

XVII. olomoucká dermatologická konference

21. března 2014

Dermatol. praxi 2014; 8(1): 36–38

Vyhodnocení úspěšnosti terapie těžkých forem psoriázy etanerceptem

Odb. as. MUDr. Martin Tichý, Ph.D.
Klinika chorob kožních
a pohlavních LF UP a FNOL

Zavedení biologických preparátů do léčby těžkých forem psoriázy mělo zásadní vliv na rapidní změnu kvality života nemocných. Kromě dobře známých pozitivních léčebných výsledků biologických preparátů způsobil ovšem jejich vstup do léčebné praxe také celkovou změnu pohledu na systémovou léčbu tohoto chronického zánětlivého onemocnění v obecné rovině. Dřívější obavy a určitá nechuť k použití systémové terapie u psoriázy ze strany dermatologů ustoupily a dnes se již daří u většiny nemocných průběh choroby některou z léčebných metod stabilizovat.

Při volbě systémové terapie je třeba u každého pacienta zohlednit řadu faktorů. Mezi stěžejní kritéria patří přidružená onemocnění, rychlost nástupu účinku a efektivita léčby a vzhledem k chronickému, celoživotnímu průběhu choroby zejména dlouhodobá účinnost a bezpečnost zvolené terapie. Přestože účinnost konvenčních preparátů (acitretin, methotrexát, cyklosporin) může být individuálně velmi dobrá, problém je především s udržením dlouhodobého efektu bez rizika nežádoucích účinků. Toxicita těchto léků je prokazatelně vyšší než u selektivních imunosupresiv – biologických léků. Biologické preparáty proto v současné době nejlépe splňují kritérium velmi dobré a dlouhodobé efektivity a současně příznivých bezpečnostních parametrů. Protože aktuálně lze indikovat u diagnózy těžké psoriázy čtyři biologické léky (etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab), je snaha i v této skupině léků definovat individuální rozdíly v efektivitě, bezpečnosti a dlouhodobém udržení terapeutického efektu. Ztráta účinnosti v čase je totiž u biologických preparátů jedním z hlavních důvodů pro nucenou změnu léčebné strategie. Několikaleté zkušenosti s těmito preparáty již umožňují retrospektivně posoudit a vyhodnotit větší soubory pacientů léčených inhibitory TNF alfa a srovnat délku trvání dosažené remise při terapii jednotlivými přípravky. Cílem předkládaného sdělení je nastínit základní pravidla léčebné strategie těžké

psoriázy, prezentovat výsledky některých rozsáhlejších studií zaměřených především na sledování dlouhodobého účinku léčby a současně představit vlastní výsledky dosažené v posledních několika letech při terapii etanerceptem.

Návrat k dehtovým externům

doc. MUDr. Dagmar Dittrichová, CSc.
Klinika chorob kožních
a pohlavních LF UP a FNOL

Dehty byly známy od starověku, léčba „asfaltem“ je zaznamenána již před více jak 2000 lety. Do běžné dermatologické praxe byl kamenouhelný dehet zaveden koncem 19. století vídeňským profesorem Kaposim. Od roku 1925 je užívána v různých modifikacích účinná Goeckermanova metoda v léčbě lupénky.

V posledním desetiletí názory na dehtové preparáty prošly vývojem od zákazů a varování před nežádoucími účinky – zvláště v evropských zemích – až k novým pohledům na dehet např. v USA, kde je v současnosti považován za účinný a bezpečný externum pro léčbu psoriázy, atopické a seboroické dermatitidy. Na rozdíl od západních zemí nejsou v Česku již dostupné hromadně vyráběné preparáty k lokální terapii pixem. Je ale možná náhrada magistraliter připravovanými hydrofobními i hydrofilními topickými prostředky.

