

## I. Den psoriázy a příbuzných onemocnění

Brno, 24. 10. 2008

Dne 24.10.2008 proběhla v Brně v hotelu Voroněž 1. národní konference věnovaná psoriáze a některým příbuzným onemocněním. Tato akce s celodenním programem byla zaměřena na všechny základní aspekty psoriázy – od genetiky a etiopatogeneze po léčbu včetně biologické, výhledy v terapii, komorbiditu u psoriázy, jejího dopadu na kvalitu života a sociálně ekonomické souvislosti tohoto onemocnění. V odborném programu zaznělo 22 přednášek, v jejich rámci nové skutečnosti např. v imunopatogenezi onemocnění, kde je zdůrazňován potenciál dendritických buněk pro diferenciaci lymfocytů typu Th17. Velmi zajímavá byla přednáška prof. Bartáka věnovaná mezibuněčným spojům v hyperproliferaci. Aktuální stav léčby psoriázy v různých souvislostech byl pojednán v několika dalších přednáškách, opět bylo několikrát zdůrazněno, že zdaleka nevyužíváme všech stávajících možností v celkové léčbě a fototerapii. Komorbidita a kvalita života u nemocných s těžkou formou psoriázy jsou další významnou skutečností, která není běžně známa širší lékařské komunitě.

Podnětný byl pohled na aktuální pojetí diagnostiky a léčby psoriatické artritidy, stejně jako na klinické souvislosti psoriázy a Crohnovy choroby. Psoriáza v dětském věku je svébytným tématem, odlišnosti v klinickém průběhu oproti dospělým vypovídají zajímavě o propojení s měnícími se výbavnými faktory v průběhu života psoriatika. V kazuistikách převládala problematika celkové terapie u pacientů s komplikovanou těžkou psoriázou.

Zajímavá byla část programu věnovaná dalším onemocněním – pityriasis rubra pilaris či ichthyózá. V patofyziologii atopické dermatitidy se objevily nové genetické a imunopatogenetické souvislosti této choroby, např. na úrovni genetického zdůraznění jejího komplexního charakteru. Diskuse k přednáškám byla bohatá a zasvěcená.

Pevně věřím, že tato nová tradice poskytne dermatologům příležitost k pravidelným odborným setkáním a konfrontaci s novinkami v této pro nás tak důležité oblasti oboru.

Vladimír Vašků

### LÉČÍME PSORIÁZU BEZPEČNĚ?

**Arenberger P.**

*Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha*

Zevní i vnitřní terapie má nejen žádoucí, ale i nežádoucí účinky. Velmi známé jsou nežádoucí účinky u lokální léčby kortikoidními preparáty, kyselinou salicylovou nebo dehty. Dnes už klasická celková terapie přináší nejen pozitiva ve smyslu zvládnutí středně těžkých až těžkých forem lupénky, ale prakticky každý dermatolog ví, že je u ní nezbytný monitoring například jaterních enzymů u methotrexatu, lipidický profil u acitretinu nebo clearance kreatininu či monitoring krevního tlaku u cyklosporinu.

Biologická léčba je deklarována jako nejbezpečnější z celkových terapeutických přístupů v léčbě psoriázy pro své selektivnější imunosupresivní působení. Infliximab a etanercept inhibují cytokin TNF- $\alpha$ . Vysoké hladiny TNF- $\alpha$  jsou v psoriatické kůži, vazivu a synovii. Produkuje ho makrofágy a další antigen prezentující buňky, synoviocyty, keratinocyty a aktivované T-lymfocyty. TNF indukuje další protizánětlivé interleukiny, zvyšuje hladinu CRP, přes adhezivní molekuly vede k infiltraci buněčných elementů do psoriatického ložiska, přes VEGF stimuluje angiogenezi a vede ke zvýšení proliferace keratinocytů. Proto léky interferující s TNF- $\alpha$  zasahují do zásadních patogenetických mechanismů psoriázy zábranou zahájení cytokinové kaskády a následného zánětu.

Infliximab působí u psoriázy jak protizánětlivě, tak i normalizuje patologickou diferenciaci keratinocytů a apoptózu. Z biologik má nejrychlejší nástup antipsoriatického efektu, ale také nejvyšší deklarovanou frekvenci nežádoucích účinků, především pro svou intravenózní formu aplikace, která je však ale v mnoha případech, například ve smyslu compliance, optimální. Z nežádoucích účinků se jedná o celkové reakce po podání, změny krevního tlaku a na co je u anti-TNF léčby třeba vždy myslet – riziko reaktivace TBC.

Etanercept jako fúzní protein imitující receptorovou strukturu snižuje nabídku TNF- $\alpha$  pro povrchové receptory na keratinocytech a lymfocytech. Frekvence nežádoucích účinků je celkem nízká, omezuje se především na místní reakci v místě podání. Občas jsou zmíněny i demyelinizační choroby – sclerosis multiplex. Riziko reaktivace TBC je pro svou unikátní strukturu menší, stejně jako u jiných biologik snižujících vazbu TNF na receptory však není zanedbatelné.

Efalizumab jako anti-CD11a protilátka blokuje interakci molekul LFA-1 (subjednotka na povrchu T-lymfocytů) a ICAM-1. Je spojen s mírnými nežádoucími účinky: artralgií, cefaleou, chřipkovými příznaky – flu-like, nauzeou. Důležitý je pravidelný monitoring krevního obrazu, protože v některých případech snižuje hladinu trombocytů.

Kontraindikace biologik jsou oproti standardní celkové léčbě podstatně menší:

- Gravidita, kojení
- Alergie na lék
- Aktivní infekce
- Očkování živými vakcínami
- Maligní tumory
- Těžký imunodeficit
- Trombocytopenie u efalizumabu
- Demyelinizační choroby, systémový lupus erythematosus, městnavá srdeční nedostatečnost – NYHA III.-IV. u anti TNF
- Diabetes mellitus, asthma bronchiale, renální insuficience
- Těžká hepatopatie, hepatitida B a C, pozitivita HIV

## MEZIBUNĚČNÉ SPOJE V HYPERPROLIFERACI, VČETNĚ PSORIÁZY

**Barták P.**

*Praha*

V současné době je diskutován gen 1q21, společný pro AD, ichtyózu a psoriázu, ale pro psoriázu nebyla prokázána souvislost *filaggrinové mutace se susceptibilitou*. IL-20 je klíčový v patogenezi psoriázy. Je to heterodimer upregulovaný v psoriáze. Je také zmnožen transkripční faktor na *PSORS6* lokusu *JunB*, který je odpovědný za proliferaci a diferenciaci. Proto v terapii zabírá kalcipotriol. Také IL-19 a -20 jsou implikovány v patogenezi psoriázy.

Již od prvních popisů tkání v optickém mikroskopu zaujaly mezibuněčné spoje, zejména v epidermis. Desmosom (desmos=pouto) je specializovaná kotvící junkce s mnoha funkcemi v epidermis. Místa interakce plazmatických membrán jsou regiony vysoce specializované. Strukturu adhezujících junkcí zaujímá *nektin* a *kadherin*. Zonulae occludens, popsané Farquharem a Paladem (1963), mají formu apozice nebo bodových desmosomů nebo hemidesmosomů. Pevné – tight junkce – strukturální transmembránové komponenty pevného spojení se spolu dorozumívají. Gap junkce – průchodná spojení jsou otevřené a spojené i elektricky i metabolicky nejběžnějšími spojeními intercelulárními. Prostupující molekuly jsou chelátovány divalentními kationty  $Ca^{2+}$  a  $Mg^{2+}$ . Patogenní mutace složek kanálu-konexinů postihuje i formování kanálu a tím jeho funkce, což se projeví jako:

- inhibice pohybu proteinů v plazmatické membráně (1),
- dominantně negativní akce na další konexinové molekuly, které slouží výměně s vedlejší buňkou (2),
- vznik *hemikanálů* a z toho nekontrolovaný únik do okolí (3).

Klinické projevy mutací proteinů v gap junkcích jsou:

změna v intercelulární signalizaci v horní epidermis – *akantóza* a porucha konexinu – *hypohidrotická ektodermální dysplazie* a také únik molekul zmnoženými hemidesmosomy do extracelulárních prostor, což má jako následek *ovlivnění růstu a diferenciaci keratinocytů*.

Současný výzkum sleduje v psoriáze víceméně jen projevy zánětu. Klíčem k patogenezi psoriázy však mohou být mnohem pravděpodobněji genetické poruchy ultrastruktury a molekulární biochemie.

## TRENDY A VÝHLEDY V LÉČBĚ PSORIÁZY

**Benáková N.**

*Dermatovenerologická klinika I. LF UK a VFN, Praha*

Obecným trendem je používat všechny dostupné druhy terapie podle zásad diferencované a individualizované léčby, nepreferovat neodůvodněně jedny před druhými, nezapomínat pro nové léky na staré.

V lokální léčbě patří k trendům používání kombinací analogů vitamínu  $D_3$  s kortikosteroidy či retinoidů s kortikosteroidy. K relativně novým, zkoumaným skupinám léčiv patří RAMBA (retinoid acid metabolism blocking agents), inhibitory cytochromu P450, parathormon, inhibitory vitamínu  $D_3$  (nová analoga či deriváty nejsou účinnější než stávající), inhibitory kalcineurinu (pimekrolimus, takrolimus a další), inhibitory receptoru pro nervový růstový faktor (NGF-R).

