

# Autoinflamatorní syndromy s kožními projevy

Cetková P.<sup>1</sup>, Benáková N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika FN a LF UK v Plzni  
přednosta prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc.

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha  
přednosta prof. MUDr. Jiří Štork, CSc.

## SOUHRN

Autoinflamatorní syndromy představují relativně novou heterogenní skupinu familiárních či sporadických chorob klinicky charakterizovaných opakujícími se epizodami zánětlivých změn souvisejících většinou s nadměrnou aktivací dráhy interleukinu-1 $\beta$ . Projevují se většinou již v dětství, a to zejména kožními změnami, periodickými horečkami a kloubním postižením. S postupujícím vývojem poznání se jejich imunopatogenetické mechanismy průběžně odhalují a současně se ukazuje, že i běžné dermatózy mohou mít autoinflamatorní rysy. Rozpoznání úlohy inflamatomů a klíčových prozánětlivých mediátorů vrozeného imunitního systému v patogenezi těchto nemocí rozšiřuje možnosti nové cílené léčby.

**Klíčová slova:** autoinflamatorní syndromy – inflamatom – interleukin 1 – periodické horečky – biologická léčba inhibující IL-1

## SUMMARY

### Autoinflammatory Syndromes with Skin Manifestations

The autoinflammatory syndromes represent a newly classified heterogenous subset of familiar or sporadic diseases, that are characterized by seemingly unprovoked episodes of inflammation due to excessive interleukin-1 $\beta$  activation. They manifest mainly in childhood with skin lesions, recurrent attacks of fever and joint symptoms. Their immunopathogenic mechanisms are gradually being revealed due to increasing level of knowledge and it appears that even common dermatoses might have present autoinflammatory signs. Recognition of the pathogenetic role of inflammasomes and key mediators of innate immune system opens the possibility for new targeted therapies.

**Key words:** autoinflammatory syndromes – inflammasome – interleukin 1 – periodic fevers – anti IL-1 biologics

*Čes-slov Derm, 90, 2015, No. 4, p. 144–156*

## ÚVOD

Název autoinflamatorní onemocnění a jejich koncept poprvé navrhl kolektiv autorů pod vedením McDermotta v roce 1999 pro skupinu vzácných nemocí, které se patogeneticky i klinicky liší od alergických a autoimunitních chorob [11]. Šlo zejména o dědičné neinfekční nemoci s nejasnými horečkami a zánětlivými změnami postihujícími různé orgány, zejména klouby a kůži. První příznaky těchto nemocí počínají v dětství, bývají intermitentní, periodicky se opakují s různou frekvencí, a proto byly v roce 1948 pojmenovány syndromy periodické horečky Hobartem Reimannem [15].

Dnes se mezi autoinflamatorní nemoci řadí klasické monogenní autoinflamatorní syndromy, jako jsou hereditární periodické horečky, dědičné pyogenní artritidy, syndromy s akné, idiopatické urtikariální syndromy jako syndrom Schnitzlerové či Stillova choroba (tab. 1), ale i polygenní nemoci (Behçetův syndrom, Crohnova nemoc, spondyloartropatie). Autoinflamace se účast-

ní i v patogenezi běžných imunitně zprostředkovaných dermatóz (ekzém, psoriáza, akné, neutrofilní dermatózy aj.), ale též civilizačních chorob jako např. u chorob metabolického syndromu (diabetes 2. typu, dna, obezita, ateroskleróza). A dokonce i proces stárnutí kůže vykazuje autoinflamatorní rysy [2, 13, 15].

Při autoinflamatorních nemocech dochází opakovaně ke vzplanutí systémového zánětu, a to bez primární účasti infekčních agens, alergenů, autoantigenů, autoprotilátek či specifických T lymfocytů na podkladě **poruchy regulace nespecifické imunity** [12, 13, 15]. Původně byly tyto nemoci označovány jako idiopatické, bez známé příčiny, avšak díky rozvoji molekulární biologie a genetiky se jejich patogenetické mechanismy průběžně odhalují. Většina má dědičný podklad, monogenní či polygenní, který způsobuje nepřiměřené reakce vrozené, nespecifické imunity a vede k poškození vlastních tkání. Společným znakem je aktivace neutrofilních leukocytů anebo makrofágů [4, 15].

Buňky jsou vybaveny speciálními receptory PRP (pattern recognition receptors) pro zachycení signálů ne-

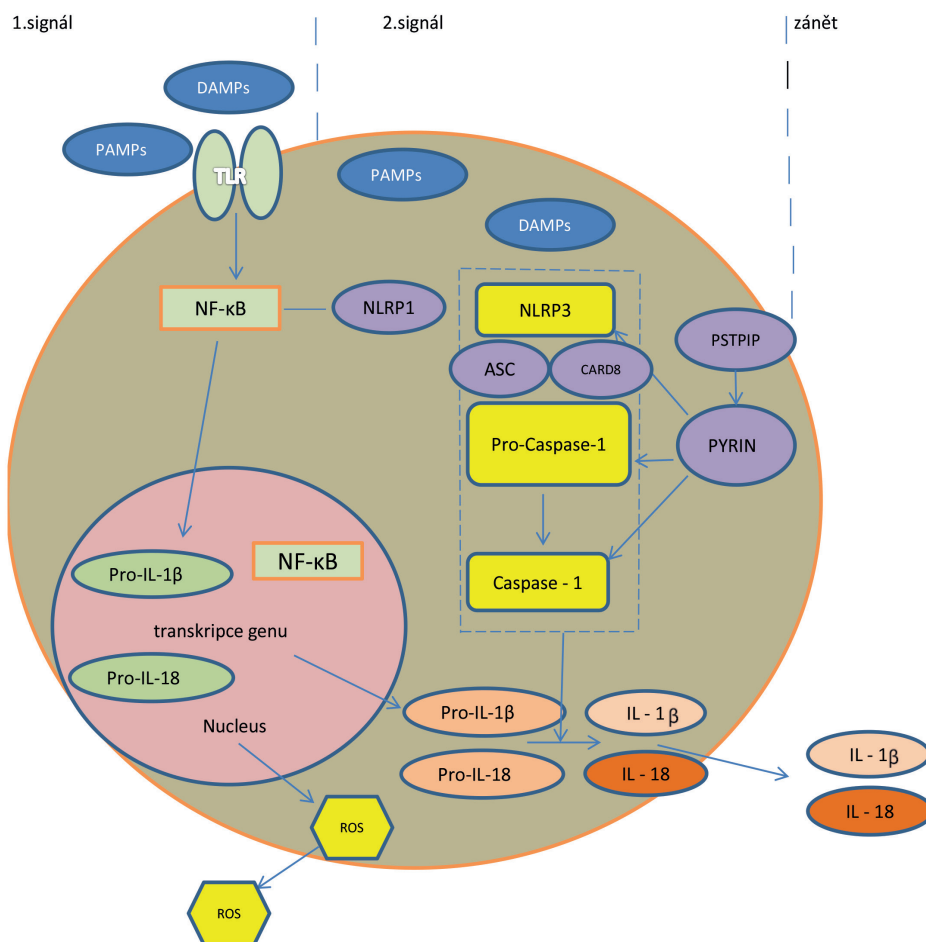
**Tab. 1.** Přehled autoinflamatorních chorob s kožními projevy

