

# Česká dermato- venerologie

2018/1

## TÉMA ČÍSLA

Bakteriální infekce  
kůže

### POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Kožní mikrobiom u pacientů  
s acne vulgaris a rosacea faciei

str. 28

Kožní změny u poruch  
metabolismu aminokyselin

str. 31

### TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS

Léčba psoriázy  
v dermatologické praxi

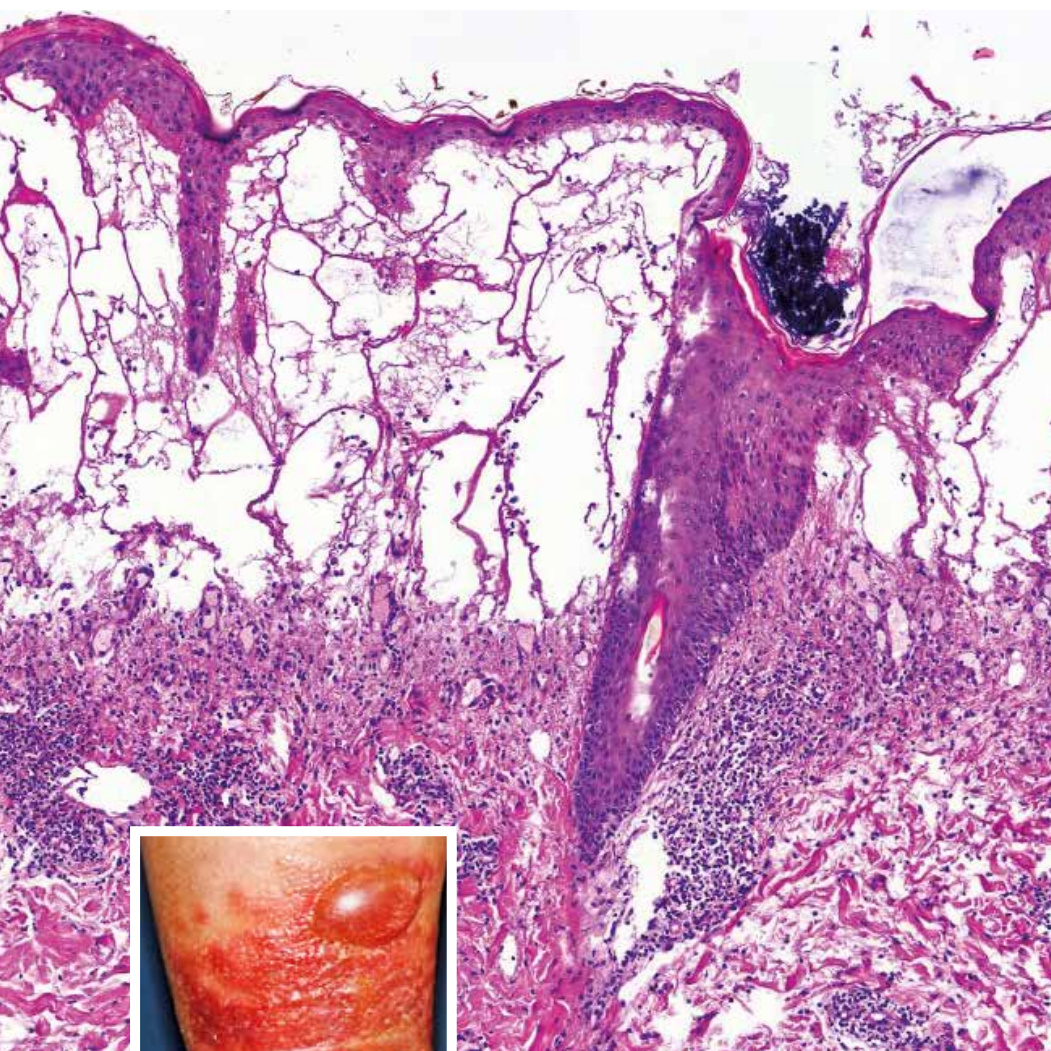
str. 47

### KAZUISTIKA

Spinocelulární karcinom  
vulvy u mladé ženy

str. 56

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



BULÓZNÍ ERYSIPEL

# 24. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES

18. – 19. KVĚTNA 2018,  
HOTEL PYRAMIDA, PRAHA



## Potvrzení přednášející a jejich sdělení:

Aleukemická leukémia cutis – exantém blueberry muffin ako prvý

príznak hemoblastózy, **Klára Martinásková, Prešov**

Aplasia cutis congenita, **Ljiljana Medenica, Belgrade**

Atopická dermatitida v denní praxi, **Jana Hercogová, Praha**

Co dělat s pacientem s psychosomatickou dermatózou, **Růžena**

**Pánková, Praha**

Hepatitidy u imunosuprimovaných, **Jana Moravcová, Praha**

How to write and publish a scientific paper – tips from the Editor in Chief

of Dermatology Therapy, **Torello Lotti, Roma**

Naše zkušenosti s kožními změnami u transplantovaných pacientů,

**Karolína Koblová, Praha**

Léčba biologie u HIV pacientů, **Filip Rob, Praha**

Léčba chronické spontánní kopřivky u 25 pacientů, **Veronika Krížková,**

**Praha**

Lokalizovaná sklerodermie – diagnostika a léčba, **Jiří Štork**

Lupus erythematosus in children and adolescents, **Miloš Nikolič, Belgrade**

Mamární a extramamární Pagetova choroba – novinky z připravované

nové WHO klasifikace 2018, **Denisa Kacerovská, Plzeň**

Můj nejzajímavější pacient, **Jitka Bočková, České Budějovice**

Můj nejzajímavější pacient, **Ivana Krajsová, Praha**

Neurologické jednotky a kožní projevy, **Miloslav Salavec, Hradec Králové**

Poruchy distribuce kožního pigmentu z pohledu endokrinologa, **Jan**

**Lébl, Praha**

Pseudoxanthoma elasticum, **Michaela Nováková, Praha**

Roseola syphilitica?, **Barbora Klubalová, Praha**

Thyreopatie a vyšetření protilátek, **Petr Vlček, Praha**

Tuberkulóza kůže komplikovaná rozvojem spinocelulárního karcinomu,

**Viktor Palla, Olomouc**

Vaccines in dermatology, **Kenneth Tomecki, Cleveland**

Vitiligo is a systemic disease – guide to systemic treatment, **Torello Lotti,**

**Roma**

Výskyt profesionálních dermatóz v regióne stredného a východného

Slovenska 2000–2017, **Slavomír Urbanček, Banská Bystrica**

Vzácna onemocnění a genetika pro dermatology, **Milan Macek, Praha**

What's new in dermatology in 2018, **Kenneth Tomecki, Cleveland**

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

24. národní dermatologický kongres se koná ve výjimečném roce 100. výročí vzniku Československa. Je otázkou, zda je 100 let hodně nebo málo, v kontextu vývoje našeho odboru je však rok 1918 mimořádný a stojí za to si jej společně připomenout. Je totiž svázán s osobnostmi, které vývoj české dermatovenerologie významně ovlivnily.

V roce 1918 vedení dermatovenerologické kliniky ve Všeobecné nemocnici převzal po profesoru Vítězslavu Janovském, zakladateli české dermatovenerologie, pan profesor František Šamberger. Bez obou z nich by zřejmě nebylo dnešní české dermatovenerologie.

Pan profesor Janovský mj. habilitoval z epidemiologie a dějin lékařství, byl rektorem a prorektorem UK a ředitelem Dětské nemocnice. Věnoval se vyšetřovacím metodám, názvosloví v dermatovenerologii, vydal první české učebnice našeho oboru a zapsal se do světového písemnictví popisem acanthosis nigricans. Byl též prvním předsedou Československé dermatovenerologické společnosti a spolupořádal kongresy slovanských dermatologů.

Pan profesor Šamberger se zabýval endokrinologií a patogenezi kožních chorob, vytvořil vlastní klasifikaci kožních nemocí. Založil časopis Československá dermatologie a působil jako její vedoucí redaktor.

V roce 1918 se narodil další budoucí přednosta dermatovenerologické kliniky pan profesor Zdeněk Štáva, jehož hlavním odborným zájmem byla sklerodermie, ale zabýval se i dalšími interní obory ve vztahu k dermatovenerologii, podobně jako kožním nemocem a stomatologií.

Jen z přehledu oblastí zájmů těchto pánů profesorů zjistíme, že jsou ještě témata, kterým se během odborných setkávání málo věnujeme a že mezioborové souvislosti si kromě novinek v diagnostice a léčbě musíme stále připomínat. Hlavním tématem kongresu bude proto opět interdisciplinární dermatologie.

Letošního výročí bychom mohli využít i k symbolickému spojení sil v prosazování zájmů všech dermatovenerologů v ČR a společně si také připomenout historii, která je shodná pro Čechy, Moravy, Slezany i Slováky. Doufám, že mezi sebou přivítáme slovenské přátele a další kolegy ze zahraničí.

K aktivní účasti jste zváni vy všichni, kteří chcete nabýt nové vědomosti, podílet se o své vlastní zkušenosti s kolegy a strávit dva květnové dny v krásné Praze.

Již nyní se na vás těším,

  
Jana Hercogová

ONLINE REGISTRACE NA [WWW.DERMASYMPOZIUM.CZ](http://WWW.DERMASYMPOZIUM.CZ)





Vážení a milí kolegové,

vítám vás na stránkách České dermatovenerologie, která začíná svůj sedmý ročník. Vznik časopisu přitom vidím, jakoby to bylo včera. Kvůli situaci s našimi odbornými periodiky v roce 2011 jsme se pustili na neprobádanou cestu vydávání nového časopisu, jenž si skutečně našel své místo. Nevím vlastně, zda je to dobře, nebo špatně. Věřte mi, že práce šéfredaktora společně s panem profesorem Štorkem v Česko-slovenské dermatologii byla pro mne před tímto krokem přirozenější a spolupráce s ním, podle mne, skvěle fungovala. Měli jsme totiž rozdělené role, neboť pan profesor hlídal odbornou úroveň, já jsem sháněla sponzory. Když ale výbor ČDS rozhodnul, že dva šéfredaktori jsou zbyteční, tzn. že já jsem zbytečná, vymyslela jsem s paní doktorkou Lízlerovou tento projekt.

Začátkem tohoto roku se dějí v naší občanské společnosti takové věci, které mne nenechávají v klidu a které mne nutí zamyslet se, zda i moje rozhodnutí založit nový odborný časopis, jakkoli s ním jsem spokojena, bylo správné. Podobně jako rozhodnutí založit novou dermatologickou odbornou společnost před devíti lety. Víím, proč musela nová odborná společnost vzniknout, víím, že důvody byly pádné a nezpochybnitelné, neboť být nejvyšším reprezentantem evropské dermatologie bez mandátu vlastní odborné společnosti nešlo. Možná si na to již nepamatujete, pro mne to byl jeden z nepochopitelných kroků vedení ČDS – nepodpojit vlastního člena (tehdy i člena výboru!) jako kandidáta na vrcholnou evropskou pozici. O nic jiného nešlo. Volby prezidenta EADV v roce 2008 byly teprve před námi.

Česká akademie dermatovenerologie s členskou základnou, tedy dnes ČADV z.s., vznikla 9. ledna 2009, o rok později jsme byla zvolena prezidentkou EADV. Během mého šestiletého mandátu ve vedení EADV naše Česká akademie dermatovenerologie nestrádala. A od roku 2016, kdy mám na domácí aktivity mnohem více času, se Akademie rozrostla do aktivní odborné společnosti, která pořádá kongresy, konference, kurzy, Evropský den melanomu v ČR, vydává odborný časopis a zpravodaj pro pacienty, provozuje webový portál a internetovou poradnu pro pacienty. Je to možné jen díky práci členů výboru Akademie a díky vám, kteří nás inspirujete k další činnosti.

Komu ale vlastně prospělo rozdělení dermatologů v naší zemi do dvou skupin? Vííte, že někteří přednostové např. zakazují účast svým podřízeným na našich akcích, včetně vstupu do Akademie? Mne osobně tato situace netěší a uvědomuji si, že jsem v obou případech sehrála aktivní roli. Proto bych se po opakovaných diskusích na výboru Akademie chtěla pokusit situaci změnit. Dovedu si stále představit spolupráci obou subjektů, ČADV a ČDS, nebo i obou časopisů, event. i jejich opětovné spojení. Víím od vás všech, že byste to více než přivítali. A profitovala by hlavně naše dermatovenerologie. V současnosti je lehké zranitelná, protože naši přirození konkurenti využívají naši nejednotnost. Protože to myslím vážně, pozvala jsem letos všechny členy výboru ČDS ČLS JEP, všechny přednosty a primáře na náš 24. národní dermatologický kongres. Také jsem je jménem výboru Akademie pozvala na společné jednání, a to tímto dopisem ze dne 7. 2. 2018 :

*„Vážení členové výboru ČDS, vážení kolegové! U příležitosti konání 24. národního dermatologického kongresu 18.–19. 5. 2018 v Praze si vás dovoluji pozvat jménem ČADV jako naše hosty k aktivní či pasivní účasti. Již dříve jsem pozvala přednosty a primáře, program je téměř hotový, ale ráda zařadím vaše sdělení. Budu též velmi ráda, pokud zvážíte společné zasedání našich obou výborů k nastavení spolupráce, která by byla vítána všemi, kdo se v oboru pohybují. Mohli bychom se potkat buď odpoledne, nebo večer před naším kongresem nebo navrhněte vámi pořádanou akci. Stačili by určitě jen zástupci obou výborů. Domnívám se, že témat je mnoho, ale jedno je zásadní, náš obor nevzkvétá! Během atestací jsem panu profesorovi setkání navrhla, činím tak ale nyní oficiálně. Budu se těšit na vaši odpověď.“*

Odpovědi jsem dostala, alespoň od části členů výboru ČDS, ale jen k účasti na našem kongresu. Proto nyní odešlu znovu pozvání ke společnému jednání. Pokud si myslíte, že je to zbytečné, dejte mi, prosím, vědět. Budu vám za váš názor vděčná. Nechce se mi již ztráčet čas, který mohu věnovat svým nejbližším.

Těším se na vás na kongresu v květnu v Praze.

V úctě

Jana Hercogová

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



## OBSAH

<b>SUCCUS</b>	6
<b>CELOŽIVOTNÍ VZDĚLÁVÁNÍ</b>	
Rob, F. Bakteriální infekce kůže	8
<b>POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ</b>	
Rulcová, J. Kožní mikrobiom u pacientů s acne vulgaris a rosacea faciei	28
Sečnicková, Z. Kožní změny u poruch metabolismu aminokyselin	31
<b>PŮVODNÍ PRÁCE</b>	
Krásová, M, et al. Kožní nádory u pacientů po transplantaci ledvin	36
<b>TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS</b>	
Hercogová, J. Léčba psoriázy v dermatologické praxi	47
<b>KAZUISTIKA</b>	
Khachatryan, A. Pyoderma gangraenosum	52
Daňová, B. Spinocelulární karcinom vulvy u mladé ženy	56
<b>ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – VÝROČNÍ ZPRÁVA</b>	
Výroční zpráva České akademie dermatovenerologie 2017	60
<b>CENY A GRANTY</b>	
Ceny a granty České akademie dermatovenerologie 2018	63
<b>ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE – AKCE</b>	
Vzdělávací akce pro dermatovenerology 2018	64
<b>VĚDOMOSTNÍ TEST</b>	65

## CONTENTS

<b>SUCCUS</b>	6
<b>CONTINUOUS EDUCATION</b>	
Rob, F. Bacterial skin infections	8
<b>POSTGRADUATE EDUCATION</b>	
Rulcova, J. The skin microbiome in patients with acne vulgaris and patients with rosacea faciei	28
Secnikova, Z. Skin changes in amino acid metabolism disorders	31
<b>ORIGINAL PAPER</b>	
Krasova, M, et al. Skin tumors in kidney transplant patients	36
<b>ALGORITHM THERAPEUTIC</b>	
Hercogova, J. Treatment of psoriasis in dermatological practice	47
<b>CASE REPORT</b>	
Khachatryan, A. Pyoderma gangraenosum	52
Danova, B. Vulvar squamous cell carcinoma in young woman	56
<b>CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – ANNUAL REPORT</b>	
Annual report of Czech Academy of Dermatovenerology 2017	60
<b>PRICES AND GRANTS</b>	
Prices and grants of Czech Academy of Dermatovenerology 2018	63
<b>CZECH ACADEMY OF DERMATOVENEROLOGY – EVENTS</b>	
Educational events for dermatovenerologist 2018	64
<b>TEST</b>	65

Inzerce A171002492 ▼



## Česká dermatovenerologie

**PŘEDSEDKYNĚ REDAKČNÍ RADY**  
prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

**ŠÉFREDAKTORKA** MUDr. Michaela Lizlerová  
**REDAKTORKA** Mgr. Daniela Kučmašová  
**PRODUKČNÍ REDAKCE** Jana Schrammová

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

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

**GRAFICKÁ ÚPRAVA** Jan Borovka

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

**mladá fronta**

**GENERÁLNÍ ŘEDITEL** Ing. Jan Mašek

**ŘEDITEL MEDICAL SERVICES** Karel Novotný, MBA

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

**MARKETING A DISTRIBUCE**  
ředitel marketingu a distribuce: Jaroslav Aujezdský  
Brand Manager: Petra Trojanová  
ředitelka výroby: Monika Šnaidrová

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

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

**DISTRIBUCE**

Předplatné pro ČR využívá: SEND Předplatné, spol. s r.o.,  
Ve Žlíbků 1800/77, hala A3, 193 00 Praha 9  
Tel.: 225 985 225, Mobil: 777 330 370  
Email: mf@send.cz, www.send.cz

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

**OBJEDNÁVKY DO SR:**  
Mediaprint Kapa Pressegrasso, a. s.,  
oddelenie inej formy predaja, P. O. Box 183,  
Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/444 588 21, 16,  
fax 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk  
Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost  
za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.  
Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem  
se řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro předplatitele.  
Časopis je indexován v Bibliographia medica Československa.  
Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných  
neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

**Tisk** Triangl, a. s.

Časopis vychází 15. 3. 2018  
číslo 1/2018, ročník 8  
MĚČR E 20347, ISSN 1805-0611  
Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze  
se souhlasem vydavatele.

Inzerce A181001372 ▼

BEZ PŘESKŘIPČNÍHO OMEZENÍ

JEN NA LÉKAŘSKÝ PŘEDPIS

# VEREGEN®

Přirozená síla **katechinů**

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



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

**Složení:** 1 g masti obsahuje 100 mg suchého čistěného extraktu ze zeleného čaje – *Camelliae sinensis folii viridis extractum siccum raffinatum* (24–56:1) odpovídající 55–72 mg epigallocatechiny gallas. První extrakční rozpouštědlo: voda. **Pomocné látky:** Bílá vazelína (obsahuje tokoferol-alfa), bílý vosk, isopropyl-myristát, oleylalkohol, propylenglykol-monopalmitostearát. **Indikace:** Veregen® 10% mast je určena ke kožní léčbě genitálních a perianálních bradavic (*condylomata acuminata*) u imunokompetentních pacientů od 18 let. **Dávkování:** Celková jednorázová dávka až 250 mg Veregen® 10% mast se aplikuje 3× denně na všechny externí genitální a perianální bradavice, což odpovídá proužku masti o velikosti 0,5 cm. Nepoužívat okluzivní obvaz. Léčba má pokračovat až do úplného vymizení bradavic, avšak ne déle než 16 týdnů. **Upozornění:** Nemá se aplikovat na sliznice, do vagíny, močové trubice nebo anu, na otevřené rány, zanícenou nebo porušenou kůži. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Vedlejší účinky:** Velmi časté: lokální reakce na místě aplikace, např.: erytém, svědění, podráždění/pálení kůže, bolest, vřed, edém, indurace a tvorba puchýřků. Časté: lokální reakce na místě aplikace, např.: odlupování kůže, kožní sekrece, krvácení a otok, lymfadenitida/lymfadenopatie, fimóza. Méně časté: lokální reakce na místě aplikace, např.: změna barvy kůže, nepříjemný pocit, suchost kůže, oděrky, fisury, hyperestezie, pocit znečistivění, tvorba jizev, uzlíků, dermatitida, přecitlivělost, lokální nekróza, papuly a ekzém, infekce na místě aplikace, pustuly, infekce virem Herpes simplex, stafylokoková infekce, uretritida, vaginální kandidóza, vulvovaginitida, dysurie, nucení na močení, polakisurie, balanitida, dyspareunie, vyrážka a papulární vyrážka. **Velikost balení:** hliníková tuba, 15 g masti. **Uchovávání:** Uchovávat při teplotě do 25 °C. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po prvním otevření spotřebovat do 6 týdnů. **Držitel rozhodnutí o registraci:** NORDIC Pharma, s. r. o., K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, Česká republika. **Datum první registrace:** 23.1.2013/25.6.2014. **Jen na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Materiál je určen výhradně odborníkům dle § 2a Zákona č. 40/1995 Sb., tj. osobám oprávněným předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky. **Datum revize textu:** 1.4.2016.

## KARDIOVASKULÁRNÍ KOMORBIDITY HOSPITALIZOVANÝCH DĚTÍ S PSORIÁZOU V USA

Psoriáza postihuje až 2,15 % dětí v Evropě a Asii. Vztah psoriázy u dospělých a výskytu asociovaných kardiovaskulárních onemocnění (včetně aterosklerózy, diabetu, hypertenze, dyslipidémie, obezity a metabolického syndromu) je znám, ale studie u dětí jsou ojedinělé. Z metaanalýzy sedmi studií, které zahrnovaly celkem 965 dětí s psoriázou, vyplynulo, že tyto pacienti mají vyšší riziko metabolického syndromu, ale závěry týkající se kardiovaskulárního rizika nebyly dostatečně průkazné. Proto se autoři rozhodli provést studii dětí hospitalizovaných v letech 2002–2012, data čerpali z národní databáze (Nationwide Inpatient Sample). K identifikaci diagnózy psoriázy použili kódy dle Mezinárodní klasifikace nemocí ICD-9, jako kontrolní skupinu využili děti, u kterých kódy identifikující psoriázu chyběly. Novorozence ze studie vyloučili. Výsledky statisticky zhodnotili.

Výsledky: ve sledovaném období bylo hospitalizováno celkem 126 dětí (0–17 let) s diagnózou psoriázy jako první a 1380 jako s další diagnózou. To představuje prevalenci 25,8 na 1 milión obyvatel, resp. 287,4. Mezi asociovanými chorobami dominovala obezita v 7,5 % (vs. 1,4 % u pacientů bez psoriázy), statisticky významně se dále vyskytovaly hypertenze, diabetes a arytmie. Většina pacientů s kardiovaskulárními onemocněními (arytmie, chlopňové vady, převodní poruchy) se současným výskytem poruchy lipidového metabolismu nebylo obezích, neměli hypertenzi ani diabetes. Studie poukázala na významně vyšší prevalenci kardiovaskulárních onemocnění u dětí s psoriázou, tyto poruchy byly častější u hispánců a černochů, nebyl rozdíl mezi pohlavími. Dětská pacienta s psoriázou by měli být častěji vyšetřováni na přítomnost kardiovaskulárních chorob, měli by dbát na zdravý životní styl, dietu. Další studie u dětí jsou potřebné.

**KWA, L., KWA, MC, SILVERBERG, JI.** *Cardiovascular comorbidities of pediatric psoriasis among hospitalized children in the United States.* J Amer Acad Dermatol 2017, 77, 1023–1029.

## UŽÍVÁNÍ ANTIDEPRESIV U PACIENTŮ S CHRONICKÝM PRURITEM. SOUHRNNÝ ČLÁNEK

Chronický pruritus, tj. svědění trvající déle než šest týdnů, může být stejně významný jako bolest. Vede k poruchám

nálady, spánku a ke snížení kvality života. Příčiny pruritu jsou rozmanité, nejen kožní, a ovlivnění svědění je velmi obtížné. Orální antidepresiva ovlivňující hladiny serotoninu a histaminu mají být používána podle Evropských doporučených postupů u nemocných, kteří nereagují na jinou léčbu.

Autoři systematicky prozkoumali literaturu věnovanou účinnosti antidepresiv u chronického pruritu od roku 1980 do roku 2016. Celkem našli 1464 článků, mezi nimi vybrali k dalšímu zkoumání 35 prací, které splnily předem zadaná kritéria.

### Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

Fluoxetin. Okamžitý ústup svědění po zahájení léčby fluoxetinem byl popsán v jedné studii v roce 1989.

Fluvoxamin. V otevřené studii byl efekt fluvoxaminu srovnáván s paroxetinem u 72 pacientů s pruritem různé etiologie. Odpověď na léčbu byla 68%, největší u nemocných s atopickou dermatitidou, systémovými lymfomy a solidními tumory. Paroxetin byl shledán účinný v retrospektivní studii nemocných s polycytemií vera.

Sertralin byl shledán účinným v léčbě cholestatického pruritu a u chronické nefropatie.

### Tricyklická antidepresiva.

Amitriptylin se osvědčil u jednotlivých pacientů s brachioradiálním pruritem, familiárním lichen amyloidosus, uremickým pruritem či notalgia paresthetica.

Doxepin v denní dávce 20 mg lze použít v terapii uremického pruritu u dialyzovaných pacientů.

Nortriptylin v dávce 75 mg / den vedl k ústupu svědění u pacientem s pruritem vulvy neznámé příčiny.

**Další antidepresiva.** Mirtazapin má jak noradrenergní, tak serotonergní účinek. V randomizované studii 101 pacientů prokázal účinnost v prevenci svědění po chirurgickém zákroku ve spinální anestézii.

### Kombinace antidepresiv.

V kazuistice byl využit paroxetin 20 mg / den a doxepin 10 mg na noc u nemocného s atopickou dermatitidou a renálním selháním.

Většina studií potvrdila zlepšení pruritu po zahájení léčby antidepresivy. Paroxetin 20–30 mg / den a mirtazapin 10–20 mg / den lze doporučit v terapii pruritu u maligních onemocnění, který neodpovídá na konvenční léčbu. U nemocných s chronickou renální insuficiencí a cholestázou lze užít sertralin. Uremický pruritus lze tlumit amitriptylinem 10–25 mg /den nebo doxepinem 10–20 mg /den. Po zahájení léčby

antidepresivy se mohou vyskytnout neurologické vedlejší nežádoucí reakce, jako jsou somnolence a únava. Jsou ale většinou mírné a vyskytují se jen v začátku léčby. U pacientů s neurologicky podmíněným pruritem nejsou zatím dostatečná data z klinických studií.

Rozhodně je třeba provést další zaslepené, placebem kontrolované studie, ale antidepresiva mohou být další možností terapie pruritu u nemocných s cholestázou, chronickým ledvinovým selháním a malignitami.

**KOUWENHOVEN, TA., van de KERKHOFF, P., KAMSTEEG, M.** *Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus. A systemic review.* J Amer Acad Dermatol, 2017, 77, p. 1068–1073.

## VÝVOJ UKAZATELŮ K PREDIKCI KLINICKÉHO RELAPSU U PACIENTŮ S PEMFIGEM LÉČENÝCH RITUXIMABEM

Pemfigus charakterizují depozita autoprotilátke proti intercelulárním proteinům. Rituximab je účinnou léčbou u pacientů, kteří nereagují na konvenční terapii. Je považován za léčbu první volby, neboť vede k remisi v 75 % případů. Třebaže obvykle dochází v 40–80 % k relapsům onemocnění, opakovaná léčba rituximabem je schopná navodit dlouhodobou remisi. Rituximab, inhibitor CD20+ B buněk, se empiricky doporučuje podat opakovaně za šest měsíců, ale ani toto podání nevede ke snížení četnosti relapsu onemocnění.

Proto se autoři rozhodli studovat ukazatele, které by mohly relaps pemfigu predikovat. Sledovali 62 pacientů s pemfigem, kterým bylo podáno 99 cyklů rituximabu. Relaps byl definován jako vznik tří nových lézí během jednoho měsíce, které se spontánně nezhojily do týdne, nebo zvětšení stávajících kožních lézí u nemocných se stabilizovaným onemocněním. Během sledování vyšetřovali hladiny CD19+ B-buněk, CD4+ T-buněk a hladiny autoprotilátke proti desmogleinu 1 (Dsg1) a desmogleinu 3 (Dsg3).

Relaps onemocnění se objevil u třetiny nemocných léčených rituximabem, a to průměrně za 22 měsíců. Ke zvýšení hladin B-lymfocytů na původní hodnotu od podání rituximabu došlo průměrně po 6,8 měsíce. Pro predikci relapsu lze dále využít změny v hladinách CD4+ T-lymfocytů, Dsg3 a u pacientů s postižením kůže a sliznic Dsg1.

Na základě statického zhodnocení výsledků autoři konstatovali, že po podání rituximabu dochází k relapsu. Pravděpodobnost





relapsu onemocnění je spojena se zvýšením hladin B-buněk, nízkou hladinou CD4+ T-buněk a pozitivitou autoprotilátek Dsg1 a Dsg3, a to bez závislosti na opakovaném podání rituximabu. Proto pravidelné měření těchto ukazatelů je nutné pro udržovací terapii rituximabem. Výsledky studie budou užitečné pro doporučené léčebné postupy použití rituximabu v terapii pemfigu.

**ALBERS, LN., LIU, Y., SWERLICK, RA., FELDMAN, RJ.** *Developing biomarkers for predicting clinical relapse in pemphigus patients treated with rituximab.* J Amer Acad Dermatol, 2017, 77, p. 1074–1082.

## OBEZITA A RIZIKO VZNIKU ROSACEY U ŽEN V USA

Rosacea je běžnou dermatitidou, ale její patofyziologie není stále zcela jasná. Zvýšené riziko vzniku růžovky je u exkuráků nebo při pití alkoholu, naopak nižší riziko je popsáno u kuřáků. V USA je 33,8 % dospělých obézních. Obezita je spojena



s řadou zdravotních rizik, např. zkrácením délky života, s diabetes mellitus, malignitami, ale i se zánětlivými dermatózami (psoriáza, akné, atopická dermatitida) a narušenými funkcemi kůže (prokrvení kůže, citlivost, regulace teploty). Autoři studie se rozhodli studovat souvislosti mezi obezitou a rosaceou. Studovali asociaci mezi BMI, změnou hmotnosti po 18. roce věku, centrální obezitu a incidenci rosacey u 89 886 osob Nurses' Health Study II.

Během 14letého sledování odhalili 5249 případů rosacey. Riziko vzniku růžovky bylo zvýšené u osob s vyšším BMI, u osob, které po 18. roce věku zvýšily hmotnost a u kterých se zvýšily obvod pasu a obvod boků (tyto hodnoty byly nezávislé na BMI). Autoři shrnují, že jako první odhalili souvislost mezi obezitou a zvýšeným rizikem vzniku růžovky. To umožňuje zamyslet se nad preventivními opatřeními u těchto pacientů.

**LI, S., DRUCKER, AM., QURESHI, AA., LI, W.-Q.** *Obesity and risk for incident rosacea in US women.* J Amer Acad Dermatol 2017, 77, p. 1083–1087.

## EPIKUTÁNNÍ TESTY U IZRAELSKÝCH DĚTÍ S PODEZŘENÍM NA KONTAKTNÍ ALERGICKOU DERMATITIDU: RETROSPEKTIVNÍ STUDIE A LITERÁRNÍ PŘEHLED

Předpokládalo se, že alergická kontaktní dermatitida (ACD) postihuje zejména dospělé, neboť děti mají nezralý imunitní systém a nejsou vystaveny tolika alergenům. V současnosti ale ACD představuje významný zdravotní problém a tvoří asi 20 % všech dermatitid u dětí. V několika studiích vyšetření asymptomatických dětí metodou epikutánních testů byly popsány kontaktní alergické reakce v 13,3–30,7 % případů. Skutečná prevalence ACD u symptomatických pacientů s podezřením na ACD je 14,5–95,6 % a v posledních desetiletích došlo k nárůstu pozitivivity těchto reakcí. Včasné odhalení ACD je důležité, neboť vyloučení expozice alergenům může předcházet vzniku chronické ACD. Cílem práce bylo zjistit výskyt ACD u dětí v porovnání s dospělými. Autoři vyšetřili 343 dětí a adolescentů (197 dívek a 146 chlapců, od 1–18 let, průměrného věku 11,8 roku) sadou se standardními 23 alerger, studie probíhala mezi lety 1999–2012. Výsledky: 98 dětí (28,6 %), z toho 75 dívek (38,1 %) a 23 chlapců (15,8 %) mělo alespoň jeden pozitivní výsledek epikutánních testů. Nejčastějšími alerger byly nikl sulfát,



dichroman draselný a kobalt chlorid. Nikl sulfát byl nejčastější alergen u dívek do 3 let a nad 12 let, prevalence kontaktní přecitlivělosti byla stejná ve skupině pacientů s atopickou dermatitidou a bez ní (50, resp. 51 %). Vztah mezi ACD a atopickou dermatitidou je komplexní a kontroverzní. Podle některých autorů je atopická dermatitida predisponujícím rizikovým faktorem vzniku ACD, atopická kůže je více vnímavá k alergenům vzhledem k poruše kožní bariéry a k faktu, že tyto pacienti často a dlouhodobě užívají externa obsahující alerger. Pacienti s atopickou dermatitidou vykazují častěji přecitlivělost na parfémy a Peruánský balzám než nemocní bez atopie. Na druhé straně, někteří autoři se domnívají, že ACD se u atopiků vyskytuje méně často. Současná studie neshledala rozdíly mezi skupinami pacientů s atopickou dermatitidou a bez této dermatitidy. Autoři práce konstatují, že na základě výsledků se ACD v Izraeli vyskytuje často u dětí, nejčastějším alergerem je nikl sulfát. Pozdní přecitlivělost se může vyvinout již u malých dětí, neboť jsou vystavovány niklu od útlého věku (součástí oblečení). Epikutánní testy by se měly provést u všech pacientů s podezřením na ACD, pokud nereagují na standardní léčbu, a to bez rozdílu přítomnosti atopické anamnézy.

**ZAFRIR, Y., TRATTNER, A., HODAK, E., et al.** *Patch testing in Israeli children with suspected allergic contact dermatitis: A retrospective study and literature review.* Pediatr Dermatol, 2018, 35, p. 76–86.

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



# Bakteriální infekce kůže

Rob F.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 1, s. 8–27

## SOUHRN

Bakteriální infekce kůže a měkkých tkání mohou mít podobu od sebelimitujících onemocnění po závažné život ohrožující stavy. V tomto textu je uveden přehled základních jednotek, jejich epidemiologie, patofyziologie, klinického průběhu, diagnostiky, diferenciální diagnostiky i léčby.

## KLÍČOVÁ SLOVA

kožní bakteriální infekce • impetigo • erysipel • spála • bartonelózy • tuberkulóza • atypické mykobakteriomy • lepra

## SUMMARY

### Rob, F. Bacterial skin infections

Skin and soft tissue infections can range in severity from minor to life-threatening diseases. This overview of the most common diseases describes their epidemiology, pathophysiology, clinical course, diagnostics, differential diagnosis and treatment.

## KEY WORDS

skin bacterial infections • impetigo • erysipel • scarlet fever • bartonella infection • tuberculosis • atypical mycobacterial infection • leprosy

## POVRCHOVÉ KOŽNÍ INFEKCE A PYODERMIE

### ERYTHRASMA

#### Epidemiologie a etiologie

Onemocnění postihuje jedince žijící hlavně v teplém podnebí, nebo se objevuje v průběhu letních měsíců. Původcem onemocnění je *Corynebacterium minutissimum* (*C. minutissimum*), grampozitivní fakultativně anaerobní bakterie, která se vyskytuje na kůži jako běžná flóra, za určitých podmínek však může způsobit zánět povrchových vrstev epidermis. Mezi rizikové faktory rozvoje infekce patří vlhko, neprodyšná

obuv či oblečení, hyperhidróza a obezita. Častěji můžeme toto onemocnění také pozorovat u obézních a diabetiků.

#### Klinický obraz

Ostře ohraničené červené až hnědavé skvrny v intertriginózních oblastech – meziprstí, axily, třísla, intergluteálně či pod prsy. Může docházet k maceraci projevů, hlavně v meziprstí. U některých pacientů může být postiženo více lokalizací, zpravidla však symetricky. Vzácně může docházet ke generalizaci projevů, hlavně u pacientů s diabetem.

#### Vyšetření

Kultivační vyšetření s průkazem *C. minutissimum*. Nápomocné může být vyšetření Woodovou lampou, ve které mají projevy korálově červené zbarvení. V rámci diferenciální diagnostiky je užitečné mikroskopické vyšetření nativního preparátu na mykotické infekce, které bude negativní.

#### Diagnostika

- klinický obraz typických skvrn v intertriginózních oblastech
- Woodova lampa – korálově červené zbarvení
- kultivace *C. minutissimum*

#### Diferenciální diagnostika

Intertrigo, inverzní psoriáza, dermatofytózy, benigní familiární pemfigoid.

#### Terapie

Lokálně aplikovaný roztok erytromycinu, klindamycinu, případně kyselina fusidová nebo mupirocin. V případě nutnosti celkové terapie lze podat doxycyklin či makrolidová antibiotika.

#### Prevence

Antibakteriální mýdla, prevence zapocení, redukce váhy.

#### Prognóza

Pokud není správně diagnostikováno, může onemocnění dlouhodobě perzistovat. Recidivy jsou časté, zvláště pokud jsou přítomné rizikové faktory. Léze se mohou hojit hyperpigmentacemi.

### KERATOLYSIS SULCATA

#### Epidemiologie a etiologie

Původcem onemocnění může být *Kytococcus sedentarius*, *Dermatophilus congolensis* nebo *Corynebacterium species* produkující proteázy štěpící keratin. Predisponujícím faktorem vzniku jsou hyperhidróza plosek (dlaní) a nošení uzavřené obuvi. Častěji se onemocnění proto vyskytuje u mužů (vojáci, atleti, pracovníci v průmyslu a zemědělství).

#### Klinický obraz

Ostře ohraničené bělavé drobné okrouhlé invertované papuly (jamky neboli foveoly) až splývající plaky pod niveau (jámy neboli fovey) v oblasti plosek a vzácně dlaní. Zpravidla bývá přítomen zápach, který je způsoben odpadními sírnými produkty bakterií.

#### Vyšetření

Typický klinický nálezy, vyloučení ostatních chorob (negativní louhový preparát a negativní výsledek vyšetření Woodovou lampou). Lze provést kultivaci, v histologickém vyšetření lze pozorovat denzní skupiny bakterií ve stratum corneum.

#### Diagnostika

- klinický obraz invertovaných bělavých papul až plaků na ploskách (dlaních)
- vyloučení mykotické infekce
- kultivace, histologické vyšetření

#### Diferenciální diagnostika

Intertrigo, dermatofytózy.

#### Terapie

Lokálně aplikovaný roztok erytromycinu, klindamycinu, případně benzoyl peroxid, mupirocin nebo kyselina fusidová. Celkově lze užít makrolidová antibiotika.

#### Prevence

Nošení správné obuvi, prevence zapaření, pravidelná hygiena.

#### Prognóza

Rekurence jsou časté, zvláště při přetrvávání predisponujících faktorů.





## IMPETIGO CONTAGIOSA A ECTHYMA

### Definice

Impetigo je bakteriální infekce postihující pouze epidermis, v případě ecthyma je postižena i horní část dermis.

### Epidemiologie a etiologie

Onemocnění se mohou vyskytnout v jakémkoli věku, nejčastěji však v dětských kolektivech, kde dochází i k menším epidemiím. Nejčastějšími původci jsou *S. aureus* nebo streptokoky skupiny A. Ecthyma bývá způsobeno obvykle *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*). Původcem bulózního impetiga je *S. aureus* produkující exfoliativní toxin, který naruší desmoglein 1, čímž dojde k rozvolnění spojení mezi keratinocyty.

### Klinický obraz

Velmi často asymptomatický průběh, u některých pacientů se může objevit pruritus. V případě ecthyma bolestivost projevů.

**Impetigo** - červená makula, která se postupně mění na papulu či pustulu s následným vznikem eroze kryté žlutavou (medovou) krustou. V okolí se mohou objevovat drobnější satelitní léze.

**Bulózní impetigo** - vezikuly až buly s povrchovou krytkou a žlutavým obsahem, na periférii může být přítomen zánětlivý lem.

**Ecthyma** - povrchová ulcerace krytá tlustší krustou.

### Histopatologie

**Impetigo** - přítomnost intraepidermálních neutrofilů, denzní zánětlivý infiltrát horní části dermis, grampozitivní koky.

**Bulózní impetigo** - odštěpení epidermis nad granulární vrstvou bez přítomnosti zánětlivého infiltrátu či bakterií, akantolýza, v horních vrstvách dermis mírný zánětlivý infiltrát.

**Ecthyma** - hluboké ulcerace, přítomnost koků v dermis.

### Vyšetření

Klinický obraz bývá zpravidla dostačující ke stanovení diagnózy. Případně lze provést mikroskopické či kultivační vyšetření a stanovení citlivosti na antibiotika. Při diseminované infekci může být přítomna elevace zánětlivých parametrů.

### Diagnostika

- klinický obraz
- mikroskopické vyšetření (Gramovo barvení), kultivace

### Diferenciální diagnostika

**Impetigo** - herpes simplex, kontaktní dermatitida, svrab.

**Bulózní impetigo** - bulózní pemfigoid, herpes simplex, popálenina, štipnutí hmyzem, kontaktní dermatitida.

**Ecthyma** - kousnutí hmyzem, prurigo nodularis.

### Terapie

V případě lokalizované infekce jsou dostatečná topická antibiotika (muciprocín, kyselina fusidová) či antiseptická (chlorhexidin) externa. V případě extenzivního rozsahu či recidivy je vhodná celková antibiotická léčba. První volbou by měla být betalaktamová antibiotika. Součástí léčby by mělo být i provedení režimových opatření (omezení přímého kontaktu, sdílení ručníků a jiných toaletních potřeb).

### Prevence

V případě recidiv lze pravidelně užívat antimikrobiální mýdla.

### Prognóza

Projevy se bez léčby většinou hojí velmi pomalu. Při antibiotické léčbě dochází k rychlému zhojení - v případě impetiga *ad integrum*, ecthyma se může hojit jizvou. Impetigo může přecházet do ecthyma a dále progredovat i do erysipelu/celulitidy. V případě, že původcem je streptokok skupiny A, mohou se objevit spála nebo glomerulonefritida. Recidivy nejsou vzácné.

## ABSCESES, FURUNKL A KARBUNKL

### Definice

**Absces** - lokalizovaný zánět s kolekcí hnisu a destrukcí tkáně.

**Furunkl** - hluboko uložený živě červený nodulus či absces vzniklý na podkladě folikulitidy (zánět vlasového folikulu).

**Karbunkl** - vzniká spojením několika furunklů.

### Epidemiologie a etiologie

Bakteriální onemocnění vyvolané převážně stafylokoky, postihuje pacienty všech věkových kategorií. Mezi další možné patogeny patří streptokoky nebo jiné anaerobní bakterie. Absces může vznikat i jako komplikace jiných kožních chorob, jako jsou hidradenitis suppurativa, acné conglobata či panikulitida. Mezi rizikové faktory vzniku patří obezita, diabetes mellitus, chronické porušení kožní bariéry či imunoprese.

### Klinický obraz

Bolestivost v místě projevů, podle závažnosti infekce mohou být přítomny subfebrilie až febrilie.

**Absces** - živě červený podkožní nodulus s palpačně teplejší kůží a okolním otokem. Při fluktuaci vzniklé nahromaděním hnisu může dojít ke spontánní perforaci a sekreci hnisu. Typicky se absces nachází v dermis a podkožním tuku, může však progredovat i do hlubších struktur.

**Furunkl** - zpočátku folikulárně vázaná podkožní papula, která se postupně zvětšuje a na kůži nad ní se objevuje palpačně teplý erytém, při progresi dochází ke vzniku abscesu s hnisavou sekrecí.

**Karbunkl** - několik splývajících podkožních nodulů které mohou abscedovat s centrální hnisavou sekrecí, na kůži patrný palpačně teplý erytém.

### Vyšetření

Klinický obraz bývá typický, případně další vyšetření se využívá hlavně na průkaz vyvolávajícího patogenu (kultivace, mikroskopické vyšetření), které může být užitečné při stanovení citlivosti na antibiotika.

### Diagnostika

- klinický obraz
- elevace zánětlivých parametrů (CRP, leukocytóza, sedimentace)
- kultivace, mikroskopické vyšetření (Gramovo barvení)
- biopsie z okraje léze

### Diferenciální diagnostika

Hidradenitis suppurativa, mykobakteriální infekce.

### Terapie

Celková antibiotická terapie, empiricky se volí betalaktamová, makrolidová nebo tetracyklinová antibiotika. V některých případech je nutné provést incizi a drenáž.

### Prognóza

Při podání antibiotické terapie, ke které je citlivý vyvolávající patogen, dochází k rychlému zhojení. Bakteriální infekce však může diseminovat a vést k bakteriémii. Recidivy se mohou objevovat zvláště u predisponovaných pacientů (imunoprese, diabetes).