Ve fototerapii je již dlouhodobým trendem léčba kombinovaná, především s lokální (cignolin, pix, analoga vitamínu  $D_3$ ), ale i celkovou terapií (acitretin). Z novějších druhů fototerapie se stále více referencí objevuje o monochromatickém excimerovém světle (MEL), tedy UVB o vlnové délce 308 nm, ať již z laserových či nelaserových zdrojů. Tyto zdroje mají velkou intenzitu, a tudíž je možno používat na izolovaná ložiska 8-10násobky MED. Ozařuje se obvykle 2x týdně, celkem 10x. Nevýhodou je dosud malá ozařovací plocha, velká pořizovací cena a riziko bulózních nežádoucích reakcí (pokud se pro vyšší dávky nezohledňuje tloušťka ložisek měřená ultrazvukem). Zajímavým řešením pro rozsáhlé postižení, zatím jen výzkumným, je robotizovaná UVB, kdy počítač přesně zmapuje postižené lokalizace, které pak selektivně ozařuje. Fotodynamická terapie (PDT) zatím svými výsledky nepřesvědčila pro rozšíření indikací o psoriázu.

V celkové léčbě se stále větší pozornosti těší kombinace biologických léčiv s acitretinem či methotrexátem. Také optimální farmakogenomické vytipování pacienta pro léčbu methotrexátem (detekce mutací, resp. polymorfismů pro metabolizaci i vznik nežádoucích účinků) se posouvá do reality. U acitretinu nejsou takováto vyšetření, resp. poznatky, zatím pro použití v praxi k dispozici. Z nových léčiv se objevují nová biologika: *ustekinumab* a *ABT874* (monoklonální protilátka proti IL-12/IL-23), *tocilizumab* (monoklonální protilátka proti IL-6), z kalcineurinových inhibitorů pak *ISA 247*.

Taktéž je třeba v celkové léčbě myslet na léčbu komorbidit – hypertenze, obezity, diabetu a dalších složek metabolického syndromu. Smyslem je nejen zabránění komplikacím těchto chorob, ale i zánětlivé stimulace, kterou tyto choroby pro psoriázu představují. Neměli bychom opomíjet ani psychoterapii, resp. ve vhodných případech možné ovlivnění psoriázy přes osu neuroimunologickou. Z psychoterapie si zaslouží většího uplatnění kognitivně behaviorální techniky a z psychofarmak jsou potenciálními antidepressiva typu SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors).

Ve výhledech se jako potenciální pro léčbu psoriázy jeví z transplantační medicíny analoga sfinosin-1-fosfatázy, z hematologické pak inhibitory fosforylace purinů a tzv. malé molekuly (selektivní protizánětlivé peptidy). K těm patří též „ $\alpha$ -MSH a TNF- $\alpha$  derived peptides“, které se zkoušejí již celkově i lokálně u kontaktní alergické dermatitidy a ulcerózní kolitidy. Výzkum derivátů kyseliny fumarové (používají se v léčbě psoriázy v Německu, Rakousku, ojedinele i v dalších zemích EU) přinesl i zajímavý objev dalšího mechanismu účinku těchto látek, totiž silnou vazbu na receptor pro kyselinu nikotinovou. A tak kyselina nikotinová (nikotinamid, niacin), resp. selektivnější agonisté pro její receptor, jsou další, velmi potenciální skupinou léčiv pro psoriázu.

## ICHTYÓZY

### Bučková H.

*Kožní oddělení 1. DIK FN Brno a LF MU, Brno*

Ichtyózy tvoří skupinu vrozených, dědičných onemocnění kůže, které se projevují šupinatěním a suchostí kůže. Ichtyózy patří do skupiny vrozených poruch rohování, kam řadíme i syndromy s ichtyózou spojené, morbus Darier, porokeratózy, morbus Hailey-Hailey, difúzní a ložiskové palmoplantární keratodermie.

Podle klinických projevů a typu dědičnosti rozlišujeme pět primárních forem ichtyóz:

1. Ichthyosis vulgaris (AD).
2. Recessivní na chromosom X vázaná ichtyóza (RXLI), která se projevuje jen u mužského pohlaví.
3. Epidermolytická hyperkeratóza (EH), bulózní kongenitální ichthyoziformní erythrodermie (AD). Onemocnění má dvě hlavní varianty: lehčí ichthyosis bullosa Siemens a závažnější bulózní kongenitální ichthyoziformní erythrodermie (BCIE).
4. Lamelární ichtyóza (LI) (AR).
5. Nonbulózní kongenitální ichthyoziformní erythrodermie (NB-CIE) (AR).

Dosud bylo popsáno více než 20 typů ichtyóz, včetně syndromů spojených s ichtyózou. Jejich diagnostika je často obtížná. Přesné zařazení typu ichtyózy vyžaduje kromě podrobné anamnézy, sledování vývoje kožních projevů, biochemické, histologické, molekulárně biologické vyšetření. To je dostupné jen ve specializovaných centrech, jako je např. v Münstru ([www.netzwerk-ichtyose.de](http://www.netzwerk-ichtyose.de)). Rozvoj

molekulární genetiky umožnil hlubší pochopení interakcí mezi epidermálními proteiny rohování a úlohou lipidů v tomto procesu.

Různé projevy šupinatění kůže u ichtyóz je výsledkem zvýšené kinetiky buněk (hlavní mechanismus u NB-CIE a EH) nebo jejich retence, poruchy odlučování rohovatějících vrstev (hlavní mechanismus u ichthyosis vulgaris, RXLI a LI). U všech forem ichtyóz je v různém rozsahu porušena kožní bariéra, důsledkem jsou vyšší transepidermální ztráty vody a snížená kapacita udržet dostatečné množství vody v epidermis.

Vzhledem k bohaté paletě fenotypů ichtyóz je přesné zařazení často obtížné. Z klinického pohledu zkušený dermatolog se zaměřuje na podrobnou rodinnou anamnézu, sleduje první projevy onemocnění a jejich vývoj, změny kožních projevů v letních a zimních měsících. Určit přesný typ ichtyózy vyžaduje zkušeného dermatologa, dostupné laboratorní zázemí, mezioborovou a mezinárodní spolupráci.

## PSORIÁZA V DĚTSKÉM VĚKU

### Čapková Š.

*Dětské kožní oddělení, Dětská poliklinika, FN v Motole, Praha*

Psoriáza se nejčastěji objevuje až po pubertě. Nicméně u 25-45 % pacientů jsou první příznaky před 16. rokem, u 10 % pacientů před 10. rokem a u 2 % postižených již před 2. rokem. Vrozená psoriáza je mimořádně vzácná.

Psoriáza u dětí se může podobat projevům u dospělých. Chronickou ložiskovou psoriázu má 65 % dětských pacientů, kapkovitou formu má 25 % postižených dětí. Klinický obraz dětské psoriázy má však některé zvláštnosti. Primární eflorescence jsou plošší, méně šupinaté, zánětlivější a více svědí než u dospělých. Nejčastěji postiženou lokalitou u dětí je vlasová oblast, která je následována ložisky nad extenzory končetin, na trupu a na nehtech. Na rozdíl od psoriázy u dospělých mají děti často postižený obličej, zvláště víčka a uši. Častější je i postižení flexurální oblasti končetin. U dětí do dvou let je nejčastější formou plenková psoriáza. Nejzávažnější prognóza vývoje psoriázy je tam, kde onemocnění propuklo již v útlém věku a zároveň má stejnou nemoc někdo blízký v rodině.

Než začneme s léčbou, pátráme u každého dítěte po individuálních provokačních vlivech. Nejčastěji to bývají záněty horních dýchacích cest, chřipka, záněty středního ucha, záněty močových cest, studijní vypětí ve škole, spálení sluníčkem a zánětlivé kožní choroby (především akné).

Léčba dětské psoriázy vyžaduje veliké zkušenosti. U dětí je totiž relativně vysoký průnik léků kůží a jejich vstřebávání je proto snazší, s větším rizikem nežádoucích účinků než u dospělého. Léčba zevní proto musí zaručit především bezpečnost dlouhodobého používání všech léků. Větší důraz se klade u dětí i na podpůrné, zvláčňující prostředky. Světlolečba není příliš vhodná v před-

školním věku a i později ji musí řídit odborník na fototerapii. Spíše využíváme přirozenou fototerapii při pobytu dítěte v přímořských oblastech. Celková léčba dětské psoriázy je rezervována pro nejtěžší formy a pokud je nutno se k ní uchýlit, měl by ji řídit zkušený dětský dermatolog. Na mezinárodních kongresech se nyní především široce diskutuje o možnostech a bezpečnosti biologické léčby u dětí. Byly již publikovány první větší klinické studie, kdy byl použit etanercept v léčbě juvenilní psoriázy. Závažnější formy onemocnění mohou působit psychické problémy dítěti i rodičům. K jejich zvládnutí, kromě blízkých členů rodiny a jejich přátel, mohou pomoci klinický psycholog i patientské svépomocné organizace.

## FOTOTERAPIE PSORIÁZY

**Ettler K.**

*Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK v Hradci Králové*

Fototerapie a fotochemoterapie zaujímá v léčbě psoriázy velmi významné místo.