Syndrom	Porucha	Kožní projevy
<b>Hereditární horečnaté syndromy</b>		
Familiární středomořská horečka – FMF	aktivace IL-1 $\beta$	erysipeloidní erytém, nohy
Syndrom periodické horečky asociovaný s TNF receptorem TNFa receptor associated periodic fever syndrom – TRAPS	misfold protein dysfunkce TNFR	erysipeloidní, urtikariální, afty, periorbitální edém, exantém
Syndrom deficience mevalonát kinázy – syndrom hypoglobulinémie D – HIDS	aktivace IL-1 $\beta$	ekzematoidní, petechie, ulcera sliznic
<b>Kryopyrinopatie CAPS</b>		
Familiární chladový autoinflamatorní syndrom – FCAS Muckle-Wellsův syndrom – MWS Multisystémové zánětlivé onemocnění novorozenců – Neonatal onset multisystemic inflammatory disease – NOMID	aktivace IL-1 $\beta$	urtikariální, ekzematoidní urtikariální, ekzematoidní urtikariální, makulopapulózní
<b>Idiopatické horečnaté syndromy</b>		
PFAPA	?	slizniční afty
Schnitzlerové syndrom	?	urtikariální
Stillova nemoc, systemic onset juvenile idiopathic arthritis – SOJIA	?	morbiliformní lososovitý exantém
<b>Pustulózní autoinflamatorní syndromy</b>		
Defekt antagonisty receptoru pro IL-1 DIRA	aktivace IL-1 $\beta$	generalizované pustuly, ulcera sliznic, hyperkeratóza
Defekt antagonisty receptoru pro IL-36 DITRA	aktivace NF- $\kappa$ B	pustulózní exantém
Majeedův syndrom	fosfatáza PAP	pustulózní, psoriasiformní exantém, Sweetův syndrom
<b>Syndromy spojené s akné</b>		
SAPHO synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrom	?	akné, palmoplantární pustulóza, pyoderma gangrenosum, Sweetův sy
PAPA pyogenic arthritis-pyoderma gangrenosum- acne	aktivace IL-1 $\beta$	akné, pyoderma gangrenosum
PASH	?	akné, hidrosadenitis, pyoderma gangrenosum
<b>Granulomatózní choroby</b>		
Blauův syndrom	aktivace NF- $\kappa$ B	ichthyosiformní, papulózní exantém
<b>Autoinflamatorní syndromy spojené s proteasomem PRAAS</b>		
Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou CANDLER	proteasom, buněčný stres	pernio-like erytémy, lipodystrofie

bezpečí či poškození (PAMP/DAMP – pathogen/danger associated molecular patterns) [12]. Hlavními představiteli PRP jsou na povrchu buňky jako první linie kontaktu membránové receptory TLR (Toll-like receptors) a jako druhá linie pak přímo v buňce cytoplazmatické receptory NLR (nucleotide-binding oligomerization domain receptors, zkráceně NOD like receptors). Tyto receptory se řadí mezi složky vrozené, nespecifické imunity. Spuštění vrozených imunitních mechanismů mikrobiálními i nemikrobiálními stimuly se děje cestou aktivace těchto rozeznávacích receptorů. Po vazbě ligandu (PAMP/DAMP) na receptory TLR se aktivuje dráha nukleárního faktoru kappa B (NF- $\kappa$ B) s následnou tvorbou pro-interleukinu-1 (pro-IL-1) v jádře. Současně dochází vazbou ligandu k aktivaci receptorů NLRP3 v cytoplazmě a prostřednictvím NF- $\kappa$ B k jejich další stimulaci. NLRP3 je nejznámější člen z rodiny NLR (NOD-like receptor family, pyrin

domain containing 3), který poté atrahuje adaptérový ASC protein (apoptosis associated speck like protein), jež obsahuje další důležitý protein – CARD (caspase activation and recruitment domain). Společně aktivují prokaspázu 1 na aktivní formu – kaspázu 1. Tyto tři funkční složky tvoří v cytoplazmě buněk multiproteinový komplex, tzv. inflamasom [6, 9, 12, 13]. Jeho aktivace představuje druhý signál v zánětlivé nespecifické reakci buňky, vedoucí k aktivaci a uvolnění IL-1 a 18 – obrázek 1.

Poprvé byly struktura a funkce inflamasomu popsány až v roce 2002. Inflamasom je evolučně starý detekční a obranný systém, přítomný intracelulárně u buněk epitelálního a myeloidního původu. Tento systém rozeznává signály nebezpečí – mikrobiální patogeny nebo nemikrobiální noxy – a reaguje na ně. Prostřednictvím IL-1 a dalších cytokinů spustí zánět namířený proti vyvolávajícímu agens, případně se celá buňka i s noxou sama destruuje



**Obr. 1.** Mechanismus aktivace IL-1 cestou aktivace inflammasomu

Legenda:

PAMP = pathogen associated molecular patterns; TLR = Toll-like receptors; NF-κB= nukleární faktor kappa B; NLR = NOD like receptor family – proteiny obsahující doménu NOD (nucleotide-binding oligomerisation domain) a část rozeznávající ligandy LRR (leucin-rich repeat), synonymum NLRP (nucleotide-binding domain leucin-rich repeat-containing protein); Pro-casp 1 = prokaspáza 1; CARD = caspase activation and recruitment domain; ROS = reaktivní formy kyslíku

mechanismem tzv. pyroptózy („záněťová apoptóza“). Posléze se s pomocí regulačních molekul zánět utlumí a reparuje poškození („hojení ran“) [6].

Centrální mechanismus v patogenezi autoinflamace cestou inflammasomu představuje tedy aktivace enzymu kaspázy 1, která enzymaticky aktivuje prekurzory pro-IL-1 a 18 na aktivní formy těchto cytokinů, které jsou pak secernovány extracelulárně mimo buňku. **Excesivní IL-1** je pro autoinflamatorní choroby charakteristický. Je to velmi silný, zásadní zánětlivý cytokin – stimuluje tvorbu dalších zánětlivých cytokinů IL-6 a TNF-α, stimuluje proliferaci zánětlivých buněk, vede cestou snížení apoptózy k delšímu přežívání T lymfocytů a dalších zánětlivých elementů. V keratinocytech indukuje tvorbu antimikrobiálních peptidů. Tedy působí mohutnou mobilizaci humorálních i buněčných složek nespecifické zánětlivé reakce [6].