## GRAM-POZITIVNÍ INFEKCE S PRODUKČÍ TOXINŮ

### SCARLATINA (SPÁLA)

#### Definice

Infekční onemocnění je způsobeno streptokoky. Charakteristický je typický exantém a enantém vznikající na podkladě produkce toxinů.



## Historie

V preantibiotické éře onemocnění mělo často fatální průběh.

## Epidemiologie

Onemocnění s celosvětovým výskytem postihuje primárně dětské pacienty.

## Etiopatogeneze

Původcem onemocnění jsou exotoxin produkující kmeny streptokoka skupiny A. Spála typicky vzniká nejčastěji na podkladě tonzilitidy nebo faryngitidy, k rozvoji spály může dojít i superinfekcí rány.

## Klinický obraz

**Kůže** – erytém obličeje s periorálním výbledem, drobnomakulózní exantém na horní polovině trupu s maximem v intertriginózních oblastech, postupné splývání projevů. Plosky a dlaně jsou nepostíženy. Lineární petechie v kožních záhybech. Zpravidla do týdne od výsevu dochází k postupné regresi exantému s výraznou deskvamací, patrnou hlavně na ploskách a dlaních.

**Sliznice** – zarudnutí faryngu, petechie na patrovém oblouku, jazyk je zpočátku bílý se zvýrazněnými papilami, následně červenofialové barvy (malinový jazyk).

## Histopatologický nálezh

Dermální edém s perivaskulárním neutrofilním infiltrátem a shluky erytrocytů. Dilatace lymfatických s maximem zánětlivých změn v okolí vlasových folikulů.

## Průběh

Vzniku kožních a slizničních projevů předchází bolest v krku, horečka, zimnice, třesavky a bolesti hlavy. U menších dětí se mohou objevit bolesti břicha a zvracení. Exantém a enantém se objevují během následujících 48 hodin. Mezi komplikace spály může patřit vznik pneumonie, myokarditidy, artritidy, glomerulonefritidy, meningitidy nebo revmatická horečka. Deskvamace (zvláště na ploskách a dlaních) může přetrvávat i po několik týdnů.

## Vyšetření

Zvýšené zánětlivé parametry, u některých pacientů se rozvíjí hemolytická anémie s hematurií a mírnou proteinurií. Průkaz patogenu lze provést přímým průkazem (kultivace, Gramovo barvení) či sérologicky.

## Diagnostika

- klinický obraz tonzilitidy/faryngitidy a typického exantému s enantémem
- přímý průkaz kultivací, Gramovo barvení
- zvýšené ASLO

## Diferenciální diagnostika

Paravirový exantém, Kawasakiho syndrom, syndrom toxického šoku, polékový exantém.

## Terapie

Penicilinová antibiotika, která působí preventivně i proti vzniku revmatické horečky, po dobu 10–14 dní. V případě alergie jsou druhou volbou cefalosporiny nebo klindamycin. Symptomatická terapie analgetiky/antipyretiky.

## Profylaxe

V sekundární prevenci vzniku revmatické horečky lze využít profylaktickou aplikaci benzathin benzylpenicilinu intramuskulárně.

## Prognóza

V případě včasné zahájené antibiotické léčby dochází k rychlému uzdravení. Akutní revmatická horečka, která se objevuje za 1–4 týdny od faryngitidy, vzniká asi u 3 % pacientů. Jako ostatní streptokokové infekce může i spála vyprovokovat výsev gutátní psoriázy.

## STAFYLOKOKOVÝ SYNDROM OPÁŘENÉ KŮŽE (SSSS)

### Definice

Onemocnění převážně malých dětí, způsobené *S. aureus* produkujícím exfoliativní toxin, charakterizované generalizovanou tvorbou bul.

### Epidemiologie

Nejčastěji se onemocnění vyskytuje v prvních třech měsících života, vzácně se může projevit u dětí starších pěti let nebo u dospělých s renální insuficiencí nebo u imunokompromitovaných pacientů.

### Etiopatogeneze

*S. aureus* produkující exfoliativní toxiny (exfoliatin A a B). Tyto toxiny jsou serinové proteázy, které po navázání štěpí desmoglein 1, čímž dochází k rozvolnění desmosomů a odloučení granulární vrstvy epidermis, a tedy vzniku bul. Zatímco u bulózního impetiga je tento toxin produkován lokalizovaně, v případě SSSS dochází k hematogenní diseminaci. K hematogenní diseminaci dochází v případě snížené renální clearance toxinu a/nebo nedostatku toxin-neutralizujících protilátek. U dětí bývají infekčním fokusem nazofarynx, spojivkový vak či střední ucho, u dospělých pacientů zpravidla pneumonie.

### Klinický obraz

Erytém počíná na obličeji a v intertriginózních lokalizacích, následně během 48 ho-

din generalizuje. Kůže nabývá vrásčitého charakteru a dochází k tvorbě bul, které jsou nejvíce lokalizovány v místě tlaku (periorálně, axily, záda). Po stržení krytby bul zůstávají povrchové eroze s vlhkou spodinou. Při hojení dochází k deskvamaci v místě původních projevů, které může trvat 1–2 týdny.

### Histopatologický nálezh

Intraepidermální puchýř pod nebo ve stratum granulosum. V puchýři ani ve vrchní vrstvě dermis nejsou zpravidla přítomné zánětlivé buňky. Baktérie nejsou přítomny.

### Průběh

Po prodromálním stadiu nejdříve vznik erytému v typických lokalizacích s následnou tvorbou bul, které se následně hojí deskvamací.

### Vyšetření

Na exfoliované kůži není původce přítomen, při vyšetření je nutno provést komplexní vyšetření fokusů. Aspirát z puchýře bývá sterilní, obdobně hemokultury bývají negativní. U pacientů mohou být mírné zvýšené zánětlivé parametry. Pozitivní Nikolskéhoho fenomén.

### Diagnostika

- klinický obraz generalizovaných puchýřů (bez postižení sliznic)
- přímý průkaz patogenu (mikroskopické vyšetření či kultivace)
- histopatologický nálezh

### Diferenciální diagnostika

Toxická epidermální nekrolýza, syndrom toxického šoku, GVHD, pemphigus foliaceus.

### Terapie

V případě mírnějšího průběhu je dostatečná perorální léčba beta-laktamáza rezistentním antibiotikem. Při komplikovaném průběhu je vhodné parenterální podání antibiotik.

### Prevence

Identifikace a dekolonizace přenašečů *S. aureus*, kteří pracují s malými dětmi nebo imunokompromitovanými osobami.

### Prognóza

Bez správné léčby může mít onemocnění zvláště u novorozenců fatální průběh, výrazně vyšší mortalita je však u dospělých, kde dosahuje téměř 50 % (hlavně z důvodu, že se jedná zpravidla o těžce nemocné osoby). Po nasazení antibiotické léčby dochází do týdne až dvou ke zhojení projevů, které se hojí *ad integrum*.



## SYNDROM TOXICKÉHO ŠOKU (STŠ)

### Definice

Multiorgánové onemocnění způsobené toxinem produkujícím *S. aureus* a streptokokem skupiny A.

### Epidemiologie

Syndrom toxického šoku (STŠ) se může rozvinout sekundárně na podkladě infekcí způsobených *S. aureus* nebo streptokokem skupiny A (pyodermie, popáleniny, chirurgické rány) nebo superinfekcí předchozích dermatóz. V 80. letech minulého století převažovaly případy v ženské části populace, a to vzhledem k využívání starších typů menstruačních tampónů („menstruační STŠ“).

### Etiopatogeneze

*S. aureus* produkuje toxin syndromu toxického šoku (TSST-1), který funguje jako superantigen a váže se na MHC II komplex antigen produkujících buněk. Důsledkem je polyklonální aktivace T-lymfocytů a masivní sekrece cytokinů, jež vedou ke vzniku toxického stavu. STŠ se rozvíjí v případě absence protektivní hladiny protilátek proti TSST-1, kterou má více než 90 % populace.

### Klinický obraz

Difúzní skarlatiniformní exantém až erytrodermie, exantém se zpravidla nejdříve manifestuje na trupu a progreduje na končetiny. Na bukalní sliznici, ploskách a dlaních lze pozorovat erytém s otokem, pacienti mohou udávat pocit mravenčení v těchto oblastech. V těžkých případech může být generalizovaný otok bez dolíčkovaní. Přibližně po týdnu dochází k deskvamaci projevů.

### Histopatologický nálezh

Epidermální spongióza s exocytózou. Neutrofilní a lymfoidní infiltrát superficiální dermis, edém papilární dermis.

### Průběh

Projevy se objevují během čtyř dnů od infekce. Typický je náhlý vznik vysokých horeček a hypotenze, pacienti často udávají generalizované myalgie, bolesti hlavy, celkovou slabost. Současně s celkovými symptomy šokového stavu se objevuje skarlatiniformní exantém až erytrodermie. Největším rizikem jsou komplikace septického stavu (ARDS, DIC, arytmie, akutní renální selhání).

### Vyšetření

Zvýšené zánětlivé parametry, kultivace z bul je sterilní. Hemokultury nebo stěry

z rány nebo jiné lokalizace pozitivní na *S. aureus* nebo streptokoka skupiny A.

### Diagnostika

- horečka nad 38,9 °C
- typický skarlatiniformní exantém až erytrodermie
- deskvamace 1–2 týdny po vzniku obtíží
- hypotenze (systolický tlak pod 90 mmHg)
- postižení tří a více orgánů/orgánových soustav (ledviny, játra, sliznice, gastrointestinální, muskuloskeletální, centrální nervová a hematopoetická soustava)
- negativní výsledky hemokultur, mozkomíšního moku (s výjimkou pozitivní hemokultury na *S. aureus*) a sérologického vyšetření na leptospirózu a spalničky

### Diferenciální diagnostika

Toxická epidermální nekrolýza, stafylokokový syndrom opažené kůže, spála, Kawasakiho choroba.

### Terapie

Monitorace pacienta a intenzivní podpůrná terapie ke korekci septického stavu (volumoterapie, ionotropní podpora, vazopresory). V případě sekundární infekce rány její vyčištění či odstranění cizího tělesa. Intravenózní beta-laktamáza rezistentní antibiotika, v případě MRSA infekce vankomycin. U těžkých případů se využívá nízkých dávek systémových kortikosteroidů.

### Prevence

Prevence sekundární superinfekce ran.

### Prognóza

Mortalita septického stavu se pohybuje v řádech jednotek procent, některé práce poukazují na výrazně vyšší mortalitu (v řádech desítek procent) STŠ streptokokové etiologie. Kožní projevy se hojí bez jizvení.

## KOŽNÍ ANTRAX

### Definice

Zoonóza způsobená *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*), která má kožní, plicní a gastrointestinální formu.

### Historie

První zmínky o antraxu jsou již popsány z období starého Egypta. V první světové válce byl poprvé využit jako biologická zbraň, která se využívá dodnes.

### Epidemiologie

K přenosu na člověka dochází z domácích zvířat (skot, ovce, kozy) nebo z jejich produktů, které vznikají zpracováním (profesní expozice pracovníků v země-

dělství a zpracovatelském průmyslu). Onemocnění se mezi lidmi nepřenáší. Antrax je endemický v některých částech Afriky a západní Asie.

### Etiopatogeneze

*B. anthracis* je anaerobní sporující gram-pozitivní tyč. Spóry antraxu mohou v půdě přežívat desítky let. Při průniku spór přes kůži dojde k jejich fagocytóze makrofágy. Uvnitř makrofágu dojde k aktivaci spóry a přeměně na bakterii s následným uvolněním z makrofágů. Tyto bakterie jsou dále distribuovány lymfatickým systémem a mohou způsobit až septikémii.

### Klinický obraz

V místě průniku infekce do kůže (abraze) se objevuje během několika (1–12) dní neboleštivá papula, která může být zaměněna za štípnutí hmyzem. Nejčastěji exponované lokalizace jsou končetiny, krk a obličej. Léze však během krátkého času mění charakter na hemoragickou vezikulu, která nekrotizuje. Vzniká tak vřed se suchou nekrotickou a okolním edémem. V některých případech mohou být přítomny satelitní léze. V případě, kdy dojde k nákaze požitím kontaminovaného masa, se onemocnění manifestuje na orofaryngeální sliznici. V této situaci dochází k otoku krku s regionální lymfadenopatií, pacienti mohou udávat polykací a dýchací obtíže. Celkové projevy zpravidla nebývají vyjádřeny.

### Histopatologický nálezh

Spongióza s edémem papilární dermis a superficiálním i hlubokým zánětlivým neutrofilním infiltrátem. Zánětem bývají postiženy i nervy. V případě starších lézí je přítomná nekroza.

### Klasifikace

Kožní forma tvoří kolem 95 % případů antraxu a má nejmírnější průběh. Gastrointestinální a plicní forma mají vysokou mortalitu.

### Průběh

Po inkubační fázi následuje vznik papuly, mění se na hemoragickou bulu, která nekrotizuje. Systémové symptomy či výraznější spádová lymfadenopatie se objevují vzácně. Zahájení antibiotické léčby nemá vliv na hojení kožních projevů, které jsou způsobené toxinem. Hojení probíhá bez jizvy.

### Vyšetření

Přímý průkaz patogenu z exsudátu z léze. Při kultivaci je možné pozorovat pozitivní nálezh již během 6–24 hodin. Ke stanovení definitivní diagnózy je nutné sérologické





potvrzení, zvýšené hladiny protilátek se objevují kolem 10. dne od infekce.

### Diagnostika

- kultivace, Gramovo barvení
- sérologické vyšetření
- biopsie s imunohistochemickým barvením

### Diferenciální diagnostika

Ecthyma, tularémie, atypické mykobakteriízy.

### Terapie

Antibiotika nemají vliv na průběh projevu na kůži, ale výrazně snižují riziko přechodu do systémové formy. První volbou jsou intravenózní chinolony, druhou je doxycyklin. Chirurgické ošetření vředu je kontraindikováno, neboť by mohlo dojít k rozšíření infekce.

### Proxylaxe

Postexpozici proxylaxe je možná doxycyklinem či chinolony.

### Prevence

Existuje vakcína (atenuovaný kmen *B. anthracis*), která je určena hlavně pro veterinární pracovníky pracující v endemických oblastech či pracovníky zaměstnané ve zpracovatelských provozech.

### Prognóza

U většiny pacientů onemocnění odezní i bez léčby, neléčené případy však mohou mít i fatální průběh. Přibližně 10 % případů kožního antraxu vede k systémové formě onemocnění.

## KOŽNÍ DIFTÉRIE

### Epidemiologie

Onemocnění se vyskytuje převážně v tropických rozvojových regionech, může způsobovat regionální epidemie.

### Etiopatogeneze

*Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*) primárně postihuje respirační trakt (farynx), může však infikovat i kožní a slizniční rány.

### Klinický obraz

Při kožním záškrtu lze pozorovat šedavé povlakové membrány v oblasti faryngu, otok krku, bolesti v krku, horečku. Infekce může být komplikována myokarditidou či polyneuritidou. Kožní forma diftérie bývá většinou způsobena kmeny neprodukcujícími toxin.

### Histopatologický nále

Nespecifický zánětlivý infiltrát.

### Vyšetření

Kožní diftérie nemá typický průběh, diagnóza je zpravidla stanovena až na základě kultivace.

### Diagnostika

- přímý průkaz *C. diphtheriae* z léze kultivací

### Diferenciální diagnostika

Sekundárně infikované kožní rány.

### Terapie

Perorální penicilinová antibiotika, erytromycin či klaritromycin alespoň po dobu deseti dní. Anatoxin se využívá k léčbě kožní formy ve výjimečných případech.

### Profylaxe

Vakcinace, která ale není plně protektivní proti kožní formě onemocnění.

### Prognóza

Kožní forma mává nekomplikovaný průběh, neboť je zpravidla způsobena kmeny neprodukcujícími toxin. Záškrt může mít fatální průběh.

## NE-NEKROTIZUJÍCÍ INFEKCE DERMIS A HYPODERMIS: CELULITIDA (FLEGMÓNA) A ERYSIPEL

### Definice

Celulitida je bakteriální infekce s difúzním šířením v dermis a podkoží. Erysipel je specifický podtyp celulitidy, která postihuje superficiální dermis a lymfatika.

### Epidemiologie

Onemocnění se může vyskytnout v jakémkoli věku, častěji však postihuje jedince staršího věku. Erysipel (celulitida) recidivuje až u 30 % pacientů. Mezi systémové rizikové faktory pro vznik celulitidy a erysipelu patří obezita, z lokálních faktorů to jsou lymfédém, žilní insuficience a porušení kožní bariéry (trauma, chirurgická rána, chronický defekt, dermatitida).

### Etiopatogeneze

Nejčastěji se v etiologii uplatňují streptokoky (skupina A, B) a stafylokoky. Méně často gramnegativní bakterie nebo jiné oportunní infekce, zvláště u imunokompromitovaných osob. Tradičně se v minulosti uznávalo, že většina flegmón je způsobena beta-hemolytickými streptokoky a *S. aureus*, zatímco téměř všechny případy erysipelu jsou streptokokové etiologie. Z provedených studií však vyplývá, že streptokoky mají primární roli u celu-

litidy i erysipelu a infekce *S. aureus* jsou v obou skupinách onemocnění méně časté.

### Klinický obraz

**Celulitida** – difúzní živě červený erytém bez přesného ohraničení a indurace.

**Erysipel** – ostře ohraničený živě červený erytém s otokem, který může mít až indurovaný charakter, okraje léze mohou být vyvýšené oproti okolní kůži.

**Bulózní erysipel** – v terénu erytému jsou přítomny pevné žlutavé buly s čirou (aseptickou) tekutinou, po jejichž stržení se na spodině objevují fibrinové nálety a může dojít ke vzniku vředů. Původcem bulózní formy erysipelu bývá *S. aureus*.

Nejčastěji jsou postiženy dolní končetiny (přibližně 90 % případů), infekce v oblasti horních končetin jsou méně časté (přibližně 5 % případů), hlavně u žen, které prodělaly mastektomii. Vzácněji mohou být postiženy i obličej, trup nebo genitál. U dětí se infekce velmi často objevuje v obličejí.

### Histopatologický nále

Zánětlivý infiltrát v dermis (v případě celulitidy i v tukové tkáni) je složen z neutrofilů a lymfocytů. Zachycené lymfatické uzliny jsou výrazně dilatované. Při výrazném otoku může dojít ke vzniku subepidermálních bul.

### Průběh

První příznaky bolesti a zarudnutí postižené oblasti se objevují náhle během několika desítek hodin od infekce. Vzniku kožních projevů velmi často předchází prodromální symptomy – zimnice, třesavky, horečka a nechutenství. Další průběh infekce závisí na celkovém stavu organismu pacienta a patogenicitě působícího organismu.

### Vyšetření

Stanovení diagnózy celulitidy a erysipelu se provádí na základě klinického obrazu náhle vzniklého bolestivého erytému s otokem. U většiny pacientů se již prodromálně objevují zimnice, třesavky a febrilie. V případě nutnosti odlišení od jiných onemocnění je vhodné provedení vyšetření zánětlivých parametrů a při postižení dolní končetiny sonografické vyšetření k vyloučení hluboké žilní trombózy. Vzhledem k zánětlivé reakci mohou být D-dimery mírně zvýšené i bez přítomnosti žilní trombózy. K bližšímu určení etiologie je možné provést vyšetření na antistreptolysin O (ASLO). Kultivace z aspirátu či projevů je pozitivní jen asi v pětině případů, obdobně provádění hemokultury je spíše vhodné u těžkého průběhu infekce



či komplikovaných imunokompromitovaných pacientů.

### Diagnostika

- Klinický obraz
- celkové symptomy (zimnice, třesavka, horečky – často již prodromálně)
- elevace zánětlivých parametrů (nemusí být výrazněji přítomna u imunosuprimovaných nebo starých pacientů)
- ASLO

### Diferenciální diagnostika

Hluboká žilní trombóza, stasis dermatitis, kontaktní dermatitida, štípnutí hmyzem, kopřivka, fixní lékový exantém, erythema nodosum, herpes zoster, erythema migrans.

### Terapie

První volbou jsou antibiotika proti streptokokům a ideálně i *S. aureus*. Léčba by neměla být nikdy kratší než deset dní, v případě komplikovaného průběhu však bývá delší. Účinek antibiotické terapie by se měl dostavit během 48 hodin; pokud zavedená léčba není účinná, je vhodné antibiotickou terapii změnit a odebrat hemokultury k určení etiologie a nastavení cílené terapie. U zdravých pacientů při nekomplikovaném průběhu je možné předepsat perorální terapii. V případě přítomnosti známek těžkého průběhu infekce (Tab. 1) a u polymorbidních, velmi obézních či imunosuprimovaných pacientů je vhodná parenterální terapie za hospitalizace. Vzhledem k tomu, že v péči má velmi důležitou roli i lokální protizánětlivá a kompresní léčba, je vhodné u každého pacienta zvážit, zda je v domácích podmínkách schopen si sám tuto léčbu provádět.

### Profylaxe

Profylaktické podávání antibiotik signifikantně snižuje riziko recidivy, ale pouze po dobu podávání terapie. Proxylaxi je vhodné zahájit již při první recidivě, zvláště v případech, kdy jsou přítomny rizikové faktory (lymfedém, tinea mezprstí, obezita atd.) V současnosti je prokázán profylaktický účinek perorálně denně podávaného penicilinu nebo intramuskulárně aplikovaného depotního penicilinu (benzathin penicilin G) každé 2-4 týdny.

### Prevence

Péče o kůži, léčba mykotických infekcí či jiných chorob vedoucích k poškození kožní bariéry, ošetření drobných traumat.

### Prognóza

V případě nekomplikovaných případů velmi často dojde k úplnému zhojení.

Recidiva se objeví přibližně u třetiny pacientů, a to hlavně, dojde-li k poškození lymfatické drenáže postižené oblasti a následnému vzniku lymfedému. Při hematogenní diseminaci může dojít ke vzniku septického šoku. Komplikace ve smyslu vzniku žilní trombózy či vzniku abscesu se pohybují v řádech jednotek procent a jsou spojeny hlavně s polymorbiditou a imobilitou pacientů.

## INFEKCE PŮSOBENÉ GRAM-NEZGATIVNÍMI KOKY A BACILY

### INFEKCE ZPŮSOBENÉ *NEISSERIA*

#### Definice

Meningokokémie je infekce způsobená *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), která může probíhat akutně i chronicky, je charakterizována horečkami a petechiálním exantémem.

#### Epidemiologie

Infekce s celosvětovým výskytem postihuje převážně dětské pacienty mezi šesti měsíci a třemi lety věku. Meningokokémie se však může vyskytnout i u mladých osob, zvláště ohroženy jsou osoby s asplenií nebo deficiencí komplementu (C5-C9). Většina infekcí se objevuje v průběhu zimy a na jaře, častěji bývají postiženi muži. K přenosu dochází pouze mezi lidmi, a to inhalací infikovaného nazofaryngeálního sekretu nebo orálním kontaktem (přímo i nepřímo). Přenašeči *N. meningitidis* představují 5-15 % populace.

#### Etiopatogeneze

Meningokoky jsou gram-negativní diplokoky. Existuje 13 kmenů *N. meningitidis*, které jsou rozděleny podle antigenních vlastností polysacharidového obalu. Většinu všech onemocnění však způsobují kmeny A, B, C, Y a W-135, jejich výskyt se geograficky liší. V ČR více než 70 % onemocnění způsobuje meningokok typu B.

Tab. 1 Známky komplikovaného průběhu erysipelu/celulitidy

Systémové symptomy	Lokální symptomy
vysoká horečka	výrazný otok
tachykardie	hemoragické buly
tachypnoe	intenzivní lokální bolestivost
hypotenze	hypestezie
ospalost, zmatenost	vznik nekrotéz
oligurie	krepitace

### Klinický obraz

**Akutní meningokokémie** – vysoké horečky, zimnice, myalgie a bolesti hlavy s výsevem petechií, které mohou splývat do větších hemoragických bul. V případě fulminantního průběhu se objevují ekchymózy a nepravidelné šedavé nekrózy, které jsou zpravidla známkou rozvoje DIC (purpura fulminans). Kožní projevy jsou přítomny u 2/3 pacientů. U pacientů s meningitidou se rozvíjejí známky meningeálního dráždění (zatuhnutí šíje, agitace, změny chování a vědomí).

**Chronická meningokokémie** – rekurentní febrilie, atalgie s následným výsevem nespecifického erytematózního makulopapulózního exantému. Vzácněji se u pacientů mohou objevovat noduly, petechie či iris formy jako u erythema multiforme.

### Histopatologický nález

V případě akutní infekce leukocystoklastická vaskulitida s tromby. Gramovým barvením lze ve většině lézí vizualizovat meningokoky. V případě chronické infekce je nález méně vyjádřen a lze pozorovat perivaskulární lymfoidní infiltrát s nečistými neutrofily, leukocystoklastická vaskulitida může, ale nemusí být přítomna.

### Průběh

U velké většiny infikovaných má infekce asymptomatický průběh (přenašeči infekce), vede i ke vzniku celoživotní imunity proti danému kmenu.

### Vyšetření

Při akutní formě onemocnění se provádí na základě klinické suspekce pokus o kultivaci *N. meningitidis*, detekce specifických antigenů v mozkomíšním moku má dobrou specifitu, ale nízkou senzitivitu. Možná je přímá PCR diagnostika, která má vyšší senzitivitu, hlavně z kožních biopsií. U chronické meningokokémie se konfirmace diagnózy provádí odběrem hemokultury při febrilní špičce.



### Diagnostika

- klinický obraz
- přímý průkaz (kultivace, PCR)
- nepřímý průkaz (detekce specifických antigenů)

### Diferenciální diagnostika

**Akutní meningokokcémie** – vaskulitida, purpura fulminans, gonokoková sepe, infekční endokarditida, tyfus.

**Chronická meningokokcémie** – infekční endokarditida, erythema multiforme, Sweetův syndrom, Henochova-Schönleinova purpura.

### Terapie

Vysoké dávky intravenózních betalaktamových antibiotik (ceftriaxon, penicilin G), v případě alergie na penicilin je druhou volbou chloramfenikol nebo chinolony. V případě akutní infekce podpora oběhu, respirace a korekce vnitřního prostředí.

### Profylaxe

Kvadrivalentní vakcína existuje proti kmenům A, C, Y a W-135, samostatná proti kmeni B, opakování vakcinace je nutné po 3–5 letech. Osobám, které byly v kontaktu s pacientem s prokázanou infekcí, se podává profylaxe (ciprofloxacín, azitromycin, rifampicin).

### Prognóza

V případě akutního fulminantního průběhu dosahuje mortalita až 40 %, je způsobena hlavně těžkým septickým šokem s rozvojem DIC. U chronické formy je mortalita udávána v jednotkách procent případů.

## INFEKCE ZPŮSOBENÁ PSEUDOMONAS AERUGINOSA

### Epidemiologie

Baktérie s celosvětovým výskytem, hlavně ve vodním prostředí a na rostlinách ve vlhkých oblastech. Většina závažných infekcí je způsobena nozokominálně.

### Etiopatogeneze

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) je gram-negativní aerobní baktérie, která se vyskytuje v prostředí hojně. U imunokompetentních osob způsobuje lokalizované infekce, ke kterým dochází při porušení kožní bariéry. U imunokompromitovaných osob může mít infekce fatální průběh.

### Klinický obraz

**Syndrom zeleného nehtu** – vzniká na podkladě traumatizace nehtové ploténky (psoriasis vulgaris, mechanické trauma, macerace nehtu), kdy dochází k tvorbě bio-

filmů na poškozeném povrchu. Biofilm má zelenou nebo modrozelenou barvu vlivem pyocyaninu, který *P. aeruginosa* produkuje. V léčbě jsou důležitá režimová opatření v prevenci dalšího postižení ploténky a je možno lokálně podávat aminoglykosidová či chinolonová antibiotika po dobu několika měsíců.

**Pseudomonádové infekce mezivrstí** – objevuje se u osob pobývajících často v bazénech či jiných místech, kdy jsou nohy vystaveny vlhkosti a kontaminované vodě, v mezivrstí má kůže nazelenalou barvu. Subjektivně může pacienty obtěžovat pruritus. Léčba je obdobná jako u syndromu zeleného nehtu.

**Pseudomonádová folikulitida** – může se vyskytnout u osob využívajících vířivky či jiné formy horkých koupelí. V řádu 1–2 dnů od expozice se objevují folikulárně vázané papuly v místech krytých plavkami, které se mění na pustuly. Projevy většinou spontánně regredují během dvou týdnů, proto léčba nebývá nutná, při rozsáhlejším průběhu lze podat lokální i celková antibiotika.

**Pseudomonádová otitis externa** (plavecké ucho) – náhle vzniklý otok zevního ucha s erytémem a zelenavou sekrecí. Pacienti mohou subjektivně udávat svědění až bolestivost. Při otoskopickém vyšetření není bubínek postižen. Infekce regreduje často spontánně, v léčbě lze využít antibiotické ušní kapky, při těžkém průběhu jsou zřídka třeba celková antibiotika.

**Otitis maligna externa** je nazýván těžký průběh, který se objevuje hlavně u starších pacientů s diabetem či u imunokompromitovaných osob. V tomto případě dochází k invazivnímu průběhu infekce se vznikem granulární tkáně a možnou invazí do okolních kostních chrupavčitých struktur. Klinicky pacienti udávají výraznou bolestivost, další symptomy jsou odvislé od místa invaze infekce (osteomyelitida kalvy, mastoiditida, trombóza žilních splavů, chondritida zevního ucha). V léčbě se uplatňují intravenózně podávaná antibiotika proti pseudomonádám, při zasažení kostních či chrupavčitých struktur je často nutné i chirurgické ošetření.

**Ecthyma gangraenosum** – zpočátku několik solitárních erytematózních papul nejčastěji v anogenitální oblasti nebo i na dolních končetinách. Poměrně rychle dochází ke změně charakteru na hemoragické buly, které praskají a dochází ke vzniku vředů s centrální nekrózou a okolním erytémem. Zvláště pacienti s neutropenií jsou ohroženi vznikem pseudomonádové sepse. Léčba je nutná kombinací intravenózních antibiotik proti pseudomonádám.

### Vyšetření

Při podezření na infekci způsobenou pseudomonádami je nutné k verifikaci diagnózy provedení kultivace patogenu, a to jak z léze, tak například z hemokultury.

### Diagnostika

- klinický obraz
- přímý průkaz *P. aeruginosa* kultivací

### Diferenciální diagnostika

**Syndrom zeleného nehtu** – podnehtový hematoma, melanocytární podnehtové léze.

**Pseudomonádové infekce mezivrstí** – tinea mezivrstí, erythrasma.

**Ecthyma gangraenosum** – vaskulitida, fixní léková erupce, septická embolizace.

### Terapie

Antibiotická terapie se upravuje podle závažnosti infekce. Vzhledem ke zvyšující se rezistenci *P. aeruginosa* na antibiotika je nutné stanovení citlivosti. Mezi nejčastěji užívaná antibiotika patří aminoglykosidy a karbapenemy (imipenem, meropenem).

### Prognóza

U imunokompetentních jedinců mají lokální infekce limitovaný průběh. V případě pseudomonádové sepse je mortalita vysoká.

## KOŽNÍ PROJEV U INFEKČNÍ ENDOKARDITIDY, SEPSE, SEPTICKÉHO ŠOKU A DISEMINOVANÉ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE

### INFEKČNÍ ENDOKARDITIDA

#### Definice

Infekční endokarditida je mikrobiální záneť endokardu.

#### Epidemiologie

Infekční endokarditida se vyskytuje hlavně u pacientů s chlopenními vadami, chlopenními náhradami a u intravenózních narkomanů. Ohroženou skupinou jsou také imunosuprimovaní pacienti.

#### Etiopatogeneze

Infekční endokarditida vzniká na podkladě uvolnění mikrobů do cirkulace, nejčastěji v souvislosti s infekčním onemocněním či chirurgickým výkonem. Vegetace mikrobů embolizují a způsobují ischemické postižení tkáně.





### Klinický obraz

**Petechie** – drobné červené až hnědavé makuly, které nemizí při vitopresi, nejčastěji se objevují na končetinách a sliznicích.

**Subungvální třískovité hemoragie** – lineární hemoragie ve středu nehtových plotének.

**Septické emboly** – bolestivé hemoragické makuly, papuly až noduly v akrálních lokalizacích

**Oslerovy uzly** – erytematózní až hemoragické papuly či noduly (mohou být s centrálním výbledem), které se nacházejí v distálních částech prstů horních, méně často dolních končetin. Prodromální bolestivost v později postižených lokalizacích se objevuje i několik hodin před samotným vznikem uzlů.

**Rothovy skvrny** (retinitis septica) – bělavá makula na sítnici blízko optického disku, v jejímž okolí můžeme pozorovat hemoragie.

**Gangréna končetin** – sekundární následek periferní embolizace.

### Průběh

Po iniciálních nespecifických přízračných charakteru subfebrilii se může náhle rozvinout septický stav. V případě subakutní endokarditidy dochází u pacientů k úbytku váhy, myalgii a atralgii. Vzhledem k nespecifickému průběhu počátku onemocnění může důkladné vyšetření a rozpoznání typických kožních známek infekční endokarditidy vést ke správné diagnóze.

### Vyšetření

Diagnostika infekční endokarditidy se provádí podle Duke kritérií na základě echokardiografie (vegetace, chlopní insuficience) a mikrobiologického vyšetření (přítomnost patogenů ve vegetacích).

### Diagnostika

- klinický obraz
- echokardiografie
- kulturační vyšetření (hemokultury)

### Diferenciální diagnostika

Meningokoková sepe, akutní revmatická horečka, DIC, vaskulitidy.

### Terapie

Základem úspěšné terapie je eradikace všech mikrobů z vegetací v kombinaci se zajištěním oběhových funkcí pacienta. Léčba zpravidla probíhá pod vedením kardiologa, za konzultací s dalšími specialisty. Antibiotická léčba je vždy prováděna intravenózně podle citlivosti infekčního organismu.

### Prevence

Pacienti, kteří mají zvýšené riziko infekční endokarditidy, by měli být před výkony, při kterých hrozí bakteriémie, profylakticky zajištěni antibiotiky.

### Prognóza

Infekční endokarditida je závažné onemocnění, jehož průběh závisí na celkovém stavu pacienta a závažnosti postižení oběhového systému. Průběh může být komplikován městnavým srdečním selháním nebo embolizačními komplikacemi (mrtvice, septická plicní embolizace).

### SEPSE, SEPTICKÝ ŠOK

#### Definice

Sepse a septický šok představují zánětlivou reakci organismu na mikrobiální infekci. Tato reakce se může rozvinout i na podkladě kožní infekce (pyodermie, trauma).

#### Epidemiologie

Sepse a septický šok se mohou objevit u jakéhokoli jedince, mezi nejvíce ohrožené skupiny patří imunosuprimovaní (včetně osob s HIV/AIDS), starší a polymorbidní pacienti. Výrazné rizikové faktory pro vznik sepse jsou zavedení mimotělní oběh, umělá plicní ventilace či centrální žilní katétr.

#### Etiopatogeneze

Sepse nastává v případě, kdy mikrobiální infekce dokáže překonat vrozené i získané imunitní mechanismy organismu. Dochází k rozvoji komplexní reakce zánětlivých buněk a vaskulárního endotelu na přítomnost mikrobiálních signálních molekul. Ta vede k poškození endotelu, extravazaci cirkulující tekutiny a vzniku mikrotrombů, což má za následek poškození dalších tkání. Sepse může být teoreticky způsobena jakýmkoliv mikrobem, nejčastěji bývá způsobena grampozitivními a gramnegativními baktériemi, fungemi se objevuje zpravidla u výrazně imunosuprimovaných pacientů po širokospektré antibiotické léčbě.

#### Klinický obraz

Z celkových příznaků je zpravidla přítomna horečka, která však u starších osob nebo novorozenců nemusí být vyjádřena. Podle rozvoje septického stavu se objevují postižení dalších orgánů.

#### Kožní projev

**Generalizovaný exantém** – způsoben baktériemi produkujícími toxiny (viz syndrom toxického šoku).

**Petechie** – hemoragické makuly, které při vitopresi nemizí (orofaryngeálně lokalizo-

vané, nejčastěji přítomné u meningokokových infekcí).

**DIC** – viz DIC

**Nálezy spojené s hypotenzí** – akrocyanóza, periferní ischemická nekróza.

#### Histopatologický nálezy

Nespecifický.

#### Průběh

Kožní projevy bývají pozdním příznakem, který je již často přítomen při multiorgánovém postižení.

#### Vyšetření

Klinický obraz podpořený izolací mikroorganismu z hemokultury či jiného fokusu infekce.

#### Diagnostika

- klinický obraz
- přímý průkaz patogenu kultivací (hemokultura, mozkomíšni mok, stěr z léze)

#### Diferenciální diagnostika

Akutní bakteriémie, endokarditida, akutní hypersenzitivní vaskulitida, enterovirové infekce, TSSS.

#### Terapie

Základem léčby je podpora základních životních funkcí pacienta a zabránění selhání oběhového systému za současné antimikrobiální terapie. Lokální péče o kožní defekty.

#### Prognóza

Septický stav je reverzibilní ve svých počátcích, v případě přechodu do septického šoku je mortalita vysoká.

### DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULOPATIE

#### Definice

Diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC) je stav, při kterém dochází z různých příčin k narušení rovnováhy homeostatických mechanismů a rozvoji intravaskulární koagulace.

#### Epidemiologie

DIC se může objevit u pacientů všech věkových kategorií, je odhadováno, že přibližně u 1 % hospitalizovaných pacientů se tento stav (v různé tíži) vyvine. V případě septických stavů se DIC objevuje u 30–50 % pacientů.

#### Etiopatogeneze

Syndrom vzniká na podkladě jiného základního onemocnění, a to nejčastěji chi-



rurgického stavu (polytrauma, popálenina), generalizované infekce, zhoubných onemocnění (generalizované karcinomy), imunopatologických stavů (anafylaxe, postransfúzní reakce), oběhové šoku nebo jako komplikace těhotenství a porodu (embolizace plodové vody, eklampsie...). Při vzniku syndromu se uplatňuje iniciálně aktivace některého z hemostatických mechanismů, který však vzhledem k vzájemné provázanosti hemokoagulačních dějů vede ke kaskádovité komplexní reakci. Vzniklá intravaskulární koagulace vede ke vzniku mnohočetných trombů v mikrocirkulaci, kvůli čemuž se následně objevuje ischemie postižených tkání. Současná konzumpce koagulačních faktorů a destiček vede k rozvoji krvácivého stavu. Sekundárně aktivovaná fibrinolýza rozpouští mikrotromby, ale dále zhoršuje krvácivý stav.

### Klinický obraz

DIC může probíhat chronicky, kdy se projevují hlavně obtíže spojené s ischemizací. Akutní forma se vyvíjí rychle zpravidla během několika hodin, na kůži jsou patrné mnohočetné infarkty, rozsáhlé ostře ohraničené ekchymózy, s tendencí ke splyváním do geografických ložisek temně fialové barvy a periferním erytematózním haló. Nález může nadále progredovat za vzniku hemoragických bul až gangrény. Gangréna se objevuje na periferních částech těla (prsty, nos). U některých pacientů lze pozorovat krvácení ze sliznic, chirurgických ran, periferních či centrálních katétrů.

### Histopatologický nález

Četné fibrinové tromby v arteriolách, v okolí polymorfonukleární infiltrát s hemoragiemi.

### Vyšetření

Na základě klinických známek provedení vyšetření krevního obrazu a koagulačních parametrů.

### Diagnostika

- klinický obraz
- vyšetření koagulace a krevního obrazu

### Diferenciální diagnostika

Nekrózy způsobené heparinem či warfariem, mnohočetná embolizace.

### Terapie

Zastavení vyvolávající příčiny, terapie koagulopatie, péče o kožní defekty.

### Prognóza

Mortalita je vysoká, závisí na zvládnutí koagulopatie a orgánových komplikací.

V případě, že pacient stav přežije, může být nutné provedení amputace periferních částí těla, které jsou postiženy nektrózami.

## BARTONELÓZA

### Definice

Infekce gramnegativními bakteriemi druhu *Bartonella* způsobující granulomatózní zánět. Onemocnění má rozdílný průběh u imunokompetentních a imunokompromitovaných pacientů, u nichž tyto bakterie dokáží adherovat a následně pronikat do endotelových buněk a tím způsobovat vaskulární proliferaci. Jako vektor onemocnění slouží hmyz (blechy, vši), k přenosu však může dojít i přímo při pokousání nebo poškrábání zvířaty (kočky).

### Epidemiologie

Onemocnění se vyskytuje celosvětově, především v teplejším podnebí, se sezónním výskytem hlavně na podzim a v zimě. Choroba se častěji vyskytuje u dětských pacientů.

### Etiopatogeneze

Původcem onemocnění je *B. henselae*, jejím vektorem je kočka domácí.

### Klinický obraz

Primární léze se objevuje v místě vniku infekce během 3–10 dnů od inokulace, přibližně u poloviny pacientů. Má charakter solitární papuly, vezikuly či pustuly, která následně může ulcerovat. Primární léze se nacházejí nejčastěji v obličeji nebo na horních končetinách, tedy v místech, kde nejčastěji dojde k porušení kožní bariéry. Regionální lymfadenopatie se objevuje téměř u všech pacientů, generalizovaná lymfadenopatie je vzácná.

### Histopatologický nález

V postižených lymfatických uzlinách a v primární kožní lézi je přítomna centrální nektróza obklopená epiteloidními buňkami a histiocyty. Barvením Warthin-Starryho lze detekovat bartonely v místě nektrózy.

### Průběh

U některých pacientů se mohou objevit nespecifické prodromální syndromy charakteru zimnice, třesavky a zvýšené teploty. Na kůži se mohou objevit kopřivka, erythema nodosum nebo nespecifické makulopapulózní erupce. Ve vzácných případech může dojít k diseminaci infekce za vzniku meningitidy, osteomyelitidy či hepatitidy.

### Vyšetření

V případě klinické suspekce a anamnézy kontaktu s kočkou 2–3 týdny před vznikem projevů vyšetření na průkaz *B. henselae* z léze (PCR, kultivace), k určení správné diagnózy může přispět pozitivní sérologické vyšetření. Zánětlivé parametry u infikovaných pacientů nemusí být zvýšené.

### Diagnostika

- klinický obraz s lymfadenopatií a anamnézou kontaktu s kočkou
- přímý průkaz *B. henselae* z léze (PCR, kultivace)
- sérologické vyšetření

### Diferenciální diagnostika

Tularémie, sarkoidóza, LGV, mykobakteriíóza, sporotrichóza, dermatofytóza, neoplazie.

### Terapie

Antibiotická terapie (azitromycin) může uspišit regresi lymfadenopatie, nicméně její účinek na průběh samotného onemocnění je sporný. V některých případech je nutná drenáž postižených lymfatických uzlin.

### Prognóza

Onemocnění u imunokompetentních pacientů spontánně odezní po 1–2 měsících.

## BACILÁRNÍ ANGIOMATÓZA

### Definice

Systémové onemocnění se vyskytuje hlavně u imunokompromitovaných osob a je charakterizováno vaskulární proliferací, jež vede ke vzniku kožních tumorů.

### Historie

Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1983 u pacientů s AIDS.

### Epidemiologie

Jedná se o vzácné onemocnění vyskytující se u pacientů s pokročilým stadiem HIV infekce nebo AIDS a nízkým počtem CD4 lymfocytů (méně než 200 buněk/cm<sup>3</sup>). Se zavedením kombinované antiretrovirové terapie a profylaxe oportunních infekcí se však incidence onemocnění výrazně snížila.

### Etiopatogeneze

Původcem onemocnění je *B. henselae* či *Bartonella quintana* (*B. quintana*). K vaskulární proliferaci dochází v důsledku produkce angiogenního faktoru, který produkují tyto dva druhy bartonely.



### Klinický obraz

Temně červené až fialové bolestivé papuly a noduly, často povrchově erodované, dosahují velikosti do 3 cm v průměru. V některých případech mají projevy pouze charakter podkožního nodulu a mohou být snadno zaměněny s pyogenním granulomem. Noduly mohou vzácně přecházet v absces a následně ulcerovat. Onemocnění se může manifestovat jako solitární léze, ale i jako několik set papul a nodulů. Projevy se mohou vyskytnout kdekoli na kůži i sliznicích, zřídka se i při mnohočetných projevech objeví na ploskách a dlaních.

### Histopatologický nález

Lobulární proliferace kapilár a venul s protaženými endoteliálními buňkami s okolním neutrofilním infiltrátem. V barvení hematoxylin-eozin mají shluky bakterií charakter nafialovělých granul. K identifikaci bakterií se používá barvení Warthin-Starryho.

### Průběh

Průběh onemocnění závisí na stavu imunitního systému pacienta. Zatímco u imunokompetentních pacientů bývá spíše solitární léze v místě inkulace, u těžce imunosuprimovaných osob dochází k rychlé diseminaci infekce. Extrakutánní formy onemocnění se mohou vyskytovat současně, ale i bez kožní formy. Nejčastější extrakutánní formou je bacilární pelióza, kterou způsobuje pouze *B. henselae*. Onemocnění se manifestuje hepatosplenomegalií, nauzeou, průjmami, zvracením, bolestmi břicha a nočními zimnicemi.

