

## 2<sup>nd</sup> Munich International Summer Academy of Practical Dermatology

(25.–29. 7. 2011)

Ettler K., Bartoňová J., Čížinská P.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK, Hradec Králové

### Úvod

Mnichovská dermatologická klinika pod vedením prof. Ruzicky již podruhé uspořádala obdobu „Fortbildungswoche“, tentokrát v angličtině pro nejširší okruh, zejména mladých dermatovenerologů z celého světa.

### Imunologie kůže

Prof. Gallo (USA) přednesl klíčovou přednášku o vrozené imunitě. Ta je fylogeneticky nejstarší, musí reagovat ihned a proti široké škále škodlivin. Má 5 základních složek: fyzikální, chemickou bariéru, výstražný systém, komplex chemických a posléze buněčných odpovědí. Významnou roli v něm hrají antimikrobiální peptidy (AMP). Patří k nim zejména cathelicidiny (např. LL-37) a defensiny, jsou vystaveny zejména na povrchu (kůže, GIT) ve vysoké koncentraci a s pozornou regulací exprese. Cathelicidin je regulován toll-like receptory a vitamínem D (proto U.S. Institute of Medicine přehodnotil a zvýšil denní doporučený příjem vitamínu D na 600 IU u mladších 70 let a na 800 IU/den u starších 70 let; za hladinu deficiencie 25(OH)D3 určil 20 ng/l, kterou nepřekračuje až 20 % mužů a 35 % žen). Deficit AMP je možná také příčinou vysokého osídlení atopické kůže zlatým stafylokokem (ještě hlubší deficit AMP se nachází u osob, které prodělaly eczema herpeticatum). AMP mohou fungovat jako antibiotika i jako signální molekula nebezpečí. U rosacey např. zvýšení LL-37 stimuluje růst cév v obličejí (erytemato-teleangiectickou odpověď), je zvýšen i kallikrein 5. Praktický přínos těchto poznatků vidí v protizánětlivém působení Doxycyclinu u rosacey (blokuje produkci LL-37) a suplementaci vitamínu D u atopického ekzému (zvýšuje produkci LL-37). Také osídlení komensály (St. epidermidis) inhibuje růst a osídlení kůže patogeny St. aureus.

### Maligní choroby kůže

Dr. Hodaková (Izrael) ukázala bohatou ikonografii klinické variability mycosis fungoides. Většinou na slunci neexponovaných místech se vyvine skvrna, pak infiltrát (plak) až tumor. Biopsie má být provedena z ložiska nejméně 2 týdny neléčeného, lépe z více míst. Vhodné je

imunohistochemické vyšetření, v lymfocytárním infiltrátu převažují většinou CD4+ T-lymfocyty. Mycosis fungoides je velkým imitátorem, hlavně v časném stadiu. Existuje řada variant: hypopigmentovaná, hyperpigmentovaná, chronická purpura, ichtyoziformní (někdy imitující sarkoidózu), palmoplantární, folikulotropní (často spojená s alopecii) nebo i syringotropní.

Prof. Schwartz (USA) se dlouhodobě v Kalifornii zabývá Kaposiho sarkomem. Je to vlastně systémové onemocnění s projevy na kůži a sliznicích (hlavně GIT). Může vytvářet skvrny, ložiska, uzle, infiltráty, teleangiectazie, keloidy atp. Stewart-Treves syndrom znamená výskyt Kaposiho sarkomu v terénu lymfedému (např. za 6–12 let po mastektomii). Dabska tumor je varianta pouze u žen, má charakter papilárního angioendoteliomu. Kaposiho sarkom může být klasický (sporadický) iatrogeně navozený imunosupresí nebo u osob HIV+. Za etiologické agens se považuje herpetický virus 8 (HHV-8), který se vyskytuje např. ve Středomoří (Malta, Sicílie), přenos je možný hmyzem.

### Chronický ekzém rukou

Prof. Bichler (SRN) uvedl, že ruce mohou být postiženy primárně (popř. i nohy) nebo sekundárně v důsledku disseminace jiného onemocnění. Existuje řada klinických forem ekzému (hyperkeratotický, dyshidrotický, numulární, papulo-vezikulózní), často dochází i ke kumulaci toxických vlivů (časté mytí rukou). V diagnostice hrají rozhodující roli epikutánní testy (mohou být falešně pozitivní i negativní). Diferenciální diagnostika je rozsáhlá, počítá se systémovými chorobami, infekcemi, autoimunitními i nádorovými chorobami.