Regulace inflammasomu je zásadním, ale křehkým bodem v udržování rovnováhy prozánětlivých a protizánětlivých

procesů, mohou ji narušit mutace genetické i spontánní, epigenetické vlivy a v zásadě jakékoliv porušení rovnováhy. Bez této regulace by každá buňka zanikla po jakémkoliv kontaktu nejen s cizorodými, ale i netolerovanými vlastními molekulami (autoantigeny) vlastní destrukcí a organismus jako celek by podlehl systémovému zánětu. Mutace genů pro proteiny inflammasomu, mohou nesprávně aktivovat či inhibovat jeho funkci („molekulární patologie“), což vede ke konstitučně zvýšené aktivitě inflammasomu, která způsobuje chronický, systémový, rekurentní zánět [6]. Za fyziologických podmínek jsou tvorba, aktivace i funkce IL-1 regulovány složitým systémem agonistů a antagonistů. Pokud je z jakýchkoliv důvodů zvýšena jeho tvorba či aktivace anebo selhává jeho regulace, dochází k excesivnímu zánětu a v konečném důsledku k poškození tkání, v extrémních případech až k hemodynamickému šoku. IL-1 je tedy „dobrý sluha, ale zlý pán“.

K autoinflamatornímu zánětu mohou kromě výše uvedených mutací v oblasti inflammasomu a jeho regulace

**Tab. 2.** Genetika vybraných monogenních autoinflamatorních syndromů

Syndrom	Gen	Protein	Dědičnost
FMF	MEVF krátké raménko chromozomu 16p	kóduje pyrin (marenostrin) regulace apoptózy, zánětu, tvorba cytokinů	autosomálně recesivní
TRAPS	TNFRSF1A krátké raménko chromozomu 12p13	kóduje 55kda receptor TNFR1	autosomálně dominantní
HIDS	MVK dlouhé raménko chromozomu 12q24	deficit enzymu mevalonát kinázy – biosyntéza isoprenoidů a cholesterolu	autosomálně recesivní
PAPA	PSTPIP1 (CD2BP1)	protein PSTPIP1 -interakce s pyrinem	autosomálně dominantní
CAPS	NLRP3 (CIAS1 nebo NALP3) na chromozomu 1q44	kryopyrin – kaspázová kaskáda – IL-1 $\beta$ a IL-18	autosomálně dominantní
Blau syndrom	NOD2/CARD 15 na chromozomu 16q 12-21	CARD15	autosomálně dominantní
DIRA	IL-1RN	deficit antagonisty receptoru pro IL-1	autosomálně recesivní

(NLR, CARD, IL-1RA = interleukin-1 receptor antagonist) vést též mutace jiných složek nespecifické imunity, např. transkripčního intracelulárního faktoru NF- $\kappa$ B, receptoru pro TNF (TNFR1), proteasomu, abnormality v regulaci komplementové kaskády, poruchy v signálních dráhách cytokinů či aktivaci makrofágů (macrophage activation syndromes) – tabulka 2 [15].

### „KLASICKÉ“ AUTOINFLAMATORNÍ SYNDROMY S KOŽNÍMI PROJEVY

Monogenní syndromy vznikají na podkladě mutací genů pro proteiny vrozené imunity, které jsou součástí NLRP3 inflamasomu, cytokinových receptorů či jejich antagonistů, nejčastěji jde o geny pro pyrin a TNF receptory. Výsledkem mutací je porušená regulace vrozené imunity s abnormální aktivitou interleukinu 1 $\beta$  a přetrváváním leukocytů ve tkáních, takže i mírné podněty pak mohou vyvolat nepřiměřenou zánětlivou reakci. Laboratorně



**Obr. 2.** Reakce v místě aplikace injekcí anakinry u pacientky léčené pro HIDS

se nachází velké zvýšení C reaktivního proteinu (CRP), sérového amyloidu A a leukocytóza, zejména neutrofilie [5, 12–14]. V léčbě se uplatňuje moderní biologická léčba inhibující IL-1. Prvním lékem, schváleným v roce 2001 také k léčbě revmatoidní artritidy, je **anakinra** – solubilní antagonist receptoru IL-1, dále **rilanocept** – solubilní fuzní protein zachytávající IL-1 a **kanakinumab** – plně lidská monoklonální protilátka proti IL-1 $\beta$ , ve vývoji jsou další inhibitory aktivace inflamasonu [9]. Léky se podávají podkožně a jejich nejčastějším nežádoucím účinkem jsou kožní reakce v místě aplikace injekce (obr. 2).

### HEREDITÁRNÍ PERIODICKÉ HOREČKY

#### Familiární středomořská horečka – FMF (Familial Mediterranean Fever)

Toto nejčastější onemocnění z klasických autoinflamatorních syndromů je autosomálně recesivní a postihuje specifické etnické skupiny okolo Středomořího moře, především ze severní Afriky, Itálie, Turecka, včetně Arménů, Židů a Arabů [5, 15]. Příčinou je mutace MEFV genu, kódujícího protein pyrin (marenostrin) na krátkém raménku chromozomu 16p. Pyrin je hlavní regulační součást NLRP3 inflamasonu v cytoplasmě neutrofilů, jež jsou přítomny, zejména v době ataky, v hojném počtu v serózní tekutině [5].

Podle typu mutace, nekompletní penetrace či působením zevních a genetických vlivů se nemoc projevuje různými vyjádřenými klinickými příznaky. Jde o epizody horečky, bolesti břicha či na hrudi (peritonitida, pleuritida, vzácněji perikarditida a skrotitida) a artritidy velkých kloubů. Záchvaty horeček mohou trvat hodiny až tři dny, mezi atakami nemocní nemají příznaky nebo mají jen kloubní potíže.

Charakteristickým kožním příznakem jsou dobře ohraničená erytémová, edematózní ložiska až plochy velikosti do 15 cm, připomínající erysipel, na přední straně bérce, nártu, oblasti kotníku vznikající po delším stání či chůzi

[13]. Na tvářích, trupu i končetinách dětí se může objevit i krvácení do kůže, častěji u těchto nemocných byla popsána Henochova-Schönleinova purpura a polyarteriitida nodosa [5].

Nemoc začíná již v dětství, ve většině případů před 20. rokem života, ve dvou třetinách se projeví již před 5. rokem [15]. Spouštěcím faktorem bývá fyzická či emoční zátěž, hormonální změny či vliv extrémních teplot. Během atak dochází k leukocytóze, zvýšení sedimentace erytrocytů, CRP, sérového amyloidu A. Vážnou komplikací u neléčených pacientů je rozvoj amyloidózy, která vzniká bez ohledu na frekvenci a intenzitu zánětlivých atak, zejména u pacientů s homozygotní mutací MEFV a jejímž prvním varovným příznakem je proteinurie [16].

