

Zpráva z 22. meetingu Evropského dermatologického fóra Montreux 24.–26. 1. 2019

Úvod

Evropské dermatologické fórum (EDF) je sdružení 250 předních evropských dermatologů, kteří garantují kvalitu oboru a udávají směr jeho dalšího rozvoje. K hlavním činnostem patří tvorba standardů (např. naposledy dokončený pro extrakorporální fotochemoterapii), harmonizace pre- a postgraduální výuky dermatovenerologie v EU, v neposlední řadě i registr vzácných onemocnění.

Odborné poznatky

Prof. Haniffaová (Velká Británie) se zabývala možnostmi rekonstrukce imunitního systému kůže mapováním jednotlivých buněk dostupnými jednoduchými metodami. V roce 2016 se pracovišti v Newcastlu podařilo sestavit atlas lidských buněk, a to i s ohledem na jejich vývoj a diferenciaci během fetálního života. Implantace embrya do endometria je klíčová pro budoucí toleranci a úspěšné těhotenství. Prováděli dekonstrukci lidských reziduí a placenty 6–18 týdnů starých, v nich identifikovali jednotlivé buněčné typy a pak provedli rekonstrukci s ohledem na mezibuněčnou komunikaci a prostorovou signalizaci (s buňkami stromatu). Například identifikovali 3 typy NK-buněk, přičemž sekvence RNA jednotlivých buněk (scRNA-seq) předpovídají interakce ligandů. Krvetvorba a vývoj buněk imunitního systému spolu úzce souvisí a to dává prostor pro zásah a profylaxi některých chorob (např. leukémie, anémie apod.), které vznikají již ve fetálním období. Imunitní buňky jsou zpočátku naivní, při osídlení v různých orgánech dostávají jejich charakteristiku (např. játra). Analýzu prováděli pomocí „imaging mass cytometry“. Zajímala je zejména vývojová trajektorie buněk, tzn. směr vývoje buněk podle typu (lymfoidní, mastocyty apod.). Jednotlivé typy se vyvíjejí různě v různých orgánech (např. erythropoeza v kůži). Také se stárnutím plodu se mění poměr buněk – z erythroidních na myeloidní. Byl vytvořen také atlas kožních buněk seřazených podle markerů, také i výskyt různých proteinů.

Prof. Kubo (Japonsko) se zabýval 4D homeostázou v epidermis, když předtím již zvládl 3D zobrazení korneocytů. Zatímco ryby mají na svém povrchu slizkou mukózní bariéru, všichni suchozemci (od obojživelníků počínaje) mají na svém povrchu vícevrstevný rohovějící a olupující se epitel (ale v dýchacích cestách a GIT jednoduchý epitel). Pro správnou funkci kožní bariéry považuje za nejdůležitější vrchní část stratum granulosum, tzv. tight junction (TJ). TJ tvoří vlastně těsně k sobě přiložené sloupky ze 3 buněk (korneocytů), které mají přesnou polaritu. Je to také oblast nejvyššího výskytu claudinu a catherinu. Korneocyty zde mají tvar tetrakaidecaedro-

nu (čtrnáctistěnu) a v dlaždicové mozaice mají přesný pořádek a-f typů (6 typů) sousedících buněk, které se olupují podle cik-cak pravidla, a jako do šuplíčku se na její místo zasouvá další (spodnější) buňka z trojčlenného sloupečku. Zánik claudinu-1 u olupující se buňky zřejmě spouští výměnu (a je také podmínkou rozvolnění vazby se sousedními buňkami (při vrozeném defektu claudinu-1 umírají pokusné myši do 1 dne po narození). Stržení stratum corneum aktivuje Langerhansovy buňky (LC), které jsou lokalizovány bezprostředně pod TJ. LC jsou schopny pracovat i zevně od TJ, prodlužují panožky, aby mohly lépe vykonávat antigen prezentující funkci. TJ bariéra se však nevyskytuje v mazových žlázkách (holokrinní), kde odcházejí celé sebocyty.

