

Dermatologie pro praxi

2023

4

www.solen.cz | www.dermatologiepropraxi.cz | ISSN 1802-2960 | Ročník 17 | 2023

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Bakteriální infekce kůže I. – infekce vyvolané grampozitivními bakteriemi

Novinky v terapii atopické dermatitidy

Lokální léčba bazocelulárního karcinómu – současný stav a nové perspektivy

Hidradenitis suppurativa v adolescentním věku

SDĚLENÍ Z PRAXE

Vrozená kožní melanocytóza u vietnamského novorozence s lymfangiome

Hidradenokarcinóm vyrastající v podpazuší – opis zriedkavého případu

4% 5-fluoruracil v léčbě aktinické keratózy vertexu

Steatocystoma multiplex úspěšně léčené perorálním izotretinoinem – kazuistika

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Bimekizumab v léčbě psoriázy a psoriatické artritidy





16.

konference Dermatologie pro praxi

**18. 4. 2024
OLOMOUC**



MÍSTO KONÁNÍ
CENTRAL PARK FLORA (hotel Flora)
Krapkova 439/34, 779 00 Olomouc



MÍSTO KONÁNÍ

- CENTRAL PARK FLORA (hotel Flora)
Krapkova 439/34, 779 00 Olomouc,
GPS: 49.5911222N, 17.2434653E

AKREDITACE

- Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře

ODBOBNÝ GARANT KONFERENCE

- MUDr. Martin Tichý, Ph.D., Klinika chorob kožních a pohlavních FN Olomouc

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 29. 2. 2024: **700 Kč**
- při registraci od 1. 3. 2024: **900 Kč**
- při registraci na místě: **1 100 Kč**
- **25% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Klinikou chorob kožních a pohlavních FN Olomouc
- Markéta Slezáková,
slezakova@solen.cz, +420 721 135 146

Zveme vás na 16. ročník oblíbené konference Dermatologie pro praxi v Olomouci, která se koná ve čtvrtek 18. 4. 2024. Tato prakticky zaměřená jednodenní akce, je určena především pro ambulantní dermatology a každoročně je velmi dobře hodnocená. Program bude opět rozdělen do několika tematických bloků, jejichž garanty budou přední odborníci na danou problematiku. Přijďte obohatit své znalosti, užít si milou a uvolněnou atmosféru jarní Olomouce a strávit příjemný čas s kolegy, třeba nad šálkem dobré kávy.

Těšíme se na setkání.

PLÁNOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

- **Problematika vaskulitid**
- **Varia I + II – terapeutické aktuality**
- **Kazuistiky mladých dermatologů**
- **Dětská dermatologie**
- **Estetická dermatologie**

Registrace a další informace
na www.kongresdermatologie.cz



Milé kolegyně, milí kolegové,

když píše tento text, je za okny zamračené počasí. Zpoza mlhavého závoje prosvítá žluté a červené listí a občas také holé větve stromů, které už usnuly svým zimním spánkem. Dny se zkracují, noci prodlužují. Brzy bude advent a potom svátky. Mám to období ráda. Tolik láká k přemýšlení, k pohledům do minulosti i do budoucnosti, tu jasným, jako jsou barvy listí, tu smutným, jako jsou holé větve stromů.

Jaká byla naše společná bezprostřední minulost? Co nám přinesla? Po období pandemie přišla válka v naší blízkosti. A když jsme si na tuto skutečnost zvykli, přišel další konflikt. Jistě, dále od našich hranic, ale takový, který se nás přece jen dotýká, protože má souvislost s evropskou historií. A současně s tím všudypřítomné „kulturní války“, rozpor mezi generacemi, rozpor ohledně klimatických změn a další a další a další rozpory.

Nechci o nich psát, to nechám povolanějším. Chci psát o tom, co vnímám kolem těchto událostí. To, čemu tyto události poskytly živnou půdu. Rozdělení. Vidíme to kolem sebe, píše se o tom, mnozí z nás to vnímají i ve svých

rodinách. Fragmentace naší společnosti do spousty „kmenů“, které spolu vedou studenou válku, uzavírají dočasné aliance, aby se pak opět postavily proti sobě. Kde to začalo? Kde je počátek? Někdo to klade za vinu internetu, informační dálnici, bez které si mnozí z nás už neumí představit život, řetězovým e-mailům, sociálními sítím, nebo dokonce zlovolnému působení cizí moci. Je to opravdu tak, že to, co nám mělo dát informace a pomoci komunikovat, nám schopnost komunikace vzalo a vedlo nás k tomu uzavřít se ve svých bublinách? V příslovečných komnatách ozvěn, kde se lidé s podobným viděním světa pouze utvrzují ve svých názorech? Skutečně je to tak jednoduché?

Ale není to pouze o tom. To, co bylo před pár lety nepředstavitelné, se stává skutečností. Kolektivní iracionalita je na vzestupu – od těch nejabsurdnějších, že Země je plochá, přes víru ve spiknutí elit až po přesvědčení o škodlivosti ověřených lékařských postupů. A co je nejhorší, lidé zhrubli a stali se zpupnými. Otevřeně, někdy až agresivně brání svá přesvědčení, která mohou být postavená na mylných premisách a podpořená mylnými argumenty.

Přemýšlím. Opravdu to nemůže být jinak? Opravdu na sebe musíme navzájem dštít zášť? Nadýmat se „spravedlivým“ hněvem v obhajobách svých „pravd“? Nebo spíš názorů? Opravdu nemůžeme nalézt společnou řeč? Byť jen něco jednoduchého. Ten nejmenší společný jmenovatel. První krok. Semínko, ze kterého může vyklíčit opět vzájemná důvěra.

Nemůžeme jednou, alespoň na chvíli říci: Můžeme souhlasit, že s něčím nesouhlasíme. To ale neznamená, že se k sobě nemůžeme chovat laskavě a s respektem. Ano, můžeme a musíme si stanovit hranice. Ale to znamená respektovat i hranice a omezení těch druhých.

Vždyť to vidíme kolem nás. Vidíme, jak je život křehký. Nemusí to být zrovna pandemie nebo válka. Přesto nikdo z nás neví, zda tady my nebo naši blízcí příští podzim a advent budou s námi.

Je to na každém z nás. A tak to zkusím sama u sebe. Tento podzim. Tento advent. Tyto Vánoce.

Přeji všem krásné svátky.

MUDr. Eliška Bartečková, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

DERMATOLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 17, 2023, ČÍSLO 4 TIRÁŽ

Redakční rada: doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc., doc. MUDr. Dagmar Ditrichová, CSc., MUDr. Olga Filipovská, MUDr. Helena Korandová, CSc., MUDr. Alena Machovcová, MBA, MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D., prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc., doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., MUDr. Lucie Růžičková Jarešová, MUDr. Jaroslav Strejček, CSc., MUDr. Jan Šternberský, CSc., MUDr. Martin Tichý, Ph.D., MUDr. Yveta Vantuchová, Ph.D., MUDr. Petr Zajíc, MBA

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

JUDr. Klára Černošková, cernoskova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:

Ing. Martina Osecká, osecka@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6,
tel.: 233 340 201, mob.: 724 984 450

Citační zkratka: Dermatol. praxi.

Registrace MK ČR pod číslem 17203
ISSN 1802-2960 (print)
ISSN 1803-5337 (on-line)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Československa a v databázi EBSCO.

Články prochází dvojitou recenzí.
Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.
Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.
Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otisknutí rukopisu není právní nárok.

Předplatné čtyř čísel časopisu včetně supplement na rok 2024

ČR: tištěná 1 100 Kč, elektronická 660 Kč.

Objednávky na www.solen.cz →
predplatne@solen.cz
nebo 585 204 335.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SLOVO ÚVODEM

- 175 MUDr. Eliška Bartečková, Ph.D.
Slovo úvodem

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 177 doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.
Bakteriální infekce kůže I. – infekce vyvolané grampozitivními bakteriemi
- 187 doc. MUDr. Filip Rob, Ph.D.
Novinky v terapii atopické dermatitidy
- 193 MUDr. Paula Ďuríková
Lokální léčba bazocelulárního karcinómu – současný stav a nové perspektivy
- 198 MUDr. Michaela Chmelíková, prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.
Hidradenitis suppurativa v adolescentním věku

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 202 prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., MUDr. Veronika Moškořová, MUDr. Markéta Kalivodová
Vrozená kožní melanocytóza u vietnamského novorozence s lymfangiomem
- 205 MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH, MUDr. Zuzana Murárová, PhD.
Hidradenokarcinóm vyrastající v podpazuší – opis zriedkavého případu
- 209 MUDr. Andrea Kohutová
4% 5-fluoruracil v léčbě aktinické keratózy vertexu
- 212 MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.
Steatocystoma multiplex úspěšně léčené perorálním izotretinoinem – kazuistika

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

- 220 MUDr. Jan Šternberský, Ph.D., MUDr. Martin Tichý, Ph.D.
Bimekizumab v léčbě psoriázy a psoriatické artritidy

INFORMACE

- 225 MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.
17. konference Akné a obličejové dermatózy

Bakteriální infekce kůže I. – infekce vyvolané grampozitivními bakteriemi

doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Anatomický ústav 1. LF UK, Praha

Bakteriální infekce kůže jsou jednou z nejčastějších infekčních problematik, se kterou se setkáváme v běžné dermatologické praxi. Bakteriální infekce kůže dělíme dle postižené anatomické lokality či dle vyvolávajících patogenů. Nejčastěji se setkáváme s infekcemi vyvolanými streptokoky, stafylokoky a korynebakteriemi. V této první části jsou diskutovány běžné i vzácnější projevy grampozitivních bakterií, včetně onemocnění vznikajících v důsledku produkce bakteriálních toxinů. Je kladen důraz na klinický obraz, diagnostiku a antibiotickou léčbu.

Klíčová slova: pyodermie, grampozitivní bakterie, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, korynebakterie.

Bacterial skin infections I. – infections caused by gram-positive bacteria

Cutaneous bacterial infections are one of the most common infectious in routine dermatological practice. Bacterial infections of the skin are divided according to the affected anatomical location or according to the causative pathogens. We most often encounter infections caused by streptococci, staphylococci and corynebacteria. In this first part, common and rarer manifestations of gram-positive bacteria are discussed, including diseases resulting from the production of bacterial toxins. Emphasis is placed on the clinical manifestation, diagnosis and antibiotic treatment.

Key words: pyoderma, grampositive bacteria, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, corynebacteria.

Úvod

Bakteriální infekce kůže jsou jedním z nejčastějších infekčních projevů v dermatologii, se kterými se setkáváme v každodenní praxi a je tedy nutné znát jejich klinický obraz, diferenciální diagnostiku a správnou léčbu. Včasná diagnostika těchto infekcí a adekvátní antibiotická léčba navíc může zabránit až život ohrožujícím komplikacím, nebo vzniku rozsáhlých defektů a nekrotických lézí, které protrahují následné hojení.

Dělení bakteriálních kožních infekcí může být několika způsoby, jednak dle kožní anatomické lokalizace infekce na povrchové, hluboké, nebo postihující kožní adnexa. Další dělení je podle jednotlivých vyvolavatelů, které lze

odlišit specifickým mikroskopickým (bakterioskopickým) barvením tedy na infekce vyvolané grampozitivními, gramnegativními bakteriemi či acidorezistentními bakteriemi. Kožní infekce můžeme dělit i dle jednotlivých vyvolavatelů, tedy na infekce vyvolané streptokoky, stafylokoky, či např. infekce vyvolané pseudomonádou apod (1, 2). Nejběžnější je dělení dle anatomické lokalizace infekce. Dělení jednotlivých infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi a vztah k anatomické lokalizaci infekce shrnuje tabulka 1. Infekce kůže (pyodermie) vyvolané grampozitivními bakteriemi představují vůbec nejčastější bakteriální kožní infekce. Nejčastěji se setkáváme s infekcemi vyvolanými streptokoky a stafylokoky, které navíc produkují

řadu toxinů, které mohou být odpovědné za další poškození kůže a celou škálu klinických příznaků. Do skupiny infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi řadíme i infekce vyvolané korynebakteriemi, které tvoří až polovinu běžné kožní flóry (3).

Bakteriální infekce vázané na kožní adnexa

Tyto infekce lze ještě dále dělit, a to na infekce vázané na **vlasové folikuly**, infekce vázané na **potní žlázy** a infekce vázané na oblast **nehtového aparátu**. Jedná se o běžné infekce, kde nejčastějším vyvolavatelem je streptokoková či stafylokoková infekce, infekce může být i smíšená.



doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Ondrej.Kodet@vfn.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(4):177-186

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 11. 2023

Tab. 1. Přehled dělení pyodermií dle anatomické lokalizace infekce

Anatomické postižení kůže	Typ pyodermie	Patogen
Pyodermie vázaná na adnexa	Folliculitis	<i>Streptococcus pyogenes</i> ,
	Furunkl	<i>Streptococcus agalactie</i> ,
	Karbunkl	<i>Staphylococcus aureus</i> ,
	Absces	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	Paronychia	
Pyodermie povrchové	Impetigo makulovezikulózní	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	Impetigo bulózní	<i>Staphylococcus aureus</i>
	SSSS	<i>Staphylococcus aureus</i> Toxin – ETA, EXB
	TSS	<i>Staphylococcus aureus</i> TSST-1
	Spálová horečka	<i>Streptococcus pyogenes</i> , erytrogenní toxiny
	Streptokokový TSS	<i>Streptococcus pyogenes</i> , toxin erytrogenní, streptolysin O
Pyodermie hluboké	Ekthyma	Hlavně <i>Streptococcus pyogenes</i>
	Erysipel	Hlavně <i>Streptococcus pyogenes</i>
	Celulitis	<i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Streptococcus pyogenes</i>
	Pyomyositida	<i>Streptococcus pyogenes</i> , pneumonie
	Nekrotizující fasciitida	<i>Streptococcus pyogenes</i> , anaerobní infekce

SSSS – stafylokokový syndrom opálené kůže, TSS – syndrom toxického šoku, ETA – exfoliativní toxin A, ETB – exfoliativní toxin B, TSST-1 – toxin 1 syndromu toxického šoku

Infekce vázané na adnexa – vlasové folikuly

Tyto infekce s následnými zánětlivými změnami postihující vlasový folikul nejčastěji vyvolávají streptokoky (*Streptococcus pyogenes*) nebo stafylokoky (*Staphylococcus aureus*), může se jednat i o infekce smíšené. U infekce lokalizované pouze do oblasti infundibula hovoříme o **ostiofolikulitidě**, s klinicky patrnými drobnými papulopustulami postihující nejčastěji oblast vousů, či trupu. U tohoto postižení je většinou zpravidla dostačující zevní aplikace dezinfekčních a vysychavých roztoků, případně dezinfekčních lihových roztoků s chloramfenikolem či erytromycinem. **Folikulitida** je termín popisující zánětlivé změny prostupující celý vlasový folikul. Klinicky se folikulitida projevuje jako papulopustula či pustula na zánětlivé spodině, postihující opět typicky oblast obličeje, vousů (nutné odlišit *pseudofolliculitis barbae*), trupu ale i končetin. Při mnohočetných projevech postižení označujeme jako **folliculitis simplex disseminata** (Obr. 1) (4). Při mnohočetném výskytu, výraznější zánětlivé spodině je vedle intenzivní lokální léčby (antibiotické lihové roztoky, dezinfekční roztoky) vhodné zvažovat i celkovou terapii antibiotiky se širším spektrem pokrývající jak streptokokovou tak i stafylokokovou infekci (aminopenicilin, klindamycin). Další formou infekce vázané na vlasové folikuly je **furunculus** (Obr. 2) a **carbunculus**, jedná se o infekci primárně lokalizovanou do dermis, do

oblasti vlasového bulbu. Furunkl představuje postižení jednoho folikulu (drobný absces), kdežto karbunkl jsou splyvající furunkly do většího **abscesu** (5). Klinicky se furunkl projevuje jako papula, drobný nodule v centru s nekrotickým čepem. Karbunkl je pak větší nodule, někdy také s nekrotickým čepem, či prosvitajícím purulentním obsahem. Pohmatově může být tuhý nebo měkký již na podkladě kolikvace. Okolí je erytematózní, zánětlivě prosáklé, může být přítomna i okolní celulitida (flegmóna). Pacienti mohou být subfebrilní s pocitem zimnice, třesavky a výraznou bolestivostí postižené lokality. V léčbě se uplatňuje kombinace lokální a celkové léčby, a především chirurgického přístupu. U menších projevů lze provádět jen punkci s následnou dezinfekcí a aplikací lokálních antibiotik. U větších nodulů provedeme v lokální anestezii incizi s plnou evakuací purulentního obsahu, následně výplach s peroxidem či jodovou dezinfekcí a případně zavádíme rukavicový drén. Celkově jsou indikována antibiotika se širším spektrem (aminopenicilin s inhibitorem β -laktamázy, klindamycin, okrajově i tetracyklinová antibiotika) (5–7). U furunklu v obličeji s výraznější zánětlivou reakcí v okolí jsou indikována také celková antibiotika vždy (8).

Infekce vázané na adnexa – nehtový aparát

Za akutním zánětem nehtů nejčastěji stojí bakteriální infekce, vedle stafylokoků

Obr. 1. Folliculitis simplex, četné pustuly, papulopustuly na trupu



Obr. 2. Karbunkly obličeje, patrný i centrální nekrotický čep



(*S. aureus*, *epidermidis*), streptokoků (*S. pyogenes*, *agalactiae*) mohou být tyto infekce vyvolány i enterokoky. K bakteriální infekci nehtového lůžka přispívají drobná traumata, záděry či i probíhající onychomykóza nebo i diabetes mellitus. Pokud se akutní zánět nehtu vrací velmi často nebo pokud nedochází k adekvátnímu zhojení po antibiotické léčbě ani po několika týdnech, pak mluvíme o chronickém zánětu nehtů. Chronická paronychia nejčastěji postihuje pracovníky v některých typech zaměstnání, jako je umývání, gastronomie, kadeřnictví či pečovatelské služby. Vedle chronické bakteriální infekce je nutné u těchto pacientů myslet i na kvasinkovou či smíšenou bakteriální a kvasinkovou infekci (1, 9).

V klinickém obraze dominuje erytém, edém a výrazná bolestivost nehtového aparátu, často může být i spontánní sekrece purulentního obsahu. V léčbě je vhodné provedení drobné punkce, či drobné incize s evakuací purulentního obsahu (vhodný je odběr na bakteriologické či mykologické vyšetření), následně dezinfekce a aplikací lokálních antibiotik (bacitracin, neomycin, kyselina fusidová, chloramfenikol, gentamycin, či erytromycin). Celková antibiotika je vhodné volit cíleně dle kultivace při neúspěchu lokální terapie (7).

Povrchové bakteriální infekce (povrchové pyodermie)

Klasickým příkladem povrchových bakteriálních infekcí je **impetigo**. Impetigo představuje nejčastěji stafylokokovou či streptokokovou (ale i smíšenou) infekci postihující povrchovou část (subkorneální) epidermis. V klinickém obraze můžeme rozoznat dvě formy, makulovezikulózní a bulózní. Makulovezikulózní forma impetiga (Obr. 3) je častěji spojována s převažující streptokokovou infekcí a v klinickém obraze dominují numulární makuly s typicky žlutavou (medovou) krustou či plíhě vezikuly (10). Vzhledem k subkorneální lokalizaci vezikul, které často praskají při minimální traumatizaci, nacházíme spíše mokvající či zasychající žlutavé krusty (Obr. 4). Okolí projevů je mírně erytematózní. Projevy jsou solitární, či diseminované a mohou se rychle šířit. Často postihují lokalitu obličeje, hrudník, podbříšek a ohbí. Bulózní forma impetiga může být spojen s dominantní stafylokokovou infekcí. Stafylokoky produkují exotoxiny exfoliatin A a B, které enzymaticky rozvolňují desmozomální (desmoglein 1) spojení a způsobují epidermolýzu (histologicky obdobnou jako u *pemphigus foliaceus*). Klinický nález může být i kombinovaný, vedle bul jsou patrné i projevy kryté žlutavou až hnědou krustou (11). Pacienti zpravidla nemají celkové příznaky, subjektivně dominuje bolestivost, svědění a pálení postižené lokality. Impetigo postihuje nejčastěji děti, dospívající či mladé dospělé. V léčbě vedle lokálně aplikovaných antibiotik a dezinfekčních prostředků podáváme celková antibiotika, zejména při mnohočetném postižení a postižení v obličeji, se širším antibiotickým spektrem (amino-penicilin s inhibitory β -laktamázy, klindamycin). Nezbytnou součástí terapie je edukace

Obr. 3. Impetigo, medové krusty na obličeji, zánětlivý erytém okolní kůže



pacienta o vysoké infekčnosti, režimových a hygienických opatřeních, které jsou nutné k rychlejšímu zvládnutí infekce. U mnohočetného výskytu v kolektivech podléhá impetigo povinnému hlášení.

Stafylokokový syndrom opařené kůže (Staphylococcal scalded skin syndrome – SSSS) je způsoben hematogenním šířením stejných exfoliativních toxinů, které při lokální produkci vedou k bulóznímu impetigo. SSSS je primárně onemocnění kojenců a malých dětí, kteří mají sníženou renální clearance toxinů (zejména novorozenci) a nedostatek protilátek neutralizujících toxiny. Vzácněji jsou postiženi dospělí s chronickou renální insuficiencí nebo imunopresí. Onemocnění postihuje o něco více muže s poměrem 2:1, ale v epidemiích převaha postižených mužů roste až na 4:1 (11). Většina případů SSSS je způsobena kmeny tzv. stafylokoky fágové skupiny II (např. typy 55, 71), které mohou být citlivé nebo rezistentní na methicilin a produkují exfoliativní (také známé jako epidermolytické) toxiny. Exfoliativní toxin A (chromozomálně kódovaný) a exfoliativní toxin B (plazmidem kódovaný) jsou serinové proteázy, které vážou a štěpí desmoglein 1 (12). To způsobuje štěpení desmozomů, což vede k narušení zejména ve *stratum granulosum* epidermis (subkorneální epidermis) a tvorbě buly. Desmoglein 1 je hlavním autoantigenem autoprotilátek u *pemphigus foliaceus*, který má i identické histologické znaky jako SSSS. Na rozdíl od bulózního impetiga, kde jsou účinky exotoxinů omezeny jen na místo infekce na kůži, u SSSS toxin difunduje z ohniska infekce a šíří se hematogenně. U dětí je infekční ložisko obvykle v nosohltanu nebo spojivkách, zatímco u dospělých může být přítomna stafylokoková pneumonie nebo bakteriémie (13, 14).

Obr. 4. Hojící se bulózní impetigo, četné krusty a eroze

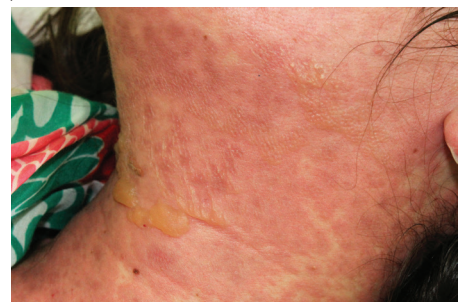


V klinickém obraze se objevuje prodrom malátnosti, schvácenosti, horečky a citlivosti kůže. Pacient může mít hnisavou rinoreu nebo konjunktivitidu jako projev základní stafylokokové infekce. Erytém se typicky nejprve objeví na hlavě (doprovázený variabilním otokem obličeje) a v intertriginózních místech, často s generalizací do 48 hodin. Kůže následně získá vráscitý vzhled v důsledku tvorby ochablých, sterilních bul v povrchové epidermis. Nikolského znamení je pozitivní. Typicky se jako první cárovitě odlučují oblasti flexur, které zanechávají mokvající pokožku, místy s tvorbou krust. U pacientů se tvoří charakteristické periorální a periorbitální krusty, bez postižení orální sliznice. Deskvamace pokračuje dalších několik (3–5) dní, po nichž následuje pozvolná reepitelizace bez tvorby jizev. Při správné léčbě SSSS postižení odezní za 1–2 týdny, obvykle bez následků. Úmrtnost u dětí je okolo 4 %, ale u dospělých může dosahovat až 60 %.

Diagnostika SSSS je obecně klinická, přestože kultury odebrané z intaktních bul jsou negativní, *S. aureus* lze kultivovat ze spojivky, nosohltanu, perianální oblasti nebo purulentních ložisek na kůži. Hemokultury jsou u dětí téměř vždy negativní, ale u dospělých mohou být pozitivní. Zásadní jsou specifické testy na přítomnost epidermolytických toxinů.

Diferenciální diagnostika zahrnuje lékové reakce až toxickou epidermální nekrolýzu (Obr. 5), virové exantémy, spálení sluncem, pemphigus foliaceus, u dětí Kawasakiho choroby. Léčba SSSS vyžaduje hospitalizaci a parenterální antibiotickou terapii s podpůrnou lokální terapií. Obecně se podávají antibiotika se širším spektrem s výhodou cíleně po kultivaci z primárního fokusu infekce. Podávání klindamycinu může pomoci snížit produkci bakteriálního toxinu, ale až 50 % kmenů

Obr. 5. Toxická epidermální nekrolýza, masivní postižení bul na krku



Staphylococcus aureus implikovaných v SSSS je rezistentních na klindamycin (12–14).

Syndrom toxického šoku (Toxic Shock Syndrome – TSS) je akutní multisystémové onemocnění způsobené exotoxinem *Staphylococcus aureus*. TSS se dostal do povědomí zejména na konci 80. let u žen používající vysoce absorpční menstruační tampóny. Následně po změně výroby těchto tampónů se jedná o vzácnější, ale stále pozorovanou příčinu tohoto onemocnění. TSS se může objevit i u pacientů, kteří podstoupili chirurgický zákrok. Kromě toho se může vyvinout v souvislosti s kožními pyodermiemi, poporodními infekcemi, abscesy, popáleninami a infekcemi nosohltanu. TSS je způsoben infekcí nebo kolonizací kmeny *Staphylococcus aureus*, které produkují toxin-1 syndromu toxického šoku (TSST-1). Předpokládá se, že tento toxin působí jako „superantigen“, který se váže na molekuly hlavního histokompatibilního komplexu MHC II. třídy antigen prezentujících buněk. Následná stimulace T-lymfocytů vede k masivnímu uvolňování cytokinů, chemokinů a klonální expanzi T-lymfocytů (15). TSS je charakterizován náhlým nástupem vysoké horečky s myalgiemi, zvracením, průjmem, bolestmi hlavy a faryngitidou. Může dojít k rychlé progresi do hypotenzního šoku, ale klinické spektrum sahá od relativně mírného až po fulminantní fatální onemocnění. U pacientů se obvykle objeví difúzní erytém nebo skarlatiniformní exantém, který začíná na trupu a šíří se na končetiny. Mezi další nálezy patří erytém a edém dlaní, chodidel a ústní sliznice, kde je patrný jahodový jazyk. Dále je přítomna hyperémie spojivek. Deskvamace rukou a nohou nastává 1–3 týdny po nástupu příznaků. TSS se může klinicky překrývat s Kawasakiho chorobou, spálovou horečkou, SSSS, nebo i počátečním stavem u toxické epidermální nekrolýzy.

Těžké případy TSS vyžadují intenzivní monitorování a podpůrnou léčbu. K eradikaci stafylokoků produkujících toxin se používají antibiotika odolná vůči β-laktamáze, širokospektrální antibiotika. Některé práce ukazují na efekt např. klindamycinu s možnou neutralizací toxinu, či použití intravenózních imunoglobulinů. V některých případech lze použít k zmírnění systémové zánětlivé reakce i celkové kortikoidy (16, 17).

Scarlatina (spálová horečka/exantém) primárně dětská nemoc, která byla v období před antibiotickou léčbou v mnohých případech život ohrožující a smrtelné onemocnění. Erytematózní exantém a enantém jsou způsobeny toxiny produkovanými β-hemolytickými streptokoky skupiny A. Spálový exantém je způsoben streptokokovými pyrogenními exotoxiny (SPE) typu A, B a C (také označované jako erytrogenní toxiny), které jsou produkovány streptokoky skupiny A a vedou k imunitní aktivaci (18). Většina případů se vyskytuje v předškolním nebo ranném školním věku. Spálový exantém obvykle následuje po tonzilitidě nebo faryngitidě a je nejčastější během podzimu, zimy a jara. Vzácněji se může rozvinout po infekci chirurgických ran, popálenin či pánevní infekci. Spálové horečce předchází náhlá bolest v krku, bolest hlavy, malátnost, zimnice, nechutenství, nevolnost a vysoké horečky. U dětí jsou typické i bolesti břicha, zvracení či průjem. Exantém se vysévá po 12–48 hodinách celkových příznaků. Projevy jsou na krku, hrudníku a axilách, do 12 hodin dochází ke generalizaci. Exantém má charakter drobných papul, pohmatově nápadně drsných charakteru husí kůže. V axilách a inguinách mohou být Pastiovy linie (lineární petechiální pruhy). Tváře jsou zarudlé, hrdlo je erytematózní, prosáklé, po několika dnech je patrný i petechiální enantém. Jazyk je zpočátku bílý s jasně červenými papilami, ale později se stává červeným (jahodový jazyk) (Obr. 7). Deskvamace nastává po 7–10 dnech, nejvýrazněji na ruce a nohou, a může trvat 2–6 týdnů. Možné komplikace spálové horečky a základní streptokokové infekce zahrnují otitis media, mastoiditidu, sinusitidu, pneumonii, myokarditidu, meningitidu, artritidu, hepatitidu, akutní glomerulonefritidu a revmatickou horečku. Klinická diagnostika při znalosti projevů nebývá obtížná. Téměř vždy je zvýšený počet leukocytů s posunem doleva. Eozinofilie 10–20% je často pozorována po 2–3 týdnech rekonvalescence. Může se objevit hemolytická anémie a na počátku onemocnění může být přítomna mírná albuminurie a hematurie. Kultivační vyšetření prokazuje infekci vyvolanou *Streptococcus pyogenes*. Detekce antistreptolysinu O (ASO) a protilátek proti DNáze B může být také užitečné při potvrzení streptokokové infekce.

Obr. 6. Jahodový jazyk u spálové horečky



Obr. 7. Ecthyma předloktí, defekt po odloučené hemoragické, černé krustě



Diferenciální diagnostika spálové horečky může zahrnovat lékový exantém, virový exantém, TSS, časnou SSSS, Kawasakiho chorobu. Infekce *Arcanobacterium haemolyticum*, grampozitivní tyčkou, může u dospívajících a mladých dospělých vyústit ve faryngitidu se skarlatiniformním exantémem (19).

Stejně jako u jiných streptokokových infekcí skupiny A je lékem první volby penicilin (nebo amoxicilin), obvykle dostačuje 10–14 denní léčba. Klinickou odpověď lze očekávat během 24–48 hodin. U pacientů s alergií na penicilin lze použít cefalosporiny první generace (pokud není v anamnéze anafylaxe na penicilin, 15% zkřížená alergie s penicilinem zejména tohoto typu), klindamycin nebo makrolidová antibiotika (18).

Streptokokový TSS (streptokokový syndrom toxického šoku) je rychle progresivní, život ohrožující onemocnění způsobené infekcí streptokoky skupiny A, a vzácně i skupiny G, které produkují toxin. Streptokokový TSS postihuje především zdravé jedince ve věku 20 až 50 let, ale může se vyskytnout i u dětí

(průměrný věk 4–5 let). Porucha kožní bariéry v podobě drobných oděrek a traumat obvykle slouží jako brána pro vstup infekce. Na rozdíl od okultních infekcí, které u stafylokokového TSS převažují, je mnoho případů spojeno se streptokokovými invazivními infekcemi měkkých tkání (např. nekrotizující fasciitidou). Mezi toxiny patří SPE A, B a C, mitogenní exotoxin Z (SMEZ) a streptolysin O (20). Podobně jako u stafylokokového TSS jsou klinické projevy streptokokového TSS výsledkem masivního uvolňování cytokinů v důsledku superantigenní aktivity bakteriálních exotoxinů. Aktivace imunitního systému je obdobná jako u streptokokového TSS, navíc je nutné dodat, že se jedná o vysoce nespecifickou aktivaci, která může stimulovat až 30 % celé cirkulující populace T-lymfocytů. To vede k produkci obrovského množství cytokinů, zejména tumor nekrotizujícího faktoru- α (TNF- α), interleukinu-1 a 6. V důsledku toho se u pacientů rozvinou klinické projevy, jako je horečka, erytematózní exantém, zvracení, hypotenze a poškození tkání v mnoha orgánových systémech. V úvodu mohou být příznaky streptokokové infekce měkkých tkání (erysipel, celulitis či nekrotizující fasciitida). Samotný streptokokový TSS může začít nespecifickými příznaky podobnými chřipce, jako je horečka, zimnice, myalgie a průjem, nebo stavem zhoršujícím primární postižení. Exantém je obdobný jako u stafylokokového TSS, ale nemusí být přítomný, mohou se častěji rozvíjet buly. Deskvamace rukou a plosek se objevuje asi u 20 % pacientů. Šok a multiorganové selhání se obvykle rozvine 48–72 hodin po nástupu příznaků. Komplikace streptokokového TSS mohou zahrnovat selhání ledvin, diseminovanou intravaskulární koagulopatii a syndrom akutní respirační tísně. Úmrtnost na streptokokový TSS se pohybuje mezi 30–60 %. Hlavním diagnostickým kritériem je prokázaná infekce streptokokem skupiny A z předpokládaného sterilního místa. Diagnózu podporuje rozvíjející se šok s klinickými i laboratorními projevy selhání dvou i více orgánových systémů. V léčbě tohoto onemocnění je vhodnější použít primárně širokospektrá antibiotika, navzdory dobré citlivosti streptokoků na penicilin. Lze využít primárně klindamycin či linezolid, které navíc blokují produkci toxinů. Některé práce poukazují na neutralizační efekt imunoglobulinů

Tab. 2. Přehled patogenů a jimi produkováných toxin

Patogen	Toxin	Klinická manifestace
Staphylococcus aureus	exfoliativní toxin A a B	SSSS
	toxin-1 syndromu toxického šoku	TSS
	enterotoxiny	stafylokoková enterotoxikóza
	cytotoxiny a leukotoxiny	navozují nekrózu leukocytů a neutrofilů
	hyaluronidáza	podporuje šíření ve tkáních
Streptococcus pyogenes	toxin SPE A, B a C – erytrogenní toxiny	scarlatina
	erytrogenní toxiny, mitogenní exotoxin Z, streptolysin O	streptokokový TSS
	streptolysin S	usmrcuje leukocyty, které fagocytovaly streptokoka, neimunogenní
	streptokinázy	aktivují fibrinolýzu
	hyaluronidáza	podporuje šíření ve tkáních
	deoxyribonukleáza	štěpí DNA z rozpadlých buněk tvoří se proti ní protilátky – lze využít v diagnostice
	C5a-peptidáza	brání správné funkci komplementu
Clostridium perfringens	toxiny alfa a theta (perfringolysin O)	vedou ke tkáňové hypoxii, celulitis, myositis
Corynebacterium diphtheriae	difterický toxin	nekrotický exotoxin

SSSS – Stafylokokový syndrom opažené kůže, TSS – syndrom toxického šoku

linů (IVIg). Včasná chirurgická intervence (např. drenáž, debridement, fasciotomie, amputace) je zásadní pro nekrotizující infekce měkkých tkání a může být život zachraňující (20, 21).

Hluboké bakteriální infekce (pyodermie hluboké)

Jako hlubokou pyodermii označujeme infekci postihující dermis a subcutis. Mezi tyto infekce řadíme **ekthymu**, **erysipel** (růži), **cellulitis** (postihující retikulární dermis a podkožní tukovou tkáň, flegmóna), **pyomyositidu** a **nekrotizující fasciitidu** (22). Všechny tyto infekce jsou závažné a potencionálně až život ohrožující, doprovázené celým spektrem celkových příznaků a možných komorbidit.

Ekthyma (Ecthyma simplex) je hluboká forma nebulózního impetiga charakterizovaná rozšířením do dermis za vzniku mělkého vředu, který se hojí jizvou. Může být způsobeno primární infekcí *Streptococcus pyogenes* nebo streptokokovou superinfekcí již existující ulcerace nebo exkoriovaného štípnutí hmyzem. Často se s projevy této hluboké pyodermie setkáváme u pacientů s nízkým stupněm hygieny na dolních končetinách, ale i na trupu. Klinicky jsou zpočátku patrné vezikuly či pustuly, které rychle nekrotizují, jsou kryty krustou a vznikají defekty (Obr. 7), které se hojí pomalu a často jizvou. U mnohačetných projevů je přítomna horečka, zimnice a třesavka. Mezi rizikové faktory patří nižší věk,

snížená hygiena, lymfedém dolních končetin, hmyzí kousnutí. Komplikace této pyodermie představuje sekundární infekce stafylokoky, vzácně i septický stav. Před léčbou je vhodný odběr na kultivaci a následná cílená antibiotická terapie. V léčbě podáváme penicilin, aminopeniciliny s inhibitory β -laktamázy, klindamycin nebo linezolid. Zásadní je i podpůrná lokální léčba, vedoucí k vyčištění defektu od nekrotické tkáně a následné indukci granulace a epitelizace (23). V diferenciální diagnostice zvažujeme kožní projevy vaskulitid, obliterujících vaskulopatií a *ecthyma gangrenosum* (24).

