

Česká dermato- venerologie

TÉMA ČÍSLA

Vzácná kožní
onemocnění

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Tuberózní skleróza –
kožné a systémové projevy

str. 4

Vzácná kožní onemocnění –
mukózní membránový pemfigoid

str. 10

KAZUISTIKA

Palmoplantární keratodermie

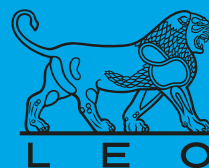
str. 20

ZPRÁVY Z KONGRESŮ

Zpráva z videokongresu: Současné
léčebné možnosti pokročilého
kožního spinaliomu

str. 47

Generální partner časopisu



Partner časopisu

abbvie

Dva kredity ČLK.
Časopis je zařazen do Seznamu
recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v České republice.

Psoriatická nemoc
jde hlouběji pod kůži

Začněte včas
s komplexní léčbou
přípravkem Cosentyx*

5 let

prokázané účinnosti
a bezpečnosti¹

Více než

250 000

pacientů²



Vypadat

lépe

Rychlý a dlouhodobý účinek
na kůži a na obtížné
léčitelné projevy^{1,3-6}



Hýbat se

lépe

**Pomáhá předcházet
nevratnému poškození kloubů⁷**
Úleva od bolesti kloubů
u pacientů s PsA⁸



Cítit se

lépe

**Rychlé a dlouhodobé
zlepšení
kvality života^{1,9}**

INDIKACE – Ložisková psoriáza: Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, dospívajících a dětí od 6 let, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Psoriatická artritida:** Přípravek Cosentyx je samostatně nebo v kombinaci s metotrexátem (MTX) indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u kterých nedošlo k adekvátní odpovědi na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD). **Ankylozující spondylitida:** Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu.

Zkrácená informace • Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení: Jedno předplněné pero obsahuje secukinumabum 150 mg v 1 ml. **Indikace:** Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, dospívajících a dětí od 6 let*, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Přípravek Cosentyx, samotný nebo v kombinaci s metotrexátem, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila adekvátní odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky. Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu. *Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní non-radiografické axiální spondylartritidy s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšeným C-reaktivním proteinem (CRP) a/nebo zobrazením magnetickou rezonancí (MRI) u dospělých, kteří neodpovídají adekvátně na nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID). **Dávkování: Ložisková psoriáza u dospělých:** Doporučená dávka je 300 mg secukinumabu ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 300 mg se podává v jedné subkutánní injekci 300 mg nebo ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. **Ložisková psoriáza u pediatrické populace (dospívající a děti od 6 let):** Doporučená dávka se odvíjí od tělesné hmotnosti (viz níže) a podává se ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 75 mg je podána jako jedna subkutánní injekce 75 mg. Každá dávka 150 mg je podána jako jedna subkutánní injekce 150 mg. Každá dávka 300 mg se podává v jedné subkutánní injekci 300 mg nebo ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. Doporučená dávka pro pediatrické pacienty s ložiskovou psoriázou (tělesná hmotnost v době podání/ doporučená dávka): <25 kg/75 mg; 25 to <50 kg/75 mg; ≥50 kg/150 mg (U hmotnosti ≥50 kg může být dávka zvýšena na 300 mg. U některých pacientů může vyšší dávka znamenat větší prospěch.). Injekční roztok v předplněném peru s dávkou 150 mg není určen k podávání dětským pacientům s hmotností <50 kg. Pro podání v této populaci je vhodná dávka 150 mg ve formě prášku pro přípravu injekčního roztoku. **Psoriatická artritida:** U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti-TNFα (IR), je doporučená dávka 300 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. U ostatních pacientů je doporučená dávka 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. *Dávka může být zvýšena na 300 mg na základě klinické odpovědi. **Ankylozující spondylitida (AS, radiografická axiální spondylartritida):** Doporučená dávka je 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Dávka může být zvýšena na 300 mg na základě klinické odpovědi. Každá dávka 300 mg se podává v jedné subkutánní injekci 300 mg nebo ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. **Non-radiografická axiální spondylartritida (nr-axSpA):** Doporučená dávka je 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění/varování:** Za účelem zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků je nutné pečlivě zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku. Opatrnosti je zapotřebí, pokud se uvažuje o použití secukinumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo opakovanou infekcí v anamnéze. Pacienty je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující přítomnost infekce. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné pacienta pečlivě sledovat a nepodávat secukinumab, dokud infekce neodezní. *Secukinumab se nedoporučuje u pacientů se závažným onemocněním střev. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky závažného onemocnění střev nebo dojde-li k exacerbaci již existujícího závažného onemocnění střev, je třeba secukinumab vysadit a zahájit odpovídající lékařskou péči. * Pokud se objeví anafylaktická nebo jiné závažné alergické reakce, musí se podávání secukinumabu okamžitě přerušit a zahájit vhodnou léčbu. *Před zahájením léčby přípravkem Cosentyx se doporučuje, aby byla u pediatrických pacientů provedena všechna věku odpovídající očkování podle současných pokynů pro očkování. * Živé vakcíny nesmí být podávány současně se secukinumabem. Ve studiích s lupénkou nebyly vyhodnocovány bezpečnost a účinnost secukinumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo fototerapií. **Interakce:** Ve studii u subjektů s ložiskovou psoriázou nebyly pozorovány interakce mezi secukinumabem a midazolamem (substrát CYP3A4). Při současném podávání secukinumabu s metotrexátem (MTX) a/ nebo s kortikosteroidy nebyly v artritických studiích (včetně pacientů s psoriatickou artritidou a axiální spondylartritidou) pozorovány žádné interakce. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu ještě nejméně 20 týdnů po ukončení terapie používat účinnou metodu kontracepce. Podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se secukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům secukinumabu na kojené dítě je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu secukinumabem. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích. Časté: Orální herpes, tinea pedis, rinorea, diareja. *bolest hlavy, nauzea, únava*. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednorázová předplněná injekční stříkačka vložená do pera SensoReady, balení obsahuje 2 předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/14/980/005. **Datum registrace:** 15.1.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 18.2.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** *Vimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. Bissonnette R et al. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2018;32(9):1507-1514. 2. Novartis press release: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-cosentyx-positive-16-week-prevent-results-advance-potential-new-indication-patients-axial-spondyloarthritis>, datum přístupu 8.1.2020 3. Langley RG et al. N Engl J Med. 2014;371(4):326-338. 4. Gottlieb A, et al. PGC 2017. Presentation P026. 5. Reich K, et al. PGC 2017. Presentation P021. 6. Bagel J, et al. J Am Acad Dermatol 2017;77:667. 7. Mease, P, McInnes, I.B. Rheumatol Ther. 2016; 3(1):p. 5-29. 8. Mease P et al. Ann Rheum Dis 2018;0:1-8. 9. Strober B et al. J Am Acad Dermatol. 2017;76(4):655-661. 10. SPC přípravek Cosentyx: www.sukl.cz.