Prof. Enk (SRN) uvedl další sekci, která se zabývala imunitou kůže a jejím mikrobiomem. Přirozená („innate“) imunita je rychlá a nespecifická, zatímco získaná, adaptační („adoptive“) imunita je pomalá, specifická a je obdařena pamětí (stimulované dendritické buňky s pohlceným antigenem cestují do spádových lymfatických uzlin, kde představí T-lymfocytům tyto antigeny). Správné vložení mikrobiomu kůže je velmi důležité: T-lymfocyty jsou obeznámené s komenzály. Dysbióza pak může být příčinou některých nemocí.

Prof. Biedermann (SRN) nazval svou přednášku „požární zeď“ imunity. Kožní bariéru lze chápat z hlediska mikrobiomu, ale také jako chemickou, fyzikální a imunitní (přirozenou + adaptivní) bariéru. Mikrobiom je rozdílný v různých místech těla, liší se mezi jedinci, ale jinak je velmi stabilní. Po mytí mýdlem či po styku s jiným člověkem rychle (během minut) regeneruje do původní podoby. I v delším časovém horizontu (sledovali 2 týdny) je stabilní. Z hlediska hlavních typů mikrobiomu se rozlišují 4 typy: mastná (převažuje *Propionibacterium*), suchá, vlhká a nohy. Mikrobiom má klíčovou roli pro regulaci přirozené imunity. Stimulace toll-like receptorů (TLR) vede k produkci antimikrobiálních peptidů (AMP). Různé TLR1... 9 také aktivují různé dráhy pro některé AMP. Přitom důležitou roli hraje IL-17, který je v kůži secernován trvale: *Staph. epidermidis* trvale „trénuje“ CD8+ lymfocyty k produkci IL-17, který chrání před přerůstáním *Candida albicans*. Velmi důležité je i osídlení kůže, při kterém si imunitní systém tvoří toleranci ke komenzálům. Pomocí AMP lze snižovat IL-4 a tím Th_2 odpověď. U atopického ekzému (AD) právě dominuje Th_2 . *Staphylococcus aureus*, který je u AD na kůži velmi častý, stimuluje TLR2 ligandy, které zase stimuluji dendritické buňky a dochází k balancování rovnováhy, IL-10 a IL-12. K indukci rovnováhy přispívá i IL-6, který sti-

muluje myeloidní supresorické buňky. Již se také objevily první pokusy s probiotickou léčbou – známé je použití 5% krému s bakterií *Vitreoscilla filliformis*. Fungují také interakce mezi bakteriemi (např. *Staphylococcus epidermidis* na streptokoka).

Prof. Gilliet (Švýcarsko) se zabýval úlohou mikrobiomu v různých kožních onemocněních. Z hlediska genetického materiálu tvoří lidský genom jen 10 %, 90 % patří bakteriím. Kůže nese asi 200 g mikroorganismů, zatímco GIT osídluje asi 1 kg (zde hrají velkou úlohu – např. i u rakoviny: bylo zjištěno, že 11 bakteriálních kmenů poskytuje ochranu proti rakovině). Důležitá je diverzita mikrobiomu (na kůži je menší než v GIT) – k hlavním modifikacím dochází hned po narození a potom v pubertě. Složky mikrobiomu mají 2 důležité funkce:

1. regulační – např. komensální stafylokoky produkují bacteriocidiny, které brání přemnožení patogenní flóry;
2. imunostimulační – bakteriální osídlení kůže stimuluje neustálou produkci AMP, které jsou prvním a rychlým krokem obrany.

