

Terapeutické možnosti u hemangiomů

MUDr. Štěpánka Čapková¹, MUDr. Jana Čadová¹, MUDr. Josef Mališ², PharmDr. Sylva Klovřzová³

¹Dermatologické oddělení pro děti, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

³Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Infantilní hemangiomy jsou nejčastější vaskulární tumory, postihují 2–10 % kojenců. Přestože většina lézí nejprve proliferuje a následně postupně regreduje s minimálními následky, určitá část IH deformuje postiženou oblast, ohrožuje základní životní funkce nebo i život dítěte. Poslední objevy, které se týkají patogeneze hemangiomů, zlepšily porozumění a přístup k managementu IH. Standardy péče zcela změnily hodnocení a management IH. Nové možnosti léčby, jako např. systémově podávaný a lokálně aplikovaný propranolol, nabízejí lepší terapeutickou volbu, ale profil nežádoucích účinků a poměr riziko-benefit musí být vždy vyhodnocen před započatím terapie. Systémové podávání propranololu není bez rizika; mezi nežádoucí účinky, které byly zaznamenány, patří bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, hypoglykemie a hypotermie. V závěru článku autoři prezentují vlastní zkušenosti se systémovou a lokální léčbou propranololem. Dostupnost propranolol-hydrochloridu ve formě suroviny v lékopisné kvalitě umožňuje magistraliter přípravu perorálního roztoku vhodného pro pediatrické pacienty. Pro topickou léčbu méně závažných povrchových hemangiomů byl připraven propranololový krém.

Klíčová slova: hemangiomy, prognóza, management, nová léčba, propranolol, roztok, krém.

Therapeutic options of hemangiomas

Infantile hemangiomas (IH) are the most common vascular tumors of childhood, affecting 2–10 % of all infants. Although most lesions proliferate and then involute with minimal consequence, a significant minority can be disfiguring, functionally significant, or, rarely, life-threatening. Recent discoveries concerning hemangioma pathogenesis provide both an improved understanding and more optimal approach to workup and management. Standards of care have dramatically changed evaluation and management of IH. New modalities, such as oral and topical propranolol, provide better therapeutic options, but the side effect profile and risk-benefit ratio of such interventions must always be evaluated before instituting therapy. The use of systemic propranolol therapy is not without risks and its use has been reported to be associated with hypotension, bradycardia, bronchospasm, hypoglycemia and hypothermia. In the end of the article the authors present their own experience with the systemic and topical propranolol therapy. Propranolol hydrochloride is available as a certified compound of pharmacopoeial quality in the Czech Republic and therefore compounding of the oral propranolol solution is feasible. Propranolol cream was prepared specifically for a topical treatment of mild IH.

Key words: Hemangiomas, prognosis, management, new therapeutic options, propranolol, solution, cream.

Dermatol. praxi 2013; 7(3): 109–112

Úvod

Hemangiomy patří mezi vaskulární tumory. Jsou to benigní nádory, charakterizované množením cévních endoteliálních buněk. Běžné **infantilní hemangiomy** (IH) mají *fázi proliferace*, která trvá 3–8 měsíců (80 % hemangiomů dosáhne finální velikosti do 3 měsíců věku), *fázi stacionární* (9.–17. měsíc) a *fázi regrese*, která začíná většinou kolem 12. měsíce věku dítěte a trvá několik let. Postihují nejméně 2 % novorozenců, u bílé rasy je to až 10 % dětí (1–3). Častěji se IH vyskytují u dětí nedonošených, především s porodní hmotností pod 1 500 g nebo u narozených před 30. gestačním týdnem. O něco častěji bývají postiženy dívky (60–70 %). Asi v polovině případů jsou kožní projevy patrné již při narození. 50 % hemangiomů regreduje do 5 let, 70 % do 7 let a 90 % do 9 let věku. Nejčastěji hemangiomy nacházíme na hlavě a krku (60 %), dále na trupu (25 %) a asi v 15 % na končetinách (1, 2). V etiopatogenezi se uplatňuje porucha angiogeneze,