Sdělení z praxe – prezentace dvou méně obvyklých případů

MUDr. Dagmar Kubicová
Dermatologické centrum Aaronlaser,
Olomouc

Předmětem sdělení je obecná charakteristika a vlastní prezentace 2 případů méně obvyklých onemocnění. U prvního pacienta, 75letého muže, se jednalo o přibližně 12 měsíců recidivující polymorfní kožní projevy, vstupně imponující jako mikrobiální ekzém. Lokální protizánětlivá a antimikrobiální terapie měla pouze částečný a přechodný efekt, po mírném zlepšení vždy došlo k výsevu nových, úporně svědivých projevů. Pacient byl komplexně vyšetřen, na základě výsledku kožní biopsie a klinického obrazu byla stanovena diagnóza transitorní akantolytické dermatózy (M. Grover).

Ve druhém případě je popisován případ 11letého chlapce, u kterého se před rokem objevil hemangiom v oblasti levého očního víčka po předchozím traumatu. Chlapec byl vzhledem k progresi útvaru kompletně vyšetřen včetně sonografie a angiografie, která prokázala cévní malformaci v oblasti horního víčka vlevo. Pacient je zatím dispenzarizován a ve spolupráci s dalšími specialisty je plánován terapeutický postup.

Vývojový trend sexuálně přenosných onemocnění v olomouckém regionu v letech 2008–2013

MUDr. Zora Poláčková
Klinika chorob kožních
a pohlavních LF UP a FNOL

Venerologická poradna kožní kliniky FN Olomouc poskytuje komplexní péči o pacienty s venerickými chorobami – diagnostiku, léčbu, depistáž a dispenzarizaci. Ambulancí projde týdně několik desítek nemocných s podezřením na venerickou nákazu.

Počet prokázaných pohlavně přenosných nákaz má vzrůstající tendenci. Zatímco v r. 2008 jsme diagnostikovali 15 onemocnění kapavkou, v r. 2013 to bylo 28. V r. 2008 jsme léčili 26 chlamydiových pohlavních infekcí, v r. 2013 již 65. Podobná je situace u genitálních bradavic (condylomata acuminata) – v r. 2008 bylo zachyceno a léčeno celkem 18 pacientů, v r. 2013 76.

Jiná je situace u syfilis, zde máme díky dlouhé době dispenzarizace v péči trvale 194 pacientů. Nově diagnostikovaných bylo nejvíce v letech 2008 (18) a 2009 (20), v roce 2013 se počet nových případů snížil na 8.

Onemocnění HIV jsme zachytili ve sledovaném období ve 3 případech, tyto nemocné předáváme do péče specializovaných center v Ostravě nebo Brně.

Aktuální kontaktní alergie

doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc.
I. dermatovenerologická klinika FN
u sv. Anny, Brno

Nejvýznamnějším kontaktním alergenem je stále **nikl**, a to zvláště u ženské populace. Ve více

než 80 % nesouvisí vznik senzibilizace s výkonem povolání. Senzibilizace vzniká nejčastěji v souvislosti s nošením ozdobných předmětů z bižuterie a z poniklovaných součástí oděvů. Kontaktní ekzém vyvolaný senzibilizací na nikl se klinicky jeví jako forma erytematoskvamózní, může mít dále formu dysidrotickou nebo pruriginózní (tzn. „niklový svrab“). Často je pozorovaná senzibilizace na nikl u pacientů se základní diagnostikou ekzema atopicum. Je možná sdružená přecitlivělost s kobaltem (udává se až u 30 % pacientů), rovněž s chromem, mědí a paladiem. Exacerbace ekzému, zvláště u silně senzibilizovaných, jsou časté, neboť nikl se vyskytuje ubikvitárně. Na základě legislativních úprav (vyhláška č. 109/Sb. ze dne 1. 3. 2005) nesmí migrační aktivita iontů niklu, které se vkládají do míst s porušenou integritou kůže (např. náušnice) přesáhnout 0,2 mg niklu/cm²/týden, z ostatních předmětů, které jsou v přímém a dlouhodobém kontaktu s pokožkou je migrační limit stanoven na 0,5 mg niklu/cm²/týden. Frekvence senzibilizace na nikl činila v ČR u ekzematiků v roce 2012 18,5 % (muži 6,7 %, ženy 22,8 %).