AMP pronikají stěnou bakterií, váží se na TLR, ale také na DNA bakterii, a brání tak jejich proliferaci a množení. Současně se aktivuje kaskáda se sekrecí IFN α , stimulace T-lymfocytů k produkci IL-17, který v epidermis podporuje reparaci, a hraje tak důležitou roli v hojení ran (což dává podnět k úvaze nepoužívat antiseptika a antibiotika na rány, ale zaměřit se na biostimulaci). Je možné, že v etiopatogenezi lupénky hraje roli určitá dysbióza, která stimuluje AMP, což zvyšuje produkci IL-17: ten zase zhoršuje psoriázu, jak bylo prokázáno při výzkumech biologické léčby. U akné je bohaté osídlení *Propionibacteriemi* (resp. zánětlivými kmeny), které aktivují lipázu a další enzymy. Pro budoucnost se tedy jeví slibná transplantace „správného“ mikrobiomu, resp. probiotická léčba.

Prof. Weininger (Rakousko) popsal roli perivaskulárních makrofágů (PVM). PVM jsou hlavní producenti chemokinů a mají důležitou funkci např. u infekce *S. aureus*. PVM se mohou také akumulovat v tukové tkáni a hrají důležitou roli při rozvoji rakoviny prsu.

V další sekci zanedbaných (tropických) chorob promluvil *dr. Fullerová* (Velká Británie) o svrabu a dalších celosvětově vážných a rozšířených nemocech. V této skupině 25 nemocí figurují 4 kožní problémy: pruritus, mykózy, ekzém a akne. Nemelanomové kožní rakoviny jsou nejčastějšími nádory. Svrabem trpí asi 204 milionů lidí. K šíření přispívá tropické klima, např. na tichomořských ostrovech trpí svrabem 20–30 % obyvatel (40 % dětí), v Etiopii v poušti Anhora více než 1 milion lidí. V těchto podmínkách je svrab vždy doprovázen pyodermiemi, zejména pak streptokokovými, které vedou k závažným komplikacím: poststreptokoková glomerulonefritida může vést k ledvinovému selhání, revmatická horečka způsobí poškození kloubů a srdce. K léčbě svrabu je od roku 1997 používán p. o. Ivermectin a dnes je považován za léčbu volby, nehledě na možný vznik rezistence (dokáže dramaticky snížit prevalenci z 25% na 1%). Lokálně lze doplnit Permethrinem (který se používá i k léčbě kontaktů). Problémová může být epidemie v domovech

pro seniory – uzavřená společnost, klinicky nenápadné, výskyt demence a polypragmázie. Byl proto vytvořen mezinárodní konsensus diagnostických kritérií svrabu pro co nejrychlejší diagnostiku „u lůžka“.

Prof. Matts (Velká Británie) měl velmi zajímavé sdělení o podoconióze. Jedná se o nefilariovou elefantiázu dolních končetin, vyskytující se v tropických zemědělských oblastech, nejvíce v Etiopii, ale také v Jižní Americe (trpí jí asi 4 miliony osob). Společným jmenovatelem je nadmořská výška nad 1500 m a chůze naboso po lánových vyvělinách. Typická je přeschlá, rozpraskaná kůže chodidel, zpočátku vznik verukózních formací (zejména na prstech nohou), pak otok nártů, postupně i bérců se zvýšenou teplotou. Pro pochopení etiopatogeneze onemocnění byl klíčový nález minerálních partikulí (s obsahem Si, Al, Fe, Ca) v lymfatických uzlinách spádových pro dolní končetiny. Silikátové minerály se dostávají přes pokožku nohou, jsou pohlcovány makrofágy (pro ně jsou toxické), způsobují i hemolýzu. Přitom je důležitý poměr Al : Si, pokusy se syntetickými křemičitými krystaly prokázaly zejména povrchové formace zlomených mušlovitých krystalků. Úlohu hraje i geneticky podmíněná citlivost (ne všichni v endemické oblasti onemocní), vázaná na HLA II. třídy, důležitá je i hydratace rohové vrstvy (v Etiopii je extrémní sucho). Lokální experimenty prokázaly výrazný preventivní efekt při mytí nohou s použitím mýdla a poté namazání vazelínou. Dokonce pouhé potření 2% glycerinem vedlo k výraznému zlepšení TEWL. Etiopská vláda v roce 2013 vyhlásila preventivní program – zbudovala 6 obuvnických továren, kde se šijí pevné, uzavřené kotníkové boty (sandály jsou naprosto nedostatečné) a rozdávají je rolníkům. Problémem zůstává, jak léčit již rozvinuté onemocnění.

