

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Moluska

Lucie Moulisová

Bakalářská práce

2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lucie Moulisová**
Osobní číslo: **C15423**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Moluska**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na moluska.
2. Zaměřte se na obecnou charakteristiku, výskyt, patogenezi, klinické obrazy onemocnění, diagnostiku, léčbu a případnou prevenci.
3. Zpracujte jednotlivé kauzistiky v ČR a ve světě.
4. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 9/2012 ve znění dodatku č. 1 "Pravidla pro zveřejňování závěrečných prací a jejich základní jednotnou formální úpravu".

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Petra Mořková, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Lucie Moulisová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala Ing. Petře Mořkové, Ph.D. za pomoc s výběrem tématu, odborné vedení a především trpělivost, jakou se mnou měla.

Děkuji také MUDr. Ivě Blümelové a MUDr. Monice Kotrlé za poskytnutí informací k případům uvedeným v kapitole 4.

ANOTACE

Bakalářská práce přináší ucelené informace o virovém kožním onemocnění molluscum contagiosum. V úvodní části práce je charakterizován původce onemocnění. V následujícím textu jsou zpracovány klinické aspekty, především klinický obraz onemocnění, diagnostické a léčebné možnosti. Závěr práce předkládá jednotlivé případy nákazy s uvedením konkrétní terapie a výsledků léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

poxviry, molluscum contagiosum, infekce, imunomodulace, kazuistiky

TITLE

Molluscum

ANNOTATION

The bachelor thesis is focused on the viral skin disease molluscum contagiosum. The cause of the disease is characterized in the introduction. Clinical aspects, such as clinical picture, diagnostic and therapeutic options are described in the following part. The individual case reports of infection including specific therapy and the results of the treatment are presented in the final part.

KEYWORDS

poxviruses, molluscum contagiosum, infection, immunomodulation, case reports

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	8
SEZNAM ZKRATEK	9
ÚVOD	12
1 OBEČNÁ CHARAKTERISTIKA	13
1.1 Když se řekne „moluska“	13
1.2 Historie objevu	13
1.2.1 První experimenty	13
1.3 Čeleď Poxviridae	14
1.3.1 Morfologie, struktura, vlastnosti	14
1.3.2 Virový genom	14
1.3.3 Genom viru molluscum contagiosum	15
2 MOLLUSCUM CONTAGIOSUM	18
2.1 Výskyt onemocnění	18
2.2 Cesty přenosu	18
2.3 Klinický obraz onemocnění	19
2.4 Patogeneze	21
2.4.1 Rozvoj infekce v epidermis	21
2.4.2 Imunitní systém hostitele v nerovném boji proti infekci	22
2.4.3 Virové imunomodulační proteiny a mechanismy imunomodulace	23
3 DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ MOŽNOSTI	27
3.1 Diagnostika	27
3.1.1 Anamnéza	27
3.1.2 Metody a vyšetření	27
3.1.3 Diferenciální diagnostika	28
3.2 Možnosti léčby	29
3.2.1 Invazivní terapie – chirurgické a fyzikální metody	29

3.2.2	Chemická činidla	30
3.2.3	Imunomodulační terapie	31
3.2.4	Antivirová léčba.....	32
3.2.5	Alternativní terapie	32
3.3	Prevence	34
4	KAZUISTIKY – ČESKÁ REPUBLIKA.....	35
4.1	Imunomodulační léčba mnohočetného molluscum contagiosum	35
4.1.1	Popis případu	35
4.1.2	Léčba.....	35
4.1.3	Výsledek léčby.....	35
4.2	Tradiční přístup v léčbě molusek	36
4.2.1	Popis případu	36
4.2.2	Léčba.....	36
4.2.3	Výsledek léčby.....	36
4.3	Molusková infekce v rámci jiného onemocnění	36
4.3.1	Pemphigus foliaceus	37
4.3.2	Základní anamnestické údaje.....	37
4.3.3	Projevy onemocnění a komplikace	37
4.3.4	Laboratoř.....	38
4.3.5	Léčba.....	38
4.3.6	Výsledek léčby.....	39
5	KAZUISTIKY – ZAHRANIČÍ	40
5.1	Gigantické molluscum contagiosum u imunokompetentního pacienta (Indie).....	40
5.1.1	Popis případu	40
5.1.2	Laboratoř.....	41
5.1.3	Léčba.....	41
5.1.4	Výsledek léčby.....	41

5.2	Od gigantického molluscum contagiosum k HIV infekci (Indie).....	42
5.2.1	Popis případu a důležité anamnestické údaje	42
5.2.2	Laboratoř.....	43
5.2.3	Další postup	43
5.3	Antivirová léčba recidivující infekce (Itálie).....	43
5.3.1	Popis případu	43
5.3.2	Léčba.....	43
5.3.3	Výsledek léčby.....	44
6	ZÁVĚR.....	45
7	POUŽITÁ LITERATURA	46

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Léze v podkolenní jamce u dětského pacienta.....	19
Obrázek 2 Gigantické molluscum contagiosum v podpaží u dospělého pacienta.....	21
Obrázek 3 Léčba molluscum contagiosum pupalkovým olejem.....	33
Obrázek 4 Perigenitální gigantické molluscum contagiosum	40
Obrázek 5 Autoinokulační léčba gigantického molluscum contagiosum	41
Obrázek 6 Gigantické molluscum contagiosum u dvouletého chlapce.....	42