Erysipelas (erysipel, růže) je hluboká pyodermie (postihující superficiální dermis s postižením superficiálních lymfatických cév) způsobená nejčastěji beta hemolytickým streptokokem skupiny A (*Streptococcus pyogenes*). Incidence v České republice je okolo 35–15/100 tis. obyvatel (poslední dostupná statistická data jsou významně ovlivněna pandemií covid-19). *Staphylococcus aureus* je často přítomen ve stěrech z kůže postižených jinou dermatitidou, nicméně jako původce erysipelu se uplatňuje vzácně, spíše může být příčinou celulitidy. Je častým nálezem v abscesech či furunkulech. Methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA) se jako primární patogen u erysipelu či celulitidy vyskytuje velmi vzácně. Vzácněji se setkáváme i s infekcí vyvolanou *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae subspecies equi-*

similis (25–27). Onemocnění typicky začíná z plného zdraví, náhle vzniklou zimnicí, třesavkou, horečkou atakující mnohdy i 39–40 °C. Doprovodným příznakem jsou i bolesti svalů, kloubů, bolesti hlavy, zvracení, bolesti břicha, celková nevole. U interně nemocných pacientů může být dominující dekompenzovaný diabetes, hypertenze či srdeční a renální selhání. Až po několika hodinách po úvodních příznacích se objevuje erytém, edém a proteplení postižené lokality – rubor (erytém), calor (teplo), dolor (bolest) a tumor (otok). Ačkoliv erysipel může postihovat kteroukoliv oblast kůže, typicky se objevuje na dolních končetinách. Postižená oblast je edematózní, prosáknutá, pohmatově bolestivá a výrazně proteplená. Erytém může být ostře ohraničený, nebo se plamenovitě šíří podél lymfatických cest (na bérkách mediálně podél *vena saphena magna*), spádové regionální uzliny (pro dolní končetiny *nodi lymphatici inguinales superficiales*) jsou zvětšené, někdy i pohmatově bolestivé. Ne zcela vzácně se objevují v erytému buly (*erysipelas bullosum*), abscesy (*erysipelas abscedens*), prokrváčená místa (*erysipelas hemoragicum*) (Obr. 8), akutně probíhající zánětlivé změny mohou progredovat až do gangrény (*erysipelas gangrenosum*).

Rizikový faktor pro rozvoj erysipelu je neléčená *tinea pedis* s tvorbou drobných ragád, prasklin, které slouží jako brána pro vstup infekce. Mohou to být i drobné neadekvátně ošetřené oděrky, rány, či folikulitida, furunkl. Rizikové mohou být i chronické rány, bérkové defekty, které mohou vykazovat i polymikrobní kolonizaci. Jeden z nejrizikovějších faktorů společně s *tineou* je předchozí zákrok v oblasti žil dolních končetin, především na *vena saphena magna*, např. po odběru žilního štěpu pro účely koronárního bypassu. Z dalších riziko-

Obr. 8. Bulózní erysipel, masivní postižení bérce s erytémem a hemoragiemi



vých faktorů lze zmínit sekundární lymfedém končetin, po onkologických operacích (pánevní či regionální lymfatické disekce). Relativní rizikový faktor jsou i staré jizvy po operačních výkonech, nebo např. chronické poškození kůže po radioterapii. Příkladem mohou být pacientky po ablaci mamy, exenteraci axilárních uzlin a radioterapii s mnohdy recidivujícím erysipem postižené oblasti hrudníku a stejnostranné končetiny. Významným rizikovým faktorem je i stav pacienta, obezita, diabetes, může být spojeno s perakutně probíhajícím stavem, vedoucím až k septickému stavu. Septický stav je jednou z nejzávažnějších komplikací erysipelu, který může vyústit i v orgánové selhání v rámci septického šoku.

Diferenciálně diagnosticky rozlišujeme celulitidu (flegmonu), *herpes zoster* (stadium bez vezikul), *dermatitis contacta irritativa/allergica*, *stasis dermatitis* či projevy *eczema microbiale*. Zásadním je důkladné vyhodnocení nástupu obtíží, celkových příznaků v kombinaci s fyzikálním vyšetřením, zejména pak pohmatové proteplení postižené lokality a vyhodnocení např. laboratorních vyšetření (leukocytóza, neutrofilie, elevace CRP).

V celkové antibiotické léčbě se v první volbě uplatňuje penicilin (krystalický penicilin, draselná sůl 20 MIU/den i. v., prokain-benzylpenicilin G 3,0 MIU i. m.), při anamnestické alergii na penicilin volíme klindamycin (klindamycin 2–2,7 g/den) nebo linezolid 1,2–1,8 g/den. Standardní délka hospitalizace je 10 dní, při perorálním podávání pak až 14 dní.

Mezi komplikace erysipelu patří již zmíněný septický stav, dále pak defekty a eroze po bulách, abscesech či nekrotizujícím průběhu erysipelu, které protrahují následné hojení. I nekomplikovaný průběh erysipelu se může hojit řadu týdnů, kdy si pacient stěžuje na trvající otok postižené oblasti (možný rozvoj sekundárního lymfedému) či bolestivost. Další komplikací je flebotrombóza zejména při postižení dolních končetin. Pravidelné kontroly s následnou adekvátní lokální terapií jsou nutné, stejně tak edukace pacienta o vhodné přiměřené pohybové aktivitě a možném průběhu hojení (25, 26).

Celulitis (flegmona) je hluboká pyodermie postihující retikulární dermis a podkožní tukovou tkáň. I když v našich podmínkách je častěji používán termín flegmona (zejména

chirurgové), v anglicky psané literatuře je výhradně používán termín *cellulitis*. Typickým patogenem je *Staphylococcus aureus* (uváděn jako nejčastější patogen u dětí), na vzniku se ale relativně často může podílet i *Streptococcus pyogenes*. Před povinným očkováním proti *Hemophilus influenzae* byl tento patogen jeden z nejčastějších u dětí. Nejčastěji se bakterie dostávají do kůže porušenou kožní bariérou. Šíření infekce pak může být perakutní podél osteofasciálních prostorů či progreduje do tvorby abscesů. U imunokompromitovaných pacientů se jedná o hematogenní rozsev infekce. Rizikové faktory, včetně cévních výkonů na v. *saphena*, či po regionální disekci lymfatických uzlin jsou obdobné jako u erysipelu (26). Klinicky se celulitida projevuje obdobně jako erysipel. Dominují celkové příznaky, horečka, zimnice, třesavka, malátnost. Erytém a proteplení jsou špatně ohraničené a definovány. V některých případech může být klinický obraz o něco méně vyjádřený, erytém nemusí být tak výrazně ohraničený, i když dominuje výrazný edém postižené oblasti (28) (Obr. 9). Komplikace nejsou časté, ale mohou zahrnovat akutní glomerulonefritidu (pokud je způsobena nefritogenním kmenem streptokoka), lymfadenitidu, subakutní bakteriální endokarditidu a recidivy související s narušeným lymfatickým odtokem. U dětí bývá postižení typicky na obličeji či na krku, u dospělých je postižení na končetinách. Diagnóza celulitidy bývá klinická. Počet leukocytů je často normální nebo jen mírně zvýšený. Hemokultury

Obr. 9. *Cellulitis, flegmona levé ruky a předloktí, rozvíjející se absces na dorzu levé ruky*



jsou u imunokompetentních pacientů téměř vždy negativní. Výjimkou je celulitida způsobená *H. influenzae*, kde bývá zvýšený počet leukocytů s posunem doleva a pozitivní hemokultury. Diferenciální diagnóza celulitidy dolních končetin zahrnuje hlubokou žilní trombozu a zánětlivá onemocnění, jako je *stasis dermatitis*, povrchová tromboflebitida, lipodermatoskleróza a další formy panikulitidy. V léčbě se uplatňuje také penicilin, ale je nutné myslet na možnost infekce vyvolané stafylokoky, pak volíme klindamycin, aminopenicilinová antibiotika s inhibitory β -laktamázy, či linezolid. Diabetické nebo dekubitální vředy komplikované celulitidou vyžadují široké spektrum pokrytí, jako je piperacilin/tazobaktam nebo u pacientů s alergií na penicilin metronidazol v kombinaci s ciprofloxacinem (28, 29). Mezi doplňková opatření patří imobilizace a elevace postižené končetiny a aplikace antibiotických extern.

Pyomyositida (stafylokoková pyomyositida) je primární bakteriální infekce kosterních svalů, která je nejčastěji způsobena stafylokokem. Mezi další patogeny patří: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica* a *H. influenzae*, vzácně i mykobakterie a houby. Polymikrobiální infekce se mohou objevit u imunokompromitovaných pacientů. Predisponující faktory zahrnují trauma, diabetes mellitus, infekci HIV, injekční užívání drog a další formy imunosuprese. Pacienti mají často 1–2týdenní anamnézu nízkých horeček, myalgii a progresivního zatuhnutí postižené lokality, bolestí a zduření měkkých tkání. Palpace postižené oblasti vykazuje výraznou induraci, vedoucí k rozvoji abscesu. Magnetická rezonance (MRI) je diagnostickou modalitou volby pro časně onemocnění; ultrazvukem řízená aspirace může být užitečná k cílenému odběru materiálu na kultivační či cytologické vyšetření. Léčba pyomyozitidy zahrnuje incizi a drenáž postižené lokality, stejně jako vhodná intravenózní širokospektrá (protistafylokoková) antibiotika (30).

Nekrotizující fasciitida je charakterizována rychle progredující nekrotizací podkožního tuku a fascie, která může být život ohrožující bez včasného rozpoznání, radikální chirurgické intervence a okamžité antibiotické terapie. Je klasifikována do dvou hlavních podtypů: i) typ I., polymikrobiální infekce zahrnující kro-

mě fakultativních anaerobů alespoň jednoho anaeroba; a ii) typ 2, monomikrobiální infekce, nejčastěji streptokokem skupiny A. Někteří autoři také rozlišují typ 3 kvůli gramnegativním mořským organismům (např. *Vibrio* a *Aeromonas spp.*) a typ 4 s prokázanou infekcí hub (např. po traumatu nebo u imunokompromitovaných pacientů). U dětí je nekrotizující fasciitida nejčastěji způsobena streptokokem skupiny A. U dospělých často následuje po úrazu nebo operaci a je způsobena polymikrobiální infekcí bakteriemi, jako jsou streptokoky, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Bacteroides* a *Clostridium spp.* Mezi méně časté patogeny patří *V. vulnificus* (spojený s poraněním a kontaktem s mořskou vodou), *Aeromonas hydrophila* (spojený s poraněním ve sladké vodě), *Pseudomonas aeruginosa* a *H. influenzae* typ b. Dále i oportunní mykotické infekce, včetně zygomykozy, mohou způsobit nekrotizující fasciitidu u imunokompromitovaných pacientů (31, 32).

Každý rok je v USA hlášeno přibližně 700–1 200 případů nekrotizující fasciitidy. Incidence v České republice je obtížně dohledatelná. Mezi rizikové faktory patří diabetes mellitus, imunosuprese, onemocnění srdce nebo

periferních cév, selhání ledvin a léčba bevazumabem, ale může se vyskytnout i u mladých, dříve zdravých jedinců. Nekrotizující fasciitida může následovat po penetrujícím nebo tupém poranění nebo se může vyvinout bez předchozího traumatu. Mezi další predisponující faktory patří injekční užívání drog, nedávná operace, proleženiny nebo ischemické vředy. Úmrtnost se pohybuje v rozmezí 20–60%. Vyšší úmrtnost souvisí s ženským pohlavím, vyšším věkem, podvýživou, větším rozsahem infekce, zpožděním prvního debridementu, zvýšenou hladinou sérového kreatininu nebo kyseliny mléčné (33).

Infekce začíná bolestivostí, erytémem, proteplením a otokem, která nereaguje na antibiotika. Kůže se zdá lesklá a napnutá. Zpočátku může být silná bolest neúměrná kožním nálezům. Onemocnění postupuje alarmujícím tempem, přičemž kůže se během 36 hodin od začátku změní z červené a fialové na charakteristickou šedomodrou barvu ve špatně ohraničené léze. Může se vyvinout lividní zbarvení a nebo hemoragické buly. Nekróza povrchové fascie a tuku vytváří řídkou, vodnatou, zapáchající tekutinu. Nekróza tkáně navíc může rychle progredovat. Podkožní tkáně

Tab. 3. Přehled nejčastějších grampozitivních patogenů a ATB terapie

Patogen grampozitivní bakterie	Antibiotická terapie
<i>Staphylococcus aureus</i>	Peniciliny rezistentní vůči stafylokokové penicilináze – oxacilin, methicilin Cefalosporiny 1. generace – cefalotin, cefazolin; 2. generace – cefuroxim, cefaclor Linkosamidy – linkomycin, klindamycin Oxazolidinony – linezolid Glykopeptidová ATB – vankomycin – u sepse Aminopenicilin – amoxicilin s kyselinou klavulanovou Acyloreidopeniciliny – piperacilin/tazobaktam (i.v.) Makrolidy – azitromycin – horší dostupnost do měkkých tkání
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Penicilin – krystalický benzylpenicilin (i.v.); prokain-benzylpenicilin (i.m.); benzatin-benzylpenicilin (i.m.); fenoxymethylpenicilin Aminopenicilin – ampicilin/sulbactam; amoxicilin s kyselinou klavulanovou Linkosamidy – linkomycin, klindamycin Oxazolidinony – linezolid Makrolidy – klaritromycin, azitromycin – horší dostupnost do měkkých tkání
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	Převážně lokální – klindamycin, erythromycin, mupirocin, kyselina fusidová či azolová
<i>Kytococcus sedentarius</i>	Převážně lokální – erythromycin, klindamycin, mupirocin, tetracyklin
<i>Clostridium perfringens</i>	Krystalický penicilin s klindamycinem, chloramfenikol, imipenem, metronidazol s klindamycinem
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Penicilin, ampicilin, klindamycin, azitromycin, chynolony – ciprofloxacín
<i>Actinomyces israeli</i>	Penicilin, ampicilin
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Penicilin, cefalosporin
<i>Listeria monocytogenes</i>	Kotrimoxazol, aminopeniciliny
<i>Bacillus anthracis</i>	Chynolony – ciprofloxacín, levofloxacín, moxifloxacín; doxycyklin, klindamycin, megadávky penicilinu

mohou být při palpaci tvrdé, tuhé obtížně vyšetřitelné. Z celkových příznaků dominují horečky, zimnice, malátnost, tachykardie a rychle se rozvíjející šok. Nejčastějším místem postižení jsou končetiny, i když u dětí je často postižen trup. Když nekrotizující fasciitida postihuje perineum a genitálie, označuje se jako Fournierova gangréna, což je typicky polymikrobiální infekce (u pacientů s urologickým nádorovým onemocněním).

Základem léčby je rozsáhlý chirurgický debridement a fasciotomie. Občas je nutná amputace. Empirická terapie by měla být zahájena se širokospektrálním pokrytím proti streptokokům, stafylokokům (včetně MRSA), gramnegativním bakteriím a anaerobům – např. vankomycin, klindamycin, linezolid nebo daptomycin v kombinaci s piperacilinem/tazobaktamem nebo karbapenemem. Cílem je včasný odběr na kultivaci a cílená léčba případného polymikrobiálního nálezu. V některých závažných případech a při rychlé progresi nekrotéz vedoucí až ke gangréně může být život zachraňující amputace postižené části končetiny. Hyperbarická oxygenoterapie zůstává kontroverzní, i když může být prospěšná pro podskupinu pacientů s anaerobní gramnegativní nekrotizující fasciitidou. Nutriční podpora je zásadní pro zlepšení hojení pooperačních ran. Rozsáhlé akutní chirurgické výkony si mohou následně vyžádat nutný rekonstrukční operační výkon (32, 33).

Klostridiové kožní infekce

Klostridie jsou grampozitivní tyčinky tvořící spory, které jsou všudypřítomnými půdními saprofyty a jsou součástí normální střevní flóry. V dermatologii se můžeme setkat s **klostridiovou celulitidou** či **nekrotizující myozitidou** (34, 35). *Clostridium perfringens* je nejčastější příčina plynaté gangrény spojené s traumatem, je obligátní anaerob, a proto proliferuje v hypoxické nebo ischemické tkáni. *Clostridium septicum* je mnohem aero-tolerantnější, vyžaduje menší infekční dávku a je spojeno se spontánní plynatou gangrénou u pacientů s neutropenií nebo gastrointestinální malignitou. *Clostridium perfringens* produkuje dva membránově aktivní toxiny, alfa a theta (perfringolysin O), které mají synergické účinky. Alfa toxin má biologickou aktivitu podobnou fosfolipáze C a sfin-

gomyelináze, zatímco theta toxin narušuje integritu endoteliálních buněk, podporuje intravaskulární agregaci krevních destiček, což vede ke snížení arteriálního průtoku krve. Zhoršený přívod kyslíku pak vede k tkáňové hypoxii a anaerobní glykolýze svalových tkání. Produkce sirovodíku a CO₂ odpovídá za charakteristickou „plynatou“ gangrénu vizualizovanou i na rentgenovém zobrazení. Příznaky jako krepitus v měkkých tkáních, známky plynu na rtg nebo páchnoucí nahnědlý výtok („špinavá voda z nádoby“) by měly lékaře přimět k podezření na klostridiovou infekci, zejména po traumatu nebo po operaci u pacientů s diabetes mellitus a onemocněním periferních cév (35).

Korynebakteriální kožní infekce

Korynebakterie jsou grampozitivní tyčky, které se podílí na téměř polovině běžné kožní flóry. Teplé, vlhké místní prostředí představuje rizikový faktor pro infekci kůže tzv. nediferickými korynebakteriemi.

Erythrasma je povrchová a často chronická kožní infekce způsobená nadměrnou proliferací *Corynebacterium minutissimum* ve stratum corneum epidermis. Růst těchto bakterií podporuje vlhké, uzavřené, intertriginózní prostředí třísel, axil, intergluteální rýhy, submamární oblasti, okolí pupku a meziprstních prostor. Mezi další predisponující faktory patří teplé vlhké klima, špatná hygiena, hyperhidróza, obezita, diabetes mellitus a imunoprese. Projevy jsou erytematózní, dobře ohraničená ložiska, v okrajích i s drobnými papulami, které jsou pokryty jemnou deskvamací (36) (Obr. 10). U chronických projevů mají projevy nahnědlou barvu. Postižení je asymptomatické nebo mírně svědivé. Interdigitální erythrasma je nejčastější bakteriální infekce nohy a nejčastější forma erythrasmatu. Projevuje se jako asymptomatická, chronická macerace s tvorbou ragád meziprstního prostoru. U imunosuprimovaných pacientů byla ojediněle popsána progresse erythrasmatu v celulitidu nebo bakteriémii. Vedle klinického obrazu lze v diagnostice využít vyšetření pomocí Woodovy lampy, kde po ozáření postižené lokality následně pozorujeme jasně červenou korálovou fluorescenci, jako výsledek produkce porfyrinu bakteriemi. Nápomocná může být i kultivace či Gramovo

barvení s průkazem grampozitivních tyčí a vláken. Diferenciální diagnostika zahrnuje tineu, seboroickou dermatitidu a kožní kandidózu. Terapie je především v aplikaci dezinfekčních, antiperspiračních roztoků, mýdel či sprejů a lokálních antibiotik jako je klindamycin, erythromycin, mupirocin, kyselina fusidová či azelaová. Systémová léčba tetracykliny (doxycykliny) či klarithromycinem může být zásadní u recidivujících a progredujících projevů (37).

Keratolysis plantaris sulcatum (Pitted keratolysis) je nezápovědná bakteriální infekce plosek a vzácněji i dlaní. Postižení se vyskytuje po celém světě v mírném a tropickém podnebí. Nejčastější rizikový faktor je hyperhidróza, okluzivní obuv a zvýšené pH povrchu kůže. Většina infekcí je způsobena *Kytococcus sedentarius* (dříve *Micrococcus sedentarius*) nebo *Dermatophilus congolensis*, *Corynebacterium* a *Actinomyces spp.* *Kytococcus sedentarius* produkuje dvě serinové proteázy (K1 a K2), které degradují keratin ve stratum corneum. Navíc sloučeniny obsahující síru uvolňované bakteriemi vedou k charakteristickému nepříjemnému zápachu. V postižené oblasti (plosky, paty) jsou patrné drobné, kráterovité prohlubně ve stratum corneum. Projevy mohou splývat a vytváří až kribriiformní vzhled. Diagnóza je obvykle klinická, při vyšetření Woodovým světlem nedochází k žádné fluorescenci. Diferenciální diagnostika zahrnuje plantární bradavice, *tinea pedis* a ohraničenou palmoplantární hypokeratózu. Léčba je lokální benzoylperoxid, erythromycin, klindamycin, mupirocin, tetracyklin a azolová antimykotika vedou k rychlému vymizení obtíží. Důležitým faktorem je i dezinfekce obuvi a používání bavlněných ponožek, či ochranných pomůcek (při častém máčení rukou) (38).

Obr. 10. Erythrasma v tříselné lokalitě, drobné papuly v okrajích ložiska



Trichomycosis axillaris, pubis et capitis (Trichobacteriosis) je povrchová korynebakteriální infekce, která vede ke konkrementům na stvolech axilárních a méně často pubických chlupů. Na vlasových stvolech se vytvářejí přílnavé žluté, červené nebo černé uzlíky, nebo válcovité pochvy, které jsou viditelné pouhým okem (Obr. 11). Typický je i charakteristický zápach a pot může mít červenou barvu zanechávající skvrny na oblečení. Vyšetření Woodovou lampou odhaluje světle žlutou fluorescenci a Gramovo barvení konkrementů ukazuje grampozitivní tyčinky (39). Depilace přináší okamžitou léčbu a použití antimikrobiálních roztoků či sprejů může zabránit recidivě.

Kožní diphteria

Diphtheria (kožní záškrt) může být způsoben jak toxigenními (tj. schopnými vyvolat systémové onemocnění), tak netoxigenními kmeny *Corynebacterium diphtheriae* a *Corynebacterium ulcerans*. Onemocnění je endemické v některých tropických zemích, v našich klimatických podmínkách mohou být tyto infekce patrné v chudších oblastech s nižší úrovní hygieny. Infekce je vysoce nakažlivá a šíří se mezilidským kontaktem. *C. ulcerans* mohou přenášet i domácí zvířata, včetně koček a psů. Rozvoj kožního záškrtu v neendemických regionech typicky souvisí s migrační vlnou z Afriky, Blízkého východu, ale nově i z východu. Pro děti žijící v endemických oblastech představuje kožní záškrt formu imunizace, protože toxin se pomalu vstřebává z kožních lézí a vyvolává vysoké hladiny protilátek. Kromě dětí jsou nejčastěji postiženi starší pacienti, a především imunokompromitovaní jedinci s predispozičními faktory včetně špatné hygieny, injekčního užívání drog a kožním poraněním. Očkování proti záškrtu nemusí nutně zabránit kožnímu onemocnění. Kožní diphterie se nejčastěji projevuje jako vřed (*ecthyma diphthericum*) s pseudomembranózní escharou. Projevy jsou běžně koinfikovány streptokoky či stafylokoky. Lokální lymfadenopatie a komplikace zprostředkované toxiny, jako je myokarditida a polyneuritida, jsou vzácné. Diagnózu může stanovit Gramovo barvení exsudátu vředu a kultura na specializovaných médiích. Lékem první volby je penicilin podávaný 10 dní,

lokální antibiotická léčba a u toxigenních kmenů i intravenózně podávaný difterický antitoxin. Kontakty by měly být vyšetřeny a asymptomaticí nosiči léčeni také (40).

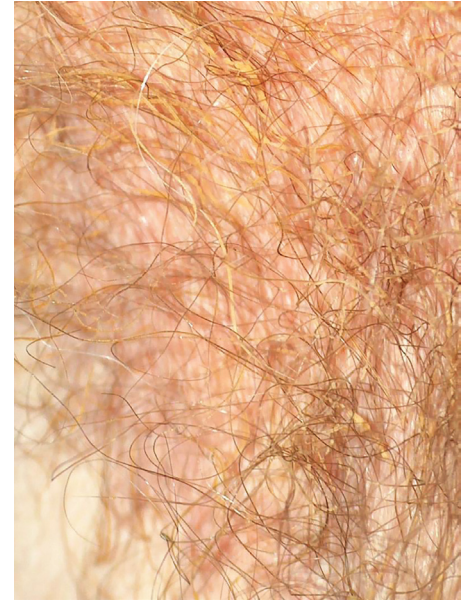
Aktinomykóza

Aktinomykóza je chronická infekce vyvolaná vláknitými fakultativně anaerobními grampozitivními bakteriemi rodu *Actinomyces* (*Actinomyces israeli*). Lokální zánětlivé změny tvoří hnisavé abscesy s kolikvaci, eventuálně píštěle, které se provalují na kůži. Mohou tvořit i fibroproduktivní jizvící změny. Neléčený proces se dále šíří *per continuitatem*, přes fascie i kosti. Rozlišujeme tři základní formy onemocnění; i) cervikofaciální – začíná kdekoliv v ústní dutině a hltanu, především v dásni dolní čelisti, zevně je patrné zánětlivé zduření a tvorba píštělí; ii) intrathorakální – nejčastěji infekce plic aspirací aktinomycet z ústní dutiny, případně *per continuitatem* nebo hematogenně; iii) abdominální – vzniká propagací z hrudníku nebo jde o primární střevní aktinomykózu. Primární kožní forma je vzácná, vytváří se hluboké zánětlivé infiltráty, abscesy se provalují píštělemi a vznikají vředy, proces se šíří do hloubky a zachvacuje fascie, svaly a další tkáň (Obr. 12). Diagnóza se provádí vedle cílené anaerobní kultivace pomocí histologického vyšetření s průkazem drúz tvořených aktinomycetovými vlákní (dobře barvitelná PAS reakcí). Diferenciálně diagnosticky je nutné rozlišit nádorová ložiska, tuberkulózu, hluboké mykózy. Terapeuticky se podávají penicilínová antibiotika několik týdnů až měsíců (41).

Erysipeloid

Erysipeloid (červenka) je pracovní onemocnění řezníků, zpracovatelů masa, farmářů, pracovníků drůbežáren a rybářů. Nemoc způsobuje *Erysipelothrix rhusiopathiae*, grampozitivní fakultativně anaerobní tyčinka, která se do těla dostává přes zranění na kůži při práci s kontaminovaným zvířetem, produkty nebo půdou. Tato bakterie způsobuje zánětlivé kožní léze na prstech nebo ruce, které svědí a bolí, mají tendenci ulcerovat. Mohou být přítomny i vezikulární, bulózní a erozivní léze. Projevy mohou být asymptomatické nebo doprovázeny mírným svěděním, bolestí a horečkou. Diagnostika lokalizovaného ery-

Obr. 11. *Trichomycosis axillaris*, hnědožluté vegetace na axilárním ochlupení



Obr. 12. Aktinomykóza, nodul na úhlu mandibuly a preaurikulárně



sipeloidu je založena na pacientově anamnéze (povolání, předchozí traumatický kontakt s infikovanými zvířaty nebo jejich masem) a klinickém obrazu (typické kožní léze, absence závažných systémových projevů, mírné laboratorní odchylky a rychlé zhojení po léčbě penicilínem nebo cefalosporínem (42).

Listerióza

Kožní infekce způsobené grampozitivní bakterií *Listeria monocytogenes* jsou vzácné. Infekce se u zdravých osob typicky projevují jako nebolestivé, nesvědivé, papulopustulózní nebo vezikulopustulózní erupce, lokalizované na trup či končetiny. Většina případů následuje po přímé inokulaci do kůže u veterinářů nebo farmářů, kteří byli vystaveni živočišným produktům s pomnoženými bakteriemi. Méně často mohou kožní léze vzniknout hematogenním šířením u imunosuprimovaných pacientů. Diagnostika je kulturační, v krevním obraze může být výrazná monocytóza. V terapii je možné

podávat např. kotrimoxazol či aminopeniciliny v kombinaci s aminoglykosidy (43).

Kožní antrax

Infekce vyvolaná *Bacillus anthracis*, což je aerobní, sporulující, grampozitivní tyčinka. Bakterie způsobuje onemocnění u lidí třemi cestami: inhalací, požitím a kožní autoinokulací. Antrax je především onemocnění zvířat (např. ovcí, krav, koní, koz), které je endemické v některých částech západní Asie a Afriky. Většina případů u lidí je způsobena pracovní expozicí infikovaným zvířatům nebo jejich mrtvým tělům, včetně kůží a vlny („choroba

třídiče vlny“). Klinické příznaky nastávají po 7 dnech inkubační doby (rozsah 1–12 dní) v exponované oblasti (např. předloktí, krk, hrudník, prst) se vyvine erytematózní makula nebo papula, která imponuje jako kousnutí hmyzem. Do dvou dnů se následně v místě objeví vezikula, která ulceruje a nekrotizuje, na povrchu je černá eschara. Projev se zpravidla hojí do 2 týdnů bez jizvy. Pokud na toto onemocnění nemyslíme, jeho diagnostika i kulti-vační může být obtížná. Z antibiotik lze použít chinolony (např. ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), doxycyklin a klindamycin. Na penicilin může být *Bacillus anthracis* rezistent-

ní. V současné době v endemických oblastech je možná i vakcinace (44, 45).

Závěr

Bakteriální infekce vyvolané grampozitivními bakteriemi jsou běžné, ve většině případů nečiní diagnostické obtíže při klinickém vyšetření a včasná a správná antibiotická terapie přináší pacientovi rychlou úlevu. Vedle běžných infekcí je ale nutné znát i obraz možných potencionálně život ohrožujících stavů včetně systémových reakcí na produkované bakteriální toxiny, se kterými se v běžné praxi naštěstí často nesetkáváme.

LITERATURA

1. Aly R. Microbial Infections of Skin and Nails. Med Microbiol. 1996.
2. Sadick NS. Current aspects of bacterial infections of the skin. Dermatol Clin. 1997;15(2):341-349.
3. Osio A. [Corynebacterium-associated skin infections]. Ann Dermatol Venereol. 2018;145(3):214-218.
4. Luelmo-Aguilar J, Santandreu MS. Folliculitis: recognition and management. Am J Clin Dermatol. 2004;5(5):301-310.
5. Stout L, Stephens M, Hashmi F. Purulent Skin and Soft Tissue Infections, Challenging the Practice of Incision and Drainage: A Scoping Review. Newman C, editor. Nurs Res Pract. 2023;2023:5849141.
6. Kotlářová A, Molitor M, Christodoulou P, et al. Antibiotic therapy in the treatment of skin abscess meta-analysis. Rozhl Chir. 2021;100(7):325-329.
7. Gottlieb M, DeMott JM, Hallock M, et al. Systemic Antibiotics for the Treatment of Skin and Soft Tissue Abscesses: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Emerg Med. 2019;73(1):8-16.
8. Kursawe Larsen C, Kjærsgaard Andersen R, Saunte DML, et al. Primary skin abscess microbiota a systematic review. APMIS. 2023;131(5):183-188.
9. Microbial Infections of Skin and Nails – Medical Microbiology – NCBI Bookshelf 1996 [on-line]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8301/>.
10. Hartman-adams H, Banvard C, Juckett G. Impetigo: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2014;90(4):229-235.
11. Brazel M, Desai A, Are A, et al. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome and Bullous Impetigo. Medicina (Kaunas). 2021;57(11).
12. Liy-Wong C, Pope E, Weinstein M, et al. Staphylococcal scalded skin syndrome: An epidemiological and clinical review of 84 cases. Pediatr Dermatol. 2021;38(1):149-153.
13. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management. World J Pediatr. 2018;14(2):116-120.
14. Handler MZ, Schwartz RA. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(11):1418-1423.
15. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, et al. Toxic shock syndrome – the seven Rs of management and treatment. J Infect. 2017;74 Suppl 1:S147-152.
16. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature. J Emerg Med. 2018;54(6):807-814.
17. Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: Epidemiology, pathogenesis, and management. Pediatr Drugs. 2005;7(1):11-24.
18. Managing scarlet fever. Drug Ther Bull. 2017;55(9):102.
19. Vu MLD, Rajnik M. Arcanobacterium haemolyticum Infection. Princ Pract Pediatr Infect Dis Third Ed. 2023;751-752.
20. Parks T, Wilson C, Curtis N, et al. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am. 2018;67(9):1434.
21. Bartoszek JJ, Elias Z, Rudziak P, et al. Prognostic factors for streptococcal toxic shock syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022;12(12).
22. Martin JM, Green M. Group A Streptococcus. Semin Pediatr Infect Dis. 2006;17(3):140-148.
23. Kelly C, Taplin D, Allen AM. Streptococcal ecthyma. Treatment with benzathine penicillin G. Arch Dermatol. 1971;103(3):306-310.
24. Korte AKM, Vos JM. Ecthyma Gangrenosum. N Engl J Med. 2017;377(23):e32.
25. Bonnetblanc JM, Bédane C. Erysipelas: recognition and management. Am J Clin Dermatol. 2003;4(3):157-163.
26. Morris AD. Cellulitis and erysipelas. BMJ Clin Evid. 2008;2008.
27. Clebak KT, Malone MA. Skin Infections. Prim Care – Clin Off Pract. 2018;45(3):433-454.
28. Elizabeth B, Daniela K. Cellulitis: diagnosis and management. Dermatol Ther. 2011;24(2):229-239.
29. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review. JAMA. 2016;316(3):325-337.
30. Agarwal V, Chauhan S, Gupta RK. Pyomyositis. Neuroimaging Clin N Am. 2011;21(4):975-983.
31. Chen LL, Fasolka B, Treacy C. Necrotizing fasciitis: A comprehensive review. Nursing (Lond). 2020;50(9):34-40.
32. Lancerotto L, Tocco I, Salmaso R, et al. Necrotizing fasciitis: classification, diagnosis, and management. J Trauma Acute Care Surg. 2012;72(3):560-566.
33. Goh T, Goh LG, Ang CH, et al. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. Br J Surg. 2014;101(1).
34. Abd Rashid AH, Ramli R, Ibrahim S. Clostridium perfringens surgical site infection after osteotomy for knee deformity correction in a non-immunocompromised child. Surg Infect (Larchmt). 2014;15(5):656-658.
35. Khanna N. Clindamycin-resistant Clostridium perfringens cellulitis. J Tissue Viability. 2008;17(3):95-97.
36. Zisova L, Valchev V, Kasabov G. Erythrasma in athletes and football players. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2021;171(1–2):24-28.
37. Groves JB, Nasserreddin A, Freeman AM. Erythrasma. Eur Handb Dermatological Treat Third Ed. 2023;285-286.
38. Palaniappan V, Murthy AB, Karthikeyan K. Pitted keratolysis. Clin Exp Dermatol. 2023;48(9):978-983.
39. Bonifaz A, Vázquez-González D, Fierro L, et al. Trichomyces (trichobacteriosis): clinical and microbiological experience with 56 cases. Int J Trichology. 2013;5(1):12-6.
40. Moore LSP, Leslie A, Meltzer M, et al. Corynebacterium ulcerans cutaneous diphtheria. Lancet Infect Dis. 2015;15(9):1100-1107.
41. Khan S, Khan B, Batool W, et al. Primary Cutaneous Actinomycosis: A Diagnostic Enigma. Cureus. 2023;15(4).
42. Veraldi S, Girgenti V, Dassoni F, et al. Erysipeloid: a review. Clin Exp Dermatol. 2009;34(8):859-862.
43. Godshall CE, Suh G, Lorber B. Cutaneous Listeriosis. J Clin Microbiol. 2013;51(11):3591.
44. Doganay M, Metan G, Alp E. A review of cutaneous anthrax and its outcome. J Infect Public Health. 2010;3(3):98-105.
45. Cybulski RJ, Sanz P, O'Brien AD. Anthrax vaccination strategies. Mol Aspects Med. 2009;30(6):490-502.

Novinky v terapii atopické dermatitidy

doc. MUDr. Filip Rob, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Bulovka, Praha

Atopická dermatitida je chronické zánětlivé onemocnění s velmi komplexní patofyziologií, která je základem širokého spektra fenotypů tohoto onemocnění. I z tohoto důvodu jsme po dlouhou dobu neměli k dispozici pro podstatnou část pacientů s těžkým onemocněním dostatečně efektivní a současně bezpečnou terapii. V posledních několika letech se však situace výrazně změnila. S příchodem biologické terapie a recentně i nástupu JAK inhibitorů se výrazně rozšířily možnosti a také úspěšnost léčby hlavně těžkých forem onemocnění. V současnosti je v různých fázích klinického hodnocení více než 70 topických i systémových preparátů, určených pro léčbu atopické dermatitidy. V následujících letech tak lze očekávat další výrazné zlepšení terapeutických možností pro pacienty s tímto onemocněním.