* Komplexní léčba přípravkem Cosentyx je definována jako účinnost v oblasti kožních manifestací onemocnění a perzistentních psoriatických projevů - nehty, kůže, dlaně a chodidla a zároveň na psoriatickou artritidu, kde pomáhá předcházet nevratnému strukturálnímu poškození kloubů (u PsA) a zlepšuje kvalitu života. • PsA = psoriatická artritida



SI HORTUM IN BIBLIOTHECA HABES, NIHIL DEERIT*

Milé kolegyně, milí kolegové, dnes se mi píše opravdu radostně. Po mnoha letech je alespoň naděje, že arogance moci skončí. Přeji to nám všem a uvedu vlastní příklad.

Před 37 lety jsem coby natěšená čerstvá lékařka nastoupila u Apolináře, respektive na I. dermatovenerologickou kliniku, vedenou tehdy právě inaugurovaným

profesorem Zárubou, který převzal pomyslné žezlo od profesora Jiráska. Profesor Záruba mne přijal se slovy: „Nastupuje s vámi ještě jeden kolega, ale ten měl červený diplom.“ Tehdy jsem se nezmohla na to, abych mu řekla, že já jsme měla červený diplom také. Tím kolegou byl Petr Arenberger, a tak začala naše společná pouť dermatologií. Když jsem odcházela na Bulovku, profesor Záruba se se mnou loučil slovy: „Vás bude pro Bulovku škoda.“ Historicky totiž byly považovány za nejlepší kožní kliniky v Praze právě tato I. dermatovenerologická klinika a II. kožní klinika vedená profesorem Štávou. Bulovka ani Vinohrady to rozhodně nebyly. Důvodem mého přesunu na Bulovku byl fakt, že tam vznikla v roce 1987 Katedra infekčních nemocí, epidemiologie a dermatovenerologie, na čemž se domluvila profesorka Fadrhonicová s tehdejším děkanem profesorem Havlíkem. Na Bulovku jsem nastoupila po své první mateřské dovolené v září 1987 a zůstala jsem tam s pětiletou pauzou, kdy byla klinika v letech 1998–2003 přesunuta do Motola, dodnes, respektive do konce září tohoto roku. Profesorka Fadrhonicová mě okamžitě pověřila výukou, které jsme se věnovaly spolu s kolegyní Alexandrou Březinovou. V roce 1990, kdy bylo paní profesorce sedmdesát let, ji ve vedení kliniky vystřídal docent, později profesor Barták. A v roce 1995 se konal konkurz na přednostu, v němž jsme stanuli po letech proti sobě s profesorem Arenbergerem. Jen dva členové komise ze sedmi hlasovali v můj neprospěch. A tak

jsem po dobu 26 let byla nejdéle sloužící přednostkou kliniky afilované s dětskou, později 2. lékařskou fakultou Univerzity Karlovy. Naplánovala jsem si odchod do důchodu v roce 2024 a do této doby přijala i jmenování přednostkou. Dlouho jsem hledala nástupce. A není tajemstvím, že jsem si ho vybrala. Jen jsem se vedle odborné přípravy opomenula více věnovat pravidlům slušného chování.

Na klinice se vystřídal za mého vedení desítky, možná stovka kolegů, kteří posléze odešli do soukromých praxí a které dobře znáte nebo jste možná jedním z nich. V posledních letech bylo výjimkou, když se někdo na kliniku po atestaci vrátil. Bylo proto obtížné najít školitele (lékaře s tříletou praxí po složení atestace) pro současné mladé kolegy. A je proto nepochopitelné, jak se vedení nemocnice chová k těm, kteří dlouhodobě mladé lékaře vychovávají. Vše se dnes svádí na covid-19. Ale ten nemůže za charaktery lidí, ty se jen ve vyhrocené době obnažily. Jsem nyní pouze privátní dermatoložkou a budu se těšit na další spolupráci a setkávání se s vámi nad stránkami našeho časopisu i osobně na akcích pořádaných Českou akademií dermatovenerologie.

V úctě

Jana Třešňák Hercogová

* „Pokud máte zahradu a knihovnu, máte vše, co potřebujete.“ — Marcus Tullius Cicero

Foto na obálce:

Archiv prof. MUDr. Dmitryho Kazakova, Ph.D., Biooptická laboratoř s.r.o., Plzeň (histologické foto), archiv Dermatovenerologické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka, 2016 (klinické foto)

OBSAH

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

Baloghová, J., Sádová, E. Tuberózní skleróza – kožné a systémové prejavy	4
Salavec, M. Vzácná kožní onemocnění – mukózní membránový pemfigoid	10
Hložánek, M., Mahelková, G., Štorm, J. Mukózní membránový pemfigoid pohledem oftalmologa	15
Bučková, H. Dvacet let EB Centra – přínos pro pacienty, význam pro lékaře	18

KAZUISTIKA

Nováková, M., Třešňák Hercogová, J. Palmoplantární keratodermie	20
Brigant, J., Třešňák Hercogová, J. Autosomálně recesivní epidermolytická ichthyóza	25
Pilátová, J., Rob, F., Třešňák Hercogová, J. Nehojící se ulcerace u pacienta s Crohnovou chorobou	30
Mašínová, B., Třešňák Hercogová, J. Erythrodermie s pustulami jako jedna z forem lékového exantému	33
Čelakovská, J., Sokolová, K., Fejtková, I. Syphilis secundaria	36

AKTUALITY, ZPRÁVY

Rob, F. Aktuální situace povinně hlášených pohlavně přenosných chorob v České republice	40
Duba, J., Hejzmanová, I., Třešňák Hercogová, J., Hnojnová, M., Stejskalová, I., Zelenková, D., Weber, J. Q-LUPÉNKA a Q-EKZÉM: první programy pro komplexní hodnocení kvality péče v dermatologii	44

ZPRÁVY Z KONGRESŮ

Třešňák Hercogová, J. Zpráva z videokongresu: Současné léčebné možnosti pokročilého kožního spališom	47
--	----

VĚDOMOSTNÍ TEST

KALENDÁŘ ODBORNÝCH AKCÍ

Kalendář dermatovenerologických akcí 2021–2022	56
Další národní kongres ČADV	57

CONTENTS

POSTGRADUATE EDUCATION

Baloghova, J., Sadova, E. Tuberous sclerosis – skin and systemic manifestations	4
Salavec, M. Rare skin disorders – mucous membrane pemphigoid	10
Hlozaneck, M., Mahelkova, G., Storm, J. Mucous membrane pemphigoid from the ophthalmologist perspective	15
Buckova, H. Twenty years of EB Centre – benefits for the patients, purpose for the physicians	18

CASE REPORT

Novakova, M., Tresnak Hercogova, J. Palmoplantar keratodermas	20
Brigant, J., Tresnak Hercogova, J. Autosomal recessive epidermolytic ichthyosis	25
Pilatova, J., Rob, F., Tresnak Hercogova, J. Non-healing ulceration in a patient with Crohn's disease	30
Masino, B., Tresnak Hercogova, J. Erythroderma with pustules as one of the forms of drug rash	33
Celakovska, J., Sokolova, K., Fejtkova, I. Syphilis secundaria	36

NEWS, REPORTS

Rob, F. Current situation of compulsorily reported sexually transmitted infections in the Czech Republic	40
Duba, J., Hejzmanova, I., Tresnak Hercogova, J., Hnojnova, M., Stejskalova, I., Zelenkova, D., Weber, J. Q-PSORIASIS a Q-ECZEMA: the first comprehensive programs for an assessment of healthcare quality in dermatology	44