SEZNAM ZKRATEK

CG	cytosin-guanin
dsDNA	dvouvláknová deoxyribonukleová kyselina
IFN I	interferon typu I
IL-18	interleukin 18
I-MC	zánětlivé moluskové léze
IS	imunitní systém
MC	molluscum contagiosum
MCV	virus molluscum contagiosum
MHC	hlavní histokompatibilní komplex
NF-κB	nukleární faktor κ B
NI-MC	nezánětlivé moluskové léze
NK	NK buňky (natural killer)
pDC	plazmacytoidní dendritická buňka
PF	pemphigus foliaceus
pRb	retinoblastomový protein
PS	fosfatidylserin
TNF-α	tumor nekrotizující faktor alfa
VACV	virus vakcinie

ÚVOD

Onemocnění postihující kůži, ať už jakéhokoli původu a jakkoli závažná, jsou vždy traumatizující, neboť projevem kožní choroby je vždy určitý stupeň zohyzdění. Navíc častým rysem onemocnění zasahujících kůži je rezistence k léčbě a cesta k uzdravení bývá dlouhá a trnitá.

Infekční onemocnění kůže virového původu – moluska – připomíná bradavice a postihuje děti i dospělé. Molusková infekce, přestože nemá fatální důsledky, je charakteristická svou odolností vůči léčbě a tak velmi nepříjemně zasahuje do života pacienta.

DNA virus, který je původcem onemocnění, během své existence vyvinul rafinované mechanismy a způsoby, kterými se vyhýbá intervencím imunitního systému pacienta, a které jsou podkladem rezistence vůči terapii. Zásadou sofistikovaných výzkumných postupů a díky pečlivým studiím jednotlivých případů, ale i celých souborů infikovaných jedinců již byly mnohé z těchto mechanismů objasněny.

Následující text přibližuje problematiku moluskové infekce. Důraz je kladen na charakterizaci samotného původce od morfologie a vnitřní struktury až po jeho působení v organismu a především jsou v textu přehledně shrnuty všechny klinické aspekty, od výskytu onemocnění a způsobů nákazy přes typické i netypické projevy infekce až po léčebné možnosti.

1 OBECNÁ CHARAKTERISTIKA

1.1 Když se řekne „moluska“

Moluska je termín v češtině užívaný pro označení infekčního virového onemocnění kůže. Název je odvozený z latinského pojmenování choroby – molluscum contagiosum (MC). Původcem onemocnění je virus molluscum contagiosum (MCV), jenž je dosud jediným identifikovaným zástupcem rodu *Molluscipoxvirus* podčeledi *Chordopoxvirinae* čeledi *Poxviridae* (Knipe and Howley, 2013).

1.2 Historie objevu

Výraz „molluscum“ byl k popisu kožních lézí poprvé použit Ludwigem v roce 1739 (Beneš, 2009). Onemocnění molluscum contagiosum potom v roce 1817 popsal Bateman a v roce 1891 Henderson s Pattersonem objevili v keratinocytech moluskových lézí cytoplasmatické inkluze s nahromaděnými viriony, později pojmenované po svých objevitelích jako Henderson-Pattersonova tělíška (Krishnamurthy and Nagappa, 2010).

1.2.1 První experimenty

Experimentální očkování lidí virem MCV bylo popsáno Juliusbergem již v roce 1905. Inokulace byla úspěšná s inkubační dobou 50 dnů. Pokus opakovali, s různým úspěchem, Wile a Kingery v roce 1919 a Goldschmidt a Kligman v roce 1958. Neúspěšná inokulace dospělých dobrovolníků byla připisována jejich již plně rozvinuté imunitě. V těchto případech byly pozorovány alergické reakce tuberkulinového typu, jejichž podkladem jsou odpovědi T-lymfocytů (Goldschmidt and Kligman, 1958). Tato zjištění byla vzhledem k absenci účinného zvířecího modelu velkým přínosem.

Časné experimenty na kultuře lidských amniových buněk vykazovaly cytotoxické účinky viru, ale ne jeho množení (Burnett and Neva, 1966). Stejný výsledek přinesly následné studie s lidskými embryonálními fibroblasty (Barbanti-Brodano *et al.*, 1974).

V experimentálním zvířecím systému představovaném myším modelem byly morfologické změny nerozlišitelné od změn pozorovaných v bioptických vzorcích pacientů a byla prokázána úspěšná replikaci viru (Buller *et al.*, 1995).

1.3 Čeleď Poxviridae

1.3.1 Morfologie, struktura, vlastnosti

Poxviry jsou velké DNA viry komplexní struktury. Svou velikostí se vyrovnají nejmenším bakteriím a lze je pozorovat ve světelném mikroskopu. Virové částice o rozměrech $250 \times 200 \times 200$ nm jsou oválného tvaru nebo tvaru cihly se zaoblenými rohy. Nukleokapsida je obklopena membránovým obalem, jedná se tedy o viry obalené. Genom je tvořen jedním lineárním řetězcem dvouvláknové deoxyribonukleové kyseliny (dsDNA) a obsahuje informace pro syntézu okolo dvou stovek proteinů, a to včetně enzymů nezbytných pro virovou replikaci (Celer a Celer ml., 2010). Ačkoli je pro DNA viry příznačná replikace v buněčném jádře, poxviry jsou výjimkou potvrzující pravidlo a svůj genetický materiál replikují výhradně a kompletně v cytoplazmě hostitelských buněk (Damon *et al.*, 2004).