Prof. Elsner (SRN) považuje chronický ekzém rukou za hrubý zásah do kvality života (omezí řadu činností), negativní emoční impulz (deprese), sociální (obava ze společnosti, omezení sportování) i profesní omezení (za 1 rok ztratilo 23 % nemocných své pracovní místo).

Prof. Diepgen (SRN) zhodnotil systémové použití alitretinoidu (Toctino® cps.) v léčbě chronického ekzému rukou v dávce 30 mg/den. Úspěch 1měsíční léčby byl do 6 měsíců zmařen návratem potíží u 34 %, u 20 % léčených se přihlásily bolesti hlavy, 4,4 % mělo flashe.

### Kožní infekce

*Dr. Gläserová (SRN)* se zabývala stafylokokovým osídlením kůže. Je známo 70 tisíc druhů bakterií, asi 1300 se vyskytuje u lidí, z toho je asi 100 patogenních (< 1 %). Osídlení *St. aureus* u zdravých lidí nepřesáhne 20 %, 70–90 % atopiků je však kolonizováno. Nejčastějšími klinickými projevy jsou folikulitidy a furunkulózy. V lokální léčbě se uplatňují kyselina fucidová (ve 2–3 % rezistence, 0,3% kontaktní senzibilizace), triclosan, retapamulin (Altargo®), stříbřené oděvy.

### Dětská dermatologie

*Prof. Taïeb (Francie)* charakterizoval hemangiomy v dětství. Prevalence je 4–10%, většina spontánně regreduje, více jak 5% však vyžaduje léčebnou intervenci. Na vzniku se podílí chyba ve vaskulogenezi (z progenitorového angioblastu, intrauterinní hypoxie a placentární anomálie). Jejich vývoj probíhá ve 2 fázích: proliferativní do 3–12 měsíců, involuční následuje do 3–7 let věku dítěte. Asi 75 % hemangiomů je fokálních (tumorálních), jsou často poblíž střední čáry a bez malformací, zatímco asi 25 % je segmentálních, často spojených s malformacemi (např. syndrom PHACES ve frontonazální oblasti; hemangiomy v mandibulární oblasti mohou být doprovázeny obstrukcí horních cest dýchacích). Komplikací hemangiomů může být srdeční selhávání, obstrukce dýchacích cest, ale také útlak oka či zorného pole. V léčbě se používají celkově steroidy (mají asi ve 30 % nežádoucí účinky, např. hypertrofickou myokardiopatii). Ve 2. volbě lze použít IFN $\alpha$  (může mít neurologické nežádoucí účinky – spastickou diplegii) a Vincristin (toxický). V posledních letech však narostla indikace neselektivního  $\beta$ -adrenergního blokátoru Propranololu, který účinkuje i na viscerální a ulcerativní hemangiomy. Má však také nežádoucí účinky jako je bradykardie, hypoglykémie, bronchospasmus (astma) atd. Nyní proto probíhá testování lokálního přípravku s propranololem – Betaskin.

### Estetická dermatologie

*Dr. Few (USA)* měl rozhodnout, zda u kosmetických pacientů použije chirurgickou či nechirurgickou metodu – odpověděl, že nejlépe obě. Úkolem je nyní efekt „krásy“ nejen navodit, ale také udržet. V obličejí se na projevech stárnutí uplatní zejména kožní změny, ztráta objemu a ptóza (úlohu zde hrají svaly obličeje a úbytek tuku). Zákazníky rozděluje do 3 skupin. V první jsou převážně mladí, kteří chtějí vylepšit. Do druhé řadí osoby s potřebností chirurgického výkonu, který je však kontraindikován (např. barevná kůže hrozí vznikem keloidů – doporučuje pak co nejméně vpichů při aplikaci kyseliny hyaluronové). Ve třetí skupině dominují stárnoucí lidé s úbytkem tkáně v obličejí – pro ně má připravenou Harmonic® Technology s kombinací intervenčních a šetrných postupů.