Klíčová slova: atopická dermatitida, terapie, biologická léčba, dupilumab, JAK inhibitory.

New treatments for atopic dermatitis

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease with a very complex pathophysiology, which underlies the wide spectrum of phenotypes of this disease. Therefore for a long time we did not have available a sufficiently effective and at the same time safe therapy for a significant part of patients with severe disease. However, the situation has changed significantly in the last few years. With the advent of biological therapy and, more recently, the advent of JAK inhibitors, the possibilities and success of treatment, especially of severe forms of the disease, have significantly expanded. Currently, there are more than 70 topical and systemic preparations intended for the treatment of atopic dermatitis in various phases of clinical evaluation. In the following years, we can expect further significant improvements in therapeutic options for patients with this disease.

Key words: atopic dermatitis, treatment, biologic therapy, dupilumab, JAK inhibitors.

Současné cíle a strategie terapie atopické dermatitidy

Atopická dermatitida je onemocnění s širokým spektrem klinických fenotypů, které odráží velmi komplexní interakci různých faktorů, které onemocnění způsobují. Všechny tyto domény jsou potenciálními cíli jak preventivních, tak terapeutických intervencí. Mezi tyto hlavní faktory patří vliv prostředí (expozom), kožní mikrobiom, epidermální bariéra a imunitní zánětlivá reakce. V rámci imunitního systému jsou hlavním spouštěčem onemocnění Th2 lymfocyty, případně IgE, u některých chronických fenotypů však má velmi důležitou roli i Th17 a Th22 imunitní odpověď (1).

V závislosti na často velmi odlišném průběhu onemocnění u každého jednotlivého pacienta, má léčba atopické dermatitidy dva hlavní cíle: rychlou a účinnou terapii akutních vzplanutí a mnohem náročnější kontrolu nemoci v dlouhodobém horizontu. Kromě účinnosti je tedy klíčovým aspektem každého klinického vývoje nového léčiva i dlouhodobý bezpečnostní profil.

Obnova bariérové funkce kůže

Jedním z klinických příznaků atopické dermatitidy je suchá, citlivá a vysoce propustná kůže. Tato fenotypová charakteristika je způsobena poruchou funkce epidermální bariér, která má zpravidla dvě

příčiny. Za prvé mutace v genech kódujících funkčně důležité struktury v kůži, například jako je filagrin. Za druhé imunologicky podmíněný zánět, v němž hraje klíčovou roli IL-13, který negativně ovlivňuje funkci epidermální bariéry (2). V terapii tak existují dva přístupy k obnově funkce epidermální bariéry. Ideálním řešením by byl vývoj produktů specificky zaměřených na biochemické poruchy kožní bariéry. Hlavní překážku lepší účinnosti této terapie však představuje nedostatek pochopení funkční genetiky mnoha struktur zapojených do těchto poruch. Druhou možností je účinná kontrola kožní zánětlivé reakce, která však nemusí vést k úplné obnově bariérové funkce ků-



doc. MUDr. Filip Rob, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Bulovka, Praha
filip.rob@bulovka.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(4):187-192

Článek přijat redakcí: 25. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 7. 11. 2023

že. Základem léčby atopické dermatitidy tak stále je péče o kožní bariéru s využitím emoliencií, která má zabránit ztrátě vody z kožního krytu. Pro tuto základní léčbu jsou dostatečné i základní indiferentní externa, jako je například i vaselinun album, která prokazatelně moduluje antimikrobiální a epidermální funkci (3).

Modulace mikrobiomu

Navzdory značnému zájmu o terapeutický potenciál modulace mikrobiomu a různé strategie snaží se o nápravu kožní i střevní dysbiózy, o které se předpokládá, že je jedním z klíčových procesů u atopické dermatitidy. Dosud však zůstává nejasné, zda výrazná kolonizace *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) trvale ovlivňuje imunitní systém, a tak i zánětlivou reakci. Cílem současného výzkumu je identifikace nevhodnějšího období v životě pacientů pro intervenci, která může mít zásadní význam pro zlepšení onemocnění a potenciální obnovení optimální adaptivní imunitní reakce proti *S. aureus*. Předpokládá se, že může existovat okno příležitosti pro terapeutické zásahy, které se zaměřují na kožní mikrobiom, potenciálně v rané fázi onemocnění v kojeneckém věku (1, 4).

Modulace imunitní odpovědi

Imunitní pochody zapojené do patofyziologie atopické dermatitidy jsou velmi komplikované. V rámci vrozené imunitní odpovědi byly dosud spíše pozorovány omezené výsledky například s blokátory IL-33. Zbývá objasnit, které dráhy v rámci přirozené imunitní odpovědi jsou klíčové v počáteční fázi onemocnění, tedy hlavně v kojeneckém věku, a které naopak později v průběhu nemoci. I z toho důvodu jsou dosud úspěšné terapie atopické dermatitidy zaměřeny na ovlivnění adaptivní imunitní odpovědi. Kromě Th2 složky imunitního systému, tedy IgE, IL-4, IL-5 a IL-13 s jejich receptory jsou potenciálními cíli i řada dalších mediátorů, které taktéž mají svoji roli zvláště v chronické formě onemocnění (IL-17, IL-23, IL-36 nebo IL-22) (1).

Prezentace antigenu

Prezentace antigenu má zásadní roli při vytváření a udržování různých drah adaptivní imunitní odpovědi, která nakonec vede k zánětu. Strategie, které se zaměřují na modulaci odpovídajících T buněk, jsou atraktivní možností za předpokladu, že se vyvarují nežádoucí imunosuprese. Do této skupiny patří OX40, kostimulační molekula a člen rodiny receptorů tumor necrosis factoru (TNF). Po aktivaci je

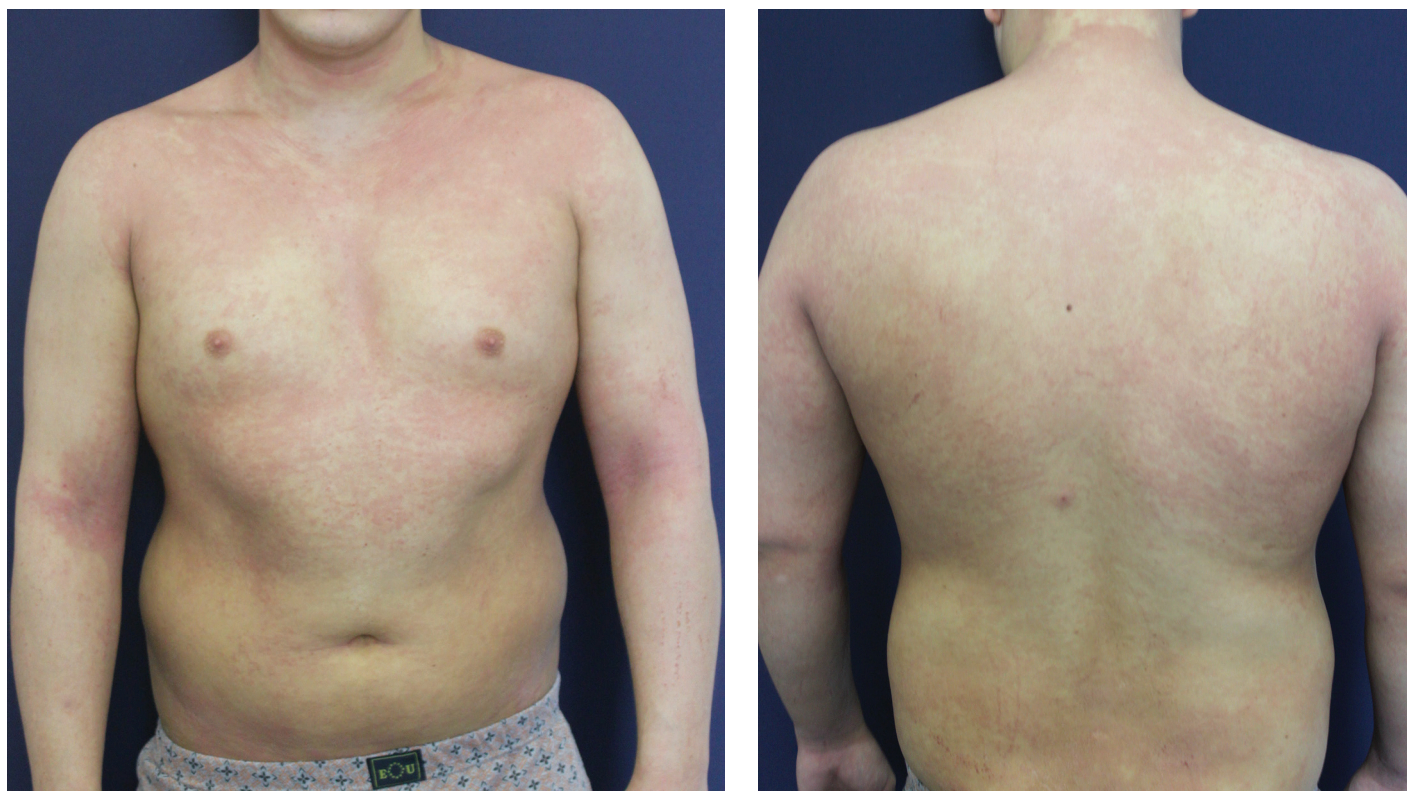
přechodně exprimován na T buňkách a přispívá ke klonální expanzi, přežití a tvorbě paměti. Počáteční studie s protilátkami namířenými proti OX40 nebo jeho ligandu OX40L exprimovaným na dendritických buňkách ukázaly slibné výsledky a v současnosti již probíhají i studie III. fáze klinického hodnocení (5).

Dupilumab

Th2 imunitní odpověď je považována za hlavní dráhu vedoucí ke kožnímu zánětu u atopické dermatitidy. IL-4, IL-13 a IL-5 nebo jejich příslušné receptory jsou středem pozornosti strategií vývoje mnohých léčiv, jejichž cílem je modulovat tuto patologickou odpověď (6). V této skupině existují v současnosti tři léčiva lebrizumab, tralokinumab (oba anti-IL-13) a dupilumab (anti-IL-4 a IL-13), který je jediný dostupný v současnosti v České republice.

Dupilumab byl prvním schváleným cílelým lékem pro atopickou dermatitidu nejen dospělých, ale také dětských pacientů. V současnosti je ho možné využít u kojenců s ekzémem od 6 měsíců věku, ale také je indikován pro pacienty s astmatem, chronickou rinosinuitidou s polypy, eosinofilní ezofagitidou a prurigo nodularis. Dupilumab se váže na IL-4Ra a přerušuje signalizační kaskádu

Obr. 1 a 2. Trup pacienta před zahájením léčby atopické dermatitidy JAK inhibitorem



LIPIKAR BALZÁM AP_{+M}

PRO EXTRÉMNĚ SUCHOU POKOŽKU
SE SKLONEM K ATOPICKÉMU
EKZÉMU A ALERGIÍM

- S ANTIRECIDIVNÍM ÚČINKEM
- VYŽIVUJE POKOŽKU
- OBNOVUJE KOŽNÍ BARIÉRU

-41%

ZMÍRNĚNÉ SVĚDĚNÍ**

-42%

ZMÍRNĚNÉ PROBLÉMY SE SPÁNKEM***

+69%

ZLEPŠENÁ KVALITA ŽIVOTA****

**RYCHLE SE VSTRĚBÁVÁ, A TÍM
USNADŇUJE A URYCHLUJE
KAŽDODENNÍ APLIKACI.**

NEMASTNÝ, NELEPIVÝ FINIŠ.

BEZ PARFÉMU.



*Studie provedená společností IQVIA, listopad-prosinec 2022, Česká republika, 90 dermatologů odpovídalo na otázku: Kterou dermokosmetickou řadu (značku) přípravků doporučujete svým pacientům celkově nejčastěji?

** Klinická studie provedená na 51 subjektech, dospělých i dětech. Po dobu 2 týdnů subjekty používaly LIPIKAR AP+ Syndet a AP+M Balzám.

*** Klinická studie provedená na 51 subjektech, dospělých i dětech. Po dobu 2 týdnů subjekty používaly LIPIKAR AP+ Syndet a AP+M Balzám.

**** Klinická studie provedená na 51 subjektech, dospělých i dětech. Po dobu 2 týdnů subjekty používaly LIPIKAR AP+ Syndet a AP+M Balzám.



LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

VĚDA
O MIKROBIOMU

PRO SUCHOU A ATOPICKOU POKOŽKU

LIPIKAR
BAUME AP_{+M}

RELIPIDAČNÍ BALZÁM S TROJITOU ÚČINNOSTÍ
PROTI POCITU SVĚDĚNÍ. ODDALUJE FÁZI
AKUTNÍHO VYSUŠENÍ POKOŽKY.

zprostředkovanou cytokiny IL-4 a IL-13, dochází tak k specifické blokadě Th2 řízené imunitní odpovědi (6).

Ve studiích 3. fáze klinického hodnocení (SOLO-1 a SOLO-2) provedených na 1 379 pacientech dosáhlo po 16 týdnech EASI-75 (bez současné lokální terapie kortikosteroidy) 51 % respektive 44% pacientů na terapii dupilumabem a pouze 15 % respektive 12% pacientů užívajících placebo (7). V kombinaci s topickými kortikoidy dosáhlo za stejné období účinnosti EASI-75 64% pacientů na dupilumabu a 23% pacientů na placebo (8). Obdobná účinnost dupilumabu byla pozorována i u pediatrických pacientů. V současnosti máme již více než 4letá data z klinických studií s dupilumabem u dospělých, která ukazují, že kolem 90% pacientů v průběhu tohoto období udrželo odpověď EASI-75 a 75% pacientů dokonce odpověď EASI-90 (8). Informace potvrzující velmi dobrou účinnost i bezpečnost dupilumabu jsou k dispozici i z četných registrů, včetně českého registru BIOREP. V průběhu prvního roku léčby (52 týdnů) dosáhlo 90% pacientů odpovědi EASI-75 a 56% odpovědi EASI-90 (9).

Dupilumab je velmi bezpečný lék, který nevyžaduje laboratorní vyšetření před zahájením ani v průběhu léčby. V klinických studiích i datech z klinických registrů se u pacientů užívajících dupilumab vyskytují běžné infekce horních cest dýchacích a herpetické infekce. Typickým nežádoucím účinkem terapie, který se vyskytuje až u třetiny pacientů v průběhu léčby, jsou konjunktivitidy. Většina těchto konjunktivitid je zvládnutelná lokální léčbou, jen vzácně vede k nutnosti ukončení léčby dupilumabem (6–9).

Baricitinib

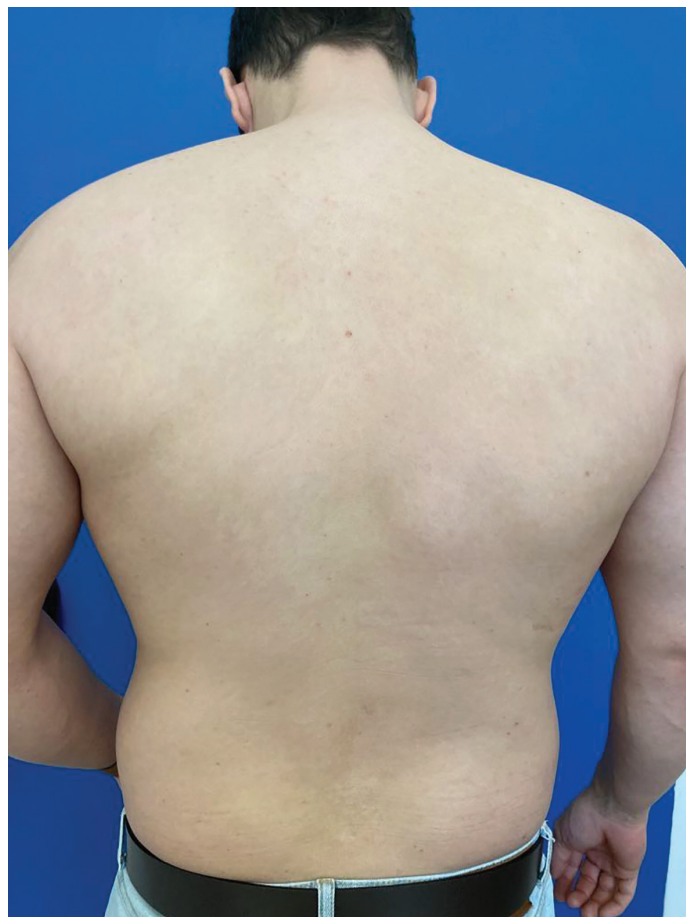
Baricitinib byl prvním perorálním JAK inhibitorem indikovaným k terapii středně závažné až závažné atopické dermatitidy dospělých. V brzké době však bude dostupný i pro většinu věkových skupin pediatrických pacientů. Baricitinib blokuje dráhy JAK1/JAK2 a kromě atopické dermatitidy je taktéž indikován k terapii revmatoidní artritidy a závažné alopecie areata (pro tuto diagnózu však zatím nemá úhradu). V současnosti je v České republice dostupný pouze ve formě 4 mg tablet, které jsou

však využívány u většiny pacientů. Baricitinib je kontraindikován pouze u těhotných a u pacientů přecitlivělých na léčivo samotné.

V klinickém programu pro atopickou dermatitidu máme k dispozici data od více než 2 636 pacientů s délkou expozice až 4 roky. Ve třech základních registračních studiích (BREEZE-AD1, -AD2 a -AD7) byla testována účinnost baricitinibu v 2 mg či 4 mg dávkování oproti placebo. Po 16 týdnech léčby, při kterých bylo možné užívat i topické kortikoidy, dosáhlo EASI-75 48% pacientů na dávce 4 mg/den, 43% pacientů na dávce 2 mg/den a 23% pacientů na placebo. (10) Baricitinib obdobně jako ostatní JAK inhibitory vyniká velmi rychlou úlevou od svědění, kdy již 2. den od počátku léčby bylo statisticky signifikantní zlepšení pruritu oproti placebo, a to při obou dávkování. Pacienti taktéž dosahovali v rámci jednotek týdnů výrazného zlepšení spánku a celkové kvality života (10).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby baricitinibem patří běžné infekce dýchacích cest, herpetické infekce (včetně eczema herpeticatum), infekce močových cest či bolesti

Obr. 3 a 4. Trup pacienta 4 týdny od zahájení léčby atopické dermatitidy JAK inhibitorem



hlavy. V laboratorních kontrolách je nutné monitorovat hladiny lipidů a častá je také elevace kreatininy, obdobně jako u dalších JAK inhibitorů. Bezpečnostní výsledky dlouhodobých studií, ve kterých byli pacienti sledováni po více než 2 roky, neodhalily nové či kumulativní nežádoucí účinky terapie. V rámci sledování výskytu nežádoucích účinků zvláštního zájmu, které se objevily při terapii tofacitinibem (pan-JAK inhibitor) u pacientů s revmatoidní artritidou, byla provedena bezpečnostní analýza všech klinických studií s baricitinibem na atopickou dermatitidu. Tato rozsáhlá práce neprokázala zvýšené riziko závažných infekcí, závažných kardiovaskulárních událostí, tromboembolických příhod, melanomových kožních nádorů či jiných malignit (11). Baricitinib se tedy zdá být u pacientů s atopickým ekzémem bezpečnou léčbou, nicméně dle mezinárodních doporučení by se baricitinib a ostatní JAK inhibitory měly používat u pacientů nad 65 let věku, a/nebo u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů (jako je současné nebo bývalé dlouhodobé kouření, nebo anamnéza tromboembolické příhody) a/nebo pacientů s rizikovými faktory malignity až po vyčerpání všech vhodných alternativ léčby (12).

Abrocitinib

Abrocitinib je perorální selektivní inhibitor JAK1, který v rámci klinického hodnocení atopickou dermatitidu prošel programem, ve kterém bylo zařazeno více než 3 850 dospělých pacientů i adolescentů. Abrocitinib je dostupný v tabletách po 200 mg, 100 mg a 50 mg, což usnadňuje volbu správné dávky terapie. Doporučená zahajovací dávka abrocitinibu pro atopickou dermatitidu je 200 mg jednou denně u pacientů do 65 let věku a 100 mg jednou denně u starších pacientů, nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin. Abrocitinib nesmí být podáván pacientům se závažnými aktivními systémovými infekcemi (např. jako je tuberkulóza), při těžké poruše funkce jater, v těhotenství a při kojení.

V registračních studiích (JADE MONO-1 a MONO-2) byla zkoumána účinnost abrocitinibu v monoterapii (bez využití lokálních kortikosteroidů) oproti placebo u dospě-

lých a adolescentů nad 12 let věku. Zlepšení ekzému alespoň o 75 % (EASI-75) dosáhlo v obou studiích 62,7 %, respektive 61 % pacientů na terapii abrocitinibem 200 mg/den a 39,7 %, respektive 44,5 % pacientů užívajících abrocitinib 100 mg/den (13, 14). V rámci studie JADE COMPARE byla porovnávána účinnost abrocitinibu nejen oproti placebo, ale také dupilumabu u 837 dospělých pacientů, kteří současně směli užívat lokální kortikoidy. Primárního cíle zlepšení projevů atopického ekzému alespoň o 75 % (EASI-75) po 12 týdnech terapie dosáhlo 70,3 % pacientů na terapii abrocitinibem 200 mg/den, 58,7 % pacientů užívajících abrocitinib 100 mg/den, 58,1 % pacientů na léčbě dupilumabem a 27,1 % pacientů na placebo. Přísnějšího kritéria zlepšení o 90 % (EASI-90) po 12 týdnech léčby dosáhlo 46,1 % pacientů užívajících abrocitinib 200 mg/den, 36,6 % na dávce 100 mg/den, 34,9 % užívajících dupilumab a pouze 10,1 % pacientů na placebo. Sekundárním hodnotícím kritériem bylo zmírnění svědění alespoň o 4 body při hodnocení Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) po 2 týdnech léčby. Tohoto kritéria bylo dosaženo u 49,1 % pacientů na dávce abrocitinibu 200 mg/den, 31,8 % na dávce 100 mg/den, 26,4 % na terapii dupilumabem a 13,8 % na placebo. Signifikantní úleva svědění při léčbě nastává u většiny pacientů v rámci jednotek dnů (15).

V rámci klinických studií byla většina nežádoucích účinků jen mírné nebo střední závažnosti a jejich výskyt byl častější u pacientů na vyšší dávce abrocitinibu (200 mg/den). Mezi nejčastější nežádoucí účinky abrocitinibu patří nauzea (která však obvykle odezní v prvních dvou týdnech terapie), bolesti hlavy, akné, zvracení či závrať. Mezi frekventní infekční komplikace při terapii abrocitinibem patří běžné infekty horních cest dýchacích, ale také herpetické infekce, které se vyskytly u 4 % pacientů v klinických studiích. V laboratorních vyšetřeních je u pacientů s abrocitinibem vhodné monitorovat metabolismus lipidů, neboť u pacientů může docházet ke zvýšení cholesterolu o nízké hustotě (LDL). Při léčbě u některých pacientů taktéž dochází ke zvyšování kreatin fosfokinázy, zpravidla však bez klinických obtíží pacienta (13–15).

Upadacitinib

Upadacitinib je selektivním inhibitorem JAK1, který je v současnosti indikován v rámci atopické dermatitidy pro pacienty nad 12 let věku, využít ho však také lze v léčbě revmatických (např. psoriatická artritida či ankylozující spondylitida) onemocnění a nespecifických střevních zánětů. Upadacitinib se podává v dávce 15 mg či 30 mg na den, v České republice jsou zatím dostupné jen 15 mg tablety.

Základem třetí fáze klinického hodnocení upadacitinibu byly studie Measure Up 1 a 2, ve kterých bylo zařazeno více než 1 650 pacientů (ve věku 12 let a více). V rámci integrované analýzy těchto studií dosáhlo účinnosti EASI-75 po 16 týdnech terapie 82,8 % pacientů na dávce 30 mg/den, 70,3 % pacientů na dávce 15 mg/den a pouze 22,6 % osob na placebo. Po roce terapie při obou dávkování udrželo tuto odpověď více než 80 % pacientů. Přísnějšího kritéria EASI-90 po stejné době 16 týdnů dosáhlo 67,4 % pacientů na dávce 30 mg/den, 51,3 % na dávce 15 mg/den a pouze 9,1 % pacientů ve skupině s placebem. Po 52 týdnech terapie udrželo tuto odpověď 71,8 % pacientů na vyšší dávce a 62 % užívajících nižší dávku. Obdobně jako u dalších JAK inhibitorů vyniká upadacitinib velmi rychlým útlumem svědění, kdy signifikantní rozdíl oproti placebo je pozorován v řádech jednotek dní. Díky tomu dochází i k velmi rychlému zlepšování spánku i kvality života pacientů užívajících upadacitinib (16). Účinnost upadacitinibu byla taktéž v klinickém hodnocení porovnávána dupilumabem po dobu 16 týdnů (studie Heads Up). V této studii prokázal upadacitinib rychlejší nástup účinku na klinické zánětlivé projevy ekzému i svědění. Po 16 týdnech dosáhlo EASI-75 71 % osob užívajících upadacitinib a 61,1 % pacientů na léčbě dupilumabem. Obdobně EASI-90 za toto období dosáhlo 60,6 % pacientů na upadacitinibu a 38,8 % pacientů s dupilumabem (17). V rámci extenze této studie byli pacienti užívající dupilumab následně převedeni na upadacitinib, většina pacientů dosáhla již po 4 týdnech změny léčby zlepšení atopické dermatitidy ve všech sledovaných parametrech (18).

Bezpečnostní data upadacitinibu u pacientů s atopickou dermatitidou jsou obdobná ostatním JAK inhibitorům, mezi nejčastější

nežádoucí účinky patří infekty horních cest dýchacích, bolesti hlavy či herpetické infekce. Nejčastějším specifickým nežádoucím účinkem upadacitinibu je rozvoj akné, která však nebývá závažná. V laboratorních hodnotách dochází u některých pacientů ke zvyšování kreatinínázy, avšak bez klinických obtíží. Výskyt těchto nežádoucích účinků se význam-

ně neliší a ani nezvyšoval v průběhu času při dlouhodobé terapii (19).

Závěr

S příchodem biologické léčby a nyní i recentně JAK inhibitorů se výrazně rozšířily možnosti léčby těžkých forem atopické dermatitidy nejen u dospělých, ale také dět-

ských pacientů. Rozdílný mechanismus účinku a bezpečnostní profil těchto dvou skupin léčiv nám umožňuje vybírat vhodnou terapii pro každého jednotlivého pacienta. I přes tyto pokroky v léčbě můžeme i v následujících letech očekávat nová léčiva pro systémovou i topickou terapii atopické dermatitidy, která by dále měla zlepšit kvalitu života našich pacientů.

LITERATURA

1. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat. Rev Drug Dis.* 2022;21(1):21-40.
2. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. A key review paper on the current understanding of the pathophysiology of AD. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:1.
3. Czarnowicki T, Malajian D, Khattri S, et al. Petrolatum: barrier repair and antimicrobial responses underlying this "inert" moisturizer. *J Allerg Clin Immunol.* 2016;137(4):1091-1102.
4. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Pavel AB, et al. ATx201 modulates biomarkers of skin barrier function and cutaneous inflammation in patients with moderate atopic dermatitis. *J Invest. Dermatol.* 2020;140:S77.
5. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allerg Clin Immunol.* 2019;4(2):482-493.
6. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allerg.* 2020;50(1):5-14.
7. Thačič D, Simpson EL, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Derm Sci.* 2019;94(2):266-275.
8. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, et al. Dupilumab provides acceptable safety and sustained efficacy for up to 4 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):393-408.
9. Kojanova M, Tanczosova M, Strosova D, et al. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Derm Treatm.* 2022;33(5):2578-2586.
10. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333-1343.
11. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):476-485.
12. Inhibitory Janus kináz – potvrzení závěrů pracovní skupiny PRAC [on-line]. Praha: Rada pro výzkum, vývoj a inovace; c2011. [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.sukl.cz/inhibitory-janus-kinaz-potvrzeni-zaveru-vyboru-prac>
13. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10246):255-266.
14. Gooderham MJ, Chu CY, Rojo R, et al. Economic impact of abrocitinib monotherapy and combination therapy in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from JADE MONO-2 and JADE COMPARE. *JAAD Int.* 2021;4:46.
15. Thyssen JP, Yosipovitch G, Paul C, et al. Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(3):434-443.
16. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397(10290):2151-2168.
17. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047-1055.
18. Blauvelt A, Ladizinski B, Prajapati VH, et al. Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib versus continuous upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension of the phase 3, randomized, controlled trial (Heads Up). *J Am Acad Dermatol.* 2023; epub ahead of print.
19. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the measure up 1 and measure up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2020;158(4):404-413.



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE KURZECH**

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Lokálna liečba bazocelulárneho karcinómu – súčasný stav a nové perspektívy

MUDr. Paula Ďuríková

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Bazocelulárny karcinóm je jednou z celosvetovo najčastejšie sa vyskytujúcich malignít. V indikácii lokálnej liečby bazocelulárneho karcinómu zohráva centrálnu úlohu imiquimod a fotodynamická terapia. Uvedené modalities sú rezervované pre superficiálne nízkorizikové podtypy, čo významne redukuje mieru ich využiteľnosti v klinickej praxi. S úmyslom preklenutia súčasných limitácií prebieha v oblasti lokálnej liečby bazocelulárneho karcinómu rozsiahly výskum. Predkladaný prehľad stručne sumarizuje aktuálne terapeutické možnosti, ich obmedzenia a príklady nových prístupov v liečbe tohto vysoko prevalentného ochorenia.

Kľúčové slová: bazocelulárny karcinóm, imiquimod, nanočastice, patidegib, vismodegib.

Topical treatment of basal cell carcinoma – current state and future perspectives

Basal cell carcinoma is one of the most common malignancies worldwide. In the indication of topical treatment of basal cell carcinoma, imiquimod and photodynamic therapy play a central role. These modalities are reserved for low-risk superficial subtypes, which reduces their degree of applicability in clinical practice. With the intention of overcoming current limitations, extensive research is conducted in the field of topical treatment of basal cell carcinoma. This article briefly summarizes the current therapeutic modalities, their limitations, and examples of new approaches in the treatment of this highly prevalent disease.

Key words: basal cell carcinoma, imiquimod, nanoparticles, patidegib, vismodegib.

Úvod

Bazocelulárny karcinóm (BCC) patrí medzi celosvetovo najčastejšie sa vyskytujúce malignity. V dôsledku starnutia populácie a zvýšenia expozície UV žiareniu je incidencia BCC konštantne na vzostupe (1). Aj keď je len zriedkavo príčinou zvýšenej mortality, pri progresii bez liečby môže byť dôvodom signifikantnej morbidity vedúcej k rozsiahlej lokálnej deštrukcii tkaniva a mutilácii (2).

Incidencia BCC sa s vekom zvyšuje (3). Analýza vplyvu chirurgického manažmentu cervikofaciálnych BCC na kvalitu života pacientov demonštrovala významnú negatívnu asociáciu chirurgickej intervencie na celkové zdravie, fyzický stav, mentálne zdravie a sociálne funkcie najmä v subpopulácii pacientov

vo veku nad 65 rokov (4). Tieto skutočnosti ilustrujú esenciálny význam nových efektívnych neinvazívnych modalít v liečbe BCC. Lokálna aplikácia antineoplastických látok je jednoduchá a účinná metóda znižujúca riziko systémovej toxicity, maximalizujúca terapeutický benefit liečiva. Z dôvodu limitovaného rozsahu sa príspevok nezaobrá lokálne deštruktívnymi modalitami, ktoré sa využívajú predovšetkým v terapii ľahko liečiteľných BCC (5).

Súčasný stav lokálnej farmakoterapie BCC

Podľa aktuálnych terapeutických odporúčaní Americkej asociácie dermatovenerológie (AAD) je lokálna liečba rezervovaná

pre malé, nízkorizikové BCC v prípade, keď chirurgická excízia nie je vhodná alebo ju pacient odmietne. Nízkorizikové BCC sú podľa odporúčaní AAD primárne ostro ohraničené nádory veľké do 10 mm v stredne rizikových oblastiach a do 20 mm v nízkorizikových oblastiach u imunokompetentných pacientov. BCC, ktoré sú väčšie, recidivujúce, neostro ohraničené, u imunokompromitovaných pacientov, v oblastiach predchádzajúcej rádioterapie a vo vysokorizikových anatomických lokalizáciách (centrofaciálna, periorbitálna, periaurikulárna, mandibulárna, temporálna, genitálna, palmoplantárna lokalizácia a oblasť nosa a pier), sú na základe klinických charakteristík automaticky hodnotené ako vysokorizikové. Lokálna liečba však nie je limitovaná

iba klinicky hodnotenou rizikovosťou BCC, ale aj jeho hrúbkou (podľa zvolenej modality). Dostupné dáta ukazujú, že lokálna liečba je o 10% až 20% menej efektívna ako chirurgická excízia (5).

Prvým príkladom lokálnej liečby BCC je imiquimod. Tento lokálny agonista toll-like receptorov je imunomodulátor schválený na liečbu superficiálneho BCC, ktorý svoj efekt sprostredkuje indukciou T-helper 1 dominantnej protinádorovej imunity. V praxi sa používajú rôzne aplikačné režimy vrátane aplikácie dvakrát denne, jedenkrát denne, každý druhý deň, s oklúziou alebo bez nej v liečebných cykloch v rozsahu od 6 do 16 týždňov (5). Najčastejšie využívanou schémou schválenou v Európskej únii, ako aj v Spojených štátoch amerických je aplikácia päťkrát týždenne počas 6–12 týždňov. Nežiaduce účinky spojené s lokálnou liečbou zahŕňajú erytém, edém, erózie, chrasty, vezikuly, svrbenie a príležitostne pocity brnenia. Závažnosť týchto účinkov má vysokú mieru interindividuálnej variability a môže významne obmedziť compliance pacienta. V prípadoch superficiálneho BCC v nízkorizikových lokalitách sa uvádzaná miera klinického a histologického vyliečenia v troj- až dvanásťmesačnej sledovanej perióde pohybuje od 60% do 80% v dobre navrhnutých randomizovaných kontrolovaných štúdiách (6). Kazuistické dáta naznačujú, že lokálny imiquimod nachádza využitie aj ako adjuvantná alebo neoadjuvantná liečba k chirurgickému riešeniu vysokorizikových BCC (7). Randomizované kontrolované štúdie demonštrujú superioritu imiquimodu nad 5-fluorouracilom (5-FU) a porovnateľnosť jeho účinku s fotodynamickou terapiou (PDT). Limitom liečby imiquimodom je hrúbka nádoru. Pri analýze miery lokálnej rekurencie BCC po šesťtýždňovej liečbe imiquimodom s aplikáciou päťkrát týždenne bola miera rekurencie nádorov hrubších ako 0,4 mm 58%, zatiaľ čo pri nádoroch tenších ako 0,4 mm nebol hlásený žiaden prípad recidívy (8).

V prospech lokálnej monoterapie superficiálneho BCC lokálnym 5-FU existuje v porovnaní s imiquimodom menej dôkazov. Liečebný režim zahŕňa aplikáciu dvakrát denne počas 3 až 6 týždňov. Nežiaduce účinky sú podobné ako pri imiquimode a zahŕňajú erytém, opuch, chrasty, erózie, vredy a eschary (9). Perkutánná

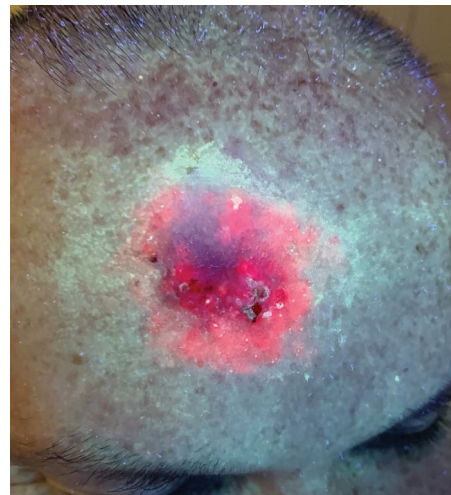
penetrácia 5-FU len do hĺbky 1 mm je dôležitým limitujúcim faktorom efektivity (10). Aktuálne terapeutické odporúčania AAD svedčia proti monoterapii BCC 5-FU pre nedostatok dôkazov o jeho efektívite a bezpečnosti (11).