kteřá je normálně regulována cytokiny, integriny, adhezivními molekulami, proteolytickými enzymy a dalšími humorálními působky. Porucha rovnováhy mezi faktory stimulujícími novotvorbu cév a faktory antiangiogenními vede ke vzniku hemangiomů. Během proliferační fáze jsou zvýšeny tzv. buněčné markery angiogeneze, především bFGF (fibroblastický růstový faktor) a VEGF (endoteliální růstový faktor). Histologické studie prokázaly, že v této fázi dochází k aktivnímu dělení endoteliálních a intersticiálních buněk v hemangiomu. Rychlá proliferace hemangiomů v časném kojeneckém věku se vysvětluje ztrátou inhibitorů angiogeneze, které pocházely z placenty či od matky. Za hlavní mechanismus involuce hemangiomů se považuje apoptóza endoteliálních buněk (1–3).

Velmi obtížné je stanovení prognózy u tzv. **kongenitálních hemangiomů** (CH). Vyskytují se téměř stejně často u dívek i chlapců. Jde o izolované léze většího objemu (významně

nad niveau) s nejčastější lokalizací na hlavě nebo na končetinách v blízkosti velkých kloubů. Mívají většinou modrošedé zbarvení (s absencí červené povrchové složky) a při narození jsou již vždy plně vyvinuté. Při Dopplerově UZ vyšetření se zjišťuje vysoký průtok (2, 4). Dělí se dále do dvou skupin. **Kongenitální hemangiomy RICH** (rapidly involuting congenital hemangioma), které jsou plně vyztřelé prenatálně jako tuhé, promodrávající hrboly s lesklým povrchem. Jejich regrese začíná během prvních dnů po narození (je patrné snížení napětí v lézi) a do 14 měsíců dojde k jejich úplnému vymizení. **Kongenitální hemangiomy NICH** (non involuting congenital hemangioma) jsou též plně vyvinuté při narození, kulaté či ovoidní, růžové až vínové. Na povrchu mají nápadné teleangiektazie a v okolí anemický lem. V podstatě jde o „arterio-kapilární malformace“ a nikdy ne-regredují (4). Rozdíly v prognóze IH a CH ukazuje tabulka 1.

Léčba

Vzhledem k úplné nebo téměř úplné spontánní regresí nevyžaduje většina IH terapii. 90% hemangiomů vymizí do 9 let života, jen 10% po sobě zanechává viditelné stopy v podobě teleangiektázií, depigmentací, fibrózní tukové tkáně, atrofie nebo jizev. Kosmeticky nejpříjemnější výsledek je po spontánní resorpci projevů (2, 3). Nejméně 10% dětí s IH však vyžaduje nějaký způsob léčby nebo dlouhodobé sledování specialistou. K většině běžných hemangiomů přistupujeme **konzervativně** (tzv. „aktivní neléčení“, „čekej a sleduj“). Pacienty v pravidelných intervalech kontrolujeme, sledujeme velikost, vývoj a barevné změny lézí. Nedílnou součástí péče je opakovaná edukace rodičů s vysvětlením většinou dobré prognózy. Při dispenzarizaci pacientů s mnohočetnými nebo rozsáhlými hemangiomy, s hemangiomy v rizikových lokalitách a se vzácnějšími doprovodnými syndromy je však nutná širší **mezioborová spolupráce**. Konzultujeme dětského onkologa, chirurga a kolegy z kliniky zobrazovacích metod. U hemangiomů v oblasti hlavy je někdy nutné konsiliární vyšetření neurochirurga nebo stomatochirurga s následným **operativním zákrokem**. V některých závažných případech doporučujeme vyšetření a operaci na Klinice plastické chirurgie. Doplňujeme a pravidelně opakujeme neurologické, oční a ORL vyšetření dle lokalizace a vývoje hemangiomu.

Mimořádně pečlivé vyšetření vyžadují tzv. **segmentární hemangiomy**. Ty postihují rozsáhlou anatomickou oblast nebo vývojový segment, často jsou unilaterální, ostře ohraničené ve střední čáře. Většinou jsou plošné, lineární nebo mapovité. U tohoto typu jsou nejčastější komplikace (ulcerace, krvácení, poškození orgánů) a přidružené abnormality (1–3).

