hradec Králové**  
KONTAKT: [ettler@fnhk.cz](mailto:ettler@fnhk.cz)

## 19.–22. 9. 2012: 42<sup>ND</sup> CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF DERMATOLOGICAL RESEARCH

MÍSTO KONÁNÍ: **Venezie (Itálie)**  
KONTAKT: [www.esdr.org](http://www.esdr.org)

## 19.–22. 9. 2012: 19<sup>TH</sup> CILAD

MÍSTO KONÁNÍ: **Sevilla (Španělsko)**  
KONTAKT: [www.cilad2012.net](http://www.cilad2012.net)

## 21.–22. 9. 2012: SETKÁNÍ PRIMÁŘŮ

MÍSTO KONÁNÍ: **Znojmo, hotel Happy Star Hnanice**  
KONTAKT: [prim.kozni@nemzn.cz](mailto:prim.kozni@nemzn.cz)

## 27.–29. 9. 2012: 21<sup>ST</sup> EADV CONGRESS

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha, Kongresové centrum**  
KONTAKT: [www.eadv.org](http://www.eadv.org), [president-elect@eadv.org](mailto:president-elect@eadv.org)

## 3. 10. 2012: DERMATOLOGICKÉ KOLOKVIUM K 75. VÝROČÍ KOŽNÍ KLINIKY NA BULOVCE – LYMFLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**  
KONTAKT: [www.eadv.org](http://www.eadv.org), [president-elect@eadv.org](mailto:president-elect@eadv.org)

## 31. 10. 2012: DERMATOLOGICKÉ KOLOKVIUM – DERMATOONKOLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**  
KONTAKT: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

## 21. 11. 2012: DERMATOLOGICKÉ KOLOKVIUM – VENEROLOGIE

MÍSTO KONÁNÍ: **Praha**  
KONTAKT: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

## 30. 11.–1. 12. 2012: TRILATERAL GERMAN – CZECH – POLISH MEETING

MÍSTO KONÁNÍ: **Aue (Německo)**  
KONTAKT: [matthias.fischer@helios-kliniken.de](mailto:matthias.fischer@helios-kliniken.de)



**7. 12. 2012: 3. BRNĚNSKÝ DERMATOLOGICKÝ  
DEN ANTONÍNA TRÝBA**

MÍSTO KONÁNÍ: **Brno**

KONTAKT: vladimir.vasku@fnusa.cz, www.dermanet.eu

**13.–15. 12. 2012: 1<sup>ST</sup> INTERNATIONAL  
WINTER CONSENSUS CONFERENCE**

MÍSTO KONÁNÍ: **Kitzbühel (Rakousko)**

KONTAKT: www.fk-g.it



## DERMATOHISTOPATOLOGIE: LETNÍ ŠKOLA PRO REZIDENTY 2012

PLZEŇ, 16.–20. 7. 2012

### Pořadatelé

Česká akademie dermatovenerologie  
a Biopstická laboratoř s. r. o. Plzeň

### Odborní garanti

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Prof. MUDr. Michal Michal, CSc.

Doc. MUDr. Dmitry Kazakov, Ph.D.

Stáž u mnohohlavého mikroskopu, kdy jsou prezentovány klinické a dermatohistopatologické obrazy dermatóz vybraných podle otázek z dermatohistopatologie ke složení atestace z dermatovenerologie. Stáž reprezentuje týden z povinného dvoutýdenního školení v dermatohistopatologii před atestací.

**Přihlášky:** dermatology@bulovka.cz

**Informace:** sekretariát ČADV,

tel. 26608 2359 nebo www.dermanet.cz.