Ďalšou modalitou v lokálnej liečbe BCC je fotodynamická terapia (PDT). Pri PDT sa využíva vlastnosť selektívnej koncentrácie fotosenzitizujúcej látky v neoplastických bunkách. Energia svetelného zdroja so špecifickou vlnovou dĺžkou pohltená fotosenzitizérom (5-aminolevulová kyselina 5-ALA PDT alebo metylaminolevulinát MAL-PDT) je emitovaná do okolitého tkaniva s následným vznikom reaktívnych metabolitov kyslíka s cytotoxickým efektom (12). Zvyčajne sa vykonáva jeden liečebný cyklus, ale v prípade potreby je možné PDT opakovať jeden týždeň po prvej aplikácii. Päťročná miera lokálnej recidívy pri PDT superficiálneho BCC je 29,3% pre ALA-PDT a 23,5% pre MAL-PDT (12). Monoterapia PDT sa neodporúča pre nodulárny BCC a pre vysokorizikové podtypy BCC z dôvodu nedostatočnej efektivity. Limitom tohto typu liečby je predovšetkým hĺbka penetrácie prekursora, ako aj aktivačného žiarenia, ktorá nedosahuje kritickú hranicu nevyhnutnú pre jej účinnosť (13).

Nové perspektívy lokálnej liečby BCC

Medzi moderné farmakoterapeutické prístupy využívané v liečbe BCC patrí použitie lokálnych inhibítorov sonic hedgehog signalizácie. Hedgehog signalizácia zahŕňa gény sonic, indian desert, PTCH1 a PTCH2, GLI1, GLI2 a GLI3. Táto dráha zodpovedá za proliferáciu buniek viacerých tkanív. V prípade BCC spôsobuje aktivovaný gén smoothened (SMO) v dôsledku genetických mutácií stratu negatívnej autoregulácie a následnú proliferáciu a diferenciáciu buniek. Hedgehog inhibítory sa viažu na SMO receptor, čím zamedzujú jeho aktivačnému pôsobeniu (14). Vismodegib je systémové liečivo schválené americkou Food and Drug Administration (FDA) inhibujúce hedgehog signálnu dráhu (15). Aberantná aktivácia tejto dráhy bola zistená pri rôznych typoch rakoviny vrátane BCC, rakoviny prsníka, rakoviny pľúc a ďalších (16). Aktuálne je perorálna liečba vismodegibom indikovaná pri lokálne pokročilých a metastatických BCC (17). Perorálna liečba vismodegibom je limitovaná

Obr. 1. MAL-PDT – konfirmácia absorpcie fotosenzitizéra Woodovou lampou

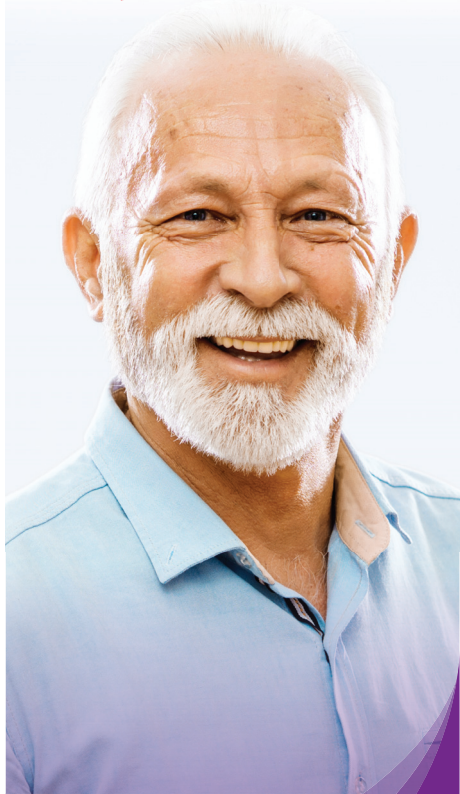


najmä výskytom systémových nežiaducich účinkov, medzi ktoré patria napr. svalové kŕče, ageúzia/dysgeúzia, alopecia, strata hmotnosti a asténia (18).

Patidegib je ďalší predstaviteľ skupiny hedgehog inhibítorov. Ako jediný z tejto skupiny je určený na lokálnu aplikáciu. V súčasnosti sú dostupné dáta z klinického skúšania fázy II. Ide o multicentrickú dvojito zaslepenú randomizovanú vehikulom kontrolovanú klinickú štúdiu hodnotiacu efektívitu tejto formulácie u pacientov s Gorlinovým syndrómom. Gorlinov syndróm je autozomálne dominantné genetické ochorenie charakterizované početnými BCC, ktoré vznikajú už v detstve. Asociované je aj so skeletálnymi, oftalmologickými a neurologickými abnormalitami. Spôsobený je práve mutáciami v signalizačnej dráhe sonic hedgehog. Dvadsaťtýždňová terapia s aplikáciou 2% alebo 4% gélu dvakrát denne demonštrovala 51,29% redukciu počtu BCC pri použití 2% gélu a 26,63% redukciu počtu BCC pri použití 4% koncentrácie (19). Príčina nepriamej závislosti koncentrácie a efektivity liečiva nebola doposiaľ opísaná. V súčasnosti prebiehajú 2 štúdie fázy III hodnotiace efekt 2% gélu s patidegibom (19, 20). Bezpečnosť lokálneho patidegibu bola taktiež potvrdená, na rozdiel od systémových hedgehog inhibítorov sa pri lokálnej aplikácii nezistili žiadne z opísaných systémových nežiaducich účinkov. Patidegib demonštruje aj výnimočnú mieru lokálnej tolerability. V súčasnosti FDA udelila označenie „Orphan Drug and Breakthrough Therapy“ pre lokálny patidegib u pacientov s Gorlinovým synd-

3 schválené
indikace

 **Aldara**[™] 5% krém
Imiquimodum



**Aktinická
keratóza**

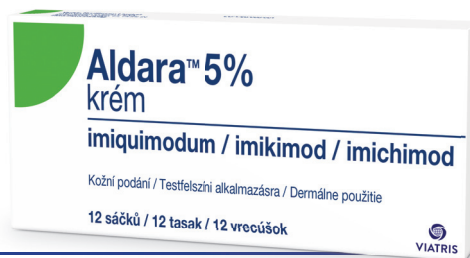


**Povrchový
bazocelulární
karcinom**



**Akuminátní
kondylomata**

Dlouhodobě osvědčená léčba



Základní informace o přípravku: Aldara 5% krém

Složení: 1 sáček obsahuje 12,5 mg imiquimodum ve 250 mg krému (5 %). Přípravek dále obsahuje parabeny, cetylalkohol a stearylalkohol. **Indikace:** Léčba zevních genitálních a perianálních vegetací (condylomata acuminata) u dospělých, malých povrchových bazocelulárních karcinomů u dospělých a klinicky typických, nehyperkeratotických, nehyperfrotických aktinických keratóz (AK) v oblasti obličeje nebo kůže u imunokompetentních dospělých pacientů, u nichž není vhodné použití kryoterapie či jiných terapeutických možností. **Dávkování a způsob podání:** Krém se neaplikuje častěji než 1x denně. *Zevní kondylomata u dospělých:* 3x týdně v tenké vrstvě pouze na postiženou oblast. *Povrchový bazocelulární karcinom u dospělých:* 5x týdně po dobu 6 týdnů v dostatečném množství, pokrývajícím celou oblast vč. okolní kůže do vzdálenosti 1 cm. *Aktinická keratóza u dospělých:* 3x týdně po dobu 4 týdnů v dostatečném množství krému, aby se pokryla léčená oblast. Další 4 týdenní cyklus je možné aplikovat až po 4 týdnech bez léčby. Více detailů, dávkování ve zvláštních případech a u specifických skupin pacientů viz platné SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Krém s imichimodem může zhoršit závažná kožní onemocnění. Pomocné látky methylparaben a propylparaben mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné), cetylalkohol a stearylalkohol mohou způsobit lokální kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). Léčenou kožní oblast je třeba chránit před sluncem. Více viz platné SPC. **Interakce:** Vzhledem k imunostimulačním vlastnostem je třeba opatrnosti při podávání krému s imichimodem pacientům, kteří užívají imunosupresivní léky. **Nežádoucí účinky:** Pruritus, bolest, pálení, podráždění, erytém, krvácení, papulky, parestezie, rash a reakce v místě aplikace. Dále únava, infekce, pustulky, lymfadenopatie, anorexie, bolest hlavy, nauzea, myalgie, artralgie, bolesti v zádech a jiné viz platné SPC. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Sáček nelze po otevření znovu použít. **Balení:** 250 mg x 12 sáčků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/98/080/001. **Datum poslední revize textu:** 21. 11. 2022. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

ALD-2023-0055

Viatris CZ s.r.o.
Evropská 2590/33C, 160 00 Praha 6, tel.: +420 222 004 400
e-mail: czoffice@viatris.com, www.viatris.cz



rómom (21). Vhodný je aj na liečbu pacientov s nesyndrómovými viacpočetnými BCC, ako aj u pacientov vo vyššom veku ohrozených polypragmáziou, u ktorých by pri použití systémových hedgehog inhibítorov hrozilo zvýšenie rizika nežiaducich účinkov (22).

Limitom liečby hedgehog inhibítormi je rezistencia BCC, ktorá je relatívne častá a vzniká v dôsledku genetických mutácií na úrovni génu SMO G497W. Strata účinku po iniciálnej terapeutickojej odpovedi vzniká v dôsledku získanej mutácie v géne PTCH alebo SMO D473Y, ktorá vedie k zmene štruktúry cieľového proteínu. Tieto mechanizmy rezistencie boli opísané zatiaľ len pri liečbe vismodegibom (14).

Ďalším moderným farmakoterapeutickým prístupom v liečbe BCC je využitie nanotechnológií. Nanomateriály majú významný potenciál využitia v dermatoonkológii, keďže na rozdiel od konvenčných modalít umožňujú precízne zacielenie účinku liečiva na konkrétnu štruktúru, zvyšujú efektivitu vychytávania a znižujú bezúčelnú, nežiaducu distribúciu aktívnej látky do zdravých tkanív (23).

Lipidové nanočastice majú v porovnaní s ostatnými nanotechnologickými prístupmi výhodu vo výnimočnej miere biokompatibility, keďže môžu byť syntetizované z lipidových materiálov prirodzene sa vyskytujúcich v koži (mastné kyseliny, mono-, di-, triglyceridy, fosfolipidy) (24). Ďalšou výhodou je rozšírenie škály využiteľných aktívnych látok, keďže prípravou lipidovej nanočastice môžeme preklenúť farmakokinetické limity použitia zle solubilných liečiv, ochrániť fyziologicky degradovateľné látky a kontrolovať ich uvoľňovanie (25). Jedným z aktuálne skúmaných lipidových nanočasticových systémov v liečbe BCC sú ultradeformovateľné lipozómy s vismodegibom, získané z fosfatidylcholínu a cholátu sodného. Tento systém bol vyvinutý s cieľom efektívnejšie zacieliť terapeutický efekt a minimalizáciu rizík súvisiacich so systémovou expozíciou hedgehog inhibítormi. V štúdiu realizovanej Calienni

et al. (26) bola pri použití diskov s transdermálne aplikovanými ultradeformovateľnými lipozómami s vismodegibom leziózná koncentrácia liečiva až 8,4 µg/ml. V porovnaní s vyššie uvedeným má 150 mg denná perorálna dávka vismodegibu za následok lezióznú koncentráciu liečiva približne 3 µg/ml. Na zvýšenie lezióznosti aktívnej látky, ako aj na zníženie rizika systémovej toxicity sa lokálny lipozomálny vismodegib javí ako efektívna alternatíva k perorálnemu podaniu liečiva (26).

Ďalším príkladom využitia lipidových nanočastíc v liečbe BCC je použitie nanoemulzného gélu 5-ALA (BF-200 ALA) pri PDT BCC. Účinnosť PDT je primárne limitovaná absorpciou/penetráciou fotosenzitizéra a tvorbou ROS. Klasické fotosenzitizéry sú hydrofóbne, efektom nešpecifické a majú nízky absorpčný potenciál, čím obmedzujú klinickú využiteľnosť tejto metódy pri nodulárnom BCC. Nanoemulzné zloženie BF-200 ALA indukuje dva až päťkrát vyššiu produkciu fotosenzitizéra protoporfirín 9 v epiderme v porovnaní s konvenčne používaným krémom s 20% kyselinou 5-aminolevulovou (27). V komparatívnej štúdiu porovnávajúcej konvenčne používanú MAL-PDT a BF-200 ALA v liečbe neagresívneho BCC demonštrovala nanoemulzia vysokú účinnosť, nízku mieru recidívy po 1 roku a dobrú tolerabilitu s preukázanou non-inferiornosťou oproti MAL-PDT (27).

Unikátne farmakokinetické vlastnosti lipidových nanočastíc majú však aj potenciálne riziká. Po intracelulárnej absorpcii (napr. endocytózou) môžu byť lipidové nanočastice intracelulárne skladované aj niekoľko mesiacov, preto so sebou nesú doposiaľ neznáme riziká chronickej toxicity (28, 29). Ďalším aktuálnym limitom použitia nanočastíc v liečbe BCC je ich nízka dostupnosť limitovaná výlučne na špecializované pracoviská, ako aj ich vysoká cena.

Diskusia

Príspevok poskytuje rýchly prehľad v súčasnosti používaných lokálne apliko-

vaných liečiv, ako aj príklady potenciálnych nových možností v liečbe bazocelulárneho karcinómu. V indikácii lokálnej liečby BCC zohráva aktuálne centrálnu úlohu imiquimod, 5-ALA PDT alebo MAL-PDT. Lokálna liečba BCC má viaceré výhody oproti konvenčnej chirurgickej intervencii, avšak pre limitovanú efektivitu je akceptovaná výlučne pri malých, nízkorizikových BCC v prípade, keď je chirurgická excízia nevhodná alebo ju pacient odmietne. Dôležitým limitom lokálnej liečby BCC významne znižujúcim jej efektivitu je hrúbka nádoru (30, 31). Nodulárny BCC sa vyskytuje v 60–80% všetkých prípadoch. Tento podtyp sa najčastejšie vyskytuje v cervikokraniálnej lokalizácii, ktorá je z hľadiska lokálnej liečby najkritickejšia (32). Vyššie uvedené skutočnosti významne redukovávajú využiteľnosť v súčasnosti dostupných modalít. Lokálne formulácie založené na princípe nanočastíc majú potenciál preklenúť farmakokinetické limity lokálnej liečby. Ďalším dôležitým limitom je profil lokálnej tolerability uvedených liečiv. Patidegib je príkladom liečiva priamo antagonistujúceho centrálny patomechanizmus tumorigenézy pri BCC. Týmto vysoko špecifickým pôsobením redukuje mieru lokálnych nežiaducich účinkov, ktoré bývajú hlavnou príčinou nízkej compliance pacientov.

Záver

BCC je jednou z celosvetovo najčastejšie vyskytujúcich sa malignít. V jeho liečbe aktuálne dominuje kompletná chirurgická excízia. Rozsiahle chirurgické výkony v špecifických subpopuláciách pacientov a v kozmeticky kritických lokalitách majú významný negatívny dopad na viaceré ukazovatele kvality života pacientov. Lokálna farmakoterapia je jednoduchá, účinná a znižuje riziko systémovej toxicity liečiv. Jej súčasným limitom je miera efektivity, ako aj lokálne nežiaduce účinky. Nové prístupy opísané v príspevku predstavujú sľubné príklady sofistikovaného použitia najnovších vedeckých poznatkov v riešení každodenných dilem klinika.

LITERATÚRA

1. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(2):303-317.
2. Seidl-Philipp M, Frischhut N, Höllweger N, et al. Known and new facts on basal cell carcinoma. *JDDG: Journal der Deut-*

3. Kilinc AN. Early-onset basal cell carcinoma; wide case series at a single tertiary center in Middle Anatolia. *Northern Clinics of Istanbul*. 2022;9(3):261-265.
4. Stundys D, Ulianskaite G, Stundiene I, et al. The quality of

- life in surgically treated head and neck basal cell carcinoma patients: A comprehensive review. *Cancers*. 2023;15(3):801.
5. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3):540-559.

6. Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(5):722-733.
7. Roldán-Marín R, Toussaint-Caire S. Imiquimod 5% as adjuvant therapy for incompletely excised infiltrative nodular basal cell carcinoma and dermoscopy to monitor treatment response. *Dermatology and Therapy*. 2015;5(4):265-272.
8. McKay KM, Sambrano BL, Fox PS, et al. Thickness of superficial basal cell carcinoma (SBCC) predicts imiquimod efficacy: A proposal for a thickness-based definition of SBCC. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(3):549-554.
9. Roozeboom MH, Arits AHM, Nelemans PJ, et al. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(4):733-756.
10. Sharquie KE, Noaimi AA. Basal cell carcinoma: topical therapy versus surgical treatment. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2012;16(2):41-51.
11. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3):540-559.
12. van Delft LCJ, Nelemans PJ, Kessels JPHM, et al. Long-term efficacy of photodynamic therapy with fractionated 5-aminolevulinic acid 20% versus conventional two-stage topical methyl aminolevulinate for superficial basal-cell carcinoma. *Dermatology*. 2022;238(6):1044-1049.
13. Ceilley RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(5):489-498.
14. Habashy S, Jafri A, Osman HO, et al. Hedgehog pathway inhibitors: Clinical implications and resistance in the treatment of basal cell carcinoma. *Cureus*. 2021;13(3):13859.
15. Nguyen NM, Cho J. Hedgehog pathway inhibitors as targeted cancer therapy and strategies to overcome drug resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1733.
16. Gambini D, Passoni E, Nazzaro G, et al. Basal cell carcinoma and hedgehog pathway inhibitors: Focus on immune response. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.
17. Yin VT, Sniegowski M, Esmaeli B. Indications and limitations of vismodegib for basal cell carcinoma. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(7):905-906.
18. Cozzani R, Aguila R, Carrizo M, et al. Efficacy and safety profile of vismodegib in a real-world setting cohort of patients with advanced basal cell carcinoma in Argentina. *International Journal of Dermatology*. 2020;59(5):627-632.
19. ClinicalTrials.gov. Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle to Decrease the Number of Surgically Eligible Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndrome Patients – Full Text View. [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762084>.
20. ClinicalTrials.gov. Clinical Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle Applied Once or Twice Daily to Decrease the GLI1 Biomarker in Sporadic Nodular Basal Cell Carcinomas – Full Text View. [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828111>.
21. Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, et al. New emerging treatment options for advanced basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Advances in Therapy*. 2022;39(3):1164-1178.
22. Verkouteren BJA, Sinx KAE, Reinders MGHC, et al. Update on hedgehog pathway inhibitor therapy for patients with basal cell naevus syndrome or high-frequency basal cell carcinoma. *Acta Dermato-Venereologica*. 2022;102:980.
23. Zeng L, Gowda BH, Ahmed MG, et al. Advancements in nanoparticle-based treatment approaches for skin cancer therapy. *Molecular Cancer*. 2023;22(1).
24. Souto EB, Macedo AS, Dias-Ferreira J, et al. Elastic and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of active pharmaceutical ingredients (apis). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):9743.
25. Zielińska A, Szalata M, Goczyński A, et al. Cancer nanopharmaceuticals: Physicochemical characterization and in vitro/in vivo applications. *Cancers*. 2021;13(8):1896.
26. Calienni MN, Febres-Molina C, Llovera RE, et al. Nanoformulation for potential topical delivery of Vismodegib in skin cancer treatment. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;565:108-122.
27. Morton CA, Dominicus R, Radny P, et al. A randomized, multinational, noninferiority, phase III trial to evaluate the safety and efficacy of BF-200 aminolaevulinic acid gel vs. methyl aminolaevulinate cream in the treatment of nonaggressive basal cell carcinoma with photodynamic therapy. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(2):309-319.
28. Mohammadpour R, Dobrovolskaia MA, Cheney DL, et al. Subchronic and chronic toxicity evaluation of inorganic nanoparticles for Delivery Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019;144:112-132.
29. Tang W, Fan W, Lau J, et al. Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics. *Chemical Society Reviews*. 2019;48(11):2967-3014.
30. McKay KM, Sambrano BL, Fox PS, et al. Thickness of superficial basal cell carcinoma (SBCC) predicts imiquimod efficacy: a proposal for a thickness-based definition of SBCC. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(3):549-554.
31. Łasińska I, Zielińska A, Mackiewicz J, et al. Basal cell carcinoma: Pathology, current clinical treatment, and potential use of lipid nanoparticles. *Cancers*. 2022;14(11):2778.
32. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatology Online Journal*. 2013;4(1):12.

KNIŽNÍ NOVINKA



Nina Benáková a kol.

MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V DERMATOLOGII 2. doplněné vydání

Druhé doplněné vydání mimořádně úspěšné publikace, která zásadně ovlivnila preskripci léků v české a slovenské dermatologii. Autorský kolektiv složený z uznávaných odborníků se zaměřuje na praktické konkrétní návody k preskripci. Publikace je určena jak pro každodenní použití v praxi, tak pro přípravu ke specializačním zkouškám. Aktuální informace na úrovni roku 2023, včetně biologické a molekulárně cílené léčby.

Maxdorf 2023, 728 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-766-2, Cena: 1 195 Kč, Formát: 160×225 mm, brožovaná

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz,
e-mail: info@maxdorf.cz

Hidradenitis suppurativa v adolescentním věku

MUDr. Michaela Chmelíková, prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Hidradenitis suppurativa (HS) chronické zánětlivé a neinfekční onemocnění často začínající již v adolescentním věku. Bohužel však bývá často nesprávně stanovena diagnóza či je onemocnění odhaleno pozdě. Brzký počátek projevů může být spojen s vážnějším průběhem této choroby. Včasná diagnostika a zahájení vhodné terapie je klíčové pro zmírnění průběhu onemocnění a vede taktéž ke včasnému zachytu komorbidit. Tento článek shrnuje informace o epidemiologii, klinických projevech, komplikacích, komorbiditách a možnostech léčby HS u pacientů do 19 let.

Klíčová slova: hidradenitis suppurativa, pediatrická populace, epidemiologie, možnosti léčby.

Hidradenitis suppurativa in pediatric population

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory disease, that often starts in pediatric population, unfortunately there is a gap between onset and diagnosing this disease. The early onset of symptom is usually associated with a more serious course of the disease. Early diagnosis let us start appropriate therapy as soon as possible and help us to prevent exacerbations, complications and comorbidities. This article summarizes information about the epidemiology, clinical manifestations, comorbidities and treatment for patients under 19 years of age.

Key words: hidradenitis suppurativa, pediatric patients, epidemiology, treatment options.

Úvod

Hidradenitis suppurativa, neboli acne inversa, je chronické zánětlivé a neinfekční onemocnění, které se projevuje tvorbou zánětlivých a bolestivých nodulů, abscesů a píštělí v intertriginózních oblastech, tedy nejčastěji v axilách, inguinách a perianogennitálně, méně často se objevují projevy submammárně či v podbřišku (Obr. 1) (1). Jedná se o oblasti se zvýšeným množstvím apokrinálních potních žláz. Tato choroba výrazně ovlivňuje kvalitu života, a to svými klinickými projevy, bolestivostí, sekrecí a zápachem. Vzhledem k možným postiženým oblastem taktéž může mít negativní vliv na zahájení intimního života u mladých pacientů. Onemocnění má multifaktoriální patogenezi, která není zcela objasněna, roli hraje genetická predispozice,

kouření a obezita. Roky byla HS považována za onemocnění dospělé populace, dnes však máme důkazy o tom, že někteří pacienti mají projevy již v pubertálním či prepubertálním věku (2).

Klíčovým problémem je pozdní či chybná diagnostika. Mezi prvními projevy a stanovenou diagnózou je až 8 let časová mezera. Data z epidemiologických studií naznačují, že pacienti, kteří mají první projevy již v dětském věku, mohou mít vážnější průběh této choroby (3).

Globální prevalence se pohybuje mezi 1–4 %, přesnější číslo je těžké určit pro již zmíněnou pozdní či chybnou diagnózu (4). Až třikrát častěji bývá postižena ženská populace. Dříve byl uváděn jako průměrný věk nástupu prvních projevů (tzv. „onset“) mezi

Obr. 1. Typické projevy HS v podbřišku



20–24 lety. Dnes již víme, že HS má bimodální věk nástupu, první vrchol v pubertálním věku a druhý vrchol v polovině 40. let. Projevy se objevují dříve u žen. U pediatrických pacientů se nejčastěji objevují první projevy ve věku 12,5 let, diagnóza bývá určena ve věku 14,4 let (3). U pacientů s pozdějším nástupem

projevů se objevuje nejčastěji ve věku 43,5 let u žen, u mužského pohlaví ve věku 45,2 let (4). K dermatologům jsou pacienti referováni praktickými lékaři pro děti a dorost či pro dospělé, chirurgy, pohotovostními lékaři či sami vyhledají pomoc dermatologa (3). Téměř 50 % pacientů má první symptomy onemocnění mezi 10. a 21. rokem (5).

V rámci patofyziologie, podobně jako u akné vulgaris, začíná HS vznikem komedonů, k němuž dochází na podkladě hyperkeratózy folikulárního ústí. Významnou roli zde hraje i změněný kožní mikrobiom. Okluze vede k rozšiřování a posléze k ruptuře folikulu, na níž navazuje granulomatózní zánětlivá reakce v okolním vazivu. V jejím průběhu se tvoří hnisavé abscesy, které někdy komunikují s povrchem formou píštělí. Opakující se proces vede k šíření do plochy i hloubky, za současného jizvení. Apokrinální žlázy nejsou primárně postiženy, k jejich zánětu dochází až později sekundárně (5, 6).

Při vzniku tohoto onemocnění hraje roli genetická predispozice, 40 % pacientů má pozitivní rodinnou anamnézu. Uplatňuje se autosomálně dominantní dědičnost, geny jsou lokalizovány na lokusech 1p21.1–1q25 (7). Charakteristická je imunitní dysregulace, hladiny prozánětlivých cytokinů jsou zvýšené nejen v lézích HS, ale i ve zdravě vypadajících perilezionálních oblastech kůže. Jedná se zejména o zvýšený interleukin 1 beta, interleukin 10 a dále tumor nekrotizující faktor alfa (anti-TNFα). Hladina prozánětlivých cytokinů koreluje se závažností HS a dochází k její výrazné redukci po léčbě anti-TNFα. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory a potenciální spouštěče choroby se řadí nikotinismus a obezita. Okolo 70–90 % pacientů s HS jsou kuřáci. Nikotin stimuluje nadprodukcii interleukinu 10 a vede k poruše funkce gamma-sekretázy, která se účastní patogeneze HS. Obezita vede k mechanické iritaci a maceraci (1, 8). Oba tyto faktory lze ovlivnit adekvátní edukací a dispenzarizací.

Klinické projevy, diagnóza a asociovaná onemocnění

Dle multicentrické mezinárodní studie z roku 2021, kde bylo sledováno 481 pediatrických pacientů do věku 18 let, bylo zjištěno, že prvním příznakem onemocnění byl

Tab. 1. Komorbidity pediatrických pacientů s HS (3)

Komorbidity	Absolutní číslo pacientů (procentuální zastoupení)
Obezita	263 (65 %)
Akné vulgaris	118 (29 %)
Nadváha	55 (14 %)
Endokrinní abnormality	53 (13 %)
■ Diabetes mellitus typu 2	21 (5 %)
■ Syndrom polycystických ovárií	20 (5 %)
■ Hypothyreóza	8 (2 %)
■ Diabetes mellitus typu 1	3 (1 %)
■ Adrenální hyperplazie	1 (0,2 %)
■ Předčasná puberta	1 (0,2 %)
Nepravidelný menstruační cyklus	25 (5 %)
Downův syndrom	23 (6 %)
Asthma bronchiale	17 (4 %)
Hyperlipidemie	15 (4 %)
Úzkosti a deprese	11 (3 %)
Atopický ekzém	11 (3 %)
ADHD	9 (2 %)
Arteriální hypertenze	8 (2 %)
Idiopatické střešní záněty	6 (1 %)
Acne conglobata	5 (1 %)
Pyoderma gangrenosum	1 (0,2 %)

bolestivý absces či méně často papulo-pustuly (3). Avšak při prvním dermatologickém hodnocení bylo přítomno jizvení již u 48 % pacientů. Bohužel již 87 % pacientů mělo bilaterální distribuci kožních lézí, 52 % pacientů mělo postižené 1 až 2 oblasti, typicky axily a třísla. Nejčastěji uváděným příznakem byla bolestivost projevů. Komorbidity byly hlášeny u 84 % pacientů, nejčastěji asociovaná byla obezita (65 %), nadváha (14 %), acné vulgaris (29 %), diabetes mellitus typu 1 i 2, syndrom polycystických ovárií, hypothyreóza, abnormality menstruačního cyklu, dyslipidemie aj. (viz Tab. 1) (3).

Ve sledované skupině pacientů se komplikace vyskytly u 79 % pacientů, nejčastěji se jednalo o jizvení postižené oblasti a vznik kontraktur (80 %), mezi další komplikace patřily psychiatrické obtíže (10 %), omezení rozsahu pohybu (4 %), vznik píštělí (4 %). Z asociovaných onemocnění u rodinných příslušníků dominoval diabetes mellitus II. typu, arteriální hypertenze a dyslipidemie (3).

Vzhledem k negativnímu dopadu HS na psychické zdraví pacientů se doporučuje vyhodnocovat při každé návštěvě dermatologický index kvality života (Dermatological Life Quality Index – DLQI) a dále vizuální analogovou škálu bolesti (Visual analogue scale – VAS) (1).

Léčba

V současné době můžeme toto onemocnění léčit lokálně i systémově. Lokálně se využívají antiseptické roztoky, antibiotická externa (např. clindamycinový gel či roztok), benzoyl-peroxid či lze aplikovat intralézionálně kortikosteroidy. V systémové terapii lze využít antibiotické terapie (clindamycin, doxycyklin či rifampicin). Užívání tetracyklinových antibiotik je, vzhledem k možným nežádoucím účinkům (porucha růstu, poškození zubní skloviny aj.), doporučeno užívat až od 12 let věku. V období od 8 do 12 let věku pečlivě zvažujeme jejich užití. Další možností je isotretinoin, který se osvědčil při léčbě akné, s efektem může být indikován i při projevech HS, především u folikulárního subtypu HS. Ve vážných případech lze využít i celkově podávaných kortikosteroidů, raději však ke zvládnutí akutní exacerbace nežli dlouhodobě (6).

Moderní možností je biologická terapie, jedinou schválenou, plně hrazenou, volbou jsou preparáty obsahující adalimumab, rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa. Lék je aplikován formou subkutánních injekcí. Je indikován k léčbě středně těžké až těžké HS u dospělých a dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS. Podmínkou nasazení

zmíněné biologické terapie je tedy předlžené antibiotiky po dobu 12 týdnů, lékem volby je clindamycin či doxycyklin, u kterého však dbáme na výše zmíněná rizika spojená s podáváním mladistvým.

V dětském schématu (tj. od 12 let) je doporučena zahajovací dávka 80 mg v týdnu 0, následně se pokračuje v dávce 40 mg à 2 týdny. V dospělém schématu (tj. od 18 let) je zahajovací dávka 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a dále je pokračováno v dávce 40 mg à 1 týden. S ohledem na efekt léčby adalimumabem, na výšku, váhu, věk a komorbiditu, lze již před dovršením 18 let aplikovat i v dospělém schématu, tedy 40 mg týdně, či 80 mg každý druhý týden (9). Efekt léčby se hodnotí po 12 týdnech, k pokračování je nutné alespoň 25% zlepšení stavu, hodnotí se počet zánětlivých lézí. Dalšími používanými variantami v oblasti biologik je off-label aplikace secukinumabu či brodalumabu, případě risankisumabu (8, 10).

V neposlední řadě je možností chirurgické řešení. Moderní metodou je radikální excize projevů. Řez vedeme až do zdravé tkáně. Druhou šetrnější chirurgickou možností je tzv. deroofing, kde sondou vyhledáme fistulu, nařízneme ji a tím dojde k otevření střechy, následně ji vyjmeme i se spodinou (Obr. 2). V obou případech se výkon provádí v lokální/tumescenční anestezii, rána se poté ponechává k hojení per secundam, zaceluje se přibližně 2–3 měsíce. Kosmetické i funkční výsledky jsou dobré, po operaci je nutný aktivní pohyb končetiny, který zabrání omezení hybnosti (6).

Kazuistika

Pacientkou byla 15letá dívka, která se prvně dostavila do naší ambulance v roce 2020. V osobní anamnéze byla nadváha (BMI 29,5), subklinická hypothyreóza a chronická mikrocytární anémie na substituci železem. Alergií neměla, užívání drog, alkoholu i cigaret nehovala. V rodině měl mírné projevy HS otec. První projevy HS zaznamenala ve věku 12 let, projevy se objevily v axilách, třísla i genitál postiženy nebyly. Na naši kliniku byla, vzhledem k tíži onemocnění, odeslána ambulantním dermatologem k nasazení celkové terapie, do té doby byly aplikovány pouze antiseptické roztoky. Subjektivně ji trápila bolestivost

Obr. 2. Ukázka operace deroofingu u pacienta s adalimumabem v terapii a výsledku 2 měsíce po operaci



Obr. 3. 17letá pacientka na terapii adalimumabem před a 2 měsíce po radikální excizi v levé axile



postižených oblastí, zápach a vzhled projevů. Nejprve pacientka absolvovala tříměsíční kúru perorálním klindamycinem, která bohužel byla bez efektu. Následně byla zahájena léčba adalimumabem, která byla efektivní v dospělém schématu, tj. 40 mg à 1 týden. Pacientce vymizely zánětlivé noduly, fistuly přestaly secernovat hnisavou tekutinu. Nové projevy se již netvoří. Po zklidnění byla naplánována široká excize projevů v P axile, pacientka i rodina byly s výsledkem spokojeni, proto

byla provedena obdobná operace i v levé axile (Obr. 3). Se slečnou nadále pokračujeme v biologické terapii. Pacientka i matka byly edukovány ohledně rizikovosti nikotinu a obezity. Kouřit do nynížska nezačala a váhu si udržuje na stabilní hodnotě, redukce se zatím nedaří.

Závěr

Hidradenitis suppurativa je onemocnění dospělých i pediatrických pacientů. Výše

zmíněná data ukazují, že toto onemocnění je mnohdy pozdě diagnostikováno, a proto v době diagnózy nacházíme již přítomné četné komplikace ovlivňující negativně kvalitu života. V současné době existují i pro mladé pacienty mnohé léčebné metody, s jejichž

výsledky jsou pacienti i rodinní příslušníci spokojeni.

Včasná diagnostika a zahájení adekvátní terapie je důležité ve zmírnění průběhu, prevenci exacerbací a progresu daného onemocnění a ke včasnému zachytu asoci-

ovaných nemocí. Naším úkolem je působit v rámci primární i sekundární prevence, tedy edukovat pacienty a jejich rodinu o charakteru a prognóze onemocnění, cílit na redukci váhy, zdravý životní styl a zdůraznit rizikovitost kouření v aktivní či pasivní podobě.

LITERATURA

1. Slonková V. Možnosti léčby Hidradenitis suppurativa. Dermatol. praxi. 2017;11(4):170-172.
2. Ballard K, Shuman V. Hidradenitis Suppurativa, StatPearls Publishing; 2022.
3. Hallock KK, Mizerak MR, Dempsey A, et al. Differences Between Children and Adults With Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol. 2021;157(9):1095-1101.
4. Naik HB, Paul M, Cohen SR, et al. Distribution of self-reported hidradenitis suppurativa age at onset. JAMA Dermatol. 2019;155(8):9.
5. Liy-Wong C, Kim M, Kirkorian AY, et al. Hidradenitis Suppurativa in the Pediatric Population: An International, Multicenter, Retrospective, Cross-sectional Study of 481 Pediatric Patients. JAMA dermatology. 2021;157(4):385-391.
6. Arenbergerová M, Frey T, Gkalpakiotis S, et al. Čes-slov Derm. 2011;86(1):5-11.
7. Wang B, Yang W, Wen W, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. Science. 2010;330:1065.
8. Kimball A, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the

treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. Annals of internal medicine. 2012;157(12):846-55.

9. Ema.europa.eu. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-e-par-product-information_cs.pdf.

10. Navrazhina K, Frew JW, Grand D, et al. Interleukin-17RA blockade by brodalumab decreases inflammatory pathways in hidradenitis suppurativa skin and serum. The British journal of dermatology. 2022;187(2):223-233.

ON-LINE KURZ

Atopická dermatitida celostní léčba pacientů

PŘEDNÁŠKY

- **Guidelines v léčbě atopické dermatitidy**
prof. MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, Ph.D., MBA
- **Mezioborový přístup v dermatologii** – MUDr. Jan Šternberský, Ph.D.
- **Léčba astmatu jako nejčastější komorbiditidy atopické dermatitidy**
MUDr. Beáta Hutýrová, Ph.D.
- **Psychická zátěž a kvalita života atopika** – MUDr. Hana Obluková

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Jan Šternberský, Ph.D.