### Vyšetření

Klinický obraz podpořený průkazem *B. henselae* či *B. quintana* (histologie, kultura, sérologie). V případě systémové formy choroby lze využít zobrazovacích metod (CT) konfirmovaného jaterní biopsií.

### Diagnostika

- klinický obraz (často u imunokompromitovaného pacienta)
- přímý průkaz *B. henselae* či *B. quintana* PCR či kultivací (na čokoládovém agaru vyžaduje 20–40 dní)
- sérologické vyšetření na *B. henselae*

### Diferenciální diagnostika

Kaposiho sarkom, angiokeratom, atypické mykobakterií, pyogenní granulom.

### Terapie

Dlouhodobá antibiotická terapie (erytromycin, doxycyklin) až po dobu tří měsíců. V pří-

padě HIV pozitivních pacientů bez antiretrovirové léčby zahájení antiretrovirové terapie.

### Profylaxe

U výrazně imunosuprimovaných jedinců je vhodná antibiotická profylaxe.

### Prognóza

K vymizení projevů dojde zpravidla během 2–4 týdnů po zahájení antibiotické terapie, v některých případech, zvláště u imunokompetentních osob, může dojít k spontánní regresi. Antibiotická léčba by měla probíhat alespoň po dobu tří měsíců k prevenci relapsu. V případě rozvoje diseminované infekce může mít onemocnění fatální průběh.

## RŮZNÉ BAKTERIÁLNÍ INFEKCE S KOŽNÍMI PROJEVY

### TULARÉMIE

Tularémie je bakteriální antropozoonóza charakteristická vznikem výrazné lymfadenopatie.

### Epidemiologie

Onemocnění se vyskytuje převážně v mírném pásmu severní polokoule. Tularémie postihuje na našem území převážně zajíce a jiné hlodavce, je však přenosná i na jiná zvířata a na člověka. Hlavním vektorem jsou krev sající členovci (komáři, mouchy, klíšťata, blechy), k nákaze může dojít také přímým kontaktem s nakaženým (uhynulým) zvířetem, požitím kontaminovaných zemědělských produktů nebo kontaminovanou vodou. V ČR je ročně diagnostikováno několik desítek případů tohoto onemocnění, trvalé ohnisko tularémie se nachází v Jihomoravském kraji.

### Etiopogeneze

Původcem onemocnění je gramnegativní kokobacil *Francisella tularensis* (*F. tularensis*). K infekci dochází přes dýchací ústrojí, trávící ústrojí, spojivky či kůži.

### Klinický obraz

**Ulceroglandulární forma** – v místě vniku infekce do kůže vzniká zánětlivá papula, která ulceruje a objevuje se výrazná spádová lymfadenopatie až lymfangitida. Může docházet ke spontánní ruptuře lymfatické uzliny za vzniku hnisavých píštělí.  
**Glandulární forma** – pouze lymfadenopatie bez přítomnosti vředu.

### Průběh

Po inkubační době několika dní vzniká erytematózní papula, která následně ulceruje a objevuje se výrazná spádová lymfadenopatie. Kromě typických kožních sympto-

mů se velmi často objevují nespecifické celkové obtíže charakteru (sub)febrilií, zimnic a celkové únavy.

### Vyšetření

Diagnostika vzhledem k nízké úspěšnosti kultivace na běžných médiích může být obtížná. V případě typického průběhu je vhodné vyšetření protilátek proti *F. tularensis*.

### Diagnostika

- vyšetření protilátek proti *F. tularensis*
- přímý kultivační průkaz patogenu je možný, ale málokdy úspěšný

### Diferenciální diagnostika

Kožní antrax, tuberkuloidní vřed, pyodermie.

### Terapie

Lékem volby je streptomycin, v léčbě lze také využít tetracykliny či gentamicin.

### Prevence

Nemanipulovat s divokými zvířaty, dostatečná tepelná úprava pokrmů ze zajíců, používání ochranných pomůcek.

### Prognóza

Ulceroglandulární forma se po podání efektivní terapie hojí bez trvalých následků, v místě ulcerace může vznikat jizva.

### ERYSIPELOID

### Definice

Antropozoonóza s akutním zánětem kůže zpravidla prstů rukou, které vzniká po poranění při kontaktu s rybami či masem.

### Epidemiologie

Onemocnění vznikající nejčastěji u pracovníků v zemědělském a zpracovatelském průmyslu, kteří jsou v kontaktu se syrovým masem.

### Etiopogeneze

Erysipeloid je onemocnění způsobené mikroorganismem *Erysipelothrix rhusiopathiae* (*E. rhusiopathiae*).

### Klinický obraz

Postupně se rozšiřující teplý bolestivý erytém zpravidla v oblasti prstů či dorza ruky, který může nabývat až fialové barvy. Okraje bývají ostré a na periferii mohou být přítomny drobné vezikuly. Celkové symptomy pacienti zpravidla nemívají.

### Průběh

Klinicky je nález shodný s flegmónou, celkové příznaky jsou však přítomny vzácně.





### Wyšetření

Většina případů je empiricky léčena jako flegmóna. Ke stanovení diagnózy je důležitá anamnéza kontaktu se syrovým masem, která je případně potvrzena kultivačním nálezem *E. rusipathiae*.

### Diagnostika

- klinický obraz
- kultivace s průkazem *E. rusipathiae*

### Diferenciální diagnostika

Pyodermie.

### Terapie

Betalaktamová antibiotika perorálně, v případě alergie na tuto skupinu antibiotik lze podat erytromycin.

### Prevence

Ochranné pomůcky při zpracovávání ryb či masa.

### Prognóza

Onemocnění i bez léčby během 2–3 týdnů ustupuje spontánně. Velmi vzácně přechod do systémové infekce.

### MALLEUS (VOZHŘIVKA)

### Definice

Vzácná antropozoonóza, charakteristická vznikem abscesů.

### Epidemiologie

VOZHŘIVKA je primárně onemocnění li-chokopytníků a dalších domestikovaných zvířat. Nejvyšší výskyt je zaznamenáván v oblasti Středního východu, Jižní Ameriky a Afriky.

### Etiopatogeneze

Původcem onemocnění je bakterie *Burkholderia* (dříve *Pseudomonas mallei* (*B. mallei*)). K přenosu dochází u osob v přímém kontaktu se zvířaty. Bakterie vstupuje do organismu skrz drobné porušení kožního povrchu nebo sliznicemi. Byl také zaznamenán přenos onemocnění mezi lidmi.

### Klinický obraz

**Akutní kožní forma** – v místě inokulace iniciálně nález charakteru flegmóny, ve které dochází ke vzniku nepravidelné ulcerace. V okolí mohou vznikat abscesy, zpravidla bývá přítomna lymfangioitida.

**Plicní forma** – může mít charakter pneumonie či abscesů v plicích.

**Septikémie** – mnohočetné papuly, pustuly, které abscedují a vznikají ulcerace, kromě kůže jsou postiženy i další vnitřní orgány.

**Chronická forma** – abscesy v kůži a vnitřních orgánech (játra, slezina).

### Průběh

Akutní kožní forma se může spontánně zhojit a účinek antibiotické terapie bývá rychlý. V případě septikémie je mortalita vysoká.

### Wyšetření

Mikroskopické či kultivační vyšetření z abscedujícího ložiska. V případě anamnézy kontaktu s li-chokopytníky lze diagnózu potvrdit i sérologicky.

### Diagnostika

- mikroskopické vyšetření s Gramovým barvením, kultivace
- sérologické vyšetření k detekci protilátek proti *B. mallei*

### Diferenciální diagnostika

Atypická mykobakteriáza, pyodermie.

### Terapie

Celková terapie sulfonamidy, případně jinými antibiotiky (tetracykliny, gentamicin, ciprofloxacin). Případně chirurgická excize solitárních lézí.

## KOŽNÍ TUBERKULÓZA A INFEKCE ATYPICKÝMI MYKOBAKTÉRIEMI

### KOŽNÍ TUBERKULÓZA

#### Definice

Chronický granulomatózní zánět kůže vyvolaný *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).

#### Historie

První případy tuberkulózy, které se povedlo pomoci detekce DNA *M. tuberculosis* potvrdit, spadají do roku 3700 před naším letopočtem. Poprvé byla kožní tuberkulóza však popsána až v první čtvrtině 19. století, nicméně kožní forma jako jedna z manifestací tuberkulózy byla správně klasifikována až na konci 19. století, díky Kochovu objevu vyvolávajícího patogenu.

#### Epidemiologie

*M. tuberculosis* je bakterie s celosvětovým výskytem, aktivní forma tuberkulózy však propuká u méně než 10 % infikovaných osob. Incidence tuberkulózy je nejvyšší v rozvojových zemích, hlavně se studeným a vlhkým klimatem. Významným rizikovým faktorem je také imunoprese (HIV pozitivní pacienti, pacienti na imu-

nosupresivní, obzvláště anti-TNF-alfa terapii). V ČR je v posledních letech stabilně diagnostikováno kolem 500 případů tuberkulózy ročně, z tohoto počtu kožní forma onemocnění činí několik málo desítek případů.

#### Etiopatogeneze

*M. tuberculosis* je hlavním vyvolatelem kožní tuberkulózy, vzácně může kožní formu vyvolat *Mycobacterium bovis*. *M. tuberculosis* je tenká aerobní acidorezistentní tyč, která je kvůli vysokému obsahu lipidů v obalu, jež tvoří voskový plášť na povrchu buňky (obsahující hlavně kyselinu mykolovou), rezistentní k degradaci po fagycitóze. K transmissi onemocnění dochází zpravidla inhalací aerosolu od osoby s aktivní formou onemocnění, k přenosu může dojít i přímou inokulací a ingescí. O samotném průběhu infekce tedy rozhoduje nejen senzibilita infikovaného organismu k mykobaktériím, ale také stav buněčné imunity a způsob vstupu infekce.

#### Klinický obraz

**Primární inokulační tuberkulóza** – se objevuje 2–4 týdny po inokulaci *M. tuberculosis* do kůže dosud neinfikované osoby. Zpočátku má charakter nebolestivé měkké červenohnědé papuly (až nodulu), která postupem času eroduje a vzniká vřed s ostře ohraničenými podmínovanými okraji, jež může být kryt krustou. Infekce se během několika týdnů šíří do spádových lymfatických uzlin, které postupně kalcifikují. Vřed se ve většině případů hojí spontánně atrofickou jizvou, vzácně může dojít k progresi do jiné formy onemocnění (lupus vulgaris, verukózní plaky).

**Tuberculosis verrucosa cutis** – je projevem exogenní infekce v minulosti již infikovaných osob. Iniciálně se objevuje drobná nebolestivá indurovaná papula s mírným zánětlivým lemem, která se postupně zvětšuje a mění se na červenohnědý verukózní plak. Centrálně se mohou v plaku objevovat sinusy s hnisavou sekrecí. Léze bývá zpravidla solitární, ale mohou být přítomny i mnohočetné projevy, nejčastěji jsou plaky lokalizovány na akrální části končetin. Ke spontánnímu zhojení plaku může docházet v řádech let.

**Scrophuloderma** – objevuje se při šíření infekce *per continuitatem* z uzliny, postiženého kloubu či kosti do podkoží. Zpočátku lze pozorovat měkký, hluboko v podkoží uložený nodulus, který může být i pohyblivý oproti okolní tkáni. Postupně dochází k jeho kolikvací a klinicky je možno pozorovat fluktuaci s následnou tvorbou ulce-



race a sekretujících sinusů. Podmínované okraje vředy bývají namodralé, spodina má měkký charakter. K hojení dochází vždy jizvou, která může mít i keloidní charakter. Vlivem rozsevu bakterií do podkoží může docházet ke vzniku podkožních kapes, které vedou k dalšímu jizvení.

**Lupus vulgaris** – je nejčastější kožní formou tuberkulózy, vzniká u již senzitivovaných osob se silně pozitivní hypersenzitivní tuberkulinovou reakcí opožděného typu. Může vznikat sekundárně z jiných kožních forem (scrophuloderma, tuberculosis verrucosa cutis), ale také z jiných exogenních i endogenních zdrojů. Iniciálně lze pozorovat červenohnědý nepravidelný plak, který má při diaskopii barvu jablčného žele. Při progresi lupus vulgaris mohou mít projevy charakter měkkých plaků s centrálním jizvením, červených papulonodulů, vpáčených ulcerací s okolním měkkým infiltrátem nebo exofyticky rostoucího tumoru. Lupus vulgaris bývá nejčastěji lokalizován na obličeji a krku, postižena může být i sliznice ústní dutiny.

**Tuberculosis cutis orificialis** – rozvíjí se obvykle na podkladě autoinokulace *M. tuberculosis*, vzácněji na podkladě exogenní infekce. Nejčastěji jsou proto projevy lokalizované na sliznicích v místě, kde jsou primárně postiženy vnitřní orgány – dutina ústní, farynx (plicní tuberkulóza), anus (střevní tuberkulóza) nebo vulva (tuberkulóza močové a pohlavní soustavy). Klinicky lze zpočátku vidět žlutočervené papuly s edémem okolní tkáň, které následně ulcerují a tvoří bolestivé vředy s podmínovanými okraji.

**Tuberculosis cutis miliaris** – vzniká následkem bakteriémie, nejčastěji na podkladě plicní tuberkulózy. Léze jsou diseminované na celém těle a mají charakter zpočátku červeného drobnopapulózního exantému, na němž se vytvářejí drobné vezikuly s centrální vkleslinou, které jsou následně překryty krustou. Projevy se hojí hypopigmentovanou jizvou s hnědavým lemem.

**Tuberkulózní gumma** – rozvíjí se na podkladě bakteriální diseminace z primárního fokusu. Tuberkulózní gumma má iniciálně charakter podkožního měkkého nodulu, který je normální teploty (studený absces). Postupně dochází k destrukci kůže nad abscesem, což vede k tvorbě podmínované ulcerace a sekretujících píštělí. Projevy jsou nejčastěji lokalizovány na končetinách, přítomna může být pouze jedna léze, ale také léze vícečetné.

### Histopatologický nález

**Primární inokulační tuberkulóza** – zpočátku nespecifický neutrofilní zánět s lo-

žisky nekrózy a přítomností mykobaktérií, během několika týdnů se rozvíjí granulomatózní zánět, ve kterém jsou přítomny epitelioidní a Langhansovy buňky, v centru lézí se rozvíjí kaseózní nekróza.

**Tuberculosis verrucosa cutis** – zánětlivý infiltrát v epidermis s pseudoepiteliomatózní hyperplazií, ve vrchních vrstvách dermis jsou přítomny mikroabscesy, početné granulomy.

**Scrofuloderma** – granulomatózní zánět typický pro tuberkulózu s kaseifikační nekrózou v hlubších vrstvách dermis.

**Tuberculosis cutis orificialis** – v epidermis a vrchních vrstvách dermis nespecifický zánětlivý infiltrát s nekrózami, hlouběji v dermis tuberkulózní granulomy s kaseifikační nekrózou.

**Lupus vulgaris** – ostře ohraničené tuberkulózní granulomy s ojedinělou kaseifikací a okolním zánětlivým infiltrátem.

**Tuberculosis cutis miliaris** – nespecifický zánětlivý infiltrát s nekrózami lemovaný makrofágy, místy přecházející do abscesových ložisek.

**Tuberkulózní gumma** – četné nekrózy a abscesy s přítomností četných mykobaktérií.

### Průběh

Průběh kožní tuberkulózy se liší podle imunitní odpovědi a celkového stavu pacienta, dále způsobu, kterým ke vzniku infekce dojde, a samozřejmě i podle současné (ne) přítomnosti extrakutánních forem onemocnění.

### Vyšetření

Při suspekci na kožní formu tuberkulózy je vhodné provést biopsie, ze které je možné provést histopatologické, ale také kultivační a PCR vyšetření. Mykobaktérie se barví podle Ziehl-Neelsena. V současnosti je v diagnostice místo tuberkulinového testu využíván převážně Quantiferon TB Gold test, neboť má vyšší specifitu (není falešně pozitivní v případě předchozí BCG vakcinace) a obdobnou senzitivitu. Podstatou Quantiferon TB Gold testu je stanovení, zda expozice rekombinantním peptidům *M. tuberculosis* stimuluje IFN-gama k produkci T-lymfocytů v periferní krvi. Je nutné mít na paměti, že tento test může být falešně pozitivní i při infekci atypickými mykobaktériemi.

### Diagnostika

- klinický obraz
- přímý průkaz *M. tuberculosis* kultivací či PCR vyšetřením
- histopatologické vyšetření
- Quantiferon TB Gold test (v případě jeho nedostupnosti tuberkulinový test)

### Diferenciální diagnostika

**Primární inokulační tuberkulóza** – ulcus durum, atypické mykobakteriomy, tularémie, sporotrichóza, nokardióza.

**Tuberculosis verrucosa cutis** – hypertrofický lichen planus, syphilis tuberosa, virové bradavice, chromomykóza.

**Scrofuloderma** – hidradenitis suppurativa, acne conglobata, aktinomykóza, chronická osteomyelitida, atypická mykobakteriomy, syphilis gummosa, oportunní mykotické infekce.

**Tuberculosis cutis orificialis** – aftózní stomatitida, herpes simplex, pemfigus.

**Lupus vulgaris** – dlaždicobuněčný karcinom, sarkoidóza, diskooidní lupus erythematosus, leishmanióza, syphilis tuberosa, kožní lymfom.

**Tuberculosis cutis miliaris** – PLEVA, varicella, paravirové exantémy.

**Tuberkulózní gumma** – hidradenitis suppurativa, panikulitida, syphilis gummosa, invazivní mykotické infekce.

### Terapie

Léčba kožní tuberkulózy je stejná jako u systémové formy onemocnění. V současnosti je v iniciální fázi (prvních osm týdnů) využívána kombinace čtyř chemoterapeutik (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid) a v pokračovací fázi (18 týdnů) kombinace dvou chemoterapeutik (isoniazid, rifampicin). Takto nastavená terapie brání rozvoji sekundární rezistence, která je jedním z hlavních problémů v léčbě tuberkulózy. V případě rezistence (rezistence k alespoň jednomu ze základních antituberkulotik), multirezistence (rezistence k více než jednomu antituberkulotiku, z nichž alespoň jedno je isoniazid či rifampicin) či extrémní rezistence (rezistence na 1. i 2. řadu antituberkulotik) existují prodloužené režimy (až 24 měsíců) a specializovaná centra, která se léčbou zabývají. V případě lokalizované kožní formy lze využít i léčbu chirurgickou, ale vždy v kombinaci s terapií antituberkulotiky.

### Profylaxe

Vakcinace nechrání proti nákaze mykobaktériemi, ale před závažným průběhem onemocnění. V minulosti se v ČR prováděla plošná vakcinace dětí, která je však v současnosti zaměněna za selektivní vakcinaci rizikových dětí.

### Prognóza

Primární inokulační tuberkulóza se může spontánně v řádu jednotek let zhojit jizvou. Ostatní formy kožní tuberkulózy bez léčby mohou, zvláště u imunokompromitovaných osob, progredovat do gumózní



nebo akutní miliární tuberkulózy. V případě léčby je prognóza dobrá.

### Legislativa

Povinně hlášené onemocnění, iniciální část terapie probíhá ze zákona za hospitalizace.

## INFEKCE ATYPICKÝMI MYKOBAKTÉRIEMI

### Charakteristika

Atypické mykobaktérie se vyskytují přirozeně v prostředí. V případě infekce lidského organismu u imunokompetentních pacientů způsobují lokalizované infekce zpravidla v místě inokulace infekce. U imunosuprimovaných jedinců může infekce diseminovat.

#### A) *Mycobacterium marinum*

### Epidemiologie

Expozice vodnímu prostředí – zpravidla akvária, bazény, jiné vodní plochy.

### Klinický obraz

Postupně se zvětšující červená papula se objevuje v řádech týdnů od traumatu, zpravidla na horních končetinách, kde nejčastěji dochází k inokulaci infekce. Projev postupně nabývá charakteru nodulu až plaku, který může ulcerovat s purulentní sekrecí. Mohou se objevit drobné satelitní léze či fistuly. U imunosuprimovaných se může onemocnění rozvinout do infekce okolních měkkých tkání či osteomyelitidy.

### Vyšetření

Anamnéza traumata spojená s expozicí vodnímu prostředí, izolace *Mycobacterium marinum* (*M. marinum*) z projevu. Kultivace při teplotě 32 °C za 2–4 týdny. Pozitivní tuberkulinový test.

### Diagnostika

- klinický obraz a anamnéza expozice vodnímu prostředí
- histopatologické vyšetření (barvení Ziehl-Neelsena)
- přímý průkaz (kultivace, PCR)

### Diferenciální diagnostika

Erysipeloid, tularémie, leishmanióza, sporotrichóza, kožní nádory.

### Terapie

Celková antibiotická terapie, při podezření na infekci *M. marinum* bývá empiricky zahájena léčba klaritromycinem. V terapii lze užít i tetracyklíny, fluorochinony

a sulfonamidy. Léčba má být minimálně po dobu dvou měsíců.

### Prevence

Ochranné pomůcky při práci ve vodních nádržích.

### Prognóza

U imunokompetentních pacientů dojde zpravidla ke spontánnímu zhojení v řádech měsíců až let i bez léčby. Vřed se hojí atrofickou jizvou. U imunosuprimovaných může bez léčby infekce progredovat do diseminované formy.

### Legislativa

Obdobně jako ostatní mykobakteriální infekce podléhá povinnému hlášení.

#### B) *Mycobacterium kansasii*

### Epidemiologie

*Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*) má celosvětový výskyt, nejčastěji se vyskytuje v mírném pásmu severní polokoule. Vyskytuje se ve vodním prostředí, ale také u skotu. Infekce nejčastěji u lidí vyvolává plicní formu onemocnění, kožní forma je vzácnější.

### Klinický obraz

V místě vzniku infekce dochází ke vzniku verukózních plaků nebo ulcerujících nodulů, které mají charakter sporotrichoidního šíření. U imunosuprimovaných pacientů může mít infekce charakter celulitidy či diseminovaných nekrotizujících papul.

### Vyšetření

Vzhledem k vzácnosti onemocnění upozorní na možnost infekce *M. kansasii* nález tuberkuloidních granulomů v histopatologickém vyšetření, kde lze i barvením vizualizovat bakterie.

### Diagnostika

- klinický obraz se sporotrichoidním šířením
- histopatologické vyšetření (barvení Ziehl-Neelsena)
- přímý průkaz (kultivace, PCR)

### Diferenciální diagnostika

Kožní forma tuberkulózy, ostatní atypické mykobakteriální, sporotrichóza.

### Terapie

V terapii se využívá zpravidla kombinace antituberkulotik. Po empirickém zahájení terapie klaritromycinem se do medikace přidává etambutol a rifampicin. V případě stanovení citlivosti lze zvolit jinou antibiotickou terapii (např. azitromycin, streptomycin).

### Prognóza

Při zahájení terapie antituberkulotiky dochází během několika měsíců ke zhojení. Při vzniku ulcerací může hojení probíhat jizvou.

### Legislativa

Obdobně jako ostatní mykobakteriální infekce podléhá povinnému hlášení.

#### C) *Mycobacterium ulcerans*

### Epidemiologie

*Mycobacterium ulcerans* (*M. ulcerans*) se vyskytuje hlavně ve vlhkých tropických a subtropických oblastech (nejvíce Afrika). K nákaze dochází při traumatu ve vlhkém prostředí nebo při štípnutí vodním hmyzem.

### Klinický obraz

Po několikaměsíční latenci se v místě inokulace objevuje podkožní zpravidla solitární podkožní nodule, bez proteplení okolní tkáně. Postupně dochází k fluktuaci projevu s následnou ulcerací, není vzácností, že vřed má i více než 10 cm v průměru. Vzniklý vřed má podminované okraje a často zasahuje až do tukové tkáně. Pokud není včas zahájena antimikrobiální terapie, může dojít ke vzniku osteomyelitidy. Bolestivost ani spádová lymfadenopatie však nebývají přítomny.

### Vyšetření

V počáteční fázi podkožní rezistence je diagnózu možné získat pouze biopsi s následným histopatologickým vyšetřením. V ulcerativní fázi je možné provést diagnostiku ze spodiny ulcerace mikroskopickým vyšetřením v barvení Ziehl-Neelsena.

### Diagnostika

- histopatologické vyšetření (barvení Ziehl-Neelsena)
- přímý průkaz (kultivace, PCR, mikroskopické vyšetření barvením Ziehl-Neelsena)

### Diferenciální diagnostika

Počáteční podkožní indurace – panikulitida, cysta.

Ulcerativní projevy – pyoderma gangraenosa, NMSC, nokardióza, aktinomykóza.

### Terapie

V léčbě se využívá chirurgická excize projevů v kombinaci s antimikrobiální terapií, v níž se uplatňuje perorální rifampicin se streptomycinem intramuskulárně po čtyři týdny.

### Prognóza

V některých případech může dojít i ke spontánnímu zhojení. V případě větších ulcerací





jsou nutné rekonstrukční operace, vzácně je při vzniku osteomyelitidy nutno přistoupit k amputaci postižené končetiny.

### Legislativa

Obdobně jako ostatní mykobakteriální infekce podléhá povinnému hlášení.

**D) *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus***

### Epidemiologie

Infekce těmito třemi baktériemi je nazývána taktéž *Mycobacterium fortuitum* komplex, neboť průběh infekce je obdobný. Skupina těchto mykobaktérií patří mezi saprofyty jak v půdě, tak vodě, kolonizována může být i zvíř. K infekci dochází zpravidla při drobném traumatu kontaminovanými nástroji, často i v souvislosti se zdravotnickými výkony (mezoterapie, liposukce, aplikace botulotoxinu) nebo při tetováží. Další skupinou osob, u kterých se tyto infekce objevují, jsou intravenózní narkomani.

### Klinický obraz

Infekce touto skupinou mykobaktérií se může manifestovat jako celulitida nebo vícečetné abscesy, které mají tendenci ulcerovat za vzniku rozsáhlých podkožních nekrot. Projevy jsou nejčastěji lokalizovány na distálních částech dolních končetin.

### Vyšetření

Kultivace bioptovaného materiálu z projevu infekce. Komplex těchto mykobaktérií roste i na běžných kultivačních médiích a je patrný již po týdnu. Nejrychlejším diagnostickým nástrojem je provedení PCR vyšetření z bioptovaného materiálu.

### Diagnostika

- klinický obraz
- přímý průkaz patogenu (kultivace, PCR)

### Diferenciální diagnostika

Reakce na cizí těleso, hluboká mykóza, sekundární infekce ran.

### Terapie

Vzhledem k rezistenci této skupiny mykobaktérií na antituberkulotika je první volbou klaritromycin podávaný v dlouhodobém režimu. Terapii je vždy vhodné upravit podle stanovené antibiotické citlivosti, mezi nejčastěji užívanými léky patří fluorochinolony, tetracykliny či imipinem. Solitární léze je vhodné chirurgicky excidovat.

### Prognóza

Pokud není zahájena antimikrobiální terapie, má infekce chronický průběh. Hojení probíhá jízvou.

### Legislativa

Obdobně jako ostatní mykobakteriální infekce podléhá povinnému hlášení.

## AKTINOMYKÓZA, NOKARDIÓZA

### AKTINOMYKÓZA

#### Definice

Aktinomykóza je chronický bakteriální zánět s tvorbou abscesů a píštělí.

#### Epidemiologie

Aktinomykóza je onemocnění s celosvětovým výskytem, častěji se však objevuje u mužů. V České republice jsou hlášeny ročně jednotky případů tohoto onemocnění. Lidé jsou jediným známým rezervoárem této infekce.

#### Etiopatogeneze

*Actinomyces israelii* (*A. israelii*) jako nejčastější zástupce z této skupiny je součástí běžné mikrobiální flóry dutiny ústní, může se vyskytovat i v gastrointestinálním traktu a na ženském genitálu. K rozvoji infekce dochází následkem traumatu, nejčastěji v dutině ústní.

#### Klinický obraz

**Cervikofaciální forma** – jedná se o nejčastější formu, která tvoří přibližně 2/3 případů. Anamnesticky bývá přítomen údaj o traumatu v dutině ústní či obličejí, k průniku infekce mohou vést i sekundární změny například při radioterapii. Zpočátku se na kůži obličej objevují nebolestivé červené tuhé papuly, které následně abscedují s tvorbou píštělí. Z těchto píštělí vytéká charakteristický žlutavý sekret, ve kterém jsou shluky baktérií („sírná granulá“). Spádové uzliny nebývají výrazně zvětšené. Celkové symptomy charakteru horečky či nauzey mohou, ale nemusejí být přítomné.

**Gastrointestinální forma** – následuje zpravidla po traumatu střevní sliznice (operace, zánětlivá choroba, polknutí cizího tělesa). Infekce má opět velmi pomalý nástup s nespecifickými symptomy charakteru subfebrilií, bolestí břicha, úbytku na váze, průjmů nebo naopak zácpy. Píštěle se mohou objevit na břišní stěně nebo perianálně.

**Plicní forma** – rozvíjí se na podkladě aspirace infikovaného materiálu z dutiny ústní. Infekce má nespecifický protrahovaný průběh, kdy se objevuje kašel, tvorba hlenu a pacienti mohou udávat bolesti na hrudi. Při rozsevu infekce na hrudní stěnu může dojít ke vzniku píštělí na kůži hrudníku.

### Histopatologický nále

Denzní neutrofilní infiltrát s granulomy. Na periferii léze histiocyty, plazmatické a epiteloidní buňky s centrálními granulami tvořenými aktinomycetami, které mají bazofilní střed a acidofilní okraje.

### Průběh

Subakutní nebo chronický bakteriální zánět s tvorbou abscesů a píštělí, infekce se může šířit do okolních struktur a postižovat jakýkoliv orgán.

### Vyšetření

Při základním mohou být mírně zvýšené zánětlivé parametry, k diagnóze je však nutný přímý průkaz patogenu z léze, usnadnit ji může mikroskopické vyšetření potvrzující nále sirmých granul.

### Diagnostika

- přímý průkaz patogenu kultivací sekretu či bioptického materiálu
- mikroskopické vyšetření potvrzující přítomnost sirmých granul (vyskytuje se však i u nokardiózy)

### Diferenciální diagnostika

Kožní tuberkulóza (scrofuloderma), nádor (metastázy), jiné kožní abscedující infekce.

### Terapie

Antibiotická terapie penicilinovými antibiotiky (penicilin G, ampicilin) v prodlouženém režimu. Iničiálně by terapie měla být zahájena intravenózními antibiotiky alespoň po dobu dvou týdnů, následně perorální léčba až 12 měsíců k prevenci relapsu. Při alergii na penicilin jsou antibiotiky volby doxycyklin, klindamycin nebo erytromycin. Současně je nutné provést drenáž abscesů s následným odstraněním píštělí.

### Prevence

Důkladná ústní hygiena v případě cervikofaciální formy onemocnění.

### Prognóza

Při včasné zahájení antibiotické a chirurgické léčby je léčba úspěšná.

### NOKARDIÓZA

#### Definice

Vzácné infekční onemocnění způsobené baktériemi druhu *Nocardia*.

#### Epidemiologie

Baktérie s celosvětovým výskytem, onemocnění nokardiózou je však vzácné, ohroženi jsou hlavně imunosuprimovaní



pacienti. Vzhledem k tomu, že se jedná o ubikviterní půdní organismy, dochází k nákaze většinou traumatem či profesionální expozicí (pracovníci v zemědělství, zahradnictví).

### Etiopatogeneze

Druh *Nocardia* jsou grampozitivní acidorezistentní filamenta, která působí u lidí oportunní infekce. Kožní forma je častější u imunokompetentních jedinců, zatímco u imunokompromitovaných osob se může rozvinout diseminovaná nebo plicní forma onemocnění.

### Klinický obraz

**Plicní/diseminovaná nokardióza** – subfebrilie, bolesti na hrud, kašel. Při diseminaci infekce (nejčastěji do CNS) neurologické symptomy, které mohou skončit paralýzou. Ohroženi jsou hlavně dlouhodobě imunokompromitovaní pacienti (HIV infekce, imunosuprese po transplantaci). Kožní projevy se objevují u méně než třetiny pacientů s touto formou.

**Primární kožní nokardióza** – nejčastěji způsobená *N. brasiliensis*, může se vyskytnout i u imunokompetentních osob, v anamnéze většiny pacientů se nám podaří získat údaj o úrazu, který předcházel rozvoji symptomů o několik dnů až týdnů. Primární kožní nokardióza má tři formy:

**1. Superficiální kožní forma** – může se manifestovat jako hnisavé pustuly, které následně tvoří abscesy a ulcerují nebo mít klinický obraz celulitidy. Klinicky je velmi obtížné rozeznání od běžných bakteriálních infekcí, diagnóza je zpravidla stanovena až při nedostatečné odpovědi na běžnou antibiotickou terapii. Horečka může být přítomna, lymfadenopatie však zpravidla ne.

**2. Lymfokutánní forma** – iniciálně ulcerující nodulus v místě traumatu, následovaný tvorbou podkožních papul až nodulů ascendentně podle lymfatické drenáže. Může docházet k jejich spontánní perforaci s hnisavou sekrecí, lymfatické uzliny při této formě bývají zvětšené.

**3. Aktinomykotický mycetom** – viz aktinomykotický mycetom

### Histopatologický nále

Denzní neutrofilní infiltrát s tvorbou abscesů. U nokardiového mycetomu mohou být viditelné shluky bakterií (sirná granulata). V Gramově barvení mají nokardie tvar větvičích se filament.

### Klasifikace

Plicní, diseminovaná nokardióza  
Primární kožní nokardióza  
– Superficiální kožní forma

- Lymfokutánní forma
- Aktinomykotický mycetom

### Průběh

Primární kožní forma má chronický průběh s tvorbou jizev a deformací.

### Vyšetření

Přímý průkaz patogenu kultivací či Gramovým barvením. V současnosti dostupná vyšetření protilátek mají jen omezenou výpovědní hodnotu.

### Diagnostika

- kulturační vyšetření (vzhledem k pomalému růstu může růst trvat i více než dva týdny)
- Gramovo barvení ze stěrů z abscesů či biopsie

### Diferenciální diagnostika

Aktinomykóza, Kaposiho sarkom, sporotrichóza

### Terapie

Lékem první volby jsou sulfonamidy, nicméně byly popsány kmeny nokardií rezistentních k této skupině antibiotik; proto je vhodné provádět testování citlivosti. Při alergii na sulfonamidy je lékem další volby minocyklin. U diseminované formy onemocnění se podávají intravenózní antibiotika, například amikacin v kombinaci s imipinemem. Léčba kožní formy by měla trvat alespoň po dobu šesti týdnů, v případě diseminované nokardiózy 3–12 měsíců k prevenci relapsu. Současně se provádí chirurgické odstranění abscesů.

### Prognóza

Kožní forma má velmi vzácně fatální průběh, při pozdním zahájení léčby může docházet ke vzniku kožních deformit.

## AKTINOMYKOTICKÝ MYCETOM

### Definice

Chronický zánět kůže a podkoží způsobený aktinomycetami charakterizovaný tvorbou

sekretujících píštělí, onemocnění se nejčastěji vyskytuje na noze.

### Epidemiologie

Onemocnění se vyskytuje v tropickém až subtropickém klimatu, nejvíce ve Střední a Jižní Americe u mužů v produktivním věku. Mezi rizikové faktory patří nosení obuvi, nedostatečná hygiena a malnutrice.

### Etiopatogeneze

Aktinomykotický mycetom nejčastěji způsobují nokardie (*N. brasiliensis*, *N. asteroides*, *N. caviae*), *Actinomyces israelii*, *Actinomadura madurae* nebo *Actinomadura pelletieri*. K infekci dochází při přímém kontaktu kůže s infikovanou půdou, následovaném invazí bakterií do hlubších struktur.

### Klinický obraz

Nejčastěji se mycetom vyskytuje na noze, může se však vyskytnout i na ruce, vzácně na trupu i ve křtici. Zpočátku unilaterální nebolestivá tuhá papula, v jejímž okolí se při progresi infekce do podkoží objevuje otok s hnisavými píštělemi, v nichž jsou přítomna granulata, která představují shluky bakterií. Léze nejsou bolestivé, mohou působit pruritus.

### Histopatologický nále

Granulomatózní zánět dermis a subcutis s fibrotizací, může být přítomná i pseudoepiteloidní hyperplazie. Přítomnost shluků bakterií, které mají v případě aktinomykotického mycetomu tenká vlákna.

### Klasifikace

Aktinomykotický mycetom – způsobený aktinomycetami.  
Eumykotický mycetom – způsobený houbami.

### Průběh

Chronický zánět, který – pokud není léčen – může postihnout hlubší struktury (včetně kostí) a působit deformity.

Tab. 2 Typické zbarvení filament

Vyvolávající bakterie	Barva granul
<i>Actinomyces israelii</i>	žlutobílá
<i>Nocardia brasiliensis</i>	bílá
<i>Nocardia asteroides</i>	bílá
<i>Nocardia caviae</i>	žlutobílá
<i>Actinomadura madurae</i>	růžová nebo bílá
<i>Actinomadura pelletieri</i>	červená



Tab. 3 Detailní klasifikace lepry podle klinicko-imunologického nálezu

Charakteristika	TL	BT	BB	BL	LL
eflorescence	infiltrované plaky, hypopigmentace	infiltrované plaky	plaky, které mohou být vpáčené	makuly, papuly i plaky	makuly, papuly, noduly
distribuce	asymetrická	asymetrická	asymetrická	většinou symetrická	symetrická
počet lézí	1-5	více než 5 (může však i solitární léze)	mnoho	mnoho	generalizované
ohraničení	ostré	ostré	neostré	neostré	obtížně odlišitelné od zdravé kůže
senzorika	ztracena	ztracena	snížena	snížena	není ovlivněna

\* TL - tuberkuloidní lepra, BT - borderline-tuberkuloidní lepra, BB - borderline-borderline lepra, BL - borderline-lepromatózní lepra, LL - lepromatózní lepra

### Vyšetření

Na základě typického klinického obrazu, při kterém jsou v sekretu přítomny shluky bakteriálních granul různé barvy, lze provést ze sekretu louhový preparát či kultivaci k verifikaci diagnózy. Granula lze diagnostikovat i histopatologickým vyšetřením postižené tkáně.

### Diagnostika:

- louhový preparát (aktinomykotická tělíska mají velmi jemná filamenta)
- kulturační vyšetření (pozitivní bakteriální, negativní na mykózy)
- typické zbarvení filament (Tab. 2)
- histopatologické vyšetření

### Diferenciální diagnostika

Aktinomykóza, osteomyelitida, atypické mykobakteriomykózy, lepra, chromoblastomykóza.

### Terapie

Dlouhodobá antibiotická, zpravidla kombinovaná terapie po měsíce až roky. Často podávanými kombinacemi jsou streptomycin nebo amikacin v kombinaci s kotrimoxazolem/dapsonem.

### Prevence

Nošení obuvi, hygiena.

### Prognóza

Infekce se bez antibiotické léčby nezhojí a má chronický průběh, který vede k vzniku jizev až deformit. Při dostatečné antibiotické terapii bývá terapie úspěšná, deformity však zůstávají.

## LEPRA

### Definice

Chronické granulomatózní onemocnění způsobené *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*).

### Historie

První vědecky ověřený výskyt lepry na egyptských mumiích se datuje do 2. století před naším letopočtem. V literatuře však existují zmínky popisující pravděpodobně lepru již ze 6. století před naším letopočtem z Indie. V průběhu středověku došlo v Evropě s rozvojem cestování k epidemiím lepry, kterou cestovatelé šířili následně i na americký kontinent. Již v této době byli pacienti s leprou ostrakizováni do uzavřených komunit mimo společnost.

### Epidemiologie

Lepra se vyskytuje hlavně v rozvojových státech Asie, Jižní Ameriky a Afriky (Indie, Indonésie, Nigérie, Brazílie). Onemocnění častěji postihuje černochoy, průběh choroby však u ní bývá mírnější. Způsob transmise onemocnění dosud nebyl plně objasněn, v současnosti je usuzováno, že k přenosu může dojít kapénkovou infekcí či hmyzem jako vektorem infekce. Vzhledem k mezinárodním programům zaměřeným na prevenci a léčbu lepry se v posledních desetiletích počet nových případů daří výrazně snižovat. Odhaduje se, že celosvětově tímto onemocněním trpí několik set tisíc osob.

### Etiopatogeneze

*M. leprae* je obligátní intracelulární acidorezistentní tyč, která napadá kůži a nervovou tkáň inervující kůži (Schwannovy buňky). *M. leprae* se množí a šíří v periferních nervech, dokáže však perzistovat i v endoteliálních buňkách a fagocytech. Vhodná teplota pro množení této bakterie se pohybuje do 35 °C, proto postihuje hlavně periferní části těla. Ke vzniku onemocnění dochází v případě, že *M. leprae* pronikne do organismu a buněčná imunita se nedokáže s bakteriemi vypořádat. Vnímavost a typ imunitní odpovědi na infekci se liší podle HLA haplotypu pacienta, ale také genových polymorfismů interle-

ukinu 10, TNF-alfa, leukotrienu A a dalších geneticky podmíněných faktorů. U tuberkuloidní lepry převažuje Th1 CD4+ T-buněčná odpověď, zatímco u pacientů s lepromatózní leprou je dominantní Th2 mediovaná odpověď.

### Klinický obraz

**Tuberkuloidní lepra** - projevuje se hypopigmentovanými, ostře ohraničenými makulami až plakami, které mohou nabývat až geografického charakteru. Na periférii lézí se může objevit červený lem. Léze postupně v centru atrofují, dochází ke ztrátě citu a kožních adnex. Projevy se mohou vyskytovat všude s výjimkou obličeje.

**Borderline lepra** - přechod mezi tuberkuloidní a lepromatózní formou. Makuly, papuly a plaky (Tab. 3).

**Lepromatózní lepra** - papuly až noduly světle červené barvy. Léze se postupně zvětšují a dochází k jejich splývání do větších ložisek s výrazným postižením periferních nervů. Difúzní infiltrát dermis se ztrátou adnex - lví obličej (facies leontina).

### Histopatologický nálezn

**Lepromatózní lepra** - zánětlivý infiltrát v dermis a subkutis (případně v jiných postižených orgánech - játra, ledviny), s Virchowovými buňkami, které jsou makrofágy s objemnou eozinofilní cytoplazmou, obsahující shluky bakterií a lipidové částice. Přítomnost bakterií lze detekovat barvením podle Grama a Ziehl-Neelsena ve kterých mají jasně červenou barvu. V podkoží mají nervová zakončení laminované perineum, které připomíná slupky cibule. **Tuberkuloidní lepra** - dermální granulomatózní infiltrát, který může být rozložen lineárně kolem nervu. V okolí periferních nervů lze pozorovat zánětlivé prosáknutí. Epiteloidní a Langhansovy buňky jsou obklopeny lymfocyty. Bakterie nebývají zpravidla přítomny.





**Borderline lepra** – je kombinací obou výše zmíněných forem. Jsou přítomny Virchowovy buňky i granulomy.

**Klasifikace**

**Tuberkuloidní lepra** – lokalizované postižení kůže a periferních nervů, kdy je přítomno malé množství bakterií.

**Lepromatózní lepra** – generalizovaná forma onemocnění, kdy je kromě kůže a nervového systému postižen i dýchací trakt, nadledvinky a další orgány. V organismu je přítomno mnoho bakterií.

**Borderline lepra** – jsou přítomny známky obou forem, onemocnění může progredovat do lepromatózního stadia, či naopak regresovat do tuberkuloidní formy.

**Průběh**

Průběh onemocnění se liší podle imunologické reakce pacienta. Symptomy lepry se projevují až s odstupem několika až desítek let od samotné infekce. Nástup lepry bývá nenápadný, jako první se objevují parestézie a snížená citlivost, která je důsledkem postižení periferních nervů. V tomto stadiu nebývají kožní projevy u většiny pacientů vyjádřeny, výjimečně se mohou vyskytovat nespecifické makulózní exantémy v postižených oblastech. Postupné postižení nervů vede k snížené svalové síle až atrofii, kontrakturám postižených akrálních částí těla.

**Imunologické reakce**

Jsou reakce imunitního systému na přítomnost *M. leprae* v organismu.

**Leprominová reakce I. typu** – je odrazem zvýšené reaktivity T-lymfocytů, kdy dochází k zánětlivým změnám již dříve přítomných lézí, nebo i vzniku nových satelitních lézí. Zpravidla bývají přítomny subfebrilie a neuritida poškozených

nervů. Objevuje se u borderline nebo tuberkuloidní formy.

**Leprominová reakce 2. typu** – je odrazem zvýšené aktivity humorální imunity za vzniku imunokomplexů. Objevuje se u pacientů s lepromatózní (nebo borderline-lepromatózní) formou onemocnění v prvních dvou letech antilepromatózní terapie, mají charakter četných zánětlivých lézí charakteru erythema nodosum (erythema nodosum leprosum). U některých pacientů se mohou objevit nepravidelné ulcerace na dolních končetinách, které jsou nazývány Luciova reakce.