### Pondělí 16. 7. 2012 (16.00–20.00 h)

- **Melanocytární léze** Melanocytární névy – Modrý névus – N. Spitzové – Dysplastický névus – Melanoma: lentigo maligna, SSM, NMM
- **Epitelové tumory** Seboroická veruka – Aktinická keratóza – M. Bowen – Spinocelulární karcinom – Keratoakantom – Akantom ze světlých buněk
- **Adnexální tumory a cysty** Bazocelulární karcinom – Pilomatrixom – Syringom – Epidermoidní a trichilemmální cysta – M. Paget

### Úterý 17. 7. 2012 (9.00–13.00 h)

- **Mezenchymální léze** Dermatofibrosarcoma protuberans – Lobulárně kapilární hemangiom –

Pilární leiomyom – Neurofibrom – Benigní fibrózní histiocytoom (dermatofibrom) – Keloid – Kožní ganglion

- **Kožní infiltráty – lymfoidní a nelymfoidní** Mycosis fungoides – Lymfocytom – Juvenilní xantogranulom

### Středa 18. 7. 2012 (9.00–13.00 h)

- **Granulomatózní reakce** Sarkoidóza – TBC – Erythema induratum – Lupoidní rosacea – Granuloma anulare – Necrobiosis lipoidica – Granulom z cizích těles
- **Dermatitidy s lichenoidním, psoriaziformním a spongiotickým vzhledem** Lichen ruber planus – Lichen nitidus – Lichen sclerosus et atrophicus – Erythema multiforme – Lupus erythematodes chronický – Lupus erythematodes – Psoriasis – Ekzémdermatitida

### Čtvrtek 19. 7. 2012 (9.00–13.00 h)

- **Dermatitidy s vezikulobulózním vzhledem, poruchy epidermální maturace a keratinizace, onemocnění kolagenu, vaskulopatická reakce, panikulitida** Pustulosis palmoplantaris – Pemphigus vulgaris – Pemphigus foliaceus – Pemphigoid – Dermatitis herpetiformis Duhring – Morbus Darier – Morbus Hailey-Hailey – Porokeratosis – Sklerodermie – Urticaria – Purpura pigmentosa – Leukocytoklastická vaskulitida – Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta – Erythema nodosum

### Pátek 20. 7. 2012 (8.00–12.00 h)

- **Infekční onemocnění, alopecie** Verruca vulgaris – Condyloma acuminatum – Molluscum contagiosum – Herpes simplex/zoster – Scabies – Pityriasis versicolor – Alopecia areata – Jizvící alopecie – Lichen planopilaris



# Představujeme redakční radu České dermatovenerologie

## Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole, Interní klinika

- 1975–1981 – studium na Lékařské fakultě Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Brně
- 1981–1983 – Fakultní nemocnice u sv. Anny, Oddělení infekčních žloutenek
- 1983–dosud – Fakultní nemocnice v Motole, Interní klinika, od roku 1999 přednosta kliniky
- publikace: autor či spoluautor 80 originálních článků



- členství: Česká diabetologická společnost ČLS JEP – místopředseda, Česká společnost parenterální a enterální výživy a intenzivní medicíny ČLS JEP, Česká revmatologická společnost ČLS JEP, European Association for the Study of Diabetes (EASD), Diabeteologická asociace ČR – prezident.

### ČTENÁŘSKÝ VÝSLECH

#### Který odborný časopis rád čtete?

Diabetologia, Diabetes Care, z našich Vnitřní lékařství, Remedia, Kazuistiky v diabetologii.

#### Který nemedicínský časopis rád čtete?

Vesmír.

#### Který odborný časopis byste měl – chtěl číst, ale nemáte na to čas?

Je jich hodně, většinou si na ně vzpomenu, když si na PubMedu najdu zajímavý článek.

#### Co si myslíte o elektronických verzích časopisů?

Jsem stará škola, abych si text zažil a vychutnal, potřebuji tištěnou podobu.

## Prof. MUDr. Michal Michal, CSc.

Bioptická laboratoř s. r. o., Plzeň

- 1978–1984 – Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni
- 1988 – atestace z patologické anatomie 1. stupně
- atestace z patologické anatomie 2. stupně
- 2001–dosud – profesor pro obor patologie
- 1984–1987 – Ústav patologické anatomie v Plzni
- 1987–1992 – Patologicko-anatomické oddělení v Dobřanech
- 1993–dosud – Lékařská fakulta v Plzni
- vědecké tituly a ocenění: 1996 – udělena Hlavova cena za vynikající vědeckou činnost v oboru patologie, 2000 – udělena Hlavova cena za vynikající vědeckou činnost v oboru patologie
- publikace: 499 prací v českých a zahraničních časopisech, od roku 1997 s Armed Forces Institute of Pathology ve Washingtonu D. C. – velká část výsledků publikována např. v Cancer a American Journal of Surgical Pathology; spolupráce na přípravě no-