Vnitřní léčbu vyžadují především IH rozsáhlé nebo ty, které přinášejí komplikace. Jedná se zejména o léze ohrožující základní životní funkce dítěte (v oblasti nosního vchodu, hrtanu a hltanu), hemangiomy v oblasti očí a nosních křídel, které zasahují do zorného pole, hemangiomy se sklonem ke krvácení a ulceracím v plenkové lokalizaci a v oblasti flexur, rozsáhlé hemangiomy s náchylností k traumatizaci. Terapeutický zásah je většinou nutný i u velkých lézí v kosmeticky nepříjemných lokalizacích (obličej, krk, ruce). Indikací k léčbě jsou vždy i hemangiomy s arteriovenózními zkraty, které mohou působit srdeční selhání, hemangiomy při Kasabach – Merittově syndromu a dalších přidružených syndromech (2, 3). K celkové terapii se vždy, jako zlatý standard, používal v proliferativní fázi **prednison** v dávce 2–4 mg/kg/den po dobu 3–5

Tabulka 1. Rozdělení hemangiomů podle prognózy (podle E. Bonifaziho)

Hemangiomy dětského věku		
Infantilní hemangiomy	Kongenitální hemangiomy	
	s rychlou involucí RICH	bez involuce NICH
Při narození +/-, ploché	Při narození vždy plně vyvinuté, významně nad niveau	
Rychlý růst v prvních měsících	Dále již nerostou	
Regrese během let	Regrese do 14 měsíců	Nikdy se nemění

měsíců. Při neúspěchu léčby steroidy se podával **interferon alfa-2a** pro jeho významný antitumorózní a antiangiogenní efekt (2, 5).

V roce 2008 byly publikovány skupinou autorů z Bordaueux výsledky nové léčby hemangiomů u 11 velmi závažných pacientů, kterým byl podáván **propranolol**, neselektivní beta-blokátor, v počáteční dávce 2 mg/kg/den (6). Již do druhého dne došlo, po nasazení této léčby, u některých kojenců k zesvětlení hemangiomů a vazokonstrikci. K objevení nečekaného efektu propranololu došlo náhodně. Prvé léčené dítě mělo kapilární hemangiom, který vyplňoval vchod a dutinu nosní. Během léčby kortikosteroidy došlo k zastavení růstu léze, ale rozvinula se obstrukční hypertrofická kardiomyopatie, a proto byla zahájena léčba propranololem. Druhý den léčby hemangiom změkkl a změnil barvu z intenzivní rudé na purpurovou. Dávka kortikosteroidů byla snižována, přesto se hemangiom stále zmenšoval při kontinuálním podávání propranololu z kardiologické indikace, což pokračovalo i po úplném vysazení prednisolonu. Když bylo dítěti 14 měsíců, hemangiom byl již drobný a zcela plochý. Druhé léčené dítě mělo od narození rychle rostoucí superficiální kapilární hemangiom, s rozsáhlým poškozením pravé paže a velké části obličeje. Ve 4 týdnech se vyvinula i jeho podkožní hluboká část. I přes léčbu kortikosteroidy se hemangiom stále zvětšoval. Magnetická rezonance navíc odhalila prorůstání velké části nádoru do orbity a do měkkých částí krku, kde došlo k deviaci jícnu a trachey. Zároveň se zvyšoval srdeční výkon, a proto byla zahájena v 9 týdnech věku dítěte léčba propranololem v dávce 2 mg/kg/den. Již po 7 dnech léčby se zmenšil hemangiom v oblasti orbity i masa prorůstající do krku. Ve 4 měsících byl vysazen prednison bez dalšího nárůstu hemangiomu a v 9 měsících došlo k téměř úplné regresí všech částí léze a vnitřní léčba propranololem byla ukončena. Po podepsání informovaného souhlasu s léčbou, byl propranolol ordinován dalším 9 kojencům se závažnými rozsáhlými disfigurujícími hemangiomy. U všech byl pozorován stejně dobrý efekt. Během rychlé involuce lézí byla zjištěna apoptóza (geneticky řízený mechanismus

buněčné smrti) ve zkoumaných tumorech. To by mohlo být vysvětlení pro terapeutický efekt propranololu. Při jeho použití dochází i k zúžení krevních cév, které je okamžité viditelné ve změně barvy hemangiomu a dochází k jeho změkčení. Snižená exprese genů VEGF, bFGF přes snižování mitogen aktivovaného proteinu (RAF) kinázovou cestou vysvětluje regresí hemangiomu spuštěním apoptózy endotelálních buněk kapilár (6).