Významnými alergeny jsou vonné substance – **fragranty**. Ty nejvýznamnější z dermatoalergologického hlediska jsou součástí směsí fragrance-mix (obsahuje geraniol, α-amyl-skořicový aldehyd, hydroxycitronellal, skořicový aldehyd, eugenol, oak moss absolute, skořicový alkohol, isoeugenol, jako emulgátor sorbitan sesquioleát) a fragrance-mix II (obsahuje lyral, citral, farnesol, citronellal, hexylcinnamal, kumarin). Senzibilizace na vonné substance může pocházet z širokého sortimentu parfémovaných kosmetických přípravků, tj. nejen těch, které jsou používány převážně pro svou vůni, jako jsou parfémy, kolínské vody či dezodoranty. Nejčastěji bývá ekzém vyvolaný senzibilizací na vonné substance lokalizován v oblasti obličeje, v axilách nebo na dorzech rukou. V roce 2012 činila frekvence senzibilizace u ekzematiků na fragrance-mix 5,4 % (muži 4,9 %, ženy 5,6 %), na fragrance-mix II 2,5 % (muži 1,9 %, ženy 2,7 %).

Častý je v posledních letech kontaktní ekzém vyvolaný barvami na vlasy, většinou jejich účinnými látkami, které náleží k **paraaminosloučeninám** (parafenyldiamin, 4-tolendiamin, 4-aminofenol). Nejvíce bývá postižena ekzémem část obličeje a krk, méně paradoxně vlasatá část hlavy. Ekzém má akutní charakter s erytémem a edémem obličeje, zvláště očních víček, na čele má často charakter vezikulózní, bývají patrní arteficiální zásahy pro výrazné svědění, s čímž souvisí i častá impetiginizace jak na čele, tak ve vlasaté části hlavy. Není-li příčina včas odhalena (často je vzhledem k maximu ekzému v obličejové části hledán alergen v kosmetických přípravcích používaných

v této lokalizaci, alergen na pracovišti apod.), může při opakovaném barvení vlasů barvami stejného chemického charakteru vzniknout ekzém generalizovaný. Při senzibilizaci na účinné látky barev na vlasy – paraaminosloučeniny, je riziko vzniku senzibilizace v rámci skupinové přecitlivělosti na další, tj. sekundární alergeny – deriváty paraaminobenzoové kyseliny. Na parafenyldiamin bylo senzibilizováno v roce 2012 3,9 % ekzematiků (žen výrazně více 4,9 %, mužů 1,1 %).

Často se mluví o konzervantech **parabenech** jako o kontaktních alergenech. Parabeny jsou deriváty p-hydroxybenzoové kyseliny. Používá se metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, izobutyl- a izopropylester. Užívají se jak ke konzervaci dermatologických extern, tak přípravků kosmetických, také v potravinářském průmyslu. Ke kontaktní senzibilizaci dochází většinou z léčiv pro lokální aplikaci nejčastěji u chronických ekzematiků. Senzibilizační potenciál parabenů je z pohledu dlouhodobého používání nevysoký. Procento senzibilizovaných na parabeny bylo v roce 2012 u ekzematiků 1,4 % (muži 1,5 %, ženy 1,3 %).

Kathon CG je směs izothiazolinových derivátů 5-chloro-2-methyl-4-izothiazolinonu a 2-methyl-4-izothiazolinonu v poměru 3:1. Používá se často jako konzervans v kosmetickém průmyslu a také občasně i v průmyslové oblasti (např. konzervace průmyslových kapalin). V současnosti se stoupající senzibilizací se v kosmetickém průmyslu používá pouze v přípravcích pro krátkodobý kontakt s pokožkou (vlasová kosmetika, mycí gely apod.). Alergická reakce na Kathon CG může v rámci skupinové přecitlivělosti signalizovat též senzibilizaci na izothiazolinové deriváty používané ke konzervaci průmyslových kapalin. V roce 2012 vzrostla senzibilizace na Kathon CG u ekzematiků na 5,3 % (v souboru mužů 5,6 %, v souboru žen 5,2 %).