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Klinikou chorob kožních
a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc

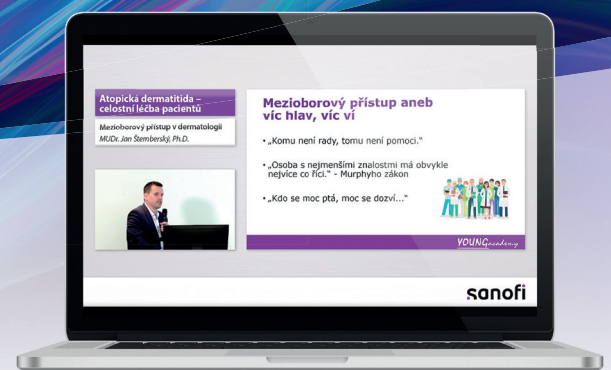
POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
červen 2023
až květen 2024
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER

sanofi



Vrozená kožní melanocytóza u vietnamského novorozence s lymfangiOMEM

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, MUDr. Veronika Moškořová², MUDr. Markéta Kalivodová²

¹Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP Olomouc

²Dětská klinika, LF UP a FN Olomouc

Vrozená dermální melanocytóza (mongolské skvrny) jsou vrozená mateřská znaménka, která se nejčastěji vyskytují v lumbosakrální oblasti. Mají šedomodrou až modrozelenou barvu a oválný nebo nepravidelný tvar. Nejčastěji se vyskytují u jedinců asijského nebo afrického etnika. Tyto léze ustupují do jednoho až dvou let věku. Ačkoli se tradičně věří, že jsou neškodné povahy, ukázalo se, že se vyskytují u některých lysozomálních stádavých onemocnění. Prezentujeme vietnamského novorozence s kongenitální dermální melanocytózou, kterou jsme pozorovali při diagnostice cystického útvaru levé paže.

Klíčová slova: kongenitální dermální melanocytóza, KDM, mongolské skvrny, vietnamský novorozenec.

Congenital dermal melanocytosis in a vietnamese neonate with lymphangioma

Congenital dermal melanocytosis (Mongolian spots) are congenital birthmarks that most commonly occur in the lumbosacral region. They are grey-blue to blue-green in colour and oval or irregular in shape. They are most commonly found in individuals of Asian or African ethnicity. These lesions resolve within one to two years of age. Although traditionally believed to be harmless in nature, they have been shown to occur in some lysosomal storage diseases. We present a Vietnamese neonate with congenital dermal melanocytosis, which we observed at diagnosis of a cystic mass of the left arm.

Key words: congenital dermal melanocytosis, CDM, Mongolian spots, Vietnamese neonate.

Úvod

Kongenitální dermální melanocytóza (KDM), známá také jako mongolské skvrny nebo břidlicově šedý névus, je jednou z mnoha často se vyskytujících novorozeneckých pigmentových lézí. Jedná se o typ kožní melanocytózy, která se projevuje šedomodrými barevnými plochami od narození nebo krátce poté. KDM se vyskytuje v bederní a sakrálně-gluteální oblasti (1, 2). Výskyt je ovlivněn etnickou příslušností populace, přičemž nejvyšší prevalence je u asijské a černošské populace. V asijské populaci je to 80 % až 100 %, 96 % v černošské, 50 až 70 % u hispánské populace a méně než 10 % u bělošské populace. V Evropě se nejvíce dětí s mongolskými skvrnami rodí v Maďarsku (až 22 %).

Jde pravděpodobně o souvislost s kontakty s Huny a Mongoly ve starověku a středověku (3, 4). Obě pohlaví postihuje stejně a u většiny případů léze vymizí do jednoho roku věku, zřídka přetrvává i po šestém roce života. KDM je obvykle benigní a další laboratorní, radiologické nebo histologické vyšetření není nutné a nevyžaduje žádnou léčbu.

Vietnamská minorita je po Ukrajincích a Slovácích třetí nejpočetnější skupinou v ČR. V roce 2019 žilo na našem území 60 000 cizinců s vietnamskou národností. S dětskými pacienty s vietnamskou identitou se dnes můžeme ve zdravotnických zařízeních setkat často, a proto je vhodné seznámit se s jejich některými etnickými odlišnostmi, kterých neznalost nám může ztížit diagnostické rozhodování.

Popis klinického případu

Naše pacientka, vietnamský 20denní novorozenec, byla přeložena z regionální nemocnice pro vyšetření měkké cystické rezistence v oblasti levého ramene velikosti 50×50 mm, která byla pomocí ultrazvukového vyšetření uzavřena jako septovaná cystická expanze. Na odesílajícím pracovišti byla provedena punkce cysty s odsátím tekutiny, která byla biochemicky charakteru exsudátu, bez atypických buněk. Vzhledem k velké přítomnosti lymfocytů zvažovali diagnózu lymfangiomu. Po předoperačním vyšetření jsme dítě v celkové narkóze vyšetřili pomocí magnetické rezonance s kontrastní látkou. Na levém rameni dorzálně od hlavičky humeru bylo v podkožním tuku nalezeno septované cystické ložisko 34×20×36 mm, které se po podání



prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.
Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
vladimir.mihal@fnol.cz

Převzato z: *Pediatr. praxi.* 2023;24(3):197-199

Článek přijat redakcí: 24. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2023

kontrastní látky nesytlo. Uzavřeno jako makrocystický septovaný lymfangiom. Pacientka byla u lůžka vyšetřena hematologem s pomocí tlumočníka. Rodiče byli obeznámeni s diagnózou i navrženým konzervativním léčebným postupem. Dítě bylo z 2. fyziologické gravidity (10letý bratr zdravý), PH/PD 3 200 g/50 cm, porod byl spontánní záhlavím, v termínu, nebyla kříšena, poporodní adaptace byla bez komplikací. Matka je v dispenzarizaci endokrinologa pro sníženou funkci štítné žlázy, otec je zdravý. Dítě bylo 2. den propuštěno plně kojeno do domácí péče s doporučením pravidelných kontrol v hematologické ordinaci. Přijímajícím a ošetřujícím lékařem byly při fyzikálním vyšetření na hýždích novorozence popsány pigmentové skvrny, kterým jsem při vyšetření cystického útvaru u lůžku větší pozornost nevěnoval. Při opakovaných návštěvách ve své ordinaci jsem mnohočetné šedomodré až nazelenalé kožní plochy dominantně přítomny v gluteální oblasti, zřetelně pozoroval i na konci kojeneckého období (Obr. 1). Pokládal jsem otci, který se mnou obvykle komunikoval, otázky, kterými jsem chtěl vysvětlit a ve skrytu duše vyloučit i potenciální neopatrné zacházení s dítětem. Vzhledem k tomu, že oba rodiče jsem znal dlouhou dobu jako velmi pečlivé a starostlivé lidi, tuto možnost jsem si nepřipouštěl. Když otec viděl, že se opakovaně vracím k otázkám, týkajícím se jejich vzniku, rozsahu a vývoje, „vysvobodil mě“ ponaučením, že všechny vietnamské děti mívají tyto skvrny od narození a ty po několika letech úplně zmizí. S nelibostí jsem přiznal svou nevědomost a po skončení ordinace jsem netrpělivě vyhledal v PubMedu první odborné publikace o mongolských skvrnách, dnes označované jako vrozená dermální melanocytoza.

Pacientku jsme opakovaně vyšetřili k posouzení potenciálního růstu makrocystického lymfangiomu pomocí ultrazvukového vyšetření. To opakovaně potvrdilo postupnou regresi, původní cysty neměly téměř žádnou tekutinovou náplň a byly tvořeny z větší části jen tlustou stěnou. Některé spolu vzájemně komunikovaly, jiné byly samostatné, největší z nich byla asi 12 mm velká (UZ vyšetření ve věku 12 měsíců). Pacientka zůstává i nadále v naší odborné péči.

Diskuze

Melanocyty jsou embryologicky odvozeny z kmenové populace melanoblastů, které

pocházejí z neurálního hřebene po uzavření neurální trubice. U lidského embrya začíná migrace ve 2,5 týdnu těhotenství (melanocyty byly v elektronovém mikroskopu prokázány v epidermis od 8. týdnu těhotenství) (5). Při normálním vývoji plodu jsou melanocyty přítomny v dermis embrya do deseti týdnů těhotenství a migrují do epidermis mezi 11. a 14. týdnem těhotenství. Do 20. týdne gestace by v dermální vrstvě neměly zůstat žádné melanocyty. U KDM **zůstávají melanocyty v dermis a aktivně produkují melanin**. Modrošedou barvu postižené kůže lze vysvětlit Tyndallovým efektem, kdy dermální **melanin rozptyluje kratší vlnové délky světla (modré světlo), které se odráží na povrchu kůže**. Extracelulární vlák-

nitý plášť chrání dermální melanocyty. Tento plášť se však během života plodu a raného dětství postupně ztrácí a ničí, čímž pigmentové zbarvení kůže postupně vymizí (1).

Termín Mongolská skvrna je nadále používán v nejnovější literatuře, i když je považován za znevažující pro některé etnické skupiny lidí. Tento kožní nálezný je vhodné označovat jako kongenitální dermální melanocytoza (KDM). S tímto označením lze souhlasit, i proto, že se jedná o specifický popisný termín (vrozený) s histopatologickým významem (dermální melanocyty). KDM je nejčastější pigmentovou lézí u novorozenců.

Erwin Otto Eduard von Bälz byl v roce 1885 považován za prvního, kdo popsal tento klinický

Obr. 1. Mnohočetné modré, modrošedé až šedočerné (oválné ložisko) skvrny na zádech a hýždích vietnamského kojence ve věku jednoho roku života



nález u japonské populace (6). Bälz identifikoval typické kožní pigmentace také u mongolské populace a mylně se domníval, že představuje zřetelný charakteristický nález v rámci této rasy. Proto vytvořil německý termín „Mongolenfleck“. Americký antropolog J. Brennemann v roce 1907 podrobně studoval „mongolské skvrny“ a přinesl i histologické charakteristiky melanocytů v dermis dětí s tímto nálezem (7). Termín Mongolská skvrna netradičně přetrvával v lékařské literatuře od roku 1964 do roku 1993 a znovu se objevil v roce 2019. Toto zjištění ilustruje, jak obtížné je změnit jméno, jakmile se zakoření ve vědecké taxonomické literatuře. Dva nedávné články publikované v roce 2019 (9, 10) vyzvaly k výhradnímu přijetí termínu KDM. Své historické místo ve vysvětlování patogeneze KDM měl i lékař A. Epstein z Prahy, který již v roce 1906 odkazoval na historickou skutečnost, že ve třináctém století mongolské hordy penetrovaly až k Olomouci a lze tedy v těchto místech přisoudit jejich pozorování vzdáleným předkům, navzdory tomu, že došlo v minulosti k velkému zředění této výrazné rasové vlastnosti. Epstein považoval jev za cennou charakteristiku mongolské rasy a myslel si, že „stačí se podívat na modré skvrny, které se výjimečně vyskytují v oblastech bílých dětí jako za abnormální a pravděpodobně je třeba je připsat k patologickým faktorům při fetálním vývoji“ (8).

Diferenční diagnóza

Existuje řada publikací, které naznačují, že KDM může souviset s vrozenými chybami metabolismu, zejména v případech, kdy je kožní melanocytóza rozsáhlá. M. Weissbluth byl první, kdo v roce 1981 rozpoznal souvislost mezi generalizovanou formou Mongolských skvrn s různými lyzozomálními stárádými chorobami a mnohočetné a neobvyklé kožní skvrny označil za jejich koincenci (11). Další klinické příznaky

a symptomy mohou poukazovat na přidružené systémové onemocnění: postupné změny rysů obličeje, opakované infekce, muskuloskeletální problémy, jako je ztuhlost kloubů, nebo opoždění psychomotorického vývoje mohou naznačovat mukopolysacharidózu typu I (Hurlerův syndrom) nebo mukopolysacharidózu typu II (Hunterův syndrom). Závažné opoždění psychomotorického vývoje u dětí s mnohočetnou vrozenou kožní melanocytózou může upozornit na GM1 gangliosidózu. Cévní malformace (např. skvrny barvy portského vína) a progresivní otoky kostí a měkkých tkání mohou připomínat Klippelův-Trenaunayův syndrom. Byly hlášeny i ve spojitosti s Niemannovou-Pickovou chorobou a mannosidózou. KDM je v adolescenci třeba odlišit od jiných dermálních melanocytóz, jako je nevus Ota (melanocytární pigment kolem obličeje a očnic, obvykle v jednostranné distribuci trojklaného nervu) nebo nevus Ito (melanocytární pigment zahrnující krk, nadklíčkovou a lopatkovou oblast). Přesný mechanismus spojující KDM s vrozenými chybami metabolismu není znám, ačkoli se navrhuje mechanismus zahrnující nahromaděné metabolity ovlivňující receptory tyrozinkinázy na melanocytech, což vede k abnormální migraci melanocytů (12, 13).

Diagnóza je vždy založena na klinickém vyšetření, které ukazuje charakteristické sakrální a/nebo extrasakrální pigmentové makulární léze objevující se při narození nebo brzy po něm. Vrožené dermální melanocytózy jsou běžné benigní kožní léze charakterizované špatně ohraničenými skvrnami modrošedé, modrozelené nebo modročerné pigmentace. Více než 75 % lézí se vyskytuje v lumbosakrální nebo sakrogluteální oblasti.

Pediatři a poskytovatelé primární péče, kteří pracují s novorozenci a kojenci, se ve své praxi často setkávají s KDM. Ačkoli je KDM benigní onemocnění, které běžně samo odezní

během prvních roků života, je důležité, aby poskytovatelé zdravotní péče dokázali rozpoznat léze, které jsou pro KDM atypické, protože by mohly být známkou fyzického zneužívání nebo jiné patologie, která si zaslouží další vyšetření. Rodiče by měli být poučeni o benigní povaze tohoto kožního onemocnění, které nevyžaduje další léčbu nebo vyšetření. Ačkoli charakteristický klinický obraz špatně ohraničených, šedomodrých skvrn je obvykle diagnostický, zejména pokud se nacházejí na klasických místech, může být KDM nesprávně interpretována jako modřiny (které mají tendenci měnit barvu a poměrně rychle odeznívají), což může vést k mylným obviněním ze zneužívání dětí (14). KDM může připomínat modřiny, které se vyskytují při neúrazových traumatech. Dokumentace těchto lézí při prvním vyšetření je důležitá pro odlišení od podezření na zneužití při dalších návštěvách.

Stojí za zapamatování

- Kongenitální dermální melanocytóza (mongolské skvrny) je jednou z mnoha se vyskytujících novorozeneckých pigmentových lézí.
- Obě pohlaví postihuje stejně a u většiny případů postupně vymizí do 6 let.
- Nejčastěji se vyskytují u jedinců asijského nebo afrického etnika.
- Více než 75 % lézí modrošedé až modrozelené barvy se vyskytuje v lumbosakrální nebo sakrogluteální oblasti.
- Generalizovaná nebo atypická forma kongenitální dermální melanocytózy se vyskytuje ve spojení s některými lyzozomálními stárádými chorobami.

*Tato práce byla podpořena
Ministerstvem školství, mládeže
a tělovýchovy České republiky (LO1304).*

LITERATURA

1. Gupta D, Thappa DM. Mongolian spots: How important are they? *World J Clin Cases*. 2013;16:1(8):230-232.
2. Yale S, Tekiner H, Yale ES. Reimagining the terms Mongolian spot and sign. *Cureus*. 2021;13:13(12):e20396. doi: 10.7759/cureus.20396. PMID: 35036226; PMCID: PMC8752411.
3. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics*. 1976;58(2):218-222.
4. Cordova A. The Mongolian spot: a study of ethnic differences and a literature review. *Clin Pediatr (Phila)*. 1981;20(11):714-719.
5. Stanford DG, Georgouras KE. Dermal melanocytosis: a clinical spectrum. *Australas J Dermatol*. 1996;37(1):19-25.
6. Bälz E. Die körperlichen Eigenschaften der Japaner. *Mitt dtsch Ges Natur-u Völkerkunde Ostasiens*. 1885;4:35-103.

7. Brennemann J. The sacral or so-called "Mongolian" pigment spots of earliest infancy and childhood, with especial reference to their occurrence in the American negro. *American Anthropologist*. 1907;9(1):12-30.
8. Epstein A. Ueber den blauen Kreuzfleck und andere mongoloide Erscheinungen bei Europäischen Kindern. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*. 1906;60-73.
9. Zhong CS, Huang JT, Nambudiri VE. Revisiting the history of the „Mongolian spot“: the background and implications of a medical term used today. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:755-757.
10. Prose NS. Bringing an end to the „Mongolian spot“. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:758.

11. Weissbluth M, Esterly NB, Caro WA. Report of an infant with GM1 gangliosidosis type I and extensive and unusual mongolian spots. *Br J Dermatol*. 1981;104:195-200.
12. Hanson M, Lupski JR, Hicks J, et al. Association of dermal melanocytosis with lysosomal storage disease: clinical features and hypotheses regarding pathogenesis. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):916-920.
13. Franceschini D, Dinulos JG. Dermal melanocytosis and associated disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(4):480-485.
14. Kettner M, Birngruber CG, Niess C, et al. Mongolian spots as a finding in forensic examinations of possible child abuse-implications for case work. *Int J Legal Med*. 2020;134(3):1141-1148.

Hidradenokarcinóm vyrastajúci v podpazuší – opis zriedkavého prípadu

MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD.¹, MPH, MUDr. Zuzana Murárová, PhD.²

¹Martinské bioptické centrum, s. r. o., Martin

²Kožná ambulancia, Národný onkologický ústav, Bratislava

Úvod: Hidradenokarcinóm je zriedkavý malígný adnexálny nádor histogeneticky odvodený z intradermálnych duktov potných žliaz. Klinicky sa spočiatku často považuje za inú benígnu (nenádorovú) kožnú chorobnú jednotku, čo prispieva k jeho oneskorenej diagnostike.

Kazuistika: 51-ročný muž pozoroval v poslednom roku „zapálenú hrčku“ pod pravou pazuchou. Lézia imponoval ako hidradenitis suppurativa. Po jej chirurgickej incízii došlo v danej lokalite k progresii kožnej tumoróznej rezistencie. Lézie bola kompletne extirpovaná. Mikroskopické vyšetrenie potvrdilo solídne rastúci „high-grade“ karcinóm, ktorého histomorfológia a imunofenotyp favorizovali diagnózu hidradenokarcinómu. Pacient mal následne vykonanú širokú reexcíziu jazvy bez prítomných nádorových reziduí. Ďalšie klinické vyšetrenia nepotvrdili známky recidívy či metastatického postihnutia.

Záver: Hidradenokarcinóm kože je považovaný za nádor s agresívnym biologickým správaním. Vzhľadom na svoju raritnosť predstavuje v onkodermatologickej praxi diagnostickú a terapeutickú výzvu. Včasnú rozpoznávanie a kompletne chirurgické odstránenie tumoru so širokými resekcijnými okrajmi sú kritické pre ďalšiu prognózu. Pacienti musia byť dlhodobo klinicky sledovaní.

Kľúčové slová: hidradenokarcinóm, hidradenóm, nádory kožných adnex.

Hidradenocarcinoma arising in the axilla – a report of a rare case

Introduction: Hidradenocarcinoma is a rare malignant adnexal tumor which arises from the intradermal ducts of sweat glands. It often clinically mimics a benign (non-neoplastic) skin disease, which contributes to delayed diagnosis.

Case report: A 51-year old man had noticed an „inflamed lump“ in his right armpit for the last year. The lesion clinically appeared as a suppurative hidradenitis. After its surgical incision, it was seen a progression of cutaneous tumorous resistance at a given location. The mass was completely excised. Histopathology revealed a solid high-grade carcinoma with a histomorphology and immunophenotype favoring the diagnosis of hidradenocarcinoma. The patient subsequently underwent a wide local reexcision with no tumor residues in the tissue. Further clinical examinations did not confirm tumor recurrence or metastases.

Conclusion: Cutaneous hidradenocarcinoma is considered to be a neoplasm which exhibits an aggressive biological behaviour. Due to its rarity, it represents the diagnostic and therapeutic challenges in oncodermatological practice. Early detection and complete surgical resection of the tumor with wide surgical margins are critical for further prognosis. The patients must be closely followed up.

Key words: hidradenocarcinoma, hidradenoma, skin adnexal tumors.

Úvod

Nádory kožných adnex tvoria veľmi rôznorodú skupinu neoplázií, ktoré môžu byť odvodené z vlasových folikulov, ekrinných alebo apokrinných potných žliaz a mazových žliaz

(1). Prevažnú väčšinu z nich tvoria benígne lézie, ktorých dopad na celkový zdravotný stav postihnutého je zvyčajne minimálny. Naopak malígne formy sa vyskytujú len výnimočne, avšak ich prognóza je mnohokrát závažná

(1). Hidradenokarcinóm je zriedkavý malígný adnexálny nádor histogeneticky odvodený z intradermálnych duktov potných žliaz (2–4). Najčastejšie sa diagnostikuje v 5.–7. dekáde života (priemerný vek 50–62 rokov) s mier-



MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH
Martinské bioptické centrum, s. r. o., Martin
vladim.bartos@gmail.com

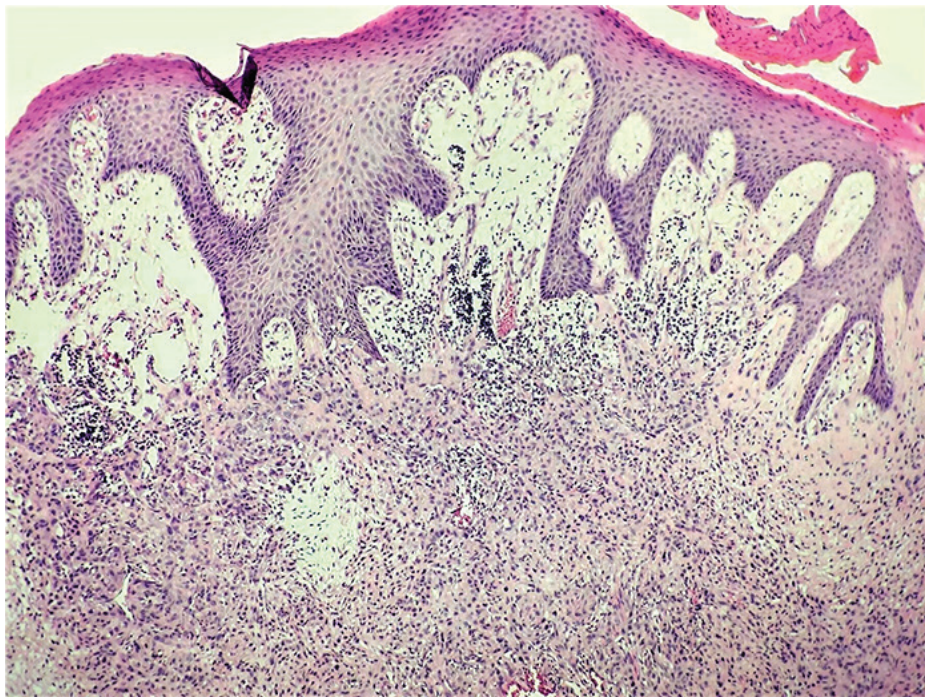
Převzato z: Onkologie. 2023;17(2):127-130
Článek přijat redakcí: 2. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2023

nou prevahou u mužov (2, 3, 5). Vznikať môže na rôznych častiach tela, ale pomerne často postihuje trup a končatiny (58–78,5% prípadov) (3, 5). Klinicky sa zvyčajne prejavuje ako solitárny dermálny tumorózny útvar alebo erytematózny plak, ktorý môže mať dlhodobu stabilnú veľkosť bez progresie (2–4). Preto sa spočiatku často považuje za inú benígnu (ne-nádorovú) kožnú chorobnú jednotku, čo prispieva k jeho oneskorenej diagnostike. Väčšina pacientov ostáva dlho asymptomatická a to aj v prípade metastatického postihnutia (4). Vzhľadom na raritnosť tohto onkologického ochorenia sme sa rozhodli prezentovať prípad pacienta s hidradenokarcinómom vyrastajúcim v netradičnej anatomickej lokalite, s ktorým sme sa stretli v našej klinickej praxi.

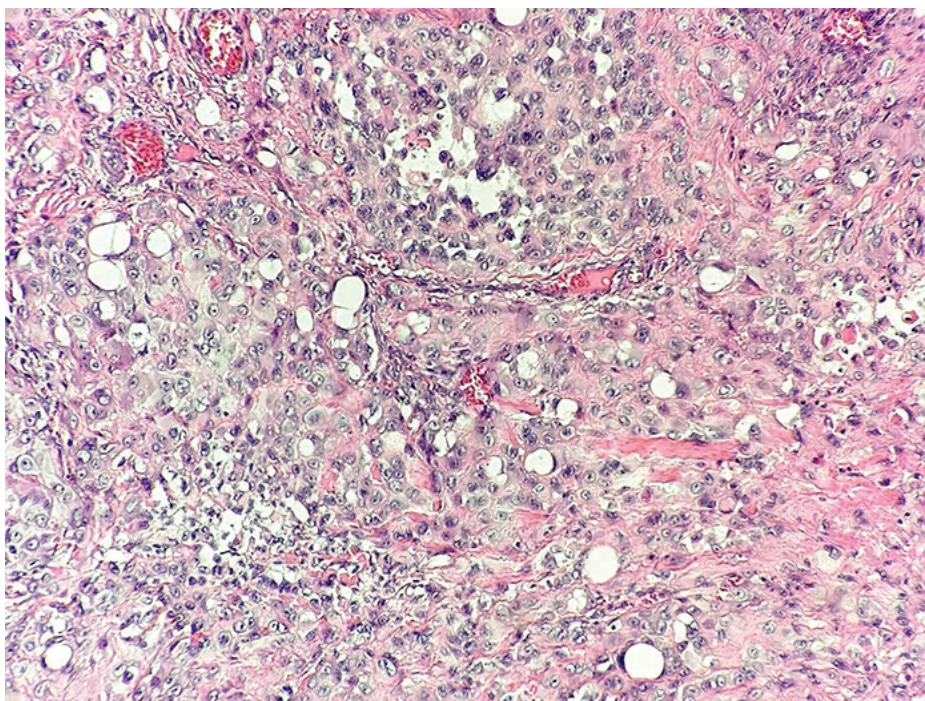
Kazuistika

51-ročný muž bez vážnejšieho predchorenia (liečil sa na arteriálnu hypertenziu) pozoroval počas posledného roka „zapálenú hrčku“ pod pravou pazuchou. Klinicky bola v pravej axile viditeľná indurovaná erytematózna kožná afekcia, ktorá imponovala ako hidradenitis suppurativa. Pre progresiu, pretrvávajúcu inflamáciu a secernáciu lézie bola vykonaná jej chirurgická incízia. Po zákroku sa stav nezlepšoval a v mieste incízie došlo k zväčšovaniu kožnej rezistencie. Vykonané USG vyšetrenie zobrazilo v postihnutej lokalite subkutánnu solídny echogénny útvar do 1,5 cm. Klinicky sa proces dával do súvisu s hidradenitídou, pre možné nádorové zmeny však bola realizovaná širšia excízia lézie. Bioptická vzorka pozostávala z resekátu kože a podkožia rozmerov 3,5 × 3 × 2,5 cm. Na reze bola pod mierne retrahovanou epidermou viditeľná pomerne ohraničená belavonažltá tumorózna masa priemeru 15 mm zasahujúca až do tukového tkaniva. Histopatologické vyšetrenie potvrdilo intradermálne lokalizovaný, solídne rastúci „high-grade“ karcinóm (Obr. 1.) pozostávajúci z populácie buniek s volumínóznou, jemne eozinofilnou cytoplazmou s intracytoplazmatickými vakuolami predstavujúcimi aberantné duktálne formácie a pleomorfnými jadrami s prominujúcimi jadierkami (Obr. 2.). Fokálne sa vyskytovala aj svetlobunková nádorová diferenciacia. Viditeľné boli početné mitózy, zvýšená proliferatívna aktivita (Ki-67 index do

Obr. 1. Solídne rastúci nádor infiltrujúci dermu. Povrchová epiderma je intaktná bez atypií (farbenie H&E, 10×)



Obr. 2. Pleomorfná nádorobunková populácia obsahujúca intracytoplazmatické vakuoly (farbenie H&E, 40×)



20%) a sporadické nekrózy nádorového tkaniva. Imunohistochemická analýza karcinómu preukázala pozitivitu na AE1/AE3, CK8/18, HMWCK, EMA a pCEA a negativitu na CK20, GCDFP-15, PGM-1, CD163, S100 a prekvapujúco negativitu aj na CK7 a p63. Nádorové štruktúry infiltrovali aj tukové tkanivo, v ktorom vytvárali malé satelitné ložiská. Bez jednoznačnej lymfovaskulárnej nádorovej pro-

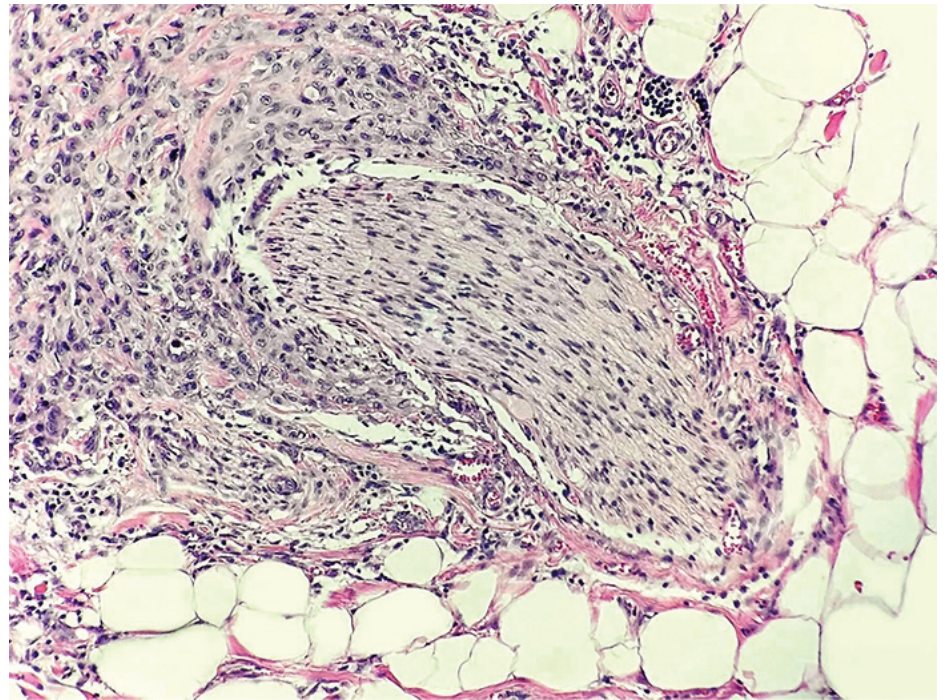
pagácie, zachytené však bolo perineurálne šírenie karcinómu (Obr. 3.). Histomorfologický obraz a imunofenotyp tumoru najviac favorizovali diagnózu hidradenokarcinómu (štádium pT3, grade 3). Najmenšia vzdialenosť nádorových štruktúr od resekčných okrajov bola 4,2 mm. Vzhľadom na infiltratívny charakter rastu a mikrosatelity v tukovom tkanive patológ odporučil zväžiť širšiu reexcíziu.

Po stanovení diagnózy bol pacient odoslaný na špecializované onkologické pracovisko. Pri iníciaľnom vyšetrení nebola hmatná lymfadenopatia v cervikálnej, supraklavikulárnej a axilárnej oblasti, ani tumorózna rezistencia v mieste po operácii. Vykonaná bola široká reexcízia jazvy. Histologické vyšetrenie resekátu nepotvrdilo v tkanive reziduálne nádorové štruktúry. Hojenie pooperačnej rany sa skomplikovalo zápalom kože s mokvaním a ulceráciou. Realizované CT vyšetrenie zobrazilo obojstranne v axilách početnejšie nezväčšené lymfatické uzliny. V pľúcach sa vyskytovali pozápalové noduly, odporúčané bolo sledovať ich dynamiku. V mediastíne boli prítomné lymfatické uzliny hraničnej veľkosti. Realizované PET CT nepotvrdilo známky recidívy, metastáz ani lymfadenopatiu. Konzultovaný bol radiačný onkológ, ktorý vzhľadom na radikalitu zákroku a absenciu lymfadenopatie neindikoval externú rádioterapiu. Pacient je v súčasnosti v onkodispenzárnej starostlivosti sledovaný onkodermatológom. V období spracovania tohto príspevku (9 mesiacov po stanovení diagnózy) je bez známok recidívy ochorenia.

Diskusia

Karcinómy potných žliaz sú histogeneticky veľmi rôznorodé jednotky a ich bioptická diagnostika je komplikovaná. V dôsledku podobnej histomorfologie a imunofenotypu je mnohokrát nemožné ich exaktné zatriedenie, čo limituje hodnotenie ich incidencie a percentuálneho zastúpenia medzi jednotlivými kožnými nádormi. Hidradenokarcinóm predstavuje asi 6 % všetkých malígnych adnexálnych nádorov kože ekrinného pôvodu (2–4). Zvyčajne vzniká *de novo*, zriedkavejšie malígnou transformáciou benígneho hidradenómu (2). Mikroskopicky môže mať veľmi pestrý obraz. Väčšinou pozostáva z intradermálne rastúcich multinodulárnych nádorových hniezd, ktoré minimálne fokálne obsahujú duktálne formácie či intracytoplazmatické luminácie. Nádorovobunková populácia pozostáva z mixtúry eozinofilných polygonálnych buniek, skvamózných, mucinózných a svetlých buniek s PAS-pozitívnou cytoplazmou (4). Spektrum hidradenokarcinómov varíruje od „low-grade“ lézií s minimálnymi bunkovými

Obr. 3. Perineurálna nádorová propagácia (farbenie H&E, 40x)



atypiami a bez známok infiltratívneho rastu, po „high-grade“ neoplázii, ktoré sú sprevádzané výraznou pleomorfiou, hlbokou inváziou, početnými mitózami, nekrotami a perineurálnou či lymfovaskulárnou nádorovou propagáciou (2, 4–6). „Low-grade“ karcinómy je mnohokrát náročné odlišiť od benígneho hidradenómu, resp. stanovenie dignity tumoru môže byť veľmi problematické (2, 6). Takéto prípady sa zaraďujú do (pomerne vágne definovanej) kategórie atypického hidradenómu s neurčitým malígnym potenciálom (7).

Spomedzi karcinómov potných žliaz sa hidradenokarcinóm tradične považuje za nádor s agresívnym biologickým správaním a nepriaznivou prognózou. Literárne zdroje uvádzajú (2, 4, 6, 8), že k lokálnym recidívam dochádza takmer v 50 % prípadov a k metastázam do lymfatických uzlín či vzdialených orgánov približne v 60 % prípadov. 5-ročné obdobie po chirurgickej intervencii prežíva len 30 % pacientov (2, 4, 8). Tieto údaje ostro kontrastujú s veľmi priaznivou prognózou „bežnej“ formy nemelanómovej rakoviny kože (NMSC, non-melanoma skin cancer), reprezentovanej bazocelulárnym a spinocelulárnym karcinómom (9). Na druhej strane recentná meta-analýza 289 pacientov s hidradenokarcinómom extrahovaných z databázy SEER (The Surveillance, Epidemiology,

and End Results Program) odhalila (3), že metastázy v lymfatických uzlinách sa vyskytovali iba v 4,3 % a vzdialené metastázy iba v 2,4 % prípadov. 10-ročné prežívanie špecifické pre nádor (CSS, cancer specific survival) dosahovalo až 90,5 %. Autori konštatujú (3), že táto malignita má v skutočnosti omnoho lepšiu prognózu, než je doposiaľ uvádzané v literatúre.

Zaujímavosťou nášho prípadu je netradičná anatomická lokalita a klinická manifestácia lézie, ktorá spočiatku imitovala nenádorové ochorenie. V literatúre sme našli iba 6 publikovaných prípadov hidradenokarcinómu vyrastajúceho v axile (10–15), ktoré sú spolu s našou kazuistikou prezentované v tabuľke 1. Súbor pozostáva z 5 mužov a 2 žien vo vekovom rozpätí 19–71 rokov (priemerný vek 43,7 r.). Piaty pacient (vrátane nášho) nemali v období spracovania príspevku potvrdené metastatické nádorové postihnutie. Zvyšné dve kazuistiky predstavovali raritné prípady. Prvá opisuje 19-ročnú pacientku s dvakrát lokálne recidivujúcim tumorom v ľavej axile, ktorý bol opakovane histologicky diagnostikovaný ako hidradenóm. Až tretia biopsia resekovaného axilárneho tumoru nakoniec potvrdila diagnózu atypického hidradenómu (v názve ich článku označený ako hidradenokarcinóm). Identický histopatologický obraz bol aj v nádorovom ložisku v pečeni.