Žádná z terapeutických možností hemangiomů není bez rizika určitých komplikací. To se týká i nových léčebných prostředků. Propranolol je prototypem β -blokátoru, který se vždy užíval a stále užívá jako antiarytmikum, antihypertenzivum a sympatolytikum. K jeho původním indikacím v pediatrii patřily především léčba a prevence arytmií, hypertenze a hypertrofická kardiomyopatie (7).

V prosinci v roce 2011 se v Chicagu sešla pracovní skupina odborníků různých oborů na konferenci o léčbě hemangiomů propranololem. 28 účastníků z 12 institucí reprezentovalo 5 odborností. Tito odborníci měli dohromady již zkušenost s léčbou IH propranololem více než u 1 000 kojenců. Multidisciplinární tým zhodnotil existující farmakologická data o propranololu a všechny publikované články o jeho využití v léčbě IH. Zabýval se jeho dávkováním, léčebnými protokoly, nežádoucími účinky. Následně byl publikován 13stránkový konsensus o taktice a monitorování léčby IH propranololem (8).

Mezi **nežádoucí účinky**, které byly zaznamenány v publikovaných pracích, patřila bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, hypoglykemie, hyperkalemie, hypotermie, poruchy spánku, průjem, nevolnost a gastroezofageální reflux (8).

Kontraindikací k léčbě IH propranololem je kardiogenní šok, sinusová bradykardie, hypotenze, AV blokáda II. a III. stupně, srdeční selhání, astma bronchiale a přecitlivělost na propranolol hydrochlorid (8).

Doporučovaná vyšetření před léčbou zahrnují měření tepové frekvence a krevního tlaku, poslechové vyšetření činnosti srdce a plic a EKG. Při abnormálním kardiologickém nálezu je vhodné doplnit i ECHO (8).

Obrázek 1. 14týdenní chlapec s hemangiomem před zahájením léčby



Obrázek 2. 3měsíční chlapec s hemangiomem – 8 týdnů léčby propranololem



Dávkování v publikovaných článcích nebylo jednotné. Expertní skupina doporučuje podávat propranolol v dávce 1–3 mg/kg/den, většina odborníků doporučovala dávku 2 mg/kg/den, kterou je vhodné rozdělit do 3 dávek, mezi kterými by měl být minimálně 6hodinový odstup. Kojence mladší 2 měsíců je vhodné na začátek léčby přijmout na lůžko stejně jako ty, kteří mají jakoukoliv komorbiditu nebo není zaručená spolehlivá spolupráce rodičů. Propranolol by se měl podávat v denních hodinách a nakrmit vždy léčené dítě brzy po podání léku, jinak hrozí hypoglykemie. V případě nemoci, zvláště když dítě přijímá méně potravy, je vhodné léčbu ze stejného důvodu dočasně přerušit (8).

Sledování léčených dětí musí být pravidelné a pečlivé. Vrchol působení propranololu po p.o. podání je za 1–3 hodiny. V těchto intervalech je proto nutné monitorovat krevní tlak a měřit tepovou frekvenci, výrazné změny jsou hlavně po podání prvních dávek. Dítě je třeba sledovat, dokud se hodnoty neznormalizují, opakovat vyšetření v pravidelných intervalech a vždy při navýšení dávky léku. První efekt léčby je patrný již za 24 hodin a projevuje se změnou zbarvení a změknutím léze, terapie však musí být dlouhodobá. Středně velké hemangiomy se průměrně léčí 9–10 měsíců, rozsáhlé 12–18 měsíců. Při předčasném vysazení propranololu může znovu dojít k novému růstu hemangiomu (8).