Triclosan je využíván jako konzervační látka jak ve farmaceutickém průmyslu, tak průmyslu kosmetickém a také v technické oblasti ke konzervaci např. některých řezných olejů a emulzí. Může se uplatnit jako fotoalergen, je třeba pomyslet na obsahové komponenty farmaceutických přípravků u pacientů léčených různými zdroji UV záření.

Z **emulgátorů** jsou z dermatoalergologického hlediska nejvýznamnější **alcoholes adipis lanæ**. Mohou být součástí jak dermatologických extern, tak přípravků kosmetických. Používají se také v oblasti technické. S kontaktní přecitlivělostí se setkáváme nejčastěji u pacientů s chronickou venózní insuficiencí provázenou bérčovými ulceracemi a stasis dermatitidou. V roce 2012 bylo senzibilizováno 1,3 % ekzematiků (muži 1,1 %, ženy 1,3 %).

V posledních letech se stal aktuálním alergenem také **dimetylfumarát**, který vedl k senzibilizaci z různého zboží zejména koženého včetně obuvi (ale i textilních výrobků) dováženého z asijských zemí. Jedná se o biocidní přípravek používaný proti plísním. Ve státech Evropské unie je dle směrnice o biocidních přípravcích z roku 1998 zakázán, neboť i koncentrace 1 ppm dimetylfumarátu je schopná vyvolat silné alergické reakce.

Široké spektrum kontaktních alergenů k vyšetření epikutánními testy bývá k dispozici ve specializovaných dermatoalergologických ambulancích, do kterých je možno pacienty objednat k vyšetření.

Současné diagnostické možnosti maligního melanomu z pohledu patologa

doc. MUDr. Světlana Brychtová, Ph.D.
Ústav klinické a molekulární patologie
LF UP a FN Olomouc

O melanomu je známo, že je nádorem působícím diagnostické problémy jak v klinické, tak biotické praxi. Velkou diagnostickou výzvou je zejména jeho rozpoznání od atypických benigních melanocytárních lézí. Jak nadhodnocení, tak i podhodnocení lézí představují významné poškození pacienta. Doposud zlatým standardem v diagnóze melanomu zůstává histopatologická diagnóza, včetně imunohistochemického vyšetření. S rozvojem molekulárně biologických metod byla u melanomu, stejně jako u jiných maligních nádorů, popsána genová a chromozomální nestabilita, spojená s přestavbou chromozomů, která vede k deregulované expresi genů, amplifikaci onkogenů a delecí nádorových supresorů. A právě využití těchto metod, zejména FISH (fluorescenční in situ hybridizace) se zdá být velkým přínosem v diagnostice melanocytárních lézí. Do praxe se zavádí komerčně dostupný set 4 sond namířených proti 6p25 (RREB, ras responsive binding protein 1), 6q23 (MYB, homolog virového onkogenu myeloblastózy), 11q13 (CCD1, cyklinu D1) a Cen6 (centromera 6). Tento set má v rozlišení jednoznačných melanomů od benigních lézí vysokou senzitivitu (87 %) i specifitu (95 %). Naneštěstí podobně jako v histopatologii, i zde zůstává šedá zóna ve skupině diagnosticky obtížných lézí, kde FISH pouze doplňuje charakteristiku léze k histopatologickému vyšetření. A tak i přes významné pokroky v této oblasti stále zůstává kategorie melanocytárních lézí nejistého maligního potenciálu. Závěrem lze shrnout, že i když pozitivní FISH analýza nemusí jednoznačně znamenat diagnózu melanomu, přesto dokáže zachytit vysoce rizikovou lézi, u které

by měla být provedena dostatečně široká excize a častější frekvence kontrolních návštěv.