Pacientka mala neskôr potvrdené aj metastázy v pľúcach, nadobličkách a kostiach a mala indikovanú paliatívnu chemorádioterapiu. Druhý podobný prípad predstavovala 20-ročná žena, ktorá bola 2 roky klinicky manažovaná s hidradenitis suppurativa ľavého podpažšia s opakovanými incíziami a drenážami. Lézia postupne progredovala a nakoniec bola bioptovaná s diagnózou benígneho hidradenómu. Pacientka však mala potvrdené aj ložisko v pečeni, ktoré bolo histologizované s identickým nálezom ako v axilárnej mase. V ďalšej opakovanej resekcii axilárneho tumoru bol už potvrdený atypický tumor klasifikovaný ako hidradenokarcinóm. Pacientka mala ďalej diagnostikované metastázy v lymfatických uzlinách, nadobličkách a kostiach a taktiež mala zahájenú paliatívnu chemorádioterapiu. Obidve tieto práce poukazujú, že aj blandne vyzerajúci nádor imponujúci ako benígny hidradenóm sa môže správať veľmi agresívne, a to aj u mladých pacientov.

V súčasnosti neexistuje konzenzuálny algoritmus liečby hidradenokarcinómu kože, čo však všeobecne platí pre všetky malígne neoplázie kožných adnex. Prvou voľbou a zároveň najspôhlivejšou terapeutickou modalitou je kompletne chirurgické odstránenie lézie. Patológ sa v bioptickom závere musí

Tab. 1. Sumarizácia publikovaných prípadov pacientov s hidradenokarcinómom vyrastajúcim v podpažší

ref.	Vek	pohlavie	Lateralita	Veľkosť lézie	Trvanie	Metastázy
(10)	45 r.	Muž	vpravo	2 cm	neuveďené	nepotvrdené
(11)	50 r.	Muž	vľavo	6×6 cm	3 mesiace	nepotvrdené
(12)	50 r.	Muž	vľavo	7×5 cm	2 mesiace	nepotvrdené
(13)	71 r.	Muž	vľavo	1,5×1 cm	6 mesiacov	nepotvrdené
(14)	19 r.	Žena	vľavo	cca 10 cm	5 rokov	prítomné
(15)	20 r.	žena	vľavo	11×8,4×5,7 cm	2 roky	prítomné
náš prípad	51 r.	Muž	vpravo	1,5 cm	1 rok	nepotvrdené

vyjadriť k vzdialenosti nádorových štruktúr od resekčného okraja (8). Pokiaľ tento rozmer nedosahuje 2–3 cm, potrebné je vykonať širšiu reexcíziu (2, 4, 8). Samozrejmosťou je revízia regionálnych lymfatických uzlín, avšak stále sa polemizuje ohľadom nutnosti ich disekcie, nakoľko jej prognostický benefit je zatiaľ nejednoznačný (4). Klinicky postihnuté lymfatické uzliny by mali byť exstirpované a miesto zároveň lokálne ožarované, zatiaľ čo pri klinicky nepostihnutých lymfatických uzlinách by mala byť alebo exstirpovaná sentinelova uzlina, alebo lokalita aspoň ožarovaná (2). Paliatívna rádioterapia (vysoké dávky 45–70 Gy) je voľba v prípade nemožného kompletneho chirurgického odstránenia lézie a taktiež je na zváženie pri nepriaznivých histopatologických parametroch, ako sú pozitívne resekčné okraje, vaskulárna invázia, perineurálna či intraneurálna invázia, hlboká

nádorová infiltrácia, bunková anaplázia a recidivujúce lézie (2, 4, 8). Benefit systémovej chemoterapie, či už samostatnej alebo kombinovanej s rádioterapiou ostáva zatiaľ otázný (2, 4). Potenciálnou terapeutickou modalitou metastázujúceho hidradenokarcinómu je aj cieľená liečba Herceptínom (2).

Záver

Hidradenokarcinóm kože je považovaný za nádor s agresívnym biologickým správaním. Vzhľadom na svoju raritnosť predstavuje v onkodermatologickej praxi diagnostickú a terapeutickú výzvu. Klinicky často pripomína benígnu kožnú léziu, v dôsledku čoho môže ostať dlho nerozpoznaný. Včasná diagnostika a kompletne chirurgické odstránenie tumoru so širokými resekčnými okrajmi sú kritické pre ďalšiu prognózu. Pacienti musia byť dlhodobo klinicky sledovaní.

LITERATÚRA

- Adamicová K, Fetisovová Ž, Mellová Y, et al. Diagnostika adnexálnych tumorov kože. *Čes-slov Patol.* 2006;42(2):42-51.
- Soni A, Bansal N, Kaushal V, et al. Current management approach to hidradenocarcinoma: a comprehensive review of the literature. *Ecancermedicallscience.* 2015;9:517.
- Gao T, Pan S, Li M, et al. Prognostic analysis of hidradenocarcinoma: a SEER-based observational study. *Ann Med.* 2022;54(1):454-463.
- Gauerke S, Driscoll JJ. Hidradenocarcinomas: a brief review and future directions. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(5):781-785.
- Kazakov DV, Ivan D, Kutzner H, et al. Cutaneous hidradenocarcinoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular biologic study of 14 cases, including Her2/neu gene expression/amplification, TP53 gene mutation analysis, and t(11;19) translocation. *Am J Dermatopathol.*

2009;31(3):236-247.

- Cardoso JC, Calonje E. Malignant sweat gland tumours: an update. *Histopathology.* 2015;67(5):589-606.
- Nazarian RM, Kapur P, Rakheja D, et al. Atypical and malignant hidradenomas: a histological and immunohistochemical study. *Mod Pathol.* 2009;22(4):600-610.
- Plachta I, Kleibert M, Czarnecka AM, et al. Current diagnosis and treatment options for cutaneous adnexal neoplasms with apocrine and eccrine differentiation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5077.
- Divišová B, Cetkovská P, Pizinger P. Nejčastější maligní epitelové kožní nádory. *Onkologie.* 2010;4(4):230-232.
- Liapakis IE, Korkolis DP, Koutsoumbi A, et al. Malignant hidradenoma: A report of two cases and review of the literature. *Anticancer Res.* 2006;26(3B):2217-2220.

- Singal R, Garg LN, Pande P, et al. Giant axillary swelling along with multiple ulcers: Primary malignant adnexal tumor – a rare distinct clinicopathologic entity. *J Cancer Res Therapeutics.* 2011;7(3):379-381.

- Pandey P, Dixit A, Chandra S, et al. Cytological features of malignant eccrine acrospiroma presenting as a soft tissue mass axilla: A rare sweat gland tumor with histologic correlation. *Int J App Basic Med Res.* 2015;5(2):145-148.

- Johnson EP, Keyes J, Zayat V, et al. Malignant hidradenocarcinoma of the axilla. *Cureus.* 2020;12(2):e7091.

- Moore JA, Cui S, Berger N, et al. Hidradenocarcinoma: a rare but challenging diagnosis. *Clin Imaging.* 2021;75:138-142.

- Williams A, Clemen B, Iyer RI, et al. Rarely seen accelerated progression of hidradenitis suppurativa. *J Clin Images Med Case Rep.* 2021;2(3):1129.

Dermatologie pro praxi
www.dermatologiepropraxi.cz



4% 5-fluoruracil v léčbě aktinické keratózy vertexu

MUDr. Andrea Kohutová

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Popisujeme kazuistiku lokální aplikace 5-fluoruracilu na aktinické keratózy vertexu u 77letého pacienta. Aktinická keratóza je velmi častá diagnóza, se kterou se v běžné praxi setkáváme, jedná se o epiteální tumor, kožní prekancerózu, ze které se může vyvinout spinocelulární karcinom, a proto je léčba aktinické keratózy důležitá.

Klíčová slova: aktinická keratóza, 5-fluoruracil.

4% 5-Fluoruracil in cream for the treatment of actinic keratosis of the vertex

This case report focuses on the local application of 5-fluoruracil to actinic keratosis of the vertex with a 77 year-old patient. Actinic keratosis is a very common diagnosis frequently encountered in general practice. It is an epithelial tumor, a skin precancerous lesion, that can potentially develop into squamous cell carcinoma and therefore, the treatment of actinic keratosis is important.

Key words: actinic keratosis, 5-fluoruracil.

Definice

Aktinická keratóza (AK, solární keratóza, keratosis senilis) představuje UV indukovanou proliferaci atypických keratinocytů v epidermis. Pravděpodobnost, že se vyvine z aktinické keratózy spinocelulární karcinom je 1–2%. Klinicky se jedná o ohraničenou erytematoskvamózní lézi se zhrdněným povrchem a deskvamací. Aktinické keratózy bývají monohočetné i solitární. Diagnóza obvykle nečiní potíže. V diagnostice používáme zejména dermatoskopii, kdy dermatoskopický obraz nejčastěji připomíná svou strukturou a barvou jahodu („strawberry pattern“). U plochých, počínajících lézí, které jsou zprvu spíše hmatné než viditelné, nalézáme v dermatoskopu pouze tzv. červenou pseudosíť. Za hlavní rizikový faktor vzniku AK je považována chronická expozice slunečnímu záření (1, 2, 3).

Klinická klasifikace dle Olsen et al. (1991) je doporučený nástroj klasifikace podle stupně závažnosti jednotlivých lézí AK (4).

Tab. 1. Klasifikace dělí AK dle tloušťky lézí a stupně jejich hyperkeratózy (4)

Stupeň I	Stupeň II	Stupeň III
rovné, růžové léze bez známek hyperkeratózy, často lépe hmatné než viditelné	středně tlusté léze, snadno hmatné i viditelné	tlusté hyperkeratotické léze

Popis případu

Pacient, 77letý muž, byl vyšetřen v kožní ambulanci pro svědivá a zhrdnělá ložiska ve kštici. V osobní anamnéze pacient udával chronickou prostatitidu, na kterou užíval lék ciprofloxacin, jinak byl zcela zdravý. Pacient ve volnočasových aktivitách chodil často po horách bez fotoprotekce a bez pokrývky hlavy. Před 3 lety se začala tvořit svědivá, drsná, malá ložiska ve kštici, která se během posledního roku zvětšila a změnila v červené léze.

Dle klinického a dermatoskopického nálezu (Obr. 1) byla stanovena diagnóza aktinické keratózy. Žádná z vícečetných lézí nejevila známky invaze do SCC, tudíž nebyl důvod k provedení probatorní excize. U pacienta byla započata lokální terapie 5-FU ve 4% krému. Pacientovi byla řádně vysvětlena aplikace

přípravku a byl upozorněn na rozvoj iritační reakce. Pacient aplikoval 5-FU 1× denně po dobu 4 týdnů. První kontrola proběhla za 4 týdny (Obr. 2) s viditelnou iritační reakcí. Druhá kontrola proběhla po 6 týdnech (Obr. 3), kdy došlo k úplné regresi kožního nálezu, kůže hlavy byla hladká, subjektivně byl pacient bez svědění a velmi spokojen. Pacient léčbu dobře toleroval, udával pouze větší svědění projevů a pnutí pokožky hlavy během léčby 5-FU. Další kontrola proběhla za 3 měsíce, kdy pacient byl stále bez recidivy AK. Pacient je nadále dispenzarizován na našem pracovišti a plánovaná kontrola je za 6 měsíců.

Diskuze

Smyslem a cílem léčby je zabránění přechodu aktinické keratózy do invazivního

SDĚLENÍ Z PRAXE

HIDRADENOKARCINÓM VYRASTAJÍCÍ V PODPAZUŠÍ – OPIS ZŘEDKAVÉHO PŘÍPADU

Obr. 1. Klinický nález před zahájením léčby – fototyp II – frontálně je viditelná nádorové pole o vel. 10 × 5 cm („field cancerization“), dále frontoparietálně 4 erytematoskvamózní léze o vel. 2–3 cm, v celkové ploše více jak 25 cm²



Obr. 2. Kontrola po 4 týdnech od zahájení léčby – iritační reakce



Obr. 3. Kontrola po 6 týdnech od zahájení léčby – výsledný stav



SCC a tvorbě metastáz. V současné době je k dispozici široká škála léčebných postupů. Z chirurgických metod můžeme použít chirurgickou excizi, která je vyhrazena spíše pro hypertrofické nebo hyperkeratotické solitární projevy a projevy s nejasnou povahou. Chirurgická excize je s výhodou zejména u solitárních projevů, nevýhodou je použití lokálního anestetika a vznik jizvy. Dále používáme kryoterapii, která je levná a rychlá, jedná se o nejčastěji používanou léčebnou modalitu, kterou využíváme v ambulanci praxi. U této metody je nevýhodou bolestivost a delší hojení kryalizovaných lézí. Dále bychom mohli použít fotodynamickou terapii, která je neinvazivní. Princip PDT je založen na fotodynamickém efektu, kdy poškození jedné části buňky nebo tkáně vyvolá řetězovou reakci, která končí nekrózou celého nádoru nebo té jeho části, k níž dosáhlo záření použitého zdroje světla. Vyhojení AK se udává v 80%. Nevýhodou je časová náročnost, lokální kožní fotosenzitivita, bolestivost a nedostupnost fotosenzibilátoru. Z lokálních přípravků lze zvolit chemický peeling, 3%

diklofenak ve 2,5% hyaluronátovém gelu (t. č. v ČR není registrovaný), 5% imiquimod a nově 4% 5-FU ve formě krému. Nevýhodou lokálních přípravků je léčbu provázející iritační reakce (5, 6).

Lokální léčba je vhodná zejména u plošných mnohočetných aktinických keratóz.

Nejčastěji používaným lokálním přípravkem je 4% 5-FU ve formě krému. Jedná se o antimetabolit a pyrimidinový analog. Působí jako účinný inhibitor klíčového enzymu thymidylát syntetázy při syntéze DNA. Důsledkem je zástava buněčné proliferace a buněčná smrt. Farmakologický účinek 5-FU na dysplastické buňky aktinické keratózy se projevuje rozvojem zánětlivé odpovědi a vznikem iritační reakce. Klinicky se může jednat o erytém, deskvamaci, tvorbu krust, edém a eroze. Subjektivně pacient pociťuje svědění a pálení. Zánětlivá reakce ustoupí za 2–4 týdny od ukončení lokální aplikace (7, 8).

Závěr

Léčba aktinické keratózy je důležitá, předcházíme tak vzniku spinocelulárního karcino-

mu. Lokální léčba 4% 5-FU je nyní léčbou první linie na nehyperkeratotické, nehyperτροφické aktinické keratózy (stupeň I a II dle Olsena) na obličeji, uších a/nebo v kapiliciu u dospělých pacientů. Pro výsledek léčby je důležitá spolupráce pacienta. Tyto pacienty je nutné poučít o lokální aplikaci a iritační reakci, která trvá až 2 týdny po vysazení lokální léčby. 4% 5-FU v krému se aplikuje 1x denně večer po dobu 4 týdnů.

4% 5-fluoruracil je hrazen u dospělých pacientů v následujících situacích:

- u pacientů s 5–8 viditelnými lézemi na ploše menší nebo rovno 25 cm², kteří v minulosti nebyli léčeni kryoterapií
- u pacientů s 9 a více viditelnými lézemi na ploše menší nebo rovno 25 cm²
- u pacientů s 5 a více viditelnými lézemi na ploše větší než 25 cm²

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění jsou hrazeny maximálně dva cykly.

Nedílnou součástí léčby je pravidelné sledování pacientů po léčbě AK a následná fotoprotekce (4, 7, 8).

LITERATURA

- Hercogová J, et al. Klinická dermatovenerologie. Mladá fronta: 2019.
- Bakšiová P. Aktinické keratózy a význam fotoprotekce. Dermatol. praxi. 2017;11(1):12-15. DOI: 10.36290/der.2017.003T.
- Fikrlé K, Pizinger T. Dermataskopie nepigmentovaných kožních nádorů. Kožní karcinomy a aktinické keratózy. Čes-slov Derm. 2016;91(4):174-176.
- Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence and

- consensus – based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum (Table 2), J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(11):2069-79. doi: 10.1111/jdv.13180.
- Litvik R, Paciorek M, Vantuchová Y. Příspěvek k léčbě aktinických keratóz. Dermatol. praxi. 2009;3(4):184-187.
- Fialová P, Vašků V. PDT a možnosti jejího využití v derma-

tologii. Dermatol. praxi. 2017;11(4):166-169. DOI: 10.36290/der.2017.032.

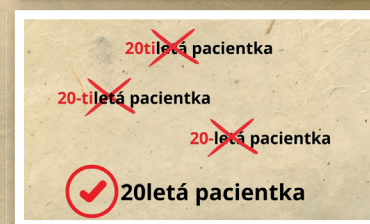
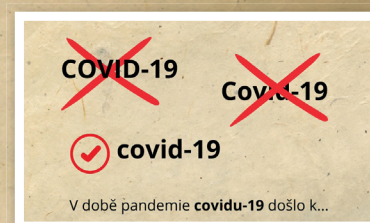
7. Slíva J. Aktuální postavení 5-fluoruracilu v léčbě aktinické keratózy. Dermatol. praxi. 2022;16(3):167-170. DOI: 10.36290/der.2022.034.

8. Weiss J, Menter A, Hevía O, et al. Effective treatment of actinic ceratosis with 0,5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. 2002;70(2 Suppl):22-29.

PIŠTE JAKO PROFESIONÁL

Zkontrolujte si, jestli ve svých prezentacích, člancích atd. neděláte zbytečné chyby

Ty nejtypičtější jsme pro vás sepsali a vysvětlili na sociálních sítích a našem webu. →



Steatocystoma multiplex úspěšně léčené perorálním izotretinoinem – kazuistika

MUDr. Zuzana Nevalová, Ph.D.

Akné poradna, Nemocnice Jihlava, p. o.

Je popsána kazuistika 30letého muže, který byl odeslán do akné poradny pro kožní obtíže trvající asi 8 let. Objektivně byla na obličeji, krku a na trupu přítomna četná vyklenutí, největší pod levým obočím a pod pravým boltcem. Na trupu byly ojedinělé komedony, papuly a noduly. Histologické vyšetření jedné z cyst pod pravým boltcem stanovilo diagnózu steatocystoma multiplex. Pro současnou diagnózu acne nodulocystica a steatocystoma multiplex byla zahájena léčba perorálním izotretinoinem v počáteční dávce 0,25 mg/kg/den, po měsíci byla dávka navýšena na 0,40 mg/kg/den. Akné byla zhojena po 6 měsících, pro steatocystoma multiplex bylo v léčbě pokračováno. Od 20. měsíce byla dávka izotretinoinu postupně snižována až na 0,075 mg/kg/den (10 mg 4x týdně). Pacient toleruje tuto léčbu velmi dobře. Lokálně po celou dobu aplikuje adapalen v krému na noc. Po 1,5 roce byla excidována největší cysta pod levým obočím s velmi dobrým kosmetickým efektem. Pacient je v péči akné poradny již 3 roky. Cystičky na obličeji, krku a na trupu se pomalu zmenšují, některé vymizely. Vzhledem k chronicitě diagnózy steatocystoma multiplex je u pacienta plánována léčba malými dávkami perorálního izotretinoinu dlouhodobě za pravidelných kontrol. Pacient je s efektem léčby velmi spokojený.

Klíčová slova: steatocystoma multiplex, akné, isotretinoin, dlouhodobá léčba.

Steatocystoma multiplex successfully treated with peroral isotretinoin – a casuistics

A casuistics of a 30-year-old man who was sent to our Acne Clinic because of skin problems lasting for about 8 years is presented. Objectively, on the face, neck and trunk many arches were present, the biggest one under the left eyebrow and under the right ear. There were some comedones, papules and small nodules on the trunk. Histological examination of a cyst under the right ear revealed a diagnosis of steatocystoma. Because of concomitant diagnoses acne nodulocystica and steatocystoma multiplex, a treatment with peroral isotretinoin was started with an initial dose 0,25 mg/kg/day, after one month the dose was increased to 0,40 mg/kg/day. Acne was cleared within 6 months. Because of steatocystoma multiplex, the treatment with peroral isotretinoin has been continued. After 20 months of the treatment, the dose of isotretinoin was decreased step by step to a dose 0,075 mg/kg/den (10 mg 4x weekly). The treatment is very well tolerated. For the whole time, local adapalen cream in the evening is applied. In the meantime, the biggest cyst under the left eyebrow was excised with a very good cosmetic result. Cysts on the face, neck and trunk have been slowly diminishing, some have disappeared. Because of steatocystoma multiplex is a chronic disease, a long-term treatment with a low-dose of peroral isotretinoin under regular check-ups has been planned. The patient is very satisfied with the treatment's effect.

Key words: steatocystoma multiplex, acne, isotretinoin, long-term treatment.

Úvod

Steatocystoma (SM) bylo poprvé popsáno Jamiesonem v roce 1873. Název choroby stanovil Pringle v roce 1899. Synonyma jsou polycystická choroba epidermis nebo sebo-

cystomatóza. Ojedinělé, izolované léze, jsou označovány steatocystoma simplex. Pokud jsou projevy mnohočetné, jde o steatocystoma multiplex. Steatocystoma multiplex (SM) je vzácné genetické onemocnění (1, 2) charakte-

rizované mnohočetnými dermálními cystami různé velikosti, které se nacházejí v místech, kde jsou dobře vyvinuté pilosebaceózní jednotky, především v axilách, na krku, trupu a na horních končetinách (3–6). U žen je SM častější



MUDr. Zuzana Nevalová, Ph.D.
Akné poradna, Nemocnice Jihlava, p. o.
nevalovaz@nemji.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(4):212-218
Článek přijat redakcí: 31. 10. 2023
Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2023

Belakne Combi

1 mg/g + 25 mg/g gel

adapalen + benzoylperoxid

Terapeutické indikace: Lokální léčba acne vulgaris v případě přítomnosti komedonů, papulek a pustulek.



- Fixní kombinace pro mírné až středně závažné papulopustulózní akné – 1. volby podle guidelines doporučené léčby akné
- Pohodlné dávkování s pumpičkou 1x denně večer
- Vhodné pro dospělé, dospívající a děti starších 9 let

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU:

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Belakne Combi 1 mg/g + 25 mg/g gel

KVALITNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ: Jeden g gelu obsahuje 1 mg adapalenu 25 mg benzoyl-peroxidu (ve formě benzoylperoxidu s vodou) Pomocná látka se známým účinkem: Jeden g gelu obsahuje 40 mg propylenglykolu. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

TERAPEUTICKÉ INDIKACE: Lokální léčba acne vulgaris v případě přítomnosti komedonů, papulek a pustulek. Přípravek Belakne Combi je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí starších 9 let

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ: Belakne Combi se aplikuje na celou oblast postiženou akné jednou denně, večer, na čistou a suchou kůži. Gel se aplikuje v tenké vrstvě bříšky prstů, je potřeba vyhnout se očím a rtům (viz bod 4.4). Pokud se objeví podráždění, pacient má být poučen, aby používal zvlhčující přípravky, které nepodporují tvorbu komedonů, aby přípravek používal méně často (např. každý druhý den), dočasně přerušil léčbu anebo ji ukončil. Délku trvání léčby určí lékař na základě klinického stavu. Bezpečnost a účinnost přípravku Belakne Combi u dětí mladších 9 let nebyly zkoumány.

KONTRAINDIKACE: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Těhotenství (viz bod 4.6). Ženy plánující těhotenství (viz bod 4.6)

ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ: Přípravek Belakne Combi se nemá aplikovat na poškozenou kůži, porušenou kůži (pořezání nebo oděrky), ekzematózní kůži nebo na kůži spálenou od slunce. Přípravek Belakne Combi nemá přijít do kontaktu s očima, ústy, nosními dírkami nebo sliznicemi. Pokud se přípravek dostane do očí, je nutné jej okamžitě vymýt teplou vodou. Tento léčivý přípravek obsahuje 40mg propylenglykolu (E1520) v jednom gramu, což odpovídá 4% w/w. Pokud se objeví reakce naznačující citlivost na kteroukoliv složku přípravku, je třeba léčbu přípravkem Belakne Combi ukončit. Pacient se má vyhnout nadměrnému pobytu na slunci a působení UV záření. Přípravek Belakne Combi nemá přijít do kontaktu s žádným barevným materiálem včetně vlasů a barvených tkanin, protože může dojít k vyblednutí a změně barvy.

INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A JINÉ FORMY INTERAKCE: Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Při předchozích zkušenostech s adapalenem a benzoyl-peroxidem nebyly zjištěny žádné interakce s jinými léčivými přípravky, které by se na kůži mohly používat současně s přípravkem Belakne Combi. Přesto se nemají současně používat jiné retinoidy, benzoyl-peroxid nebo přípravky s podobným mechanismem účinku. Při používání kosmetických prostředků s deskvamačním, dráždivým nebo vysušujícím účinkem je potřeba postupovat opatrně, protože při používání společně s přípravkem Belakne Combi může docházet ke kumulaci dráždivého účinku. Absorpce adapalenu lidskou kůží je malá (viz bod 5.2), a proto jsou lékové interakce s celkově podávanými léčivými nepravděpodobné. Průnik benzoyl-peroxidu kůží je malý a léčivá látka je zcela metabolizována na kyselinu benzoovou, která je rychle eliminována. Je proto nepravděpodobné, že by došlo k potenciálním interakcím kyseliny benzoové s celkově podávanými léčivými.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY: Poruchy oka/Není známo*: otok očního víčka, Poruchy imunitního systému/Není známo*: anafylaktická reakce, Respirační, hrudní a mediastinální poruchy/Není známo*: stažení hrdla, dyspnoe.

Časté: suchá kůže, iritační kontaktní dermatitida, podráždění kůže, pocit pálení na kůži, erytém, olupování kůže (exfoliace). Méně časté: pruritus, spálení od slunce. **Není známo*:** alergická kontaktní dermatitida, otok obličeje, bolest kůže (bodavá bolest), puchýřky (vezikuly), změna barvy kůže (hyperpigmentace a hypopigmentace), kopřivka, popálení v místě aplikace viz SPC. Pokud se po aplikaci přípravku Belakne Combi objeví podráždění, bývá obvykle mírné až středně závažné, se známkami a příznaky lokální snášenlivosti (erytém, suchá a olupující se kůže, pocit pálení a bolest kůže (bodavá bolest), které vrcholí během prvního týdne a spontánně ustupují.

ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: Belupo lijekovi i kosmetika, d. d., Ulica Danica 5, 480 00 Koprivnica, Chorvatsko.

DATUM REVIZE TEXTU: 10. 9. 2023

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím si pečlivě přečtěte příbalovou informaci či souhrn charakteristických vlastností léku.

ZDROJ: SPC Belakne Combi, Souhrn terapeutických postupů, Kniha Obličejové dermatózy, Z. Nevoralová, J. Rulcová, N. Benáková, str. č. 66

v tříselné oblasti, u mužů je nejobvyklejší lokalizace „tvaru diamantu“ na hrudníku. Vzácnější bývají projevy na skalpu, obličeji, na hýždích, prsou nebo v oblasti flexur (1–3, 7). Později v životě se může vyvinout izolovaný steatocystom na vulvě nebo na skrotu jako ojedinělý nedědičný nále. Steatocystoma multiplex je hamartomatózní malformace junkce pilosebaceózního vývodu (1, 7). Jde tedy o benigní onemocnění, familiární forma může být spojena s mutací keratinu 17 a keratinu typu 1, které byly nalezeny v sebaceózních žlázách a vlasových folikulech (4). Stejná mutace je nalézána u pachyonychia congenita typu 2 (PC-2), která může být se SM spojena. U SM se mohou projevit i hypertrofický lichen planus, acrokeratosis verruciformis a další nálezy (5, 8). SM je většinou dědičné autosomálně dominantně, může se ale vyskytnout i sporadicky (5, 6, 8). Ve stejné rodině mohou být přítomny fenotypické variace a mohou být overlaply mezi subtypy. Největší publikovaná case série zahrnovala 64 pacientů. Zde bylo nejvíce případů sporadických. SM se objevuje v adolescenci nebo časně dospělosti. Mohou být postiženi muži i ženy (1, 2). Začátek onemocnění v pubertě je zřejmě díky hormonálním podnětům na pilosebaceózní jednotku v tomto věkovém období. Existující klasifikace SM zahrnuje tyto typy: generalizovaný, lokalizovaný, akrální, faciální, flexulární, suppurativní (hnisavý) a syndromální (1, 9). **Klinicky** se projevy manifestují jako pomalu rostoucí elastické nebo tuhé, cystické nebo vyklenuté papuly až noduly, průměru většinou 3–10 mm, pohyblivé, barvy kůže nebo žlutavé. Léze obvykle postrádají centrální bod, při napíchnutí mohou být vytlačeny žlutavé, sýrové, polotuhé až tekuté hmoty (2, 4). Malé léze mohou být patrné jen při vypnutí kůže. Počet cyst může být až několik set (10). Choroby nehtů (např. dystrofie) jsou méně časté. Většina lézí je asymptomatická. Existuje ale i zánětlivá varianta nazývaná SM suppurativa (4, 6). V tomto případě dochází k zánětu cyst, jejich spontánní ruptuře a páchnoucímu vyprazdňování, zejména pokud dojde k sekundární kolonizaci bakteriemi (2, 6, 11). Mohou se tvořit i abscesy. Projevy bolí, někdy i svědí, pacienti mohou mít i horečku. Vývoj SM do supurativní formy je vzácný a může k němu dojít kdykoliv během života. **Histologicky**

jsou steatocystomy dermální cysty se stěnou tvořenou typickým vrstevnatým skvamózním epitelem, jehož stratum corneum má vlnitý vzhled a je silně eozinofilní. Mazové žlázy jsou většinou přítomny ve stěně cysty, v dutině cysty se mohou nacházet velusové vlasy (1, 2), často i ve velkém počtu (10). Bakterie chybějí, obsah je sterilní. Lipidový rozbor obsahu cyst ukazuje vysoké koncentrace triglyceridů a jen málo volných mastných kyselin. **Diferenciální diagnóza** zahrnuje epidermální nebo epidermoidní cysty, cysty z velusových vlasů, neurofibromatózu, lipomatózu, milia, sebaceózní hyperplazii, sebaceózní adenomy a xanthomatózu. SM suppurativa je nutno odlišit od acne conglobata, hidradenitis suppurativa, infikovaný fibroadenom a pyodermii (6). Hidradenitis suppurativa a steatocystoma multiplex mohou výjimečně koexistovat u stejného pacienta (12). **Léčba** je rozmanitá, ale obecně neuspokojivá pro obtížné postižení různě diseminovaných lézí. Jednotlivé cysty mohou být odstraněny chirurgicky. Ve většině případů stačí malá incize kůže s následným kompletním vyjmutím cysty. Dále je možná aspirace obsahu cyst jehlou (zde jsou ale časté recidivy), užití laserů (CO₂ a Erbium YAG), radiofrekvenční ablace a kryoterapie (13). Zanícené léze mohou být ošetřeny injekcí kortikosteroidů nebo drenáží (6). Zánět může být redukován i perorálními antibiotiky. Léčebné možnosti mohou být užity izolovaně nebo v kombinaci podle dostupnosti, klinického nálezu a přání pacienta. Většina pacientů vyhledává lékaře z kosmetických důvodů (2). Pacienta je nutno poučit o povaze a benignosti lézí a o možnostech léčby. Rychle je třeba stanovit diagnózu a zahájit terapii jen u SM suppurativa.

Popis případu

Pacientem byl 30letý muž, který byl do akné poradny odeslán obvodním dermatologem pro 8 let trvající kožní obtíže, diagnostikované jako akné. K výraznému zhoršení došlo v posledním měsíci, kdy došlo k zánětu největších cyst pod levým obočím a pod pravým boltcem. U obvodního dermatologa bylo nasazeno perorální antibiotikum (cefuroxim 2×500 mg denně po dobu 5 dnů). Lokálně aplikoval 2% erytromycin v roztoku. V osobní anamnéze udával sennou rýmu jen v dětství.

Léky neužíval, alergický byl v dětství na prachy a pyly, nyní již bez obtíží. V rodině otec a matka otce trpí na drobné cystičky (trvají celý život) a v dětství měli oba projevy akné. Objektivní nále. při úvodním vyšetření (Obr. 1a–f): na obličeji pod levým obočím zevně přítomno vyklenutí až 3×3 cm v průměru, hrbolaté, v kůži patrně několik uzlíků až cyst. Kůže nad útvarem bez patologie, jen se zbytkovým zarudnutím. Pod pravým boltcem obdobný útvar průměru do 15 mm, v okolí několik menších vyklenutí průměru kolem 5 mm. Na čele, pravém spánku a na bočních partiích krku drobná vyklenutí do 7 mm stejného charakteru. Na trupu v „zóně diamantu“ obdobné útvary do 7 mm v průměru. Na trupu navíc přítomny komedony, papuly a drobné nodulky aknézního typu. V ochlupení v podbřišku drobné papulky. Bylo provedeno napíchnutí největšího uzlíku za pravým boltcem bez aspirace obsahu, zřejmě nedostatečně hluboko provedené. Byly provedeny odběry krve na biochemické vyšetření. Pacient byl odeslán k excizi útvaru pod pravým boltcem (Obr. 3). Dále byl poučen o obecných opatřeních u akné a zhoršujících faktorech. Bylo mu doporučeno lokální antibiotika již neužívat a začít aplikovat na obličej, krk a trup a nad sponu stydkou adapalen v krému, nejdříve ve dne, později na noc a jen vhodnou dermokosmetiku. Byla zvažována léčba perorálním izotretinoinem, o kterém byl pacient poučen a byly mu vydány všechny informační brožury.