vých klasifikací nádorů Světové zdravotnické organizace

- členství: 1997 – dosud – člen redakční rady Annals of Diagnostic Pathology; International Journal of Surgical Pathology; Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology; Dermatology Research and Practice, Human Pathology; Seminars in Diagnostic Pathology; časopisu Evropské společnosti patologů Virchows Archive a Česko-slovenské patologie.

### ČTENÁŘSKÝ VÝSLECH

#### Který odborný časopis rád čtete?

Čtu všechny odborné časopisy, které naše laboratoř pravidelně odebírá, tzn. American Journal of Surgical Pathology, Modern Pathology, Virchows Archiv, Archives of Pathology and Laboratory Medicine, International Journal of Gynecologic Pathology, Pathology International, International Journal of Surgical Pathology, Journal of

Cutaneous Pathology, American Journal of Dermatopathology, Annals of Diagnostic Pathology, Seminars in Diagnostic Pathology, Pathology, Journal of Pathology, Histopathology a Applied Pathology and Molecular Morphology, Journal of Clinical Pathology a American Journal of Clinical Pathology.

#### Který nemedicínský časopis rád čtete?

Wine Spectator, Wine Advocate a Wine&Degustation.

#### Který odborný časopis byste měl – chtěl číst, ale nemáte na to čas?

Žádný.

#### Co si myslíte o elektronických verzích časopisů?

Mám radši, když časopis v ruce „šustí“. Nicméně elektronická podoba časopisů bude asi trendem již v krátké budoucnosti.



# Otázky k tématu Maligní melanom

V testu si můžete ověřit, zda jste hlavnímu tématu časopisu věnovali dostatečnou pozornost.