Prof. Zijistra (Nizozemí) z infekční kliniky seznámil s problematikou mycetomu. Vyskytuje se opět v tropickém pásu, společným jmenovatelem je opět zraňování kůže a inokulace infekčního agens, které způsobí lokální hyperplazii až tumor (mycetom). V Súdánu bývá na nohou (naboso), v Mexiku na zádech (nošení nákladů), v Indii na ruce (sběr plodů na plantážích). Rozlišují se 2 typy: aktinomycetoma (bakteriální) a eumycetoma (houbové). Například v Brazílii převládají jako původci nocardie, v Africe madura. Mycetomy jsou až mutilující, šíří se podél cév (krevních, lymfatických), někdy vyžadují až amputaci. K diagnóze mimo klinický vzhled pomůže výskyt černých zrn („grains“) – akumulace melaninu je zřejmě důležitá pro rozvoj infektu. Klíčová je mikrobiologická analýza k určení původce a správné léčbě. Sérologie je problematická (často doprovázená pozitivitou na schistosomiázu a toxoplazmózu). K perspektivám diagnostiky lze počítat rozvoj PCR technik, 3D zobrazení MRI (určí objemový nárůst končetiny), UZ a inokulace materiálu do larev mýry *Galleria mellonella*. Léčba v případě bakteriálního původce bývá antibiotiky úspěšná, u mykotického již méně: používá se ketokonazol, intrakonazol, perspektivní se zdá ravuconazol. Chirurgickou excizí se podaří vyloupnout tkáňovou kapsli s černými zrny, následuje solný výplach. Někdy je potřeba provádět rekonstrukční

výkony i transplantace. V roce 2013 byl zahájen v Súdánu projekt WHO, který v roce 2016 již přináší úspěchy s poklesem incidence. Dalšími zanedbanými tropickými nemocemi s neblahým dopadem na globální zdravotní situaci jsou chromoblastomykóza a sporotrichóza.

K profilovým firemním sdělením byly tentokrát pozvány 3 farmaceutické firmy – Sanofi, Ammirall a Abbvie.

Dr. Kerkmann představil široké pole působnosti Sanofi v různých oborech. Rozvoj zaznamenaly zejména malé molekuly a biologika. Pro dermatologii je zajímavý Dupilumab (anti IL-4/IL-13), který se uplatní v léčbě těžkého atopického ekzému, astmatu 2. typu, nosní polypózy a eozinofilní ezofagitidy. Dalším lékem je Cemiplimab, inhibitor PD-1 receptoru, který je určen k léčbě metastazujícího spinaliomu.

Dr. Diazová představila Ammirall, který pro dermatologii připravil tildrakizumab (Ilumetri®), blokátor IL-23 pro léčbu lupénky. Dimetylfumarat (Skilarence®) je také určený k léčbě psoriázy, ale v ČR zatím není registrován. Na akne bude k dispozici antibiotikum sarecyclin.

Dr. Wolff představil želízko v ohni firmy Abbvie – risankizumab. Je to humanizovaný blokátor proteinu p19, který je součástí IL-23 a chystá se k léčbě psoriázy. Ve 3. fázi klinického zkoušení (ve srovnání s ustekinumabem) vykazuje výbornou účinnost i bezpečnostní profil.