K profylaxi se musí celoživotně podávat kolchicin v dávce 0,5–2 mg/den, který potlačuje zánětlivé ataky a snižuje riziko rozvoje amyloidózy [5, 9]. Pouze u refrakterních případů jsou alternativou biologika, jako je anakinra, kanakinumab, infliximab, etanercept [15].

### Syndrom periodické horečky spojený s receptorem tumor nekrotizujícího faktoru – TRAPS

Toto autosomálně dominantní onemocnění je druhý nejčastější autoinflatorní syndrom [9], prevalence v Evropě činí jeden případ na milion obyvatel. Podobá se FME, ale záchvaty horeček trvají déle – 7 dní až 3 týdny [13]. Nemoc je způsobena mutacemi genu velké rodiny TNF receptorů 1A (TNFR1/TNFRSF1A), lokalizovaném na krátkém raménku chromozomu 12p13. Postihuje nemocné především ze severní Evropy s propuknutím v průměru okolo 10 let věku [9].

Nemocní mají kromě atak horeček i migrující bolesti svalů, kloubů, bolesti břicha, hrudníku či skróta. Až v polovině případů může dojít k unilaterálnímu periorbitálnímu edému, uveitidě či konjunktivitidě [9]. Na kůži horních a proximálně dolních končetin se velmi často objeví teplá, erytémová bolestivá ložiska stěhující se nad bolestivými svaly distálně. Dalšími kožními změnami jsou kopřivka či makulózní exantém, různé tvořící anulární a serpiginózní konfigurace, často s krvácením do kůže. Část pacientů má chronický průběh nemoci s denními bolestmi a trvale zvýšenými laboratorními známkami zánětu, pak hrozí vznik amyloidózy. Histologicky se zjistí perivaskulární a intersticiální mononukleární infiltrát, při přímé imunofluorescenci se najdou depozita komplexu C3 a IgM pod epidermis či difúzní depozita IgA, IgG a C3 [5].

Hlavní linií léčby jsou zejména u nemocných s jen občasnými atakami kortikosteroidy. Kupodivu anti-TNF léčba nemusí být účinná nebo účinnost postupně klesá [9, 15], proto se zkouší i anakinra a nově i tocilizumab – monoklonální lidská protilátka proti IL-6 receptoru [13, 15].

### Syndrom hyperimmunoglobulinémie D – HIDS

Toto autosomálně recesivní onemocnění bylo poprvé popsáno v 1984 u pacientů původem z Nizozemska. Nově se označuje jako **syndrom deficiencie mevalonát kinázy**.

Mutace postihují gen pro mevalonát kinázu (MVK) na dlouhém raménku chromozomu 12q24. MVK je enzym účastnící se při syntéze cholesterolu a isoprenoidů. Při jeho afunkčnosti dochází k mevalonické acidurii. Mutace MVK způsobuje snížení aktivity enzymu se vzrůstající teplotou, takže např. při úrazu, očkování či stresu, kdy dojde ke zvýšení tělesné teploty, se defekt plně projeví [5, 13, 15].

Nemoc začíná během prvního roku života, je charakterizována atakami horeček nad 38,5 °C se zimnicí, trvajících 4–7 dní. Horečky jsou doprovázené akutními bolestmi břicha se zvracením a průjmami, symetrickými bolestmi kloubů a krční lymfadenopatií, recidivují obvykle po 1–2 měsících. Hladiny IgD bývají zvýšené, ale přitom nekorelují se závažností nemoci, spíše jde o druhotný jev při systémovém zánětu (hladiny mohou být vyšší i u FMF a TRAPS). Během ataky bývá vyšší i hladina IgA, CRP, sedimentace erytrocytů a leukocytóza. Pro diagnózu je cenný nález mevalonátu v moči během typické ataky [15].

Na kůži se najdou rozličné změny: splývající erytémové makuly nejvíce na končetinách a trupu, papuly, petechie, noduly a kopřivka. Na sliznicích dutiny ústní a vagíny mohou být aftózní vřídky. Byly popsány i případy Henochovy-Schönleinovy purpury a projevů připomínajících erythema diutinum, Sweetův syndrom aj. Při imunofluorescenci se najdou perivaskulárně uloženy IgD a C3, histologicky vaskulitida [5].

V léčbě se nejčastěji podávají nesteroidní antiflogistika během atak, popř. krátce kortikosteroidy, zkouší se také etanercept a anakinra [9, 15]. V léčbě se s úspěchem zkoušel také simvastatin inhibující produkci kyseliny mevalonové v dávce 20–80 mg denně.

### KRYOPYRINOPATIE – CAPS

(Cryopyrin Associated Periodic Syndrome)

Tyto vzácné klinické jednotky jsou charakterizovány rozvojem většinou nesvědících pomfů až mapovitých urtikariálních ploch objevujících se u dětí. Jsou způsobeny autosomálně dominantními nebo náhodně vzniklými mutacemi NLRP3 (CIAS1) genu na chromozomu 1q44, jehož produktem je protein kryopyrin (součást NLRP3 inflamasomu), což vede k abnormální aktivaci kaspázové kaskády a tvorbě prozánětlivých cytokinů, zejména IL-1 $\beta$  a IL-18 [4, 5, 12, 13, 15]. Již v roce 1940 byla popsána familiární chladová kopřivka, v 1962 závažnější Muckle-Wellsův syndrom a 1981 nejzávažnější chronický infantilní neurokutánní-artikulární syndrom [15].

### Familiární chladová kopřivka FCAS

(Familiární chladem vyvolaný autoinflatorní syndrom)

Jde o autosomálně dominantně dědičnou, chladem vyvolanou kopřivku s pozdním nástupem, kdy se symptomy se objeví v průměru za 52 minut po celko-

vém vystavení chladnému vzduchu a trvají až 24 hodin [16]. Představuje nejmírnější onemocnění ze skupiny kryopyrinopatií. Začíná většinou již do 6 měsíců věku. Samotný kontakt se studeným předmětem projevy nevnadí, takže test s přiložením zkumavky s ledem je negativní. Kopřivka je často doprovázena horečkou, zimnicí, pocením a bolestí kloubů. Méně často se objevují i oční příznaky (konjunktivitida, episkleritida, uveitida) a neurologické potíže (bolesti hlavy). V laboratoři se najdou zvýšené zánětlivé parametry a vysoký IL-6, kdežto počty mastocytů a tkáňová hladina histaminu jsou normální. Při histologickém vyšetření se najde perivaskulární neutrofilní infiltrát a otok koria [5]. Onemocnění může vyústit v sekundární amyloidózu.