Lokální propranolol v léčbě IH. Kunzi-Rapp publikovala v roce 2012 první výsledky lokální léčby IH propranololem (9). Bylo léčeno 45 ko-

jenců se 65 nekomplikovanými superficiálními hemangiomy v proliferativním stadiu. Léčba byla vedena 1% propranololem v hydrofilním krému, který byl rodiči lokálně aplikován na léze 2x denně. K regresi došlo u 59% hemangiomů, k zastavení růstu u 26% a bez odpovědi zůstalo 15% IH. Následně publikoval Bonifazi stejně povzbudivé výsledky (10). Prvých 30 dnů nechal rodiče ošetřovat pouze jednu polovinu hemangiomu, aby ukázal, že regrese u léčených hemangiomů není samovolná, ale navozená léčebnou látkou (10). Poukázal však i na to, že při předčasném vysazení lokálního léčebného prostředku dojde k rebound-fenoménu (11).

Naše zkušenosti s léčbou propranololem

Terapie IH propranololem byla na Klinice dětské hematologie a onkologie ve FN Motol zahájena v roce 2009 na základě publikovaného článku francouzských pediatriů (6). K léčbě dětských pacientů byly používány nejprve magistraliter připravované kapsle s obsahem 2–8 mg propranolol-hydrochloridu. Po prokázání stability se na jaře roku 2012 začalo s používáním roztoku v základní koncentraci 2 mg/ml jako alternativy ke kapslím (12–14). Do konce roku 2012 bylo na Klinice dětské hematologie a onkologie léčeno celkem 108 dětských pacientů s IH, z toho 37 dětem byl podáván roztok, ostatní byly léčeny kapslemi. Nejmladšímu pacientovi byly v den zahájení léčby 3 týdny, nejstaršímu 22 měsíců. Medián celkové délky terapie propranololem je 10,3 měsíce. Hemangiomy byly lokalizovány většinou na obličeji (57,7%), dále na hrudníku (14,6%), končetinách (10%) nebo byly mnohočetné. V šesti případech byly léčeny propranololem i jaterní hemangiomy (14). Pacienti s rozsáhlými, mnohočetnými nebo komplikovanými IH jsou dispenzarizováni a léčba je vedena zkušeným dětským onkologem v ambulanci pro hemangiomy na Klinice dětské hematologie a onkologie. Léčba je zahájena při krátkodobém pobytu na lůžku pediatrické kliniky, kdy jsou děti nejprve vyšetřeny kardiologem (klinické vyšetření, EKG, ECHO) a v průběhu terapie je monitorován krevní tlak, frekvence tepu, tělní teplota a laboratorní parametry. Cílové dávky 2 mg/kg/den je dosaženo v průběhu 5 dnů, pouze u dvou dětí bylo nezbytné tento interval prodloužit na delší dobu, protože přetrvávala bradykardie. Čím dříve je léčba propranololem zahájena (nejlépe ještě v proliferativní fázi IH), tím je efekt větší (14) (obrázky 1, 2).

Pro topickou léčbu menších povrchových hemangiomů byl navržen a připraven Nemocniční

lékárnou FN v Motole propranololový krém (13). Na základě publikace článků prezentujících úspěšnou lokální léčbu superficiálních IH (9, 10) začal být aplikován propranolol-hydrochlorid ve formě 1% krému (tabulka 2). Lokální léčba propranololem probíhá ve Fakultní nemocnici v Motole na Klinice dětské hematologie a onkologie a zároveň na Dermatologickém oddělení pro děti od října 2012. Celkem bylo zatím touto metodou na obou klinikách léčeno 18 dětí se superficiálními hemangiomy (14). Krém se jemně vtírá do povrchu celého hemangiomu 2–3x denně. Protože klinický efekt lokální léčby nastupuje později než u léčby systémové, cca za 2 měsíce, je tato alternativa vhodná jen pro menší, povrchové hemangiomy (do 3–4 cm v průměru) a takové, které svým rychlým růstem neohrožují rizikovou lokalitu (např. oko, vchod nosní, rty, genitál). Při pravidelném ošetření propranololovým krémem dochází většinou za 8 týdnů ke zpomalení růstu hemangiomu s tvorbou šedavých ostrůvků (známka počínající regrese) na jeho povrchu. Délka léčby se řídí klinickým obrazem a měla by trvat nejméně 6 měsíců, abychom předešli rebound-fenoménu.