Při nich se většinou používají již moderní UV zářiče, které lze rozdělit podle osazení na 2 typy – fluorescenční (nízkotlaké) nebo vysokotlaké výbojky. Fluorescenční výbojky se používají pro fototerapii v oblasti širokospektrého UVB, širokospektrého UVA, UVA 1 (pro nízkodávkové režimy) a úzkospektrého UVB záření. Vysokotlaké výbojky se za pomoci odpovídajících UV filtrů používají jak pro UVB, tak pro UVA fototerapii.

Základním krokem je správnost indikace. Závisí mimo jiné na typu psoriázy – hlavní indikací je ložisková rozsáhlejší lupénka. Použití u akutní exantematické psoriázy je provázeno vyšším rizikem iritace i tím, že fototerapie zafunguje jako spouštěcí moment dalšího výsevu (tzv. koebnerizace), někdy s hrozbou až psoriatické erythrodermie. Nejúčinnější ložiska bývají na bérkách - zde je možné využít “booster” efektu dalšího dozařování. Fototerapie ovlasené oblasti zasluhuje zvláštní péči - vyčesávání do “pěšinek” a trpělivé postupné ozařování lokálním zářičem. Hřebenové trny nástavce tohoto ozařovacího hřebenu však neslouží k česání, ale pouze jako indikátor správné vzdálenosti zářiče od kůže. Ohybová místa, jako axily, třísla a jiná postižená inverzní psoriázou, lze ozařovat malým lokálním zářičem se zvýšenou opatrností, protože intertriga nemají přirozenou fotoprotekci z letního slunění. Palmoplantární oblast vyžaduje razantnější keratolytickou léčbu, protože silnější epidermis působí fotoprotektivně.

Také volba fototerapeutické metody je velmi důležitá: doporučuje se začít UVB 311 nm pro dokumentovanou vysokou účinnost a bezpečnost. Z hlediska účinnosti má UVB 311 nm u středně těžké až těžké psoriázy srovnatelné výsledky jako PUVA. U těžké psoriázy však bývají remise krátké, do 4 měsíců mělo exacerbaci lupénky 40 % léčených. Proto je u těžkých případů celková PUVA lékem první volby. Jako druhá metoda volby se pak jeví koupe-

lová PUVA. Fotosenzibilizace je zde až 100krát vyšší než u p.o. podání psoralenu, a navíc je krátkodobá, do 2 hodin odeznívá. Odpadají také možné nežádoucí účinky p.o. podání jako je okulo- a hepatotoxicita či gastrointestinální nesnášenlivost. Problémem je ale pracnost, časová, technická i finanční náročnost. Celková p.o. PUVA je metodou volby pro těžké případy. Ve většině studií měla mírně vyšší účinnost než UVB 311 nm, také delší remisi – psoriáza relabovala u 42 % ošetřených až po 1 roce. Ale má vyšší incidenci nežádoucích vedlejších účinků. Dlouhodobá udržovací fototerapie, a to pro všechna spektra, se v současnosti z bezpečnostních důvodů nedoporučuje.

Kombinace fototerapie s lokální léčbou je vždy vhodná a smysluplná. Steroidy mohou předcházet fototerapii, UVB s dehtem a cignolinem je známa jako Goeckermanova a Ingramova metoda. Pokud volíme některý derivát vitamínu D<sub>3</sub> (kalcipotriol, calcitriol, takalcitol), tak místně až po ozáření, působí totiž mírně fotoprotektivně a světlo jej může inaktivovat. Z celkových léků se pro refrakterní psoriázu doporučuje RePUVA, retinoidy tak mohou snížit kumulativní UVA dávku až o 50 % a nebezpečí fotokarcinogeneze asi o 25%.

*Nežádoucí účinky foto(chemo)terapie lze rozdělit do dvou skupin:*

**1. akutní:** většinou vznikají při předávkování UV záření, projeví se jako erytém různé intenzity až otok a puchýře. Klinicky se jedná o obraz dermatitis solaris. Pozor na doprovodnou fotosenzibilizující medikaci s možností vzniku fototoxické, ale i fotoalergické reakce, mnohdy i s urtikami. Zřídka se objevuje svědění až bolest kůže (PUVA), provokace základního onemocnění (Koebnerův fenomén), případně provokace projevů dosud skryté fotodermatózy. U celkové PUVA ještě event. hepatotoxicita, gastrointestinální obtíže, apod.

**2. chronické:** patří sem zejména aktinické stárnutí kůže, fotoimunosuprese a fotokarcinogeneze. Aktinické vlivy podporují elastoidní degeneraci kůže (zežloutnutí, zbytnění, komedony), tvorbu keratóz, poruchy pigmentace (tzv. PUVA freckles), suchost pokožky. Existuje riziko zvýšeného výskytu bazaliomu (nyní dokumentovaný i po UVB 311 nm), spinaliomu (mužský genitál po PUVA), sporadicky i melanomu. U celkové PUVA léčby také katarakta.

S cílem omezit nežádoucí účinky se také zkoušejí maloplošné zdroje s vysokou intenzitou pro léčbu jednotlivých ložisek. Sem můžeme zařadit XeCl excimerový laser (akronym z excited dimer) o vlnové délce 308 nm nebo diodový monochromatický zářič, např. Excilite. Shrnují se pod název monochromatické excimerové světlo (MEL).

Viditelné světlo, které nemá dokumentovaný fotokarcinogenní efekt, využívá nově konstruovaný přístroj DermoDyne (400–500 nm), zatím pro léčbu palmoplantárních dermatóz. Další možnou cestou je fotodynamická léčba (PDT) s aminolevulovou kyselinou (ALA). Zatím však publikované výsledky nesplňují očekávání do ní vkládaná.

Nezbytné je během léčby dodržovat bezpečnostní opat-

ření, pečlivě vést dokumentaci (kde by celoživotně zaznamenaná kumulativní dávka neměla přesáhnout 1000 J/cm<sup>2</sup>).

Foto(chemo)terapie je léčebná činnost, která může mít i forenzní důsledky. Důležité je vstupní a závěrečné vyšetření kůže a očí. Při sestavování plánu fototerapie nutno počítat i s případným supresivním vlivem předchozí léčby při tzv. rotačním způsobu terapie (střídání léčebných metod s cílem omezit jednostranné působení nežádoucích účinků každé z nich).

## TERAPIE PSORIÁZY BIOLOGIKY – KOMPLIKOVANÉ PŘÍPADY

**Fialová J.**

*Dermatovenerologická klinika UK 2. LF  
a FN Na Bulovce, Praha*

V posledních letech obohatila terapii psoriázy biologie. Velmi významně posílila skupinu celkových antipsoriatických léků. Navzdory velmi vysoké ceně se po několika letech používání ukazuje výborná účinnost a rovněž bezpečnost, jejíž hodnocení však vyžaduje delší dobu používání léku u velkého počtu pacientů.

Přednáška přináší osobní zkušenosti autorky s léčbou biologie, kdy ukazuje několik případů vedlejších nežádoucích účinků terapie či selhání účinnosti terapie, které vedly ke změně standardního postupu.

Autorka poukazuje na mnoho úskalí terapie. Na počátku je to přechod z předchozí celkové léčby, následuje volba biologika, léčebný postup u vedlejších účinků, řešení neúčinnosti léčby, či náhlého zhoršení stavu psoriázy.

Kazuisitky komplikovaných případů přináší vždy významné poučení pro další práci.

## NAŠE ZKUŠENOSTI S LÉČBOU ZÁVAŽNÉ PSORIÁZY ETANERCEPTEM

**Horáždovský J.**

*Kožní oddělení Nemocnice České Budějovice a.s.*

Úvod: Biologika v léčbě psoriázy. Anti TNF preparáty. Etanercept. Prezentace výborné tolerance, efektu a bezpečnosti. Uvádíme 2 případy léčených pacientek.

**1. pacientka** – ročník 1956, chronická ložisková psoriáza. V r. 1999 po MTX 7,5 mg týdně – dřevňový útlum a systémová kandidóza. Léčba Neotigason 35 mg denně – slábnoucí efekt, hyperlipidémie a hepatopatie. Efekt fototerapie max. 2 měsíce. CsA zcela bez efektu po půlročním podávání. Splňuje kritéria, léčba efalizumabem zahájena 27.6.2006. Po 1 měsíci terapie výrazné zlepšení kožního nálezu. Za 2 měsíce terapie výrazné zlepšení indexů BSA i PASI, ale celkem 2krát v den aplikace efalizumabu febrilní stav, hypertenze, schvácenost, zvracení, průjem, generalizace psoriázy. S odstupem po 2. atace převedena 31.10.2006 na etanercept v dávce 2x50 mg týdně. PASI 75 dosaženo 12. týden terapie, proto dávka

etanerceptu snížena na 2x25 mg týdně. Prezentováno zhoršení kožního nálezu po 1,5 roce po neléčené angině (polyalergie na ATB), pro které návrat k dávce 2x50 mg týdně, při kterém je nález pacientky stabilizovaný, pacientka téměř zhojena. Pravidelné hematologické, biochemické kontroly á 3 měsíce, RTG plic a Quantiferron á 6 měsíců.