### Muckleův-Wellsův syndrom

(MWS)

Toto autosomálně dominantní onemocnění je známé také jako **syndrom kopřivka-amyloidóza-hluchota**. Nemoc začíná hned po narození, nejčastěji po vystavení se změně teplot, ale i bez expozice chladu. Klinicky má obdobné příznaky jako FCAS. Epizody horeček, bolestí hlavy s nauzeou, kopřivky, kloubních bolestí a konjunktivitidy trvají déle než u FCAS (12–36 hodin) a intervaly nejsou pravidelné. Postupně se rozvíjí sensorineurální hluchota a hrozí vznik nefropatie na podkladě sekundární amyloidózy.

### NOMID

(Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease)

Synonymem je CINCA (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Artricular Syndrome). Představuje nejzávažnější, ve většině případů sporadické, onemocnění ze skupiny kryopyrinopatií [5]. Objevuje se u novorozenců, často již po porodu, jako chronický makulopapulózni či urtikariální exantém s horečkou, lymfadenopatií, hepatosplenomegalií a aseptickou meningitidou. Postupně dochází k faciální dysmorfii (plochý sedlovitý nos, makrocefalie, frontální výčnělky, protruse bulbů), poruchám růstu, mentální retardaci, k rozvoji různé intenzivních bolestí kloubů (až u poloviny pacientů vede závažná artropatie k funkčním a myoskeletárním následkům) a sekundární amyloidóze. Exantémy jsou chronické a perzistují po celý život. V histologickém nálezu jsou v perivaskulárním infiltrátu charakteristické neutrofilie, jinak je dále složen z lymfocytů a občasných eozinofilů.

V léčbě kryopyrinopatií se nejvíce uplatňuje moderní biologická léčba inhibující IL-1. Anakinra je schopna zabránit atakám a snížit zánětlivou reakci i riziko vzniku amyloidózy. Rilanoccept a kanakinumab se ukazují také jako účinné léky, nicméně v léčbě NOMID je třeba podávat vyšší dávky [9]. Kanakinumab je u nás schválen k léčbě CAPS od roku 2011 pro podání pacientům od 4 let [14]. Antihistaminika i ve čtyřnásobných dávkách při léčbě kopřivkových výsevů nepomáhají.

## IDIOPATICKÉ HOREČNATÉ SYNDROMY

### Periodická horečka s aftózní stomatitidou, faryngitidou a adenitidou – PFAPA

Jde o nejčastější onemocnění z této skupiny, které nebývá považováno za pravý syndrom hereditární horečky, a proto se řadí někdy odděleně od ostatních autoinflammatorních syndromů [5, 15]. Etiologie je neznámá a dosud nebyly nalezeny žádné související mutace, i když pacienti mohou mít pozitivní rodinnou anamnézu.

Objevuje se typicky u malých dětí mezi 2.–5. rokem věku a spontánně odeznívá okolo 10 let. Nemocní mají ataky 3–6denních horeček v intervalu 3–4 týdnů, u 40 až 70 % pacientů se objeví malé afity na rtech nebo v dutině ústní. Mezi další příznaky patří faryngitida, krční lymfadenopatie, únava a bolesti břicha. V mezidobí dítě dobře prospívá a je bez obtíží. V léčbě se používají antipyretika, popř. jednorázově kortikosteroidy, po nichž dojde k rychlé úlevě. V některých doporučeních se objevuje i tonzilektomie, ale i po tomto výkonu mohou bolesti v krku recidivovat [5].

### Syndrom Schnitzlerové

Toto vzácné onemocnění s neznámou etiologií je charakteristické recidivujícími urtikariálními projevy doprovázenými intermitentně záchvaty horečky, bolestí kostí a kloubů a monoklonální IgM gamapatií. Řadí se v klasifikaci chronických urtikárií mezi tzv. neutrofilní *urtikárie*, resp. urtikariální syndromy, jako jsou kryopyrinopatie a Stillova choroba [17]. Kožní projevy jsou asymptotické – nesvědčí, nebolí a nejsou doprovázeny angioedémem. Současně bývá přítomna lymfadenopatie a hepatopatie, laboratorně je zvýšená sedimentace erytrocytů a CRP. Až ve 20 % se může objevit lymfoproliferativní onemocnění a vzácně závažná anémie a trombofilie. Histologicky se zjistí perivaskulární infiltrát sestávající



Obr. 3. Schnitzlerové syndrom s urtikariálním výsevem

(z archivu)



**Obr. 4.** Exantém při Stillově nemoci  
(z archivu prim. MUDr. Olgy Filipovské)

z lymfocytů, histiocytů a neutrofilů, při imunofluorescenci IgM uloženy v papilách koria a podél bazální membrány (obr. 3).

Mezi novou terapii patří anakinra, kanakinumab a tocilizumab, dále se zkoušela PUVA terapie, thalidomid, kolchicin, kortikosteroidy a anti-TNF biologika s různým efektem [13].

#### **Systémová juvenilní idiopatická artritida (systemic-onset – SOJIA, sJIA) a Stillova choroba**

Podle dnešních platných klasifikačních kritérií je toto dětské revmatické onemocnění považováno za podtyp juvenilní idiopatické artritidy, čítající asi 5–9 % ze všech případů [9, 12–14]. Bývá asociované s polymorfismy NLRP3 a v patogenezi hraje hlavní roli IL-1 $\beta$  a IL-18 [9]. Nemoc byla popsána pediatrem Stilleem, podle něhož se dnes nazývá také syndrom s nástupem v dospělosti. Jde o zánětlivé onemocnění objevující se nejvíce okolo 2 let věku, charakterizované horečkou, každodenním výsevem morbiliformního lososově zbarveného exantému a polyartikulární artritidou. Současně se může pozorovat lymfadenopatie, hepatosplenomegalie či serositida. Nemocní jsou ohroženi vznikem syndromu aktivace makrofágů s významnou morbiditou a mortalitou [9].

Stillova nemoc se objevuje v pozdějším věku a projevuje se také horečkami, polyartritidou, exantémem (obr. 4), lymfadenopatií a faryngitidou [9]. Histologicky se v kůži najde perivaskulární a intersticiální infiltrát tvořený neutrofilů, monocytů, lymfocytů a eozinofilů [13]. Při febrilních špičkách je zvýšená hladina IL-6 (13). Hlavní léčbou SOJIA je anakinra, studie s dalšími biologiky zacílenými proti IL-1 probíhají [93].

#### **PUSTULÓZNÍ AUTOINFLAMATORNÍ SYNDROMY**

##### **Syndrom deficiencie antagonisty IL-1 receptoru – DIRA**

Toto vzácné autosomálně recesivní onemocnění bylo prvně popsáno v roce 2009 autory Ivona Aksentijevich et

al. [1]. Vzniká v důsledku deficitu antagonisty receptoru pro-IL-1 na podkladě homozygotních mutací IL1RN. Mutacemi vzniká afunkční protein, takže není regulován receptor pro-IL-1, čímž dochází k trvalé aktivaci zánětlivého signálu.