**Vyšetření**

Při anamnéze pobytu v endemické oblasti a vzniku suspektních lézí s neurologickými změnami je nutné myslet na anamnézu lepry a provést příslušná vyšetření. Při klinickém podezření na lepromatózní nebo borderline lepru lze provést konfirmaci ze seškrabu z projevů nebo z lymfatických uzlin. Přímý průkaz lze provést i z histologických řezů pomocí barvení Ziehl-Neelsena, u tuberkuloidní a borderline forem však toto vyšetření bývá negativní. PCR vyšetření postižení tkáně má ve všech vyšetřovacích metod nejvyšší senzitivitu. Sérologické vyšetření je spolehlivé pouze u lepromatózní lepry, kde však může být využito v monitoraci účinnosti léčby a predikci vzniku leprové reakce. V minulosti užívaný histaminový, pilokarpinový a Mitsuda test již vzhledem k možnosti senzitivnějších metod nejsou v diagnostice téměř využívány.

**Diagnostika**

- klinický obraz se ztrátou periferní senzory, výskyt pacienta v endemické oblasti
- baciloskopie
- PCR průkaz *M. leprae*

- histopatologické vyšetření (barvení Ziehl-Neelsena)
- sérologické vyšetření (pouze pro multibacilární formu onemocnění)

**Diferenciální diagnostika**

**Erytematózní plaky** – psoriáza, lichen planus, mycosis fungoides, tinea corporis.

**Noduly** – sarkoidóza, granuloma anulare, kožní tuberkulóza, leishmanióza.

**Hypopigmentované makuly** – pityriasis versicolor, pityriasis alba, sarkoidóza.

**Leprominová reakce I. typu** – celulitida, polékové reakce, akutní lupus erythematoses.

**Leprominová reakce II. typu** – vaskulitida, panikulitida (erythema nodosum).

**Terapie**

Základem léčby je dlouhodobá antimikrobiální terapie (dapson, rifampicin), doporučené terapeutické schéma je uvedeno v Tab. 4. Management onemocnění zahrnuje taktéž rehabilitaci poškozených nervů jako prevenci trofických změn hlavně na končetinách. Dlouhotrvající onemocnění může vést ke vzniku amyloidu, renálního selhání.

**Leprominová reakce I. typu** – perorální prednison 40–60 mg/den

**Leprominová reakce II. typu** – thalidomid 100–200 mg/den, vzhledem k jeho teratogenicitě lze využít analoga thalidomidu (lenalidomid, pomalidomid), účinek byl prokázán i u terapie cyklosporinem či chlorochinem.

Péče o vzniklé deformity, rehabilitace.

**Prognóza**

V současnosti je lepra již velmi dobře léčitelné onemocnění zvláště v iniciálních stadiích, v případech pokročilého postižení po léčbě perzistují akrální deformity.

Tab. 4 Terapeutické schéma

Typ lepry	Antimikrobiální terapie	Délka terapie
PB lepra (solitární léze)	rifampicin 600 mg + ofloxacin 400 mg + minocyklin 100 mg	jednorázově
PB lepra (více lézí)	rifampicin 600 mg 1x měsíčně + dapson 100 mg/den	6 měsíců
MB lepra	rifampicin 600 mg 1x měsíčně + dapson 100 mg/den + clofazimin 50 mg/den + clofazimin 300 mg 1x měsíčně	12 měsíců
<b>Antimikrobiální terapie u dětí</b>		
PB lepra (solitární léze) <sup>a</sup>	rifampicin 300 mg + ofloxacin 200 mg + minocyklin 50 mg	jednorázově
PB lepra (více lézí) <sup>b</sup>	rifampicin 450 mg 1x měsíčně + Dapson 50 mg/den	6 měsíců
MB lepra <sup>b</sup>	rifampicin 450 mg 1x měsíčně + dapson 50 mg/den + clofazimin 50 mg/den + clofazimin 150 mg 1x měsíčně	12 měsíců

<sup>a</sup> PB – paucibacilární lepra, MB – multibacilární lepra<sup>a</sup> děti ve věku 5–14 let, pro mladší děti a gravidní tato terapie není doporučována  
<sup>b</sup> děti ve věku 10–14 let, pro děti mladšího věku je nutno dávku ekvivalentně snížit



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

## Literatura

- ALTER, A., GRANT, A., ABEL, L., et al.** *Leprosy as a genetic disease.* Mamm Genome, 2011, 22, p. 19–31.
- AMBROSIONI, J., LEW, D., GARBINO, J.** *Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center.* Infection, 2010, 38, p. 89–97.
- BONAMONTE, D., DE VITO, D., VESTITA, M., et al.** *Aquarium-borne Mycobacterium marinum skin infection. Report of 15 cases and review of the literature.* Eur J Dermatol, 2013, 23, p. 510–516.
- BREITSCHWERDT, EB., MAGGI, RG., CHOMEL, BB., et al.** *Bartonellosis: an emerging infectious disease of zoonotic importance to animals and human beings.* J Vet Emerg Crit Care, 2010, 20, p. 8–30.
- DEVRIES, AS., LESHER, L., SCHLIEVERT, PM., et al.** *Staphylococcal toxic shock syndrome 2000–2006: epidemiology, clinical features, and molecular characteristics.* PLoS One, 2011, 6, e22997.
- DODIUK-GAD, R., DYACHENKO, P., ZIV, M., et al.** *Nontuberculous mycobacterial infections of the skin: a retrospective study of 25 cases.* J Am Acad Dermatol, 2007, 57, p. 413–420.
- DOGANAY, M., METAN, G., ALP, E.** *A review of cutaneous anthrax and its outcome.* J Infect Public Health, 2010, 3, p. 98–105.
- DRYDEN, MS.** *Complicated skin and soft tissue infection.* J Antimicrob Chemother, 2010, 65, iii35–iii44.
- EICHELHANN, K., GONZÁLEZ, SG., SALAS-ALANIS, JC., et al.** *Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment.* Actas Dermo-Sifiliográficas, 2013, 104, p. 554–563.
- ESTES, DM., DOW, SW., SCHWEIZER, HP., et al.** *Present and future therapeutic strategies for melioidosis and glanders.* Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8, 325–338.
- GUNDERSON, CG., MARTINELLO, RA.** *A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas.* J Infect, 2012, 64, p. 148–155.
- HANDLER, MZ., SCHWARTZ, RA.** *Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28, p. 1418–1423.
- KIRSCH, EA., BARTON, RP., KITCHEN, L., et al.** *Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience.* Ped Infect Dis J, 1996, 15, p. 967–979.
- KLOTZ, SA., IANAS, V., ELLIOTT, SP.** *Cat-scratch disease.* Am Fam Physician, 2011, 83, p. 152–155.
- KRISHNA, S., MILLER, LS.** *Host-pathogen interactions between the skin and Staphylococcus aureus.* Curr Opin Microbiol, 2012, 15, p. 28–35.
- LEBEAUX, D., MORELON, E., SUAREZ, F., et al.** *Nocardiosis in transplant recipients.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33, p. 689–702.
- LEE, WJ., KANG, SM., SUNG, H., et al.** *Non tuberculous mycobacterial infections of the skin: A retrospective study of 29 cases.* J Dermatol, 2010, 37, p. 965–972.
- LEVI, M.** *Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation.* Intern J Lab Hematol, 2014, 36, p. 228–236.
- LEVI, M., VAN DER POLL, T.** *Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist.* Inter Emerg Med, 2013, 8, p. 23–32.
- LOWE, CF., BERNARD, KA., ROMNEY, MG.** *Cutaneous diphtheria in the urban poor population of Vancouver, British Columbia, Canada: a 10-year review.* J Clin Microbiol, 2011, 49, p. 2664–2666.
- MINERO, MV., MARÍN, M., CERCENADO, E., et al.** *Nocardiosis at the turn of the century.* Medicine, 2009, 88, p. 250–261.
- MODLIN, RL.** *The innate immune response in leprosy.* Curr Opin Immunol, 2010, 22, p. 48–54.
- MORAN, GJ., ABRAHAMIAN, FM., LOVECCHIO, F., et al.** *Acute bacterial skin infections: developments since the 2005 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines.* J Emerg Med, 2014, 44, e397–e412.
- MORAN, GJ., ABRAHAMIAN, FM., LOVECCHIO, F., et al.** *Acute bacterial skin infections: developments since the 2005 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines.* J Emergen Med, 2013, 44, e397–e412.
- MOULIN, C., KANITAKIS, J., RANCHIN, B., et al.** *Cutaneous bacillary angiomatosis in renal transplant recipients: report of three new cases and literature review.* Transplant Infect Dis, 2012, 14, p. 403–409.
- OH CC., KO HCH., LEE HY., et al.** *Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis.* J Infect, 2014, 69, p. 26–34.
- PRUTSKY, G., DOMECCQ, JP., MORI, L., et al.** *Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis.* Int J Infect Dis, 2013, 17, e811–e819.
- PURI, N.** *A clinical and histopathological profile of patients with cutaneous tuberculosis.* Ind J Dermatol, 2011, 56, p. 550.
- ROB, F., HERCOGOVÁ, J.** *Benzathine Penicillin G once-every-3-week prophylaxis for recurrent erysipelas a retrospective study of 132 patients.* J Dermatol Treat, 2017, 2018, 29, p. 39–43.
- RODRIGUES, LC., LOCKWOOD, DN.** *Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps.* Lancet Infect Dis, 2011, 11, p. 464–470.
- SERVY, A., VALEYRIE-ALLANORE, L., ALLA, F., et al.** *Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis.* JAMA dermatol, 2014, 150, p. 494–500.
- SJOSTEDT, A.** *Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations.* Annals of the New York Academy of Sciences, 2007, 1105, p. 1–29.
- STEVENS, DL., BISNO, AL., CHAMBERS, HF., et al.** *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis, 2014, 59, e10–e52.
- STEVENS, DL., BISNO, AL., CHAMBERS, HF., et al.** *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis, 2014, 59, e10–e52.
- TOGNETTI, L., MARTINELLI, C., BERTI, S., et al.** *Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26, p. 931–941.
- TOGNETTI, L., MARTINELLI, C., BERTI, S., et al.** *Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26, p. 931–941.
- VALOUR, F., SÉNÉCHAL, A., DUPIEUX, C., et al.** *Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management.* Infect Drug Resist, 2014, 7, p. 183.
- VAN ZYL, L., DU PLESSIS, J., VILJOEN, J.** *Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens.* Tuberculosis, 2015, 95, p. 629–638.
- VERALDI, S., GIRGENTI, V., DASSONI, F., et al.** *Erysipeloid: a review.* Clin Exp Dermatol, 2009, 34, p. 859–862.
- WONG, VK., TURMEZEI, TD., WESTON, VC.** *Actinomycosis.* BMJ, 2011, 343:d6099.
- WU, DC., CHAN, WW., METELITSA, AI., et al.** *Pseudomonas skin infection.* Am J Clin Dermatol, 2011, 12, p. 157–169.
- ZIJLSTRA, EE., VAN DE SANDE, WW., WELSH, O., et al.** *Mycetoma: a unique neglected tropical disease.* Lancet Infect Dis, 2016, 16, p. 100–112.

MUDr. Filip Rob  
e-mail: [filip.rob@gmail.com](mailto:filip.rob@gmail.com)

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



Impetigo



Chronická pyodermie



Impetigo



Folikulitida





Abces



Erysipel



Erysipel ucha



Scrofuloderma



Bulózní erysipel



# Kožní mikrobiom u pacientů s acne vulgaris a rosacea faciei

Rulcová J.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 1, s. 28–30

## SOUHRN

Mikrobiom lidské kůže hraje důležitou roli v ochraně zdraví a nemoci kůže. Lidský mikrobiom obsahuje až osm milionů genů. Akné je vysoce heterogenní onemocnění se vztahem k predilekční lokalizaci, s typickými lézemi. *Propionibacterium acnes* je hlavní komensální mikrob lidské kůže, který je spojen s progresí akné. Hraje fyziologickou roli při inhibici invaze patogenními bakteriemi.

Rosacea je chronické zánětlivé onemocnění, které charakterizují čtyři zřetelná klinická stadia postihující centrální část obličeje. Patologický mechanismus vzniku rosacey se týká vrozené imunity, vaskulární dysfunkce, ultrafialového záření, volných kyslíkových radikálů a mikrobů. Stále je diskutován podíl aktivní role kožního mikrobiomu pro vznik nebo progresi růžovky.

## KLÍČOVÁ SLOVA

kožní mikrobiom • imunitní systém • *Propionibacterium acnes* • *Demodex folliculorum* • acne vulgaris • rosacea faciei

## SUMMARY

*Rulcova, J. The skin microbiome in patients with acne vulgaris and patients with rosacea faciei*  
The human skin microbiome plays important roles in skin health and disease. The human microbiome contains up to eight million genes.

Acne vulgaris is a highly heterogeneous disorder with relation to predilection localisation, with typical lesions. *Propionibacterium acnes* is a major commensal of the human skin has been associated with the progression of acne vulgaris. *Propionibacterium acnes* plays a physiological role by inhibiting invasion by pathogenic bacteria.

Rosacea is a chronic inflammatory skin disorder characterized by four distinct cli-

nical stages predominantly affecting the central area of the face. We categorized pathological mechanisms of rosacea in innate immunity, vascular dysfunction, reactive oxygen species, ultra violet radiation and microbes. The active contribution of a skin microbiome in the development or progression of rosacea continues to be debated.

## KEY WORDS

skin microbiome • immune system • *Propionibacterium acnes* • *Demodex folliculorum* • acne vulgaris • rosacea faciei

Mikrobiom vznikl během evoluce savců po milióny let. Koncept projektu lidského mikrobiomu navrhl v r. 2001 Joshua Lederberg, americký molekulární biolog, který poprvé použil pojem „lidský mikrobiom“.<sup>(1)</sup>

Mikrobiom kůže je definován jako „ekologická komunita komensálů, žijících v symbióze s patogenními mikroorganismy a společně osídlujících kožní povrch“ (kožní ekosystém). Mikrobiom je nový termín pro souhrn genů všech nepatogenních mikroorganismů v našem a na našem těle, tedy bakterií, kvasinek, virů nebo roztočů. Považuje se za „druhý lidský genom, který je nepostradatelným členem lidského organismu“. Každý člověk má svůj unikátní mikrobiom.<sup>(2)</sup>

Mikrobiom lidského těla sídlí na pěti místech, tzv. „hotspots“: nosní sliznice, ústní dutina, kůže, gastrointestinální a urogenitální systém. Některé vědecké práce rozlišují **mikrobiom** jako **souhrn genetických informací** – společný genom všech mikroorganismů – a **mikrobiotu** jako **souhrn všech mikroorganismů** žijících v dané lokalitě. Oba termíny jsou ale v podstatě synonyma.<sup>(1)</sup>

Rozdělení mikrobiomu zahrnuje rezidentní a tranzientní mikroby.<sup>(3)</sup> **Rezidentní mikrobi** patří do skupiny poměrně stá-

lých, převážně komensálních bakterií poskytujících makroorganismu – hostiteli – prospěšnou funkci. Jsou přítomni na kůži v adnexech (apokrinní, ekrinní potní žlázy, mazové žlázy, chlupy, vlasy, nehty). Mohou se podílet na zánětlivých onemocněních, jako jsou např. akné (*Propionibacterium acnes*), rosacea (*Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*) nebo seboroická dermatitida (*Malassezia furfur*). **Tranzientní mikrobi** přechodně kontaminují kůži a jsou hlavními patogeny. Rezidentní a tranzientní mikrobi nejsou patogenní v běžných podmínkách, ale při porušení kožní bariéry či imunosupresi dochází ke kolonizaci a mohou se stát patogeny. Nepatogenní komensální mikroorganismy jsou důležité pro udržování imunitního systému, ochranu proti škodlivým organismům a pro příjem potravy.

Společenství těchto mikroorganismů je velmi četné, je jich více než sto miliard a jen na kůži má dospělý člověk okolo 0,8–1 kg mikroorganismů. Lidský mikrobiom obsahuje osm miliónů genů, tedy 300krát více, než je genů v buňkách lidského těla. Na kůži je známo přes 500 bakteriálních druhů, které mají kolem tří miliónů genů. Kolem 60 % všech mikroorganismů z lidského mikrobiomu nelze kultivovat, proto je vyšetření jejich genetické informace jediným přístupem ke studiu.

Tento soubor mikroorganismů ovlivňuje a upravuje kožní imunitní systém, naopak vrozená a získaná imunita může modulovat kožní mikrobiom. Pokud se rovnováha tohoto citlivého živého systému naruší, důsledkem mohou být různé zdravotní potíže a onemocnění.<sup>(4)</sup> Stav mikrobiomu má také vliv na přítomná onemocnění, a naopak onemocnění ovlivňuje mikrobiom. Mikrobiom je tedy důležitý pro zdraví pokožky i celého těla.

Mikrobiom kůže má dvě hlavní funkce, které zahrnují jednak kontrolu kolonizace kůže tranzientními mikroby, jednak modulaci imunitního systému kůže (vrozená imunita). Když je jedna z těchto funkcí



porušena, vzniká akutní nebo chronický zánět. Metagenomickou sekvenční analýzou se detekovalo na kůži 18 bakteriálních kmenů, přičemž největší podíl byl přiřazen čtyřem: *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes* a *Proteobacteria*. Druhy *Propionibacteriae* a *Staphylococcus* převládají v mazových žlázách. Druhy *Corynebacteriae* a *Staphylococcus* se nacházejí na vlhkých místech kůže. Nejčastějším komensálem je *Staphylococcus epidermidis* a *Staphylococcus hominis*. Z nebakteriálních organismů se nejčastěji vyskytují roztoči *Demodex folliculorum* a *Demodex brevis*, kvasinka *Malassezia (Pityrosporum)*. V mikrobiotě lidského těla figurují i dva druhy roztočů, kteří žijí na naší pokožce. Jedná se o roztoče *Demodex folliculorum* (trudník tukový) a *Demodex brevis* (trudník mazový), kteří se vyskytují v blízkosti mazových žláz a vlasových folikulů.<sup>(5, 6)</sup>

## MIKROBIOM U AKNĚ

Mikrobiom je v neustálém kontaktu s vrozenou imunitou, a to cestou receptorů a antimikrobiálních peptidů. U akné je prvním krokem vazba přes membránový protein PAMP (pathogen-associated molecular patterns) receptory keratinocytů PRRs (pattern recognition receptors): Toll-like receptors (TLRs), peroxisoma activated receptors (PARs), NOD-like intracellular receptors (NODs 1-3) a Rig-like intracellular receptors (RLRs virus). Druhým krokem je aktivace keratinocytů a sebocytů sekrecí antimikrobiálních peptidů (AMPs). Tato sekrece se zvyšuje vlivem proteáz produkovaných komensálními mikroby. Třetím krokem je aktivace vrozené imunity, která vyvolává zánětlivou reakci kůže sekrecí cytokinů a chemokinů (IL-1, IL-8, IL-12, INF delta, TNF alfa).<sup>(7, 8, 9)</sup>

Akné je neinfekční onemocnění, které vyplývá ze změn a nerovnováhy v mikrobiomu kůže. *Propionibacterium acnes* reaguje s vrozeným imunitním systémem a podporuje zánět dvěma různými způsoby.

**Prvním mechanismem** je přímá regulace vrozené imunity identifikací patogenu a aktivací vrozené imunitní odpovědi prostřednictvím toll-like receptorů, receptorů indukujících proliferaci peroxisomů (PPAR), intracelulárních NOD-like receptorů 1-3, intracelulárních retinoidních receptorů a antimikrobiálních peptidů. Výsledkem je regulace kožního zánětu.

**Druhým mechanismem**, kterým *Propionibacterium acnes* aktivuje kožní vrozenou imunitu, je kvantitativní a kvalitativní změna kožního mikrobiomu.

*Propionibacterium acnes (P. acnes)* je komensální anaerobní grampozitivní bakterie, rezident pilosebaceózního folikulu.

Napomáhá udržovat mikrobiom, inhibuje vývoj *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus pyogenes*. Další jeho vlastností je udržování kyselého pH v pilosebaceózním folikulu, a to sekrecí propionové kyseliny a hydrolýzou triglyceridů mazu. Až do puberty žije *P. acnes* v pilosebaceózním folikulu. Během puberty se zvyšuje sekrece mazu a dochází ke kvalitativní modifikaci mazu. S tím souvisí kolonizace folikulu a kožního povrchu bakteriemi *Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis)* a *Corynebacterium*. Ucpě-li se vývod mazové žlázy, *P. acnes* se přemnoží a vylučuje chemické látky, které narušují stěnu folikulu. Tím je umožněno baktériím *Staphylococcus aureus* se šířit do kůže a vést ke vzniku papulopustul. Kromě toho hyperseborea indukuje proliferaci specifických podtypů *P. acnes*, *S. epidermidis* a *Corynebacteria*, což vytváří nerovnováhu v mikrobiálním „make-upu“ na kůži a stimuluje aktivaci kožní vrozené imunity, včetně sekrece interleukinu 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) keratinocytů a monocytů. Výsledkem je rozvoj zánětlivých lézí. Další sekrecí interleukinu 17 (IL-17) monocytů v dermis a folikulární metaloproteinázy dochází ke zničení folikulu a zjizvení.<sup>(8, 9)</sup>

V pilosebaceózní jednotce pacientů trpících akné je dominantním druhem *P. acnes*.<sup>(10)</sup> Na základě PCR ribotypizace však existuje několik ribotypů (RT). Kmeny RT4, RT5, RT8 souvisejí s projevem akné. Genom bakterie *P. acnes* byl sekvenován a studie ukázala několik genů, které jsou zodpovědné za tvorbu enzymů a bílkovin poškozujících kůži a mohou aktivovat imunitní systém. Navíc v mikroprostředí komedonů *P. acnes* produkuje řadu biologicky aktivních látek:

- lipázy – štěpí triglyceridy kožního mazu na volné mastné kyseliny,
- proteázy – umožňují průnik obsahu folikulu folikulární stěnou,
- hyaluronidázu – umožňuje šíření obsahu folikulu v dermis,
- nízkomolekulární látku, která stimuluje chemotaxi polymorfonukleárních leukocytů a monocytů,
- antigeny, které jsou vysoce imunogenní. Dalším komensálním mikroby, který sehrává roli u akné, je *Staphylococcus epidermidis*. Produkuje vysoké množství antimikrobiálních peptidů, které mají schopnost regulovat růst patogenních kmenů *Staphylococcus aureus*. Různé fenotypy *P. acnes* se podílí na rozvoji zánětu kůže, což je velmi individuální pro každého pacienta. Závažnost akné s největší pravděpodobností závisí na poměru různých fenotypů, na převažujícím fenotypu a na aktivaci vrozené imunity.

Antagonismus mezi *P. acnes* a *S. epidermidis* je dán schopností *S. epidermidis* potlačit proliferaci *P. acnes* pomocí fermentace glycerolu, navozením produkce kyseliny sukciniové (succinic acid – jedna ze čtyř mastných kyselin s krátkým řetězcem) a indukci interleukinu 6 (IL-6) a tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF alfa) produkovaného keratinocyty.<sup>(11)</sup>

## MIKROBIOM U ROSACEY

Rosacea je chronické zánětlivé onemocnění pilosebaceózní jednotky s lokalizací především v centrální části obličeje. Etiologie onemocnění je multifaktoriální. Zásadní roli v etiopatogenezi hraje nejen dysregulace vrozené imunity – abnormální vrozená imunitní odpověď, dysregulace vaskulárního systému a nervového systému, ale také porucha bariérové funkce kůže, mikrobi, ultrafialové záření a volné kyslíkové radikály.<sup>(12)</sup>

K mikroby, kteří se mohou podílet na vzniku a průběhu rosacey, patří i ti, jež jsou součástí komensální flóry. Působí v tomto případě jako spouštěcí faktor zánětlivé reakce prostřednictvím aktivace rozpoznávacích receptorů a změněné tolerance. Mezi tyto mikroby se řadí *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus oleronius*, kvasinkový mikroorganismus *Malassezia ovalis*, roztoč *Demodex folliculorum*, *Helicobacter pylori* a *Chlamydomyxa pneumoniae*. Spouštěče pro TLR 2 představují nejen molekuly buněčné stěny mikroby, ale také chitin z těl roztočů *Demodex* a lipoproteiny *Bacillus oleronius*.

Změny v komensální flóře nebo nové patologické mikroorganismy mohou mít za následek aktivaci zánětlivých drah, zhoršení onemocnění nebo vznik specifických symptomů jednotlivých subtypů.<sup>(13)</sup>

*Staphylococcus epidermidis* je běžný komensální mikrob zdravé lidské kůže a sehrává zásadní roli v obraně kůže vůči patogenům. Některé kmeny tohoto mikroba produkují antimikrobiální peptidy, které způsobují selektivní potlačení růstu patogenů včetně *Staphylococcus aureus*. Antigeny *S. epidermidis* způsobují elevaci hladiny TLR 2 a současně dochází k jeho zvýšené expresi v lézích rosacey a ke vzestupu produkce antimikrobiálních peptidů.<sup>(13)</sup>

Roztoč *Demodex folliculorum* – obligatorní parazit pilosebaceózní jednotky – je největší a nejsložitější organismus mikrobiomu. U pacientů s růžovkou byla prokázána až šestinásobně vyšší hustota roztočů *Demodex* ve srovnání s kontrolními osobami ve stejném věku. Hustota nad pět roztočů na folikul nebo na 1 cm<sup>2</sup> se považuje za patologickou. Má jedinečný vztah k vroze-





němu imunitnímu systému kůže a sehrává prospěšnou roli pro lidského hostitele v získané imunitě. Nadměrné množství *Demodex folliculorum* způsobuje ucpání folikulu a hraje roli v patogenezi rosacey jako spouštěcí mechanismus zánětu a specifické imunitní reakce. Dále je vektorem pro bakterie *Bacillus oleronius* a *Staphylococcus aureus*. Potlačení imunitní odpovědi dochází k dalšímu masivnímu nárůstu roztoče.<sup>(12)</sup>

*Bacillus oleronius* je gramnegativní bakterie patřící mezi komensální organismy lidské kůže. Nachází se na povrchu těla roztoče *Demodex*, ale také v jeho trávicím traktu a působí jako patogenní faktor v rozvoji těžších forem růžovky. Proteiny izolované z *Bacillus oleronius* působí jako antigeny, vyvolávají zánětlivou imunitní odpověď s následně zvýšenou aktivitou neutrofilů a produkcí zánětlivých cytokinů. Zvyšuje také produkci matrixových metaloproteinů, tumor necrosis faktoru a interleukinu 8 nacházených u papulopustulózní rosacey.<sup>(12, 13)</sup>

Role *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v patogenezi rosacey je kontroverzní. V souvislosti s rozvojem růžovky se uvažuje především o účasti prostaglandinů, leukotrienů, histaminu a cytokinů. Vztah mezi infekcí *H. pylori* a růžovkou je také dokumentován pozitivním testem na cytotoxin související gen A (CagA) protein u pacientů s rosaceou. CagA je virulentní faktor *H. pylori*.

### ZÁVĚR

Mikrobiom je nový hráč ve vývoji akné a lézí rosacey. Fylotypy

*P. acnes* ve folikulu zdravé kůže a kůže postižené akné jsou odlišné a aktivují rozdílně vrozenou imunitu. *P. acnes* však není jedinou bakterií účastnicí se akné. Bakterie mikrobiomu kůže se podílejí společně na zajištění rozmanitosti a udržování narušené imunity. Antimikrobiální peptidy mohou být budoucí léčbou zánětlivých projevů akné a rosacey. Oblast výzkumu mikrobiomu se v poslední době přesouvá od popisu jeho složení a změn u různých nemocí ke sledování funkcí jeho složek a k identifikaci zdravých prospěšných mikroorganismů. Cílem je využít rozšiřující se znalosti o mikrobiomu v medicíně pro možnost preventivních a terapeutických intervencí.

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

### Literatura

1. TRNKOVÁ, B. Mikrobiom – „naš druhý genom“. Jsme více mikrobi, nebo lidé? Čes Dermatovenerol, 2014, 3, s. 191–192.
2. PICARDO, M., OTTAVIANI, M. Skin Microbiome and Skin Disease. The Example of Rosacea. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(Suppl. 1), p. 85–86.
3. ILIČOVÁ, S. Kožní mikrobiom. Referátový výběr z dermatovenerologie, 2014, 5, s. 24–28.
4. GALLO, RL., NAKATSUJI, T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. J Invest Dermatol, 2011, 131, p. 1974–1980.
5. GRICE, EA., SEGRE, JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol, 2011, 9, p. 244–253.
6. PEREZ, GI., GAO, Z., JOURDAIN, R., et al. Body Site is a More Determinant Factor than Human Population Diversity in the Healthy Skin Microbiome.

PLoS ONE [Electronic Resource], 2016, 11:e0151990.

7. FITZ-GIBBON, S., TOMIDA, S., CHIU, BH., et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. J Invest Dermatol, 2013, 133, p. 2152–2160.
8. DRÉNO, B., BIEBER, T., SEITE, S. The skin microbiome in patients with acne vulgaris. EMJ Dermatol, 2015, 3, p. 45–50.
9. NEVORALOVÁ, Z. Akné. In NEVORALOVÁ, Z., RULCOVÁ, J., BENÁKOVÁ, N. Obličejové dermatózy. Praha: Mladá fronta, 2016, s. 21–89.
10. TOMIDA, S., NGUYEN, L., CHIU, BH., et al. Pan-Genome and Comparative Genome Analyses of Propionibacterium acnes Reveal Its Genomic Diversity in the Healthy and Diseased Human Skin Microbiome. Mbio.asm.org, 2013, 4, p. 1–11.
11. WANG, Y., KUO, S., SHU, M., et al. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: Implications of probiotics in acne vulgaris. Appl Microbiol Biotechnol, 2014, 98, p. 411–424.
12. RULCOVÁ, J. Rozacea. In NEVORALOVÁ, Z., RULCOVÁ, J., BENÁKOVÁ, N. Obličejové dermatózy. Praha: Mladá fronta, 2016, s. 91–121.
13. HOLMES, AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. J Am Acad Dermatol, 2013, 69, p. 1025–1032.



# Kožní změny u poruch metabolismu aminokyselin

Sečnicková Z.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 1, s. 31–35

## SOUHRN

Poruchy metabolismu aminokyselin jsou skupinou geneticky podmíněných metabolických onemocnění s různou frekvencí výskytu, symptomatologií i klinickou závažností. Představují různorodou skupinu nemocí, jejichž společným rysem je přítomnost biochemických či enzymatických odchylek při laboratorním vyšetření umožňujících jejich diagnostiku. Klinická manifestace těchto poruch může být velmi variabilní v závislosti na typu enzymového defektu nebo zbytkové aktivitě enzymu. Často se manifestují akutně již v novorozeneckém období, ale mohou se projevit i později, například opakovanými atakami metabolického rozvratu nebo mentální retardací. Některé poruchy metabolismu aminokyselin jsou zahrnuty v novorozeneckém screeningu s cílem včasné diagnostiky a léčby, která může předejít závažnějšímu postižení. U některých jednotek se mohou jako součást klinického obrazu objevovat i kožní změny, ve vybraných případech mohou být dokonce dominantní a být důležitou součástí diagnostického procesu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

metabolismus aminokyselin • kožní změny

## SUMMARY

Secnikova, Z. *Skin changes in amino acid metabolism disorders*

Amino acid metabolism disorders are a group of genetically determined metabolic diseases with varying incidence, symptoms and clinical severity. They are a diverse group of diseases, with the presence of biochemical or enzymatic deviations found in laboratory examinations being the common thread among them. Clinical manifestations of these disorders can vary greatly and they depend of the

type of enzymatic defect or the remnant activity of the enzyme. They often acutely manifest shortly after birth, but they can also manifest later on, for example by repeated attacks of metabolic collapse or mental retardation. Some amino acid metabolism disorders are included in the screening for new-borns, with the goal of early diagnosis and treatment, which can prevent serious damage. In some of these disorders, cutaneous changes can be a part of their clinical picture and in some cases they can be the dominant symptom and are important for the diagnostic process.

## KEY WORDS

amino acids metabolism • skin changes

## PORUCHY METABOLISMU FENYLALANINU – HYPERFENYLALANINÉMIE

Autosomálně recesivně dědičný defekt fenylalaninhydroxylázy (PAH) je v ČR nejčastější geneticky podmíněná porucha metabolismu aminokyselin s prevalencí 1/6000. Jedná se o mutaci PAH genu na 12. chromosomu, přičemž dosud je identifikováno více než 500 mutací.

## Patogeneze

Omezená aktivita PAH, která v játrech katalyzuje přeměnu fenylalaninu na tyrozin, má za následek hromadění fenylalaninu (FA) v buňkách a tělesných tekutinách, a tyrozin se tak stává esenciální aminokyselinou. Porucha může být podmíněná buď funkčním omezením PAH, nebo poruchou biosyntézy či regenerace kofaktoru PAH – tetrahydrobiopterinu (BH<sub>4</sub>). Hromadící se FA je odbouráván na tzv. fenylketony, které jsou vylučovány ledvinami a detekovatelné v moči. Vysoké koncentrace FA navíc tlumí aktivitu tyrozin- a tryptofanhydroxylázy, následkem čehož dochází

k deficitu syntézy melaninu a důležitých neurotransmiterů (dopaminu, serotoninu, noradrenalinu, adrenalinu) (Obr. 1).

## Klasifikace

Hyperfenylalaninémie z deficitu PAH lze rozdělit podle hladiny FA v krvi před zahájením terapie do tří klinických variant (Tab. 3).

## Klinická manifestace

Kumulace FA má za následek především neurotoxické účinky a mentální retardaci. Novorozenci s klasickou PKU jsou klinicky bez větších nápadností. Jejich moč má charakteristický zápach po koních. Vyznačují se světlým fototypem – mají obvykle světlé vlasy, světlou kůži, modré oči a jsou fotosenzitivní. Tento fenotyp je důsledkem narušené syntézy melaninu (viz výše). Na kůži cca 10–50 % neléčených dětí se objevují změny klinicky připomínající atopickou dermatitidu typickou pro kojenecký věk. V průběhu dalšího období se s maximem na proximálních částech končetin mohou manifestovat sklerodermiformní plaky připomínající časně zánětlivé stadium morfeje. Kožní změny mají tendenci kompletně regresovat s adekvátní terapií. Přibližně ve 2. roce života progreduje mentální postižení s rozvojem cerebrálních křečí, pyramidálních i extrapyramidálních příznaků, přidávají se agresivní vzorce chování. U pacientů s mírnou formou PKU jsou neurologické příznaky mírnější.

## Diagnostika

Kvantitativní stanovení FA v krvi je v ČR součástí novorozeneckého screeningu, díky němuž může být onemocnění včas odhaleno a adekvátní léčbou nemusí docházet k závažnějšímu neurologickému postižení. Součástí diagnostiky je stanovení BH<sub>4</sub> senzitivity, vyšetření moči na pteriny, stanovení neurotransmiterů v likvoru a analýza mutace PAH, která umožňuje odhadovat tíži klinického průběhu.



Tab. 1 Přehled vybraných poruch metabolismu aminokyselin a jejich charakteristiky

Porucha	Nemoc	Výskyt	Screening*	
Transportéru AMK	cystinurie	1/15 000	ANO	
	Hartnupova nemoc	1/30 000	NE	
Metabolismu AMK	aromatických AMK (fenylalaninu a tyrosinu)	hyperfenylalaninémie	1/6500	ANO
		fenylketonurie	1/6000	ANO
		tyrosinémie	1/50 000-1/100000	NE
		alkaptonurie	1/200 000	NE
	AMK s rozvětveným řetězcem (leucinu, izoleucinu a valinu)	nemoc javorového sirupu (leucinóza)	1/200 000	ANO
		methylmalonová acidurie	1/50 000	NE
		propionová acidémie izovalerová acidémie	1/100 000 1/50 000	NE ANO
	AMK obsahujících síru (methioninu a cystinu)	homocystinurie neuropatická cystinóza	1/6400 1/50000-1000000	ANO NE
glycinu	neketotická hyperglycinémie	1/80 000	NE	
lyzinu, hydroxylyzinu a tryptofanu	glutarová acidurie I.	1/100 000	ANO	
poruchy močovinového cyklu	hyperamonémie argininémie citrulinémie argininojantarová acidurie	cca 1/30 000	NE ANO ANO NE	

\*Novorozenecký screening v ČR, data platná k roku 2017

### Terapie

U pacientů s deficitem PAH zavedení nízkobílkovinné diety s nízkým obsahem FA ve stravě časně postnatálně, dostatečně intenzivně a dlouhodobě umožňuje normální či téměř normální vývoj kognitivních funkcí. Dieta se sestavuje individuálně podle pohlaví, hmotnosti, potřeby bílkovin, cukrů, tuků a tolerance FA ve stravě. Je doporučována jako celoživotní dieta. U  $BH_4$  senzitivních pacientů je zpravidla dostačující obohacení diety o  $BH_4$  kofaktor. Cílem léčby je dosáhnout optimální hladiny FA v krvi pacienta, zvýšit obsah přirozených bílkovin a snížit obsah směsi aminokyselin v dietě, vzácně až dietu zcela opustit. Většina pacientů s klasickou PKU a někteří s mírnou PKU nereagují na léčbu pomocí  $BH_4$ . Takoví by mohli v budoucnosti profitovat z enzymové náhradní terapie. V současné době je experimentální možností na myších modelech tzv. terapeutická postnatální repopulace jaterních buněk. Jedná se o parciální hepatektomii

s následnou transplantací hepatocytů a regenerací jaterních buněk.

### PORUCHY METABOLISMU TYROSINU

#### TYROSINÉMIE

Tyrosin je prekurzorem řady významných látek. Snadno prochází hematoencefalickou bariérou a zajišťuje produkci neurotransmiterů dopaminu, noradrenalinu a adrenalinu. Jeho přítomnost je patrná také ve štítné žláze, kde se účastní tvorby thyroideálních hormonů, či v melanocytech, kde je výchozím substrátem pro vznik pigmentu melaninu. Vrozené defekty enzymů metabolismu tyrosinu zahrnují skupinu hereditárních tyrosinemií a alkaptonurii. Tyrosinemií existuje několik typů, kožní postižení se objevuje u tzv. tyrosinémie II. typu neboli Richnerova-Hanhartova syndromu, o kterém bude dále pojednáno. Jedná se o geneticky podmíněnou autosomálně recesivně dědičnou

poruchu cytosol-tyrosinaminotransferázy v játrech s manifestací na kůži a očích (tzv. okulokutánní forma).

#### Patogeneze

Následkem defektu v genu TAT pro tyrosinaminotransferázu na 16. chromosomu se tyrosin nemůže dále metabolicky v játrech konvertovat a dochází k jeho kumulaci v plazmě a likvoru. V současné době je známo na 16 mutací způsobujících defekt v metabolismu tyrosinu vedoucí k okulokutánní tyrosinémii.

#### Klinická manifestace

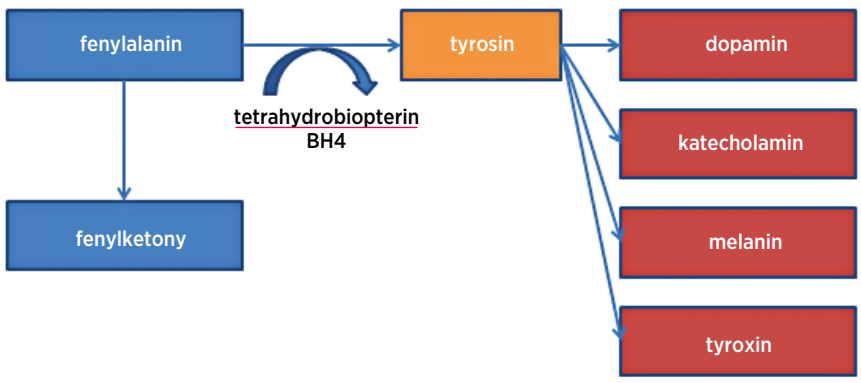
Kožní postižení se u pacientů objevuje asi v 80 % případů a obvykle se manifestuje po prvním roce života, ale může se objevit již v prvním měsíci života. Kožní léze nejsou na rozdíl od očního postižení způsobeny akumulací krystalů tyrosinu, ale působením jeho vysokých intracelulárních hladin na mikrotubuly buněk. Na kůži pacientů zejména v místech exponovaných tlaku se





**Tab. 2** Přehled poruch metabolismu aminokyselin s kožními projevy

Onemocnění	Kožní symptomy	Doba manifestace kožních symptomů
hyperfenylalaninémie a fenylketonurie	světlý fototyp, fotosenzitivita, dermatitida připomínající atopický ekzém, sklerodermiformní plaky	1. rok
Richnerův-Hanhartův syndrom	bolestivé hyperkeratotické plaky na dlaních a ploskách, hyperhidróza	1. rok
alkaptonurie	tmavé zbarvení ušního mazu, namodralé ztlustění kůže na boltcích, obličejí, nad klouby a v axilách	dospělý věk
Hartnupova nemoc	fotosenzitivita, puchýře, eroze, jizvení, hyperpigmentace, glositida, stomatitida, změny vlasů a nehtů	1.-10. rok
homocystinurie	změny vlasů, dilatace pórů v obličejí, livedo reticularis	1.-10. rok
nemoc javorového sirupu	kožní změny připomínající acrodermatitis enteropathica, nasládlý zápach potu	1.-5. rok



**Obr. 1** Metabolismus fenylalaninu

objevují bolestivé papuly až plaky, někdy splývající do souvislých hyperkeratotických ploch s maximem na dlaních a na ploskách. Projevy jsou nesvědčící, dominuje spíše jejich bolestivost. Někdy bývá přítomná hyperhidróza. Další komplikace zahrnují oční postižení (75 %) s fotofobií, zarudnutím spojivek, slzením a tvorbou bolestivých korneálních herpetiformních erozí. Jako neurologická komplikace se uvádí mentální retardace asi v 60 % případů.

**Diagnostika**

Vyšetření zahrnuje laboratorní stanovení plazmatické koncentrace tyrosinu, která bývá výrazně zvýšená. Dosahuje hladin až 1200 µmol/l (20 mg/dl), což je pro Richnerův-Hanhartův syndrom diagnostické. Při analýze moči jsou nalezeny vysoké koncentrace metabolitů tyrosinu (4-hydroxyfenylpyruvátu, 4-hydroxyfenyllaktátu a 4-hydroxyfenylacetátu), které vznikají za účasti tyrosinaminotransferázy v ledvinách či mitochondriální aminotransferázy tyrosinu v játrech. Dalšími možnostmi

diagnostiky jsou stanovení enzymatické aktivity v jaterní tkáni nebo analýza DNA.

**Terapie**

Vzhledem k významnému vlivu vysokých koncentrací tyrosinu na kognitivní schopnosti je velmi důležitá včasná diagnostika a zavedení diety jako prevence hypertyrosinémie. Základem je dodržování diety chudé na tyrosin a fenylalanin. Důležité je včasné zahájení léčby, které může zabránit mentální retardaci. Okulokutánní postižení se obvykle vyskytuje při plazmatických koncentracích tyrosinu nad 800 µmol/l, po zavedení diety dojde během několika týdnů k nápravě těchto příznaků, přičemž pro prevenci jejich vzniku a stejně tak vzniku neurologických postižení či postižení intelektu jsou doporučovány plazmatické hladiny cca 200-400 mmol/l.

**ALKAPTONURIE**

Alkaptonurie je autosomálně recesivně dědičný defekt enzymu oxygenace kyseliny homogentisové s incidencí 1/250 000 až

1/1 000 000. V některých konkrétních oblastech (např. Slovensko) je její incidence mnohem vyšší, s odhadem na 1/19 000. Gen pro enzym dioxygenázu byl lokalizován na dlouhém raménku chromosomu 3. Tento gen se exprimuje zejména v játrech a ledvinách a současně je známých přibližně 60 mutací genu.

**Patogeneze**

Defektní enzym má za následek selhání proměny kyseliny homogentisové na tyrosin a fenylalanin. Dochází k hromadění kyseliny homogentisové a oxidaci na pigment alkapton, který na vzduchu tmavne a způsobuje tmavé zbarvení moče a pojivových tkání. Nadměrné množství metabolitu vede k poškození srdečních chlopní, ledvin a kloubů. Onemocnění je obecně závažnější svými projevy u žen než u mužů a s věkem se postižení zhoršuje.