CONGRESS NEWS

Tresnak Hercogova, J. Videocongress report: up-to-date therapy of the advanced squamous cell carcinoma	47
--	----

TEST

CALENDAR OF PROFESSIONAL EVENTS

Calendar of dermatovenerological events for year 2021–2022	56
Another national congress CADV	57

Česká dermatovenerologie

PŘEDSEDKYNĚ REDAKČNÍ RADY

prof. MUDr. Jana Třešňák Hercogová, CSc., MHA

ŠÉFREDAKTORKA

MUDr. Michaela Lizlerová

REDAKTORKA

Mgr. Daniela Kučmašová

REDAKČNÍ RADA

MUDr. Jan Ernest, Ph.D.,
prof. MUDr. Jan Janda, CSc.,
MUDr. Aleš Herman, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,
prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.,
prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc.,
doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.,
prof. MUDr. Michal Michal,

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,
doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.,
prim. MUDr. Jaroslav Strejček, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.,
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

Prof. Gjorgij Gocev, MD (Skopje, Makedonie),
prof. Andreas Katsambas, MD (Atény, Řecko),
prof. Torello Lotti, MD (Řím, Itálie),
prof. Miloš Nikolić, MD (Bělehrad, Srbsko),
prof. Juraj Péč, MD (Martin, Slovensko),
prof. Jacek Szepletowski, MD (Krakov, Polsko),
prof. Mirna Šitum, MD (Záhřeb, Chorvatsko),
Pedrag Stilet, MD (Budva, Černá Hora),
prof. Kenneth Tomecki, MD (Cleveland, USA)

GRAFICKÁ ÚPRAVA

Antonín Plicka



VYDÁVÁ

Grada Publishing, a.s.,
www.grada.cz

ADRESA REDAKCE:

Grada Publishing, a.s.
Redakce zdravotnické literatury 420,
U Průhonu 22
170 00 Praha 7
tel.: +420 234 264 568, 401, 402
mobil: +420 703 143 157
e-mail: lizlerova@grada.cz, kucmasova@grada.cz

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy. Časopis je indexován v Bibliographia medica Cechoslovaca. Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

Vytiskl Tribun EU s.r.o., Brno
Časopis vychází 26. 10. 2021
číslo 3/2021, ročník 11
MK CR E 20347
ISSN 1805-0611 (Print), ISSN 2787-9070 (On-line)

Upozornění pro čtenáře a uživatele tohoto časopisu

Všechna práva vyhrazena. Žádná část tohoto tištěného či elektronického časopisu nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití tohoto časopisu bude trestně stíháno.

Jak důležité je pro
Adama PASI* 100?

kyntheum®

Brodalumab

ČISTÉ SEBEVĚDOMÍ

Kyntheum zlepšuje kvalitu života
a nabízí celkovou úlevu od symptomů.
Více než 60 % pacientů dosahuje
úplného zhojení kožních projevů.^{1,2,3}

Rychlý nástup účinku⁴

Vysoká míra zhojení⁵

Dlouhodobý účinek⁵

Přípravek Kyntheum® je indikován
k léčbě středně těžké až těžké ložiskové
psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou
kandidáty pro systémovou léčbu.²

PASI* 100 znamená pro Adama
mnohem více než jen zdravou kůži¹

*PASI, index rozsahu a závažnosti psoriázy.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název léčivého přípravku: Kyntheum® 210 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** Předplněná injekční stříkačka obsahuje brodalumabum 210 mg v 1,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje brodalumabum 140 mg. **Léková forma:** Injekční roztok (injekce). **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Dávkování:** Doporučená dávka je 210 mg ve formě subkutánní injekce v týdnech 0, 1 a 2, následovaná dávkou 210 mg každé 2 týdny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, aktivní Crohnova nemoc a klinicky významné aktivní infekce např. aktivní tuberkulóza. **Zvláštní upozornění:** Případy nových nebo exacerbovaných zánětlivých střevních onemocnění byly hlášeny s inhibitory IL-17, proto se Kyntheum nedoporučuje pacientům se zánětlivým střevním onemocněním. Byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování, včetně dokonání sebevražd. Většina pacientů, u kterých se objevilo sebevražedné chování, měla v anamnéze depresi a/nebo sebevražedné představy a chování. Byly hlášeny vzácné případy anafylaktických reakcí. Přípravek může zvyšovat riziko infekcí. Jestliže se plánuje použít přípravek u pacientů s chronickou infekcí nebo s opakovanou infekcí v anamnéze, je třeba postupovat opatrně. Doporučuje se, aby pacienti v souladu s místními imunizačními předpisy podstoupili všechna potřebná očkování ještě před zahájením léčby přípravkem. **Interakce:** Současné s přípravkem se nesmí podávat živé vakcíny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 12 týdnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání brodalumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Není známo, zda se brodalumab vylučuje do lidského mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Časté - chřipka, dermatofytózy, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, průjem, nauzea, artralgie, myalgie, únava, reakce v místě injekce. Méně časté - kandidózy, neutropenie, konjunktivitida. **Vzácné - anafylaktická reakce.** **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Přípravek se smí uchovávat v krabici a při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně po dobu 14 dnů, a to pouze jednou. Jakmile se přípravek vyjme z chladničky a nechá se ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C), musí se použít do 14 dní nebo zlikvidovat. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1155/001, EU/1/16/1155/002. **Způsob výdeje a hrazení:** Výdej je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 22. 7. 2020. **Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte plnou verzi souhrnu údajů o přípravku.**

Reklama na léčivý přípravek.

Reference: 1. Strober B, et al. J Am Acad Dermatol 2016;75(1):77–82. 2. Souhrn údajů o přípravku Kyntheum® (brodalumab), 22. 7. 2020. 3. Chiricozzi A, et al. Int J Mol Sci 2018;19(1):179. 4. Blauvelt A, et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). 5. Lebwohl M, et al. N Engl J Med 2015;373:1318–28.

LEO®

LEO Pharma s.r.o., Lomnického 1705/7, 140 00 Praha 4

Tuberózná skleróza – kožné a systémové prejavy

Baloghová J., Sádová E.

Čes. Dermatovenerol., 2021, 11, č. 3, s. 4–9

SÚHRN

Tuberózná skleróza je neurokutánne ochorenie s autozómálne dominantným typom dedičnosti. Prejavuje sa primárnym postihnutím kože a centrálného nervového systému, ale postihuje aj iné orgány. Kožná symptomatológia je tak typická, že veľakrát je kľúčom k diagnostike ochorenia. Autori prezentujú kazuistiku dievčatka s kožnými aj systémovými prejavmi tuberózne sklerózy úspešne liečenej everolímom.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

tuberózná skleróza • adenoma sebaceum • morbus Pringle-Bourneville • angiofibrómy • šagrénova koža • subependymálne obrovskobunkové astrocytomy (SEGA) • everolímus

Tuberózná skleróza je neurokutánne ochorenie s prevalenciou 1 na 6 000 – 10 000 narodení. Ochorenie má autozómálne dominantný typ dedičnosti vznikajúci mutáciou jedného z dvoch génov TSC1 a TSC2, ktorých neprítomnosť vedie k tvorbe hamartómov v rôznych orgánoch. Tuberózná skleróza sa prejavuje primárnym postihnutím kože a centrálného nervového systému, ale postihuje aj iné orgánové systémy.⁽¹⁾

SUMMARY

Baloghova, J., Sadova, E. Tuberous sclerosis – skin and systemic manifestations
Tuberous sclerosis complex is a neurocutaneous disorder with an autosomal dominant pattern of inheritance. It manifests primarily with skin and central nervous system involvement, but also other organs can be involved. Skin symptomatology is so typical that many times it is a clue to diagnosis. Authors present a case report of a girl with skin and systemic signs of tuberous sclerosis successfully treated with everolimus.