**2. pacientka** – ročník 1959, chronická ložisková psoriáza, pustulózní psoriáza dlaní a plosek. Léčena hypertenze, proto CsA nepodáván. Retinoidy aplikovány intermitentně s fototerapií s dobrým efektem. Poslední půl rok podáván Neotigason 50 mg denně, ovšem hyperlipidémie a hepatopatie, dávka 35 mg denně stav neudrží. Doplněna intermitentně Diprophos, progresse iatrogenních projevů obou léků, přesušení sliznic, padání vlasů, paronychia, depresivní stavy. 27.9.2006 zahájena terapie etanerceptem v dávce 50 mg týdně. Za 2 měsíce terapie prezentovány kožní projevy charakteru Koebnerova fenoménu v místě vpichu na stehně a dále charakteru fixního exantému na bolteci a na koleni. Za 6 měsíců reaktivní synovialitida MTF II. kloubu pravé nohy. Konzultován revmatologický ústav Praha, dávka léku snížena na 2x25 mg týdně, po níž došlo k vymizení všech těchto projevů. Tato léčba byla opakovaně přerušována pro léčbu respiračních infekcí u kuřačky, bez zhoršení kožního nálezu. Léčba ukončena 30.5.2008, po prodělaném peritonitidálním abscesu (komplikovaná extrakce zubu) pacientka dále lék užívat nechce. Laboratorní kontroly bez patologických odchylek. Do současnosti se kožní nález nezhoršil. Podle našich zkušeností považujeme etanercept za lék s výborným terapeutickým a bezpečnostním profilem, přerušení a znovu-zahájení terapie má stejný efekt. Nezbytností je spolupráce pacienta a pravidelné kontroly.

## NĚKTERÉ NOVĚJŠÍ ASPEKTY PATOGENEZE ATOPICKÉ DERMATITIDY

**Nečas M.**

*I. dermatovenerologická klinika FN U sv. Anny v Brně  
a LF MU, Brno*

Atopická dermatitida je silně svědivé chronické či chronicky recidivující neinfekční zánětlivé kožní onemocnění charakteristické variabilitou morfologie i průběhu. Začíná většinou v kojeneckém nebo dětském věku a je často spojené s pozitivní osobní či rodinnou anamnézou ve smyslu alergické rýmy, konjunktivitidy a bronchiálního astmatu.

Je dědičně podmíněné a v 80 % případů provázené zvýšenými hodnotami IgE v séru.

Prevalence atopické dermatitidy stále narůstá – nyní se v Evropě prevalence podle věku odhaduje na 10–30 % u dětí a 2–10 % u dospělých. Situace je alarmující i proto, že atopická dermatitida je rizikovým faktorem pro vznik astmatu. Atopická dermatitida je onemocnění multifaktoriální. Je výsledkem složité interakce mezi geny a podněty negenetickými – především vlivy prostředí. Dále se v etiopatogenezi uplatňuje imunologická dysbalance a neurohumorální změny, důležitým faktorem je i stres.

**Genetika atopické dermatitidy:** V poslední době se diskutuje zejména asociace atopické dermatitidy s mutací genu pro filaggrin. Tento gen je lokalizován na dlouhém raménku prvního chromozomu (1q21) a reguluje agregaci intermediárních filament, což vede ke kolapsu cytoskeletu. Hydrolyzou filaggrinu vzniká také větší část NMF (natural moisturizing factor – např. pyrrolidonkarboxylová kyselina). Afunkční mutace FLG R501X a 2282del4 jsou prokazatelně asociovány s atopickou dermatitidou, ale také s ichtyosis vulgaris, nejsou ale asociovány např. s psoriázou. Také úloha proteázy v patogenezi atopické dermatitidy souvisí s genetickou výbavou – např. defekt SPINK 5 genu (5 q32), který kóduje serinovou proteázu Kazalova typu 5 (defektní gen i u Nethertonova sy) nebo mutace genů pro serinové proteázy podobné chymotrypsinu a trypsinu (SCCE, SCTE) vedou ke zvýšené propustnosti kožní bariéry a jsou asociovány s atopickou dermatitidou.

**Kožní bariéra:** Porucha kožní bariéry souvisí jednak s poruchou keratinizace (filaggrin, proteázy – viz výše), ale také se sníženým množstvím ceramidů. Je to do určité míry dáno zvýšenou aktivitou sfingomyelin deacylázy. Kromě toho byly popsány morfologické abnormality Odlandových lamerálních tělísek a porucha jejich exocytózy (vyučování jejich obsahu – tedy lipidů do extracelulární matrix). S tím souvisí snížená schopnost kůže atopiků vázat vodu s jejím nadměrným únikem a typickou suchostí atopické kůže.

**Imunologická dysbalance:** Člověk se rodí s relativní převahou Th2 odpovědi lymfocytů (tranzitorní postnatální polarizace), která brání alorejce plodu a představuje i významný trofický faktor pro plod. Tato dysbalance může přetrvávat i v pozdějším průběhu života, pokud se postnatálně infekcemi nevydráždí Th1 odpověď (hygienická teorie) a také pokud dojde k senzibilizaci na alergeny zevního prostředí.

V časném dětství hrají roli především potravinové alergeny, které pronikají přes nevyzrálou střevní sliznici. Později se uplatňují zejména aeroalergeny pronikající přes defektní epidermální bariéru a také infekční agens – především zlatý stafylokok, který kolonizuje ve zvýšené míře kožní povrch pacientů s atopickým ekzémem a může působit i jako superantigen. Za zvýšenou kolonizaci atopické kůže zlatým stafylokokem (SA) je zodpovědná jednak porušená kožní bariéra s obnaženým lamininem a fibrinektinem, na něž se vážou adheziny SA, a jednak změněné obranné mechanismy – např. v poslední době hojně diskutovaná mutace toll-like receptoru 2 (SNP TLR-2 R753Q). Toll-like receptory představují rodinu evolučně zakonzervovaných receptorů (patří mezi PRR – pattern recognition receptors), které jsou důležitou součástí vrozené imunity proti různým patogenům a jsou schopny rozpoznat evolučně staré struktury těchto patogenů (PAMPs).

Superantigenní působení SA spočívá v tom, že toxiny typu SEA- SEE a TSST-1 jsou schopny bez předchozího zpracování Langerhansovými buňkami přemstit V  $\beta$ -řetězec TC receptoru na T-lymfocytech (není nutná shoda

všech 5 podjednotek s TCR) a mohutně stimulovat (asi 1000krát více než konvenční antigeny) T-lymfocyty.

Při prezentaci konvenčních antigenů T-lymfocytům (u atopického ekzému jsou to především aeroalergeny) hrají však nezastupitelnou úlohu Langerhansovy buňky.

Pokud dojde k senzibilizaci a polarizaci naivních T-lymfocytů na Th2 lymfocyty, ty následně přes IL-4 aktivují B-lymfocyty k produkci alergen specifických IgE. Dochází také k expresi vysokoafinitních receptorů (Fc $\epsilon$ R I) na Langerhansových buňkách. Zajímavá je skutečnost, že na rozdíl od mastocytů a bazofilů, kde se (Fc $\epsilon$ R I) vyskytuje jako tetramer ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma_2$  řetězce), na dendritických buňkách existuje jako trimer (chybí  $\beta$ -řetězec). Aktivované T-lymfocyty také exprimují CLA antigen umožňující jejich migraci z cirkulace do kůže, kde fungují jako tzv. paměťové lymfocyty (CD4+ CD45RO+). Při opakovaném kontaktu s alergenem potom jsou tyto alergeny vychytávány specifickým IgE, které je již navázáno na povrchu Langerhansových buněk díky Fc $\epsilon$ R I a nesrovnatelně účinněji prezentovány T-lymfocytům. Prezentace alergenu v kontextu IgE – Fc $\epsilon$ R I umožňuje totiž 100–1000krát vyšší proliferaci T-lymfocytů při prezentaci alergenu (facilitovaná antigenní prezentace). V prezentaci antigenů T-lymfocytům se uplatňují i zánětlivé dendritické epidermální buňky (IDEC), což jsou pravděpodobně dermální dendritické buňky (DDC) transformované a atrahované do epidermis zánětem. Mohutně aktivované Th2 lymfocyty poté přitahují do místa zánětu díky IL-5 eozinofily, které zde degranulují a vyvolávají zánětlivou reakci, zároveň ale také produkci IL-12 vyvolají přesmyk Th 2 na Th1 odpověď (dvoufázový model atopické dermatitidy).

Klinicky je tedy Th2 reakce zodpovědná především za akutní exacerbace atopické dermatitidy, kdežto Th1 reakce potom za přechod onemocnění do chronicity (lichenifikace). Co udržuje chronicitu atopické dermatitidy, není zcela jasné. U části pacientů by to mohla být autoreaktivita vůči vlastním proteinům keratinocytů. Bylo prokázáno, že někteří pacienti tvoří specifické IgE proti lidským proteinům – např. cytoplazmatické bílkovině keratinocytů Hom S I-V a DSF70 (koaktivátor transkripce p70).

**Závěr:** Zásadní v etiopatogenezi atopické dermatitidy je porucha kožní bariéry, která je geneticky zakódována (geny pro filaggrin, proteázy, geny ovlivňující metabolismus lipidů v kůži).