Novinky v terapii maligního melanomu

MUDr. Petr Beneš, Ph.D.

Onkologická klinika FN Olomouc

Maligní melanom se v posledních desetiletích zařadil mezi malignity s nejrychleji rostoucí incidencí. Stále vyšší incidence a výskyt v mladších věkových kategoriích je impulsem pro intenzivní vědecký výzkum jak na poli prevence a diagnostiky, tak i léčby. Prognóza pacientů s pokročilým melanomem je stále velmi vážná, standardní léčba chemoterapií byla dosud málo efektivní.

Poznatky z oblasti imunologie a nitrobuňkových pochodů umožnily vývoj nových léků – ipilimumabu (anti-CTLA-4 protilátka) a vemurafenibu (inhibitor B-raf kinázy). Oba preparáty zatím dosáhly velmi povzbudivých výsledků v rámci klinických studií 3. fáze

Ipilimumab je lidská protilátka, která byla v rámci výzkumu zkoušena u mnoha nádorových onemocnění. Výsledky ukázaly, že použitím této látky se dosáhne lepších odpovědí na léčbu (tedy zmenšení nádoru, metastáz) než při standardní terapii. Také se zlepšuje přežití nemocných. Nevýhodou je vyšší výskyt nežádoucích účinků, hlavně zažívacího traktu (nejčastěji průjemy, pro které musejí být pacienti mnohdy i hospitalizováni).

Dalším velmi nadějným lékem se stal vemurafenib. Terapie tímto preparátem závisí na stavu genu b-raf (tzn. musí být prokázána mutace genu b-raf). Zhruba 40 až 60 % melanomů má tuto mutaci. Lék se naváže na mutovaný receptor. Účinek tohoto přípravku byl dokázán v několika klinických studiích, přičemž efekt léčby byl výborný a prodloužila se doba přežití nemocných s pokročilou formou maligního melanomu.

Studie s dalšími potenciálními léky probíhají. Lze říci, že dochází k pozitivnímu zvratu v léčbě maligního melanomu a že šance našich pacientů na delší přežití se zvyšují. Důležité samozřejmě bude, jak se nové léky uplatní v běžné praxi. Specifika léčebných odpovědí budou klást požadavky na úpravu kritérií pro jejich hodnocení (odlišné radiologické hodnocení léčebné odpovědi). Změnu přístupu bude také vyžadovat nový profil vedlejších účinků této moderní léčby.

Pokročilý maligní melanom stále patří k diagnózám s velmi vážnou prognózou a omezenými léčebnými možnostmi. Výše uvedené prostředky však nemocným dávají naději na zkvalitnění léčby i života.

Syndrom Melkersson-Rosenthal

MUDr. Jan Šternberský,

MUDr. Martina Bienová, Ph.D.

Klinika chorob kožních

a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Melkersson-Rosenthalův syndrom (MRS) je vzácným onemocněním nejasné etiologie. Charakteristickými rysy tohoto onemocnění je triáda příznaků – chronický otok v orofaciální oblasti, postihující zejména rty, paréza lícního nervu a změny na jazyku (tzv. lingua plicata). Kompletní triáda příznaků bývá vyjádřena však pouze asi u 25 % případů. Nejčastěji se vyskytuje monosymptomatická forma onemocnění v podobě granulomatózní cheilitidy, postihující typicky oblast horního rtu, ale popisovány jsou i otoky tváří, očních víček, čela a gingivy. Paréza lícního nervu, vyskytující se u 13–50 % případů, bývá většinou unilaterální a rekurentní. Změny na jazyku bývají obvykle přítomny u pacientů po mnoho let bez povšimnutí, kdy jsou považovány za normální stav. Ačkoliv je etiologie MRS nejasná, uvažuje se o souvislosti s jinými granulomatózními chorobami (sarkoidóza, m. Crohn, granulom kolem cizího tělesa) a s odontogenními infekcemi. Z tohoto důvodu je mezioborová spolupráce, nejen při diagnostice, ale také při následném sledování pacientů, nezbytná. Vlastní sdělení dokumentuje na dvou kazuistikách variabilitu klinického nálezu u MRS a popisuje léčebné možnosti tohoto vzácného onemocnění.