Vyšetření 10 dnů po úvodním vyšetření (při zahájení léčby perorálním izotretinoinem): Histologickým vyšetřením byla stanovena diagnóza steatocystom (Obr. 2a–c). Laboratorní odběry (hladiny jaterních testů a tuků) byly kompletně v normě. Byly stanoveny konečné **diagnózy**:

- **Steatocystoma multiplex – dědičná forma v. s.**
- **Acne nodulocystica**
- **Senná rýma v dětství**
- **Alergie na prachy a pyly v dětství**

Pacient byl kompletně poučen o diagnóze steatocystomu multiplex, povaze choroby a možnostech léčby. Vzhledem k současné přítomnosti akné a steatocystoma multiplex byla opět navržena léčba perorálním izotretinoinem. Pacient byl znovu poučen

Obr. 1a–f. Objektivní nález před zahájením léčby

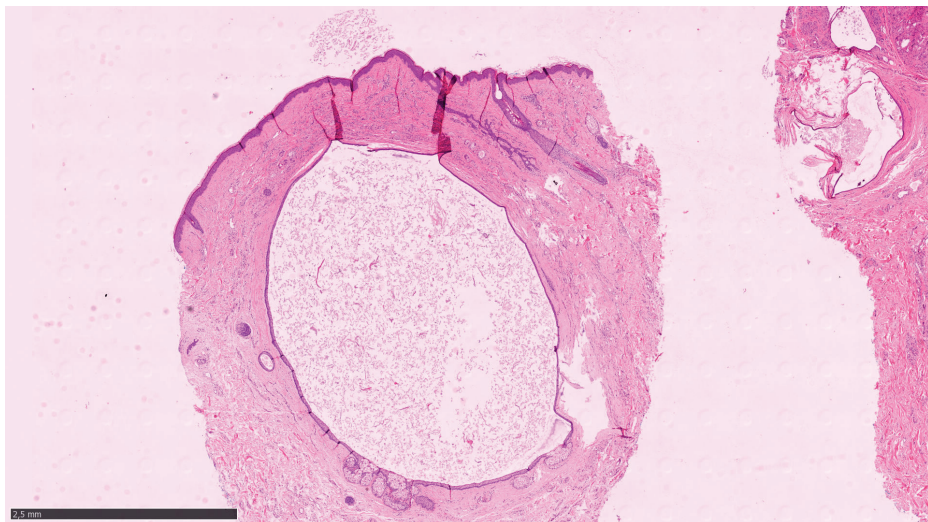


o léčbě, podepsal informovaný souhlas s terapií a poučení o opatřeních během léčby, byla mu vydána kartička o léčbě. Vzhledem k přítomnosti atopie v anamnéze byla terapie zahájena nižší dávkou léku (0,25 mg/kg/den). Lokální léčbu adapalénem toleroval pacient dobře, byl poučen o nutnosti dlouhodobé aplikace tohoto krému. Po měsíci byla dávka izotretinoinu navýšena na 0,40 mg/kg/den. Kontrolní vyšetření byla prováděna pravidelně vždy po 1 měsíci. Pacient toleroval léčbu

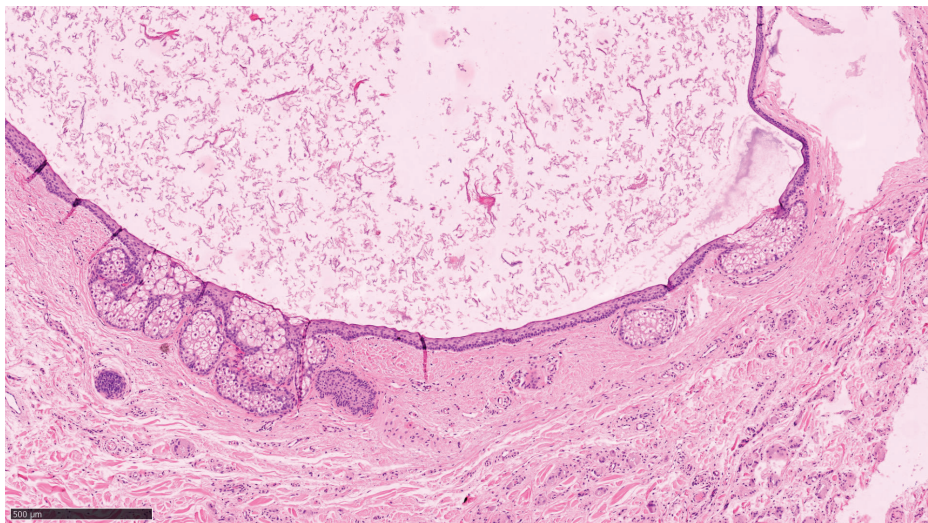
velmi dobře, byla přítomna jen suchost rtů, lehce sušší a růžovější kůže, především na obličeji, lehké pálení očí a několikrát drobná epistaxe. Jiné nežádoucí účinky se neobjevily. Laboratorní odběry byly provedeny po 1 měsíci a dále pravidelně á 3–5 měsíců. Všechny hodnoty jaterních testů i tuků byly bez patologie, jen 1× bylo nepatrně vyšší ALT 0,92 (norma do 0,78 mmol/l). Bylo doporučeno promazávat opakovaně kůži a rty a nosní vchod a aplikovat pravidelně umělé

slzy. Objektivní nález pacienta se postupně zlepšil: odhojovaly se projevy akné, pomalu se zmenšovaly cysty. Vyklenutí nad levým obočím se již po 1 měsíci zmenšilo na průměr cca 2,5 × 2,5 cm, bylo i méně hrbolaté. Akné byla zhojena do 6 měsíců (Obr. 4). Drobné cystičky SM se zmenšily během 6 měsíců asi o 1 mm v průměru. Izotretinoin byl užíván v dávce 0,40 mg/kg/den do 19 měsíců, od 20. měsíce pak byla jeho dávka pomalu snižována. V té době byl pacient odeslán k excizi útvaru pod

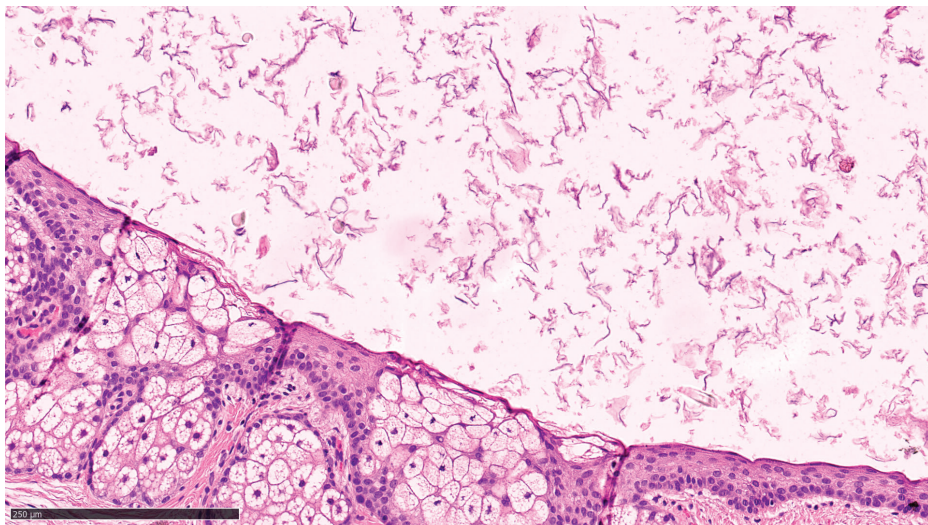
Obr. 2a. Histologické vyšetření: tenkostěnná cysta obsahující keratin, do které v dolní části ústí mazové žlázy, zvětšení 40× (foto + popis doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.)



Obr. 2b. Histologické vyšetření: polodetail z obr. 2a, zvětšení 100× (foto + popis doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.)



Obr. 2c. Histologické vyšetření: kromě mazových žláz jsou patrné fragmenty velusového vlasu mezi keratinem, zvětšení 200× (foto + popis doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.)



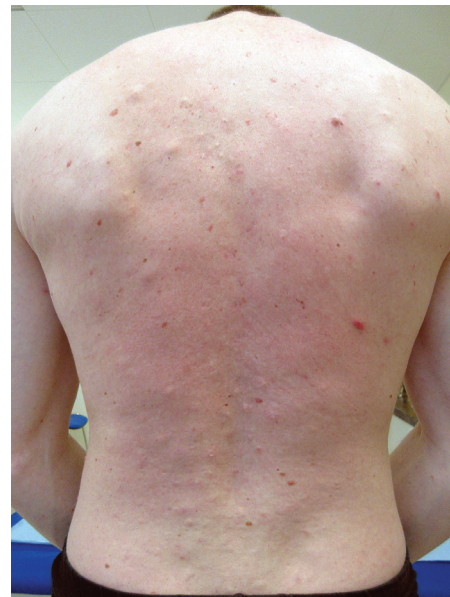
levým obočím (Obr. 5), histologie potvrdila diagnózu SM. Dávka izotretinoinu pak byla během 7 měsíců snížena až na 0,075 mg/kg/

den (10 mg 4× týdně). Kožní nález se dále pomalu lepší, některé drobné cystičky zcela vymizely. Pacient je nyní ve sledování akné

Obr. 3. Stav po excizi cysty pod pravým boltcem



Obr. 4. Nález na zádech po odhojení akné

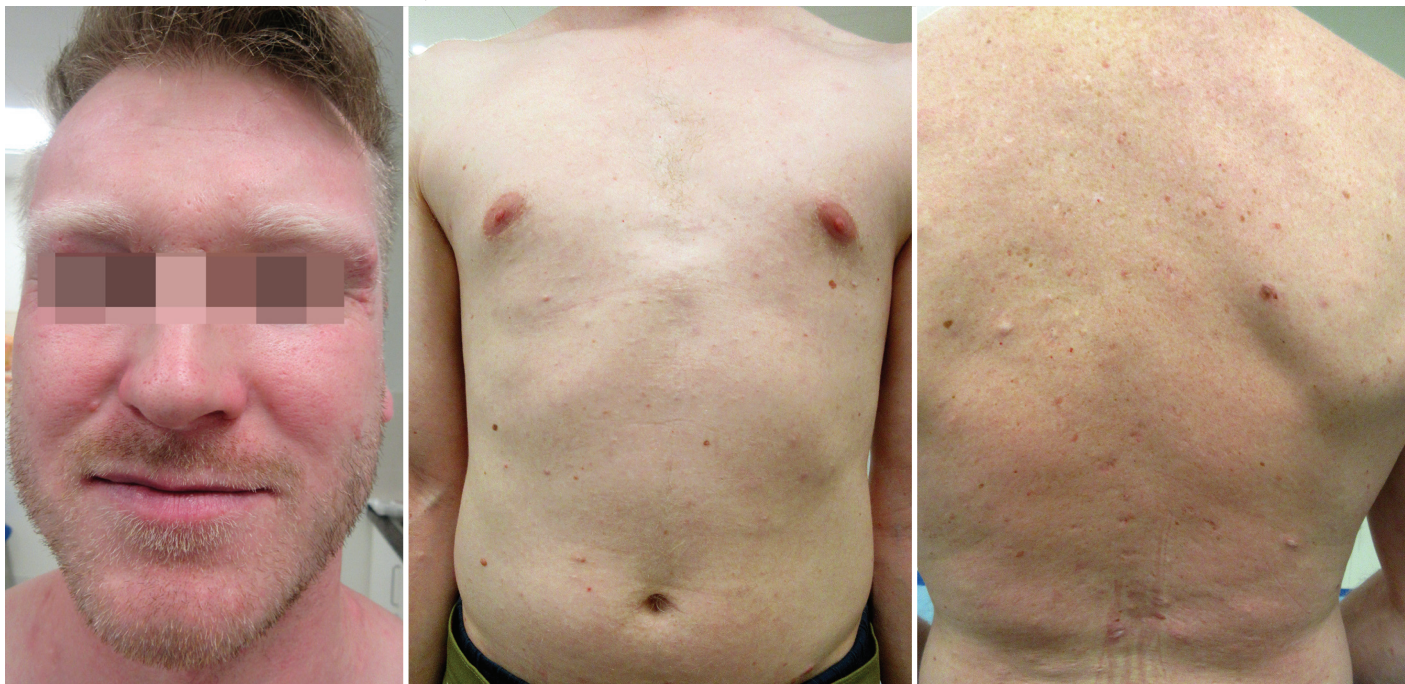


Obr. 5. Stav po excizi cysty pod levým obočím



poradny již 3 roky. Objektivní nález po 3 letech užívání perorálního izotretinoinu (Obr. 6a–c): Pod levým obočím zevně jizva minimálně patrná. Pod pravým boltcem jizva klidná, v okolí několik menších vyklenutí průměru kolem 3–5 mm. Na čele, pravém spánku a na bočních partiích krku drobná vyklenutí do 5 mm stejného charakteru ve výrazně menším počtu. Na trupu v „zóně diamantu“ obdobná vyklenutí ve výrazně menším počtu. Pacient nadále užívá perorální izotretinoin v dávce 0,075 mg/kg/den (10 mg denně 4× týdně). Na oblast nad cystičkami (obličej, krk)

Obr. 6a–c. Objektivní nález po 3 letech léčby



a na trup (zde anamnesticky i akné) aplikuje adapalen v krému. Užívá jen správnou dermatokosmetiku, umělé slzy aplikuje dle potřeby 2–3x denně. Omezuje fyzickou aktivitu dle vysvětleného schématu. S kožním nálezem je velmi spokojený a přeje si v dosavadní léčbě pokračovat.

Diskuze

U našeho pacienta šlo o kombinaci 2 chorob. Na trupu byly projevy akné (cystičky) jen těžko odlišitelné od projevů SM. Zřejmě i proto a dále pro vzácnost choroby steatocystoma multiplex byla předtím u obvodního dermatologa jeho diagnóza stanovena jako akné. Diagnóza SM byla stanovena až histologickým vyšetřením v naší akné poradně. Věk začátku obtíží (22 let) odpovídá výskytu SM i akné. Kožní nález byl kombinací obou chorob. Zanícené noduly na obličeji a pod boltcem připomínaly akné, šlo ale o zanícené cysty SM (oba histologicky verifikovány). Šlo spíše jen o náhodný zánět než o počínající suppurativní formu SM, i když námi zahájená léčba perorálním izotretinoinem mohla další eventuální progresi zastavit. Lokalizace na trupu v „zóně diamantu“ a na bočních partiích krku je typická pro SM, nález cyst na obličeji je vzácnější a byl by typičtější pro akné. Projevy nebolely, jen velké cysty v době přidruženého zánětu. Choroby nehtů u pacienta nebyly. Rodinná anamnéza byla pozitivní: dle popisu šlo u otce i matky otce

též o projevy SM (ač jim tato diagnóza nikdy nebyla stanovena) a současně o projevy akné. U pacienta se tedy jednalo o familiární výskyt SM. Genetické vyšetření provedeno nebylo. Po domluvě s pacientem byla zvolena léčba zlepšující obě diagnózy – perorální izotretinoin, s pozdější kompletní chirurgickou excízi největší cysty na obličeji (druhá největší byla odstraněna úvodně za účelem histologického vyšetření). **Izotretinoin** (chemicky 13-cis-retinová kyselina) patří do první nearomatické generace retinoidů. V mechanismu účinku dominuje přímý inhibiční vliv na mazovou žlázu a dozrávání sebocytů, dále dochází ke snížení keratinizace ve folikulech. Snižuje se množství bakterií *Cutibacterium acnes* a dochází k redukci zánětu. Hlavní indikací k nasazení perorálního izotretinoinu jsou tedy především závažné formy akné. Off-label se ale užívá u řady dalších diagnóz (růžovka, periorální dermatitida, seborrhoická dermatitida apod.). Užití u SM bylo referováno s různými výsledky, obecně je k dispozici jen velmi málo literárních zdrojů. Dle Braun-Falca a kolektivu, léčba systémovým izotretinoinem přináší dočasnou úlevu, zejména u těch pacientů, jejichž cysty jsou bohaté na mazové žlázy. Trvalé zlepšení je ale velmi vzácné (14). Dle Holmes a Blacka steatocystoma multiplex neodpovídá příliš dobře na léčbu perorálním izotretinoinem. Mohou se zlepšit zánětlivá složka tohoto onemocnění, ta ale mohou být zlepšena se stejným efektem

i dlouhodobou kúrou perorálními antibiotiky (15). Dle literatury nejlépe reagují pacienti se SM suppurativa (11). Izotretinoin většinou neeliminuje stav, ale zmenší velikost zanícených lézí (6). Terapeutická odpověď je zřejmě dána především jeho protizánětlivým efektem (11). Dle Apaydina (11) vede léčba k prevenci vzniku nových lézí, ale po vysazení dochází k rekurenci. Byla popsána jedna exacerbace SM ze závažnou inflamací po léčbě perorálním izotretinoinem (16). Byly popsány reference s pozitivním efektem izotretinoinu v dávce 0,75–1,0 mg/kg/den po dobu několika měsíců (17, 18). V kazuistice Moritze a Silvermana během léčby nedošlo ke zlepšení, to nastalo až 2 měsíce po vysazení léku (19). Dlouhodobá léčba perorálním izotretinoinem ani léčba kombinovaného postižení SM a acné nodulocystica nebyly dle našeho nejlepšího vědomí dosud publikovány. Velké zlepšení u našeho pacienta mohlo být způsobeno tím, že jeho cysty byly bohaté na mazové žlázy (nebylo ověřeno histologicky, ale svědčit by pro tuto skutečnost mohly současné projevy akné). Obecně léčba má být konzultována s pacientem a přizpůsobena jeho přání. Náš pacient souhlasil s léčbou zpočátku především pro akné, při zlepšení projevů SM si přál v léčbě i nadále pokračovat. Léčbu toleruje velmi dobře a je velmi spokojený. Vzhledem k těmto skutečnostem a při obavě z opětovného zvětšování projevů či tvorbě nových cyst byla léčba v malé dávce zatím ponechána. Pozitivní efekt jedno-

značně převyšuje nad možnými nežádoucími účinky. Pacient je pravidelně sledován.

Závěr

Steatocystoma multiplex je vzácné genetické onemocnění charakterizované mnohočetnými dermálními cystami různé velikosti,

kteří se nacházejí v místech, kde jsou dobře vyvinuté pilosebaceózní jednotky. Přes nezhoubnost projevů může počet a rozsah lézí vést k významnému snížení kvality života. K dispozici je řada léčebných možností, ale neexistuje konsensus pro optimální léčbu. Rozsah nemoci a preference pacienta zůstávají nej-

důležitějším faktorem v určení strategie léčby. Dermatologové by měli toto onemocnění znát a umět ho odlišit od jiných klinicky podobných jednotek, zejména od akné. Velmi důležité je poučení pacienta o chorobě a léčebných možnostech. Při mnohočetných projevech je isotretinoin jednou z léčebných možností.

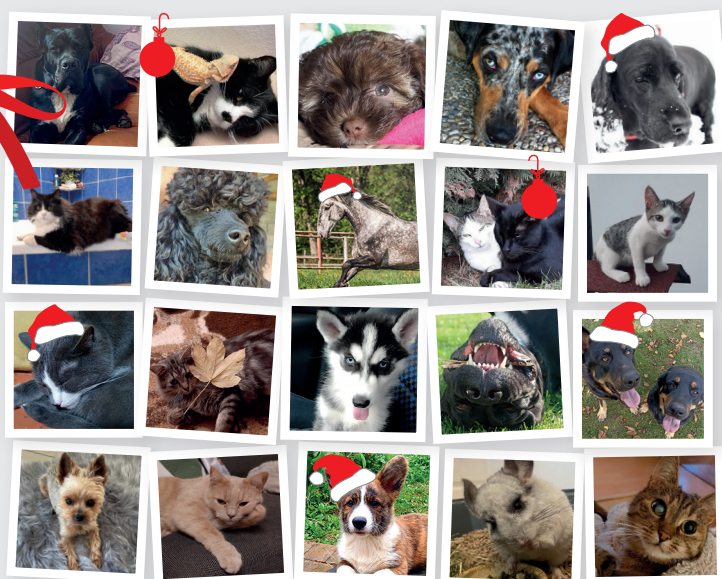
LITERATURA

1. Kamra HT, Gadgil PA, Ovhal AG, et al. Steatocystoma multiplex-a rare genetic disorder: a case report and review of the literature. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:166-168.
2. Lima AM, Batista CMA, Rocha SP, et al. Esteatocistoma múltiplo. *An Bras Dermatol.* 2011;86:165-166.
3. Cho S, Chang SE, Choi JH, et al. Clinical and histologic features of 64 cases of steatocystoma multiplex. *J Dermatol.* 2002;29:152-156.
4. Varshney M, Aziz M, Maheshwari V, et al. Steatocystoma multiplex. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr0420114165.
5. Gordon Spratt EA, Kaplan J, Patel RR, et al. Steatocystoma. *Dermatol Online J.* 2013;19:20721-20721.
6. Fekete GL, Fekete JE. Steatocystoma multiplex generalisata partially suppurativa-case report. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18:114-119.
7. Kim SJ, Park HJ, Oh ST, et al. A case of steatocystoma multiplex limited to scalp. *Ann Dermatol.* 2009;21:106-109.
8. Ha WW, Wang J, Wang W, et al. A novel missense mutation of keratin 17 gene in a chinese family with steatocystoma multiplex. *Ann Dermatol.* 2013;25:508-510.
9. Alsabbagh MM: Steatocystoma multiplex: a review. *J Dermatol Dermatol Surg* 2016;20:91-99.
10. Plewig G, Kligman AM. Steatocystoma multiplex. In: Plewig G, Kligman AM Akne und Rosazea. Springer, Berlin, Heidelberg. 1994. https://doi.org/10.1007/978-3-642-57960-8_47.
11. Apaydin R, Bilen N, Bayramgürler D, et al. Steatocystoma multiplex suppurativum: oral isotretinoin treatment combined with cryotherapy. *Australas J Dermatol.* 2000;41:98-100.
12. Fletcher J, Posso-De Los Rios C, Jambrosic J, et al. Coexistence of Hidradenitis Suppurativa and Steatocystoma Multiplex: Is It a New Variant of Hidradenitis Suppurativa? *J Cut Medicine and Surgery* 2021;25(6):586-559.
13. Mahmood M, Sabbagh A. Steatocystoma multiplex: a review. *J Dermatol Dermatol Surg* 2016; 20:91-99.
14. Braun-Falco M. Steatocystoma multiplex. In: Braun-Falco's *Dermatology*, Springer Medizin Verlag. 2009;(3): 1332-1333.
15. Holmes R, Black MM. Steatocystoma multiplex with unusual prominent cysts on the face. *Br J Dermatol.* 1980;102: 711-713.
16. Rosen BL, Brodick RH. Isotretinoin in the treatment of steatocystoma multiplex: A possible adverse reaction. *Cutis.* 1986;40:115-120.
17. Hanson N, Leachman S: Safety Issues in Isotretinoin Therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 217. 2001;20(3):166-183. doi: 10.1053/sder.2001.28209.
18. Statham BN, Cunliffe WJ. Treatment of steatocystoma multiplex suppurativum with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1984;111:246.
19. Moritz DL, Silverman RA. Steatocystoma multiplex treated with isotretinoin: a delayed response. *Cutis.* 1988;42(5):437-439.

MĚJTE SE V NOVÉM
ROCE TAK HEZKY JAKO
NAŠI MAZLIČCI

 SOLEN

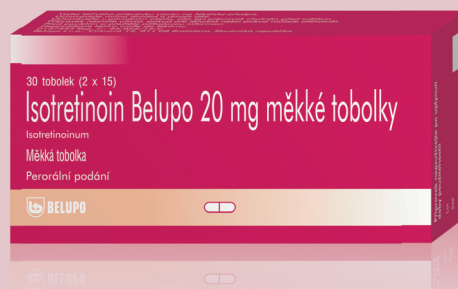
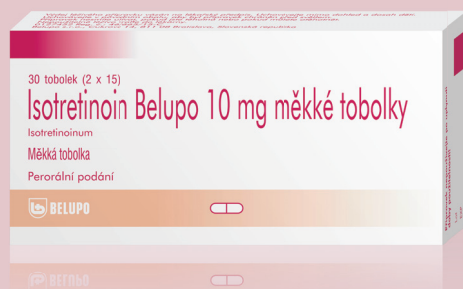
PF 2024



Isotretinoin Belupo 10 mg měkké tobolky

Isotretinoin Belupo 20 mg měkké tobolky

isotretinoin



Terapeutické indikace: Těžké formy akné (jako acne nodularis nebo acne conglobata nebo akné s nebezpečím vytvoření trvalých jizev), které jsou rezistentní vůči adekvátním standardním léčebným postupům systémovými antibiotiky a vůči lokální léčbě

- **Dávkování:** Terapeutická odpověď na isotretinoin a některé nežádoucí účinky jsou závislé od dávky a mezi pacienty se liší. Proto se v průběhu léčby vyžaduje individuální úprava dávkování.
- Doporučená denní dávka je v rozmezí od 0,5 – 1 mg/kg denně
- Kumulativní léčebná dávka 120 - 150 mg/kg

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU:

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Isotretinoin Belupo 10 mg měkké tobolky, Isotretinoin Belupo 20 mg měkké tobolky.

KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ: Isotretinoin Belupo 10 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje isotretinoinu 10 mg. Isotretinoin Belupo 20 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje isotretinoinu 20 mg. Pomocné látky se známým účinkem: Isotretinoin Belupo 10 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje 132,80 mg čištěného sójového oleje, 7,70 mg čiástečně hydrogenovaného sójového oleje, 7,58 mg nekrystalizujícího sorbitolu 70% a 0,0026 mg Ponceau 4R. Isotretinoin Belupo 20 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje 265,600 mg čištěného sójového oleje, 15,40 mg čiástečně hydrogenovaného sójového oleje, 24,26 mg nekrystalizujícího sorbitolu 70% a 0,34 mg Ponceau 4R. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. úplné SPC.

TERAPEUTICKÉ INDIKACE: Těžké formy akné (jako acne nodularis nebo acne conglobata či akné s nebezpečím vytvoření trvalých jizev), které jsou rezistentní vůči adekvátním standardním léčebným postupům systémovými antibiotiky a vůči lokální léčbě.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ: Isotretinoin má být předepsán a užíván pouze pod dohledem odborného lékaře se zkušenostmi s podáváním systémových retinoidů při léčbě těžkých forem akné, který je plně obeznámen s riziky spojenými s léčbou isotretinoinem a s požadavky na zajištění nutných kontrol během léčby. Tobolky se užívají jednou nebo dvakrát denně při jídle.

DÁVKOVÁNÍ: Dospělí pacienti včetně dospívajících a starších pacientů. Léčba isotretinoinem má začínat denní dávkou 0,5 mg/kg. Terapeutická odpověď na isotretinoin a některé nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a u jednotlivých pacientů jsou různé. Proto je během léčby nutné dávku individuálně upravit. Pro většinu pacientů je tato dávka v rozmezí 0,5-1,0 mg/kg denně. Dlouhodobé zmírnění projevů a možnost recidivy souvisí více s podanou celkovou dávkou než s délkou léčby nebo denní dávkou. Bylo prokázáno, že při podání kumulativní léčebné dávky 120-150 mg/kg nelze očekávat žádné další významné zlepšení. Délka léčby závisí na individuální denní dávce. Ke zlepšení projevů obvykle postačuje doba léčby 16-24 týdnů. U většiny pacientů se podaří dosáhnout úplného ústupu akné během jednoho léčebného cyklu. Při výrazné recidivě je možné zvážít další léčebný cyklus s isotretinoinem se stejnou denní dávkou a stejnou kumulativní léčebnou dávkou. Protože zmírnění příznaků akné lze pozorovat až do 8 týdnů po vysazení léčby, nemá se o dalším léčebném cyklu uvažovat před uplynutím tohoto období. U pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má léčba začínat s nižší dávkou (např. 10 mg/den). Dávka se má potom zvyšovat až na 1 mg/kg/den nebo až na maximální dávku, kterou pacient toleruje (viz bod 4.4). Pediatrická populace: Isotretinoin není indikován k léčbě prepubertálního akné a nedoporučuje se pro pacienty mladší 12 let. viz. úplné SPC.

KONTRAINDIKACE: Hypersenzivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Isotretinoin je kontraindikován u těhotných a kojících žen. (viz bod 4.6). Isotretinoin je kontraindikován u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence těhotenství (viz bod 4.4). Isotretinoin je také kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater, se silně zvýšenými hodnotami lipidů v krvi, s hypervitaminózou A, u pacientů s alergií na arašidy a sóju, při současně léčbě tetracykliny (viz bod 4.5).

ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ PRO POUŽITÍ: Isotretinoin je u žen ve fertilním věku kontraindikován, jestliže nejsou splněny všechny podmínky programu prevence těhotenství. Isotretinoin Belupo je silný lidský teratogen, který velmi často způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Další podrobné informace, viz. úplné SPC. Pacienti mužského pohlaví: Dostupné údaje naznačují, že maternální expozice ze spermatu pacientů užívajících přípravek Isotretinoin Belupo není tak vysoká, aby ji bylo možno dávat do souvislosti s teratogenními účinky přípravku Isotretinoin Belupo. Mužské pacienty je nutné upozornit, že přípravek nesmí nikomu poskytovat, zejména ne ženám.

Isotretinoin Belupo obsahuje sorbitol. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A JINÉ FORMY INTERAKCE: Z důvodu nebezpečí vzniku hypervitaminózy A nesmějí pacienti současně s lékem užívat vitamin A. Při současném použití isotretinoinu a tetracyklinů byly hlášeny případy benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Proto je nutné vyvarovat se současně léčby tetracykliny (viz body 4.3 a 4.4). Současné podávání isotretinoinu a lokálních keratolytických nebo exfoliativních látek používaných v léčbě akné není přípustné, protože by mohlo způsobit zvýšené podráždění kůže (viz bod 4.4). **V těhotenství je léčba isotretinoinem absolutně kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud přes tato preventivní opatření dojde během léčby isotretinoinem nebo v následujícím měsíci k těhotenství, existuje vysoké riziko velmi těžké a vážné malformace plodu.**

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY: Některé z nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním isotretinoinu jsou závislé na dávce. Nežádoucí účinky obecně odezní po úpravě dávky nebo po přerušení léčby, některé však mohou přetrvávat i po jejím ukončení. Následující nežádoucí účinky se v hlášených případech při léčbě isotretinoinem objevují nejčastěji: suchá kůže, suché sliznice (cheilitida), suchá nosní sliznice, epistaxe, syndrom suchých očí, konjunktivitida. Podrobné informace viz. úplné SPC.

ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ: Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: Belupo s.r.o., Cukrová 14, 811 08 Bratislava Slovenská republika. Datum revize textu: 19. 9. 2023. Registrační čísla: Isotretinoin Belupo 10 mg měkké tobolky: 46/665/15-C, Isotretinoin Belupo 20 mg měkké tobolky: 46/666/15-C.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím si pečlivě přečtěte příbalovou informaci či souhrn charakteristických vlastností léků.

ZDROJ: SPC Isotretinoin



Bimekizumab v léčbě psoriázy a psoriatické artritidy

MUDr. Jan Šternberský, Ph.D., MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Klinika chorob kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc

Nejčastější komorbiditou asociovanou s psoriázou je psoriatická artritida (PsA). Významně může zhoršovat pacientům kvalitu života a pokud není adekvátně léčena, může vést k nevratným mutilujícím změnám kloubů. Včasná diagnostika a léčba PsA je proto zásadní pro další vývoj onemocnění. Časná stadia PsA může často pomoci odhalit dermatolog prostřednictvím jednoduchého dotazníku „PEST“. Finální diagnóza kloubního postižení a následná léčba je pak stanovena ve spolupráci s revmatologem. Při potvrzení PsA volíme terapii, u které můžeme dle dostupných dat předpokládat vysokou míru efektivity v potlačení aktivity psoriázy i PsA. Mezi nejúčinnější preparáty patří z tohoto pohledu inhibitory IL17 ixekizumab, secukinumab a bimekizumab. Bimekizumab je humanizovaná protilátka, která se selektivně váže s vysokou afinitou na cytokiny IL-17A, IL-17F a IL-17AF a svým duálním mechanismem účinku dosahuje vysoké efektivity. Je nejnověji registrovaným inhibitory IL17 pro léčbu těžkých forem psoriázy a PsA, v indikaci PsA zatím nemá úhradu ze zdravotního pojištění. Výborný účinek bimekizumabu jak na kožní projevy psoriázy, tak i na projevy PsA demonstrujeme na kazuistice 30leté pacientky s artropatickou psoriázou.

Klíčová slova: psoriáza, psoriatická artritida, bimekizumab, interleukin 17A, interleukin 17F.

Bimekizumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

The most common comorbidity associated with psoriasis is psoriatic arthritis (PsA). It can significantly impair patients' quality of life and, if not adequately treated, can lead to irreversible, mutilating changes in the joints. Early diagnosis and treatment of PsA is therefore essential for the further development of the disease. Early stages of PsA can often be detected by a dermatologist using a simple „PEST“ questionnaire. The final diagnosis of joint involvement and subsequent treatment is then established in cooperation with a rheumatologist. When confirming PsA, we choose a therapy for which, according to the available data, we can assume a high degree of effectiveness in suppressing both psoriasis and PsA activity. From this point of view, the most effective preparations include the IL17 inhibitors ixekizumab, secukinumab and bimekizumab. Bimekizumab is a humanized antibody that selectively binds with high affinity to the cytokines IL-17A, IL-17F and IL-17AF and achieves high efficiency with its dual mechanism of action. It is the most recently registered IL17 inhibitor for the treatment of severe forms of psoriasis and PsA, in the indication of PsA it does not yet have reimbursement from health insurance. We demonstrate the excellent effect of bimekizumab both on the skin manifestations of psoriasis and on the manifestations of PsA in the case report of a 30-year-old patient with arthropathic psoriasis.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, bimekizumab, interleukin 17A, interleukin 17F.

Úvod

Psoriatická artritida (PsA) je chronické zánětlivé onemocnění kloubů asociované

s psoriázou. Onemocnění může postihovat kromě kloubní synovialis také enteze a měkké tkáně celého prstu a axiální skelet.

PsA se vyskytuje asi u 30–40 % pacientů s diagnostikovanou psoriázou (1). Psoriáza ve většině případů (asi v 85 %) předchází



MUDr. Jan Šternberský, Ph.D.
Klinika chorob kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc
Jan.Sternbersky@fnol.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(4):220-223
Článek přijat redakcí: 18. 10. 2023
Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2023

manifestaci kloubního syndromu, méně často se kožní i kloubní projevy rozvinou současně. Nejméně frekventní je situace, kdy kloubní postižení předchází rozvoji psoriázy (2). Typickým klinickým nálezem jsou artritidy distálního interfalangeálního skloubení rukou či nohou, daktylitidy a entezitidy a při delším trvání zánětu i mutilující artritidy a spondylitidy (3). Počínající příznaky PsA mohou být pro dermatologa hůře detekovatelné. Krátký a rychlý screeningový dotazník PEST (psoriasis epidemiology screening tool) může v dermatologické ambulanci pomoci PsA rychle odhalit. Tento dotazník je velmi srozumitelný, snadno použitelný a také rychle vyhodnotitelný. Skládá se z pěti jednoduchých otázek, pokud pacient na tři a více otázek odpoví kladně, tak se jedná pravděpodobně o PsA a pacient by měl být vyšetřen revmatologem (4). K určení diagnózy PsA neexistuje žádný specifický laboratorní marker, u většiny případů PsA nenacházíme zvýšené hodnoty revmatoidního faktoru ani protilátky proti citrulinovaným peptidům (ACPA). Mírně zvýšené mohou být laboratorní hodnoty C-reaktivního proteinu (3). Včasná diagnostika PsA může být pro další vývoj choroby zásadní. Při zpoždění terapie psoriatické artritidy o více než 6 měsíců již může docházet ke vzniku nevratných změn, které mohou vést k omezení funkce, mutilacím a zásadnímu zhoršení kvality života (5).

Patogeneze

V patogenezi psoriázy a PsA hrají klíčovou roli T-lymfocyty. Jejich aktivace vede ke kaskádě procesů, jejichž výsledkem je produkce řady prozánětlivých cytokinů. V některých případech však může být zánětlivý proces spuštěn i prostřednictvím faktorů nespecifické imunity.

Interleukin 17 je jedním z klíčových efektorových cytokinů v patogenezi psoriázy i PsA. Jedná se o glykoprotein, který je produkován Th17 lymfocyty stimulovanými IL-23, a který se váže na receptor pro interleukin 17 (IL-17R). Do rodiny cytokinů IL-17 řadíme celkem 6 členů – IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E a IL-17F. Nejlépe prozkoumanými interleukiny 17 jsou IL-17A a IL-17F, které vykazují 50% homologii v oblasti proteinové části. Jsou produkova-

ny jako homodimery – IL-17A a IL-17F nebo jako heterodimery IL-17A/F a vážou se na stejný receptorový komplex IL17RA/IL17RC (6). Vzhledem k strukturální homologii IL-17A a IL-17F byla vyslovena hypotéza o překryvném mechanismu účinku těchto dvou cytokinů (7). U pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou byly v zánětlivě změněné synovii detekovány zvýšené hladiny IL-17A a IL-17F (8). Ačkoliv je IL-17F biologicky méně aktivní než IL-17A, byly detekovány jeho vyšší hladiny v psoriatických lézích i v séru pacientů s psoriázou. Z těchto důvodů bylo postulováno a následně potvrzeno v preklinických modelech, že duální neutralizace IL-17A a IL-17F by mohla mít synergický efekt v terapii psoriázy (7).

Možnosti terapie

Terapie psoriatické artritidy by v ideálním případě měla spočívat v kooperaci dermatologa a revmatologa. Léčba by měla být vedena tím specialistou, jehož zdravotní problematika u pacienta dominuje.

Z dermatologického pohledu jedinou účinnou konvenční systémovou metodou terapie artropatické psoriázy je metotrexát. Z novějších možností terapie lze u pacientů se závažnou formou psoriázy (PASI > 10) využít léčbu apremilastem, inhibitorem fosfodiesterázy 4. V případě, že při terapii PsA metotexátem přetrvává velká aktivita psoriázy (PASI > 10), je indikována biologická léčba. Pro léčbu psoriázy i PsA jsou v současnosti v České republice registrovány biologické preparáty ze skupiny TNFα blokátorů – adalimumab, etanercept, infliximab a certolizumab pegol, inhibitory IL-23 – risankizumab a guselkumab a inhibitory interleukinu 17 – secukinumab, ixekizumab a bimekizumab.

Bimekizumab

Bimekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1/κ, která se s vysokou afinitou selektivně váže na cytokiny IL-17A, IL-17F a IL-17A/F, čímž blokuje jejich interakci s receptorovým komplexem IL17RA/IL17RC (9). Na patogenezi ložiskové psoriázy se podílejí zvýšené koncentrace IL-17A a IL-17F. Inhibice těchto prozánětlivých cytokinů bimekizumabem tak vede k normalizaci kož-

ního zánětu a následně ke zlepšení klinických projevů psoriázy.

Bimekizumab je na našem trhu dostupný pod obchodním názvem Bimzelx v podobě předplněného pera s obsahem 160 mg účinné látky. Doporučená dávka v rámci iniciační indukční fáze je 320 mg bimekizumabu (podaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách po 160 mg) aplikovaná subkutánně jednou za 4 týdny až do 16. týdne (v 0., 4., 8., 12. a 16. týdnu). Poté v udržovací fázi je doporučena aplikace 320 mg bimekizumabu jednou za 8 týdnů. Pokud nedojde ani po 16 týdnech od zahájení léčby k adekvátnímu zlepšení psoriázy (dosažení alespoň 75 % zlepšení od zahájení terapie, tj. PASI75), je třeba zvážit ukončení léčby. U obézních pacientů s váhou ≥ 120 kg, kteří nedosáhnou adekvátního zlepšení psoriázy v 16. týdnu, může zkrácení intervalu mezi dávkami na 4 týdny po prvních 16 týdnech léčby dále zlepšit odezvu na léčbu po 16. týdnu (9).