Viry této čeledi jsou velmi odolné vůči vlivům zevního prostředí, odolávají vyschnutí i některým desinfekčním prostředkům. Onemocnění, která způsobují, jsou typická kožními, případně slizničními projevy (Knipe and Howley, 2013).

Vedle viru MCV čeleď *Poxviridae* zahrnuje další významné zástupce, například virus varioly, původce pravých neštovic, a virus vakcinie (VACV), způsobující neštovice u krav a v minulosti používaný k vakcinaci proti variole. MCV je ovšem jediným poxvirem, který u lidí způsobuje chronické onemocnění, které je navíc limitováno pouze na keratinocyty, buňky pokožky. Přihlédneme-li k tomu, že virus pravých neštovic byl zcela vymýcen, je MCV také jediným poxvirem, který je patogenní výlučně pro člověka (Knipe and Howley, 2013).

1.3.2 Virový genom

Genom čeledi *Poxviridae* je představován dsDNA lineárního uspořádání o velikosti 130-300 kbp se schopností kódovat téměř 200 proteinů. Replikace a transkripce genetického materiálu přitom probíhá výhradně v cytoplazmě hostitelské buňky, na rozdíl od drtivé většiny ostatních DNA virů s replikací v buněčném jádře. K zajištění této zvláštnosti poxviry kódují vlastní enzymatický aparát. Kromě předpisu pro enzymy nese genom informace o struktuře proteinů, které modulují interakci mezi hostitelem a patogenem (Celer a Celer ml., 2010).

Poxviry mají pozoruhodně komplexní životní cyklus. Po internalizaci viru do hostitelské buňky probíhá transkripce virového genetického materiálu v časově regulované kaskádě časných, středních a pozdních genů. Transkripce časných genů probíhá v zatím zachované virové nukleokapsidě za regulace časnými transkripčními faktory a produkt časné transkripce je nakonec vypuzen přes kapsidální póry do cytoplazmy infikované buňky. Vzhledem ke komplexní povaze replikace poxvirů jsou tyto viry vystaveny řadě buněčných proteinů, které je detekují a reagují na infekci. Proto značná část časných genů kóduje produkty, jejichž funkcí je obejít imunitu hostitele. Dále i některé pozdní transkripční produkty mají imunomodulační funkci a uschopňují virus k okamžitému oslabování imunitní kompetence hostitele. Celkově je přibližně jedna třetina až polovina virového genomu věnována modulaci hostitelských obranných mechanismů. Mnohé z těchto imunomodulačních proteinů jsou nezbytné pro patogenitu a hostitelský rozsah poxvirů. Vzhledem k tomu, že buňka má vyvinuto mnoho způsobů, jak indukovat apoptózu a další dráhy smrti buněk během virové infekce, není překvapením, že množství proteinů kódovaných poxviry se angažuje v antagonismu apoptotické odpovědi buněk, což je nesmírně důležité pro úspěšné dovršení životního cyklu viru a produkci virionů. Funkce některých virových proteinů již byla objasněna, nicméně u většiny o jejich finálním působení lze doposud uvažovat jen čistě hypoteticky (Nichols *et al.*, 2017).

1.3.3 Genom viru molluscum contagiosum

Genom MCV má víceméně stejný organizační vzorec jako ostatní poxviry. Je tvořen lineární dsDNA o velikosti 190 kbp a obsahuje vysoký podíl párů bází cytosin-guanin (CG). Geny viru MCV lze rozdělit do dvou skupin podle jejich funkce na geny kódující proteiny nezbytné pro replikaci viru v hostitelské buňce a geny kódující proteiny, které interagují s imunitním systémem hostitele a zvýhodňují virus v nepřátelském hostitelském prostředí (Barrett and McFadden, 2008).

Byly zjištěny čtyři podtypy MCV, podtyp I až IV, úzce příbuzné co do sekvence nukleotidů a produkující nerozlišitelné kožní léze. Převážná většina infekcí je způsobena podtypem MCV-I. U imunokompromitovaných jedinců převládá podtyp MCV-II. Několik molekulárně zaměřených epidemiologických průzkumů výskytu infekce MCV ovšem ukázalo zeměpisné rozdíly v distribuci jednotlivých podtypů (Chen *et al.*, 2013).

Virový genom podtypu MCV-I byl sekvenován v roce 1996 (Senkevich *et al.*, 1996). Analýza sekvenovaného genomu odhalila, že MCV-I kóduje 182 proteinů, z nichž 105 má homology ve viru VACV, poxviru z rodu Orthopoxvirus. Geny, které jsou mezi MCV a VACV nejvíce konzervované, jsou lokalizované v centru genomu a kódují proteiny, které jsou nezbytné pro strukturu, replikaci a transkripci. Tyto geny mohou být cílem pro antivirovou terapii. Geny jedinečné pro MCV tvoří koncové úseky struktury DNA a kódují proteiny, které rozhodují o hostitelském rozsahu a fungují jako imunomodulační faktory (Damon *et al.*, 2004).