Chronická spontánní kopřivka – aktuální pohled na terapeuticky problematické onemocnění

MUDr. Iva Karlová

Klinika chorob kožních

a pohlavních LF UP a FNOL

V roce 2013 byly vytvořeny mezinárodní odbornou skupinou nové doporučené postupy týkající se klasifikace, diagnostiky a terapie urtikárie.

Podle doby trvání se kopřivka dělí na akutní, která trvá nejdéle 6 týdnů, a chronickou, pokud příznaky onemocnění přetrvávají déle. Chronická kopřivka může být indukovaná nebo spontánní.

Do skupiny indukovaných kopřivek patří fyzikální, cholinergní, kontaktní a aquagenní urtikárie.

Chronická spontánní kopřivka se dále rozděluje na kopřivku se známou a neznámou příčinou.

K hodnocení aktivity onemocnění a účinnosti terapie se v současné době používá UAS (urticaria activity score). Toto skóre hodnotí množství pomfů a intenzitu pruritu.

Lékem první volby zůstávají nesesedativní H1 antihistaminika, pokud terapie antihistaminiky není účinná v doporučené dávce, je možno tuto dávku navýšit až na čtyřnásobek. V případě přetrvávání projevů jsou v další fázi léčby indikovány dle současných guidelines omalizumab (anti IgE), cyclosporin a nebo montelukast (antileukotrien). Kortikoidy jsou u chronické kopřivky doporučovány pouze krátkodobě při akutním vzplanutí.

Antiperspiranty – zdravotní aspekty

MUDr. Renata Kučerová, Ph.D.

Klinika chorob kožních

a pohlavních LF UP a FN Olomouc

V prezentaci je zmíněna historie používání antiperspirantů (dále jen AP), jejichž novodobé začátky sahají do konce 19. století, ale teprve v posledních několika desetiletích se staly nezbytnou součástí hygieny velké části populace. Dále je pozornost věnována látkám obsaženým v AP, apokriním žlázám, fyziologii pocení, faktorům ovlivňujícím tělesný pach (zejména kožní mikroflóra) a v neposlední řadě zdravotním rizikům používání AP. K těm se v minulosti řadil negativní vliv hnacích plynů, obsažených v aerosolu, na ozónovou díru. Z přímých vlivů na organismus sem patří potenciální alergické a iritační kožní reakce na látky obsažené v AP, aerosolové popáleniny a negativní vliv aluminia u pacientů s renálními poruchami. U části populace panují obavy z vlivu AP na vznik karcinomu prsu. Na základě závěrů řady vědeckých publikací, které jsou v prezentaci použity, se tento názor jeví spíše jako neopodstatněný, nicméně k definitivnímu vyloučení asociace mezi AP a karcinomem prsu jsou potřebné další studie.

Folikulotropní T-lymfom – klinický případ

MUDr. Lenka Slezáková¹,

MUDr. Lubomír Drlík¹,

doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.²

¹Kožní odd. Nemocnice Šumperk

²Dermatovenerologická amb. Praha

Předmětem sdělení je prezentace případu vzácné formy kožního T-lymfomu – folikulotropní mycosis fungoides u 90letého pacienta. Klinický obraz napodoboval otophyma, diagnóza byla stanovena na základě laboratorního a histologického nálezu. Pacient byl léčen lokálními kortikosteroidy a observován, radioterapii odmítl. Kožní projevy byly zevní terapií zmírněny a dále neprogredovaly. Je uváděna možná diferenciální diagnóza zbytnění bolteců a podrobněji popsána jednotka folikulotropní mycosis fungoides.