Záhy po narození se tvoří otoky kloubů na podkladě rekurentní multifokální aseptické osteomyelitidy a periostitidy. Dále se objevuje *generalizovaná pustulózní psoriáza* doprovázená horečkou, hojící se difúzní deskvamací. Na nehtech bývá dolíčkování, na sliznici dutiny ústní puchýřky až vřídky. Histologicky se zjistí parakeratóza, subkorneální pustuly s neutrofilů, neutrofilní infiltráty v kóriu, popř. neutrofilní ekrinní hidradenitida. Léčebně se pak doporučuje denní aplikace anakinry v dávce 1 až 5 mg/kg [5, 13].

##### **Syndrom deficiencie antagonisty IL-36 receptoru – DITRA**

Jde o zcela nově objevené, autosomálně recesivní či sporadické onemocnění projevující se akutním vzplanutím *generalizované pustulózní psoriázy*. Příčinou je mutace IL-36RN genu, což je protein rodiny IL-1 cytokinů, který reguluje, antagonizuje receptor pro-IL-36 a hraje důležitou roli v přenosu zánětlivých signálů, jako je NF- $\kappa$ B [15].

Syndrom je charakterizován náhlými recidivujícími výsevy pustul na erytémovém podkladě doprovázenými horečkou a únavou. Onemocnění začíná většinou v dětství, ale jsou popsány i případy vzniku v dospělosti. Současně se může vyskytovat chronická psoriáza s postižením nehtů. V léčbě se opět zkouší anakinra [5].

##### **SAPHO syndrom**

(Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis syndrome) – zařazen také v následující kapitole.

#### **AUTOINFLAMATORNÍ SYNDROMY SPOJENÉ S AKNÉ**

##### **PAPA syndrom**

(Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne syndrome)

Toto velmi vzácné autosomálně dominantní onemocnění popsané Lindorem v roce 1997 je vyvolané mutacemi proteinu PSTPIP1 (proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1), také zvaného jako CD2BP1 [8]. Tento způsobuje zvýšenou vazbu pyrinu na pyrinovou doménu NLRP, což vede k aktivaci inflamatoru a následně zvýšené tvorbě IL-1 $\beta$ . Laboratorně je kromě něj zvýšený i TNF- $\alpha$ , CRP a sedimentace erytrocytů, objevuje se hypogamaglobulinémie [13]. Nemocní trpí už od dětství vážnou destruktivní sterilní *artritidou*, v pubertě se rozvíjí jizvící nodulocystická *akné*. Typický je fenomén patergie, kdy se v místě aplikace injekcí či jiných traumat tvoří sterilní abscesy. Na končetinách či obličejí se tvoří ojedinělé či mnohočetné vředy připomínající *pyoderma gangrenosum*, které se hojí kribriformními jizvami



**Obr. 5.** Kribriformní jizvy po zhojeném pyoderma gangrenosum u pacientky s PASH

(obr. 5). Léčba zahrnuje kortikosteroidy (15–60 mg/den), anti-TNF biologika (infliximab, etanercept), zkouší se i anakinra, cyklosporin, thalidomid [9, 13].

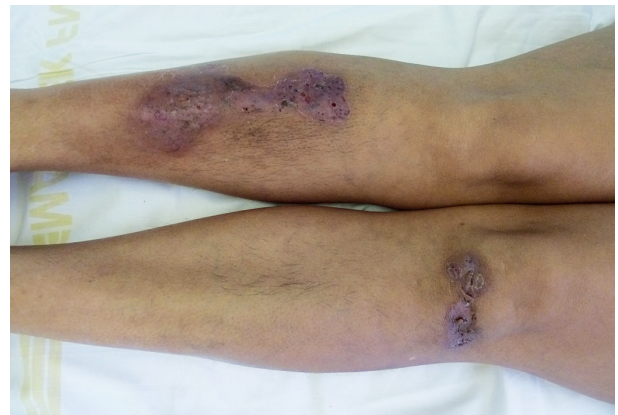
#### **PASH syndrom**

(Pyoderma gangrenosum, Acne, Hidradenitis Suppurativa)

Tento autoinflamatorní syndrom patří mezi zcela nově popsané autoinflamatorní onemocnění, a to v roce 2012 Braun-Falcm, jr. Liší se od PAPA syndromu absencí epizod pyogenní artritidy. Pacienti mají *acne conglobata* a *hidrosadenitis suppurativa*, v těchto lokalitách může následně vzniknout *pyoderma gangrenosum* [3] – obr. 6, 7. Tyto syndromy se mohou různě sdružovat s dalšími nemocemi, takže se hovoří už o dalších nových akronymech: **PAPASH** (PASH a pyogenní arthritis), **PsAPASH** (psoriatická artritida a PASH) [Růžička T.: Autoinflama-



**Obr. 6.** Hidrosadenitis suppurativa v třísllech u téže pacientky



**Obr. 7.** Hojící se projevy pyoderma gangrenosum u stejné pacientky

torní syndromy, 23<sup>rd</sup> World Congress of Dermatology, Vancouver 2015].

#### **SAPHO syndrom**

(Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis syndrome)

Jde o vzácné, pravděpodobně poddiagnostikované komplexní onemocnění nejasné etiopatogeneze. Může se vyskytnout ve všech věkových kategoriích, dominuje bolestivé postižení kostí, kloubů a kožní projevy [12]. Nejčastěji to bývá těžká *akné (acne conglobata, fulminans, inversa)*, *palmoplantární pustulóza*. Zánětlivé projevy akné jsou na obličeji i hrudníku. Ve vzorcích kůže i kostí byly vykultivovány *Propionibacterium acnes* či *Staphylococcus aureus*. Na dlaních a ploskách se najdou drobné pustuly se sterilním obsahem a olupováním. Osteoartikulární postižení zahrnuje chronický zánět sternoklavikulárního či sternokostálního skloubení, dále je přítomna hypertrofická osteitida obratlů a femurů a predominantně axiální synovitida, popř. synovitida loketních, kolenních či drobných ručních kloubů. K diagnostickým kritériím též patří chronická rekurentní multifokální osteomyelitida [13].

Léčba je neuspokojivá. Podávají se tetracyklinová antibiotika či isotretinoin k léčbě akné, lokální kortikosteroidy a acitretin k léčbě palmoplantární pustulózy. Osteoartikulární projevy se léčí nesteroidními antiflogistiky, kortikosteroidy, metotrexátem, sulfasalazinem, zkouší se anti-TNF biologika (infliximab) a bifosfonáty [12, 13].

#### **Majeedův syndrom**

Toto onemocnění je charakterizováno chronickou rekurentní *multifokální osteomyelitidou* a vrozenou *dyserytro-poetickou anémií*. Začíná již záhy po narození a průběh je chronicky exacerbuující. V etiologii syndromu hrají roli různé homozygotní mutace LPIN2 genu, jež narušují funkci fosfatázy (PAPs).