Hostitelský rozsah viru MCV je omezen na člověka. Byla ovšem popsána onemocnění podobná infekci MCV u zvířat, konkrétně u oslů, kuřat, vrbců, holubů, šimpanzů, klokanů, psů a koní. In situ hybridizační analýza virové DNA z lidského MCV a MCV analogu izolovaného z infikované koňské tkáně naznačuje, že mezi humánním a koňským MCV existuje značná homologie. Bohužel stejně jako u humánního MCV byly všechny pokusy o kultivaci těchto MCV podobných virů neúspěšné (Randall and Shisler, 2013).

Orf virus z rodu Parapoxvirus čeledi *Poxviridae* způsobuje dermatologickou infekci u ovcí. Delhon *et al.* (2004) studovali sekvenci viru orf a zjistili několik výrazných podobností s MCV navzdory tomu, že tyto viry zastupují dva různé rody. Tyto podobnosti zahrnují vysoký podíl CG párů ve struktuře dsDNA, přítomnost tří pravděpodobných ortologů ze skupiny genů, které se podílejí na mechanismech úniku před obrannými reakcemi buněčné složky imunitního systému (IS), a nedostatek genů podílejících se na metabolismu nukleotidů. Tyto podobnosti činí orf virus atraktivním kandidátem na modelový systém pro studium role imunomodulačních proteinů MCV v patogenezi.

MCV kóduje bezmála dvě stovky proteinů, nejvíce je ovšem známo o proteinu MC159, délky 241 aminokyselin, a proteinu MC160, o délce 371 aminokyselin. Oba proteiny mají ve své struktuře dvě efektorové domény „smrti“. Domény se podílejí na interakci typu protein-protein a jsou součástí rozmanité skupiny pro-apoptotických a anti-apoptotických signalizačních molekul. Předpokládá se, že MC159 a MC160 jsou během infekce exprimovány z promotorů časného genu. Jak MC159, tak MC160 patří do skupiny inhibičních proteinů, které regulují několik buněčných drah, podílejících se na vrozené imunitní odpovědi hostitele, včetně drah, které vedou k aktivaci apoptózy (Randall and Shisler, 2013).

Předpokládá se, že oba proteiny, MC159 a MC160, jsou během infekce virem MCV exprimovány současně. MC160 zřejmě může sehrát svou roli v regulaci apoptotické odpovědi buněk pouze závisle na expresi MC159. Převážná většina studií se doposud zaměřovala na expresi genů MC159 a MC160 nezávisle na sobě, geny byly zkoumány jednotlivě. Nichols a Shisler (2009) ve své studii transfektovali oba geny současně, ale nezaznamenali zvýšený anti-apoptotický efekt.

2 MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Virus molluscum contagiosum je dermatotropní poxvirus a příčinný faktor onemocnění molluscum contagiosum, které není letální, je poměrně běžné a vyskytuje se celosvětově, pouze u lidí. Onemocnění je typické kožními lézemi perzistentního charakteru trvající měsíce až roky, z čehož vyplývá, že MCV úspěšně manipuluje hostitelským prostředím. Virus kóduje proteiny, které inhibují apoptózu, zánět, buňky imunitního systému a indukují buněčnou proliferaci. Přestože se jedná o benigní záležitost, vzhledem k incidenci, perzistenci a komplikované léčbě velmi nepříjemně ovlivňuje pacienty a jejich rodiny po stránce psychické i ekonomické (Skerlev *et al.*, 2009).

2.1 Výskyt onemocnění

Onemocnění molluscum contagiosum není vázané na konkrétní lokalitu ani populaci. Vyskytuje se celosvětově, čteněji v tropických a vlhkých oblastech, relativně hojně v dětské populaci, se zvýšenou prevalencí a výraznějšími kožními projevy u imunokompromitovaných pacientů (Sherwani *et al.*, 2014).

Infekce MCV jsou běžné u zdravých jedinců, přičemž incidence se pohybuje od asi 3 % (Španělsko) až k téměř 20 % (Nizozemsko). Australské sérologické studie ukazují, že 6-26 % populace Australanů má pozitivitu na anti-MCV protilátky, což naznačuje, že i subklinické (asymptomatické) infekce jsou běžné (Villa *et al.*, 2010).

Jelikož v rámci systémů veřejného zdraví není legislativně ošetřena povinnost hlásit jednotlivé případy nákazy virem MCV, jsou epidemiologická data jen obtížně stanovitelná (Damon, 2012).

2.2 Cesty přenosu

Přenos viru je uskutečňován přímým kontaktem prostřednictvím oděrek v kůži, autoinokulačně, tedy při kontaktu s již rozvinutou lézí (typicky při škrábání), sdílením kontaminovaných předmětů a pohlavním stykem. Po transmisi viru následuje inkubační doba 14-50 dnů předtím, než jsou léze detekovatelné. Infekce může být zpočátku latentní, latence trvá obvykle 6 měsíců. Přitom se nejedná o latenci v pravém slova smyslu, nýbrž o úspěšné „úhybné manévry“ viru před mechanismy IS hostitele, zajištěné specifickými imunomodulačními virovými proteiny (Leung *et al.*, 2017).