**Klinická manifestace**

Oxidace kyseliny homogentisové vede k tvorbě modročerného ochroutického pigmentu alkaptonu, který má za následek tmavnutí moče a generalizovanou pigmentaci pojivových tkání, ochronózu. Vzhledem k tomu, že se materiál v organismu hromadí mnoho let, klinické změny nastupují velmi pozvolně. Jediným symptomem rozpoznatelným během dětského věku je právě tmavnutí moče a tmavé zbarvení ušního mazu. Během dětství a rané dospělosti dochází k asymptomatickému, pomalu progresivnímu ukládání pigmentového polymerního materiálu především do kolagenních tkání. Zhruba ve čtvrtém decenniu se začíná manifestovat ochronóza, která se projevuje namodralým zbarvením chrupavek, přítomností tmavých skvrn na sklérách a difuzním černým



**Tab. 3** Klinická klasifikace defektu fenylalaninhydroxylázy (PAH)

	Plazmatická koncentrace FA před terapií	Aktivita PAH
<b>Klasická fenylketonurie</b>	> 1200 $\mu\text{mol/l}$	< 1 %
<b>Mírná fenylketonurie</b>	600–1200 $\mu\text{mol/l}$	1–3 %
<b>Mírná hyperfenylalaninémie</b>	120–600 $\mu\text{mol/l}$	3–10 %

FA – fenylalanin

zabarvením spojivek. Charakteristické jsou kožní změny na ušních boltcích, kde bývá patrné ztlustění kůže s namodralým zbarvením. Podobné barevné změny se mohou objevit v oblasti špičky nosu, tváří, na čele, nad klouby nebo v axilách. Může docházet k barevným změnám potu. S narůstajícím věkem se objevuje artritida postihující zejména kolena, kyčle a páteř. Prvotně se vyskytují bolesti při pohybu, omezení pohyblivosti či otok kloubů. Při rentgenovém vyšetření páteře bývá patrné zúžení meziobratlových prostor, či dokonce srůstání obratlů. Výjimkou není ani postižení svalů a šlach, které jsou náchylné k ruptuře.

### Diagnostika

Podezření na onemocnění lze pojmout při zpozorování tmavých plen u dítěte. Základem je laboratorní průkaz zvýšené koncentrace kyseliny homogentisové v moči.

### Terapie

Terapie onemocnění je zaměřena na zpomalení a redukci procesu ukládání pigmentovaného materiálu ve tkáních s cílem minimalizace kloubního postižení a kardiovaskulárních komplikací v pozdějším životě. Snížení příjmu fenylalaninu a tyrosinu má vliv na sníženou tvorbu kyseliny homogentisové. Zda by se mírné dietní omezení od počátku života vyvarovalo nebo minimalizovalo pozdější komplikace, není známo. Pro starší děti a dospělé se doporučují vysoké dávky vitamínu C (1 g/den). Mírná antioxidantní povaha kyseliny askorbové pomáhá zpomalit proces přeměny homogentisátu na polymerní materiál. Taktéž bylo popsáno užívání nitisinonu, inhibitoru enzymu 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázy, který zprostředkovává tvorbu homogentisové kyseliny. Vylučování homogentisátu močí bylo výrazně sníženo, ale bezpečnost dlouhodobého užívání je otázkou.

### ALBINISMUS

Albinismus je autosomálně recesivně dědičný defekt enzymu tyrosinázy, který katalyzuje proměnu tyrosinu na melanin, následkem čehož dochází k povšechnému deficitu tohoto pigmentu v organismu

s manifestací na kůži, adnexech, očích, eventuálně dalších orgánech.

### PORUCHY METABOLISMU TRYPTOFANU – HARTNUPOVA NEMOC

Hartnupova nemoc je vzácné autosomálně recesivně dědičné metabolické onemocnění charakteristické specifickými, pelagru připomínajícími kožními příznaky, neurologickým postižením a aminoacidurií.

### Patogeneze

Podstatou onemocnění je defektní absorpce tryptofanu z gastrointestinálního traktu a transport v renálních tubulech s nedostatečnou reabsorpcí aminokyseliny, následkem čehož dochází k jeho snížené dostupnosti v organismu. Tryptofan je esenciální aromatickou aminokyselinou, která je navíc zásadní pro konverzi na nikotinamid (niacin, vitamin PP), což vysvětluje kožní symptomatologii připomínající pelagru. Jeho nedostatek se nejvíce manifestuje při nemoci nebo stresu. Spouštěcí faktory, které mohou způsobit akutní epizody Hartnupovy nemoci, zahrnují hladovění, febrilní stavy, expozici slunečnímu záření nebo některým lékům (sulfonamidy). Tryptofan, který se ve střevě nedokáže dostatečně vstřebat, je metabolizovaný střevními bakteriemi na indol, indolakrylovou nebo indolpyrohydroxovou kyselinu. Tyto kyseliny jsou následně vylučovány z organismu močí, kde mohou být detekovány. Nemoc je podmíněná mutací genu *SLC6A19*, jenž kóduje přenašeč neuronálních aminokyselin, přičemž dosud bylo popsáno 17 mutací tohoto genu.

### Klinická manifestace

Nedostatečný transport aminokyselin může být částečně kompenzován, a proto je fenotypová variabilita pacientů s Hartnupovou nemocí značně široká. Velká část pacientů může být zcela asymptomatická. Kožní erupce se typicky objevuje na jaře a v létě. Může být přítomná už v raném dětství, nejčastěji u dětí ve věku od 3 do 9 let. Kožní projevy obvykle zahrnují symetrické červené makuly s tendencí

ke splývání s maximem v oblastech kůže exponované slunci a nad klouby. Pokud se kožní projevy objeví, mají tendence přetrvávat týdny, až měsíce.

Po slunění často dochází k akutní dermatitidě s erupcí puchýřů a následně tvorbou krust a jizev. Tyto změny spolu s výraznými pozánětlivými hyperpigmentacemi připomínají kožní nálezy u pelagry. Podvýživa a interkurentní infekce často dermatitidu zhoršují. Glositida, stomatitida, vulvovaginítida, difúzní ztráta vlasů a abnormality nehtů (podélné proužky) se taktéž mohou objevit. U mnoha pacientů se kožní projevy mírní s postupujícím věkem. Popsána byla také varianta Hartnupovy choroby s projevy připomínajícími acrodermatitis entheropatica. Z neurologických příznaků dominuje mozečková ataxie, která se objevuje společně s exantémem nebo nastupuje po stavech spojených s horečkou. Charakteristický je nestabilní stoj o široké bazi, nystagmus nebo tremor, objevit se mohou taktéž oční komplikace nebo mentální retardace.

### Diagnostika

Onemocnění se diagnostikuje speciálním vyšetřením moče, kde je patrná elevace koncentrace neuronálních aminokyselin, a genetickým vyšetřením, které slouží taktéž k prenatalní diagnostice.

### Terapie

Asymptomatictí pacienti s Hartnupovou chorobou obvykle nevyžadují žádnou léčbu. Symptomatické epizody mohou být eliminovány udržováním diety s vysokým obsahem bílkovin, fotoprotekcí a vyhýbání se určitým lékům (např. sulfonamidům), které mohou průběh nemoci zhoršovat. Součástí terapie je substituce kyseliny nikotinové ve stravě.

### PORUCHY METABOLISMU AMINOKYSELIN OBSAHUJÍCÍCH SÍRU (METIONINU)

#### HOMOCYSTINURIE

Homocystinurie je autosomálně recesivně dědičná enzymopatie s odhadovanou incidencí 1/6400 (mnohem vyšší, než



je uváděno v jiných evropských zemích – 1/200 000–1/300 000). Těžký deficit  $\beta$ -cystationinsyntázy je charakterizován multisystémovým postižením očí, kostry, centrálního nervového systému a cév. Byly však popsány i mírnější formy dokonce s bezpříznakovým průběhem nemoci.

### Patogeneze

Podstatou nemoci je defekt enzymu  $\beta$ -cystationinsyntázy, který katalyzuje tvorbu cystationinu z homocysteinu a serinu. Popsáno bylo více než 160 mutací genu pro tento enzym. Při jeho deficitu dochází ke snížené kondenzaci homocysteinu se serinem na cystathionin, jehož koncentrace je snížena, naproti tomu homocystein a jeho deriváty se hromadí v organismu. Kofaktorem enzymu je pyridoxal-5-fosfát, který vzniká z vitamínu B6 (pyridoxin) přijímaného ve stravě. Rozlišují se dvě varianty nemoci – pyridoxin rezistentní, která má závažnější průběh s postižením CNS a cévního systému. Druhým typem je pyridoxin senzitivní forma, u níž se obvykle manifestuje pouze postižení cév.

### Klinická manifestace

V době porodu jsou postižené děti nenápadné. V dalším průběhu dochází k rozvoji skeletálních změn, které připomínají habitus u Marfanova syndromu. Důležitým diagnostickým znakem je luxace čočky. Typická bývá taktéž předčasná ateroskleróza, osteoporóza a tromboembolie. Asi v 60 % případů je prokazatelná mentální retardace. Z kožních změn, které sice nejsou v případě homocystinurie dominantní, ale mohou se objevit, lze zmínit světlé jemné řídké vlasy, které mohou ztmavnout a zesílit po léčbě, dilatované póry patrné zejména na obličejí a vaskulární změny charakteru liveda reticularis s maximem na končetinách.

### Diagnostika

Homocystinurie je zahrnuta v seznamu nemocí, u kterých se provádí novorozenecký screening v ČR. Základním vyšetřením je stanovení koncentrace homocysteinu

v moči a plazmatické koncentrace homocysteinu a metioninu, které jsou zvýšeny, současně bývá patrná snížená plazmatická koncentrace cystinu. Využít lze i metody molekulárněgenetického vyšetření.

### Terapie

Cílem léčby je co největší normalizace celkového homocysteinu v plazmě. Asi 50 % pacientů dobře terapeuticky reaguje na vysokodávkovou substituční léčbu vitamínem B6 (pyridoxin senzitivní forma). Pyridoxin non-responzivní pacienti s deficitem  $\beta$ -cystationinsyntázy vyžadují dietu s omezením bílkovin/methioninu, suplementovanou preparátem esenciálních aminokyselin bez methioninu, obohacenou stopovými prvky a vitamíny. V léčbě se používá podávání betainu, který remetyluje homocystein na methionin.

### DALŠÍ KOŽNÍ ZMĚNY U PORUCH METABOLISMU AMINOKYSELIN

U kojenců s různými aminoacidopatiemi bylo popsáno několik případů erupcí typu acrodermatitis enteropathica vyvolaných proteinovými restrikcemi dietami v rámci léčby. Nejčastěji byly popsány případy iatrogeně navozené dermatitidy (z angl. acrodermatitis enteropathica-like syndrome) při léčbě nemoci javorového sirupu jako terapeutický následek nedostatku izoleucinu a valinu. Zatímco přesná patologie kožních lézí nebyla stanovena, tato pozorování ukazují, že aminokyseliny s rozvětveným řetězcem jsou nezbytné pro normální růst a diferenciaci keratinocytů. Důležitá role izoleucinu je dále podpořena skutečností, že jeho přítomnost je zásadní při kultivaci keratinocytů, přičemž při jeho nedostatku dochází k zastavení růstu. Klinické změny připomínající acrodermatitis enteropathica byly popsány u různých dalších metabolických onemocnění, např. u nedostatečného příjmu/resorpce zinku nebo u nedostatku jiných živin, např. biotinu, či esenciálních mastných kyselin.

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

### Literatura

1. MUNTAU, AC. *Pediatric*. Praha: Grada Publishing, 2009, s. 97–110.
2. PALLER, AS., MANCINI, AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 4th edition, Saunders, 2011.
3. PROCHÁZKOVÁ, D. *Současné možnosti léčby hyperfenylalaninémie*. Čes-slov Pediatr, 2010, 65, s. 452–458.
4. HONZÍK, T. *Klinické příznaky dědičných metabolických poruch u dětí*. Pediatr praxi, 2011, 12, s. 314–319.
5. ADAM, S., ALMEIDA, SF., WEBER, EC. *Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: A European survey*. Mol Gen Metab, 2013, 110, p. 454–459.
6. PEKER, E., YONDEN, Z., SOGUT, S. *From darkening urine to early diagnosis of alkaptonuria*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008, 74, p. 700.
7. WOLFF, JA., BARSHOP, B., NYHAN, WL., et al. *Effects of ascorbic acid in alkaptonuria: alterations in benzoquinone acetic acid and an ontogenic effect in infancy*. Pediatr Res. 1989, 26, 140–144.
8. GALADARI, E., HADI, S., SABARINATHAN, K. *Hartnup disease*. Int J Dermatol. 1993, 32, p. 904.
9. PUZENAT, E., DURBISE, E., FROMENTIN, C., HUMBERT, P., AUBIN, F. *Iatrogenic acrodermatitis enteropathica-like syndrome in leucinosi*. Ann Dermatol Venereol. 2004, 131, p. 801–804.
10. GIACOIA, GP., BERRY, GT. *Acrodermatitis Enteropathica-like Syndrome Secondary to Isoleucine Deficiency During Treatment of Maple Syrup Urine Disease*. Am J Dis Child. 1993, 147, p. 954–956.
11. FERNANDES, J., et al. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. 4. vyd., Praha: Triton, 2008, s. 607.
12. SAUDUBRAY, J., et al. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 5. vyd., Berlin, Springer, 2012, p. 656.
13. MILUNSKY, A., MILUNSKY, J. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 6th edition, Hoboken, NJ, AOCSS Press/Wiley-Blackwell, 2010.





# Kožní nádory u pacientů po transplantaci ledvin

Výsledky studie na souboru 797 pacientů transplantačního centra IKEM.

Doporučení pro sledování pacientů po transplantaci ledvin v ČR

Krásová M.

Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Jůzlová K., Koblová K., Zelenková D., Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 1, s. 36–46

## SOUHRN

Úspěšná transplantace ledviny je ve srovnání s dialyzačními metodami asociována s delším přežíváním nemocných, zlepšením kvality života a snížením nákladů na zdravotní péči. Negativní stránkou těchto úspěchů jsou ale přibývající komplikace chronické imunoprese. Nádorové komplikace patří vedle kardiovaskulárních a infekčních komplikací mezi nejčastější příčiny úmrtí pacientů po orgánových transplantacích. Kožní nádory představují více než polovinu všech nádorů v transplantované populaci, následovány jsou zejména maligními lymfomy, karcinomy dutiny ústní a kolorektálním karcinomem. Informovanost lékařů o problematice kožních nádorů v této populaci pacientů je neuspokojivá, čímž lze vysvětlit nedostatečnou dispenzarizaci transplantovaných pacientů dermatology a nejednotné postupy primární a sekundární prevence na jednotlivých pracovištích v ČR. Hlavním cílem článku proto je demonstrovat vyšší riziko kožních malignit u pacientů po transplantaci ledviny na základě výsledků recentně provedené kohortové studie a upozornit na potřebu zlepšení sekundární prevence v této problematice. Autoři závěrem předkládají návrh doporučení pro sledování pacientů po transplantaci ledviny v ČR.

## KLÍČOVÁ SLOVA

transplantace ledviny • imunoprese • nádorové komplikace • kožní nádory

## SUMMARY

*Krasova, M. Secnikova, Z. Gopfertova, D. Smerhovsky, Z., Viklicky, O., Juzlova, K., Koblova, K., Zelenkova, D., Hercogova, J. Skin tumors in kidney transplant patients*

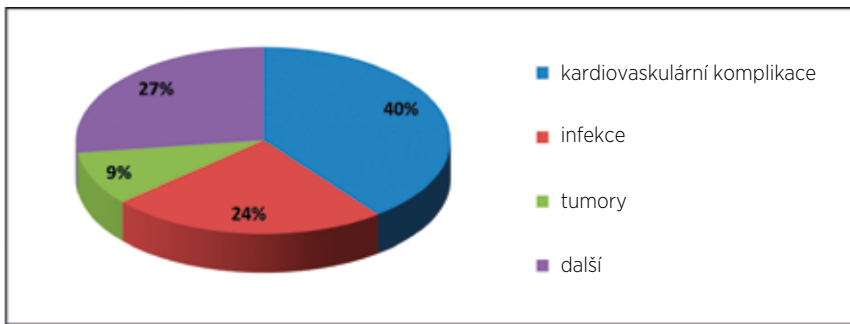
A successful kidney transplant is, compared to dialysis, associated with longer patient survival, improved quality of life and lowered healthcare expenses. The negative side of transplantation are the accumulating complications of chronic immunosuppression. Tumours are, among cardiovascular and infectious complications among the most common causes of death of post-transplantation patients. Skin tumours represent over a half of all tumours among organ transplant patients, followed by malignant lymphomas, mouth carcinomas and colorectal carcinoma. Doctors remain insufficiently informed about the specific issues of skin tumours in this population, which explains insufficient monitoring of these patients by dermatologists and inconsistent procedures in primary and secondary prevention at individual facilities around the Czech Republic. The main goal of this article is to demonstrate the higher risk of skin malignancies in renal transplant patients based on results of a recent cohort study and to highlight the need of better secondary prevention in this area. The authors conclude with presenting suggestions for monitoring renal transplant patients in the Czech Republic.

## KEY WORDS

renal transplant • immunosuppression • tumour complications • skin tumours

## ÚVOD

Transplantace ledviny představuje metodu volby léčby renálního selhání, která je spojena s delším přežitím nemocných, zlepšením kvality života a snížením nákladů na zdravotní péči v porovnání s dialyzačními metodami. Zatímco hemodialýza a peritoneální dialýza nahrazují pouze vylučovací funkci ledvin, transplantovaná ledvina je schopna obnovit všechny renální funkce včetně regulačních, metabolických a endokrinních. Pokroky v chirurgických technikách a vývoj imunosupresivní terapie vedly v průběhu minulého století k výraznému zlepšení přežívání štěpů a prudkému nárůstu prováděných transplantací. Tyto úspěchy jsou však z dlouhodobého hlediska limitovány přibývajícím komplikacemi chronické imunoprese. Zatímco v začátcích transplantační medicíny bylo přežívání nemocných ovlivněno zejména přežitím štěpu, v současné době patří mezi hlavní příčiny mortality u transplantovaných pacientů s funkčním štěpem kardiovaskulární onemocnění (40 %), infekční komplikace (24 %) a maligní onemocnění (9,3 %) (Obr. 1). Hlavní podíl na rozvoji těchto komplikací představuje právě celoživotní imunosupresivní terapie podávaná za účelem snížení rizika akutní či chronické rejeckce. Ke zvýšení kardiovaskulárního rizika přispívá imunoprese zejména ovlivněním diabetu, hyperlipidémie a arteriální hypertenze, zatímco riziko nádorových a infekčních komplikací souvisí s ovlivněním imunitních funkcí organismu.



**Obr. 1** Příčiny úmrtí pacientů s funkčním štěpem

Zdroj: USRRD = United States Renal Data System

Incidence posttransplantačních maligních onemocnění kolísá v různých krajinách od 2,5–14,9 %, <sup>(1)</sup> přičemž kožní nádory představují nejpočetnější skupinu nádorů v transplantované populaci. Tvoří více než polovinu všech malignit po transplantaci, následovány jsou zejména maligními lymfomy, karcinomy dutiny ústní a kolorektálním karcinomem. Hlavní roli v kancerogenezi sehrává narušení imunitních kontrolních mechanismů spolu s přímým kancerogenním efektem některých imunosupresiv. Vzhledem ke zvyšujícímu se počtu provedených transplantací, rozšiřování indikačních kritérií a delšímu přežívání nemocných lze v budoucnu očekávat další nárůst nádorových onemocnění v této populaci pacientů. Jmenovaná problematika tak představuje komplikaci, která nejenom významně ovlivní prognózu a mortalitu pacientů, ale přinese i zásadní socioekonomické důsledky.

Problematika kožních nádorů u pacientů po orgánových transplantacích se v posledních letech stala cílem výzkumu několika zahraničních pracovišť usilujících o vytvoření optimální strategie v prevenci, léčbě a dispenzarizaci transplantovaných pacientů. Výzkum této problematiky v ČR je omezen na dvě retrospektivní studie sledující výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny. <sup>(2, 3)</sup> Recentně byly publikovány výsledky retrospektivní studie provedeny na kohortě pacientů po transplantaci srdce v IKEM a umožnily autorům formulovat doporučené intervaly pro sledování pacientů po transplantaci srdce. <sup>(4)</sup> Z přehledu zahraniční literatury je ale zřejmé, že incidence kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce je ve srovnání s pacienty po transplantaci jiných solidních orgánů vyšší. Důvodem jsou pravděpodobně rozdílné imunosupresivní režimy a zřejmě i role dalších faktorů, které tuto kohortu odlišují od ostatních pacientů a neumožňují doporučení zobecnit

pro všechny transplantované pacienty v ČR.

Naše kohortová studie si proto dala za cíl porovnat incidenci zhoubných novotvarů, především kožních nádorů, u pacientů po transplantaci ledviny s incidencí zhoubných novotvarů v běžné české populaci a zaměřit se na analýzu faktorů, které mohou studovanou asociaci ovlivnit. Hlavním cílem projektu je sestavení doporučených postupů pro optimální sledování pacientů po transplantaci ledvin za účelem zlepšení prevence vzniku kožních malignit a zlepšení prognózy u pacientů po transplantaci ledvin v ČR.

## KOŽNÍ NÁDORY U TRANSPLANTOVANÝCH PACIENTŮ

Nádorové komplikace patří vedle kardiovaskulárních a infekčních komplikací mezi nejčastější příčiny úmrtí pacientů po orgánových transplantacích. Kožní nádory představují více než polovinu všech nádorů v transplantované populaci, následovány jsou zejména maligními lymfomy, karcinomy dutiny ústní a kolorektálním karcinomem. Zhoubná nádorová onemocnění se ve vztahu k transplantaci mohou objevit ve třech situacích: 1. získání nádorového onemocnění přenosem od dárce orgánu, 2. rekurence preexistujícího nádorového onemocnění, 3. vznik nádorového onemocnění *de novo*.

1. Přenesení tumoru od dárce je velice vzácná situace. Riziko, že se donorem orgánu stane dárce s dosud nezjištěnou malignitou, je odhadováno na 1,3 % a riziko přenosu jakékoli malignity z takového dárce je vypočteno na 0,2 %. Ve srovnání s potenciálním přínosem transplantace solidního orgánu jsou tato rizika minimální. Z kožního hlediska se riziko týká zejména maligního melanomu. Maligní melanom je považován za nejčastěji přenesený nádor způsobující vzdálené me-

tastázy, zatímco nejčastěji přeneseným nádorem omezeným na darovaný orgán je karcinom ledviny.

2. Rekurence preexistujícího nádoru je o něco častější situace, přičemž toto riziko závisí na specifickém typu nádoru a na době, po kterou byl léčen. Nejčastěji recidivuje mnohočetný myelom (67 %), nemelanomové kožní nádory (53 %), karcinom močového měchýře (29 %), sarkomy (29 %), karcinomy ledvin (27 %) a karcinom prsu (23 %). Pacienti s anamnézou malignity před transplantací mají zároveň ve srovnání s pacienty bez nádorové anamnézy vyšší riziko nově vzniklé malignity po transplantaci.

3. Nádorová onemocnění vzniklá *de novo* po transplantaci představují největší skupinu potransplantačních malignit. Kumulativní incidence *de novo* malignity se v pětiletém intervalu od transplantace pohybuje kolem 4–5 %. S délkou imunosupresivní terapie se riziko vzniku nádoru zvyšuje a kumulativní incidence nově vzniklých tumorů dosahuje 13–18 % po deseti letech a 34–50 % po dvaceti letech od transplantace. Riziko vzniku nádorového onemocnění vyjádřeného prostřednictvím SMR (index standardizované mortality) je pro transplantované pacienty podle publikovaných studií 2–6krát vyšší než pro běžnou populaci. <sup>(7, 8, 22)</sup>

Kožní nádory představují nejpočetnější skupinu maligních onemocnění u pacientů po transplantaci ledvin. Více než 90 % z nich tvoří **nemelanomové kožní nádory** (NMSC), kde nejčastější je **spinocelulární karcinom** (squamous cell carcinoma, SCC), následovaný bazocelulárním karcinomem (basal cell carcinoma, BCC). K méně častým kožním malignitám u pacientů po transplantaci ledvin patří maligní melanom, Kaposiho sarkom, karcinom z Merkelových buněk či kožní lymfomy. Nádory vznikají převážně v solárních lokalizacích s nejčastějším postižením hlavy a krku. Jsou často mnohočetné, ve srovnání s běžnou populací častěji recidivují a mají tendenci k agresivnějšímu chování s časným metastazováním.

Nemelanomové kožní nádory (NMSC) představují více než 90 % všech kožních nádorů diagnostikovaných u pacientů po transplantaci ledviny. Spinocelulární karcinom (squamous cell carcinoma, SCC) je nejčastějším typem kožního nádoru v transplantované populaci s rizikem vzniku 65–100násobně vyšším oproti běžné populaci. Do skupiny SCC se dnes řadí i intraepiteliální karcinomy *in situ* (aktinická keratóza, morbus Bowen) a keratoakantom, který byl dříve považován za benigní epidermální nádor, v součas-



nosti se ale považuje za formu invazivního SCC s nepředvídatelným klinickým chováním. **Bazocelulární karcinom** (basal cell carcinoma, BCC) je druhým nejčastějším nádorem s odhadovaným rizikem 10–16násobně vyšším ve srovnání s běžnou populací. Na rozdíl od imunokompetentní populace, kde BCC 4–5násobně převyšuje SCC, je tento poměr u transplantovaných jedinců obrácený ve prospěch SCC a narůstá v závislosti na době od transplantace, expozici UV záření a klesající zeměpisné šířce. Podle jednotlivých studií provedených v různých zemích se poměr SCC/BCC pohyboval mezi 1,7–3,6. Vyšší incidence BCC v porovnání se SCC byla pozorována zejména u pacientů po transplantaci jater a v některých studiích taktéž po transplantaci ledvin. Incidence SCC ukazuje v posttransplantačním období exponenciální nárůst, zatímco BCC roste spíše lineárně. To vysvětluje postupně zvyšování poměru SCC/BCC v průběhu času po transplantaci. Incidence NMSC je v jednotlivých zemích s různou mírou slunečního záření poměrně odlišná. Nejnížší výskyt kožních nádorů je pozorován v asijských zemích, naopak nejvyšší incidence byla pozorována v oblasti Austrálie a Nového Zélandu. V těchto oblastech se do 20 let od transplantace kožní nádor vyvine u 70–82 % transplantovaných pacientů.<sup>(24, 25)</sup> V evropských zemích a v zemích USA se kožní nádor vyvine u 5 % pacientů po dvou letech, 10–27 % pacientů po deseti letech a 40–60 % pacientů po 20 letech od transplantace.<sup>(12)</sup>

Medián vzniku NMSC je 8–10 let po transplantaci. Nádory jsou často mnohočetné a vznikají převážně v solárních lokalizacích, kdy až 75 % z nich postihuje oblast hlavy, krku a dorzálních částí rukou. Nádory mají u transplantovaných ve srovnání s kožními nádory v běžné populaci tendenci k rychlému růstu, agresivnějšímu chování, s vyšší mírou rekurencí a metastazování. Na rozdíl od bazocelulárního karcinomu, u kterého jsou metastázy vzácné, je riziko metastazování SCC v běžné populaci odhadováno na 2–5 %. U transplantovaných pacientů se toto riziko zvyšuje na 5–8 %. Riziko metastazování či riziko lokálních rekurencí signifikantně stoupá v závislosti na přítomnosti určitých faktorů, mezi které kromě imunosuprese patří i další klinické či histologické vlastnosti nádoru. Výskyt prvního SCC se zdá být prediktivní pro následný vznik dalších vícečetných NMSC. Je odhadováno, že 30–50 % pacientů v běžné populaci vyvine další SCC během pěti let. U pacientů po transplantaci ledviny je riziko vzniku dalších tumorů ještě o něco vyšší, resp. téměř 90 % pacientů s prvním SCC vyvine vícečet-

né NMSC v dalších pěti letech. Kromě toho mají transplantovaní pacienti s prvním SCC ve srovnání s pacienty bez předchozího SCC také vyšší riziko interní malignity. Recentní výzkum ukazuje, že necelá pětina pacientů s prvním SCC vyvine sekundární mimokožní malignitu.

Rizikové faktory pro vznik NMSC jsou z velké části podobné jako u imunokompetentní populace. Zahrnují zvýšenou expozici UV záření, zejména UVB, světlý typ kůže citlivý na chronické UV záření (fototyp I–II) a výskyt kožního nádoru v osobní či rodinné anamnéze pacienta. Vznik SCC mohou ovlivnit i další environmentální faktory, jako je rentgenové záření (historicky profesní expozice), a chemické faktory, jako jsou arzén a polycyklické uhlovodíky (zejména profesní expozice). SCC může poměrně vzácně vzniknout také na podkladě chronických zánětlivých procesů, např. v terénu chronických ran, bércových vředů, popálenin, žizev či určitých chronických dermatóz.

Kromě těchto faktorů hrají u transplantovaných pacientů roli i další faktory. Jde hlavně o vliv chronické imunosupresivní terapie, přičemž důležitou roli sehrává zejména její typ a délka. Diskutuje se o přímém karcinogenním působení imunosupresiv na keratinocyty, rovněž o ovlivnění imunitních kontrolních mechanismů buňky. Za nejvíce rizikové jsou považovány kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, takrolimus), naopak protektivní efekt byl pozorován u mTOR inhibitorů (mammalian target of rapamycin – sirolimus, everolimus), které vykazují antiproliferační a antitumorózní efekt. Výměna kalcineurinových inhibitorů za sirolimus je proto doporučována v rámci sekundární prevence u pacientů s SCC vzniklým po transplantaci, přičemž čím dřívejší výměna po iniciálním SCC, tím efektivnější redukce dalších kožních nádorů. Pozornost je v poslední době věnována také azathioprinu, který zvyšuje citlivost buněk k UVA-indukovanému poškození. To potvrzuje, že nejenom UVB, ale také UVA sehrává roli v karcinogenezi u pacientů na dlouhodobé imunosupresi. K dalším předpokládaným rizikovým faktorům v souvislosti s transplantací solidních orgánů patří také vyšší věk v době transplantace, výskyt kožního nádoru před transplantací, základní diagnóza vedoucí k transplantaci a v poslední době asi nejvíce diskutována role HPV infekce. Co se týče věku u době transplantace, studie potvrzují až 12násobně vyšší riziko pro pacienty podstupující transplantaci ve věku > 55 let ve srovnání s pacienty transplantovanými ve věku < 34 let.<sup>(34)</sup> Vyšší věk v době transplantace

je pravděpodobně také jedním z hlavních důvodů vyšší incidence kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce. Z hlediska základní diagnózy byla potvrzena vyšší incidence kožních nádorů u pacientů s polycystickým onemocněním ledvin, naopak nižší incidence byla pozorována u pacientů s diabetem.<sup>(34)</sup>

**Maligní melanom** představuje pro transplantovanou populaci 2–8násobně vyšší riziko ve srovnání s imunokompetentní populací. Nebyla prokázána lokalizační predilekce v závislosti na pohlaví, na rozdíl od častější lokalizace melanomu na zádech/dolních končetinách u imunokompetentních pacientů mužského/ženského pohlaví. Střední doba vzniku je pět let po transplantaci. Pacienti s větší tloušťkou nádoru podle Breslawa vykazují horší prognózu a nižší přežívání ve srovnání s imunokompetentní populací.

**Karcinom z Merkelových buněk** (MCC) představuje vzácný nádor jak u imunokompetentní populaci, tak u pacientů po transplantaci. Riziko vzniku tohoto nádoru u transplantovaných jedinců bylo odhadováno 5–10násobně vyšší ve srovnání s běžnou populací. Podle recentně publikovaného přehledového článku je toto riziko 60–180násobně vyšší pro všechny transplantované pacienty,<sup>(53)</sup> přičemž pro pacienty po transplantaci ledviny se pohybuje kolem 13–66násobku. MCC vzniká obvykle 7–8 let po transplantaci. Vyskytuje se zejména v solární lokalizaci, často v terénu dalších UV-indukovaných kožních nádorů. Nejvíce riziková jsou pacienti mužského pohlaví, vyššího věku (nad 70 let) a světlého fototypu. Mezi hlavní faktory podílející se na vzniku MCC patří UV záření, imunosuprese a nově objevený Merkel cell polyomavirus (MCV). Nádor má tendenci k rychlému a agresivnímu růstu s nepříznivou prognózou.

Kaposiho sarkom je dalším poměrně vzácným nádorem v běžné imunokompetentní populaci, jehož incidence v terénu imunosuprese rapidně stoupá, zejména u HIV infikovaných jedinců a pacientů po orgánových transplantacích. Objevení herpesviru HHV 8 v roce 1994 potvrdilo virovou etiologii nádoru, a tím objasnilo jeho vyšší incidenci v imunokompromitované populaci. Ve většině případů jde o reaktivaci virové infekce, která je přítomná již před transplantací. Kromě toho může dojít k přenosu infekce z dárce prostřednictvím štěpu. Kaposiho sarkom vzniká nejčastěji v prvních dvou letech po transplantaci a jeho výskyt se u transplantovaných ve srovnání s běžnou populací odhaduje jako 400–500násobně vyšší. V léčbě se jako efektivní jeví redukce imunosupre-




**Tab. 1** Přehled incidencí kožních nádorů u transplantovaných pacientů ve srovnání s běžnou populací a střední doby do jejich vzniku od transplantace

Kožní nádor	Zvýšení incidence (krát)	Doba vzniku od transplantace (roky)
spinocelulární karcinom	65–250	8–10
bazocelulární karcinom	10–16	
maligní melanom	2–8	5
Merkelův karcinom	5–10	7–8
Kaposiho sarkom	400–500	1–2,5
kožní lymfomy	?	7

se a konverze na léčbu mTOR inhibitory, jejichž antiproliferativní efekt může vést ke kompletní regresi nádoru.

**Potransplantační lymfoproliferativní onemocnění** (PTLD) postihuje asi 1–2 % transplantovaných pacientů. Většina z nich má B-buněčný původ a je asociována s EBV infekcí. Primárně jsou kožní lymfomy však velice vzácné. Kožní T-lymfomy (70 %) jsou v transplantované populaci častější než B-lymfomy (30 %). Spektrum jednotlivých typů kožních T-lymfomů je obdobné jako v imunokompetentní populaci, kde nejčastější variantou je mycosis fungoides a druhou nejčastější formou je CD30+ velkobuněčný T-lymfom. Nicméně prognóza pro CD30+ velkobuněčný T-lymfom je u transplantovaných jedinců ve srovnání s výbornou prognózou tohoto nádoru v běžné populaci mnohem horší. Spektrum kožních B-lymfomů se u pacientů po orgánových transplantacích odlišuje od jejich spektra v imunokompetentní populaci a dominují EBV-asociované formy. Střední doba od transplantace do stanovení diagnózy představuje 85 měsíců. (Tab. 1)

## CÍL PRÁCE

Zjistit incidenci kožních nádorů a ostatních malignit u příjemců transplantátu ledviny v největším transplantčním centru v České republice, Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM). Identifikovat rizikové faktory podílející se na vzniku kožních malignit u pacientů po transplantaci ledviny. Odvodit optimální strategii pro screening zhoubných novotvarů kůže za účelem zlepšení sekundární prevence v rámci posttransplantačního sledování pacientů po transplantaci ledviny.

## METODIKA

Studie byla provedena na kohortě pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny v transplantčním centru IKEM v Praze a byli v období od ledna 2013 do ledna 2016

odesláni k dermatologickému vyšetření v rámci pravidelných nefrologických kontrol po transplantaci. Ve sledovaném období navštívilo naši ambulanci celkem 802 pacientů, ze kterých jsme po uplatnění vylučovacích kritérií (detekce zhoubného onemocnění během prvních šest měsíců po transplantaci, případ zhoubného onemocnění bez histologické verifikace) do studie zařadili a dále analyzovali 797 pacientů.

## CHARAKTERISTIKA KOHORTY

Sledovaný soubor zahrnoval celkem 797 pacientů (524 mužů a 273 žen), kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 1980–2016. Průměrný věk v době transplantace byl u všech pacientů 48,73 roku (medián 50, rozmezí 5–82). Transplantace ledviny byla u většiny pacientů provedena z důvodu diabetické nefropatie, polycystického onemocnění ledvin, IgA nefropatie, tubulointersticiální nefropatie a vaskulární nefropatie. U 61 pacientů byla provedena kombinovaná transplantace ledvin a pankreatu/jater, 118 pacientů podstoupilo retransplantaci ledviny a devět pacientů podstoupilo transplantaci dalších solidních orgánů. Studovaný soubor zahrnoval deset zemřelých pacientů (1,3 %), v žádném z případů se nejednalo o úmrtí z důvodu maligního onemocnění.

Pro analýzu udržovací imunoprese jsme pacienty rozdělili do tří skupin podle nejčastější trojkombinace užívaných imunopresivních preparátů. Většina sledovaných pacientů byla léčena trojkombinací takrolimu, mykofenolát mofetilu a kortikoidů. V případě vsazení, výměny či nasazení nového imunopresivního preparátu v potransplantačním období jsme do další analýzy zahrnuli všechna imunopresiva užívaná po dobu delší než šest měsíců. Pro analýzu indukční terapie jsme využili skupinu pacientů léčených stejnou a zároveň nejčastější udržovací imunopresí, kterou jsme rozdělili do dvou skupin dostávajících antithymocy-

tární globuliny nebo protilátku anti CD-25 (basiliximab, daclizumab).

## SBĚR A ANALÝZA DAT

Dermatologické vyšetřování a sledování odeslaných pacientů po transplantaci ledvin probíhalo v 3–12měsíčních intervalech podle stanovení individuálního rizika v kožní ambulanci zřízené k těmto účelům v IKEM. Diagnostika kožních nádorů vycházela z fyzikálního a dermatoskopického vyšetření pacienta a následné excize suspektních lézí s histologickým vyšetřením. Zároveň byly zaznamenávány údaje o faktorech, které mohou studovanou asociaci ovlivnit v důsledku možných confounderů nebo biologických interakcí (věk v době transplantace, pohlaví, typ a délka imunopresivní terapie, fototyp, kouření, míra expozice slunečnímu záření a další individuální environmentální a behaviorální faktory). Údaje o výskytu dalších zhoubných onemocnění byly získány z dokumentace pacientů v IKEM. Restrikce byla uplatněna na případy bez histologické verifikace.

Incidence zhoubných novotvarů u pacientů po transplantaci ledvin byla porovnána s odpovídajícími parametry celé české populace. Data o výskytu zhoubných novotvarů v běžné české populaci byla získána z Národního onkologického registru spravovaného ÚZIS. Jelikož jsou data v tomto onkologickém registru aktualizována vždy s jistým zpožděním, byly pro kalendářní roky s chybějícími údaji o incidenci kožních nádorů vypočteny očekávané incidence. K odhadu velikosti relativního rizika pro jednotlivé typy detekovaných zhoubných onemocnění byl pomocí nepřímé standardizace vypočten index standardizované morbidity a mortality (SMR). Pro analýzu přežití byla použita Coxova regresní analýza a Kaplan Meierova analýza.

## VÝSLEDKY

Ve studovaném souboru 797 pacientů (524 mužů a 273 žen) jsme detekovali celkem



Tab. 2 SMR NMSC pro jednotlivé kombinace udržovací imunosuprese

Udržovací imunosuprese	Počet pacientů (%)	NMSC	SMR (95%CI)	p
skup. 1 (TAK + MFM + KS)	556 (69,8)	23	5,19 (3,38–7,65)	0,000
skup. 2 (CyA + MFM + KS)	41 (5,1)	2	1,71 (0,34–5,49)	0,395
skup. 3 (CyA + TAK + MFM + KS)	36 (4,5)	7	9,62 (4,29–18,89)	0,001

CyA – cyklosporin A, MFM – mykofenolát mofetil, KS – kortikoid, TAK – takrolimus

192 nádorových onemocnění u 86 pacientů (64 mužů a 22 žen). Kožní nádory představovaly nejpočetnější skupinu malignit a objevily se u 63 (7,9 %) pacientů. Nejčastějším typem kožní malignity byly nemelanomové kožní nádory, kterých bylo diagnostikováno celkem 159 případů u 61 (7,7 %) pacientů. Maligní melanom se objevil pouze u 4 (0,5 %) pacientů. Ostatní nádorová onemocnění postihla 28 (3,5 %) pacientů, přičemž u pěti pacientů byl současně detekován kožní nádor. Střední doba sledování představovala 64 měsíců

### Nemelanomové kožní nádory

Nemelanomové kožní nádory (C44 – jiný zhoubný nádor kůže) představovaly nejčastější typ nádoru ve sledované populaci. Celkem bylo diagnostikováno 159 případů těchto malignit u 61 pacientů (46 mužů a 15 žen). BCC byl nejčastějším typem kožního nádoru (n = 95; 59,7 %), následovaný SCC (n = 49; 30,8 %). Dále jsme detekovali 12 případů Morbus Bowen a tři případy keratoakantomu. Nezaznamenali jsme žádný případ karcinomu z Merkelových buněk. Mnohočetné nemelanomové kožní nádory se objevily u více než poloviny pacientů. Více než jeden nádor byl diagnostikován u 35 pacientů, více než tři novotvary vznikly u 13 pacientů a v osmi případech bylo dokonce detekováno více než pět novotvarů. Nejčastější lokalizace byla oblast hlavy a krku (61 %), méně často se nádory vyskytovaly na trupu (24,5 %) a horních končetinách (8,8 %) a jen vzácně postihovaly oblast dolních končetin a genitálu. Medián do vzniku nemelanomového kožního nádoru byl 96 měsíců (rozsah 10–369) po transplantaci a klesal se zvyšujícím se věkem v době transplantace. Do ukončení sběru dat v lednu 2016 nebyl u pacientů s nemelanomovým kožním nádorem pozorován žádný případ rekurence onemocnění či metastatického procesu.

Relativní riziko pro nemelanomové kožní nádory vyjádřené jako SMR bylo odhadnuto na 6,42 (p < 0,001; 95%CI = 4,96–8,19). V rámci analýzy udržovací imunosupresivní terapie naše výsledky demonstrují statisticky signifikantní rozdíly ve skupině 1 (TAK + MFM + KS) a skupině 3

Tab. 3 SMR NMSC pro jednotlivé typy indukční imunosuprese

Indukční imunosuprese	Počet pacientů (%)	NMSC	SMR (95% CI)	p
skup. A (ATG)	293 (36,8)	9	4,14 (2,05–7,56)	0,000
skup. B (anti CD-25)	179 (22,5)	2	2,02 (0,40–6,48)	0,293

ATG – antithymocytární globuliny

(CyA + TAK + MFM + CS) na rozdíl od skupiny 2 (CyA + MFM + KS), kde odhadované riziko nedosahuje statistické významnosti. Analýza indukční terapie, která byla provedena ve skupině 1 užívající stejnou udržovací imunosupresi, potvrzuje signifikantně zvýšené SMR ve skupině A užívající antithymocytární globuliny. Ve skupině B léčené anti CR-25 (basiliximab, daclizumab) nedosahuje odhadované riziko hladinu statistické signifikance. Výsledky sumarizuje Tab. 2, 3.

### Maligní melanom

Ve sledovaném souboru jsme detekovali celkem čtyři případy maligního melanomu, které se objevily u tří mužů a jedné ženy. Medián do stanovení diagnózy melanomu byl 90 měsíců (rozsah 40–174) po transplantaci. Ve dvou případech se jednalo o melanomy větší tloušťky (Breslow 3,8 a 4), u jednoho pacienta o melanom *in situ* a u jednoho pacienta byl diagnostikován uveální melanom. Hodnota SMR pro melanom byla odhadnuta na 2,59 (p = 0,08; 95%CI = 0,89–6,15). Analýza imunosupresivní terapie byla limitována malým počtem pacientů s diagnózou melanomu, kdy výsledky SMR pro jednotlivé skupiny imunosuprese nedosahují statistické významnosti.

### Ostatní kožní nádory

Z ostatních kožních malignit byl v naší kohortě pozorován vznik kožního lymfomu u pacientky léčené kombinací cyklosporinu, azathioprinu a kortikoidů. Tumor se objevil 108 měsíců od transplantace v oblasti hlavy a byl úspěšně léčen chirurgickou excizí na spádovém pracovišti. Údaje o histologickém typu lymfomu se nám bohužel do ukončení sběru dat nepodařilo

získat. U sledovaných pacientů jsme nedetekovali žádný případ Kaposiho sarkomu či jiného typu kožního novotvaru.

### Interní malignity

Kromě kožních nádorů jsme analýzou sledovaného souboru identifikovali celkem 28 případů interní malignity (22 mužů a 6 žen). Nejčastějším typem mimokožního nádoru, a tedy druhým nejčastějším typem nádorového onemocnění v analyzované skupině pacientů po transplantaci ledviny, byl karcinom ledviny (n = 13; 1,6 %) s odhadovaným SMR = 5,90 (p = 0,000; 95% CI = 3,30–9,81). Následoval karcinom prostaty (n = 6; 0,8 %) s odhadovaným SMR = 1,21 (p = 0,593; 95% CI = 0,50–2,50). Medián do stanovení diagnózy činil 85 měsíců (rozsah 8–236) pro karcinom ledviny a 168,5 měsíce (rozsah 12–302) pro karcinom prostaty. K méně častým nádorovým onemocněním patřil karcinom plic (n = 2; 0,3 %) a karcinom štítné žlázy (n = 2; 0,3 %). Ostatní nádory včetně potransplantačních lymfomů se vyskytly jen v ojedinělých případech. Analýzou jednotlivých kombinací imunosupresivní terapie jsme pravděpodobně z důvodu malého počtu pacientů s diagnózou těchto malignit demonstrovali statisticky nevýznamné hodnoty SMR (Tab. 4).