Při exacerbaci dochází k vysoké horečce, bolestem a otokům kloubů, což vede k poruchám růstu a trvalým kontrakturám. Pacienti mohou mít i kožní zánětlivé změny, dosud byly popsány dva případy Sweetova syndromu a jeden případ pustulózy a psoriázy [5].

## GRANULOMATÓZNÍ NEMOCI

### Blauův syndrom (familiární juvenilní systémová granulomatóza) a časná sarkoidóza

Jde o fenotypicky shodná onemocnění s mutacemi NOD2/ CARD15 genu na chromozomu 16q12-21. Protein NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain) se vyskytuje v cytoplasmě hematopoetických buněk a v enterocytech tenkého střeva. Hraje roli ve vrozené imunitě – funguje jako receptor vážící bakteriální peptidoglykany, po jehož stimulaci se aktivuje transkripční faktor NF-κB a kaspáza s následnou tvorbou a uvolněním pro-IL-1 do cytoplazmy. Jeho mutace vedou u Crohnovy choroby ke snížení funkce NOD2, zatímco při uvedených nemocech dochází k nekontrolované samoaktivaci NOD2, k trvalé aktivaci NF-κB, a tak i perzistenci zánětlivého stavu.

Blauův syndrom je autosomálně dominantní choroba, časná sarkoidóza je sporadické onemocnění. Obě choroby jsou asociovány s pediatrickou granulomatózní artritidou, a proto se doporučuje používat raději název **pediatrická granulomatózní artritida asociovaná s NOD2** [5].

Typické jsou nespecifické granulomatózní záněty kloubů, kůže a oka. Klinická manifestace je pak tvořena triádou: *polyartikulární synovitida*, *oční (akutní přední granulomatózní uveitida)* a *kožní změny* [5, 12]. Již v dětském věku se tvoří progresivní cystické otoky na nohou, zápěstí, loktech a deformity prstů. Postižení očí může progredovat, vede ke vzniku katarakty, glaukomu až k oslepnutí [5]. Dále se objevují horečky a četná granulomatózní postižení vnitřních orgánů, lymfadenopatie, infiltrace slinných žláz, glomerulonefritida a hepatosplenomegalie.

Kožní změny jsou zcela nenápadné – nesvědící, drobné, někdy lichenoidní papuly v hustém výsevu, kůže má ichthyosiformní vzhled, a to na trupu či končetinách, kromě dlaní a plosek. Popisují se i bolestivé nehojící bércové vředy [13]. Histologicky se zjistí nekaseifikující granulomy v korigu s mnohočetnými epiteloidními a mnohojadernými obrovskými buňkami jako při sarkoidóze. Mezi další změny patří panikulitida připomínající erythema nodosum a leukocytoklastická vaskulitida s makulopapulózním či urtikariálním exantémem.

Léčebně se používají nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, metotrexát, thalidomid a anti-TNF léky či anakinra. Kožní projevy se mohou zlepšit dlouhodobým podáváním erytromycinu [5].

## AUTOINFLAMATORNÍ SYNDROMY SPOJENÉ S PROTEASOMEM – PRAAS

### Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou (CANDLE syndrom)

Tato velice vzácná klinická jednotka byla popsána v roce 2010 [10]. Klinicky se projevuje recidivami teplot, kožními projevy, lipodystrofií a záněty vnitřních orgánů. Příčinou jsou autosomálně recesivní mutace proteasomu PSMB8, vedoucí k poruše jeho aktivity. Proteasom je cy-

lindrická organela hrající základní roli v degradaci bílkovin [15]. Poškozené proteiny nejsou správně rozeznávány a odbourány, působí buněčný stres, jehož důsledkem jsou chronické zánětlivé změny. Tyto mutace také vyvolávají **JMP syndrom** (kloubní kontraktury, atrofie svalů, mikrocytická anémie a lipodystrofie) a podobný **Nakajo-Nishimura syndrom** a **Japonský autoinflamatorní syndrom s lipodystrofií** (JASL). U všech syndromů je zvýšen IL-6 a u některých je hypergamaglobulinémie [5, 11].

Onemocnění začíná již v dětském věku. Pacienti mají denní *epizody horeček*, *hepatosplenomegalii*, *artralgie* a další zánětlivé změny postihující různé vnitřní orgány. Kožní změny zahrnují otoky víček a projevy připomínající oznobeniny: recidivující anulární erytémová ložiska na trupu, ale i na obličejí a končetinách, zvláště nad interfalangeálními klouby, která se spontánně hojí s hyperpigmentacemi. Současně se rozvíjí progresivní lipodystrofie na obličejí, pažích a trupu jako výsledek chronického zánětu tukové tkáně [13].

Léčba je málo úspěšná a nezabrání progresi systémových příznaků, především kardiorepiračnímu selhání. Zkoušejí se nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, bortezomib (nespecifický inhibitor proteasomu). Biologická léčba zatím nevedla ke zlepšení [5].

## DERMATÓZY S AUTOINFLAMATORNÍMI RYSY

Podle nejnovějších poznatků se ukazuje, že pojem autoinflamace může být rozšířen i nad rámec skupiny vzácných monogenních syndromů. U řady častých dermatóz, s polygenní dědičností, se pozorují autoinflamatorní rysy. Patří k nim *psoriáza*, *atopický i kontaktní ekzém*, *neutrofilní dermatózy*, *akné*, *areální alopecie*, *vitiligo* a *lupus erythematosus* – a v budoucnosti přibudou patrně i další. Tyto imunitně zprostředkované zánětlivé nemoci vykazují smíšený charakter zánětu s podílem poruch jak získané, tak vrozené imunity [9, 12, 13].

Autoimunitní a autoinflamatorní mechanismy se prolínají a lze jen těžko odlišit, které z nich u dané choroby a konkrétního jedince převažují. Například v nedávné studii **psoriázy** autoři tento proces charakterizovali jako bimodální imunitní aktivaci: počáteční fáze vzniku akutních psoriatických lézí je autoinflamatorní se zánětlivými změnami vyvolanými IL-1 a TNF s převahou neutrofilů, poté se objevuje časný T-buněčný infiltrát s Th17 a Th22 buňkami a až postupně vznikají chronická ložiska s dominancí Th1 buněk [7]. U psoriázy, podobně jako u Crohnovy nemoci, je prokázána mutace CARD, jež je složkou inflamatoru, respektive dalších signálních drah (CARD je součástí řady proteinů, podílejících se na imunitní odpovědi a zánětu, např. dráhy NF-κB). Některé práce ukazují i na mutaci genů pro IL-1RA a úlohu IL-36 [13, 15]. Takže u psoriázy dochází nejen k abnormální, zvýšené aktivaci inflamatoru, ale i k jeho snížené regulaci. To se potvrdilo i v experimentálních modelech, neboť mutace genů pro IL-1RA vyvolává u pokusných zvířat psoriasiformní fenotyp. Role IL-1 u psoriázy představuje

další krok v poznávání patogeneze této choroby, svědčí pro ni úspěšná léčba pustulózní psoriázy a acrodermatitis continua Hallopeau anakinrou [13]. Díky výzkumu biologické léčby se v posledních letech akcentuje role IL-17. Jeho tvorbu v lymfocytech ale kromě známého IL-23 indukují právě IL-1. Oba zánětlivé cytokiny IL-1 a IL-17 se vzájemně potencují a zpětnovazebně ovlivňují, a tak IL-1 $\beta$  působí jako regulátor zánětlivé aktivity právě Th17 lymfocytů [2].