- Maligní melanom se nejčastěji vyskytuje:**
  - u mužů na trupu, především v distální oblasti zad, u žen na dolních končetinách, především na bérkách,
  - u mužů na trupu, především v proximální oblasti zad, u žen na dolních končetinách, především na bérkách,
  - u mužů na trupu, především v distální oblasti zad, u žen na dolních končetinách, především na nártách,
  - u mužů na trupu, především ve sternální oblasti, u žen na dolních končetinách, především v oblasti kolen.
- Nejvýznamnějšími rizikovými faktory pro vznik maligního melanomu jsou:**
  - genetika, UV záření, vysoký fototyp, nepříliš častá expozice slunečnímu záření,
  - genetika, UV záření, špatná aplikace ochranných krémů při opalování,
  - genetika, UV záření, těžké spálení kůže do vzniku puchýřů v dětském věku,
  - genetika, UV záření, imunosuprese, PUVA terapie při léčbě psoriázy.
- Maligní melanom se nejčastěji vyskytuje:**
  - v kojeneckém věku, více u ženského pohlaví než mužského,
  - ve středním věku, více u žen, méně u mužů,
  - více u černošské rasy než u europoidní,
  - více u europoidní rasy než u hispánské.
- Maligní melanom je:**
  - vzácný, nemetastazující kožní nádor,
  - velmi častý kožní nádor, často metastazuje,
  - vzácný, nezhoubný kožní nádor,
  - vzácný, vysoce zhoubný kožní nádor.
- Nejvyšší incidence maligního melanomu v ČR byla zaznamenána:**
  - u žen v roce 2005 (11/100 000 obyvatel), u mužů v roce 2003 (8/100 000 obyvatel),
  - u žen v roce 2005 (8/100 000 obyvatel), u mužů v roce 2003 (11/100 000 obyvatel),
  - u žen v roce 2003 (8/100 000 obyvatel), u mužů v roce 2005 (8/100 000 obyvatel),
  - u žen v roce 2003 (11/100 000 obyvatel), u mužů v roce 2005 (11/100 000 obyvatel).
- Do pěti let od primárního nádoru se objeví procent metastáz maligního melanomu:**
  - méně než 20,
  - 50,
  - téměř 90,
  - 70.
- Do skupiny prognosticky příznivých nádorů řadíme maligní melanom s hodnotou Breslow (v mm):**
  - < 1,
  - 1-4,
  - > 4,
  - 1-1,5.
- Nejvýznamnějšími prognostickými faktory pro maligní melanom je/ jsou:**
  - šířka nádoru v mm,
  - barva primárního nádoru,
  - tloušťka nádoru v mm a vyšetření sentinelové uzliny,
  - fototyp pacienta.
- PET nebo PET/CT vyšetření je vhodné doplnit u:**
  - všech pacientů s maligním melanomem,
  - nejasných CT nebo rtg nálezů,
  - nikdy,
  - pouze u recidivy melanomu.
- Definitivní chirurgická excize s bezpečnostním lemem má být provedena od stanovení diagnózy do:**
  - 2-4 týdnů,
  - 4-6 týdnů,
  - 8 týdnů,
  - kdykoli.
- Bezpečnostní lem pro maligní melanom s hodnotou Breslowa < 1 mm je (v cm):**
  - 0,5,
  - 1,
  - 2,
  - 3.
- Mapování sentinelové uzliny se provádí pomocí:**
  - stříbra,
  - kolodia značeného Techneciem<sup>99</sup>,
  - jódu,
  - metylenové modři.
- Kontraindikace pro vyšetření sentinelové uzliny není:**
  - makroskopické postižení uzlin,
  - předchozí radikální operace primárního melanomu,
  - gravidita a laktace,
  - nízký věk.
- K adjuvantní léčbě používáme:**
  - interferon alfa,
  - imiquimod,
  - ipilimumab,
  - cyklosporin.
- Systémová léčba maligního melanomu je určena pro:**
  - pokročilé formy melanomu,
  - tenké melanomy,
  - metastazující melanom,
  - melanoma in situ.
- Superficiálně se šířící maligní melanom:**
  - je nejčastějším typem melanomu,
  - má nepravidelný tvar s barevnou nehomogeností,
  - není S-100 a HMB-45 pozitivní,





- d) nejčastěji se vyskytuje pod nehtovými ploténkami.
- 17. Maligní melanom může postihnout:**
- kůži,
  - sliznici GIT, respiračního a genitourinálního traktu,
  - oko,
  - subungvální oblast.
- 18. Mezi zvláštní typy maligního melanomu patří:**
- desmoplastický melanom,
  - konjunktivální melanom,
  - slizniční melanom,
  - myxoidní melanom.
- 19. Nodulární maligní melanom:**
- se u bělochů nevyskytuje,
  - může být amelanotický,
- c) jeho povrch může být krytý krustou, erozí, šupinou,
- d) nemetastazuje.
- 20. Mezi základní dermatoskopické rysy maligního melanomu patří:**
- šedomodrý až šedobílý závoj,
  - pravidelná, symetrická, k periférii se ztenčující pigmentová síť,
  - hrubá, nepravidelná pigmentová síť,
  - pseudopodie, radiální proužkování, nepravidelné hnědé globule.

**Řešení testu z čísla 1/2012**

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

Třemi nejrychlejšími řešiteli testu z čísla 1/2012 jsou a zdarma registraci na 21. EADV v Praze 27.-30. 9. 2012 (členové ČADV) nebo na 1. International Winter Consensus Conference on Dermatology v Kutzbühlu 13.-15. 12. 2012 obdrželi:

**MUDr. Barbora Marčková**

**MUDr. Iva Blümelová**

**MUDr. Eva Štrnálová**

**Vážení kolegové,**

vaše odpovědi zašlete nejdéle do 17. 7. 2012 na adresu dermatology@fnb.cz. Tři z vás, kteří odpoví jako první, budou odměněni hodnotnými cenami.

Výherce oznámíme v příštím čísle.