### Analýza rizikových faktorů pro nemelanomové kožní nádory

Využitím Kaplanovy-Meierovy analýzy byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl ve výskytu NMSC po transplantaci u pacientů užívajících cyklosporin, antithymocytární globulin a rovněž u pacientů s výskytem kožního nádoru před transplantací. Analýza ostatních faktorů (ostatní typy udržovací a indukční imunosuprese, kou-


**Tab. 4** Přehled jednotlivých typů kožních i mimokožních nádorů ve sledovaném souboru s odpovídajícími ukazateli SMR

Typ nádoru	Počet pacientů (%)	Muži (%)	Ženy (%)	Medián do stanovení diagnózy (měsíce)	SMR (95%CI)	p
NMSC	61 (7,7)	46 (8,8)	15 (5,5)	96	6,42 (4,96–8,19)	0,000
melanom	4 (0,5)	3 (0,6)	1 (0,4)	90	2,59 (0,89–6,15)	0,080
karcinom ledviny	13 (1,6)	12 (2,3)	1 (0,4)	85	5,90 (3,30–9,81)	0,000
karcinom prostaty	6 (0,8)	6 (1,1)	0	168,5	1,21 (0,50–2,50)	0,593
karcinom plic	2 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,4)	115,5	-	-
karcinom štítné žlázy	2 (0,3)	0	2 (0,7)	143,5	-	-
karcinom jícnu	1 (0,1)	1 (0,2)	0	32	-	-
karcinom laryngu	1 (0,1)	1 (0,2)	0	124	-	-
karcinom cervixu	1 (0,1)	0	1 (0,4)	156	-	-
karcinom varle	1 (0,1)	1 (0,2)	0	60	-	-
lymfom	1 (0,1)	1 (0,2)	0	-	-	-

NMSC – nemelanomový kožní nádor

ření, přítomnost kožního nádoru v rodinné anamnéze, počet dysplastických névů, počet celkových pigmentových névů, fototyp, barva očí) nedosahovala hladin statistické významnosti.

Využitím Coxovy regresní analýzy se jako nejvýznamnější prediktor vzniku nemelanomového kožního nádoru jevila anamnéza kožního nádoru u pacienta před transplantací (HR = 28,814; 95% CI = 8,14–109,09; p = 0,000) (Tab. 5). Tento ukazatel tedy vyjadřuje až 28násobně větší riziko vzniku NMSC u pacientů s anamnézou kožní malignity před transplantací ve srovnání s pacienty bez výskytu kožního nádoru před transplantací. Zohledněním věku pacientů v době transplantace tento ukazatel nabýval nižších hodnot (HR = 2,846). Coxovou regresní analýzou jsme se pokusili kromě věku kontrolovat více faktorů, zde ale uvádíme výsledný nejjednodušší model.

## DISKUSE

### POROVNÁNÍ DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ S VÝSTUPY STUDIÍ PROVEDENÝCH V ČR

V České republice bylo provedeno několik studií hodnotících výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny. Jedna z prvních velkých studií popisujících výskyt zhoubných onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny v ČR je práce kolektivu Lácha et al., publikovaná v roce 1994. Studie retrospektivně

**Tab. 5** Nejvýznamnější prediktory vzniku NMSC (Coxova regresní analýza)

Prediktor	Hazard ratio (HR)	95 % CI	p
kožní nádor v OA před Tx	28,814	8,148–109,097	0,000
věk v době Tx	1,098	1,069–1,128	0,000
kožní nádor před Tx	2,846	2,846–37,056	0,000

OA – osobní anamnéza, Tx – transplantace

analyzovala skupinu 879 pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny v období 1966–1992. Ve sledovaném souboru bylo diagnostikováno nádorové onemocnění celkem u 32 (3,6 %) pacientů. Kožní nádory tvořily pouze čtvrtinu všech detekovaných maligních onemocnění.

Zásadní pro porovnání výsledků naší provedené studie se jeví práce autorů Kalinová et al., která obdobně jako naše studie porovnává výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny v ČR s externí skupinou představovou běžnou českou populací, a to využitím údajů z Národního onkologického registru (NOR).<sup>(5)</sup> Autoři retrospektivně analyzovali o něco menší soubor 603 pacientů. Porovnáním s běžnou českou populací bylo vyčísleno riziko pro nemelanomové kožní nádory vyjádřené ukazatelem SMR = 7,39 (p < 0,05), což se přibližuje naší odhadovanému riziku. Výskyt melanomu ve sledovaném souboru odpovídá riziku SMR = 2,52, což je také totožné s našim výsled-

kem. Práce neuvádí incidenci ostatních zhoubných onemocnění, a neumožňuje tak porovnání mimokožních nádorů detekovaných v naší kohortě.

Informaci o častém výskytu kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledvin přináší i práce plzeňského kolektivu Cetkovská et al., která byla provedena na menším souboru 258 pacientů po transplantaci ledviny.<sup>(3)</sup> Práce prezentuje deskriptivní charakteristiky kohorty a statistickou analýzu několika rizikových faktorů, na rozdíl od naší studie však neposkytuje porovnání s externí skupinou. Podobně jako v naší práci byl bazocelulární karcinom nejčastějším typem kožního nádoru. Statisticky významná byla závislost vzniku kožních nádorů na věku pacienta, fototypu kůže a délce působení imunosupresiv.

Recentně byly publikovány výsledky retrospektivní kohortové studie zkoumající výskyt kožních nádorů u 603 pacientů po transplantaci srdce v IKEM.<sup>(4)</sup> Odhadované





SMR = 7,6 pro NMSC ( $p < 0,001$ ) je porovnatelné s našim výsledkem. U pacientů po transplantaci srdce lze očekávat vyšší incidenci kožních nádorů ve srovnání s pacienty po transplantaci jiných solidních orgánů. Důvodem jsou pravděpodobně intenzivnější imunosupresivní režimy, vyšší věk v době transplantace a zřejmě i role dalších faktorů. Vyšší riziko SCC u pacientů po transplantaci srdce užívajících nejvyšší dávky cyklosporinu v rámci udržovací imunosupresivní terapie (z důvodu fatálních následků při ztrátě štěpu) již bylo dříve demonstrováno v několika zahraničních studiích.<sup>(6)</sup> Konfrontací výsledků obou studií lze pozorovat rozdílný poměr jednotlivých typů kožních nádorů, kdy poměr SCC : BCC v souboru pacientů po transplantaci srdce činí 1,6 a v naší sledované kohortě dosahuje pouze 0,5. Vyšší výskyt SCC ve srovnání s BCC v kohortě pacientů po transplantaci srdce bude nejspíše souviset s rozdílnými imunosupresivními režimy, jelikož téměř polovina pacientů po transplantaci srdce užívala cyklosporin v rámci udržovací imunosupresivní terapie. Tato práce jako jediná umožňuje porovnání SMR pro mimokožní nádory vyskytující se u pacientů po orgánových transplantacích v ČR. Nejčastějším typem mimokožní malignity byl karcinom plic s odhadovaným SMR = 2,7 ( $p < 0,1$ ), následoval karcinom prostaty se SMR = 2,03 ( $p < 0,1$ ) a karcinom ledviny se SMR = 2,06 ( $p = 0,122$ ). V našem souboru bylo riziko pro karcinom ledviny vyjádřené ukazatelem SMR o něco vyšší, zatímco riziko pro karcinom prostaty bylo porovnatelné. Překvapivým rozdílem je detekce 12 případů PTLPD v souboru pacientů po transplantaci srdce, zatímco v naší studii jsme zaznamenali výskyt tohoto onemocnění pouze u jednoho pacienta. Důvodem je zřejmě již zmiňovaná intenzivnější imunosupresivní terapie používaná u pacientů po transplantacích srdce. Toto porovnání je v souladu s výstupy zahraničních studií, které demonstrovaly až osminásobně vyšší riziko pro non-hodginský lymfom u pacientů po transplantacích jiných solidních orgánů ve srovnání s pacienty po transplantaci ledvin.<sup>(7)</sup>

#### POROVNÁNÍ DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ S VÝSTUPY ZAHRA NIČNÍCH STUDIÍ

V zahraničí se problematikou výskytu kožních nádorů v transplantované populaci zabývala řada publikovaných studií. Nejvíce zmapovaná je situace ve skandinávských zemích díky řádně fungujícímu onkologickému registru. V Dánsku se touto problematikou již před dvaceti

lety zabývali Birkeland et al.<sup>(8)</sup> a později Jensen et al.<sup>(9)</sup> Výskyt nádorových onemocnění ve švédské populaci hodnotili autorů Adamí et al.<sup>(7)</sup> a recentně taktéž Krynitz et al.<sup>(10)</sup> Situaci ve Finsku popsali Kyllönen et al.<sup>(11)</sup> Porovnáním našich výsledků s výstupy skandinávských studií a studie z Nizozemska lze pozorovat výrazně vyšší riziko kožních nádorů v těchto zemích ve srovnání s naší populací. V naší práci jsme pro nemelanomové kožní nádory demonstrovali SMR = 6,42, zatímco práce z Dánska, Norska, Švédska a Nizozemska při porovnatelné střední době sledování dosahují hodnot 30–56 (pro SCC až 121). Tento rozdíl pravděpodobně souvisí s nízkým fototypem kůže u obyvatelů severovýchodních zemí, což představuje jeden ze zásadních rizikových faktorů pro vznik těchto nádorů. Navíc lze spekulovat o roli HPV infekce vzhledem k prokázané vyšší expozici obyvatel těchto zemí HPV virům.<sup>(13)</sup> Limitujícím faktorem při porovnání incidence nemelanomových kožních nádorů s některými výsledky těchto prací je fakt, že naše studie neumožňuje výpočet rizika zvláště pro jednotlivé podtypy nádorů. Důvodem je rozdílný způsob hlášení těchto onemocnění v ČR, která jsou v českém registru evidována pod společnou skupinou (C44 podle MKN klasifikace). V analýze rizika pro maligní melanom jsou naše výsledky ve shodě s prací autorů Krynitz et al. a Wisgerhof et al. a demonstřují přibližně dvojnásobně vyšší incidenci melanomu v transplantované populaci. V rámci porovnání incidence ostatních nádorových onemocnění lze pozorovat srovnatelné riziko pro karcinom ledviny a výrazně nízký výskyt ostatních malignit v naší kohortě, zejména nízký výskyt PTLPD.

Z dalších evropských studií je poměrně často citovanou také práce britských autorů Collet et al. Autoři opět demonstřují o něco vyšší riziko pro NMSC ve srovnání s našimi výsledky, což lze opět vysvětlit nižším fototypem kůže obyvatel Velké Británie.<sup>(14)</sup> Navíc může být vyšší incidence kožních nádorů ve sledovaném souboru způsobena i delší dobou jejich sledování, a tedy delší dobou působení imunosupresivní terapie. Zajímavá je i konfrontace našich výsledků s studii provedenými v zemích sousedících s ČR, a tedy disponujícími podobnými demografickými a geografickými podmínkami. Z hlediska velikosti souboru se naší studii přibližuje retrospektivní studie polských kolegů provedená na souboru 836 pacientů,<sup>(15)</sup> která ale na rozdíl od naší studie neobsahuje porovnání s referenční skupinou. Nižší incidence kožních nádorů v polském souboru pacientů může být částečně vysvětlena kratší dobou sledování

nebo únikem informací při retrospektivním způsobu sběru dat, kdy část analyzovaných pacientů mohla být léčena ve spádových dermatologických ambulancích. Maďarští kolegové publikovali výsledky retrospektivní studie provedené na poměrně velkém souboru pacientů.<sup>(16)</sup> Nejčastější byly opět kožní nádory, karcinom ledviny představoval podobně jako i v naší studii druhé nejčastěji detekované nádorové onemocnění. Později publikovaná studie maďarských autorů však demonstřuje stoupající incidenci jednotlivých malignit u pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v tomto centru a současně potvrzuje stabilní prvenství incidence kožních nádorů, karcinomu ledviny a karcinomu plic.<sup>(17)</sup> Jedinou dostupnou publikací ze sousedícího Slovenska je práce autorů Ondruše et al., kteří analyzovali výskyt maligních onemocnění v souboru 620 pacientů po transplantaci ledviny.<sup>(18)</sup>

Z jihoevropských prací je zajímavá italská studie provedená Piselli et al., demonstřující největší riziko pro Kaposiho sarkom.<sup>(19)</sup> Vysoké riziko kožních malignit vyjádřené výpočtem kumulativní incidence dokumentují i studie španělských autorů, kde kožní nádor vznikl téměř u poloviny transplantovaných s odstupem deseti let od transplantace.<sup>(20)</sup>

Z amerického kontinentu jsou často citovanými studii práce autorů Villeneuve et al.<sup>(21)</sup> a Kasiske et al.<sup>(22)</sup> Kasiske et al. se zabývali hodnocením zatím největšího souboru pacientů po transplantaci ledvin. Pro porovnání s netransplantovanou populací však autoři využili výpočet relativního rizika, nikoli SMR, což limituje porovnání s výstupy naší provedené studie.

K populačním studiím provedeným na velkých souborech pacientů patří také australská práce kolektivu Vajdic et al.<sup>(23)</sup> Práce se zabývala pouze výskytem mimokožních nádorů. Největší riziko bylo zjištěno pro anogenitální karcinomy a lymfoproliferativní choroby. K dispozici jsou i výsledky několika dalších studií zaměřených na detekci kožních malignit v australské populaci, které demonstřují mimořádně vysoké riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů u transplantovaných. Ve většině prací je riziko vyjádřeno výpočtem kumulativní incidence, která s odstupem více než 20 let po transplantaci ledviny dosahuje pro NMSC až 47–82 %.<sup>(24–26)</sup> Tento jev bezpochyby souvisí s vysokou celoživotní expozicí UV obyvatel Austrálie ve srovnání s obyvateli naší zeměpisné šířky.

Naopak významně nižší výskyt kožních nádorů vykazují studie provedené na asijské populaci.<sup>(27–30)</sup> V této populaci je distribuce jednotlivých malignit u transplantovaných pacientů naprosto odlišná a k nej-



častějším nádorům patří karcinom ledviny a karcinom žaludku. Signifikantně vyšší ve srovnání s naší studií a dalšími evropskými studiemi byla také incidence karcinomu cervix v korejské populaci, což se odůvodňuje vyšší prevalencí HPV infekce v této populaci.<sup>(31)</sup> Extrémně vzácný výskyt kožních nádorů v asijské transplantované populaci ve srovnání s evropskými krajinami je přisuzován zejména obecně známé nižší expozici UV záření v krajinách této zeměpisné šířky a pravděpodobně také nižšími dávkovacími režimy v imunosupresivní terapii.

#### ANALÝZA RIZIKOVÝCH FAKTORŮ ASOCIOVANÝCH SE ZVÝŠENÝM VÝSKYTEM KOŽNÍCH NÁDORŮ U PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Demografické parametry, zejména věk a pohlaví, patří téměř vždy k analyzovaným faktorům ve většině studií. Tyto charakteristiky představují známé rizikové faktory pro vznik zhoubných onemocnění i v obecné populaci.<sup>(32)</sup> Řada studií provedená u pacientů po orgánových transplantacích potvrdila vyšší riziko vzniku nádorů u pacientů mužského pohlaví. V našem souboru bylo také nádorové onemocnění diagnostikováno častěji u mužů (n = 64; 12,2 % z celkového počtu mužů), ženy byly postiženy méně (n = 22; 8,1 % z celkového počtu žen). Pouze vzácně byl vyšší výskyt nádorových onemocnění pozorován u žen.<sup>(33)</sup> Co se týče věku v době transplantace, většina studií potvrzuje signifikantně vyšší riziko malignity u pacientů podstupujících transplantaci ve věku nad 50 let.<sup>(33)</sup> Porovnání jednotlivých věkových skupin bylo dokonce demonstrováno až dvánáctinásobně vyšší riziko pro pacienty transplantované ve věku > 55 let ve srovnání s pacienty transplantovanými ve věku < 34 let.<sup>(34)</sup> Tato souvislost je v podstatě v souladu se situací v obecné populaci, kde riziko nádorových onemocnění obdobně narůstá se zvyšujícím se věkem obyvatel. Naopak riziko vzniku dalších SCC po výskytu primárního SCC je překvapivě signifikantně vyšší u mladších pacientů ve věku 20–49 let.<sup>(40)</sup> V naší práci jsme v závislosti na stoupajícím věku v době provedené transplantace demonstrovali také klesající interval do vzniku první kožní malignity. Pacienti starší v době transplantace tedy vyvinuli kožní nádor za kratší dobu než pacienti mladšího věku. Tuto skutečnost lze vysvětlit zejména ku-

mulací UV indukovaného poškození kůže u pacientů staršího věku.

Často hodnocená je i souvislost vzniku maligních onemocnění se základní diagnózou, která byla indikací k transplantaci ledviny, stejně tak jako s délkou dialyzační léčby před transplantací. Byla potvrzena vyšší incidence kožních nádorů u pacientů s polycystickým onemocněním ledvin, naopak nižší incidence byla pozorována u pacientů s diabetem.<sup>(34)</sup> Mnohé další práce však souvislost se základním onemocněním nepotvrzují.<sup>(10)</sup> Co se týče délky dialyzační terapie, studie potvrzují vyšší riziko mimokožních zhoubných onemocnění v závislosti na stoupající délce této terapie.<sup>(10, 35)</sup> Pro kožní nádory však byla pozorována opačná závislost, resp. delší doba dialyzační terapie byla asociována s nižším rizikem vzniku kožní malignity.<sup>(10)</sup>

Imunologické parametry, resp. počet HLA shod mezi dárce a příjemcem, patří dnes k již méně často analyzovaným faktorům ve vztahu k výskytu nádorových onemocnění u transplantovaných. Studie autorů Bouwes-Bavinck et al. potvrdila vyšší riziko SCC u příjemců s neshodou v HLA-B antigenech.<sup>(36)</sup> Někteří autoři dokonce v procesu kožní kancerogeneze podezírají specifické HLA haplotypy.<sup>(37, 38)</sup> Nicméně mnoho dalších studií tuto asociaci nepotvrzuje.<sup>(39, 40)</sup>

Z hlediska vzniku kožních nádorů patří k nejčastěji hodnoceným faktorům zejména fototyp pacientů, barva očí, expozice UV záření (zejména profesní), výskyt kožních novotvarů v rodinné anamnéze, výskyt kožního tumoru před transplantací či přítomnost většího počtu aktinických keratóz (tzv. field cancerization). Asociace těchto faktorů byla již opakovaně potvrzena v mnoha studiích.<sup>(41, 42)</sup> V naší analýze se jako nejvýznamnější prediktor vzniku NMSC jevil výskyt kožního nádoru v anamnéze před transplantací. Analýza ostatních faktorů nedosáhla hladin statistické signifikance. Roli UV záření při vzniku kožních nádorů potvrzuje výskyt nemelanomových kožních nádorů převážně v solárních lokalizacích, což potvrzují také naše výstupy. Tento fakt poukazuje na důležitost fotoprotekce a nutnost edukace transplantovaných pacientů o způsobech ochrany před UV zářením.

Nejvíce pozornosti je v posledních letech věnováno hodnocení vlivu imunosuprese na vznik nádorových onemocnění. K dispozici je řada studií potvrzujících kancerogenní efekt zejména azathioprinu a cyklosporinu, naopak protektivní efekt mykofenolát mofetilu a mTOR inhibitorů.<sup>(43–46)</sup> Stejně tak existují práce, které souvislost se studovanými imunosupresiv-

ními režimy nepotvrzují. Většina studií je ale limitována malými soubory pacientů a zásadním problémem při porovnávání jednotlivých prací je zejména rozdílná doba sledování, odlišné dávkovací režimy či změny v imunosupresivních kombinacích v průběhu potransplantační periody. Mnohem méně prací se zabývá hodnocením role indukční imunosuprese.<sup>(47–52)</sup> Vzhledem k malému počtu detekovaných mimokožních nádorů v našem souboru jsme při analýze role imunosupresivní terapie získali signifikantní výsledky pouze ve vztahu ke vzniku kožních novotvarů. Naše výsledky demonstrují, že riziko kožních nádorů je v porovnání s běžnou českou populací signifikantně zvýšené ve skupině pacientů léčených standardní nejčastěji užívanou trojkombinací a také ve skupině, u které byl navíc použitý cyklosporin (a v určité době po transplantaci zaměněn za takrolimus, eventuálně obráceně). Analýza dalších kombinací udržovací imunosuprese nedosahovala statistické významnosti, pravděpodobně pro nízký počet pacientů. V rámci analýzy indukční terapie jsme demonstrovali signifikantně vyšší riziko vzniku kožních novotvarů ve skupině pacientů léčených antithymocytárními globuliny. Využitím Kaplanovy-Meierovy analýzy se jako nejvýznamnější prediktor pro vznik NMSC jevil užívání cyklosporinu a antithymocytárního globulinu, pro ostatní udržovací i indukční imunosupresiva nebyly ve výskytu NMSC pozorovány statisticky významné rozdíly.

#### ZÁVĚR

1. Nemelanomové kožní nádory představují nejčastější nádorové onemocnění ve sledovaném souboru pacientů po transplantaci ledvin, kde tvoří více než 80 % všech diagnostikovaných a histologicky potvrzených nádorových onemocnění.
2. Incidence nejčastěji detekovaných zhoubných nádorových onemocnění je vyšší ve srovnání s její incidencí v obecné české populaci. Největší riziko bylo potvrzeno pro nemelanomové kožní nádory, jejichž výskyt je 6,42krát vyšší než v běžné populaci České republiky. Riziko druhého nejčastěji zjištěného typu nádoru, karcinomu ledviny, je při porovnání s obecnou populací 5,29krát vyšší. Naší analýzou však nelze potvrdit zvýšené riziko pro vznik ostatních maligních onemocnění vzhledem k jejich nízkému výskytu ve sledovém souboru.
3. Analýzou udržovací imunosupresivní terapie bylo demonstrováno signifikantně vyšší riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů ve skupině pacientů lé-



čených nejfrekventovanější trojkombinací imunosupresivních léků (takrolimus, mykofenolát mofetil, kortikosteroidy). Statisticky významné riziko bylo rovněž pozorováno u pacientů, kteří byli v různé fázi potransplantačního období kromě této trojkombinace léčeni také cyklosporinem. Výskyt nemelanomových kožních nádorů v transplantované populaci ve srovnání s českou populací přitom nejvíce vzrostl ve skupině léčené cyklosporinem, kde bylo riziko až 9,62krát vyšší. Léčba cyklosporinem se jevila jako signifikantní prediktor rovněž při Kaplanově-Meierově analýze.

4. Analýzou indukční imunosupresivní terapie bylo prokázáno signifikantně vyšší riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů ve skupině pacientů léčených antithymocytárním sérem. Indukce antithymocytárním sérem se jevila jako signifikantní prediktor rovněž při Kaplanově-Meierově analýze.

5. V rámci hodnocení dalších rizikových faktorů byl jako signifikantní prediktor pro vznik nemelanomových novotvarů kůže prokázán výskyt kožního nádoru v anamnéze pacienta před transplantací. Tento faktor by proto bylo vhodné zohlednit při odhadu

individuálního rizika a při stanovení intervalů dermatologických kontrol u pacientů po transplantaci ledviny v ČR.

6. Nejčastější lokalizace kožních nádorů byla zjištěna v oblasti hlavy a krku, méně často se nádory vyskytovaly na trupu a končetinách. Tato skutečnost nepřímo potvrzuje roli UV záření jako jednoho z klíčových mechanismů v procesu vzniku kožní kancerogeneze a poukazuje na důležitost fotoprotekce v rámci preventivní strategie v potransplantačním režimu.

7. Naše výsledky ukazují, že vznik nemelanomových kožních nádorů lze ve velké většině případů očekávat po osmi letech působení expozice. Tato doba se navíc zkracuje se stoupajícím věkem pacienta v době transplantace, přičemž u pacientů transplantovaných ve věku nad 60 let lze jejich vznik očekávat již po čtyřech letech.

8. Ve sledovaném souboru jsme u pacientů s diagnostikovaným kožním nádorem nezjistili žádnou recidivu, metastatický proces či úmrtí z důvodu zhoubného novotvaru kůže. Prognóza pacientů se zhoubným nádorem kůže se jeví jako příznivá, nicméně potvrzení této skutečnosti vyžaduje delší sledování pacientů.

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

Podpořeno grantem MZ ČR AZV č. 15-26779A.

## Literatura

1. ZHANG, J., MA, L., XIE, Z., et al. *Epidemiology of post-transplant malignancy in Chinese renal transplant recipients: a single-center experience and literature review.* Med Oncol, 2014, 31, p. 32.
2. KALINOVÁ, L., MÁJEK, O., STEHLÍK, D., et al. *Kožní nádory a transplantace – výsledky transplantčního centra Fakultní nemocnice Olomouc.* Klin Farm, 2010, 24, s. 178–180.
3. CETKOVSKÁ, P., SZAKOS, H., ŠEFRNA, F., et al. *Kožní změny po transplantaci ledvin – první výsledky klinického sledování.* Čes-clov Derm, 2011, 86, s. 13–16.
4. SECNIKOVA, Z., GOPFERTOVA, D., HOSKOVA, L., et al. *Significantly higher incidence of skin cancer than other malignancies in patients after heart transplantation. A retrospective cohort study in the Czech Republic.* Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Rebut, 2015, 159, p. 648–651.
5. KALINOVA, L., MAJEK, O., STEHLIK, D., et al. *Skin cancer incidence in renal transplant recipients – a single center study.* Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc, 2010, 154, p. 257–260.

## PŘÍLOHA

### Doporučené postupy pro sledování pacientů po transplantaci ledviny v ČR

Odhadované riziko pacienta	Interval kontrol	Doporučená intervence	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacient před Tx</li> </ul>	1x před Tx	poučení o kožních komplikacích edukace fotoprotekce edukace samovyšetřování doporučení intervalu kontrol	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez anamnézy kožní malignity před Tx</li> <li>• bez známek aktinického poškození kůže</li> <li>• bez přítomnosti AK, MB, NMSC, dysplastických névů, melanomu</li> </ul>	1x ročně	vyšetření kůže edukace pacienta	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• anamnéza kožní malignity před Tx</li> <li>• středně těžké aktinické poškození kůže</li> <li>• přítomnost AK, MB, dysplastických névů</li> <li>• &gt; 8 let po Tx</li> <li>• &gt; 60 let v době Tx</li> </ul>	à 6 měsíců	vyšetření kůže edukace pacienta ošetření prekanceróz	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• invazivní kožní malignita po Tx</li> <li>• těžké aktinické poškození kůže (field cancerization)</li> <li>• vícečetné nádory</li> <li>• recidivující nádory</li> </ul>	1–4 NMSC ročně	vyšetření kůže edukace pacienta ošetření prekanceróz a nádorů zvážení léčby retinoidy zvážení konverze na mTOR inhibitory či redukce imunosuprese	
	5–10 NMSC ročně		à 2–4 měsíců
	> 10 NMSC ročně		à 1–2 měsíce

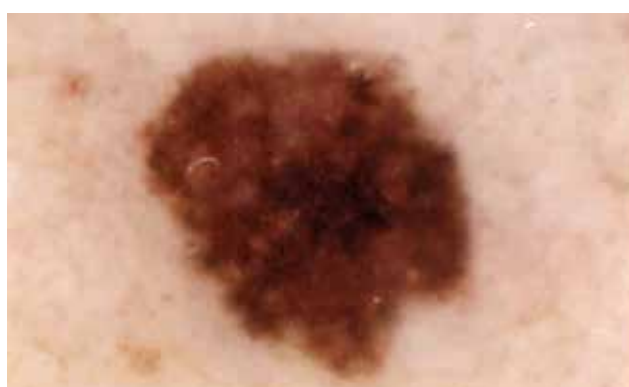
Tx – transplantace, AK – aktinická keratóza, MB – morbus Bowen, NMSC – nemelanomový kožní nádor





6. HARRINGER, W., HAVERICH, A. Heart and heart-lung transplantation: standards and improvements. *World J Surg*, 2002, 26, p. 218–225.
7. ADAMI, J., GÁBEL, H., LINDELÓF, B., et al. Cancer risk following organ transplantation: a nation wide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*, 2003, 89, p. 1221–1227.
8. BIRKELAND, SA., STORM, HH., LAMM, LU., et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964–1986. *Int J Cancer*, 1995, 60, p. 183–189.
9. JENSEN, AO., SVAERKE, C., FARKAS, D., et al. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol*, 2010, 90, p. 474–479.
10. KRYNITZ, B., EDGREN, G., LINDELÓF, B., et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 – a Swedish population-based study. *Int J Cancer*, 2013, 132, p. 1429–1438.
11. KYLLÖNEN, L., SALMELA, K., PUKKALA, E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int*, 2000, 13, p. 394–398.
12. WISGERHOF, HC., VAN DER GEEST, LG., DE FIJTER, JW., et al. Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: a long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol*, 2011, 35, p. 105–111.
13. EUVRARD, S., KANITAKIS, J., CLAUDY, A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*, 2003, 348, p. 1681–1691.
14. COLLET, D., MUMFORD, L., BANNER, NR., et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplant*, 2010, 10, p. 1889–1896.
15. KARCZEWSKI, M., STRONKA, M., KARCZEWSKI, J., et al. Skin cancer following kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*, 2011, 43, p. 3760–376.
16. VÉGSO, G., TÓTH, M., HÍDVÉGI, M., et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathol Oncol Res*, 2007, 13, p. 63–6.
17. VÉGSO, G., TÓTH, A., TORONYI, E., et al. Changes in Tumor Characteristics in Kidney Transplanted Patients Over the Last 40 Years. *Transplant Proc*, 2015, 47, p. 2198–2200.
18. ONDRUS, D., PRIBYLINCOVA, V., BREZA, J., et al. The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol*, 1999, 31, p. 417–422.
19. PISELLI, P., SERRAINO, D., SEGOLONI, GP., et al. Immunosuppression and Cancer Study Group. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997–2009. *Eur J Cancer*, 2013, 49, p. 336–344.
20. FUENTE, MJ., SABAT, M., ROCA, J., et al. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol*, 2003, 149, p. 1221–1226.
21. VILLENEUVE, PJ., SCHAUBEL, DE., FENTON, SS., et al. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2007, 7, p. 941–948.
22. KASISKE, BL., SNYDER, JJ., GILBERTSON, DT., et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2004, 4, p. 905–913.
23. VAJDIC, CM., McDONALD, SP., MCCREDIE, MR., et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*, 2006, 296, p. 2823–2831.
24. BOWES BAVINCK, JN., HARDIE, DR., GREEN, A., et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*, 1996, 61, p. 715–721.
25. RAMSAY, HM., FRYER, AA., HAWLEY, CM., et al. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol*, 2002, 147, p. 950–956.
26. CARROLL, RP., RAMSAY, HM., FRYER, AA., et al. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: a prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41, p. 676–683.
27. LI, WH., CHEN, YJ., TSENG, WC. et al. Malignancies after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27, p. 833–839.
28. SUN, Q., LI, X., CHENG, D. et al. Special malignancy pattern in Chinese renal transplantation recipients: a single center experience and literature review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12, p. 3347–3351.
29. SHIN, M., MOON, HH., KIM, JM., et al. Comparison of the incidence of de novo malignancy in liver or kidney transplant recipients: analysis of 2673 consecutive cases in a single center. *Transplant Proc*, 2013, 45, p. 3019–3023.
30. HWANG, JK., MOON, IS., KIM, JI. Malignancies after kidney transplantation: a 40-year-single-center experience in Korea. *Transplant Int*, 2011, 24, p. 716–721.
31. ROTELI-MARTINS, CM., DE VCARVALHO, NS., NAUD, P., et al. Prevalence of human papillomavirus infection and associated risk factors in young women in Brazil, Canada, and the United States: a multicenter cross-sectional study. *Int J Gynecol Pathol*, 2011, 30, p. 173–184.
32. BERGER, NA., SAVVIDES, P., KOROUKIAN, SM., et al. Cancer in the elderly. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2006, 117, p. 147–155.
33. JU, MK., JOO, DJ., KIM, SJ., et al. Chronologically different incidences of post-transplant malignancies in renal transplant recipients: single center experience. *Transpl Int*, 2009, 22, p. 644–653.
34. OTLEY, CC., CHERIKH, WS., SALASCHE, SJ., et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant end-organ disease. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53, p. 783–790.
35. WONG, G., TURNER, RM., CHAPMAN, JR., et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation*, 2013, 95, p. 114–121.
36. BOUWES BAVINCK, JN., VERMEER, BJ., VAN DER WOUDE, FJ., et al. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*, 1991, 325, p. 843–848.
37. BOUWES BAVINCK, JN., KOOTTE, AM., VAN DER WOUDE, FJ., et al. On a possible protective effect of HLA-A11 against skin cancer and keratotic skin lesions in renal transplant recipients. *J Invest Dermatol*, 1991, 97, p. 269–272.
38. CZARNECKI, D., ZALCBERG, J., NICHOLSON, I., et al. Skin cancer and HLA antigens. *N Engl J Med*, 1992, 326, p. 765–766.
39. BOUWES BAVINCK, JN., CLAAS, FH., HARDIE, DR., et al. Relation between HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol*, 1997, 108, p. 708–711.
40. BOCK, A., BLISS, RL., MATAS, A., et al. Human leukocyte antigen type as a risk factor for nonmelanomatous skin cancer in patients after renal transplantation. *Transplantation*, 2004, 78, p. 775–778.
41. RAMSAY, HM., FRYER, AA., HAWLEY, CM., et al. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49, p. 397–406.
42. KAUFMANN, RA., OBERHOLZER, PA., CAZZANIGA, S., et al. Epithelial skin cancers after kidney transplantation: a retrospective single-centre study of 376 recipients. *Eur J Dermatol*, 2016 Mar 17. [Epub ahead of print]
43. KUSCHAL, C., THOMS, KM., SCHUBERT, S., et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol*, 2012, 21, p. 2–6.
44. COGHILL, AE., JOHNSON, LG., BERG, D., et al. Immunosuppressive Medications and Squamous Cell Skin Transplant (SCOT) Cohort. *Am J Transplant*, 2016, 16, p. 565–573.
45. KNOLL, GA., KOKOLO, MB., MALLICK, R., et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*, 2014, 349:g6679.
46. YANIK, EL., SIDDINQUI, K., ENGELS, EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*, 2015, 4, p. 1448–1459.
47. CAILLARD, S., DHARNIDHARKA, V., AGODOA, L., et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*, 2005, 80, p. 1233–1243.
48. OPELZ, G., DÖHLER, B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*, 2004, 4, p. 222–230.
49. BUSTAMI, RT., OJO, AO., WOLFE, RA. et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2004, 4, p. 87–93.
50. LAMPROS, TD., COBANOGU, A., PARKER, F., et al. Squamous and basal cell carcinoma in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17, p. 586–591.
51. MOLINA, BD., LEIRO, MG., PULÓN, LA., et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc*, 2010, 42, p. 3001–3005.
52. WIMMER, CD., RENTSCH, M., CRISPIN, A., et al. The janus face of immunosuppression – de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int*, 2007, 71, p. 1271–1278.
53. KOLJONEN, V., SAHI, H., BÖHLING, T., et al. Post-transplant Merkel Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2015; doi:10.2340/00015555-2284.

## FOTODOKUMENTACE KOŽNÍCH NÁDORŮ U PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI LEDVIN V IKEM

**Obr. 2** Spinocelulární karcinom u pacienta 21 let po transplantaci ledviny**Obr. 3** Bazocelulární karcinom u pacienta 21 let po transplantaci ledviny**Obr. 4** Spinocelulární karcinom u pacientky 23 let po transplantaci ledviny**Obr. 5** Spinocelulární karcinom u pacienta 23 let po transplantaci ledviny**Obr. 6** Maligní melanom *in situ* u pacienta 12 let po transplantaci ledviny**Obr. 7** Dermatoskopický obraz melanomu *in situ* (zobrazeného na Obr. 6)

<sup>1</sup>MUDr. Martina Krásová, Ph.D., <sup>1</sup>MUDr. Zuzana Sečniková, Ph.D., <sup>2</sup>doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc., <sup>2</sup>MUDr. Zdeněk Šmerhovský, Ph.D.,  
<sup>3</sup>prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., <sup>1</sup>MUDr. Kateřina Jůzlová, Ph.D., <sup>1</sup>MUDr. Karolína Koblová, <sup>1</sup>MUDr. Darina Zelenková, <sup>1</sup>prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

e-mail: [martina.dzambova@bulovka.cz](mailto:martina.dzambova@bulovka.cz)

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

<sup>2</sup>Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Ústav epidemiologie

<sup>3</sup>IKEM, Klinika nefrologie



# Léčba psoriázy v dermatologické praxi

Hercogová J.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 1, s. 47–51

## SOUHRN

Pro volbu léčebné metody u pacientů s psoriázou jsou rozhodující tři hlediska, a to závažnost onemocnění, účinnost předchozí léčby a kvalita života nemocného. V článku je uveden terapeutický algoritmus, který je použitelný v praxi dermatologa i praktického lékaře.

## KLÍČOVÁ SLOVA

psoriáza • stupeň onemocnění • komorbidity • terapie

## SUMMARY

*Hercogova, J. Treatment of psoriasis in dermatological practice*

There are three aspects which should be considered while deciding the therapeutic approach in patients with psoriasis, namely, severity of the disease, efficacy of the previous therapy, and patient's quality of life. The article summarizes the therapeutic

algorithm which could be useful for dermatologists and GPs, as well.

## KEY WORDS

psoriasis • disease stage • comorbidities • therapy

Psoriáza je chronické, imunitně podmíněné onemocnění, které má genetický podklad a variabilní manifestaci klinických příznaků. Dnes se na ni pohlíží jako na systémové onemocnění. Podle klinického obrazu a průběhu rozlišujeme několik typů psoriázy, a to psoriázu kůže a kloubů (Tab.). Psoriázu mohou doprovázet komorbidity:

- psoriatická artritida,
- další asociovaná onemocnění (metabolický syndrom, kardiovaskulární onemocnění, deprese aj.).

Projevy onemocnění psoriázou jsou velmi rozmanité. Vedle lehkých a nekomplikovaných forem, které je možné úspěšně léčit topickými preparáty, se vyskytují i takové, které vyžadují zahájení systémové léčby. Při

řešení přidružených chorob je nutný mezioborový přístup.

Léčebnou metodu volíme podle závažnosti onemocnění lupénkou, účinnosti léčby a kvality života.

## ZÁVAŽNOST ONEMOCNĚNÍ

Pro volbu léčebné metody je zásadní rozhodnutí, zda se jedná o psoriázu mírnou, středně těžkou nebo těžkou. V denní praxi lze orientačně odhadnout tíži onemocnění podle procenta postižení povrchu těla (BSA – Body



Obr. 1 Mírný stupeň psoriázy

Tab. 1 Klasifikace psoriázy

psoriáza kůže	psoriasis vulgaris (primární eflorescence = papula)	akutní	exantematická	gutátní
			erythrodermická	numulární
	chronická	typická		plaková
		netytická		kštice
psoriasis pustulosa (primární eflorescence = pustula)	akutní	generalizovaná		nehtů
	chronická	palmoplantární		palmoplantární
psoriáza kloubů	psoriasis arthropatica	séronegativní spondyloartritida	distální oligoartritida	
			entezitida	
			mutilující artritida	
			axiální ankylozující spondylitida	



Surface Area), přitom 1 % BSA znamená postižení kůže v rozsahu přibližně jedné dlaně.

**Mírný stupeň:** projevy lupénky na nejvíce 5 % povrchu těla znamenají takovou formu postižení, které lze úspěšně léčit topickými léky (fixní kombinace vitamínu D<sub>3</sub> + kortikoidu, event. jiná antipsoriatika, emoliencia) (Obr. 1).

**Středně těžký stupeň:** postižení 5–10 % povrchu těla (BSA); jde o takový rozsah onemocnění, které lze úspěšně léčit kombinací topických léků a fokusované fototerapie (tj. UVB zářením s úzkým spektrem, aplikované jen na postižená ložiska formou tzv. NB UVB 311 nm nebo excimerovým světlem/laserem o vlnové délce 308 nm) (Obr. 2).



**Obr. 2** Středně těžké postižení lupénkou

**Těžký stupeň:** postižení větší než 10 % povrchu těla; jde o takový rozsah lupénky, který lze úspěšně léčit jen kombinací topických léků, fototerapie a systémových léků (Obr. 3).

Kromě stanovení BSA se k hodnocení závažnosti psoriázy, zejména v klinických studi-



**Obr. 3** Těžké postižení lupénkou

ích a při posuzování efektu systémové léčby, využívá index PASI.<sup>(1)</sup> Hodnota PASI (Psoriasis Area and Severity Index) se odvíjí nejen od lokalizace kožních lézí, ale také od jejich klinického vzhledu (hodnotí se erytém, infiltrace lézí a přítomnost šupin). Hodnoty PASI mohou být od 0 do 72, za těžkou psoriázu se považuje PASI 10 a více bodů. Nevýhodou hodnocení BSA i indexu PASI je skutečnost, že nezohledňují postižení citlivých oblastí (obličej, ruce, nehty, chodidla, genitál) a nezohledňují kvalitu života pacienta.

Evropské konsenzuální doporučené postupy pro léčbu psoriázy definují středně těžkou až těžkou psoriázu jako tu, u které „nelze dosáhnout dostatečného zhojení nebo předpokládáme, že nebude možné dosáhnout dostatečného zhojení topickými přípravky. Přičemž otázka dostatečného efektu se odvíjí zejména od vnímání závažnosti onemocnění pacientem“.<sup>(2)</sup>

## ÚČINNOST LÉČBY

Efekt terapie psoriázy lze očekávat do měsíce, zhojení kožních projevů do několika, obvykle 3–4 měsíců, a to v závislosti na druhu léčby.

U pacientů s projevy mírného stupně psoriázy, léčených topickými preparáty nebo fototerapií, se hodnotí BSA a ústup objektivních i subjektivních příznaků (svědění, bolest). Naproti tomu u pacientů se středně těžkou a těžkou lupénkou, kteří jsou léčeni systémově cílenými (biologickými) léky, je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu zaznamenávat hodnoty PASI indexu. Podle indexu PASI se hodnotí účinek terapie. Zlepšení PASI indexu o 75 % (PASI 75) splňuje terapeutické očekávání u většiny pacientů. Dosažení odpovědi PASI 90 má výrazně větší dopad na zlepšení kvality života (měřeno pomocí dotazníku kvality života, dosažení DLQI 0-1).<sup>(3)</sup> Pokud není hodnota PASI zlepšena alespoň o 75 %, je nutné přihlídnout ke kvalitě života po-

**Tab. 2** Definice mírné lupénky podle kvality života

- onemocnění neovlivňuje kvalitu života pacienta
- pacienti dokáží minimalizovat dopady onemocnění
- pacienti jsou ochotni akceptovat léčbu, která nebude mít žádná závažná rizika (např. topické kortikoidy)
- obvykle je postiženo méně než 5 % povrchu těla

**Tab. 3** Definice středně závažné lupénky podle kvality života

- onemocnění negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta
- pacient očekává, že terapie přinese zlepšení kvality jeho života
- pacienti jsou ochotni akceptovat léčbu, která bude mít minimální rizika (přestože může být nepříjemná, nákladná, časově náročná a v důsledku méně než 100% účinná, pacient očekává, že nebude přinášet krátkodobá či dlouhodobá zdravotní rizika)
- postižení mezi 2–20 % povrchu těla

**Tab. 4** Definice závažné lupénky podle kvality života

- onemocnění negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta
- onemocnění dostatečně neodpovídá na léčbu s minimálními riziky
- pacienti jsou ochotni akceptovat léčbu s vážnějšími nežádoucími účinky za cenu zmírnění psoriázy nebo jejího úplného potlačení
- obvykle je postiženo více než 10 % povrchu těla
- další faktory, které zvyšují závažnost lupénky
- postoj pacienta k vlastnímu onemocnění
- nepříznivá lokalizace projevů (obličej, ruce, nehty, chodidla, genitál)
- symptomy (např. bolestivost, krvácení, výrazné svědění)
- artralgie/artritida

# OVĚŘENÁ ÚČINNOST A BEZPEČNOST V DERMATOLOGII<sup>1</sup>



† u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. ‡ u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobou modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná. U přípravku Humira bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno pomocí RTG u pacientů se symetrickým polyartikulárním subtypem onemocnění (viz bod 5.1) a zlepšení fyzických funkcí. § u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty \* u dospělých pacientů při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS.