*Prof. Alcalay (Izrael)* uvedl novinky v Mohsově mikrografické chirurgii (MMS). Indikací MMS mimo bazaliomu a spinaliomu jsou také melanomy (kde doporučuje šetrný lem 5 mm), dermatofibrosarcoma protuberans a leiomy-

sarkom. Pro příruční histologické vyšetření u melanomu doporučuje imunohistochemii s MART-1 a cytokeratiny u nemelanomové rakoviny. Předoperační biopsie je až ve 25 % léčebná – pak je problém, kde operovat (nemocný musí místo identifikovat podle zrcátka, dobrá je i fotografie před biopsií). Označení metylenovou modří (MOE) peroperačně je také užitečné.

*Prof. Landthaler (SRN)* podal přehled indikací laserů a IPL (intenzivní pulzní světlo) v léčbě kožních afekcí. PWS (port wine stain) lze úspěšněji léčit v dětství než v dospělosti, barva však ovlivňuje výsledek a po letech dochází k recidivě. Doporučuje pulzní dye laser a Nd:YAG, někdy se osvědčí IPL (je úspěšný také u rubeosis faciei, erythrosis interfollicularis coli, u progresivních esenciálních teleangiektazií). Pulzní Nd:YAG je indikován u velkých hemangiomů a cévních malformací. U tetovází záleží na barvě, podle toho se musí laser volit. Neprofesionální tetování se odstraní lépe. K dalším možným použitím laserů lze přiřadit akné, epilaci, rejuvanaci a lipolýzu.

*Prof. Berkingová (SRN)* popsala PDT – účinnost se pohybuje mezi 70–90 %, kosmetický efekt je příznivý ve více než 90 %. K výhodám patří dále fluorescenční diagnostika, selektivita, působení i na subklinické léze (tuto výhodu ocení zejména ohrožené osoby po orgánových transplantacích). K novinkám patří použití 5-aminolevulinové kyseliny (ALA) v náplasti (Alacare®, Effala®) 4 cm<sup>2</sup> se 2 mg ALA/cm<sup>2</sup> na 4 hodiny inkubace. Nanoxosan® je 10% BF-200 ALA v emulzi k nosní aplikaci. Osvědčila se také (75–80 % úspěšnost) PDT na denním světle po 1,5 až 4 hodinách. Nejdříve se oblast ošetří sunscreenem, pak se lokálně podá MAL (metyléster ALA) a exponuje slunci. K dalším slibným indikacím PDT patří aktinická cheilitis, condylomata accuminata, plantární bradavice, kožní leishmaniáza, granuloma anulare, akne a fotorejuvenace.

### Fotoféze

*Dr. Justová (Rakousko)* shrnula principy účinku fotofézy na tolerogenní, vakcinační. U CTCL (hlavně Sèzaryho syndromu) ovlivní Treg-lymfocyty. Léčba systémové sklerodermie má nejlepší výsledky při včasné intervenci. U transplantovaných dobře ovlivní GvHD, po transplantacích orgánů brání rejekci. Lze použít i u Crohnovy nemoci.

*Dr. Amon (SRN)* vyzdvihl indikaci fotofézy jako první volby s Sèzaryho syndromu, jako záchrannou léčbu u GvHD i jako „oddechovou“ u Crohnovy nemoci při velmi vysokých dávkách steroidů a imunosupresiv. Dnešní fotoferetické přístroje jsou dokonalejší, umožňují i léčbu dětí a použití slabších jehel či katétrů. Při problémech s heparinem (krvácení, průjem) lze do vaku přidat citrát, ale při vrácení krve pacientovi monitorovat Ca++ a doplnit jej.

### Zánětlivá onemocnění

*Prof. Yosipovitch (USA)* popsal chronické svědění u zánětlivých chorob. Atopický ekzém je charakteristický silným svěděním, které lze ovlivnit přímo v kůži, dále v míše nebo pak v mozku. Na kůži působí příznivě přilo-

žení 2vrstevného vlhkého pyžama nebo 3% aspirin gel. Příznivě působí systémové podání azathioprinu 1 mg/kg nebo Aprepitantu 80 mg/den (blokace receptoru pro neurokinin 1). K centrálně účinným lékům patří Mirtazapine 7,5–15 mg a Gabapentin do 2400 mg. Rovnováhu mezi  $\mu$  a  $\kappa$  receptory ovlivňuje Butorphanol (analgetický inhaler). Pomoci může i akupunktura. Až 70 % osob s lupénkou má svědění (genitál, kůže), zhoršuje suchá kůže a pocení. V léčbě pomohou biologika (Enbrel), lokálně 0,1% Capsaicin, který vylepší i psoriázu. Svědění u lichen planus vylepší tacrolimus a pimecrolimus, metotrexát (15 mg/týden) a nízkomolekulární hepariny. U bulózního pemfigoidu účinkuje Dapsone (25–100 mg/den).