KEY WORDS

tuberous sclerosis • adenoma sebaceum • morbus Pringle-Bourneville • angiofibromas • shagreen patch • subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) • everolimus

KAZUISTIKA

Autori prezentujú kazuistiku dievčatka s kožnými prejavmi, ktoré vznikli u pacientky v 3. roku života a s vekom pribúdali. Pri kožnom vyšetrení boli prítomné angiofibrómy na tvári v oblasti líc (**obr. 1**), ploché fibroepiteliómy na čele (**obr. 2**), prejavy šagrénovej kože na chrbte v lumbosakrálnej oblasti (**obr. 3A**), lístkovité depigmentácie a café au-lait škvrny na trupe (**obr. 3B**). Dieťa bolo sledované neurológom pre epileptické záchvaty, iné ochorenia nemalo. Vzhľadom na kožný nález svedčiaci pre tuberóznú sklerózu bolo odporúčané zrealizovať vyšetrenia na vylúčenie postihnutia vnútorných orgánov. Dieťa sa však na kontrolu nedostavilo. Po roku, v apríli 2011, bolo prijaté do Detskej fakultnej nemocnice v Košiciach pre febrilitu, nechutenstvo, vomitus. Dieťa schudlo, bolesti brucha nemalo, ale v oblasti bruška rodičia nahmatali tuhší útvar. Počas hospitalizácie boli vyšetreniami zistené tumorózne masy na oboch obličkách, viac

vpravo. Dieťa podstúpilo pravostrannú nefrektómiu, následne bola potvrdená angiomylipomatóza obličiek. Ďalšími vyšetreniami boli potvrdené rabdomyómy srdca a subependymálne obrovskobunkové astrocytomy v mozgu.

Pri kontrolnom vyšetrení v roku 2013 bola konštatovaná progresia tumorózných lézií, preto bola v júni začatá celková liečba preparátom everolímus. Liečba bola odsúhlasená na základe výnimky Ministerstva zdravotníctva SR a naša pacientka bola prvým dieťaťom na Slovensku, u ktorého táto liečba bola schválená na liečbu angiomylipomatózy ľavej obličky. Približne po 2,5 mesiacoch liečby došlo k výraznej regresii tumorov v oblasti ľavej obličky, zmenšeniu subependymálnych obrovskobunkových astrocytómov v mozgu a úplnej regresii tumorov v oblasti srdca. Zároveň bola pozorovaná regresia kožných prejavov na tvári (**obr. 4**). Pacientka je doteraz v dispenzári nefrológa.

DISKUSIA

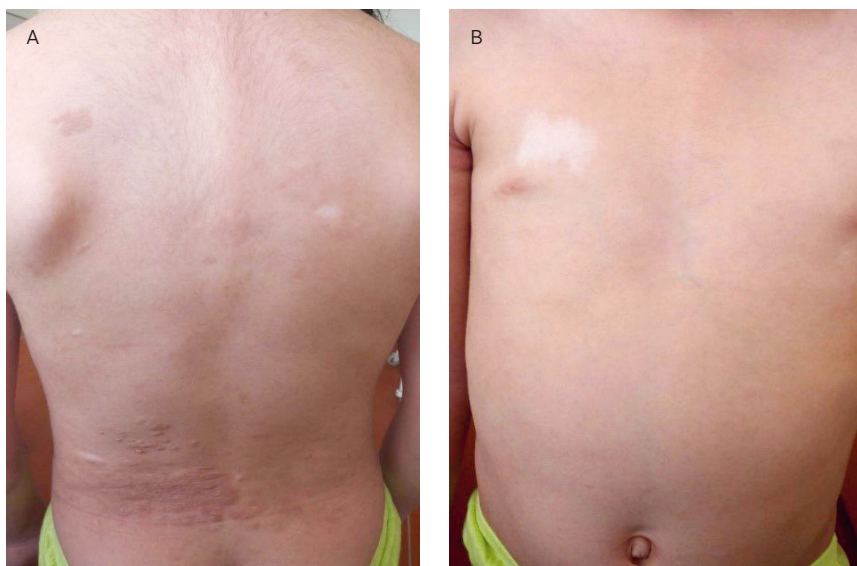
Kožné prejavy tuberózne sklerózy boli popísané už v 19. storočí. Prvá ilustrácia angiofibrómov na tvári mladého muža pochádza z roku 1835. Friedrich Daniel von Recklinghausen popísal v roku 1862 patologický obraz novorodenca s nádormi v oblasti srdca a ložiskami sklerózy v mozgu.



Obr. 1 Angiofibrómy na tvári



Obr. 2 Fibromatózne plaky na čele



Obr. 3A, B A. Šagrénova koža v lumbosakrálnej oblasti chrbta. A. + B. Depigmentácie a café-au-lait škvrny na trupe.



Obr. 4A, B A. Pacientka pred liečbou, B. 79. deň liečby preparátom everolímus

V roku 1880 Désiré-Magloire Bourneville spojil mentálnu retardáciu a epileptické záchvaty s nálezom tuberóznych zmien mozgových závitov a ako prvý vyslovil názov tuberózna skleróza. Koncom 19. storočia sa tomuto ochoreniu venoval aj anglický lekár John James Pringle, preto ochorenie dostalo názov Morbus Pringle, Morbus Bourneville-Pringle.⁽²⁾ Tuberózna skleróza má autozomálne dominantný typ dedičnosti, ale u 50 – 70 % pacientov sa zistili nové mutácie. Doteraz boli zistené dva genetické lokusy. Jeden lokus na chromozóme 9, špecificky 9q34

(TSC1), druhý na chromozóme 16, špecificky 16p13 (TSC2).⁽³⁾ Tuberín je génovým produktom TSC2 a hamartín je génovým produktom TSC1. Spolu tvoria dimér, ktorý aktivuje guanosintrifosfatázu, zabraňuje fosforylácii GAP proteínu (guanosintrifosfatázu aktivujúci proteín) a inhibuje aktiváciu rapamycínového komplexu –mTOR (mammalian target of rapamycin complex 1). Tuberín a hamartín regulujú rast bunky a diferenciáciu cestou rapamycínovej kaskády (mTOR). V bunkách, ktorým chýbajú TSC1 a TSC2, je aktivita rapamycínového komplexu mTOR mnohonásobne

zvýšená a vedie k nekontrolovateľnej tvorbe hamartómov v rôznych orgánoch. Inhibítory mTOR by mohli zohrať významnú úlohu v regresii týchto tumorov.⁽⁴⁾