Pokud dominuje porucha kožní bariéry s hyperreaktivitou na zevní iritační faktory bez senzibilizace na alergeny zevního prostředí, můžeme hovořit o tzv. intrinzické formě atopické dermatitidy. Ta může představovat u části pacientů pouze přechodný stav a po senzibilizaci na alergeny zvýšeně penetrující takto poškozenou kožní bariérou přechází do extrinzické formy atopické dermatitidy (čistý typ), případně i s rozvojem dalších atopických chorob typu alergické rinokonjunktivitidy či astmatu (smíšený typ). Kolonizace atopické kůže zlatým stafylokokem může udržovat chronicitu onemocnění víceméně nezávisle na formě atopické dermatitidy stejně jako případný rozvoj autoreaktivity na vlastní keratinocytární proteiny.

## KOMBINOVANÁ TERAPIE U TĚŽKÉHO PSORIATIKA

**Nevoralová Z.**

*Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě*

Na kožním oddělení nemocnice v Jihlavě je trvale sledováno niekoľik set pacientů s lupénkou, z nichž téměř 20 % tvoří pacienti se závažnými formami této choroby (postižení více než 10 % povrchu těla, postižení dlaní a plosek vedoucí k invaliditě, pacienti s kloubními i kožními obtížemi apod.). Skupina pacientů s těžkými projevy je léčena fototerapií, celkovými léky nebo kombinací celkové léčby s fototerapií. Z perorálních léků máme největší zkušenosti s léčbou acitretinem a cyklosporinem A. Celková léčba je samozřejmě doplňována vhodným lokálním ošetřováním kůže.

V přednášce je demonstrován 54letý pacient, který trpí od 11 let kožní formou lupénky, od 49 let má navíc i kloubní obtíže. Kožní projevy lupénky se výrazně zhoršily po 20. roce – opakovaně až k obrazu generalizované lupénky nebo erythrodermie. Do svých 40 let byl pacient 9krát hospitalizován na kožním oddělení, byl léčen lokálními preparáty, intermitentně fototerapií a vitamíny. Od roku 1995 užívá trvale perorální léčbu: postupně cyklosporin A, acitretin, později opět cyklosporin A. Pro snížení potenciálních nežádoucích účinků obou léků při jejich dlouhodobém užívání byla před 1,5 rokem zvolena kombinovaná léčba cyklosporinem A a acitretinem. Efekt léčby je velmi dobrý, pacient nemá žádné nežádoucí účinky, kožní i kloubní nález je uspokojivý. Pacient je s výsledky terapie velmi spokojený a je plně zapojen do všech životních aktivit.

## SÚČASNÝ STAV LIEČBY BIOLOGIKAMI V DERMATOLÓGII

**Péč J., Péčová K., jr., Martinásková K.**

*Dermatovenerologická klinika JLF UK a MFN Martin, Slovensko*

Vďaka súčasnému výskumu dochádza ku obrovskému rozmachu poznania imunopatologických procesov v koži s rýchlym využitím týchto poznatkov v klinickej praxi. Pomocou genetického inžinierstva sa pripravuje široká škála vysokomolekulárnych bielkovín, alebo polypeptidov – monoklonálnych protilátok, špeciálne zasahujúcich do patofyziologických pochodov v organizme, cielene ovplyvňujúcich etiopatogenézu dermatologických chorôb. Z týchto prípravkov patriacich do skupiny biologík je u nás na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy v súčasnosti registrovaný ako modifikátor T bunkovej odpovede – blokátor kostimulácie: efalizumab a v USA **alefacept** (úplne humánný fúzny proteín LFA3-IgG). Ako blokátory účinkov TNF- $\alpha$  sú u nás v liečbe psoriázy registrované: etanercept, infliximab a adalimumab.

**Efalizumab** je humanizovaná monoklonálna protilátka

IgG1, anti-CD11a, podjednotky LFA-1. Redukuje expresiu CD11a cirkulujúcich T-lymfocytov, ako aj voľné CD11a väzbové miesta. Väzbou na CD11a, efalizumab inhibuje interakciu medzi LFA-1 na cirkulujúcich T-lymfocytoch a ich ligandom ICAM-1 (adhézná molekula endotelovej bunky a aj antigén prezentujúcej bunky). Inhibícia tejto interakcie sa pokladá za destabilizáciu imunologickej synapsy a má za následok inhibíciu aktivácie T-lymfocytov v lymfatických uzlinách, inhibíciu migrácie T-lymfocytov z cievy na miesta zápalu v dermis a epidermis a inhibíciu reaktivácie T-lymfocytov v dermis a epidermis. Mechanizmus účinku efalizumabu sa okrem liečby psoriázy zatiaľ iba experimentálne, avšak úspešne využíva aj v liečbe ďalších dermatóz akosú atopická dermatitída, granuloma annulare, lichen ruber, dermatomyositis, alopecia areata.

Ako antagonisti TNF- $\alpha$  sa v klinickej praxi v liečbe stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy používajú etanercept, infliximab a adalimumab.

**Etanercept** je úplne humánný fúzny proteín, ktorý viaže voľný TNF- $\alpha$  aj TNF- $\beta$  a takto predchádza ich väzbe na bunkové receptory. Jeho účinkami sa v psoriatických ložiskách výrazne znižuje tvorba proinflamačných cytokínov IL-1 a IL-8, ako aj chemokínov CCL20 a CXCL10. V dôsledku týchto účinkov sa v psoriatických ložiskách znižuje počet dendritických buniek, T-lymfocytov a neutrofilných leukocytov, čo má za následok aj oslabenie produkcie INF- $\gamma$  aktivovanými lymfocytmi.

**Infliximab** je chimerická monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na voľné solubilné molekuly TNF- $\alpha$  a blokuje aj ich transmembránové prekurzory. Týmto mechanizmom navodzuje cytolýzu buniek, ktoré produkujú TNF- $\alpha$ . Okrem toho infliximab neutralizuje účinky receptormi vyviazaného TNF- $\alpha$  a bráni kondenzácii neaktívnych monomérov TNF- $\alpha$ . Pozoruje sa, že u pacientov liečených infliximabom dochádza ku apoptóze aktivovaných T-lymfocytov.

**Adalimumab** je plne humánná monoklonálna protilátka IgG1 mAb, ktorá sa s vysokou afinitou viaže na TNF- $\alpha$  a neutralizuje jeho biologické aktivity. Dôsledkom čoho dochádza ku prevencii odvodu leukocytov z cirkulácie do psoriatických ložísk a blokuje sa expresia produkcie adhézných molekúl endotelialnými bunkami, inhibícia produkcie cytokínov, ako aj blokáda aktivácie lymfocytov.

Okrem psoriázy sú zaznamenané úspechy liečby biologikami anti TNF- $\alpha$  u ochorení skupiny granulomatóznych dermatóz (sarcoidosis, granuloma annulare, necrobiosis lipidica diabetorum, hidradenitis suppurativa, acne fulminans), neutrofilných dermatóz (pyoderma gangrenosum, Sweetov syndróm, vasculitis, subkorneálna pustulózná dermatóza), autoimunitných ochorení (bulózný a mukokutánný pemphigoid, lupus erythematosus, scleroderma, dermatomyositis, m. Behcet, GVHD akútne aj chronické) a ostatné zápalové dermatózy ako pitiriasis rubra pilaris, SAPHO syndróm, multicentrická retikulohistocytóza, toxická epidermová nekrolýza, m. Hayley – Hayley a ďalšie.

**Rituximab** je CD20 pozitivní (CD+) bunkový antagonist. Je to chimérická rekombinantná murínno-humánná monoklonální protilátka ku CD20, způsobující depleci B-buněk in vivo (6). CD20 je B-bunkový specifický antigen exprimovaný na povrchu B-lymfocytů v procese jejich diferenciace od pre B-bunkových linií až po zralé štádium B-buněk, nie však na plazmatických a kmeňových bunkách. Mechanizmom účinku rituximabu je celulórná cytotoxicita závislá od protilátky a komplemantom navodená cytolýza bunky, čo priamo spúšťa apoptózu buniek. Rituximab sa predovšetkým využíva v liečbe CD20+ B-bunkového lymfómu. V dermatológii sú zaznamenané úspechy liečby systémového lupus erythematosus, pemphigus vulgaris, paraneoplastického pemfigu, epidermolysis bullosa acquisita, primárnych kožných B lymfómov, dermatomyozitídy, ako aj chronického GVHD.

**Ustekinumab** je humánná monoklonálna protilátka s vysokou afinitou a väzobnou špecificitou na p40 proteín, podjednotku humánnych interleukínov 12 a 23. V dôsledku čoho dochádza ku preventívnej interakcii s ich povrchovým bunecným receptorom IL12R $\beta$ 1. Interleukíny 12 a 23 zohrávajú dôležitú úlohu v etiopatogéneze psoriázy. V genetickom polymorfizme psoriázy je zakódovaná aj podjednotka p40 týchto cytokínov (interleukín 12B), a jeden z receptorových podjednotiek interleukín 23. Uvedená monoklonálna protilátka pôvodne vyvinutá na liečbu m. Crohn, sa osvedčila aj v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy a v súčasnosti sa čaká na jej registráciu v EU.

**ABT-874** je rekombinantná monoklonálna protilátka s celou dĺžkou imunoglobulínu, s vysokou afinitou pre IL-12 a IL-23. Okrem psoriázy sa sleduje jej účinok aj na autoimunitné ochorenia (m. Crohn). V súčasnosti je v štádiu klinického výskumu.