2.3 Klinický obraz onemocnění

MCV je vymezen velmi úzkým tropismem a replikuje se pouze v lidských keratinocytech. Pro srovnání uvedme virus varioly, který napadá různé tkáně, včetně kůže, a způsobuje systémové infekce (Tyring, 2003).

Tři různé skupiny infikovaných jedinců vykazují tři odlišné vzorce onemocnění: děti, imunokompetentní dospělí a imunokompromitovaní pacienti (děti nebo dospělí). Prognóza a terapie se pro každou z těchto skupin poněkud odlišuje.

Moluskové léze jsou charakteristické benigními okrouhlými papulami v epidermis. Zpočátku se na kůži objevují malé papulky. Zralé papuly, v počtu 1 až 20 (ojediněle jich mohou být přítomny stovky), jsou kopulovité, hladké, voskového nebo perleťového povrchu, často umbilikované, tj. mající ve svém středu útvar připomínající pupeční jizvu, a dosahují velikosti obvykle 2 až 5 mm v průměru. Mohou se vyskytovat jednotlivě nebo seskupovat v klastrech. Z papul lze vytlačit špinavě bílý až nažloutlý sýrovitý sekret (Damon, 2012). Až na kožní léze je onemocnění asymptomatické, bez systémových příznaků jako je horečka, nevolnost nebo malátnost. Kožní projevy mohou přetrvávat po dobu 6 měsíců až 5 let. U dětí je typickým vzorcem průběhu infekce samovolná postupná eliminace lézí za současné tvorby lézí nových jinde na těle, pravděpodobně se tak děje v důsledku autoinokulace. Naproti tomu imunokompromitovaní jedinci mívají nižší počet lézí, které ale přetrvávají po delší dobu (Zimová a Zimová, 2015).



Obrázek 1 Léze molluscum contagiosum v podkolenní jamce u dětského pacienta
(z fotodokumentace MUDr. Blümelové, 2017 [cit. 2018-06-20])

Histologickými znaky lézí jsou hypertrofie a proliferace keratinocytů (v infikované epidermis je zvýšena exprese receptoru epidermálního růstového faktoru), ovšem s narušenou diferenciací buněk, a v cytoplazmě velká Henderson-Pattersonova tělíska. MCV kóduje proteiny, které stimulují buněčnou proliferaci (MC007) a inhibují apoptózu (MC159, MC160), a lze předpokládat, že právě tyto proteiny přispívají k tomuto fenotypu. Callegaro a Sotto (2009) také diskutují skutečnost, že MCV infekce manipuluje keratinizační proces v lézích a přilehlých oblastech epidermis.

MC je nejčastěji diagnostikováno u dětí. Studie, ve které Dohil *et al.* (2006) v rozsahu několika měsíců sledovali celkem 302 pacientů s diagnózou MC, uvádí, že přibližně 80 % infikovaných je mladších 8 let věku. Rizikovými faktory pro dětskou infekci MCV jsou věk, sdílení předmětů (ručníky, žínky), tropické klima a život ve skupině či skupinové aktivity (školky, školy, kontaktní sporty, plavecký bazén). Většina dětských případů infekce má léze s výskytem na obličeji, trupu, na končetinách proximálně, a vyřeší se během 3 měsíců (Berger *et al.*, 2012). Zřídka se mohou léze vyskytovat na sliznicích rtu, jazyka a tváří a byly hlášeny i oční infekce u imunokompetentních dětských pacientů (de Carvalho *et al.*, 2012). U dospělých pacientů, v případě přenosu infekce pohlavním stykem, se papuly objevují nejprve v oblasti genitálu s dalším rozvojem v oblasti hráze, hýždí, stehen, podbřišku a trupu. Hlášen byl i vertikální přenos viru jako případy vrozeného onemocnění MC (Connell *et al.*, 2008).

Riziko vzniku onemocnění a míra, s jakou bude infekce probíhat, jsou vyšší u imunokompromitovaných jedinců. Široce rozšířená a přetrvávající infekce s atypickými lézemi se vyskytuje u pacientů, kteří jsou významně imunokompromitováni nebo mají syndrom imunodeficiency s nízkými počty CD4⁺ T-lymfocytů. Rozsáhlá a trvalá kožní infekce proto může naznačovat zásadní imunodeficienci infikovaného jedince. Zvýšený výskyt je pozorován například u HIV pozitivní populace, u pacientů s revmatoidní artritidou, lidé s vrozenými imunodeficitami jsou rovněž ve zvýšeném riziku (Aldabagh *et al.*, 2010). Zvýšené riziko MCV infekce, počet MC lézí a riziko relapsu jsou příznačné také pro atopickou dermatitidu (Seize *et al.*, 2011).