Diagnóza tuberóznej sklerózy sa určuje podľa diagnostických kritérií (tab. 1), ktoré boli v roku 2012 na základe konsenzu 2. Medzinárodnej konferencie o tuberóznej skleróze aktualizované a doplnené o genetické kritériá. Diagnóza tuberóznej sklerózy je definitívna, ak sú prítomné 2 hlavné črty alebo 1 hlavná a viac ako 2 vedľajšie črty, diagnóza tuberóznej sklerózy je možná, ak je prítomná 1 hlavná črta a 2 alebo viac vedľajších črt.⁽⁵⁻⁷⁾

Podľa nového genetického kritéria je identifikácia patogénnej mutácie v DNA TSC1 alebo TSC2 dostatočná na stanovenie definitívnej diagnózy tuberóznej sklerózy, čo predstavuje nezávislé diagnostické kritérium. Molekulárne testovanie prináša pozitívny výsledok u 75 % až 90 % pacientov s tuberóznou sklerózou, vo významnej frakcii (10 % až 25 %) konvenčné genetické testovanie nezistilo patogénnu mutáciu. Normálny výsledok molekulárneho testovania preto nevyklucuje tuberóznou sklerózu. Ak je však mutácia identifikovaná u postihnutého pacienta, genetické testovanie má vysokú prediktívnu hodnotu pre ostatných členov rodiny. Rastúca dostupnosť molekulárneho testovania a nástup sofistikovaných technológií umožnili genetickému vyšetreniu stať sa významnou súčasťou v diagnostike tuberóznej sklerózy. Toto nové kritérium uľahčuje diagnostiku, najmä u dojčiacich detí, ktoré nespĺňajú diagnostické kritériá založené na klinických prejavoch.⁽⁸⁾

KOŽNÉ PREJAVY PRI TUBERÓZNEJ SKLERÓZE

Depigmentácie sú najčastejším kožným prejavom tuberóznej sklerózy, vyskytujú sa až u 97 % pacientov. Prítomné sú pri narodení, ale častejšie sa objavujú v prvých rokoch života. U novorodencov sú dokonca jediným kožným prejavom, a to hlavne v prípadoch, kde je pozitívna rodinná anamnéza tuberóznej sklerózy. Prítomnosť depigmentácií a kŕčov u novorodencov tvorí silný predpoklad pre diagnózu tuberóznej sklerózy. Tvar a veľkosť depigmentácií sa zvyčajne nemení. Ich tvar je najčastejšie oválny, lineárny, pripomínajúci odtlačok listu jaseňa (alebo kopije), veľkosti 1 – 12 cm v priemere. Fitzpatrick ako prvý prirovnal tieto depigmentácie k listom jaseňa z juhovýchodných hôr a nazval ich tak, aby sa lepšie pamätali. Hoci tento názov nie je najvýstižnejší a nie každý si vie list jaseňa predstaviť,



Tab. 1 Diagnostické kritériá tuberózne sklerózy, upravené podľa⁽⁹⁾

Genetické kritériá	
Identifikácia TSC1 alebo TSC2 patogenetickej mutácie DNA je postačujúca na stanovenie diagnózy tuberózne sklerózy.	
Klinické kritériá	
Hlavné črty	Vedľajšie črty
≥ 3 angiofibrómy na tvári alebo fibromatózny plak na čele	≥ 3 priehlbiny v zubnej sklovine
≥ 2 netraumatické fibrómy unguálne alebo periunguálne	≥ 2 fibrómy gingív
≥ 3 depigmentované makuly veľkosti min. 5 mm	kožné depigmentácie typu „confetti“
šagrénova koža	radiálne migračné línie v cerebrálnej bielej hmote
mnohopočetné nodulárne hamartómy retiny	achromatické škvrny na sietnici
kortikálny tuber	mnohopočetné renálne cysty
subependymálne noduly (SEN)	nonrenálne hamartómy
subependymálny obrovskobunkový astrocytóm (SEGA)	kostné cysty
kardiálny rabdomyóm, solitárny alebo mnohopočetný	hamartomatózne rektálne polypy
lymfangioleiomyomatóza pľúc (LAM)	
renálny angiomyolipóm ≥ 2	
Diagnóza tuberózne sklerózy	
Definitívna: 2 hlavné črty alebo 1 hlavná a ≥ 2 vedľajšie črty	
Možná: 1 hlavná črta alebo ≥ 2 vedľajšie črty	

tento názov sa zaužíval. Navyše, po smrti Fitzpatricka, z úcty k nemu, niektorí autori začali nazývať tieto depigmentácie „Fitzpatrickova škvrna“. Patria sem aj depigmentácie okrúhleho tvaru veľkosti 0,5 – 2,0 cm, ktoré pripomínajú odtlačok prsta. Okraje depigmentácií sú ostro ohraničené, ich počet je 2 – 3, ale môže ich byť viac ako 40. Sú lokalizované asymetricky kdekoľvek na tele, ale najčastejšie na chrbte a na končatinách. Sami osebe však nie sú diagnostickým kritériom, pretože bežne u novorodencov sa vyskytujú 2 – 3 depigmentácie. Ak si nie sme úplne istí ich nálezom, hlavne u novorodencov, môžeme na diagnostiku použiť Woodovu lampu.⁽¹⁰⁾

Depigmentácie typu „confetti“ sú drobné makulky pripomínajúce konfety veľkosti 1 – 3 mm, lokalizované symetricky najčastejšie na končatinách. Častejšie sa vyskytujú v druhej dekáde života a v dospelosti.^(10, 11) Ich prevalencia u tuberózne sklerózy sa odhaduje na 28 %. Keďže sa hypomelanotické makuly často vyskytujú v dospelosti ako následok solárnej expozície, diagnostické kritériá zahŕňajú viac ako 3 depigmentácie priemeru minimálne 5 mm.⁽¹²⁾

Angiofibrómy ako prví popísali v roku 1885 Balzer a Ménétrier. V roku 1908 Vogt ako prvý zaradil angiofibrómy tváre k tu-

berózne skleróze. Autori označili tieto papulonoduly ako adenoma sebaceum a tento pojem sa zachoval dodnes. Jedná sa o mnohopočetné diseminované ružovkasté až červené papuly a noduly s hladkým lesklým povrchom, ktoré sú vnorené do rôznej hĺbky kože. Sú lokalizované centrofaciálne, symetricky, na lícach, brade aj v oblasti nasolabiálnych rýh. Pri výraznejšom výseve môžu nadobúdať motýľovitý tvar. Zvyčajne vynechávajú centrálnu časť nad hornou perou. Incidencia angiofibrómov je 74 – 83 %. Najčastejšie sa vyskytujú u detí vo veku 2 – 10 rokov a medzi druhou a piatou dekádom života.⁽¹⁰⁾ Keďže tieto prejavy sa vyskytujú aj v bežnej populácii, na stanovenie diagnózy tuberózne sklerózy musia byť prítomné minimálne 3 angiofibrómy.