**Omalizumab** je humanizovaná rekombinantná monoklonálna protilátka s vysokou afinitou blokujúca Fc receptor imunoglobulínu E (IgE). Omalizumab znižuje sérové hladiny IgE a blokuje väzbu, resp. dotyk IgE na mastocyty a ďalšie bunky imunitného systému. Používa sa v liečbe bronchiálnej astmy, alergickej rinitídy, ako aj profesionálnej alergie na latex. Okrem toho sa s úspechom využil v liečbe atopickej dermatitídy, chronickej urtikárie, ako aj mastocytózy.

## PSORIATICKÁ ARTRITIDA

**Procházková L., Souček M.**

*II. interní klinika, FN U sv. Anny v Brně a LF MU, Brno*

Psoriatická artritida (PsA) je chronické zánětlivé kloubní onemocnění charakterizované přítomností artritidy a psoriázy. Ve většině případů předchází kožní postižení výskytu artritid (75 %), mohou probíhat ale i současně a u malé části pacientů předchází kloubní postižení kožním příznakům (10 %). Údaje o prevalenci onemocnění jsou značně rozdílné, nejčastěji jsou udávány hodnoty mezi 5–8 % pacientů s psoriázou. Asi u 20 % těchto paci-

entů se vyvine těžká, destruktivní, deformující forma onemocnění. Poměr postižení žen k mužům je bez rozdílu, rozdíly jsou v klinických podskupinách. „RA like“ formou onemocní častěji ženy a formou s axiálními postižením trpí spíše muži.

Kloubní postižení se vyskytuje ve formě mono-, oligo- i polyartritidy. Charakteristické jsou entezitidy, tenosynovitidy a daktylitidy. Axiální postižení se vyskytuje buď samostatně nebo v kombinaci s postižením periferním. Nejčastěji jsou postiženy klouby sakroiliakální, a to na rozdíl od ankylozující spondylitidy jednostranně a asymetricky. Spondylitida se projevuje přítomností parasyn-desmofytů, syndesmofytů a paravertebálních kalcifikací.

Cílem léčby psoriatické artritidy je snížit nebo zcela zastavit aktivitu artritidy i entezitidy, zastavit nebo omezit rentgenovou progresi a současně omezit kožní i nehtové projevy nemoci. V terapii PsA jsou v současnosti užívány nesteroidní antirevmatika, chorobu modifikující léky (DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs), kortikoidy a v poslední době tzv. biologická léčba. Nesteroidní antiflogistika jsou užívána v období aktivity onemocnění v plné dávce až do dosažení remise. Při neúspěchu léčby nesteroidními antiflogistiky je nezbytné zahájit léčbu některým z preparátů ze skupiny DMARDs, z nichž efekt byl prokázán u terapie sulfasalazinem, methotrexatem, leflunomidem a cyklosporinem v monoterapii či kombináčnách režimech. U glukokortikoidů není doporučováno jejich systémové podání, intraartikulární podání naopak může být velkým přínosem pro pacienta s mono- nebo oligoartritidou. U ostatních farmak pocházejí doklady o účinnosti jen z ojedinelých, zpravidla nekontrolovaných studií a jejich účinek není jednoznačný nebo je spojen s nežádoucími vedlejšími účinky na kožní syndrom.

Konvenční terapie ovlivní některé symptomy, minimální je však ovlivnění progresy kloubního postižení. Remise při tzv. konvenční terapii je dosažena jen asi u 18 % pacientů s psoritickou artritií, pouze asi u 8 % je dosaženo skutečné remise, ve více než polovině případů dojde k následnému vzplanutí. Novější možnost pro terapii PsA refrakterní na standardní léčbu představuje biologická léčba, ovlivňující kožní i kloubní projevy nemoci. Opodstatnění pro tuto terapii vychází ze současných znalostí patogeneze PsA a potvrzení z klinických studií s antiTNF léčbou psoriatické artritidy. Zvýšená hladina TNF- $\alpha$  je u PsA prezentována v synovii, séru i psoriatických placích, a také v místě entezitid, tedy zánětlivě změněných šlachových úponů a kloubního pouzdra do kosti. Entezitida je v současnosti považována za primární zánětlivou afekci jak u periferních artritid, tak i u spondylitid a spondylartritid a postižení sakroiliakálních skloubení. AntiTNF terapie je tedy schopna ovlivnit jak periferní kloubní syndrom, tak axiální postižení.

Léčba pacientů s psoritickou artritií je společným úkolem revmatologa a dermatologa a většina nových terapeutických přístupů zohledňuje současné léčebné ovlivnění kloubního i kožního syndromu.



## TĚŽKÝ PŘÍPAD PSORIÁZY LÉČENÝ INFLIXIMABEM

**Přikrylová A.**

*Dermatovenerologická klinika FN Brno-Bohunice a LF MU, Brno*

Infliximab je lék ze skupiny biologických přípravků užívaný k terapii autoimunitních onemocnění. Jedná se o chimérickou monoklonální protilátku (složena z 75 % myších a 25 % lidských komponent). Řadí se do skupiny blokátorů TNF- $\alpha$ . Účinek TNF- $\alpha$  blokuje svým navázáním na receptory pro TNF- $\alpha$  na povrchu buněk a tím preventivně brání prozánětlivému účinku TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  je jedním z klíčových cytokinů, který spouští a udržuje zánětlivou reakci.

Tento biologický preparát se užívá k terapii psoriázy, ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy, revmatoidní artritidy, sarkoidózy a ulcerózní kolitidy. Podává se prostřednictvím infuze, po prvních 3 úvodních dávkách pak obvykle v 6–8 týdenních intervalech.

Kontraindikace podání infliximabu jsou relativně velmi úzké. Jedná se o přítomnost závažného infekčního onemocnění, především tbc, přítomnost středně závažného a závažného srdečního selhávání (NYHA III., IV.) a dále o přítomnost hypersenzitivity na infliximab, jiné myši proteiny nebo pomocné látky v preparátu obsažené.

V našem kazuistickém sdělení je popsán případ 43letého pacienta, který se s psoriázou léčí již přes 20 let. Asi před 10 lety se k ní přidružily i kloubní obtíže, proto je pravidelně sledován i na revmatologii. Před zahájením biologické léčby z revmatologické indikace užíval methotrexát v dávce 7,5 mg týdně p.o. Pacient je na naší klinice pravidelně ambulantně sledován od r. 2006. Již v minulosti byl pro psoriázu na spádovém kožním oddělení opakovaně hospitalizován, na naší klinice 1krát. Z dřívější systémové terapie psoriázy užíval Neotigason a Sandimmun Neoral, lokálně kortikosteroidní externa, dehtové preparáty, deriváty vitamínu D, keratolytika a emoliencia a z další léčby absolvoval UVA, SUP a celkovou PUVA terapii.

Zavedená místní i celková terapie byla vždy pouze s přechodným efektem, posledních 6 let pacient nedosáhl remise, proto se přistoupilo k zahájení biologické léčby.

V listopadu 2007 byla u pacienta zahájena infuzní aplikace infliximabu podle doporučeného časového schématu a dávkování (5 mg/kg), na kterou nyní pacient pravidelně dochází 1krát za 8 týdnů.

Před zahájením léčby biologiky bylo u pacienta PASI skóre 25,0, po 12 týdnech léčby infliximabem PASI skóre dosáhlo 3,0 a nyní je pacient již přes půl roku v kompletní remisi.

Během celé léčby infliximabem jsme u pacienta nezaznamenali žádné vedlejší účinky související s touto terapií.

## MNOHOSTRANNÉ VNÍMÁNÍ KVALITY ŽIVOTA U PSORIATIKŮ

**Semrádová V.**

*I. dermatovenerologická klinika FN U sv. Anny v Brně a LF MU, Brno*

Hodnocení kvality života je v posledním letech „hitem“ ve všech vyspělých státech světa, nejen v medicínských oborech. Jedná se jak o hodnocení všeobecné kvality života, tak zejména o hodnocení kvality života závislé na zdraví, do které patří i v dermatologii používané dotazníky kvality života, sloužící nejen ke stanovení dopadu choroby na kvalitu života, ale i ke stanovení kvality léčebné péče, hodnocení účinnosti zákroků a v neposlední řadě i pro analýzy prospěšnosti vynaložených nákladů.

Kromě snah o vytvoření co nejdokonalejších dotazníků pro stanovení kvality života se v posledních letech setkáváme i s kritickými připomínkami k jejich struktuře i interpretaci. Pro laika je kvalita života nejdůležitější a funguje jako motivační síla pro veškerou činnost. Kvalita života je z tohoto pohledu velmi subjektivní a proto velmi obtížně objektivně kvantitativně vyjádřitelná. Neexistuje konsenzus v definici na zdraví závislé kvality života. Vnímání zdraví a jeho významu pro život je přitom rozdílné jak mezi jednotlivci, tak u každého jedince v průběhu doby.

Důležité aspekty kvality života vyjadřují následující dvě z mnoha definic kvality života :

1. Kvalita života je dána individuálním vnímáním pozice jedince v životě, vztažené ke kulturnímu a hodnotovému systému dané společnosti. Je ovlivněna standardy, cíly a doporučeními této společnosti.

2. Kvalita života je popisný termín, udávající emoční, sociální a fyzický pocit pohody a schopnost jedince vykonávat obvyklé činnosti v běžném životě.