**Humira, Adalimumab, Zkrácené informace o léčivém přípravku** • **Složení:** předplněná injekční stříkačka, předplněné pero: 0,4 ml injekčního roztoku (léková forma neobsahující citrát sodný) nebo 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu; injekční lahvička: 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu; předplněná injekční stříkačka, předplněné pero\* (léková forma neobsahující citrát sodný): 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 80 mg adalimumabu. **Indikace:** Autoimunitní onemocnění u pacientů, u nichž odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná, kteří ji netolerují, nebo je u nich z jiných příčin kontraindikována. **Revmatoidní artritida (pouze síla 40 mg):** středně těžká až těžká aktivní RA u dospělých; léčba těžké aktivní a progresivní RA u pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem. Přípravek je možné podávat v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pouze síla 40 mg):** léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u pacientů do 2 let. **Entezopatická artritida (pouze síla 40 mg):** léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let. **Avšální spondylartritida (pouze síla 40 mg):** Ankylozující spondylitida: léčba dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. Avšální spondylartritida bez radiologického průkazu AS. **Léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánetu (zvýšené CRP a/nebo známky na MRI).** **Psoriatická artritida (pouze síla 40 mg):** aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. **Psoriáza:** léčba středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů (pouze síla 40 mg):** léčba těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. **Hidradenitis suppurativa (HS):** léčba aktivní středně těžké až těžké aktivní hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých pacientů a dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS. **Crohnova choroba:** 1) dospělí pacienti: léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby; 2) pediatrickí pacienti: léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let). **Ulcerozní kolitida:** léčba středně těžké až těžké aktivní ulcerozní kolitidy u dospělých pacientů. **Úvevitida:** léčba neinfekční intermediální a zadní úvevitidy a panuveitidy u dospělých pacientů. Přípravek Humira je indikován k léčbě chronické neinfekční přední úvevitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná. \* **Dávkování:** **Revmatoidní artritida:** 40 mg každý druhý týden. Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu, lze zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** u dětí od 2 do 12 let se doporučuje dávka 24 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu až do maxima 20 mg (u dětí do 2 až < 4 roky) a 40 mg (u dětí od 4 do 12 let věku), podávaná každé dva týdny subkutánní injekcí. Dávka se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. Děti od 13 let užívají dávku 40 mg každý druhý týden bez ohledu na tělesný povrch. **Entezopatická artritida:** doporučená dávka u pacientů ve věku od 6 let je 24 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu až do maximální jednotlivé dávky 40 mg adalimumabu podávané každé dva týdny s.c. Objem injekce se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** doporučená dávka Humiry je 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti (do maximální jednotlivé dávky 40 mg) podávaná 1x týdně v prvních dvou dávkách a následně každé dva týdny s.c. **Hidradenitis suppurativa:** doporučená počáteční dávka u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dni 1 (podaná jako dvě injekce 80 mg ve dni 1 nebo jako jedna injekce 80 mg denně po dva po sobě jdoucí dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15. O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně. **Hidradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let věku s tělesnou hmotností nejméně 30 kg):** U dospívajících pacientů s HS nejsou provedeny žádné klinické studie u přípravku Humira. **Dávkování přípravku Humira u těchto pacientů** bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2). **Doporučená dávka přípravku Humira je 80 mg v týdnu D následovaná dávkou 40 mg podávanou každé dva týdny od týdne 1 ve formě subkutánní injekce. U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Humira podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení frekvence dávkování na 40 mg jednou týdně. Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Humira pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Humira doporučuje provádět denní lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézí. Pokračování léčby lze zvážet po dobu dvou po sobě jdoucích dnů) a 80 mg v týdnu 2, dále 40 mg každý druhý týden. Některým pacientům, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu, mohou profitovat ze zvýšení frekvence podávání na 40 mg každý druhý týden. **Ulcerozní kolitida:** počáteční dávka 160 mg v týdnu 0 (dvě 80mg injekce ve dni 1 nebo jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), poté 80 mg v týdnu 2 a dále se pokračuje dávkou 40 mg každý druhý týden. Pacienti, u nichž není odpověď na léčbu adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg každý druhý týden. **Úvevitida:** Úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, počinaje prvním týdnem po dávkách úvodní. Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít kdykoli po 16. týdnu léčby přínos ze zvýšení frekvence dávkování na 40 mg jednou týdně. **Úvevitida:** Doporučená úvodní dávka je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. **Úvevitida u pediatrických pacientů:** U pediatrických pacientů s úvevitidou nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou přípravkem Humira bez současné léčby methotrexátem. **Úvevitida u ped. pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg:** Doporučená dávka přípravku Humira je 20 mg každý druhý týden v kombinaci s methotrexátem. Při zahájení léčby přípravkem Humira může být podána úvodní dávka 40 mg jeden týden před zahájením udržovací léčby. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky přípravku Humira u dětí ve věku < 6 let. **Úvevitida u ped. pacientů s tělesnou hmotností ≥ 30 kg:** Doporučená dávka přípravku Humira je 40 mg každý druhý týden v kombinaci s methotrexátem. Při zahájení léčby přípravkem Humira může být podána úvodní dávka 80 mg jeden týden před zahájením udržovací léčby. Použití přípravku Humira u dětí mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní. Je doporučeno, aby byl každý rok vyhodnocen poměr přínosu a rizika pokračování dlouhodobé léčby. \* **Ostatní indikace:** 40 mg adalimumabu současně s azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Úchovávaní:** středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Během léčby 6 až 5 měsíců po jejím ukončení nesmí ženy kojit. **Zvláštní upozornění:** Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčebných přípravků musí být přesně zaznamenán název a číslo šarže podaného přípravku. Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy, u pacientů v minulosti léčených u tuberkulózy může dojít k její reaktivaci. Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. V případě diagnózy latentní TBC musí být anti-tuberkulózní léčba započata před zahájením léčby přípravkem Humira. **TNF antagonista,** včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obrannou schopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (sepsa, oportunní infekce, TBC). Byly také hlášeny závažné hematologické (pancytopenie), neurologické a autoimunitní reakce (Lupus erythematosus). U pacientů s Crohnovou chorobou, ulcerozní kolitidou a polyartikulárním JA byl pozorován prudký pokles hladin CRP a snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v lústém střívě, včetně TNF- $\alpha$ . Endoskopické zkoumání střívní sliznice prokázalo hořší průběh onemocnění u pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Úchovávaní:** v chladničce (2 - 8 °C), injekční stříkačku a předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25 °C po dobu až 14 dní. Chránit před mrazem. **Balení: pero 40 mg:** 2 předplněná pera. 2 ampóny napuštěné alkoholem. v blistru. **stříkačka 40 mg:** 2 předplněná injekční stříkačka, 2 ampóny napuštěné alkoholem. v blistru. **pero 80 mg:** 1 předplněné pero. 2 ampóny napuštěné alkoholem. v blistru. **stříkačka 80 mg:** 1 předplněná injekční stříkačka. 1 ampón napuštěný alkoholem. v blistru. **injekční lahvička 40 mg:** 1 balení obsahuje 2 krabičky, každá obsahuje 1 inj. lahvičku. 1 inj. stříkačku. 1 injekční jehlu. 1 adaptér k lahvičce. 2 ampóny napuštěné alkoholem. **Držiteli rozhodnutí o EU/1/03/256/008, pero 0,4 ml/40 mg; EU/1/03/256/017, stříkačka 0,8 ml/40 mg; EU/1/03/256/003, stříkačka 0,4 ml/40 mg; EU/1/03/256/013, stříkačka 0,8 ml/80 mg; EU/1/03/256/020, injekční lahvička: EU/1/03/256/001. Poslední revize textu: 10/2017. Přípravek je vázán na předpis lékáře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace revmatoidní artritida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerozní kolitida, avšální spondylartritida bez rentgenového průkazu, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, juvenilní idiopatická artritida, artritida spojená se zentitidou u dětí a dospívajících, ložisková psoriáza u dětí a dospívajících. \* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. **Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.******



dle indexu DLQI – je-li hodnota DLQI > 5, je nutné léčbu změnit. Pokud není PASI zlepšeno ani o 50 %, je také indikována změna terapie.<sup>(4)</sup>

## KVALITA ŽIVOTA

Kvalita života pacienta s lupénkou je v dnešní době chápána jako nejdůležitější ukazatel účinnosti léčby. Závažnost lupénky lze z pohledu kvality života rozdělit na mírnou, střední a těžkou. U každé kategorie lze vyjádřit míru vlivu onemocnění na kvalitu života a také lze definovat míru rizikovosti léčby, kterou je pacient ochoten akceptovat. Se vzrůstající závažností lupénky je zpravidla pacient ochoten akceptovat vyšší rizika spojená s léčbou (Tab. 2–4).<sup>(5)</sup>

## NUTNOST VČASNÉ INTERVENCE

Pacient s lupénkou vyžaduje natolik účinnou terapii, která mu umožní normální

sociální a pracovní život. Taková léčba musí být nejen účinná, ale i zahájená včas, dříve, než dlouhodobě neuspokojivý stav onemocnění trvale naruší životní rytmus pacienta.

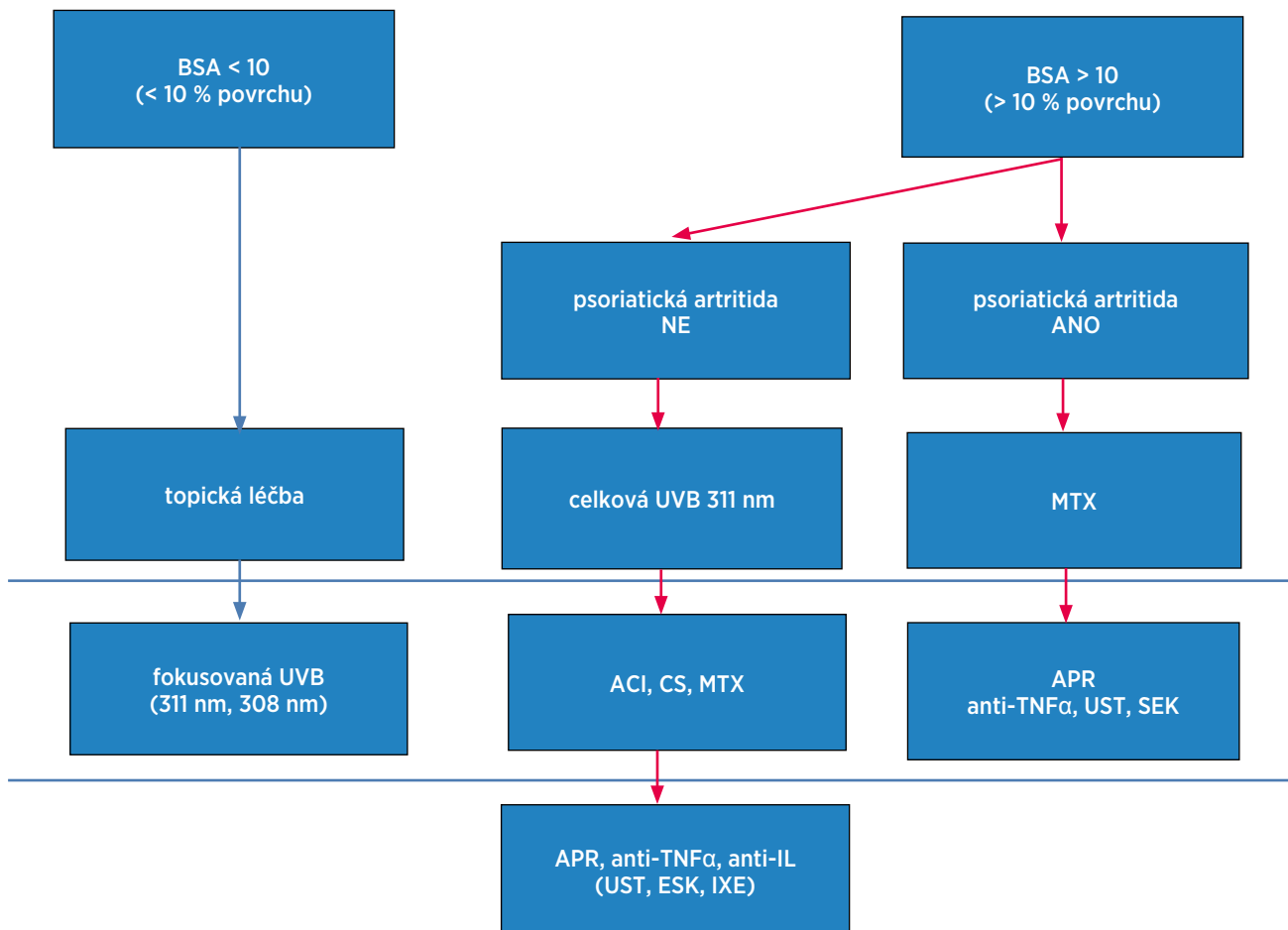
V průběhu nedostatečně léčeného onemocnění se negativní vlivy na život pacienta sčítají. Trvalé narušení běhu života nemocného způsobené kumulací negativních vlivů choroby se označuje CLCI (Cumulative Life Course Impairment).<sup>(6)</sup> Např. pokud je pacient v důsledku lupénky vytržen z pracovního života po delší dobu, je možné předpokládat vyšší riziko, že o práci přijde, bude muset hledat práci hůře hodnocenou nebo získá invalidní důchod a v dlouhodobém horizontu ztratí motivaci se do práce vůbec vrátit. Podobně se zátěž spojená s onemocněním promítá i do sociálních vztahů. Pacienti prožívají pocit stigmatizace, která vede k sociální izolaci.<sup>(7)</sup> Pacienti postižení lupénkou obtížně navazují vztahy a nezdědka dochází k narušení vztahů již existujících, včetně vztahů partnerských. Snížená kvalita ži-

vota pacienta se často projeví i na prožívání nejbližších osob, které onemocněním blízkého také trpí.<sup>(8)</sup> Čím déle onemocnění trvá, tím spíše se tyto negativní vlivy projeví.

## PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ

Lupénka je spojena s vyšším rizikem výskytu některých asociovaných onemocnění. Mezi nejvýznamnější přidružené choroby patří především psoriatická artritida (postihující až 40 % nemocných s psoriázou), kardiovaskulární onemocnění a s tím spojené rizikové faktory (obezita, diabetes mellitus, hypertenze, dyslipidémie, metabolický syndrom), nealkoholická steatóza jater, idiopatické střešní záněty, lymfomy, úzkost a deprese.<sup>(9)</sup>

Přístup k pacientovi s psoriázou proto musí být komplexní, aby byly případné komorbidity včas zachyceny a adekvátně léčeny. Správná klinická praxe v tomto případě vyžaduje pravidelné vyšetřování na výskyt



MTX – metotrexát, ACI – acitretin, CS – cyklosporin A, APR – apremilast, anti TNFα – adalimumab, etanercept, infliximab, UST – ustekinumab, SEK – sekukinumab, IXE – ixekizumab

**Obr. 4** Schéma léčby psoriázy podle BSA a přítomnosti psoriatické artritidy





přidružených chorob a jejich včasnou léčbu, která často vyžaduje spolupráci specializovaného pracoviště (Obr. 4).

## JAK ZVOLIT OPTIMÁLNÍ METODU LÉČBY?

Nejprve si musíme zodpovědět následující otázky:

- Má pacient postižení kůže nad 10 % povrchu těla (BSA)? (event. PASI > 10)?
- Dosavadní léčba nepřinesla významné zlepšení (např. PASI 75)?
- Má pacient lupénku na viditelných oblastech či na genitálu?
- Jsou přítomny subjektivní příznaky jako bolest, krvácení, pruritus?
- Jak vnímá aktuální stav lupénky pacient?
- Ovlivňuje lupénka negativně jeho denní aktivity?
- Omezuje lupénka pacientovy sociální kontakty (v rodině, v práci/škole, ve společnosti)?
- Je onemocnění pro pacienta psychicky náročné (snížené sebehodnocení, úzkost, deprese)?
- Je pacient v neuspokojivém stavu delší dobu (déle než tři měsíce)?
- Je pacient ochoten přijmout rizika systémové terapie a přeje si je podstoupit pro zlepšení stavu své psoriázy?
- Jsou postiženy klouby (bolestivost, otok, daktilitida, entezitida)?

• Trpí pacient přidruženým onemocněním, které vyžaduje zvláštní péči?

Pokud je alespoň jedna odpověď ANO, může to být důvodem:

- ke zvážení změny léčebné metody nebo
  - ke konzultaci specialisty nebo k odeslání pacienta na vyšší pracoviště, pokud ambulanci praxe a zkušenosti ošetřujícího lékaře další léčebné metody neumožňují (např. vybavení pro fototerapii, zvláštní smlouva se zdravotními pojišťovnami aj.).
- Centra pro léčbu psoriázy** naleznete na webových stránkách [www.de-pa.cz](http://www.de-pa.cz), [www.bezlupenky.cz](http://www.bezlupenky.cz), [www.dermanet.cz](http://www.dermanet.cz).

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

## Literatura

1. **FREDRIKSSON, T., PETERSOON, U.** Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 1978, 157, p. 238-244.
2. **HSU, S., et al.** Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol*, 2012, 148, p. 95-102.
3. **DAUDEN, E., et al.** Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(Suppl 2), p. 1-18.
4. **NAST, A., et al.** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update

2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29, p. 2277-2294.

5. **KRUEGER, GG., et al.** Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol*, 2000, 43(2 Pt 1), p. 281-285.

6. **KIMBALL, AB., et al.** Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24, p. 989-1004.

7. **SCHMID-OTT, G., SCHALLMAYER, S., CALLIESS, IT.** Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience. *Clin Dermatol*, 2007, 25, p. 547-554.

8. **EGHLEB, AM., DAVIES, EF., FINLAY, AY.** Psoriasis has a major secondary impact on the lives of family members and partners. *Br J Dermatol*, 2007, 156, p. 1245-1250.

9. **DAUDEN, E., et al.** Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27, p. 1387-404.

10. **CETKOVSKÁ, P., et al.** Přehled současných doporučených postupů pro systémovou „nebiologickou“ léčbu psoriázy. *Čes.-slov Derm*, 2017, 92, s. 3-15

11. **HERCOGOVÁ, J.** Psoriasis. Návrh léčby psoriázy v ČR. *Čes Dermatovenerol*, 2011, 1, s. 8-26.

# Pyoderma gangraenosum

Khachatryan, A.

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 1, s. 52–55

## SOUHRN

Pyoderma gangraenosum je vzácné neinfekční chronické kožní onemocnění charakterizované progredujícím nekrotizujícím procesem s tvorbou vředu s podminovanými a nafialovělymi okraji. Existuje souvislost pyoderma gangraenosum s celou řadou interních onemocnění (systémové choroby pojiva, hematologická onemocnění, onemocnění GIT, zejména ulcerózní kolitida aj.). Diagnóza je založena především na klinickém obrazu a průběhu, histopatologický obraz může být nespecifický. Nemoc postihuje obvykle dospělé osoby ve věku 20–50 let, převažují ženy. Léčbou první volby je celkové podání kortikoidů.

Kazuistika popisuje případ 41leté ženy, která byla přeložena na naši kliniku pro nehojící se vřed na pravém bérce po poštípání hmyzem.

## KLÍČOVÁ SLOVA

pyoderma gangraenosum • bolestivé ulcerace • kortikosteroidy

## SUMMARY

### Khachatryan, A. Pyoderma gangraenosum

Pyoderma gangraenosum is a rare non-infectious, chronic skin disease characterized by appearance of necrotic ulcers, most often on lower limbs. In about half the cases the cause is unknown (most probably caused by a primary vascular affection, partial defect of the cell immune system and a dysfunction of polymorphonuclear cells could be the base mechanism of the abnormal immune reaction to infectious, allergic and traumatic factors), in most than half the cases are associated with systemic disorders like inflammatory bowel disorders, hematological or rheumatological diseases. Pyoderma gangraenosum can appear at any age, most frequently between the ages of 20–50, more often in women. First choice treatment of pyoderma gangraenosum are systemic corticosteroids.

The case study describes a 41 years old woman, that was admitted to our clinic for

a non-healing ulceration on the right calf that appeared after an insect bite.

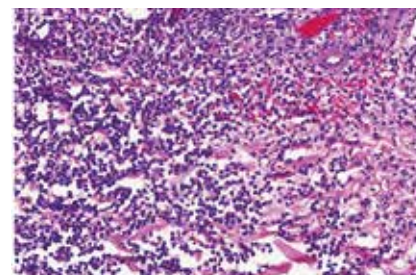
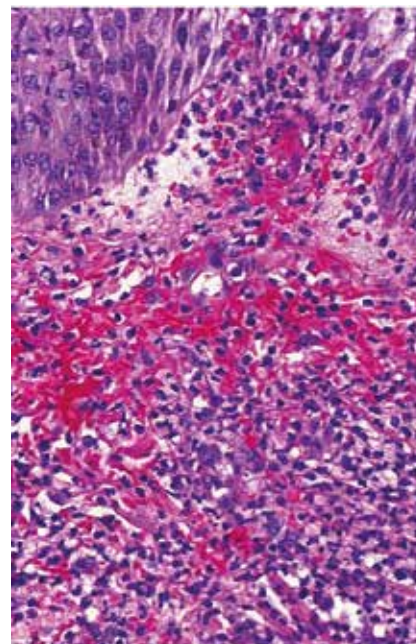
## KEY WORDS

pyoderma gangraenosum • painful ulcerations • corticosteroids

## POPIS PŘÍPADU

Pacientkou prezentovanou v kazuistice je 41letá žena, která se v době vzniku kožního onemocnění léčila pouze s hypotyreózou, nebyla známa žádná další interní onemocnění. V chronické medikaci měla jen substituční léčbu hypotyreózy (levothyroxin) a dále užívá hormonální antikoncepci (kombinovaný antikoncepční přípravek – drospirenon 3 mg, ethinylestradiolum 20 µg). Doma žije s manželem, v době manifestace kožního onemocnění chovali králíka a želvu. Prvním projevem byla bolestivá pustula na pravém bérce, která podle pacientky údajně vznikla po poštípání hmyzem. Po pěti dnech od vzniku projevu došlo ke zhoršení klinického nálezu, proto navštívila chirurgickou ambulanci Nemocnice Písek, kde byla provedena incize abscesu. Pacientka byla následně opakovaně vyšetřena na chirurgické ambulanci a léčena perorálními antibiotiky, která byla zcela bez efektu (amoxicilin/kyselina klavulanová v dávce 1 g tbl. p. o., 3krát denně, po dobu tří dnů). V průběhu léčby antibiotiky došlo k progresi lokálního nálezu za vzniku vředu s nekrózou. Pro přítomnost horečky a výraznou bolestivost projevu byla pacientka přijata k hospitalizaci na chirurgickém oddělení Nemocnice Písek s diagnózou flegmóna a incipientní absces pravého bérce po poštípání hmyzem. Při hospitalizaci bylo parenterálně podáváno linkosamidové antibiotikum (klindamycin 600 mg i. v., 3krát denně, při hospitalizaci na chirurgickém oddělení bylo antibiotikum podáno po dobu čtyř dnů) a současně pacientka užívala analgetika. Vřed na bérce i během léčby antibiotiky progredoval, z tohoto důvodu byla pacientka po předchozí domluvě přeložena na lůžkové oddělení naší kliniky. V den přijetí na naši kliniku, 13. 7. 2017, potíže trvaly již 14 dnů.

Při přijetí dominovala ve vstupním laboratorním vyšetření elevace zánětlivých parametrů (CRP 326 mg/l, leukocytóza 38,2 tis./mm<sup>3</sup>), neutrofilie (32,4 tis./mm<sup>3</sup>), dále hyperglykémie 7,97 mmol/l, elevace jaterních enzymů (ALP 1,27 µkat/l) a přítomnost krve a bílkoviny v moči. Na pravé dolní končetině byla eschara, tj. ulcerace s nekrotickou spodinou o velikosti 18 x 10 cm s podminovanými okraji. Subjektivně pacientka udávala výraznou bolest vředu, byla afebrilní. Diagnóza při přijetí byla stanovena na základě klinického obrazu jako pyoderma gangraenosum (Obr. 1).



Obr. 1 Histologický obraz pyoderma gangraenosum



**Obr. 2** Klinický obraz při přijetí

Po přijetí na lůžkovou část kliniky byl proveden stěr z léze na kultivaci s negativním nálezem. Rovněž bylo provedeno imunologické vyšetření, kde byla přítomna mírně zvýšená hladina cirkulujících imunokomplexů (CIK 101 arb. j.), jinak byl výsledek bez patologického nálezu. Během hospitalizace byla provedena biopsie a histopatologické vyšetření z projevu, ve kterém byl popsán obraz mírné vaskulitidy s denzním neutrofilním infiltrátem, který svědčil pro diagnózu pyoderma gangraenosum (PG) (Obr. 2). Vyšetření bioptického vzorku metodou přímé imunoflorescence bylo negativní. V rámci dalších vyšetření byl proveden rentgenový snímek bérce, na kterém byl skelet bez zřetelných strukturálních nebo čerstvých traumatických změn, bez známek osteomyelitidy. Při ultrasonografickém vyšetření břicha byla shledána hraniční velikost jater. Pacientka byla vyšetřena dále gynekologem, gynekologický nálezn byl v mezích normy. PG se často vyskytuje společně se systémovými chorobami (zá-

nětlivé onemocnění střev, hematologické malignity, artritidy), v případě naší pacientky byla systémová onemocnění provedenými vyšetřeními vyloučena. Jednalo se tedy o idiopatickou formu PG.<sup>(1)</sup> Během hospitalizace bylo pokračováno v již zavedené celkové antibiotické terapii, tj. klindamycinem 600 mg i. v. 3krát denně, celkem po dobu jednoho týdnu, a v analgetické terapii (tramadol tbl., metamizol tbl., pregabalin tbl.). Současně byla zahájena terapie prednisonem v iniciální dávce 50 mg denně. Lokálně byl aplikován Braunovidon ung. v kombinaci s moderním krycím materiálem pro vlhké hojení ran (Mepilex Ag). Již po několika dnech hospitalizace došlo ke zlepšení lokálního nálezu (Obr. 3). V kontrolním laboratorním vyšetření došlo k poklesu zánětlivých parametrů. CRP kleslo za čtyři dny na 24 mg/l, za 12 dnů na 4 mg/l, počet leukocytů se snížil na 11 tis/mm<sup>3</sup>. Po propuštění 18. 8. 2017 byla pacientka sledována v třítydenních inter-



**Obr. 3** Hojí se pyoderma gangraenosum – zlepšení lokálního nálezu

valech ambulantně. Po zlepšení lokálního nálezu byla postupně dávka prednisonu snižována. Lokálně byla pacientka léčena hydroalginátovým obvazem Silvercell. V současné době je ulcerace již zhojená,



**Obr. 4** Zhojená ulcerace

bolest je mírnější a v plánu je postupné vysazení prednisonu (Obr. 4).

## DISKUSE

PG poprvé popsali Brunsting, Goeckerman a O'Leary v roce 1930. PG je vzácná neutrofilní dermatitida, která se obvykle manifestuje bolestivými papulami a sterilními pustulami, které mohou rychle progredovat ve vředy, charakterizované podmínovaným okrajem a nekrotickou spodinou.<sup>(1)</sup> Incidence onemocnění se udává mezi 3-10 případy na milión obyvatel za rok s mírnou převahou žen, nejčastěji se vyskytuje mezi 20. až 50. rokem věku.<sup>(5)</sup>

Hlavním diagnostickým kritériem pro klasickou variantu PG jsou rychle progredující vředy kryté nektrózou s nepravidelnými nafialovělými okraji. Navíc musí být splněna i další dvě kritéria. Patří mezi ně rychlá reakce na systémové kortikoidy (v 70 % souvislost se základním systémovým onemocněním, např. zánětlivým onemocněním střev, hematologickými malignitami, artritidou) a histopatologický nálezn vykazující neutrofilní infiltráty s nebo bez lymfocytární vaskulitidy.<sup>(2)</sup> Do charakteristického klinického obrazu patří papuly a pustuly, které obvykle vznikají po traumatu (tzv. „patergie“ – termín popisující hyperreaktivitu kůže jako reakci na minimální trauma pod obrazem erytému s pustulou obsahující sterilní hnis).<sup>(14)</sup> Papuly a pustuly se rozpadají a přecházejí v silně bolestivé ulcerace.



**Tab. 1** Klinické typy pyoderma gangrenosum

<b>Ulcerózní forma</b>	nejčastější typ pustula přecházející v ulceraci s nekrotickou spodinou (kribriformní jizva)
<b>Pustulózní forma</b>	souvislost se zánětlivými onemocněními střev pustuly hojící se bez jizvení
<b>Bulózní forma</b>	typická pro hematologická onemocnění povrchové ulcerace na obličeji a horních končetinách
<b>Pyostomatitis vegetans</b>	souvislost s ulcerózní kolitidou manifestace v dutině ústní tvorbou pustul s přechodem do vředů
<b>Superficiální granulomatózní forma</b>	následkem traumatu, operace povrchové ulcerace
<b>Peristomická varianta</b>	v okolí stomií, zejména u pacientů s nespecifickými střevními záněty

PG se dělí na následující klinické typy (Tab. 1).

Etiologie a patogeneze PG je nejasná, ale zdá se, že významnou roli hraje neutrofilní dysfunkce včetně změněné chemotaxe neutrofilů a defektu fagocytózy a obrany hostitele před bakteriálními infekcemi.<sup>(3)</sup> K rozvoji dochází spontánně nebo po drobném traumatu (může být i komplikací chirurgického výkonu). Sterilní neutrofilní infiltráty a abscesy se mohou nacházet i v jiných orgánech (např. v plicích, játrech, kostech, pankreatu, CNS, ledvinách, očích, lymfatických uzlinách).<sup>(5)</sup>

PG může vzniknout po podání některých léků: kolonie stimulující faktor granulocytů (Neupogen, Neulasta), inhibitory tyrosinkinázy (dasatinib, erlotinib, imatinib, sunitinib), cytokiny (interferon  $\alpha$ ), antipsychotika, propylthiouracil (propylcil). Mechanismem vzniku PG po některých léčích je dysfunkční migrace a funkce neutrofilů, dysregulovaná zánětlivá odpověď, podpora apoptózy keratinocytů a změna epigenetických mechanismů.<sup>(14)</sup> PG může být součástí některých syndromů:

- PAPA syndrom je vrozené, závažné, autosomálně dominantně dědičné onemocnění, které bylo popsáno Lindorem v roce 1997. Jedná se o onemocnění sdružující pyogenní artritidu, PG a akné. Pacient trpí destruktivní sterilní artritidou, nodulocystickou akné, na končetinách a v obličeji se tvoří vředy charakteru PG.
- PASH syndrom zahrnuje PG, těžkou formou akné a hidradenitis suppurativa. Popsal jej Braun-Falco jr. v roce 2012.<sup>(12)</sup> Absence pyogenní sterilní artritidy odlišuje PASH syndrom od PAPA syndromu.

Mutace v genu *PSTPI1* (protein prolin-serin-threonin-fosfatázový protein) vedoucí k aktivaci inflamatoru a zvýšené tvorbě IL-1 beta byla identifikována u pacientů s PAPA a PASH syndromy.<sup>(15)</sup>

## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V rámci diferenciální diagnózy je nutno vyloučit infekce – bakteriální včetně tuberkulózy, virové (herpetické vředy), parazitární, mykózy (sporotrichóza) – dále příčiny vaskulární – arteriální nebo žilní vředy, vaskulitidu (antifosfolipidový syndrom, vaskulitická revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, Wegenerova granulomatóza, Behçetova choroba) – nebo karcinom, kožní lymfom, kousnutí hmyzem a Sweetův syndrom.<sup>(9)</sup> Lékem první volby je podání vysokých dávek kortikoidů (prednison 0,5–2 mg/kg/den, pulzy methylprednisolonu i. v. 1g/den po dobu 3–5 dní). Kortikoidy se podávají v monoterapii nebo v kombinaci s cyklosporinem A (3–6 mg/kg/den).<sup>(4, 9, 11)</sup> U rezistentních případů nebo při potřebě redukce dávky kortikoidů se používají jiná imunosupresiva a cytostatika (azathioprin, sulfasalazin, dapson, thalidomid, minocyclin, klofazimin, metotrexát, mykofenolát mofetil, takrolimus, intravenózní imunoglobuliny a cyklofosfamid).<sup>(6, 9, 13)</sup> Dapson je navíc považován některými autory za lék první volby v případě agresivních forem PG. Neměl by však být používán v monoterapii, ale jako adjuvantní látka se systémovými kortikoidy. U pacientů s nespecifickými střevními záněty jsou s dobrým efektem využívána biologika, zvláště blokátory TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept,

adalimumab, golimumab).<sup>(12)</sup> K lokální léčbě patří kortikoidy, antiseptické obklady, moderní vlhké krytí pro hojení ran. Po zhojení ulcerace může zůstat jizva.

## ZÁVĚR

Nejčastější formou PG je forma ulcerativní, která se predilekčně vyskytuje na dolních končetinách. Obvykle PG následuje po traumatu, ale může vzniknout i spontánně. Z počátečních pustul nebo hrbolu vznikají plošně se šířící ulcerace s nekrotickou spodinou a podminovaným lemem.<sup>(8)</sup> Včasná diagnóza a terapie vedou k úplnému zhojení. U pacienta s rychle se rozšiřujícím bolestivým vředem, rezistentním vůči antibiotické léčbě nebo zhoršujícím se po chirurgické intervenci, je nutné vždy zvážit možnost diagnózy PG.<sup>(9)</sup> Případ naší pacientky poukazuje na nutnost mezioborové spolupráce.

Za histopatologické vyšetření patří poděkování prof. MUDr. Dmitry Kazakovovi, Ph.D., z Biopické laboratoře s.r.o. v Plzni.

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

## Literatura

1. JIANG, YY., LI, J., LI, Y., et al. *Comparison of Clinical Features between Pyoderma Gangrenosum Concomitant by Inflammatory Bowel Disease and Idiopathic Pyoderma Gangrenosum*. Chin Med J, 2017, 130, p. 2674–2679.
2. YE, MJ., YE, JM., WU, L., et al. *A challenging diagnosis: case report of extensive pyoderma gangrenosum at multiple sites*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2014, 7, p. 105–109.
3. BRASWELL, SF., KOSTOPOULOS, TC., ORTEGA-LOAYZA, AG. *Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review*. J Am Acad Dermatol, 2015, 73, p. 691–698.
4. GAMEIRO, A., PEREIRA, N., CARDOSO, JC., et al. *Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions*. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015, 8, p. 285–293.
5. WOLLINA, U. *Pyoderma gangrenosum – a review*. Orphanet, Journal of Rare Diseases, 2007, 2, p. 19.
6. SAIGAL, R., SINGH, Y., MITTAL, M., et al. *Pyoderma gangrenosum*. J Assoc Physicians India, 2010, 58, p. 378–383.
7. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J. *Kožní změny u interních onemocnění*. 1. vydání, Praha : Grada Publishing, 2010, s. 56–58.
8. POSPÍŠILOVÁ, A., FAUSTMANNOVÁ, O. *Atypické ulcerace bérce a jiné chronické rány*. Čes Dermatovenerol, 2016, 6, s. 84–91.
9. BHASKARAN, B., MATHEW, MJ., VIJAYAN, KN., ZACHARIA, A. *Pyoderma gangrenosum: A clinician's*



nightmare. *J Family Med Prim Care*, 2016, 5, p. 698–700.

**10. VAROL, A., SEIFERT, O., ANDERSON, CD.** *Arch Dermatol Res*, 2010, 302, p. 155. <https://doi.org/10.1007/s00403-009-1008-9>

**11. SHARON, V., BURRALL, B., PATEL, F., et al.** *Multimodal therapy of idiopathic pyoderma gangrenosum*. *Dermatol Online J*, 2014, 15, p. 20.

**12. ŠUBÍKOVÁ I., SCHIMMEROVÁ P.** *Koincidence kožní a plicní formy pyoderma gangraenosum*. *Čes Dermatovenerol*, 2017, 7, s. 106–110.

**13. CAFARDI, J., SAMI, N.** *Intravenous immunoglobulin as salvage therapy in refractory pyoderma gangrenosum: Report of a case and review of the literature*. *Case Rep Dermatol*, 2014, 6, p. 239–244.

**14. DEAN, SM., ZIRWAS, M.** *A Second Case of*

*Sunitinib-associated Pyoderma Gangrenosum*, *J Clin Aesthet Dermatol*, 2010, 3, p. 34–35.

**15. SONBOL, H., DUCHATELET, S., MISKINYTE, S.** *PASH syndrome a disease with genetic heterogeneity*. *Br J Dermatol*, 2017 Jun 18. doi: 10.1111/bjd.15740. [Epub ahead of print]

**MUDr. Ani Khachatryan**  
e-mail: [anikhachatryan4@gmail.com](mailto:anikhachatryan4@gmail.com)

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

# Spinocelulární karcinom vulvy u mladé ženy

**Daňová B.**
**Minář L.**
*Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 1, s. 56-59*
**SOUHRN**

V článku je popsána kazuistika 20leté ženy, která byla vyšetřena pro nehojící se exulcerovaný útvar na zevním genitálu v oblasti klitorisu. Pacientka asi rok pozorovala bílou tužší plošku, která se výrazně zvětšovala v posledním měsíci. K vyšetření pacientku přivedla výrazná bolestivost léze, stupňující se poslední týdny. Po vyloučení sexuálně přenosných chorob, včetně provedení stěru z ložiska na HPV metodou PCR, byl v histologickém vyšetření z kožní biopsie z léze prokázán spinocelulární karcinom vulvy. Výpočetní tomografií břicha bylo vyloučeno metastatické postižení parenchymatických orgánů, bylo však popsáno několik zvětšených lymfatických uzlin v obou tříslech. Pacientka podstoupila radikální chirurgický výkon v celkové anestezii - vulvektomií s bilaterální lymfadenektomií. Touto kazuistikou bychom chtěli poukázat na nutnost pomýšlet na onkologické onemocnění i u pacientek v mladším věku. Důležitá je mezioborová spolupráce dermatologa, gynekologa a onkologa.

**KLÍČOVÁ SLOVA**

**spinocelulární karcinom vulvy • vulvální intraepiteliální neoplazie • VIN • lidský papilomavirus • HPV • malignita v mladém věku**

**SUMMARY**

*Danova, B., Minar, L. Vulvar squamous cell carcinoma in young woman*

The article describes a case of a 20-year-old woman who was examined for a non-healing lesion on the external genital area of the clitoris. The lesion had a one month history of rapid growth. For a period of approximately one year the patient experienced a white stiffer area within this region without any further problems or discomfort. She sought medical attention after experiencing an increasing pain for a period of one month. After having excluded sexually transmitted

diseases, including HPV by using the method of PCR, a biopsy confirmed squamous cell carcinoma of the vulva. Even though the computed tomography of the abdomen ruled out the metastatic involvement of the parenchymal organs, several inguinal lymph nodes were identified. The patient has undergone major surgery under general anesthesia - vulvectomy with bilateral lymphadenectomy. This case study points out the necessity to consider oncological disease in younger patients as well as the importance of co-operation of dermatologist, gynecologist and oncologists.

**KEY WORDS**

**vulvar squamous cell carcinoma • vulvar intraepithelial neoplasia • VIN • human papillomavirus • HPV • malignancy in young**

**KAZUISTIKA**

V létě roku 2017 byla na naše pracoviště k vyloučení sexuálně přenosné nemoci (STD) odeslána 20letá pacientka z gynekologické ambulance s ulcerovanou infiltrovanou lézí v oblasti klitorisu. Osobní anamnéza byla bez pozoruhodností. Nebyla vážněji nemocná, v dětství překonala pouze tonzilektomií v 8 letech věku. V rodině se nevyskytovaly žádné závažné choroby, onkologické onemocnění také negovala. Pacientka neužívala trvale žádné léky, alergie neudávala. Studovala vysokou školu, byla svobodná, bezdětná, měla stálého partnera. Byla nekuřačka, alkohol nepila. V gynekologické anamnéze udávala menstruaci od 13 let věku, gravidní nebyla. Při fyzikálním vyšetření byl v oblasti klitorisu zjištěn růžovočervený tumor velikosti 20 x 15mm s centrální exulcerací,


**Obr. 1 a 2** Stav při prvním vyšetření





nepravidłného tvaru, s tuhou, šedožluté povleklou spodinou. Klitoris byl palpačně indurován v horních 2/3 a palpačně byla výrazně bolestivá tato celá oblast (Obr. 1 a 2). Ostatní zevní genitál byl bez patologie. Lymfatické uzliny v tříselech byly nehmatné. Pacientka zpočátku tvrdila, že projev vznikl náhle asi před měsícem. Až na cílený dotaz přiznala, že delší dobu (možná i přes rok) pozorovala „bílou tužší plošku“ v oblasti klitorisu. Nečinila jí subjektivně žádné potíže – nesvědila, nekrvácela, nebolela. Poslední měsíc se však projev výrazně zvětšil a bolel, proto vyhledala lékařskou pomoc. Jakýkoliv rizikový pohlavní styk negovala.

Na ambulanci byla provedena sérologická vyšetření k vyloučení lues a infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) s negativním výsledkem. Byla provedena další sérologická vyšetření na herpetické viry – cytomegalovirus (CMV), lidský herpes virus 5 (HHV-5), herpes simplex virus (HSV-1, HSV-2), varicella zoster virus (VZV), Epstein-Barrové virus (EBV), lidský herpesvirus 4 (HHV-4). U CMV a EBV byly zjištěny pozitivní paměťové protilátky třídy IgG. Třída IgM protilátek byla u všech vyšetřovaných infekcí negativní. Základní biochemické odběry včetně C-reaktivního proteinu a krevního obrazu byly v mezích normy. Z ulcerace byl proveden stěr na suchou štětičku a vyšetřen metodou polymerázové řetězové reakce (PCR – STD), dále bylo provedeno vyšetření na gonoreu, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*. Sexuálně přenosná

nemoc nebyla prokázána. Kultivačně byl z ulcerované léze prokázán masivně *Streptococcus beta-haemolyticus* skupiny G. Lokálně bylo doporučeno podle citlivosti antibiotické externum a symptomaticky ke zmírnění bolestivosti a otoku Polysan. Pacientka byla odeslána na Gynekologicko-porodnickou kliniku Fakultní nemocnice Brno (GPK FN Brno) ke zvážení provedení biopsie. Zde byla v lokální anestezii provedena probatorní excize ze čtyř lokalit. Závěr histologie: Dobře diferencovaný rohovějící spinocelulární karcinom v probatorní excizi. Odečetla MUDr. Jitka Kyclová, Ústav patologie PMDV (Obr. 3). Následně byla pacientka přijata na lůžkové oddělení GPK FN Brno k provedení stagingu a naplánování dalšího postupu. Rentgen srdce a plic byl v normě. Na ultrazvuku lymfatických uzlin byla v pravém třísele popsána suspektní uzlina velikosti 14 mm průměru, v levém třísele popsána suspektní uzlina průměru 9 mm. MDCT břicha bylo bez průkazu ložisek charakteru metastáz orgánů či retroperitoneální lymfadenopatie, bylo popsáno několik uzlin v obou tříselech, největší vpravo velikosti 14 x 9 mm. Ultrazvuk prsů a axil bilaterálně bez patologického nálezu. Na základě rozhodnutí onkogynekologické komise pacientka začátkem září roku 2017 podstoupila rozsáhlý výkon v celkové anestezii: Excisio e vulvae radicalis cum dissectio nodi lymphatici inguinofemoralis bilat. Histologický nále: Invazivní keratinizující spinocelulární karcinom G II,

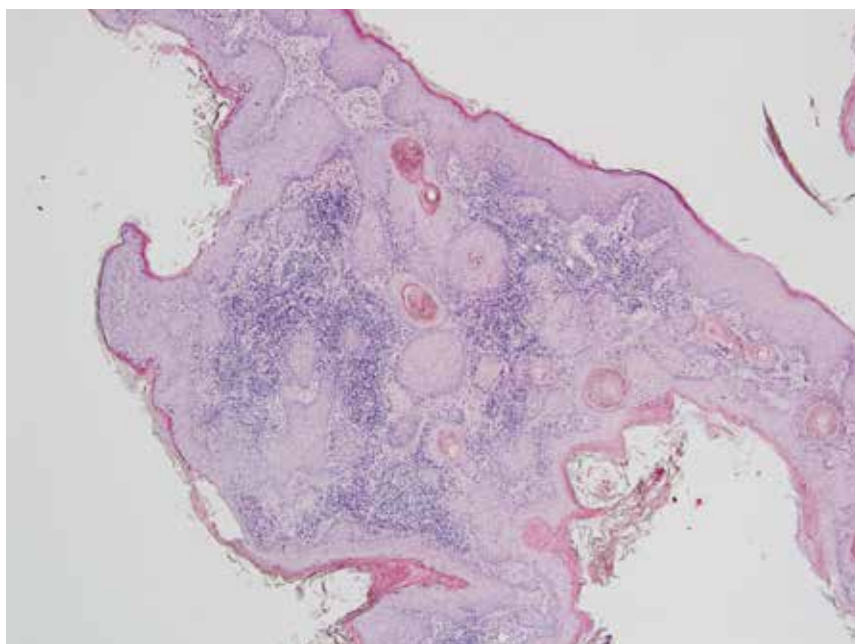
který v ohraničených čepch proniká do stromatu, kde je hustá lymfoplazmocytární celulizace. Hloubka invaze 4 mm. Ojedinele na periferii tumoru obraz d-VIN. Lymfangioinvaze nezjištěna. Místy ve stromatu granulomatózní reakce kolem keratohyalinního materiálu. Imuno: bl. č. 23: p53 oj + v bazálních keratinocytech invazivních čepů, Ki67 v bazálních dysplastických bb. 15 %. Závěr: Invazivní keratinizující spinocelulární karcinom vulvy G II bez metastáz v inguinách, LU: 0/14, pT1b pN0 M0, G2. MUDr. Marta Číhalová Ústav patologie PRM (Obr. 4).