Šagrénova koža predstavuje ploché névy z väzivového tkaniva, fibroepiteliómy. Vyskytuje sa asi u polovice pacientov. Fibroepiteliómy môžu byť prítomné pri narodení a v rannom detstve môžu byť prehliadnuté. V kojenskom veku sa vyskytujú málokedy, ložiská šagrénovej kože sa vekom zväčšujú a pribúdajú. Častejšie sa s týmto kožným prejavom stretávame u starších detí. Incidencia je 48 – 54 %. Fibroepiteliómy sú lokalizované najčastejšie na chrbte v lumbosakrálnej oblasti, ale môžu byť lokalizované na krku alebo

stehnách. Majú žltkastočervenú farbu a svojou štruktúrou pripomínajú kôru pomaranča alebo dlažbu. Šagrénova koža je hamartóm z väzivového tkaniva, ktoré tvoria ešte rôzne cievne štruktúry, tukové tkanivo, elastické a kolagénové vlákna, hladká svalovina a kožné adnexas. Pri lokalizácii v sakrálnej oblasti je dôležité vylúčiť malformáciu spinálneho kanála (spina bifida).⁽¹⁰⁾

Fibromatózne ložiská na čele majú žltkasto-hnedú farbu, alebo sú farby zdravej kože, rôzneho tvaru a veľkosti. Okrem čela sú často lokalizované aj v kapiliciu. Na rozdiel od angiofibrómov sa vyskytujú v ktoromkoľvek veku, môžu byť prítomné už pri narodení, alebo v kojenskom veku. Histologicky sú podobné angiofibrómom, ale na rozdiel od nich sú považované za solitárnu hlavnú diagnostickú črtu.⁽¹²⁾ Na čele sa vyskytujú u 20 % pacientov, častejšie u pacientov s mentálnou retardáciou, a sú v tomto prípade aj horším prognostickým faktorom. Sú zároveň dôležitým markerom postihnutia CNS v rannom štádiu.^(10, 13) Tento fakt potvrdzujú aj výsledky štúdie autorov Rao a kol., v ktorej bolo vyšetrených 15 pacientov s tuberóznou sklerózou. Z tohto súboru pacientov ôsmi mali zistené postihnutie CNS, pričom 7 z nich mali fibromatózne ložiská na čele.⁽¹⁴⁾



Koenenove tumory (subunguálne a periunguálne fibrómy). Hoci Kothe ako prvý v roku 1903 popísal unguálne a periunguálne fibrómy v spojitosti s angiofibromami, tieto tumory sa nazývajú Koenenove, pretože v roku 1932 ich Koenen popísal v holandskej rodine s tuberóznou sklerózou. Objavujú sa najčastejšie počas puberty, alebo tesne po nej a pribúdajú s vekom. Sú zriedkavé u detí mladších ako 2 roky. Tieto hamartomatózne fibrómy majú červenkastú farbu, alebo sú farby zdravej kože. Zvyčajne vyrastajú z nechtového lôžka, cez laterálny nechťový žliabok (periunguálne), nechťovú platničku, pozdĺž proximálnych nechťových valov alebo pod nechťovou platničkou (subunguálne). Periunguálne fibrómy sa vyskytujú častejšie, viac na palcoch než ako na rukách. Fibrómy môžu vzniknúť aj po traume u pacientov, ktorí nemajú tuberóznou sklerózu, preto k diagnostickým kritériám patria netraumatické unguálne alebo periunguálne fibrómy.^(10, 12)

Tuberózne bujnenie ďasien je charakterizované fibromatóznymi tumormi v ústnej dutine, ktoré sú najčastejšie lokalizované na gingívach v prednom segmente hornej čeľuste, na bukálnej sliznici a na dorzálnom povrchu jazyka. Phenytoin, ktorý často užívajú pacienti s epilepsiou pri tuberóznej skleróze, podporuje ich rast. Anti-epileptiká, ktoré spôsobujú bujnenie ďasien, môžu tento klinický nález prekryť.^(1, 10) Pri tuberóznej skleróze sa vyskytujú ešte iné nešpecifické kožné zmeny ako **café-au-lait škvrny** a **moluscum fibrosum pen-dulum**. Café-au-lait škvrny sa vyskytujú u 30 % pacientov s tuberóznou sklerózou. Väčšina pacientov má menej ako 6 škvŕn.⁽¹⁾ Vzhľadom na ich častý výskyt v bežnej populácii a tiež nejasný fakt, či je ich výskyt náhodný alebo je výsledkom hyperproliferatívneho procesu pri tuberóznej skleróze, boli tieto kožné zmeny vyradené z klinických diagnostických kritérií tuberóznej sklerózy.⁽¹⁰⁾

„Červené kométy“ a longitudinálna leukonýchia sú nálezy, ktoré nie sú zahrnuté v kritériách tuberóznej sklerózy, ale obe sa pri danom ochorení vyskytujú. Červené kométy sú červené lineárne pruhy na nechťovej platničke s väčšou distálnou hlavou a zúženým proximálnym chvostom ohraničeným výbledom. Tieto nálezy na nechťoch sú asymptomatické, neprogredujúce a perzistujúce. Longitudinálna leukonýchia sa prejavuje bielymi lineárnymi pruhmi, ktoré sa šíria od nechťového lôžka po distálny koniec. Červené kométy a longitudinálna leukonýchia sú údajne pozorované u 29 % a 18 % pacientov s tuberóznou sklerózou.⁽¹²⁾

EXTRAKUTÁNNE PREJAVY PRI TUBERÓZNEJ SKLERÓZE

Väčšina pacientov má **hamartómy** v oblasti **mozgu, obličiek a v oblasti srdca**. Okrem týchto orgánov môžu byť postihnuté **plúca, gastrointestinálny trakt, kosti a retina**.

V detstve prevažuje morbidita pri tuberóznej skleróze v súvislosti s neurologickým postihnutím, ku ktorému patria **epileptické záchvaty** (vyskytujú sa asi u 90 % detí), infantilné kŕče, mentálna retardácia prípadne autizmus.⁽¹⁵⁾

Subependymálne noduly (SEN) sú benígne drobné hamartómy, ktoré sa nachádzajú najčastejšie v stene postranných komôr a vo foramen Monroi. Častým nálezom sú kalcifikácie týchto nodulov. Približne 5 - 15 % SEN sa transformuje na **subependymálne obrovské bunkové astrocytómy** (SEGA). SEGA sú zložené z gigantických buniek podobných gangliám exprimujúcich neurónové aj astrocytárne markery. SEN aj SEGA môžu zostať asymptomatické. Ak sa však nachádzajú vo foramen Monroi, môžu potenciálne spôsobiť obštrukčný hydrocefalus a zvýšený intrakraniálny tlak. SEN aj SEGA je možné zistiť prenatálne alebo pri narodení, SEGA len zriedkavo rastú po 20. roku života. Väčšina z týchto lézií má tendenciu postupne kalcifikovať.⁽¹⁶⁾