Z těchto definic je zřejmé, že lidé mají různá životní očekávání a tyto rozdíly jsou dány sociálními, psychologickými, socioekonomickými, demografickými a jinými kulturními faktory. Zdravotní stav je propojen i s jinými aspekty existence, jako jsou sociální status, změna příjmu, osobní vztahy, adaptační mechanismy, zodpovědnost, obraz sebe sama a obvyklé způsoby života.

Z tohoto pohledu byly analyzovány některé výsledky grantové studie I. dermatovenerologické kliniky v Brně, prováděné v letech 2003–2005, která se zaměřila na hodnocení kvality života u souboru pacientů s psoriázou. Kromě celé řady parametrů byla hodnocena klinická závažnost a rozsah psoriázy pomocí PASI skóre a ovlivnění kvality života pomocí Indexu omezení psoriázou (PDI). Při hodnocení obou indexů po třech měsících léčby koreluje zlepšení kvality života (PDI) se zlepšením klinického obrazu psoriázy (PASI).

Z pohledu jednotlivých pacientů to však není vždy pravda. Rozdíly v hodnocení kvality života ovlivněné psoriázou jsou obrovské. Hodnota PDI u pacientů s téměř stejným rozsahem choroby podle PASI se liší od 1 do 31.

Po tomto zjištění byly rozebrány další faktory, které by se mohly podílet na tak velkých rozdílech ve vnímání omezení psoriázou. Kromě uvedených indexů byly zahrnuty ještě výsledky Dotazníku životní spokojenosti. Byli vybráni pacienti udávající největší a nejmenší omezení kvality života psoriázou. U 4 pacientů s nejvyšší hodnotou PDI v rozmezí 26–31 jsou hodnoty PASI skóre u tří z nich prakticky shodné, stejně jako podprůměrná až vysoce podprůměrná všeobecná kvalita života. Z hlediska spokojenosti se zaměstnáním a s partnerskými vztahy se ukazuje, že všichni jsou v zaměstnání nespokojeni a v partnerských vztazích je to napůl. Zdá se, že na kvalitu života nemá vliv dosažené vzdělání.

Na druhé straně stojí skupina psoriaticků, která měla nulové hodnoty PDI a hodnoty PASI skóre 4,6–32,5. V zaměstnání i v partnerských vztazích jsou většinou spokojeni.

Při opačném pohledu zjistíme, že 13 nemocných mělo PASI skóre vyšší než 30, tedy se jednalo o závažnou formou psoriázy (rozmezí 31,6–46,4) a PDI se pohybovalo od 0 do 19. Vezmeme-li v úvahu spokojenost v zaměstnání a pohodové partnerské vztahy, zdá se, i když to neplatí stoprocentně, že menší omezení psoriázou udávají pacienti spokojení v zaměstnání i s partnerem, u kterých také vychází nadprůměrná všeobecná životní spokojenost. Pacientka s nejvyšší hodnotou PDI v této skupině byla nespokojená v zaměstnání, měla problémy v partnerských vztazích a vysoce podprůměrnou celkovou kvalitu života. Statistické zhodnocení celého souboru 102 pacientů ukázalo, že psoriáza kvalitu života statisticky významně negativně ovlivňuje více u žen než u mužů, více u pacientů s psoriázou I. typu (není statisticky významné) a že nejsou rozdíly podle lokalizace kožních změn.

Je pochopitelné, že z těchto několika případů nelze dělat dalekosáhlé závěry, ovšem upozorňují nás na skutečnost, že kvalita života není lehce uchopitelný pojem, že je velmi individuálně vnímána a ovlivňována postoji celé společnosti. Různé hodnoty kvality života patří různým složkám zdraví podle věku, pohlaví a sociálního statutu a význam různých aktivit se mění v čase. Důležité je, aby pacient měl podporu ve svém okolí, aby se nestáhl sám do sebe, aby se jeho tělo nestalo hlavní dominantou jeho života. Tito lidé potom udávají špatnou kvalitu života, trpí depresemi a jinými psychickými poruchami, což se zpětně projeví na zhoršení klinického obrazu choroby. Nejen u nás jsou jednotlivci, rodiny i celá společnost nepřipraveni na možnost choroby se všemi omezeními, která přináší, a proto považují za nejdůležitější individuální přístup lékařů nejen k pacientovi, ale k celé jeho rodině a vysvětlování těchto problémů v médiích.

## EFALIZUMAB – VÝCHODISKO V LÉČBĚ TĚŽKÉ PSORIÁZY

**Slonková V.**

*I. dermatovenerologická klinika FN U sv. Anny v Brně a LF MU, Brno*

Je popsán případ 53letého muže, který od svých 30 let trpí chronickou psoriázou. Současně se léčí s hypertenzí, hyperlipidémií a před 25 lety prodělal těžkou exsudativní pleuritidu. Pracuje jako montážní dělník na stavbách, takže lokální ošetřování je pro něho obtížné.

Psoriatické projevy byly zpočátku lokalizovány pouze v predilekcích, v r. 1997 však došlo ke generalizaci, proto byl pacient opakovaně hospitalizován a léčen fototerapií (SUP, PUVA) jen s částečným efektem. V r. 2000 byla zahájena celková terapie acitretinem v počáteční dávce 50 mg/den, při udržovací dávce 20–30 mg/den docházelo v zimních měsících vždy k exacerbaci onemocnění vyžadující hospitalizaci, zvýšení dávky acitretinu a intenzivní lokální terapii. V srpnu 2005 došlo opět k výrazné exacerbaci onemocnění, hodnota BSA byla 65 %, PASI 24,8, proto byla zahájena celková terapie efalizumabem v iniciální dávce 0,7 mg/kg s.c., po týdnu byla dávka zvýšena na 1,0 mg/kg s.c. Současně pacient užíval během prvních tří týdnů léčby acitretin v dávce 20 mg/den. Po 4 týdnech léčby došlo k poklesu BSA na 30 % a PASI na 14,2, po 12 týdnech léčby byla hodnota BSA 15 % a PASI 9,8, PGA 80 %, kontrolní laboratorní odběry byly v mezích normy, proto pacient pokračoval v terapii efalizumabem nadále. Po 24 týdnech léčby (v lednu 2006) byla hodnota BSA 5 %, PASI 5,9 a PGA 95 %, proto byla terapie efalizumabem ukončena. Po 2 měsících však došlo k exacerbaci, a tak byla v dubnu 2006 znovu zahájena celková terapie efalizumabem, postupně došlo při této léčbě během několika měsíců opět k navození plné remise. Pacient pokračuje v terapii efalizumabem nadále, při poslední kontrole na začátku října t.r. byla hodnota PASI 1,8.

Efalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti CD11a podjednotce molekuly LFA1, která představuje kostimulační signál nutný pro aktivaci T-lymfocytů. Efalizumab blokuje nejen aktivaci T-lymfocytů, ale i jejich přestup z krevních kapilár do epidermis a dermis.

U pacienta měla terapie efalizumabem výborný klinický efekt, onemocnění bylo uvedeno do plné remise. Pacient výborně spolupracuje, aplikaci zvládá bez problémů, velkou výhodou je pro něho fakt, že není třeba lokální terapie, která mu v minulosti při práci na montážích činila potíže a většinou ji zanedbával.

## PSORIÁZA A KOMORBIDITY

**Šimaljaková M.**

*Dermatovenerologická klinika LF UK a FNŠP Bratislava, Slovensko*

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie autoimunitného charakteru, ktoré v 15–25 % prebieha v stredne ťažkej až ťažkej forme. Ťažká forma psoriázy nesie so sebou 50% riziko skrátenia života o 3,5–4,4 roka.

Pri psoriáze je známa vyššia incidencia niektorých ochorení, ako metabolický syndróm, ktorý zahŕňa artériovú hypertenziu, centrálnu obezitu, hyperlipidémiu, diabetes, inzulin rezistenciu, mikroalbuminúriu, z ďalších ochorení aterosklerózu, postihnutie pečene, kardiovaskulárne ochorenia a pod.

Patomechanizmus psoriázy a komorbidít je podmienený cytokínovou dysreguláciou, iniciáciou tvorby kaskády cytokínov, následnou zápalovou reakciou, ktorá zasahuje rôzne systémy.

Liečba psoriázy môže kladne aj záporne ovplyvniť priebeh komorbidít.

Psoriáza je systémové ochorenie, pri ktorom by mal byť pacient pravidelne sledovaný s cieľom zníženia vzniku asociovaných ochorení.