# Vydavatelství Mladá fronta a. s.

Česká  
dermato-  
venerologie

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



## Časopisy

Bydlení Stavby Reality • Computer • Dieta •  
• F.O.O.D. • ForMen • Lidé a Země • Maminka • Mateřídouška  
• Moje psychologie • Moje zdraví • Sluníčko  
Developer • Lékařské listy • Obchod & Finance • Postgraduální  
medicína • Právo&Byznys • Realit • S Gastro • S Retail  
• Sestra • Strategie • Zdravotnické noviny



## Noviny

Mladá fronta E15

Deník Mladá fronta E15 je aktuálním zdrojem zpráv z domácí a světové ekonomiky, politiky, byznysu a financí. Jednou měsíčně vychází společně s lifestyleovým magazínem ZEN. Deník Mladá fronta E15 je ve volném prodeji na vybraných obchodních místech celé České republiky. Dále je k dispozici zdarma ve stojanech v byznyscentrech, v bankách, ve významných společnostech a institucích apod. v Praze, Brně a Ostravě.



## Klientské tituly

Divize Klientské tituly nabízí služby v editorialem marketingu, tedy nabízí komplexní zpracování a výrobu firemních časopisů, katalogů, novin, inzertních nabídkových vkladů, výročních zpráv... Je možné si u nás zadat jak komplexní výrobu, tak jen dílčí služby – redakční servis, design, fotoprodukcí, výrobní servis – produkci, tisk a v neposlední řadě i distribuci adresnou, neadresnou, formou přílohy do našich společenských či odborných časopisů. K vybraným titulům jsme schopni zajistit inzertní servis.



## Knihy divize Medical Services

Kardiostimulační technika • Bariatrická a metabolická chirurgie • Léčba pooperační bolesti • Trendy v profylaxii žilní tromboembolické nemoci • Léčba diabetu inzulinovou pumpou



## On-line

Abecedazahrady.cz • AutoRevue.cz • AVmania.cz • Dáma.cz • Digiaréna.cz • Doupě.cz • E15.cz • F1sport.cz • FinExpert.cz • Fitweb.cz • Kdesportovat.cz • Kniha.cz • Lidéazemě.cz • Maminka.cz • MobilMania.cz • MotoGPSport.cz • Ocvičení.cz • Orbion.cz • Realit.cz • Recepty.cz • Sedmička.cz • Strategie.cz • VTM.cz • ZDN.cz • Zeny.cz • Živé.cz

REDAKCE MUDr. Michaela Lizlerová, PhDr. Edita Vitoušová

PRODUKČNÍ Bc. Michaela Hrdinová

REDAKČNÍ RADA

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

GRAFICKÁ ÚPRAVA Petra Tejnická

INZERCE

GROUP SALES MANAGER Ing. Jiří Pánek  
+420 225 276 427, +420 725 729 879, panekj@mf.cz



GENERÁLNÍ ŘEDITEL  
David Hurta

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES  
MUDr. Martin Hofman

KREATIVNÍ ŘEDITEL  
René Decastelo

ART DIRECTOR Petr Honzátko

VÝROBA

RETUŠÉŘI Michal Žák (vedoucí), Daniel Procházka,  
Milan Kubička, Libor Horyna, Lenka Horáková  
TECHNICKÉ ZPRACOVÁNÍ Pavel Měchura

MARKETING

ŘEDITELKA MARKETINGU Hana Holková  
BRAND MANAGER Kristýna Dytrychová

DISTRIBUCE

VEDOUČÍ VÝROBY A DISTRIBUCE Soňa Štarhová  
MANAŽERKA PŘEDPLATNÉHO Jana Horáková

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 Českou republiku vyřizuje:  
Postservis-předplatné, Poděbradská 39, 190 00 Praha 9,  
tel. 800 300 302, e-mail: predplatne.mf@cpost.cz,  
www.periodik.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 Pressgrosso, 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  
Vydavateľ a redakčná rada nenesou zodpovednosť 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.

TISK EUROPRINT a. s.

Časopis je indexován v Bibliographia medica Českoslovaci  
a odborné články procházejí dvojitým recenzním řízením.

Časopis vychází 15. 6. 2012.