Rabdomyómy srdca sa detekujú počas neskorého fetálneho vývoja a pri narodení, následne spontánne regredujú. Popisujú sa arytmie a Wolff-Parkinson-White syndróm. **Plúcna lymfangioleiomyomatóza** sa vyskytuje asi u 5 % žien po 15. roku života. Priebeh ochorenia ovplyvňujú estrogény. Niektoré hamartómy, najmä angiofibrómy tváre a renálne angiomyolipómy, sa objavujú a zhoršujú medzi 5. - 15. rokom života, pravdepodobne to súvisí s rastom dieťaťa a hormonálnymi zmenami v puberte. Z očného hľadiska vznikajú **depigmentované škvrny na dúhovke a fakómy sietnice**, ktoré zodpovedajú hamartómom vznikajúcich proliferáciou astrocytov. Z gastroenterologického hľadiska sa uvádzajú **mikrohamartomatózne polypy rekta** v 75 % prípadov a **hamartómy pečene**. Kostnému postihnutiu zodpovedajú **intraoseálne cystoidné prejasnenia** malých dutých kostí rúk a nôh. Z nefrologického hľadiska sa popisujú u pacientov s tuberóznou sklerózou **polycystické obličky**. Maligná progresia tumorov pri tuberóznej skleróze je zriedkavá. **Maligné tumory obličiek** sa vyskytujú v 2 % pacientov s tuberóznou sklerózou, často vo veku menej ako 25 rokov, vyvinú sa ako **maligný angiomyolipóm** alebo **renálny karcinóm**.^(15, 17)

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA KOŽNÝCH PREJAVOV

Diferenciálna diagnostika **depigmentácií** zahŕňa viacero kožných ochorení, ktoré sa prejavujú depigmentáciami: naevus depigmentosus, naevus anemicus, Ito hypolemanóza, piebaldizmus, vitiligo, pozápalová leukoderma, pityriasis alba, pityriasis versicolor alba, idiopatická gutátna hypomelanóza, pityriasis lichenoidea chronica, amyloidosis dyschromica v asociácii s punktátnou keratózou, lichen sclerosus et atrophicus, Vogt-Koyanagi-Harada syndróm. V diagnostike rozhoduje anamnéza, predchádzajúce kožné ochorenie, lokalizácia, tvar a ohraničenie depigmentácií, prípadne prítomnosť šupín a chýbanie iných kožných zmien typických pre tuberóznou sklerózu. K správnej diagnóze prispieje fyzikálne a histologické vyšetrenie.^(11, 18)

V prípade **angiofibrómov** je dôležité odiferencovať akné, rosaceu, trichoepiteliómy, erupzívne keratoakantómy, Muir Torre syndróm, sarkoidózu, dermálne névy, mnohopočetné angiofibrómy pri mnohopočetnej endokrínnej neoplázii typ 1 (MEN-1) a iné. Na rozdiel od tuberóznej sklerózy pri MEN-1 sú angiofibrómy menšie a menej početnejšie. Diagnózu pomôže určiť histologické vyšetrenie kožných výrastkov.^(10, 19) Pri diagnostike **šagrénovej kože** je dôležité odlišiť névy zo spojivového tkaniva s/bez osteopoikilózy (Buschke-Ollendorff syndróm).⁽¹²⁾ Diferenciálna diagnostika **fibromatóznych plakov na čele** zahŕňa naevus sebaceus, keloid, melanocytické névy, granuloma faciale a kožné hamartómy.⁽¹²⁾

NOVÉ NOZOLOGICKÉ JEDNOTKY?

V literatúre sa uvádzajú rôzne kazuistiky, ktoré poukazujú na súčasný výskyt iných kožných prejavov a tuberóznej sklerózy. Sener a kol. popisuje prípad 26-ročnej pacientky z Turecka s unilaterálne lokalizovanými angiofibromami na pravej strane tváre a krku, so šagrénovou kožou na pravej strane chrbta a Koenenovými tumormi lokalizovanými na prstoch pravej ruky. Mohli by sme hovoriť o **segmentálnej tuberóznej skleróze**?⁽²⁰⁾

Podobne španielski autori uvádzajú prípad 13-ročného chlapca s angiofibromami na ľavom líci a na ľavej strane nosa. Podobný nález popisujú McGrade a neskôr aj Garcia-Muret ako **unilaterálnu angiofibromatózu tváre**. Niektorí autori ju dávajú do súvisu s MEN-1 alebo s neuro-



fibromatózou, ale v týchto prípadoch nie sú prejavy unilaterálne. Garcia-Muret popisuje u svojho pacienta vznik renálneho angiolipómu po niekoľkých rokoch. Preto by sa pacienti s takýmito prejavmi mali sledovať pre možný vznik tuberózne sklerózy.⁽²¹⁾

Ben-Amirai a kol. z Izraela vyšetrili súbor 24 pacientov s tuberóznou sklerózou, pričom traja z nich mali zároveň **naevus flammeus**. Predpokladajú, že súčasný vznik naevus flammeus pri tuberózne skleróze by mohol byť na základe alterácie autonómnej funkcie a aktivity VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor). Ich hypotézu podporuje nárast počtu pacientov s naevus flammeus (12 %) v populácii pacientov s tuberóznou sklerózou počas 9 rokov oproti bežnej populácii (0,3 %) v ich krajine.⁽²²⁾

Ceylan a kol. popisujú prípad 23-ročnej ženy s tuberóznou sklerózou, s epileptickými záchvatmi, mentálnou retardáciou a subependymálnymi nodulmi. Pacientka okrem charakteristických kožných zmien mala 5 melanocytických névov pozostávajúcich z hnedých až čiernych makúl na svetlohnedej spodine priemeru 0,5 – 3 cm. Jednalo sa o **naevus spilus**. Autori ako jediní uviedli takúto kazuistiku, v ktorej sa uvažuje o súvislosti naevus spilus s tuberóznou sklerózou.⁽²³⁾

Angiomyolipóm je zriedkavý benígny tumor pôvodu mezenchymálneho alebo hamartomatózneho, najčastejšie postihuje obličky. **Angiomyolipóm kože** je veľmi zriedkavý a klinicky sa podobá na angiolipóm a angioliomyóm. Podľa DeBloom sa v literatúre uvádza len 17 prípadov s týmto tumorom. Hoci žiaden z pacientov nemal prejavy tuberózne sklerózy, je autor toho názoru, že je dôležité tento typ tumoru pri tuberózne skleróze hľadať, keďže sa jedná o hamartóm.⁽²⁴⁾

V roku 2020 Lu a kol. uviedli prvý prípad pacienta s **juvenilným xantogranulómom** asociovaným s tuberóznou sklerózou. Jednalo sa o 7-mesačného chlapčeka s mnohopočetnými nodozitami v kapilícii, na očných viečkach, na trupe a končatinách. Matka a starý otec dieťaťa mali prítomné kožné prejavy: hypomelanotické makuly, šagrénovu kožu a angiofibrómy tváre. Genetické vyšetrenie potvrdilo diagnózu tuberózne sklerózy u chlapčeka, matky aj starého otca dieťaťa. Následnými vyšetreniami dieťaťa sa zistili rabdomyomy srdca a SEGA tumory v mozgu.⁽²⁵⁾