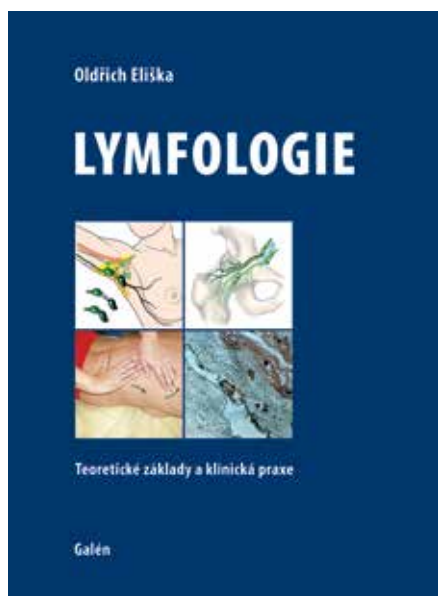
Na generálním shromáždění EDF byl poté na příští 2 roky zvolen nový prezident (prof. Pincelli, Itálie), vědecký sekretář (prof. Enk, SRN) a pokladník (prof. Kähäri, Finsko).

Závěr

EDF je a bude fórem, na kterém se budou řešit základní problémy oboru, směry jeho dalšího vývoje, ale i zdroje financování a vztah s farmaceutickými firmami. Odtud vedou i cestičky do evropských politických struktur.

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

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



Oldřich Eliška

LYMFOLOGIE

Teoretické základy a klinická praxe

Galén 2018, 170 str.

ISBN 978-80-7492-387-6

První vydání, 195x280 mm, vázané, barevně

Cena: 2500 Kč

Anotace:

První původní českou monografií věnovanou oboru lymfologie, s mnoha interdisciplinárními souvislostmi a přesahy, sestavil přední anatom a chirurg prof. MUDr. Oldřich Eliška, DrSc., z Anatomického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Kniha na základě autorovy celoživotní práce a výzkumu shrnuje základní teoretické poznatky oboru a ukazuje, jak je nejlépe aplikovat v každodenní klinické praxi. Jednotlivé kapitoly zpracovávají témata pojednávající o anatomii, fyziologii a patologii těchto struktur. Další kapitoly probírají otázky poškození lymfatického systému při nádorech, metastazování a zánětech lymfatického systému. Následovně se řeší též otázky diagnózy a konzervativní,

chirurgické a farmakologické léčby. Velká část publikace je věnována lymfedémům. Poznatky z lymfologie jsou základem terapie nemocí, které mají podklad v lymfatickém systému. Tento systém hraje klíčovou roli v lidské imunitě a má tak významný vliv na zdraví, dlouhodobý život a přežití. Kniha je přístupnou a srozumitelnou formou zpracována tak, aby byla dobře využitelná pro lékaře různých medicínských oborů. Text je doplněn velkým množstvím profesionálních anatomických ilustrací, fotografií a další obrazové dokumentace.

Obsah:

Předmluva * 1. Historie objevu lymfatického systému * 2. Morfologicko-fyziologické podklady lymfatického systému * 3. Anatomie lymfatického systému * 4. Proximální končetina * 5. Hrudník * 6. Lymfatické cévy a uzliny břišní dutiny a pánve * 7. Distální končetina, trup, záda * 8. Nádory a malformace lymfatického systému * 9. Lymfedém * 10. Chylózní reflux * 11. Filariózní lymfedém * 12. Lymfedém a lymfologická péče * 13. Terapie lymfedému * 14. Lymfoscintigrafie (Hana Křížová) * 15. Erysipel jako komplikace lymfedému * 16. Lipedém * 17. Flebedém * 18. Whippleova nemoc a lymfatický systém * 19. Lymfatická drenáž ran a jizev * 20. Palpace lymfatických uzlin * 21. Lymfatické dysplazie – malformace, syndromy * 22. Fyzikální terapie lymfedému * 23. Farmakologie lymfedému * 24. Chirurgická léčba lymfedému * 25. Technika manuální lymfodrenáže * Souhrn / Summary * Literatura * Zkratky * Rejstřík

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: LD, s.r.o., Tiskárna Prager, Elišky Přemyslovny 1335, 150 00 Praha 5, e-mail: tiskarnaprager@prager-print.cz, mobil: 602 377 675.