Časopis 2/2012, ročník 2, vychází čtyřikrát ročně  
MK ČR E 20347, ISSN 1805-0611

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze se souhlasem vydavatele.  
© Mladá fronta a. s., 2012

VELMI VYSOKÁ OCHRANA  
PRO CITLIVOU POKOŽKU

# Avène 50+

TO NEJLEPŠÍ  
Z OCHRANY  
UVB-UVA



Řada Avène 50+, doporučená Nadací pro nádorová onemocnění kůže (Skin Cancer Foundation), poskytuje tu nejlepší ochranu před UVB-UVA zářením. Spojení exkluzivních účinných látek **SunSitive® protection** je výsledkem výzkumu laboratoří Pierre Fabre:

- Účinný fotoprotektivní komplex: chrání před UVB-UVA zářením
- Pre-tokoferyl (prekurzor vitamínu E): účinný antioxidant, chrání buňky před působením volných radikálů
- Termální voda Avène: zklidňuje, působí protizánětlivě

## Prevence fotostárnutí <sup>(1)</sup>

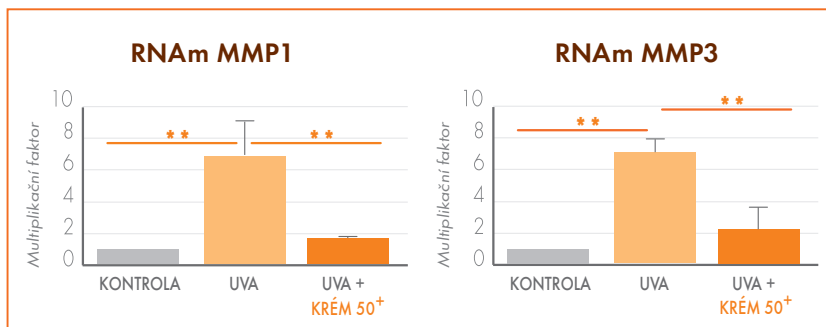
Cílem studie in vitro bylo potvrdit inhibici matrix metaloproteináz (MMP), enzymů degradujících extracelulární matrix, následně po aplikaci krému 50+ Avène. Následkem degradace jsou projevy fotostárnutí kůže.

- Aplikace krému 50+ Avène (2 mg/cm<sup>2</sup>) na buněčnou kulturu
- Expozice UVA záření
- Kvantifikace a extrakce RNAm MMP

Studie potvrdila velmi významnou inhibici RNAm MMP1 a RNAm MMP3 (\*\*p ≤ 0,005)



- Fotostabilní
- Vysoce voděodolné
- Bez parabenů



(1) Jean C, Bogdanowicz P, Haure MJ, Castex-Rizzi N, Fournié JJ, Laurent G. UVA-activated synthesis of metalloproteinases 1, and 9 is prevented by a broad-spectrum sunscreen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011 Dec;27(6):318-24.

Laboratoires dermatologiques  
**Avène**  
PARIS



Pierre Fabre www.eau-thermale-avene.cz

Zastoupení: Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchèque, s.r.o.  
Prosecká 851/64, 190 00 Praha 9, tel.: 286 004 111

EAU THERMALE  
**Avène**  
Inovace v dermatologii





# ACNEVAC®

...pro zdraví kůže

Podpora obranyschopnost organismu,  
zvláště kůže

originální patentovaný  
imunomodulační přípravek



-  **ACNEVAC®** příznivě ovlivňuje imunitní systém
-  **ACNEVAC®** se používá ke zvyšování nespecifické imunity u dospělých a dětí od 7 let
-  **ACNEVAC®** obsahuje v jednom balení dávku na tři měsíce
-  **ACNEVAC®** byl vyvinut ve spolupráci s odborníky z Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Bližší informace o doplňku stravy získáte na adrese:

**bioveta**

Výrobce:  
Bioveta, a. s.  
Medical Department  
Ivanovice na Hané



S&D Pharma CZ, spol. s r.o.  
Pisnická 22, 142 00 Praha 4  
tel: +420 296 303 370  
www.sdpharma.cz

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