K iným, zriedkavým kožným prejavom, ktoré sa v kazuistikách dávajú do súvisu s tuberóznou sklerózou, patria: fibrofolikulóm,⁽²⁶⁾ pilomatrikóm s anetodermiou,⁽²⁷⁾ dyschromatosis universalis

hereditaria,⁽²⁸⁾ makrodaktília⁽²⁹⁾ a desmoplastický fibróm.⁽³⁰⁾

LIEČBA

Z kožného hľadiska terapeutické možnosti liečby angiofibrómov a Koenenových tumorov zahŕňajú kryolizáciu, kyretáž, dermabráziu, chemický piling, excíziu a laseroterapiu. Bez ohľadu na typ liečby pre recidívu kožných prejavov je nutné liečbu opakovať. Tuberózne výrastky na gingivách je možné riešiť gingivektómiou a gingivoplastikou.^(1, 10)

Everolímus je protinádorový liek, ktorý môže zmenšiť veľkosť SEGA tumorov. Je indikovaný na liečbu SEGA súvisiacich s tuberóznou sklerózou u dospelých a detí vo veku 3 rokov a starších, u ktorých je potrebný terapeutický zásah, no nie je možná operácia.⁽³¹⁾ V štúdiách bol potvrdený účinok everolímu aj na kožné prejavy. Miera splnenia sekundárneho cieľa, čiže efekt liečby na kožné prejavy, predstihla očakávané hodnoty, liečba bola úspešná v 58 % oproti placebo (11 %).⁽⁹⁾

Rapamycín je antibiotikum, nazývané tiež sirolímus, odvodené z baktérie *Streptomyces hygroscopicus*, ktorá sa nachádza v pôde na Východnom Islande. Má imunopresívny účinok u transplantovaných pacientov. Normalizuje porušenú rovnováhu rapamycínového systému mTOR, a preto by mal byť v liečbe tuberózne sklerózy efektívny. Okrem systémovej liečby bol odskúšaný aj vo forme externej terapie na liečbu angiofibrómov ako 0,2 % rapamycín vmiešaný do 0,3 % takrolímus masti. Efekt tejto lokálnej liečby bol v porovnaní s čistou 0,3 % takrolímus masťou oveľa výraznejší.^(10, 32) Veľmi sľubnou lokálnou liečbou angiofibrómov je aj lokálna liečba 0,2 % sirolímus gélom.⁽³³⁾

ZÁVER

Viac ako 80 % pacientov s tuberóznou sklerózou má typické kožné prejavy, preto je detailné dermatologické vyšetrenie veľmi dôležité. Pacient si vždy vyžaduje multidisciplinárny prístup – spoluprácu pediatra, dermatológa, neurológa, nefrológa, urológa a oftalmológa. U príbuzných pacienta sa vždy odporúča aj genetické vyšetrenie. Skorá diagnostika je najlepšou prevenciou ťažkého CNS postihnutia.

Předneseno na 2. kongresu vzácných kožných nemocí 26. 2. 2021.

Prehlásenie: autorky nemajú v súvisu s témou práce žiaden stret záujmov.

Literatúra

1. Leung AKC, Robson WL. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *J Pediatr Health Care*. 2007;21:108-114.
2. Humhejová D. Tuberózná skleróza. *Čes-slov Derm*. 2016;91:43-60.
3. Povey S, Burley MW, Attwood J, et al. Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet*. 1994;58:107-127.
4. Sýkora P. Liečba tuberózne sklerózy. Dostupné z: <http://www.diagnozatsc.sk/clanky/liecba-tuberoznej-sklerozy-je-uz-dostupna>
5. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006;355:1345-1356.
6. Gurčík L, Tomášová A, Benc O, et al. Tuberózná skleróza z pohľadu neurológa. *Neurol Praxi*. 2008;3:161-164.
7. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol*. 1999;14:401-407.
8. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol*. 2018;93:323-331. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
9. Northrup H, Krueger DA. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49:243-254. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
10. Schwartz RA, Fernandez G, Kotulska K, Joźwiak S. Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:189-202.
11. Abrams ML, Chamlin SL. A 5-month-old boy with white spots on his skin. *Pediatric Annals*. 2006;35:241-245.
12. Nguyen QD, DarConte MD, Hebert AA. The cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178:321-325. doi: 10.1002/ajmg.c.31649.
13. Singanamalla B, Bhagwat C, Madaan P, et al. Forehead plaque in a child with epilepsy: A clue for tuberous sclerosis. *Trop Doct*. 2020;49:475520972523. doi: 10.1177/0049475520972523.
14. Rao GRR, Rao PVK, Gopal KVT, et al. Forehead plaque: A cutaneous marker of CNS involvement in tuberous sclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:28-31.
15. Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, Joźwiak S. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol*. 2011;50:13-20.
16. Uysal SP, Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk J Med Sci*. 2020;50(S1-2):1665-1676. doi: 10.3906/sag-2002-133.
17. Kwiatkowski DJ. Tuberous sclerosis: from Tubers to mTOR. *Annals Hum Genet*. 2003;67:87-96.
18. Jimbow K. Tuberous sclerosis and guttate leukodermas. *Sem Cutaneous Med Surg*. 1997;16:30-35.
19. Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, et al. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex



- (TSC). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:695–700. doi: 10.1111/ddg.13264.
20. Sener S, Sasmaz S. Segmental tuberous sclerosis in a patient presenting as unilateral facial angiofibromas, periungual fibromas and Shagreen patch. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:980–982.
21. Camprubi M, et al. Unilateral facial angiofibromas: a review of the literature. *Ped Dermatol.* 2006;23:303–305.
22. Ben-Amitai D, Halachmi S, Lapidot M. Are port wines stains a feature of tuberous sclerosis? *JEADV.* 2011;25:804–807.
23. Ceylan C, et al. Tuberous sclerosis associated with multiple speckled lentiginous nevi. *JEADV.* 2003;17:601–619.
24. DeBloom JR, Friedrichs A, Swick BL, Whitaker DC. Management of cutaneous angiomyolipoma and its association with tuberous sclerosis. *J Dermatol.* 2006;33:783–786.
25. Lu Q, Shi XY, Wang YY, et al. Juvenile xanthogranuloma as a new type of skin lesions in tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:147. doi: 10.1186/s13023-020-01396-7.
26. Misago N, Narisawa Y. Fibrofolliculoma in a patient with tuberous sclerosis complex. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:892–894.
27. Krishna SM, Saccolidge JC, Chiu MW. Anetodermic pilomatricoma in a patient with tuberous sclerosis. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e307–e308.
28. Binitha MP, Thomas D, Asha LK. Tuberous sclerosis complex associated with dyschromatosis universalis hereditaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72:300–302.
29. Sahoo B, Handa S, Kumar B. Tuberous sclerosis with macrodactyly. *Ped Dermatol.* 2000;17:463–465.
30. Fahmy MD, Gupta A, Padilla RJ, et al. Desmoplastic fibroma associated with tuberous sclerosis: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;128:e92–e99. doi: 10.1016/j.oooo.2019.03.008.
31. <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/votubia-2-5-mg-tablety-spc-84121.html>
32. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, et al. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *BJD.* 2011;165:912–916.
33. Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, et al. Sirolimus gel treatment vs placebo for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154:781–788. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.1408.

¹MUDr. Janette Baloghová, PhD.,

²MUDr. Eva Sádová

e-mail: janettebaloghova@gmail.com

*¹Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach,
Lekárska fakulta a Univerzitná
nemocnica L. Pasteura Košice,
Klinika dermatovenerológie
²Detská fakultná nemocnica Košice,
Klinika detí a dorastu*