Imunokompromitovaní pacienti mívají větší léze, o velikosti mnohdy i více než 2 cm v průměru, označované jako gigantické molluscum contagiosum, a MCV infekce u těchto pacientů mohou přetrvávat po velmi dlouhou dobu. Gigantické papuly často postrádají jinak obvyklou centrální umbilikaci, což může ztěžovat jejich diagnostiku. Gigantické MC je běžné

u HIV pozitivních pacientů a pacientů podstupujících imunosupresivní terapii, jako jsou příjemci transplantátů. Přítomnost gigantického MC u imunokompromitovaných pacientů naznačuje, že IS jedince je důležitý v regulaci velikosti a šíření lézí MC (Sriparna and Ashok, 2013).



Obrázek 2 Gigantické molluscum contagiosum v podpaží u dospělého pacienta
(upraveno podle Hassan *et al.*, 2014 [cit. 2018-06-20])

2.4 Patogeneze

Studium patogeneze MCV je značně omezeno, jelikož nejsou vyvinuty systémy k propagaci infekce *in vitro* a rovněž chybí vhodný zvířecí model. Žádná studie dosud jednoznačně necharakterizovala interakce mezi imunitními buňkami, keratinocyty a MCV. Navzdory těmto omezením studie zdravých a imunokompromitovaných pacientů, kteří prodělali infekci MCV, nebo u nich v současnosti probíhá, umožňují lépe porozumět roli vrozené a získané imunitní odpovědi při eliminaci MCV infekce.

2.4.1 Rozvoj infekce v epidermis

Virové partikule se nejprve vyskytují ve stratum basale epidermis, přičemž zde přítomné keratinocyty na svém povrchu vyjadřují markery aktivace buněk, exprimují receptor epidermálního růstového faktoru v nadbytku a jsou hyperplastické. Henderson-Pattersonova tělíska se nacházejí tři až čtyři vrstvy nad bazální vrstvou epidermálních buněk a postupují dále, za současného růstu, k vrstvě granulárních buněk. V cytoplazmě buněk představují tato tělíska místa maturace nových virových částic.

S rostoucím počtem nových virionů se tělíska zvětšují a utlačují buněčné organely k periférii buňky. Maturace MCV trvá 5 dní. Molusková tělíska ve svém putování nakonec dosáhnou svrchní vrstvy epidermis, stratum corneum, jež se se zvětšujícími inkluzemi postupně rozpadá a uvolňuje se velké množství infekčních virionů (Chen *et al.*, 2013).

2.4.2 Imunitní systém hostitele v nerovném boji proti infekci

Zpočátku se virus zcela vyhýbá imunitní kontrole, po většinu doby trvání infekce nedochází k systémové imunitní odpovědi. Po uplynutí doby, kdy je virus řekněme „inkognito“ (v ideálním případě toto období trvá nanejvýš pár měsíců), vyvolává lokální imunitní odpověď, která postupně vede až k vymizení infekce a sérokonverzi, tedy vzniku specifických protilátek v organismu infikovaného jedince (Chen *et al.*, 2013).

Dvěma hlavními vzorci odezvy IS na infekci MCV jsou léze bez infiltrace imunitních buněk a léze vykazující silnou imunologickou aktivitu. Léze v procesu zániku jako výsledek silné imunitní odpovědi jsou typické pro imunokompetentního hostitele. Pacienti s imunodeficitou, zejména s poruchami ovlivňujícími buněčnou složku IS, mívají rozsáhlejší projevy. Například atopická dermatitida vede k rozsáhlejší lézím, které zůstávají delší dobu nezjištěné a mohou být odolné proti imunoterapii (Chen *et al.*, 2013).

Přibývají důkazy, že signalizační molekuly, jež jsou součástí mechanismů vrozené imunity, jsou klíčové v boji proti infekci MCV. Zdá se, že tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α) je rozhodující pro obranu hostitele. Pro toto tvrzení svědčí hojná exprese TNF- α v lézích MCV a okolních tkáních a také skutečnost, že pacienti s revmatoidní artritidou, kteří jsou léčeni anti-TNF terapií, jsou náchylnější k infekci MCV. V lézích je také zvýšena exprese toll-like receptorů 3 a 9, které rozeznávají virovou DNA a následně aktivují signalizační dráhu nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B), která prostřednictvím několika adaptorových molekul ovlivňuje expresi cytokinů. Aktivace této signalizační dráhy propojuje vrozenou a získanou složku imunitní odpovědi (Ku *et al.*, 2008).

Studie provedená autory Vermi *et al.* (2011) ukazuje, že infiltrace plazmacytoidních dendritických buněk (pDC), které produkují zánětlivé cytokiny – interferony typu I (IFN I), spolu se signalizací vrozené složky imunity jsou odpovědné za spontánní regresi lézí MCV. Vermi *et al.* (2011) rozlišují u zdravých jedinců dva typy lézí - zánětlivé (I-MC) a nezápětlivé (NI-MC). I-MC léze vykazují mnoho imunogenních vlastností, včetně exprese proteinů hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) třídy I a II a infiltrace imunitních

buněk, jako jsou cytotoxické T-lymfocyty, natural killer buňky (NK buňky) a pDC. Navíc byly nalezeny důkazy o aktivaci IFN I, apoptóze indukované TNF- α a aktivaci NF- κ B u buněk v blízkosti I-MC lézí. Oproti tomu buňky NI-MC lézí na svém povrchu nevyjadřují molekuly MHC ani IFN a tyto léze nejsou infiltrovány imunitními buňkami. Je pravděpodobné, že mnoho genů kódovaných MCV pro únik viru před imunitou přispívá k nízké úrovni zánětu a infiltrace imunitních buněk v lézích NI-MC.