*Prof. Rupec (Švýcarsko)* uvedl lichen planus jako časté onemocnění kůže (1–2% prevalence) s řadou klinických forem (lineární, hypertrofický, nodulární, atrofický, bulózní, planopilaris spojený s alopecíí), orální atd. Jako spouštěcí momenty fungují kontakt (v dutině ústní amalgam), alergie, stres, infekce, léky. Jako premaligní choroba může fungovat orální a hypertrofický lichen, při postižení genitálu a jícnu, sdružení s HPV-53, hepatitidou B, C i po UV ozáření. V léčbě se používají steroidy, biologika, retinoidy, inhibitory kalcineurinu, cyklosporin A, mykofenolat mofetil, PDT, fotoferéza.

*Prof. Wediová (SRN)* přednesla guidelines urtikárie. Kopřivka se rozděluje na spontánní (80 %), fyzikální (> 10 %) a speciální (< 10 %). Spontánní kopřivka by měla být vyšetřena tepelným testem a testem s autologním sérem, KO+diff., CRP, C1 inhibitor, dále vyloučena perzistující infekce (Helicobacter, strepto/stafylokok, yersinie), štítná žláza a vyloučení podávání nesteroidních antiflogistik. Léčbu zahájit nesesedativním antihistaminikem H1, které lze zvýšit až čtyřnásobně (v 50 % pomůže), pak přidat antileukotrieny (při neúčinnosti, eventuálně i krátce kortikoidy). Další volbou může být cyklosporin A (3–5 mg/kg), H2 antihistaminika (Ranitidine 2 x 150 mg), Dapsone (100–150 mg/den), Omalizumab (300–600 mg OMZ). Z dalších léků lze zmínit chloroquine.

*Prof. Lipsker (Francie)* charakterizoval relativně novou skupinu „autoinflamatorních“ chorob, které opakovaně zá-

nětlivě vzplanou, ať již spontánně nebo po provokaci (infekce, trauma apod.). Vyznačují se genetickými variacemi ve vrozené imunitě. Patří sem CRAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome), Schnitzlerův syndrom (získaná varianta), familiar cold urticaria, Muckle-Wells syndrom, NOMID/CINCA syndrom. Řadí se sem také aseptické neutrofilní dermatózy jako Sweetův syndrom, PAPA, DIRA, pyoderma gangrenosum. Léčebně odpovídají na podání Anakinry, což je inhibitor IL-1.

### Vrozené choroby

*Prof. Sprecher (Izrael)* popsal vrozené choroby vlasů. Hypertrichózy jsou generalizované: Ambras syndrom znamená velusovou hypertrichózu s kostními abnormalitami (porucha exprese TRPS1 8q chromozómu). Další generalizovanou hypertrichózou je X-linked kongenitální hypertrichóza. K lokalizovaným hypertrichózám patří H-syndrom. Vrozené alopecie se dělí na jizvící a nejizvící. K nejizvícím patří atrichie – např. atrichie s papulárními lézemi, dermální cysty s alopecíí a Marie-Unna kongenitální syndrom. Hypotrichózy se dělí na syndromickou a non-syndromickou a na autosomálně dominantní a recesivní. Mezi recesivní patří např. Naxos, syndrom Carvajal a ARIH s ichtyózou. Mezi poruchy vlasového aparátu řadí moniletrix, trichorhexis nodosa a Wolly hair. Pro zařazení do této soustavy vrozených chorob vlasů stačí správně zodpovědět tři otázky: 1. typ dědičnosti, 2. sdružení s dalšími malformacemi, 3. extrakutánní projevy. Zdá se, že všechny tyto choroby jsou zřejmě různými poruchami na stejné cestě.

### Závěr

Program kongresu bohatě vyplnil poslední červencový týden r. 2011 v mnichovském hotelu Holiday Inn. Téměř tisícovka převážně mladých účastníků vzorně navštěvovala přednášky a pozorně sledovala tento doškolovací koncert v oboru. To je příslibem pro pokračování další série této vydařené akce.

*Zpracoval: doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.*