## PITYRIASIS RUBRA PILARIS

**Štork J.**

*Dermatovenerologická klinika I. LF UK a VFN, Praha*

Pityriasis rubra pilaris (PRP) je pomerně vzácné erytemato-papulo-skvamózní onemocnění neznámé etiologie, které je někdy velmi obtížné odlišit klinicky i histologicky od psoriázy, navíc bývá popisováno sdružení s postižením kloubním (též s obrazem entezy, synovity, osteolytických změn). PRP je klasifikována nejčastěji do 5 klinických forem. Typ I, klasická forma dospělých, představuje 55 % případů PRP s kaudálním šířením projevů přecházejících během 2–3 měsíců do erythrodermie, která odeznívá v 80 % do 1–3 let. Typ II, atypický typ dospělých, tvoří asi 5 % případů PRP, liší se od typu I delším průběhem (do 3 let odeznívá asi ve 20 %), přítomností ekzematózních až ichthyoziformních projevů a lamelózním olupování dlaní a plosek a parciální alopecii. Asi 10 % nemocných PRP postihuje juvenilní klasický typ III, obdobného charakteru jako typ I, vznikající obvykle mezi 5.–10. rokem věku odeznívající do 1–2 let, juvenilní lokalizovaný typ IV (25 %) vzniká kolem 10 let věku a je typický erytematoskvamózními ohraničenými ložisky s papulami, často folikulárně vázanými nad koleno, lokty, někdy s nenápadnými erytematoskvamózními makulopapulami ve křtici a na trupu, často s mírnou keratodermií dlaní a plosek, chronického průběhu (mizí do 20 let věku). Juvenilní atypický typ V (5 % PRP) je vzácný, vzniká do 2 let věku jako erytematózní projevy, s folikulárně vázanými hyperkeratotickými

papulami, keratodermií, sklerodermiformními změnami prstů. Jako typ VI jsou někdy označovány projevy vzhledu PRP sdružené s HIV infekcí spojené s výskytem nodulocystických a pustulózních akneiformních lézí a folikulární hyperkeratózou s vysokými rohovými čepy charakteru lichen spinulosus.

Rysy klinické odlišující psoriázu: ostrůvky nepostižené kůže v difuzním erytému, splývající folikulárně vázané erytematózní hyperkeratotické papuly, žlutooranžová plátovitá hyperkeratóza dlaní a plosek, nehty jsou žlutavé ztluštělé, vykazují subungvální hyperkeratózy, třískovité hemoragie (jiné změny jsou méně časté). Histologická diagnóza je obtížná, představuje pouze faktor podporující klinické příznaky, závisí i na místě odběru. Klasický obraz představuje folikulárně akcentovaná hyperkeratóza se šachovnicovitě uspořádanými okrsky parakeratózy. Někdy však se v rohové vrstvě nachází exsudát, ojedinelé neutrofilie, nepravidelná akantóza epidermis s protaženými čepy. Psoriáza, na rozdíl od PRP vykazuje štíhlé protažené čepy, ztenčení nad vrcholky papil, redukci až chybění stratum granulosum, shluky neutrofilů v parakeratotické rohové vrstvě, navíc u klasické PRP v některých studiích je nejčastějším nálezem akantolytická dyskeratóza (to vede často k diagnóze jiného onemocnění jako např. m. Grover, m. Darier, m. Hailey-Hailey). I když v léčbě PRP se uplatňují podobné preparáty jako u psoriázy, jejich účinnost je zpravidla menší: retinoidy (izotretinoin, etretinát, acitretin), metotrexát, méně cyklosporin A, v poslední době se objevují i zprávy o uplatnění léčby biologické.

## PRVNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU PSORIÁZY ADALIMUMABEM

**Tichý M., Ditrichová D.**

*Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP Olomouc  
Centrum pro biologickou léčbu psoriázy*

Biologické preparáty jsou léky, které poměrně cíleně zasahují do patogenetických pochodů řady imunologicky podmíněných onemocnění. Podle mechanismu účinku lze tyto léky zařadit do skupiny selektivních imunosupresiv. V dermatologii jsou zatím jedinou indikací pro léčbu biologiky těžké formy psoriázy. Ve skupině léků blokujících aktivaci T-lymfocytů je pro terapii psoriázy registrován efalizumab, ve skupině inhibitorů TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) jsou registrovány infliximab, etanercept a adalimumab.

Efalizumab, infliximab a etanercept jsou v terapii těžkých forem psoriázy dnes již standardně užívané léky, s kterými máme v České republice v centrech pro biologickou léčbu psoriázy přibližně tříleté zkušenosti.

Adalimumab je v dermatologické praxi nově nastupujícím selektivním imunosupresivem, které v indikaci psoriázy zatím není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Zkušenosti s léčbou psoriázy adalimumabem v Česku jsou proto zatím omezené. Adalimumab je rekombinantní plně humánní monoklonální

protilátka IgG1 specifická proti TNF- $\alpha$ . Bezpečnost a účinnost adalimumabu u psoriázy byla ověřena v randomizovaných studiích. Přípravek se aplikuje subkutánně, po iniciální dávce 80 mg se pokračuje dávkou 40 mg 1x za 2 týdny. Léčba je obvykle dobře tolerována, nežádoucí účinky jsou většinou méně závažné.

Efektivitu adalimumabu jsme si měli možnost ověřit zatím u dvou pacientů – u nemocného s rezistentní generalizovanou psoriázou a u pacienta s palmoplantární psoriázou. Můžeme potvrdit dobrou toleranci přípravku, jeho nenáročnou aplikaci a dobrou účinnost.

Specifita struktury a mechanismu účinku adalimumabu, jeho dobrá tolerance a účinnost a částečně odlišné spektrum nežádoucích účinků oproti ostatním biologickým lékům jsou vlastnosti, kterými by bylo perspektivně možné obohatit systémovou terapii psoriázy i v rutinní praxi.

## KLASICKÁ TERAPIA PSORIÁZY

### Urbanček S.

*Dermatovenerologická klinika, FN sP F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Slovensko*

Klasické antipsoriatická představují zlatý standard léčby psoriázy. Liečebný prístup je individuálny, závisí od stupňa postihnutia. U ľahkých foriem je dostatočujúca zväčša lokálna liečba, u miernych až ťažkých foriem je na dosiahnutie efektu potrebná fototerapia, alebo systémová liečba.

Z tradičných lokálnych liekov sa stále používajú dechtové preparáty, ditranol a kortikoidy, z novších deriváty vitamínu D<sub>3</sub> a retinoidy. Zástupcami systémových liekov sú metotrexát, acitretín a cyklosporín A. Vo fototerapii sa využívajú najmä spektrá v pásmach UVA, UVA1, UVB a úzkospektrálneho UVB. Kompendium klasickej terapie na Slovensku dopĺňa možnosť prírodnej balneoterapie (Smrdáky).

Prezentácia uvádza prehľadný sumár tradičných lokálnych a systémových modalít štandardne používaných v našich krajinách. Všetky celkové antipsoriatická sú vhodné na dlhodobú kontinuálnu, či intervalovú terapiu a sú dostupné prakticky každému dermatológovi bez shválenia zdravotnými poisťovňami. Hlavnými výhodami tejto skupiny sú mnohoročné skúsenosti a z toho vyplývajúca predvídateľnosť liečebného efektu a nežiadúcich účinkov. Nezanedbateľnou výhodou je možnosť ich vzájomnej kombinácie, čo umožňuje prispôbenie individuálnym potrebám pacienta. Diskutované sú tiež možnosti kombinácie s biologikami.

## GENETIKA A PATOFYZIOLOGIE PSORIÁZY

### Vašků V.

*I. dermatovenerologická klinika FN U sv. Anny v Brně a LF MU, Brno*

Psoriáza je tzv. komplexní (multifaktoriální) choroba, je tedy spuštěna akcí mnoha genů pod vlivem výbavných faktorů. Některé z těchto genů mají pod kontrolou závažnost regulací zánětlivého procesu – geny závažnosti choroby, jiné jsou jako geny vnímavosti jedinečné pro psoriázu. V jedné rodině mohou nastat různé kombinace těchto genů, což dává chorobě značnou klinickou i genetickou šíři. Mnoho psoriázou nepostižených jedinců má jednu nebo více alel choroby, chybí jim však další genetické faktory a faktory prostředí k manifestaci choroby. Na chorobu můžeme pohlížet také jako na vedlejší produkt genetických variací vznikajících pod selektivním tlakem infekcí nebo toxických faktorů působících na různé složky imunity. Tyto genetické varianty představují také polymorfismy. U psoriázy je možno statisticky asociovat alely mnohých polymorfismů s jejím výskytem nebo intermediárními znaky tohoto onemocnění. V naší dlouhodobě prováděné studii jsme prokázali vnímavost pro psoriázu u polymorfismu v genu pro receptor pro produkty pokročilé glykace (RAGE), u některých dalších genů také signifikantní rozdíl v intermediárním fenotypu.

Psoritické procesy v kůži představují složitou kožní imunitní reakci s výraznou zánětlivou složkou a epidermální hyperproliferací. Při aktivaci kožního imunitního systému probíhá několikastupňový proces v oblasti imunity specifické a nespecifické. Psoritický fenotyp lze považovat za výsledek interakcí mezi infiltrujícími leukocyty, stálými populacemi různých buněčných typů v kůži a uspořádáním prozánětlivých cytokinů, chemokinů a různých mediátorů v kůži produkovaných. Nejnovější poznatky zdůrazňují úlohu dendritických buněk a vliv některých jimi produkovaných cytokinů na navození diferenciace lymfocytů směrem k Th1 či Tc1 cytokinovému profilu, ale také k profilu Th17 s produkcí interleukinu 17, který přímo ovlivňuje expresi řady genů řídících zánět v psoritické kůži. V projevech psoriázy je zvýšena i exprese chemokinů, která je normálně omezená na lymfatické uzliny a lymfoidní tkáň. Tato exprese pro lymfoidní uspořádání in situ v ložiscích psoriázy silně podporuje významnou roli dendritických buněk se stálou aktivací T-lymfocytů v udržení chronického průběhu onemocnění.