## ZÁVĚR

Dermatolog může přispět ke stanovení správné diagnózy klasických autoinflamatorních nemocí, i když jsou velmi vzácné, diagnostika většinou probíhá v dětském věku a pravděpodobnost nového záchytu u dospělých pacientů je v běžné klinické praxi malá. V dospělém věku se s autoinflamatorními nemocemi můžeme setkat v podobě atypické chronické urtikárie, těžké akné, pyoderma gangrenosum či pustulózní dermatózy, doprovázené různými systémovými příznaky.

U řady nemocných se tyto vzácné nemoci nemusely v dětství rozpoznat. Pro diagnózu autoinflamatorních syndromů svědčí dlouhodobá anamnéza nevysvětlitelných opakovaných horeček bez respiračních potíží, provázených zánětlivými změnami především kloubů, nejasné kožní exantémy, podobné potíže v rodině, zvýšené laboratorní hodnoty zánětlivých parametrů, negativita autoprotilátek, refrakternost na léčbu antibiotiky. Diferenciálně diagnosticky je třeba vždy nejdříve vyloučit chronické infekce, systémové autoimunitní choroby či paraneoplastické syndromy.

S rozvojem dalšího vědeckého poznání inflamomasu a dalších klíčových mediátorů vrozené imunity se v léčbě těchto nemocí objevují účinné biologické přípravky zacílené proti IL-1 či TNF. Přibývá důkazů, že autoinflamatorní podíl na patogenezi mohou mít i některé chronické dermatózy, které byly dosud vnímány jako převážně autoimunitní, čímž se nabízí nové potenciální možnosti léčby těchto nemocí.

Pro systematické získání klinických a genetických informací a pro vytvoření lepší klasifikace těchto zcela nových nemocí probíhá evropský projekt Eurofever s databázemi pacientů a genetických mutací spjatých s autoinflamatorními syndromy [15]. Pro zlepšení diagnostiky a léčby autoinflamatorních nemocí je vzhledem k systémovému charakteru zánětu a multiorgánovému postižení důležitá spolupráce mezi dermatology, pediatry, revmatology, imunology a dalšími specialisty.

## LITERATURA

1. AKSEKSENTIJEVICH, I., MASTERS, S.L., FERGUSON, P.J., et al. An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1 – Receptor Antagonist. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, p. 2426–2437.
2. BENÁKOVÁ, N. Zpráva z 6. mezinárodního kongre-

- su Psoriasis from gene to clinic. *Čes-slov Derm*, 2012, 87, 1, s. 27–28.
3. BRAUN-FALCO, M., KOVNERYSTYY, O., LOHSE, P., RUZICKA, T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) – a new inflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012, 66 (3), p. 409–415.
4. BUCHVALD, D. Monogénové autozápalové syndromy v detskej dermatológii. Referátový výběr, 2014, 56, s. 12–20.
5. DÁVILLA-SEIJO, P., HERNÁNDEZ-MARTÍN, A., TORRELO, A. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clinics in Dermatology*, 2014, doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.004.
6. DAVIS, B. K., WEN, H., TING, J. P. I. The inflammatory NLRs in immunity, inflammation and associated diseases. *An. Rev. Immunol.*, 2011, 29, p. 707–735.
7. CHRISTPHERS, E., METZLER, G., RÖCKEN, M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2014, 170, 1, p. 59–65.
8. LINDOR, N. M., ARSENAULT, T. M., SOLOMON, H. et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin. Proc.*, 1997, 72 (7), p. 611–615.
9. MCCOY, S. S., STANNARD, J., KAHLENBERG, J. M. Targeting the inflammasome in rheumatic diseases. *Translational Research*, 2015, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.006>
10. McDERMOTT, A., JACKS, J., KESSLER, M. et al. Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and management. *Int. J. Dermatol.*, 2015, 54, p. 121–129.
11. McDERMOTT, M. F., AKSENTIJEVICH, I., GALLON, J. et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, 1999, 97, 1, p. 133–144.
12. MEIER, B., FRENCH, L. E. Autoinflammationssyndrom – kutane Manifestationen. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2014, 139, p. 1468–1472.
13. NGUYEN, T. V., COWEN, E. W., LESLIE, K. S. Autoinflammation: From monogenic syndromes to common skin diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, 68 (5), p. 834–853. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.11.002>.
14. PAVELKA, K., ARENBERGER, P., LUKÁŠ, M., ZIMA, T., DOLEŽAL, T., OLEJÁROVÁ, M., CETKOVSKÁ, P. et al.: *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění*. 1.vyd. Praha: Grada, 2014, 384 s.
15. SAVIC, S., DICKIE, L. J., WITTMANN, M., McDERMOTT, M. F. Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: pathophysiology, diagnosis and new treatment perspectives. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 2012, 26, 4, p. 505–533. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2012.07.009>.

16. SHINAWI, M., SCAGLIA, F., WINDLE, M. L. Hereditary Periodic Fever Syndromes. <http://emedicine.medscape.com/article/952254-overview>, 2013, 31 p.
17. ZUBERBIER, T., ABERER, W., ASERO, R. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014, 7, p. 868–887.

Do redakce došlo dne 13. 7. 2015.

Adresa pro korespondenci:  
 Prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.  
 Dermatovenerologická klinika LFUK a FN  
 Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň  
 e-mail: cetkovska@fnplzen.cz



## Dermatologický univerzitní nadační fond podporuje již devátým rokem dermatovenerologii v České republice

- Poskytuje **stipendia** na pobyty na kožních pracovištích v německy mluvících zemích.
- Uděluje **ceny za nejlepší publikace roku** v časopisu Čs. dermatologie.
- Sponzoruje **Bartákovu cenu**.
- **Podporuje časopis** Česko-slovenská dermatologie a Českou dermatovenerologickou společnost ČLS JEP.
- **Financuje vzdělávání** v dermatovenerologii (kurzy, odborná setkání).



**Dermatologický univerzitní nadační fond**  
 partner českých dermatovenerologů.

Arenberger Ettler Frey Resl