Názor, že zánětlivý proces je klíčovým faktorem potlačení MCV infekce, je podpořen studii, které ukazují, že u pacientů s I-MC lézemi je méně pravděpodobné, že se rozvinou další léze, než u pacientů s NI-MC lézemi. To je fakt, který zřetelně naznačuje, že silná imunitní odpověď hostitele je pro likvidaci infekce stěžejní. Není ovšem jasné, který konkrétní zásah imunitního systému je zodpovědný za zvrát NI-MC lézí v I-MC léze během infekce a který konkrétní imunitní mechanismus zodpovídá za definitivní zánik moluskových lézí. Situaci dále komplikuje skutečnost, že MCV kóduje a exprimuje geny pro únik před imunitou, v lézích je logicky předpokládána přítomnost proteinů těchto genů, a i přesto je v některých zaznamenán nárůst zánětlivých signálů (Berger *et al.*, 2012).

Molusková infekce vyvolává imunitní odpověď zprostředkovanou nejen vrozenou složkou IS, ale rovněž složkou získanou, kterou reprezentují B- a T-lymfocyty. Pokud jde o imunitu zprostředkovanou B-buňkami, je známo, že mezi 50 a 80 procenty jedinců infikovaných MCV má příslušné protilátky. Séropozitivita poukazující na infekci prodělanou v minulosti je detekována v 5 až 25 procentech celkové populace. Není však jasné, zda je anti-MCV antisérum dostačující pro zdoání infekce, protože mnoho jedinců s perzistentní formou nákazy má vysoký titr anti-MCV protilátek. Méně je pak známo o reaktivitě cytotoxických T-buněk. Asi nejsilnějším důkazem toho, že i odpověď zprostředkovaná T-lymfocyty je důležitá pro restrikcii lézí, je přítomnost větších lézí perzistentního charakteru u pacientů, kteří postrádají účinnou T-lymfocytární složku imunitní odpovědi, což je typické například u pacientů s AIDS (Randall and Shisler, 2013).

2.4.3 Virové imunomodulační proteiny a mechanismy imunomodulace

Téměř třicet procent genomu MCV, stejně jako většina ostatních zástupců čeledi *Poxviridae*, obsahuje informace o struktuře molekul, jejichž úkolem je vyhýbání se imunitním mechanismům hostitele. Většina těchto imunomodulačních proteinů kódovaných MCV se však nevyskytuje u viru varioly ani dalších dobře prostudovaných poxvirů. Vysvětluje

to hypotéza, že právě jedinečné imunitní obranné molekuly MCV jsou zodpovědné za úzký hostitelský rozsah, omezený tropismus a perzistentní charakter MC infekcí. Důkladné studie těchto virových proteinů mohou přinést nové poznatky důležité pro léčbu a prevenci infekce molusek (Randall and Shisler, 2013).

V odpověď na virovou infekci mohou buňky reagovat navozením apoptózy, jež je účinným mechanismem k likvidaci virem infikovaných buněk. Virus musí zabránit aktivaci buněčné apoptózy, aby se mohl v hostitelské buňce úspěšně replikovat. Poxviry proto podstatnou částí svého genomu kódují produkty, které jim umožňují neutralizovat apoptotické tendence buněk. Jsou exprimovány během infekce a antagonizují obě buněčné apoptotické dráhy, vnitřní i vnější. Další velmi elegantní strategií manipulace hostitelské buňky v rámci infekce je tzv. apoptotické mimikry (Nichols *et al.*, 2017). V průběhu apoptózy se vnitřní strana buněčné membrány překlápí a na vnější straně membrány je exponován fosfatidylserin (PS), který je signálem pro fagocytující buňky. Tento proces působí silně protizánětlivě. Proto apoptotické buňky, na rozdíl od nekrotických, nevyvolávají zánětlivou odpověď. Virus vystaví na svém povrchu PS, s původem v hostitelské buňce, který se váže s odpovídajícími PS receptory hostitelské buňky, což usnadňuje internalizaci viru do buňky. Rovněž může být použit pro různé imunomodulační účely. Předpokládanou strategií získání PS patogenem je jeho nabalení při pučení buněčnými membránami, intracelulárními nebo plazmatickou, bohatými na PS, a následné zabudování do vlastní membrány v procesu maturace nových virových částic (Amara and Mercer, 2015).

Zdá se, že v NI-MC lézích jsou apoptotické odpovědi buněk omezené. V místě I-MC lézí je však přítomna hojná apoptotická buněčná smrt. Jak uvádí Vermi *et al.* (2011), v případě NI-MC lézí se v těchto vyskytuje kaspáza-3, enzym ze skupiny proteáz zodpovědný za aktivaci samotné apoptózy, v neaktivní formě. Tato skutečnost poukazuje na boj mezi hostitelskými vrozenými imunitními reakcemi a schopností MCV podryvat imunitní odpovědi hostitelské buňky, včetně apoptózy. S ohledem na nízkou úroveň apoptotických odpovědí buněk v NI-MC lézích a celkovou perzistenci MCV infekcí se nabízí vysvětlení v podobě objasnění specifických funkcí virových imunomodulačních proteinů. Tento úkol je vzhledem k nedostatku použitelných buněčných kultur či dostupného zvířecího modelu pro studium MCV procesů nelehký. Identifikace virových proteinů, které regulují buněčnou apoptózu a další imunitní mechanismy, je zatím odkázána na ektopickou expresi příslušných genů nebo použití náhradních virů exprimujících MCV proteiny (Shisler, 2015).