Tabulka 2. Krém s propranololem 1%

Propranololi hydrochloridum	0,3
Aqua purificata	15,0
Neo-Aquasorbi ung.	ad 30,0

Závěr

Výzkum v biochemii, imunologii, mikrobiologii, farmakologii, genetice a dalších vědeckých disciplínách stále prohlubuje znalosti ve všech lékařských oborech a rozšiřuje možnosti léčby. Přesto se i v současnosti může stát, že při dostatečné všímavosti lékařského týmu dojde k náhodnému objevu nové léčebné metody, která zcela převrátí zažitá postupy léčby, čehož jsme byli svědky u propranololu a hemangiomů. Pozornost je nyní zaměřena i na jiné betablokátory. V centru zájmu je především atenolol. Na základě probíhajících studií se zdá, že jeho efekt je stejně dobrý jako při podávání propranololu, ale má méně nežádoucích účinků. Studuje se i terapeutický potenciál acebutololu a nadololu a z jiných lékových skupin vzbuzuje naději rapamycin a sildenafil (15).

I přes značný pokrok v léčbě každý kojeneček nebo batole s hemangiomem vyžaduje individuální přístup, ať již jde o aktivní léčbu nebo jen pečlivé sledování. Pacienty s rozsáhlými hemangiomy v rizikových lokalizacích nebo s jejich komplikacemi je vhodné dispenzarizovat ve velkých centrech, kde mají lékaři zkušenosti

s novou léčbou a kde je zajištěno mezioborové sledování, vyšetření na oddělení zobrazovacích metod a v případě nutnosti i operativní řešení. Nezbytnou součástí vyšetření je i trpělivá komunikace s rodiči dítěte, vysvětlení jednotlivých fází léčby a prognózy onemocnění. Na správné edukaci závisí následně adherence k individuálně navržené léčbě.

Fotografie jsou z archívu Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty UK a FN v Motole (foto J. Mališ).

Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

Literatura

1. Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB. Textbook of Neonatal Dermatology. Second edition. Elsevier Saunders 2008: 567.
2. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz clinical pediatric dermatology. Fourth edition multimedia on line. Elsevier Saunders 2011: 624.
3. Harper J, Oranje A, Prose N. Textbook of pediatric dermatology. Second edition. Blackwell Publishing 2006: 2250.
4. Bonifazi E. Non involuting congenital hemangioma. Eur. J. Pediatr. Dermatol. 2012; 22: 216–217.
5. Lebowitz M, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. Treatment of Skin Disease. Mosby 2002: 693.
6. Léauté-Labrèze Ch, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. N Engl J Med 2008; 358: 2646–2651.
7. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge E, et al. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. Pediatrics 2009; 124(3): e423–e431.
8. Drolet B, Frommlet P, Chamlin S, et al. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of Consensus Conference. Pediatrics 2013; 131(1): 128–140.
9. Kunzi-Rapp K. Topical Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas. Pediatric Dermatology 2012; 29(2): 154–159.
10. Bonifazi E. Evaluation of efficacy of topical propranolol. Eur. J. Pediatr. Dermatol. 2012 22: 166.
11. Bonifazi E. Rebound effect after topical treatment with propranolol. Eur. J. Pediatr. Dermatol. 2012; 22: 167.
12. Klovrvová S, Zahálka L, Matysová L, et al. Pediatrické perorální roztoky s propranolol-hydrochloridem pro magistraliter přípravu: formulace a hodnocení stability. Čes slov Farm 2013; 62: 35–39.
13. Klovrvová S, Horák P, Mališ J, et al. Magistraliter receptury s propranololem v pediatrii. Farmaceutický obzor 2013, v tisku.
14. Mališ J, Stará V, et al. Betablokátory v léčbě hemangiomů dětského věku. Čsl Pediatrie 2013; v tisku.
15. Léauté-Labrèze Ch. Infantile hemangiomas and vascular malformations: Update. 11th Congress of European Society for Pediatric Dermatology. 2012, Istanbul-Turkey.

Článek přijat redakcí: 1. 5. 2013

Článek přijat k publikaci: 28. 8. 2013

MUDr. Štěpánka Čapková
Dermatologické oddělení pro děti,
Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
stepanka.capkova@fnmotol.cz