Na našem pracovišti byl po 3 měsících proveden kontrolní odběr krve na sérologické vyšetření syfilis a HIV s negativním výsledkem, dále stěr z cervixu na PCR HPV – s nevytěžným výsledkem, protože docházelo k inhibiči PCR reakce. Ke druhému stěru se již pacientka nedostavila. Rána po výkonu byla zhojena *per primam* s výborným estetickým efektem, pacientka popisovala pouze dysestézie v proximální části ventrální strany pravého stehna. Lymfedém na dolních končetinách nebyl klinicky patrný, přesto byla doporučena režimová opatření – nosit pohodlnou obuv, vyvarovat se dlouhému stání, udržovat si žádoucí hmotnost, vykonávat vhodnou sportovní aktivitu a nošení komprese. Pacientka zůstává v pravidelné dispenzarizaci v onkogynekologické ambulanci GPK FN Brno.

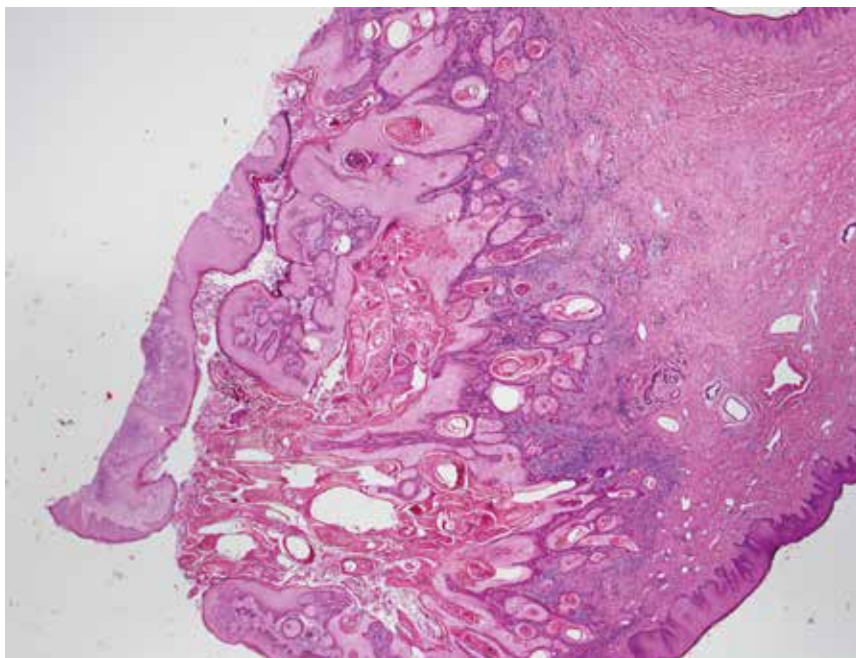
## DISKUSE

Zhoubné nádory ženského reprodukčního systému jsou vážným zdravotním problémem, neboť jsou druhou příčinou úmrtí u žen hned po rakovině prsu.<sup>(1)</sup> Nádory vulvy představují přibližně 5 % všech zhoubných nádorů genitálu žen. Ročně je v České republice diagnostikováno 180–200 nových zhoubných nádorů vulvy, z toho více než 95 % karcinomů.<sup>(2)</sup> V rozvojových zemích je výskyt 2–3krát vyšší než v Severní Americe a Evropě. Pravděpodobně je to způsobeno rozdíly v socioekonomickém postavení zemí, kvalitě zdravotní péče, sexuálním chováním a rozšířením lidského viru imunodeficiency (HIV) a lidského papilomaviru (HPV).<sup>(1)</sup>

Nejčastější nádor vulvy je spinocelulární karcinom (SCC). Může vzniknout z vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN) nebo vzniká *de novo*. Histologicky lze rozlišit dva základní typy VIN: 1. typ – VIN obvyklého typu – nediferencovaná vulvární intraepiteliální neoplazie **u-VIN**, (HPV pozitivní) a 2. typ VIN diferencovaného typu **d-VIN** (HPV negativní).<sup>(3)</sup> U-VIN je multifokální a má dlouhodobý recidivu-



**Obr. 3** Histologický preparát z probatorní excize. Dobře diferencovaný rohovějící spinocelulární karcinom v probatorní excizi (MUDr. Jitka Kyclová, Ústav patologie PMDV)



**Obr. 4** Histologický preparát z vulvektomie: invazivní keratinizující spinocelulární karcinom vulvy G II bez metastáz v inguinách, LU: 0/14, pT1b pN0 M0, G2 (MUDr. Marta Číhalová Ústav patologie PRM)

jíci průběh před transformací v invazivní dlaždicobuněčný karcinom. Typicky postihuje ženy premenopauzálního věku. Zde je prokázána vyšší incidence ostatních prekancerózních lézí dolního ženského pohlavního systému včetně perinea a anu.<sup>(3)</sup> D-VIN se naopak vyskytuje spíše solitárně a má sklon k rychlé stromální invazi. Pacientky s d-VIN bývají postmenopauzální ženy a není u nich pozorována asociace s výše zmíněnými dysplaziami ostatních anatomických lokalizací.<sup>(3)</sup> Méně početnou skupinou jsou nádory mezenchymální a maligní melanom. Melanom je druhý nejběžnější invazivní zhoubný nádor na vulvě, ale jeho výskyt je vzácný.<sup>(5)</sup> Zvláštností je výskyt více vulválních melanomů u jedné pacientky.<sup>(4)</sup> Bazocelulární karcinom vulvy představuje pouze 2 % ze všech nádorů v této lokalizaci.<sup>(4)</sup> Metastatické nádory se zde vyskytují zřídka. Nejčastěji jde o metastázy či prorůstající karcinom hrdla děložního. Před 35. rokem života se karcinom vulvy vyskytuje vzácně, incidence výrazně narůstá po padesátém roku života. Nejčastěji je diagnostikován u žen ve věku 65–75 let.<sup>(6)</sup> Prognóza vulválních neoplazií závisí na klinické fázi, tloušťce nádoru a stavu lymfatických uzlin. Pětileté přežití je více než 70 % v případě včasné diagnostiky a následně adekvátní léčby. U vulválního maligního melanomu je prognóza špatná.<sup>(1, 3)</sup>

Spinocelulární karcinom vulvy vzniká na základě dvou různých histopatologických mechanismů. První, častěji se vyskytující, **keratinizující typ**, vzniká pravděpodobně na pozadí chronického zánětlivého procesu a kumulace spontánních genových mutací.<sup>(7)</sup> Nemá zjevnou souvislost s HPV infekcí. Vzniku často předchází diferencovaná vulvární intraepiteliální neoplazie (**d-VIN**), na pozadí chronických zánětlivých dermatóz jako např. lichen sclerosus et atrophicus nebo chronické granulomatózní záněty vulvy. Nejčastějším dlouhodobým příznakem je vulvární diskomfort – svědění (pruritus) a pálení. Pacientky si dále mohou stěžovat na bolestivost (vulvodynie), dyspareunie, krvácení, v pokročilých stádiích mohou být i zvětšené uzliny v inguinách. Škrábání lézí může vést k zánětlivým komplikacím. Druhý typ, **nekeratinizující** (bazalooidní nebo exofytický), se vyskytuje převážně v mladším věku u sexuálně aktivních žen. Jeho prekancerózní léze je nediferencovaná vulvární intraepiteliální neoplazie (**u-VIN**) jevící jasnou analogii s vaginální nebo cervikální intraepiteliální neoplazií.<sup>(7)</sup> Souvisí s infekcí lidským onkogenním papilomavirem, vysoce rizikovým typem HR-HPV 16 a 33.<sup>(4)</sup> Mezi další rizikové faktory patří: promiskuita, rizikové sexuální aktivity, STD, obezita, kouření cigaret a nízké socioekonomické postavení.<sup>(5)</sup> Často je spojen s imunodeficitem. Výskyt byl popsán

ve spojení s HIV infekcí a vzácně i s těhotenstvím.<sup>(8)</sup> Bylo zjištěno, že pacienti infikovaní HIV mají po léčbě 3,3krát vyšší riziko opakované nebo perzistující vulvární intraepiteliální neoplazie ve srovnání s pacienty neinfikovanými HIV.<sup>(9)</sup>

Základem pro určení diagnózy je pečlivá anamnéza a klinické vyšetření. Histologické vyšetření je nezbytným předpokladem před rozhodnutím o definitivní terapii.<sup>(5)</sup> Důležité je získat informaci o rozšíření tumoru do hlubších tkání. Vhodné je provedení biopsie z více míst. Histologicky se doporučuje verifikovat všechny suspektní nálezy a rovněž léze, které po zhruba měsíci nereagují na konzervativní terapii.<sup>(3)</sup> Patologické vyšetření potvrdí histopatologický typ nádoru, hloubku invaze a okraje tumoru. Hloubka invaze přímo koreluje s poškozením lymfatických uzlin. Nádory s hloubkou invaze pod 1 mm mají minimální riziko metastáz do lymfatických uzlin (pod 1 %).<sup>(10)</sup> Hlavní prognostické faktory jsou: velikost v největším průměru, stromální invaze > 5 mm, přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách, histologický typ a cévní nebo perineurální invaze.<sup>(10, 11)</sup> Horší prognózu má mediální lokalizace nádoru, to je do 1 cm od střední čáry. SCC metastazuje především lymfatickou cestou a může přerůst i do vagíny, uretry a rekta.<sup>(12)</sup> V případě postižení klitorisu je možná lymfatická drenáž přímo do pánevních lymfatických uzlin.<sup>(5)</sup>

Léčba je řízena multidisciplinárním týmem ve specializovaných onkogynekologických centrech. Chirurgická léčba zůstává zlatým standardem. Terapie je individualizovaná a záleží na stadiu. V úvahu se bere i věk a sexuální funkce.<sup>(10)</sup> U invaze do 1 mm je možno provést konzervativní chirurgický výkon, širokou excizi s bezpečnostním lemlem 10 mm. U invazivních karcinomů prorůstajících více než 1 mm provádíme radikální vulvektomii (odstranění stydkých pysků včetně klitorisu) s bilaterální inguinofemorální lymfadenektomií. V současné době je snaha provádět méně radikální výkony jako hemivulvektomie a detekci sentinelových uzlin. Biopsie sentinelové uzliny se dělá pouze za předpokladu tumorů v největším průměru do 4 cm a při klinicky a ultrazvukově negativním nálezu v inguinofemorální oblasti. Radioterapie se uplatňuje jako doplňková metoda po chirurgickém výkonu, ve výjimečných případech ji lze využít i před chirurgickou léčbou.

Česká doporučení pro follow-up po ukončení primární léčby zahrnují kontrolu každé 3 měsíce první 3 roky, poté 2krát ročně.<sup>(13)</sup> Při kontrole se provádí komplexní gyneko-





logické vyšetření, vulvoskopie, odběr onkomarkeru SSCA. Při objevení symptomů se provádí radiologické vyšetření.<sup>(13)</sup> Vzhledem k tomu, že určitá část nádorů je indukovaná HPV infekcí, imunizace 9valentní HPV vakcínou (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 58) s vysokou ochranou proti infekci těmito typy HPV by mohla být do značné míry preventivním opatřením před vznikem karcinomu vulvy. Dokáže chránit před 90 % všech nádorů spojených s HPV infekcí.<sup>(5)</sup>

Naše pacientka udávala rychlý růst léze poslední měsíc a vzniku předcházela bělavá ploška, kterou pacientka pozorovala asi rok. SCC tedy vznikl nejspíše na podkladě vulvární intraepiteliální neoplazie či mohl předcházet lichen sclerosus et atrophicus. V histologii byl popsán invazivní keratinizující spinocelulární karcinom, na periferii tumoru obraz d-VIN. d-VIN je HPV negativní a rozvíjí se v terénu chronických vulvárních dermatóz. Tento typ spinocelulárního karcinomu vzniká výrazně častěji u žen postmenopauzálních, výskyt v tak mladém věku je raritní. Pro skutečnost, že spinoliom vznikl na podkladě chronické dermatózy a nebyl indikován HPV infekcí, svědčí i fakt, že stěr z ložiska na HPV byl negativní. Pacientka další rizikové faktory pro typ spojovaný s HPV infekcí negovala – nekouřila, STD v anamnéze neměla, rizikový sexuální kontakt negovala. Imunodeficit způsobený HIV nebyl prokázán. Pacientka zpočátku projev bagatelizovala, lékařskou pomoc vyhledala z obav až později, v pokročilém stadiu, kdy již prostá excize s bezpečnostním lemem nebyla dostačující a byl nevyhnutelný radikální chirurgický výkon – vulvektomie s inguinofemorální lymfadenektomií.

## ZÁVĚR

Tumory zevního genitálu tvoří závažný diagnostický a terapeutický problém. Diagnóza je často opožděna, protože pacientky ze strachu a studu odkládají vyšetření u lékaře. Mají tendenci podceňovat časné projevy a lékařskou pomoc vyhledávají až v pokročilých stádiích nemoci. V té době již konzervativní chirurgický zákrok není možný a je nutná radikální chirurgická intervence. Radikální chirurgická léčba může vést k mutilaci, vzniku lymfedému dolních končetin, dyspareunii, postižení sexuálních funkcí a zúžení poševního vchodu. Tento případ zdůrazňuje potřebu zvážit malignitu v rámci diferenciální diagnostiky u vulvárních lézí mladých žen. Každý podezřelý projev by měl být řádně vyšetřen a léčen. Při suspekci na malignitu nebo prekancerózu by mělo být co nejdříve provedeno histologické vyšetření – biopsie. Histologicky verifikujeme všechny suspektní projevy, které měsíc nereagují na konzervativní léčbu. U žen v premenopauzálním období je spinocelulární karcinom vulvy vzácný. Vzhledem k závažnosti této diagnózy je však nutné na ni myslet. Důležitá je časná a správná diagnostika dermatologem a mezioborová spolupráce s gynekologem a onkologem.

Za histopatologické nálezy děkujeme MUDr. Jitce Kyclové a MUDr. Martě Čihalové.

## Literatura

**AKHTAR-DANESH, NE., L., LYTWYN, A.** *Trends in incidence and survival of women with invasive vulvar cancer in the United States and Canada: a population-based study.* Gynecol Oncol, 2014, 134, p. 314–318

**ROBOVÁ, H., ROB, L., SVOBODA, B., et al.** *Guideline gynekologických zhoubných nádorů –*

*standard – Komplexní léčba zhoubných nádorů vulvy* Dostupné na: [www.onkogynekologie.com](http://www.onkogynekologie.com)

**ŠKAPA, P., PICHLÍK, T., PLUTA, M., et al.** *Klasifikace vulvárních prekanceróz pohledem patologa.* Actual Gyn, 2014, 6, s. 26–32.

**CHOKOEVA, AA., TCHERNEV, G., CASRELLI, E.** *Vulvar cancer: review for dermatologist.* Wiener Medizinische Wochenschrift, 2015, S. 164–177.

**PILKA, R. et al.** *Gynekologie, Praha: Maxdorf, 2017, s. 185–188.*

**GENTILE, M., BIANCHI, P., SESTI, F., et al.** *Adjuvant topical treatment with imiquimod 5% after excisional surgery for VIN 2/3.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18, p. 2949–2952.

**CHOVANEK, J., MOUKOVÁ, L., FERANEC, R.** *Prekancerózy v gynekologii – vulva.* Klinická onkologie, 2013, 26(Suppl), s. 44–46.

**HASANZADEH, M., ZAMIRI-AKHLAGHI, A., HASSANPOOR, MOGHADDAM, M.** *Vulvar carcinoma in pregnant women aged less than 40 years: case report.* Iran J Cancer Prev, 2014, 7, p. 175–178.

**BERSOFF-MATCHA, SJ., HORGAN, MM., FRASER, VJ., et al.** *Sexually transmitted disease acquisition among women infected with Human Immunodeficiency Virus type 1.* J Infect Dis, 1998, 178, s. 1174–1177.

**BAILEY, C., LUESLEY, D.** *Squamous vulval cancer – an update.* Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2013, 15, p. 227–231

**ZANVETTOR, PH., FILHO, DF., SOARES, FA., et al.** *Study of biomolecular and clinical prognostic factors in patients with cancer of the vulva undergoing surgical treatment.* Int J Gynecol Cancer, 2014, 24, p. 766–772

**VERMA, SB., WOLLINA, U.** *Condyloma-like squamous cell carcinoma of the vulva: report of two midline cases.* Clin Cosmet Investig Dermatol, 2012, 5, p. 129–133.

**CIBULA, D., PETRUŽELKA, L., et al.** *Onkogynekologie.* Praha: Grada, 1. vydání, 2009, s. 343–380.

<sup>1</sup>MUDr. Barbora Daňová, <sup>2</sup>MUDr. Luboš Minář, Ph.D.  
e-mail: [Danova.Barbora@fnbrno.cz](mailto:Danova.Barbora@fnbrno.cz)

<sup>1</sup>Fakultní nemocnice Brno, Dermatovenerologické oddělení

<sup>2</sup>Fakultní nemocnice Brno, Gynekologicko-porodnická klinika



# Výroční zpráva České akademie dermatovenerologie 2017

Čes. Dermatovenerol., 2018, 8, č. 1, s. 60–61

Česká akademie dermatovenerologie z. s. v roce 2017 pokračovala ve svých tradičních edukačních aktivitách. Uspořádala 23. národní dermatologický kongres, 2. národní venerologický kongres, dva kurzy dermatohistopatologie v Plzni, 3. letní školu pro rezidynty. Navíc jsme uspořádali konferenci Interdisciplinární dermatologie, konferenci k 80. výročí Kožní kliniky v Nemocnici Na Bulovce společně s 20. setkáním primářů dermatovenerologických oddělení (Tab. 1).

Dále jsme se organizačně podíleli na setkání odborníků specializovaných na problematiku pacientů po transplantaci solidních orgánů **SCOPE** v Praze 23.–25. března. U příležitosti této evropské akce obdržely čtyři kolegyne stipendium k účasti ve výši 400 eur. Byly to MUDr. Petra Fialová z Brna, MUDr. Renata Kopová z Olomouce, MUDr. Karolína Koblová z Prahy a MUDr. Libuše Szamová z Českých Budějovic. Věřím, že nové informace pomohou ještě více rozvíjet péči o nemocné po transplantacích u nás.

Mezi další tradiční akce pořádané Českou akademií dermatovenerologie patří Evropský den melanomu v ČR, vloni již 17. ročník. V roce 2017 se do vyšetřování

**Tab. 1** Přehled akcí ČADV v roce 2017

Odborná akce	Místo	Datum	Počet účastníků
Jarní kurz dermatohistopatologie	Plzeň	17.–18. 3. 2017	48
Interdisciplinární dermatologie	Praha	19. 5. 2017	92
Letní škola systémová terapie	Nové Zámky	16.–17. 6. 2017	33
80. výročí kožní kliniky NNB	Praha	22. 9. 2017	65
20. setkání primářů	Praha	22. 9. 2017	38
2. národní venerologický kongres	Praha	23. 9. 2017	125
Podzimní kurz dermatohistopatologie	Plzeň	13.–14. 10. 2017	55
23. národní dermatologický kongres	Brno	24.–25. 11. 2017	314

pacientů v ambulancích zapojilo 87 lékařů, kteří během jednoho dne vyšetřili celkem 1332 osob a diagnostikovali ve 23 případech podezření na zhoubný kožní nádor. Mnohokrát děkujeme všem, kteří opakovaně podporují tuto osvětovou akci a vyšetřují nemocné bez nároku na odměnu od zdravotní pojišťovny. Čím více pacientů se daří vyšetřit, tím větší dík patří právě vám, kolegům dermatologům.

Pomyslnou vlajkovou lodí Akademie je časopis Česká dermatovenerologie, pravidelně vydávaný již sedmým rokem čtyřikrát ročně. Našel si definitivně podle vašich ohlasů přední místo mezi odbornými dermatologickými periodiky, což mne osobně velmi těší. Také jsme nadále pokračovali v podpoře, finanční i odborné, Společnosti psoriatiků a atopických ekzematiků z. s. (SPA), a to při vydávání Zpravodaje SPAE a v umístění sídla SPAE v sekretariátu Dermatovenerologické kliniky NNB. Dále jsme provozovali internetovou poradnu [www.bezlupenky.cz](http://www.bezlupenky.cz). Kromě SPAE jsme vloni podpořili finančně i novou pacientskou organizaci, a to Spolek dermatologických pacientů z. s. (DEPA).

Česká akademie dermatovenerologie je dále členem International League of Dermatological Societies (ILDS), podporujeme nejen toto kolektivní členství, ale i individuální členství v mezinárodních dermatologických společnostech. Vloni jsme uhradili členské poplatky celkem 46 lékařům, a to v Evropské akademii dermatovenerologie (EADV). Další podporou mladých dermatologů byl grant pro publikaci v impaktovaném časopise MUDr. Filipa Roba, Ph.D.



Letní škola systémové terapie Nová Zámky

Tab. 2 Přehled příjmů a nákladů ČADV

<b>Česká akademie dermatovenerologie z.s.</b>	
<b>Příjmy</b>	<b>Kč</b>
Členské poplatky	174 000,-
Registrační poplatky (bez 23. NDK)	213 520,-
Sponzorská podpora akcí (bez 23. NDK)	391 500,-
Celkem	736 873,-
<b>Náklady</b>	
Úhrada členských poplatků EADV, ESDR aj.	155 494,-
ILDS kolektivní členství	16 043,-
Granty SCOPE (dr. Fialová, Kopová, Koblová, Sazmová)	41 881,-
Grant dr. Rob	26 062,-
DEPA	10 000,-
Sekretariát	34 000,-
Daně a poplatky	12 256,-
Podatelna	2 353,-
GReception	57 838,-
Konference	18 750,-
Účetnictví	6 000,-
Kancelářské potřeby	2 033,-
Celkem:	377 760,-
<b>Bilance:</b>	<b>+ 359 113,-</b>
<b>Česká akademie dermatovenerologie ops.</b>	
<b>Příjmy</b>	
L'Oreál	290 400,-
Trýbův den	20 000,-
23. národní dermatologický kongres	686 428,-
Celkem	996 828,-
<b>Náklady</b>	
Odborné akce	214 873,-
Evropský den melanomu	47 508,-
Zpravodaj SPAE	141 457,-
Internetové stránky	14 520,-
VMEST	49 889,-
Daně	47 588,-
Bankovní poplatky	10 764,-
Účetnictví	8 000,-
Kancelářské potřeby	13 420,-
Sekretariát	78 764,-
Celkem:	626 783,-
<b>Bilance:</b>	<b>+ 370 045,-</b>



Kurz histopatologie

V roce 2017 nedošlo k žádné změně ve složení výboru ani revizní komise, výbor se sešel u příležitosti konferencí a v průběhu roku řešil chod ČADV korespondenčně. V roce 2017 jsme u příležitosti 23. národního kongresu udělili čestné členství ČADV paní docentce MUDr. Kláře Martináskové, Ph.D., z Prešova. Druhým navrženým byl pan primář MUDr. Jaroslav Strejček, CSc., kterému bude toto čestné členství uděleno letos. Počet členů akademie v roce 2017 překročil 700, koncem roku jsme měli 722 členů. Proměnou prošla i agenda členů Akademie, neboť jsme zakoupili registrační systém (GReception), usnadňující komunikaci se členy. Sekretariát ČADV také vede nová asistentka, paní Simona Dandová. Chtěla bych jí moc poděkovat za její práci.

**Ekonomika ČADV.** Na účtu ČADV z.s. bylo k 31. 12. 2017 celkem 935 199 Kč, na účtu České akademie dermatovenerologie ops. 245 660 Kč. Přehled příjmů a nákladů obou právních subjektů ukazuje Tab. 2

Velmi dobrý ekonomický výsledek je povzbudivý, navíc neobsahuje výnos z vydávání odborného časopisu. Výbor souhlasí s úhradou tisku učebnice dermatovenerologie, která je nyní hlavním projektem v oblasti vzdělávání naší Akademie v roce 2018.

Dovolte mně osobně poděkovat členům výboru a revizní komise, těm, kteří rozhodují o směřování našich aktivit. Věřte, že při plnění denních povinností to není málo.



Kurz dermatohistopatologie

Děkuji sponzorům, kteří podporují jak Akademii, tak odborné akce a vydávání našeho časopisu. Jmenovitě děkuji firmě Janssen Cilag za trvalé partnerství, firmě L'Oreál za trvalou podporu Evropského dne melanomu a firmám AbbVie, Biogen, Celgene, Eli Lilly, LeoPharma, L'Oreál a Novartis za trvalou podporu vydávání našeho časopisu.

Hlavně ale děkuji vám všem, členům České akademie dermatovenerologie, kteří nám dáváte podněty k další práci, náměty k pořádání vzdělávacích akcí i kritické připomínky. Děkuji vám, že zůstáváte věrni naší odborné společnosti, která má mj. letos za cíl pomocí nové databáze členů skutečně podporovat jen



MUDr. Michaela Nováková u posteru na 23. NDK

ty, kteří hradí členské poplatky. A to i za cenu, že počet členů Akademie poklesne. A zejména děkuji, že se našich akcí účastníte. Již nyní se těším na setkání se všemi i v roce 2018.

Jana Hercogová



# Ceny a granty České akademie dermatovenerologie 2018

## VYHLÁŠENÍ CEN A GRANTŮ V ROCE 2018:

### CENA PROF. JANOVSKÉHO

- Za počin v oblasti dermatovenerologie
- Určena pro dermatovenerology působící v ČR
- Není omezena časem, věkem
- 30 000 Kč

### MEZINÁRODNÍ CENA PROF. JANOVSKÉHO

- Za pomoc rozvoji české dermatovenerologie
- Určena pro zahraniční dermatovenerology
- Není omezena časem, věkem

### CENA PROF. ŠAMBERGERA

- Za nejlepší publikaci mladých dermatologů
- Pro dermatovenerology působící v ČR do 35 let
- 20 000 Kč

### CENA PROF. TRÝBA

- Za výzkum v dermatovenerologii
- Pro dermatovenerology působící v ČR do 35 let
- 20 000 Kč

### GRANTY POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ „IUVENTUS DERMATOLOGICA“

- K úhradě registračních poplatků v rámci postgraduálního vzdělávání
- Určena pro dermatovenerology působící v ČR před atestací z dermatovenerologie

### VZDĚLÁVACÍ GRANTY – EADV

- K úhradě členských poplatků 2018 v EADV
- 50 eur pro dermatovenerology do 35 let, 150 eur pro dermatovenerology nad 35 let
- Určena pro dermatovenerology působící v ČR, kteří si uhradí členský poplatek EADV 50/150 eur a členský poplatek ve výši 1 000 Kč ČADV **do 31. 1. 2018**

### VZDĚLÁVACÍ GRANTY – ESPD

- K úhradě členských poplatků 2018 v ESPD
- Určena pro mladé dermatovenerology se zájmem o dětskou dermatologii
- 50 eur pro dermatovenerology do 35 let
- Určena pro dermatovenerology působící v ČR, kteří si uhradí členský poplatek ESPD do 31. 1. 2018
- **Pouze pro prvních 10 přihlášených!**

### NOVÝ VZDĚLÁVACÍ GRANT PRO MLADÉ DERMATOVENEROLOGY DO 35 LET

- 1000 eur pro aktivní účast na kongresu World-European Congress 2018 on Sexually Transmitted Diseases, Dublin (Irsko), 27.-30.6.2018.
- Přihlášky s informací o přijetí abstraktu/přednášky do 31. března 2018 do sekretariátu ČADV: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz)

Ceny budou uděleny u příležitosti 24. národního dermatologického kongresu 18.-19. 5. 2018 v Praze.

## VAŠE NOMINACE, PŘIHLÁŠKY, INFORMACE:

Sekretariát České akademie dermatovenerologie z.s.  
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8  
paní Simona Dandová, tel. 26608 2359, mail: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz)

Za vaše návrhy předem děkujeme,

**Jana Hercogová**, předsedkyně ČADV



# Vzdělávací akce pro dermatovenerology 2018

**16. – 17. 3. 2018**

## **JARNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE**

Místo konání: **Pizeň**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB**

Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

**3. – 6. 5. 2017**

## **EADV SPRING SYMPOSIUM**

Místo konání: **Budva (Černá Hora)**

Pořadatel: **European Academy of Dermatology and Venereology**

Kontakt: [www.eadv.org](http://www.eadv.org)

**14. 5. 2018**

## **EVROPSKÝ DEN MELANOMU**

Místo konání: **Ambulance dermatovenerologů v ČR**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB**

Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

**18. – 19. 5. 2018 (ZMĚNA TERMÍNU!)**

## **24. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES**

Místo konání: **Praha**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB**

Info: [www.dermasympozium.cz](http://www.dermasympozium.cz)

Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

**7. – 9. 6. 2018**

## **ESPD CONGRESS**

Místo konání: **Londýn**

Pořadatel: **European Society of Pediatric Dermatology**

Kontakt: [info@espd.info](mailto:info@espd.info)

**27. – 30. 6. 2018**

## **WORLD AND EUROPEAN IUSTI CONGRESS**

Místo konání: **Dublin**

Pořadatel: **International Union of Sexually Transmitted Infections**

Kontakt: [www.iusti.org](http://www.iusti.org)

**5. – 6. 10. 2018 (ZMĚNA TERMÍNU!)**

## **3. NÁRODNÍ VENEROLOGICKÝ KONGRES**

Místo konání: **Hradec Králové**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK Hradec Králové**

Info: [www.dermasympozium.cz](http://www.dermasympozium.cz)

Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

**12. – 13. 10. 2018**

## **PODZIMNÍ ŠKOLA DERMATOHISTOPATOLOGIE**

Místo konání: **Pizeň**

Pořadatel: **Česká akademie dermatovenerologie, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB**

Kontakt: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz), [www.dermanet.eu](http://www.dermanet.eu)

---

## **DO DIÁŘE: 2019–2020**

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

**22. – 23. 5. 2020: 26. NÁRODNÍ DERMATOLOGICKÝ KONGRES**

## **INFORMACE, REGISTRACE:**

Kontakt: paní Simona Dandová, tel. 26608 2359, mail: [dermatology@bulovka.cz](mailto:dermatology@bulovka.cz)

Portál moderní dermatologie pro odbornou veřejnost: **[WWW.DERMANET.EU](http://WWW.DERMANET.EU)**

# Otázky k tématu Bakteriální infekce kůže

Test hodnocen 2 kredity systému celoživotního vzdělávání České lékařské komory.

1. **Mezi povrchové kožní bakteriální infekce nepatří:**
  - a) erythrasma,
  - b) ecthyma,
  - c) erysipel,
  - d) bulózní impetigo.
2. **Staphylococcus aureus produkuje exfoliativní toxin:**
  - a) způsobuje stafylokokový syndrom opařené kůže,
  - b) štěpí desmoglein 1,
  - c) je vždy rezistentní na methicilin,
  - d) způsobuje bulózní impetigo.
3. **Do skupiny grampozitivních infekcí s produkcí toxinů patří:**
  - a) syndrom toxického šoku,
  - b) kožní antrax,
  - c) tularémie,
  - d) bartonelóza.
4. **Mezi rizikové faktory pro vznik erysipelu patří:**
  - a) preexistující lymfedém,
  - b) kouření,
  - c) hypertenze,
  - d) obezita.
5. **První volbou profylaxe recidivujícího erysipelu jsou:**
  - a) tetracykliny,
  - b) chinolony,
  - c) sulfonamidy,
  - d) penicilinová antibiotika.
6. **Meningokokové infekce jsou v České republice nejčastěji způsobeny:**
  - a) kmenem A,
  - b) kmenem B,
  - c) kmenem C,
  - d) kmenem W-135.
7. **Mezi infekce způsobené pseudomonádami nepatří:**
  - a) bacilární angiomatóza,
  - b) syndrom zeleného nehtu,
  - c) pseudomonádová folikulitida,
  - d) otitis maligna externa.
8. **Infekční endokartitida:**
  - a) se nevyskytuje u dětí,
  - b) typickým kožním projevem jsou petechie,
  - c) způsobuje subungvální třískovité hemoragie,
  - d) ke stanovení diagnózy je nutné echokardiografické vyšetření.
9. **Diseminovaná intravaskulární koagulopatie:**
  - a) nemá kožní projevy,
  - b) má pouze slizniční projevy,
  - c) se může vyvinout u septických stavů,
  - d) histologicky lze prokázat četné fibrinové tromby v arteriolách.
10. **Pro nemoc z kočičího škrábnutí nepatří:**
  - a) je způsobená *Bartonella henselae*,
  - b) vektorem onemocnění jsou pouze kočky,
  - c) je granulomatózním zánětem,
  - d) je častá u dětí.
11. **Bacilární angiomatóza:**
  - a) může být klinicky zaměněna s Kaposiho sarkomem,
  - b) lékem první volby jsou celkové kortikoidy,
  - c) je onemocnění typické pro těžce imunosuprimované osoby,
  - d) patří mezi onemocnění způsobené bartonelami.
12. **Mezi antropozoonózy patří:**
  - a) tularémie,
  - b) vozňivka (malleus),
  - c) kožní antrax,
  - d) erysipel.
13. **K přenosu tuberkulózy může dojít:**
  - a) ingescí,
  - b) přímou inokulací,
  - c) inhalací aerosolu,
  - d) všemi výše uvedenými způsoby.
14. **Mezi kožní formy tuberkulózy nepatří:**
  - a) lupus vulgaris,
  - b) lupus tumidus,
  - c) scrofuloderma,
  - d) tuberkulózní gumma.
15. **V diagnostice tuberkulózy lze využít:**
  - a) přímý průkaz *Mycobacterium tuberculosis* kultivací,
  - b) histopatologické vyšetření,
  - c) Quantiferon TB Gold test,
  - d) antistreptolysin O.
16. **Mezi původce atypických mykobakterií nepatří:**
  - a) *Mycobacterium oceanum*,
  - b) *Mycobacterium marinum*,
  - c) *Mycobacterium kansasii*,
  - d) *Mycobacterium ulcerans*.
17. **Léčba aktinomýkózy spočívá:**
  - a) pouze v krátkodobé aplikaci vysoké dávky antibiotik,
  - b) v dlouhodobé aplikaci antibiotik,
  - c) drenáži abscesových ložisek,
  - d) systémové imunosupresivní léčbě.
18. **Aktinomýkotický mycetom lze diagnostikovat pomocí:**
  - a) sérologie,
  - b) louhového preparátu,
  - c) typického zbarvení filament,
  - d) Quantiferon TB Gold testu.
19. **Pro lepru nepatří:**
  - a) častěji postihuje černošskou populaci,
  - b) vhodná teplota pro množení *Mycobacterium leprae* je kolem 37 °C,
  - c) do obrazu lepromatózní lepry patří lví obličej (facies leontina),
  - d) je neléčitelné onemocnění.
20. **Lepromové reakce:**
  - a) jsou reakcí imunitního systému na přítomnost *Mycobacterium leprae* v organismu,
  - b) se léčí kombinací rifampicinu a minocyklinu,
  - c) se mohou manifestovat jako nepravidelné ulcerace na dolních končetinách,
  - d) jsou 1., 2. a 3. typu.



**Řešení testu z čísla 4/2017:**

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

**Vítězové testu z 4/2017:**

**MUDr. Dana Šmejkalová**  
**MUDr. Tamara Krajnáková**  
**MUDr. Jana Požárková**

**Vážení kolegové,**

**své odpovědi zasílejte nejpozději do 10. 4. 2018 na adresu dermatology@bulovka.cz. Tři nejrychlejší řešitelé obdrží registraci na 24. národní dermatologický kongres v Praze 18.-19. 5. 2018.**

## Odpovědní lístek testu znalostí Česká dermatovenerologie 1/2018

Vážení čtenáři,

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

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

Titul, křestní jméno, příjmení: .....

Ulice, ČP: .....

Město: .....

PSČ: .....

Pracoviště: .....

Obor: .....

Telefon, e-mail: .....

*Vyplněný odpovědní lístek oskenujte a zašlete elektronicky na adresu:*

dermatology@bulovka.cz

**Všechny tyto položky jsou povinné.**

# Enstilar®

kalcipotriol / betamethason-dipropionát  
KOŽNÍ PĚNA

Inovativní  
kožní pěna

## Efektivní terapie psoriázy

Vysoká účinnost<sup>1,2</sup> • Rychlý nástup účinku<sup>3</sup>  
• Pohodlná aplikace



### Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Název přípravku:** Enstilar 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g. **Složení:** Jeden gram kožní pěny obsahuje kalcipotriolum 50 mikrogramů (jako kalcipotriolum monohydricum) a betamethasonum 0,5 mg (jako betamethasoni dipropionas). **Léková forma:** kožní pěna. **Indikace:** Topická léčba psoriasis vulgaris u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Jednou denně na postižená místa. Doporučená délka léčby jsou 4 týdny. Maximální denní dávka nemá překročit 15 g, tj. jedna 60g nádobka má vystačit na nejméně 4 dny. 15 g odpovídá množství, které je z nádobky aplikováno, pokud je aplikátor zcela stlačen po dobu zhruba jedné minuty. Dvousekundová aplikace odpovídá přibližně množství 0,5 g. 0,5 g pěny má pokrýt plochu kůže odpovídající přibližně velikosti dlaně dospělého člověka. Pokud jsou používány další topické přípravky s obsahem kalcipotriolu, celková denní dávka kalcipotriolu nemá překročit 15 g. Celková ošetřená plocha těla nemá překročit 30 %. **Porucha funkce ledvin a jater:** Bezpečnost a účinnost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo těžkými poruchami funkce jater nebyla hodnocena. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Před použitím je třeba nádobku protřepat po dobu několika sekund. Aplikuje se ze vzdálenosti nejméně 3 cm od kůže držení nádobky v jakémkoliv směru kromě horizontálního. Koupání ani sprchování bezprostředně po aplikaci se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Erytrodermická a pustulózní psoriáza. Vzhledem k obsahu kalcipotriolu je Enstilar kontraindikován u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku. Vzhledem k obsahu kortikosteroidů je Enstilar kontraindikován při následujících stavech: virové (např. herpetické infekce nebo varicella) kožní léze, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy tuberkulózy, periorální dermatitida, atrofická kůže, atrofické striae, fragilita kožních žil, ichthyóza, acné vulgaris, acné rosacea, rosacea, vředy a rány. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Kvůli systémové absorpci se mohou objevit i během topické léčby kortikosteroidy nežádoucí účinky, které byly pozorovány u systémové léčby kortikosteroidy, jako je suprese kůry nadledvin nebo porucha kompenzace diabetu mellitu. Je nutné se vyhnout aplikaci pod okluzivní obvaz, na velké plochy poškozené kůže, na sliznice nebo do kožních záhybů. Nepoužívat na obličej a genitálu. Po každé aplikaci umýt ruce. Při léčbě psoriázy topickými kortikosteroidy existuje po přerušení léčby riziko generalizované pustulózní psoriázy nebo rebound fenoménu. Doporučuje se vyhnout nadměrné expozici přirozenému nebo umělému slunečnímu záření. Pomocnou látku butylhydroxytoluen může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu), nebo podráždění očí a sliznic. **Interakce:** Žádné studie interakcí nebyly provedeny. **Těhotenství a kojení:** U těhotných žen není dostatek údajů. Enstilar se může používat během těhotenství pouze, pokud očekávaný přínos vyváží případné riziko. Při předepisování přípravku Enstilar kojícím ženám je zapotřebí opatrnosti. Pacientka má být upozorněna, že během kojení nemá aplikovat Enstilar na pokožku prsou. **Nežádoucí účinky:** Méně časté: folikulitida, hyperkalcemie, kožní hyperpigmentace, rebound fenomén, svědění v místě aplikace, podráždění v místě aplikace. **Vzácné:** hypersenzitivita. Nežádoucí účinky související s farmakologickou třídou kalcipotriolu a betamethasonu: reakce v místě aplikace, pruritus, podráždění kůže, pocit pálení a píchání, suchá kůže, erytém, vyrážka, dermatitida, zhoršení psoriázy, fotosenzitivita, atrofie kůže, teleangiectazie, striae, folikulitida, hypertrichóza, periorální dermatitida, alergické kontaktní dermatitidy, depigmentace a koloidních milia, hypersenzitivní reakce včetně velmi vzácných případů angioedému a facálního edému, velmi vzácné systémové účinky způsobující hyperkalcemii nebo hyperkalcemii, generalizovaná pustulózní psoriáza. Systémové reakce po topickém použití kortikosteroidů jsou u dospělých vzácné, avšak mohou být závažné (adrenokortikální suprese, katarakta, infekce, poruchy kompenzace diabetu mellitu a zvýšení nitroočního tlaku). **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Extrémně horký aerosol. Tlaková nádobka: může se roztrhnout, pokud je vystavena horku. Chraňte před slunečním zářením. Nevystavujte teplotám nad 50 °C. Nepropichujte nebo nepalte ani po vyprázdnění. Nestříkejte do otevřeného ohně nebo jiného zdroje vznícení. Neuchovávejte v blízkosti vzniku jisker, otevřeného ohně nebo jiného zdroje vznícení. V blízkosti nádobky nekuřte. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** 46/254/16-C. **Způsob výdeje a hrazení:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 8. 6. 2016. **Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte úplnou verzi souhrnu údajů o přípravku.**

### Reference:

1. Koo J et al. J Dermatolog Treat. 2016 Mar; 27(2): 120-127 | 2. Lebwohl MG et al. J Clin Aesthet Dermatol; in press. | 3. Leonardi C et al. J Drugs Dermatol 2015; 14: 1468-1477

Reklama na léčivý přípravek.

LEO®

LEO Pharma s.r.o., Hanusova 18/1411, 140 00 Praha 4

# Cosentyx® secukinumab

## Indikován k léčbě:

- ložisková psoriáza<sup>1</sup>
- psoriatická artritida<sup>1</sup>
- účinný u nehtové psoriázy<sup>1</sup>
- účinný u palmoplantární ložiskové psoriázy<sup>1</sup>

## Podmínky úhrady:<sup>2</sup>

Léčba středně těžké až těžké psoriázy s PASI více než 10 u dospělých:

- kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, methotrexát, cyklosporin nebo fototerapii (PUVA či NBUVB) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace, nebo
- mají současně aktivní psoriatickou arthropatii, kde nelze použít methotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace.

Léčba středně těžké až těžké psoriázy s PASI více než 10 u dospělých pacientů, u kterých je zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

- nedošlo k dosažení hodnoty PASI 50 po 3 resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) předchozí biologické léčby;
- došlo k poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50 – 75, je-li současně hodnota DLQI větší nebo rovna 5;
- je kontraindikována jiná biologická léčba, nebo je předchozí biologická léčba ukončena z důvodu nežádoucích účinků.



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

**Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru** • **Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje secukinumabum 150 mg v 1 ml. **Indikace:** Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Přípravek Cosentyx samotný nebo v kombinaci s metotrexátem je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila adekvátní odpověď na předchozí léčbu chorobou modifikujícími antirevmatiky. Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu. **Dávkování:** *Ložisková psoriáza:* Doporučená dávka je 300 mg secukinumabu ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. *Psoriatická artritida:* U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti-TNF $\alpha$  (R), je doporučená dávka 300 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. U ostatních pacientů je doporučená dávka 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. **Kontraindikace:** Těžké reakce z přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění/varování:** Opatrnosti je zapotřebí, pokud se uvažuje o použití přípravku Cosentyx u pacientů s chronickou infekcí nebo opakovanou infekcí v anamnéze. Pacienti je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující přítomnost infekce. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné pacienta pečlivě sledovat a nepodávat přípravek Cosentyx, dokud infekce neodezní. Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku Cosentyx pacientům s Crohnovou chorobou, protože v klinických hodnoceních byly pozorovány exacerbace Crohnovy choroby, v některých případech závažné, v obou skupinách s přípravkem Cosentyx a skupině s placebem. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiné závažné alergické reakce, musí se podávání přípravku Cosentyx okamžitě přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Živé vakcíny nesmí být podávány současně s přípravkem Cosentyx. Ve studiích s lupénkou nebyly vyhodnocovány bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo fototerapií. **Interakce:** \*Ve studii u subjektů s ložiskovou psoriázou nebyly pozorovány interakce mezi secukinumabem a midazolamem (substrát CYP3A4). \* Při současném podávání přípravku Cosentyx s metotrexátem (MTX) a/nebo s kortikosteroidy nebyly v artritických studiích (včetně pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou) pozorovány žádné interakce. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 20 týdnů od ukončení léčby používat účinnou metodu kontracepce. Podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se secukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům secukinumabu na kojene dítě je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Cosentyx. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích. Časté: Drážlivý herpes, rinorea, diareja. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. \*V případě nutnosti může být Cosentyx jednorázově uchován nechlazený po dobu maximálně 4 dní při pokojové teplotě nepřesahující 30 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednorázová předplněná injekční stříkačka vložená do pera SensorReady, balení obsahuje 2 předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/14/980/005. **Datum registrace:** 15.1.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 15.8.2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. \*Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. \* \*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.*

REFERENCE: 1. SmPC Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru, datum poslední revize 15.8.2017. 2. Hodnotička zpráva SÚKL sp. zn.: SÚKL.S30346/2016.

Novartis s. r. o., Na Pankráči 1724/129  
140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

 **NOVARTIS**