Bezpečnost a účinnost bimekizumabu byla hodnocena několika klinickými studiemi u pacientů se středně těžkou až těžkou formou ložiskové psoriázy. V rámci studie BE VIVID byl srovnáván bimekizumab s placebem a ustekinumabem, ve studii BE READY pouze s placebem, ve studii BE SURE s adalimumabem a ve studii BE RADIANT se secukinumabem. Jednalo se o multicentrické, randomizované, placebem a/nebo aktivním komparátorem kontrolované studie fáze 3. Ve všech těchto klinických hodnoceních dosáhl bimekizumab superiorních výsledků ve srovnání s komparátorem (10–13).

Kromě vysoké efektivity a rychlého nástupu účinku bimekizumab vykázal také příznivá bezpečnostní data z dvouletého sledování pacientů s psoriázou v rámci studie BE BRIGHT. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky v rámci dvouletého sledování byly v podobě nazofaryngitidy, orální kandidózy a infekce horních cest dýchacích. Tyto infekce byly hlášeny u 36 % pacientů léčených bimekizumabem ve srovnání s 22,5 % pacientů léčených placebem. Více než 98 % případů bylo nezávažných, mírných nebo středně závažných a nevyžadovalo přerušování léčby. Obecně byl bimekizumab pacienty velmi dobře tolerován s bezpečnostním

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

BIMEKIZUMAB V LÉČBĚ PSORIÁZY A PSORIATICKÉ ARTRITIDY

profilem obdobným s ostatními inhibitory IL-17. Během dvou let trvající léčby nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály (14).

Kromě klinických studií hodnotících účinnost bimekizumabu v terapii psoriázy byla zkoumána jeho efektivita v terapii psoriatické artritidy. V klinické studii fáze 3 BE OPTIMAL bylo sledováno 852 pacientů naivních k biologické léčbě. Ve studii BE COMPLETE bylo sledováno 400 pacientů s neadekvátní odpovědí na léčbu jedním nebo dvěma inhibitory TNF α nebo s její intolerancí. V obou klinických studiích bimekizumab prokázal superiorní výsledky ve srovnání se svým komparátorem, v 16. týdnu bylo dosaženo signifikantního zmírnění kožních i kloubních potíží. Bezpečnostní data se nijak významně neodlišovala od výsledků klinických studií hodnotících účinnost bimekizumabu v terapii psoriázy (15, 16).

Popis případu

Příznivý efekt terapie bimekizumabem prezentujeme na případě 30leté ženy. Anamnesticky pacientka trpěla psoriázou od svých 11 let. Zpočátku byla léčena na spádovém dermatologickém pracovišti topickou terapií a fototerapií, efekt však byl nevýrazný. V posledních letech se rozvinuly artralgie v rámci PsA, proto v roce 2020 byla cestou revmatologické ambulance zahájena terapie metotrexátem v iniciační dávce 10 mg 1× týdně. Nastavená léčba nevedla ke zmírnění aktivity onemocnění a vyšší dávky metotrexátu pacientka netolerovala (nevolnost a výrazná únava). Terapie byla po 18 měsících v říjnu 2022 ukončena. Následně pacientka po dobu takřka 2 měsíců docházela na celotělovou UVB 311nm fototerapii v režimu 2× týdně s postupným navyšováním dávky o 0,1 J/cm² až do dávky 1,0 J/cm². Pak byla fototerapie ukončena pro neefektivitu a špatnou toleranci vyšších dávek. Pacientka pozorovala progresi ložisek psoriázy a aktivita PsA se stupňovala v podobě výrazných polyartralií. V lednu 2023 byla proto zahájena terapie apremilastem, ale již po 10 dnech léčby musela být terapie ukončena pro výrazné bolesti hlavy a velmi úporné gastrointestinální potíže (zvracení a průjem). Vzhledem k projevům psoriázy i v oblastech viditelných partií kůže

Obr. 1 a 2. Klinický obraz před zahájením léčby bimekizumabem



byla pacientka onemocněním značně deprimována, a tak zahájení biologické léčby bylo logickým vyústěním. V únoru 2023 byla iniciována terapie biosimilem adalimumabu (PASI 17,2, DLQI 18). Léčba byla zpočátku částečně účinná, ale postupně docházelo ke ztrátě efektivitu a pro nedosažení PASI50 byla terapie v 28. týdnu ukončena. V srpnu 2023 byla zahájena terapie inhibitorem IL17 – bimekizumabem (Obr. 1 a 2). Již po 7 dnech od zahájení terapie pacientka pozorovala výraznou regresi kožního nálezu. Při kontrole na naší ambulanci ve 4 týdnu léčby u pacientky dominovaly pozánětlivé změny a artralgie se zmírnily (Obr. 3 a 4). Pacientka nepozorovala

žádné nežádoucí účinky léčby a její psychický stav se velmi zlepšil (PASI 0,3, DLQI 1).

Závěr

Bimekizumab je nejnovějším biologickým preparátem ze skupiny inhibitorů IL-17 a díky svému duálnímu mechanismu účinku blokády IL17A i IL17F se jeví být také jedním z neúčinnějších. Z pohledu klinické praxe je kromě vynikajících výsledků v terapii psoriázy neméně důležitý i velmi dobrý efekt na projevy PsA, prokázány v registračních studiích. Portfolium terapeutických možností se tak v případě artropatické psoriázy rozšířilo o další vysoce efektivní léčebný přípravek.

Obr. 3 a 4. Klinický obraz po 4 týdnech terapie bimekizumabem



LITERATURA

1. Reich K, Krüger K, Mössner R, et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1040-1047.
2. Pavelka K, Arenberger P, Lukáš M, et al. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění. Praha: Grada Publishing; 2014. ISBN 978-80-247-5048-4.
3. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):1-19.
4. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(3):469-474.
5. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1045-1050.
6. Villalpando-Vargas FV, Rivera-Valdés JJ, Alvarado-Navarro A et al. Association between IL-17A, IL-17F and IL-17RA gene polymorphisms and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res.* 2021;70(10-12):1201-1210. doi: 10.1007/s00011-021-01514-6. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34705056.
7. Ruggiero A, Potestio L, Camela E et al. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of the Current Knowledge. *Psoriasis (Auckl).* 2022;12:127-137. doi: 10.2147/PTT.S367744. PMID: 35707807; PMCID: PMC9189155.
8. Tam HKJ, Robinson PC, Nash P. Inhibiting IL-17A and IL-17F in Rheumatic Disease: Therapeutics Help to Elucidate Disease Mechanisms. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(10):310-320. doi: 10.1007/s11926-022-01084-4. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35861937; PMCID: PMC9470681.
9. SPC, Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru/ injekční stříkačce, datum poslední revize textu 5. 6. 2023
10. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):487-498. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00125-2. Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10275):670. PMID: 33549193.
11. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):475-486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00126-4. Erratum in: *Lancet.* 2021 Mar 27;397(10280):1182. PMID: 33549192.
12. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385(2):130-141. doi: 10.1056/NEJMoa2102388. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891379.
13. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385(2):142-152. doi: 10.1056/NEJMoa2102383. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891380.
14. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, et al. Bimekizumab Safety in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Pooled Results From Phase 2 and Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2022;158(7):735-744. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.1185. PMID: 35544084; PMCID: PMC9096693.
15. McInnes IB, Ashina A, Coates LC, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naïve to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet.* 2023;401:25-37.
16. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet.* 2023;401:38-48.

SOLEN

25 let s vámi

5% SLEVA
Z CENY PŘEDPLATNÉHO

ÚHRADA DO

15. 12. 2023

~~1 100 Kč~~

VAŠE CENA

825 Kč

PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU NA ROK 2024
ZÍSKÁTE

4 čísla ve vaší schránce

Tematická suplementa

Čtení na tabletech,
PC a telefonech

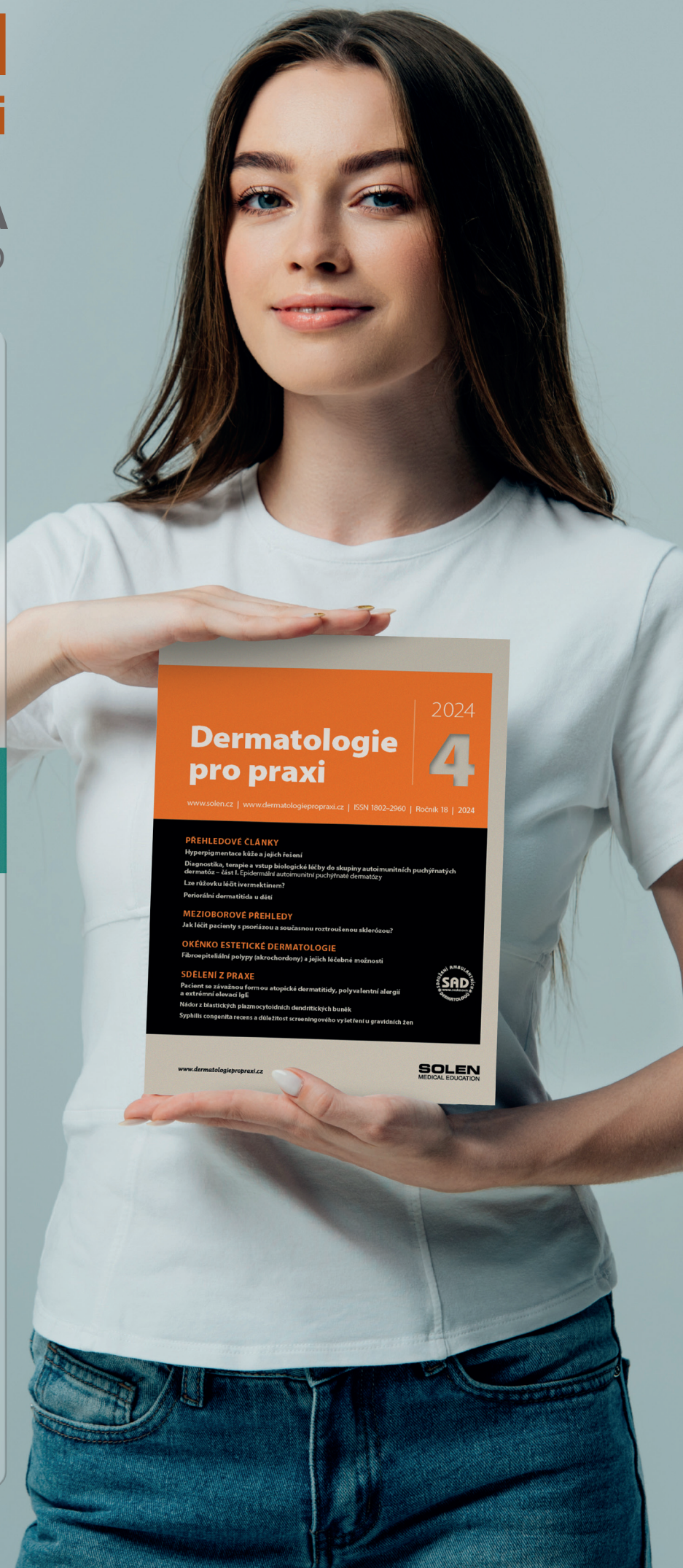
Přístup do archivu
časopisu on-line

OBJEDNÁVEJTE

www.dermatologiepropraxi.cz

predplatne@solen.cz

585 204 335



17. konference Akné a obličejové dermatózy

MUDr. Zuzana Nevalová, Ph.D.

Akné poradna, Kožní oddělení Nemocnice Jihlava

V pátek dne 3. listopadu 2023 se konala v kongresových prostorách Grandior hotelu v Praze již 17. celostátní konference Akné a obličejové dermatózy pořádaná sekci Akné a obličejové dermatózy České dermatovenerologické společnosti. Přijelo rekordních 230 účastníků z celé České republiky, nejvíce ze všech 17 ročníků.

Jako první host vystoupila **MUDr. Pavlína Skalická, Ph.D.**, s přednáškou **Atopická keratokonjunktivitida v ordinaci dermatologa**. Uvedla, že atopická keratokonjunktivitida (AK) je oboustranná, nemá sezónní charakter. Začíná kolem puberty a po 50. roce se může mírnit. Vyskytuje se u 25–42 % pacientů s atopickou dermatitidou! Klinické znaky AKC jsou některé patrné makroskopicky, tedy pouhou aspekci, avšak většinou jsou přehlédnutelné a je třeba detailní oftalmologické vyšetření na šterbinové lampě. Mezi typické symptomy AKC patří svědění. Klinickým znakem rozvinuté AKC je papilární reakce na tarzálních spojivkách, která může být asociována s postižením rohovky. Úkolem oftalmologa je zjistit i případné komplikace AKC, ke kterým se řadí zejména keratokonus, rohovkové vředy, sekundární glaukom a katarakta. Následovala přednáška **doc. MUDr. Filipa Roba, Ph.D.** – **Současný přístup k prevenci, léčbě a profylaxi erysipelu**. Jak pan docent uvedl, erysipel je běžné onemocnění s častým sklonem k recidivám, které může ohrožovat i život pacienta. Je specifickým podtypem flegmóny, postihuje superficiální dermis typicky s postižením lymfatické tkáně. Následkem onemocnění často vzniká sekundární lymfedém a další komplikace, které mají negativní vliv na kvalitu života pacientů a dále zvyšují

riziko dalších recidiv onemocnění. Důležitou součástí managementu onemocnění je zvolení správné terapie, která je dostatečná k rychlému zvládnutí zánětu a snižuje riziko komplikací, jako je vznik abscesu či rozvoj sepse. Profylaxe je nutná, pokud měl pacient dvě a více atak erysipelu za rok nebo pokud jsou přítomny rizikové faktory. V prvním bloku souhrnných přednášek přednesla jako první **prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.** z kožní kliniky FN Královské Vinohrady v Praze, svoji přednášku **Novinky ve vypadávání vlasů**. Paní profesorka se věnovala diagnóze alopecia areata (AA). Klinický obraz této alopecie může mít 5 typů: ložisková alopecie (časná recidivující), ophiaza (častá perzistující), difuzní (vzácná perzistující), retikulární (vzácná perzistující) a alopecie sisaipho (vzácná perzistující). Faktory spojené s horší prognózou jsou: časný nástup, extenzivní ztráta vlasů, ophiáza, postižení nehtů, pozitivní rodinná anamnéza, atopie v osobní anamnéze a někdy i pozitivní trakční test. Choroby asociované s AA jsou Morbus Crohn, ulcerózní kolitida, psoriáza, psoriatická artritida, revmatoidní artritida, atopické choroby, systémový lupus erythematoses, autoimunitní thyreoiditida a vitiligo. Následovala on-line přednáška **prof. MUDr. Petra Arenbergera, DrSc., MBA, FCMA**, z kožní kliniky FN Královské Vinohrady v Praze, a to s názvem **Dermatoskopie slizničních lézí rtů a dutiny ústní**. Hnědé léze v této oblasti často působí diagnostické rozpaky a dermatoskopické vyšetření nám může pomoci ke stanovení diagnózy. Pan profesor uvedl, že maligní melanom na rtech a v dutině ústní je naštěstí velmi vzácný, tvoří jen 1–2 % všech malignit v této lokalizaci a 0,1–1 % všech

melanomů. Průměrný vznik začátku projevu je 55 až 60 let. Klinicky se jedná o solitární hnědé až černé makuly nebo noduly s rychlým vertikálním růstem a rozvojem vředu. 5–35 % melanomů v této lokalizaci je amelanotických. Dermatoskopicky jsou vidět struktury modré, šedé a bílé barvy s bezstrukturálními zónami.

Druhý blok souhrnných přednášek zahájila **MUDr. Zuzana Nevalová, Ph.D.** Věnovala se tématu **Izotretinoin – co nového**. Dle posledních evropských doporučení (S3 Guidelines) je léčba izotretinoinem (IZO) možná pro následující formy akné: těžká papulopustulózní akné, středně těžká nodulocystická akné a závažná nodulocystická a konglobátní akné. Denní dávka léku je dle dohody expertů zcela individuální, dávky jsou doporučeny spíše nižší, je doporučeno léčit do kompletního zhojení + ideálně 2 měsíce. Alergie na parabeny již není kontraindikací, neboť parabeny již nejsou součástí izotretinoinových kapslí. Ty obsahují sojový olej, proto je nutná opatrnost při alergii na soju a zkříženě též na arašidy a naopak. Při závodním sportování jsou možné větší nežádoucí účinky u těchto sportů: závodní bruslení, gymnastika, balet, běh na dlouhé tratě, vzpírání a kontaktní sporty. Léčba závažných forem akné IZO je možná i u dětí pod 12 let věku, není určena denní ani kumulativní dávka léku. **MUDr. Sladjana Iličová** z pracoviště Dermatologie, MEDILEX s.r.o. v Praze v následující přednášce **Psoriáza v obličejí** uvedla, že psoriáza (PSO) v obličejí je často součástí klinického obrazu klasické ložiskové psoriázy a v současné době se uvádí u více než 50 % pacientů. První výskyt může být v libovolném věku, muži i ženy jsou postiženy



MUDr. Zuzana Nevalová, Ph.D.
Akné poradna, Nemocnice Jihlava
nevalovaz@nemji.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;16(1):225-226
Článek přijat redakcí: 11. 11. 2023

Obr. 1. Zcela zaplněný přednáškový sál



Obr. 2. Ocenění vítězky kazuistik: zleva MUDr. David Stuchlík, doc. MUDr. Jarmila Rulcová CSc., MUDr. Anita Vargová (vítězka), MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.



ve stejném poměru. Dle distribuce ložisek se rozlišují tyto základní typy PSO: centrofaciální, periferofaciální, dále smíšený a difúzní typ (forma maska). U PSO mohou být i oční obtíže: uveitida, blefaritida, konjunktivitida, katarakta a syndrom suchého oka. Léčba je dána lokalizací s závažností stavu. **MUDr. Nina Benáková, Ph.D.** následně obrátila pozornost posluchačů k **Roli malassezií (nejen) u seboroické dermatitidy**. První část přednášky se zaměřovala na Malassezie, dimorfní houby, jež se uplatňuje u řady dermatóz. Rod Malassezia není pouhým komenzálem, ale u řady dermatóz (s poruchou kožní bariéry) kolonizuje kůži ve vysoké míře a podílí se na jejich patogenezi (seboroická dermatitida, atopická dermatitida, psoriáza). Malassezie postihují zejména seboroickou predilekci, protože nejsou schopny syntézy potřebných mastných kyselin, a tak využívají lidskou kůži jako zdroj. Rovnováha mezi malasseziemi a složkami nespecifické imunity kůže je dynamická a křehká. Komenzální role se pak mění v patogenní – povrchové antigeny malasezií a jejich produkty reagují s receptory nespecifické imunity a zánětlivou reakci vyvolávají díky aktivaci inflamasonu.

Po přestávce následoval blok kazuistik. Jako první vystoupila **MUDr. Dominika Diamantová, Ph.D.** Za téma si vybrala **Acne inversa v praxi**. Hidradenitida je relativně vzácná neinfekční chronická zánětlivá a rekurentní choroba kožních folikulů, jež se obvykle projevuje v postpubertálním věku bolestivými zánětlivými lézemi v oblastech apokrinních žláz, nejčastěji axilárních, inguinálních a anogenitálních. Paní doktorka

vedla kazuistiku 61leté pacientky s Morbus Crohn. U ní byly projevy hidradenitis suppurativa v genitofemorální krajině. Ke kompletnímu zhojení obou chorob došlo do 2 měsíců po zahájení léčby adalimumabem s.c. Remise trvá již 142 měsíců. Jako další vystoupila **MUDr. Klára Honzíková, Ph.D.**, s přednáškou **Nejčastější projevy cévních anomálií v obličeji u dětí**. Cévní anomálie jsou skupinou onemocnění zahrnující cévní malformace a cévní nádory. Venózní a lymfatické malformace jsou tvořeny abnormálními cévami, mohou dosahovat velkých objemů, kromě kůže a podkoží mohou zasahovat i další tkáně (sval, kost, klouby). Hemangiom je nejčastější benigní nádor v dětském věku, jeho prevalence je poměrně vysoká, 10–12%. Růstová fáze je do 6 měsíců, většina hemangiomů involuje do 7 let věku. Při diagnostice a léčbě zvláště větších cévních malformací je důležitý multioborový přístup. **MUDr. Petr Třešník** z kožní ambulance ve Svitavách přednesl jedenáct **Kazuistik ze Svitav**. K nejzajímavějším patřily poleptání 46letého muže na nose louhem při čištění odpadu, 64letá pacientka po excizi maligního melanomu duhovky, žena s pigmentacemi na obličeji (ale i na těle) diagnostikovanými jako utricaria pigmentosa a ložisko sarkoidózy na pravé straně čela u 70leté ženy. **MUDr. Zdeněk Drlík** přednesl kazuistiku **Neobvyklá ulcerace na apexu nosu**. 49letá pacientka byla odeslána pro 2 měsíce se nehojící se defekt na apexu nosním. Po doplnění anamnézy bylo zjištěno, že pacientce se obdobné defekty tvoří již od 40 let i jinde na těle. V roce 2018 byla provedena excize morfy na levém předloktí – dle histologie

se jednalo o penetrující dermatózu, nejspíše Morbus Kyrle. Získané penetrující dermatózy jsou heterogenní skupinou kožních chorob, jejichž společným znakem je transepidermální eliminace různých komponent kůže směrem ven. Jsou velmi vzácné až raritní. Klinicky jsou na trupu, krku, šíji a extenzorových plochách končetin hyperkeratotické papuly a ložiska kopulovitého tvaru s centrální prohlubní s krustou či keratotickou zátkou, někdy mohou být přítomny zarudnutí a exkoriace. Léze svědí a hojí se jizvami. Choroba může být příznakem neléčené interní choroby, malignity či může jít o polékovou reakci. Léčba je obtížná. **MUDr. Anita Vargová** z Brna následně zvolila za téma **Xeroderma pigmentosum**. Xeroderma pigmentosum (XD) je vzácná autosomálně recesivní genodermatóza. Vzniká následkem narušení procesu opravy poškozené DNA, jsou přítomny mutace nejméně v 8 genech, 7 z těchto genů odpovídá za opravu tzv. excize nukleotidů. Od útlého dětství je přítomna výrazná fotosenzitivita, změny pigmentace kůže, maligní kožní nádory, oční postižení, u ¼ pacientů projevy neurologického charakteru. Bývá i vyšší výskyt malignit vnitřních orgánů. Byl popsán případ mladého muže s výše uvedenou diagnózou, u kterého byla diagnóza XD potvrzena genetickým vyšetřením. Za tuto přednášku byla MUDr. Anita Vargová oceněna jako **vítěz kazuistik Čech a Moravy pro rok 2023**.

V rámci **Dermatologických aktualit** byla pokřtěna kniha MUDr. Niny Benákové, Ph.D., a kolektivu **Moderní farmakologie v dermatologii** – druhé, rozšířené vydání.

TOLAK je indikován k lokální léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofické aktinické keratózy (stupeň I a II dle Olsena) na obličeji, uších a/nebo v kapiliciu (kštici) u dospělých.

VIDITELNÉ, ale i SKRYTÉ léze aktinické keratózy

TOLAK®

fluorouracil 4%
krém



ilustrační foto

- Nový 5-FU 4% krém (1g krému = 40,0 mg fluorouracilu/5-FU)
- Lepší lokální snášenlivost^{1,2}
- Možnost léčby viditelných i skrytých lézí AK

*AK: aktinická keratóza

Zkrácená informace o přípravku TOLAK

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Tolak 40 mg/g krém **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Jeden gram krému obsahuje fluorouracilum (5-FU) 40,0 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. **LÉKOVÁ FORMA:** Krém, bílý až téměř bílý krém s alkalickým pH 8,3 až 9,2. **INDIKACE:** Tolak je indikován k lokální léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofické aktinické keratózy (stupeň I a II dle Olsena) na obličeji, uších a/nebo v kapiliciu (kštici) u dospělých. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Přípravek Tolak se aplikuje jednou denně v množství dostatečně pokrývajícím celou oblast postižené aktinické pokožky obličeje a/nebo uší a/nebo kštice, kde byly identifikovány AK léze; nanáší se v tenkém filmu, který se pomocí prstů jemně a rovnoměrně vtlačuje do kůže. Doba mezi první léčbou a zahájením další léčby přípravkem Tolak se v klinických studiích pohybovala mezi 7 a 13 měsíci (průměr 9,4 měsíce). Počet opakování léčby přípravkem Tolak je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Podrobné SPC. **Délka léčby:** Přípravek Tolak se aplikuje po dobu 4 týdnů dle tolerance. Podrobné SPC. **Způsob podání:** Před aplikací přípravku Tolak je třeba léčené oblasti kůže umýt, opláchnout a osušit. Po aplikaci krému Tolak je nutné si důkladně umýt ruce (viz bod 4.4. SPC). **ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** Použití přípravku Tolak v pediatrické populaci není relevantní, u této skupiny nejsou k dispozici žádné údaje. Na základě klinických studií (viz bod 5.1. SPC) není zapotřebí upravovat dávkování u starších pacientů (65 let a starších). U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin není zapotřebí upravovat dávkování. **KONTRAINDIKACE:** Tolak je kontraindikován: u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. SPC; u pacientů s alergií na arasidy nebo sóju (viz bod 6.1. SPC); během těhotenství a v období kojení (viz bod 4.6. SPC); při současném podávání brivudinu, sorivudinu a jejich analog, které může vést k podstatnému zvýšení plazmatických hladin 5-FU a související toxicity. Nukleosidová antivirotika brivudinu a sorivudinu jsou silnými inhibitory enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD), enzymu metabolizujícího 5-FU (viz body 4.4 a 4.5. SPC). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Tolak se nemá aplikovat přímo do očí, nosu, úst a na ostatní sliznice, kde může dojít k podráždění, lokálnímu zánětu a ulceraci a nemá se nanášet na otevřené rány nebo porušenou kůži se sníženou ochrannou bariérovou funkcí. Některé účinky na léčbu zahrnuje: časnou zánětlivou fázi, apoptotickou fázi a nakonec zahojení. Klinické projevy léčebné odpovědi obvykle nastávají v druhém týdnu léčby. V případě těžkého diskomfortu během léčby nebo při kožních reakcích přetrvávajících déle než 4 týdny je třeba zvážit symptomatickou léčbu (např. emolencia nebo lokálně aplikované kortikosteroidy) (viz bod 4.2. SPC). Okluzivní krytí může zvýšit zánětlivou kožní reakci. Pro oftalmologické nežádoucí účinky, hypersenzitivní reakce, fotosenzitivita deficit dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) podrobně viz. SPC. Mezi léčbou analogy nukleosidových antivirotik brivudinu nebo sorivudinu a lokální aplikací přípravku Tolak na kůži je třeba dodržet odstup alespoň čtyři týdny. Tolak obsahuje: butylhydroxytoluen [E 321], cetylalkohol a stearylalkohol, methylparahydroxybenzoát [E 218] a propylparahydroxybenzoát. Podrobné SPC. **INTERAKCE:** Současné užívání brivudinu a sorivudinu s přípravkem Tolak je kontraindikováno (viz bod 4.3. SPC). **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Potenciální riziko u člověka není známo, protože Tolak se během těhotenství nesmí používat (viz bod 4.3. SPC). Ženy ve fertilním věku nesmí během lokální léčby 5-FU otěhotnět a musí používat účinnou metodu antikoncepce během léčby 5-FU. Jestliže dojde k otěhotnění během léčby, musí být pacientka poučena o rizicích pro dítě a doporučuje se využít genetické poradenství. Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování 5-FU do mateřského mléka. Riziko pro kojence dítě nelze vyloučit, proto se přípravek Tolak nesmí používat u kojících matek (viz bod 4.3. SPC). Pokud je použití v období kojení zcela nevyhnutelné, je nutné ukončit kojení. Lokální aplikace 5-FU může způsobit poruchu fertility u žen i u mužů. Lokální aplikace 5-FU se nedoporučuje u žen nebo u mužů, kteří se snaží počít dítě. Podrobné SPC. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v primárních klinických studiích s přípravkem Tolak byly reakce v místě aplikace. Lokální reakce související s tolerabilitou, které jsou spojené s typem farmakologického působení 5-FU, zahrnují erytém, supinatění/suchost, edém, vytváření krust, kožní eroze, pichání/pálení a pruritus s incidencí od 62 % do 99 % dle příznaku. Tyto lokální reakce byly mírné s incidencí od 17 % do 37 % dle příznaku, středně závažné s incidencí od 22 % do 44 % dle příznaku, a závažné s incidencí 6 % až 38 % dle příznaku. Byly přechodné s maximem ve 4 týdnu léčby a odezněly během 2 až 4 týdnů po ukončení léčby (viz také normální odpověď na léčbu v bodě 4.4. SPC). Kromě reakcí v místě aplikace byly hlášeny rovněž insomnie, nosní diskomfort, faryngitida, nauzea, periorbitální edém, impetigo, vyrážka a puchýř na rtu s frekvencí pod 1 %. Podrobné SPC. Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> **FARMAKOTERAPEUTICKÁ SKUPINA:** analoga pyrimidinu **ATC kód:** L01BC02 **BALENÍ:** 20 g a 40 g, na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Podrobné SPC. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Do 30. 3. 2023 Pierre Fabre Dermatologie, 45 place Abel Gance, 92100 Boulogne France. Od 31. 3. 2023 PIERRE FABRE MEDICAMENT Les Cauquillous, 81500 Lavaur France. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 46/134/18-C **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 11.12.2019 **DATUM REVIZE TEXTU:** 18.10.2022 Úplný text SPC najdete na: www.sukl.cz nebo se obraťte na zástupce Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchequie, s.r.o., AFI City 1, Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika. Uvedení léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním

léčivého přípravku se seznamte s jeho úplným souhrnem údajů o přípravku.

SERVIS 24H/7D: + 420286004111, info.cz@pierre-fabre.com

Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchéquie s.r.o., AFI City 1, Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika

1. SPC Tolak
2. MA Dohil. Efficacy, Safety and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. *J Drugs Dermatol.* 2016; 15(10): 1218-1224

DUPIXENT

UMOŽŇUJE DOSAŽENÍ DLOUHODOBÉ ZMĚNY

V REDUKCI PRURITU A KOŽNÍCH LÉZÍ¹



**PRVNÍ A DOPOSUD JEDINÁ LÉČBA
ZACÍLENÁ NA IL-4 A IL-13, KLÍČOVÉ
SPOUŠTĚČE PŘETRVÁVÁJÍCÍHO
ZÁNĚTU TYPU 2^{1,2}**

**VĚK
6 m⁺**

**RYCHLÁ A PŘETRVÁVÁJÍCÍ
KONTROLA ONEMOCNĚNÍ
OD DĚTSTVÍ DO DOSPĚLOSTI¹**

**PŘÍZNIVÝ DLOUHODOBÝ
PROFIL BEZPEČNOSTI¹**

**JEDNODUCHÉ ZAHÁJENÍ
A POKRAČOVÁNÍ LÉČBY¹**

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce/ v předplněném peru, Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce/ v předplněném peru. **Léčivá látka:** Dupilumab. **Indikace:** **Atopická dermatitida (AD):** Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké AD u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii, a k léčbě těžké atopické dermatitidy u dětí ve věku od 6 měsíců do 11 let, které jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii. **Astma:** Dupixent je indikován jako přídatná udržovací léčba u dospělých, dospívajících od 12 let a dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšením počtem eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství exhalovaného oxidu dusnatého (FENO), jejichž nemoc není dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy (IKS) ve vysokých dávkách (v případě dětí od 6 do 11 let ve středních až vysokých dávkách) a dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě. **Chronická rinosinusitida s nosní polyposou (CRSwNP):** Dupixent je indikován jako přídatná terapie k intranazálním kortikosteroidům pro léčbu dospělých s těžkou CRSwNP, u nichž terapie systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nezajišťují dostatečnou kontrolu onemocnění. **Prurigo nodularis:** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžkého až těžkého prurigo nodularis (PN) u dospělých, kteří jsou vhodnými kandidáty pro systémovou terapii. **Eozinofilní ezofagitida (EoE):** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě eozinofilní ezofagitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž onemocnění není dostatečně kontrolováno konvenční léčbou, netolerují ji nebo kteří nejsou pro konvenční léčbu vhodnými kandidáty. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání subkutánní injekce: Atopická dermatitida:** Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. U dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s hmotností méně než 60 kg: úvodní dávka 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden. U dospívajících s hmotností 60 kg nebo více: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 15 kg až méně než 60 kg: úvodní dávka 300 mg v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15, a následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny (Q4W), počínaje 4 týdny po dávce v den 15. Dávka může být u pacientů s tělesnou hmotností 15 kg až méně než 60 kg na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg Q2W. U dětí ve věku 6 až 11 let s hmotností 60 kg nebo více: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s hmotností 5 až méně než 15 kg: úvodní dávka 200 mg, následovaná dávkou 200 mg každé 4 týdny. U dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s hmotností 15 až méně než 30 kg: úvodní dávka 300 mg, následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny. Dupilumab v předplněném peru není určen k použití u dětí mladších 12 let. U dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou je pro podávání v této populaci vhodný dupilumab v předplněné injekční stříkačce. Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy (TKS) nebo bez nich. U pacientů, u nichž nebyla po 16 týdnech léčby zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby AD. **Astma:** Doporučená dávka dupilumabu u dospělých a dospívajících (od 12 let a starších): U pacientů s těžkým astmatem užívajících perorální kortikosteroidy nebo u pacientů s těžkým astmatem a komorbidní středně těžkou až těžkou AD nebo u dospělých pacientů s komorbidní těžkou CRSwNP je úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U všech ostatních pacientů je úvodní dávka 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden podávanou formou subkutánní injekce. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 15 kg až méně než 30 kg: 300 mg každé 4 týdny (Q4W). U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 30 kg až méně než 60 kg: 200 mg každý druhý týden (Q2W) nebo 300 mg každé 4 týdny (Q4W). U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 60 kg nebo více: 200 mg každý druhý týden (Q2W). U pediatrických pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem a komorbidní těžkou atopickou dermatitidou má být podle schválené indikace dodržována doporučená dávka uvedená pro atopickou dermatitidu. Dupilumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod. **Kojení:** Není známo, zda se dupilumab vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda je systémově absorbován po perorálním podání. Je třeba rozhodnout, zda je vhodné přerušit kojení nebo přerušit léčbu dupilumabem s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu. **Fertilita:** Studie na zvířatech neprokázaly zhoršení fertility. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Dupilumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti, otoku a modřin), konjunktivitida, alergická konjunktivitida, artralgie, herpes úst a ezoinfomie. Bezpečnostní profil pozorovaný u dospívajících ve věku od 12 do 17 let a u dětí ve věku od 6 do 11 let v klinických studiích s atopickou dermatitidou byl podobný jako u dospělých. Bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou na ruku a nohu. Bezpečnostní profil dupilumabu sledovaný do 16. týdne byl u těchto pacientů podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve studiích u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců se středně těžkou až těžkou AD. Bezpečnostní profil u dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s astmatem nebo EoE byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů. U dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem byly reportovány mimě až středně závažné případy enterobitidy a ezoinfomie bez nutnosti přerušit léčbu dupilumabem. **Předávkování:** Pro předávkování dupilumabem neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba u pacienta sledovat jakékoliv známky a příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2°C-8°C). Chránit před mrazem, uchovávat v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** Dupixent 200 mg v 1, 14 ml roztoku a Dupixent 300 mg ve 2 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce/ v předplněném peru. **Registrační čísla:** EU/1/17/1229/001-002, 004-006, 008, 017, 018, 020, 026-028. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, 94250 Gentilly. **Datum poslední revize textu:** 31. 8. 2023. Přípravek Dupixent je vydáván pouze na lékařský předpis, je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým pacientům, dětským a dospívajícím pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy od 6 let do 18 let a v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem. V indikaci u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s těžkou formou atopické dermatitidy, chronické rinosinusitidy a nosní polyposou, u dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem, prurigo nodularis a eozinofilní ezofagitida není dosud hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. Další informace jsou k dispozici na adrese: Sanofi s.r.o. Generála Píky 430/26, Dejvice, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.cz.

Reference: 1. SPC Dupixent, datum revize textu 31. 8. 2023. 2. Gandhi NA et al. *Nature Rev Drug Disc* 2016; 15: 35–50.

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, Dejvice, 160 00 Praha 6
tel.: +420 233 086 111, Fax: +420 233 086 222, e-mail: cz-info@sanofi.com

sanofi **REGENERON**[®]

MAT-CZ-2200799 - 7.0 - 11/2023
Určeno pro odbornou veřejnost.

DUPIXENT[®]
(dupilumab)