Virový protein MC159 o délce 241 aminokyselin je charakterizován přítomností dvou efektorových domén, N-terminální a C-terminální. Zapojení obou domén je nezbytné pro hlavní funkci MC159, kterou je inhibice buněčné apoptózy pro usnadnění šíření viru v hostitelském organismu (Yu and Shi, 2008). Při detailních studiích lidského genomu byly objeveny geny kódující obdobné proteiny inhibující apoptózu, z čehož lze usuzovat na způsob, jakým viry podobné geny získaly – zřejmě si během evoluce osvojili ty lidské (Valmiki and Ramos, 2009). Další funkcí MC159 je inhibice aktivace signální dráhy NF- κ B, přičemž k inhibici, na rozdíl od inhibice apoptózy, postačuje zapojení N-terminální efektorové domény proteinu (Randall *et al.*, 2012). Studie Challa *et al.* (2010) ovšem tvrdí, že protein tuto dráhu naopak aktivuje. Randall *et al.* (2012) ve své práci diskutují možnost, že záleží na koncentraci proteinu v buňce – při nižší koncentraci nastávají děje vedoucí k aktivaci NF- κ B, při vyšší koncentraci proteinu naopak děje vedoucí k inhibici dráhy. Spousta virů kóduje molekuly, které NF- κ B inhibují. Studie zvířecích modelů infekcí způsobených některými poxviry ukazují, že viry, které postrádají tyto inhibiční proteiny, jsou oslabené (Chen *et al.*, 2008). Ve svém imunomodulačním působení může být virus oslaben i v důsledku genových mutací. Bylo například zjištěno několik bodových mutací genu kódujícího MC159 se ztrátou schopnosti produktu inhibovat apoptózu (Garvey *et al.*, 2002).

Protein MC160 ve své struktuře rovněž zahrnuje dvě efektorové domény. Stejně jako MC159 se účastní dějů vedoucích k inhibici apoptózy infikovaných buněk. Dále také inhibuje aktivaci dráhy NF- κ B (Nichols and Shisler, 2009).

Další virový protein, MC54, je protein vázající interleukin 18 (IL-18). IL-18 je kritický pro obranu proti virové infekci, neboť aktivuje makrofágy, indukuje produkci řady cytokinů a chemokinů a potencuje NK buňky a pomocné T_H-lymfocyty. MC54 váže IL-18 přesně v místě, kterým se IL-18 za normálních okolností váže se svým specifickým receptorem, čímž je docíleno neutralizace jeho biologické aktivity (Krumm *et al.*, 2008).

Protein MC148 je virový chemokin, který ovšem nepůsobí chemotakticky, nýbrž chemotaxi vazbou na chemokiny nebo jejich specifické receptory inhibuje. Přítomnost MC148 tak zabraňuje migraci monocytů, lymfocytů a neutrofilů do místa infekce, čímž v konečném důsledku zřejmě přispívá k perzistentnímu charakteru MCV infekcí. MC148 je jedním z produktů časně transkripce v počátcích životního cyklu viru v hostitelské buňce, který zajišťuje protizánětlivé aktivity v přechodové zóně mezi epidermální a dermální

tkání a působí tak jako jakási forma defenzivního zařízení pro virus dříve, než budou zapojeny další virové mechanismy (Jin *et al.*, 2011).

Jak již bylo zmíněno, MCV infekce produkuje benigní léze přetrvávající po mnoho měsíců. Kromě toho je v místech infektu patrná buněčná proliferace. MCV totiž kóduje protein MC007, který zvyšuje proliferaci buněk. Podstatou je inhibice retinoblastomového proteinu (pRb), který je rozhodujícím regulátorem buněčného bujení. MC007 je tak dalším proteinem, o kterém je uvažováno ve spojitosti s trvalou povahou moluskových infekcí (Mohr *et al.*, 2008).

3 DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ MOŽNOSTI

3.1 Diagnostika

Diagnostika a následná léčba moluskové infekce je v kompetenci dermatovenerologa. Stanovení diagnózy se opírá zejména o pečlivě zpracovanou anamnézu a posouzení klinického obrazu. Vhodná je i konzultace specialisty imunologie k vyšetření buněčné složky IS a případnému nasazení imunomodulační terapie. V případě výskytu lézí na genitálu se vyšetřují také pohlavně přenosné choroby, zařazují se především vyhledávací testy na syfilis a HIV (Zímová a Zímová, 2015).

3.1.1 Anamnéza

V kontextu současného onemocnění je pátráno po zdroji infekce v kolektivu (u dětských pacientů typicky ve školkách a školách), zjišťuje se pobyt na veřejných koupalištích a v sauně. Neméně důležitý je i stres-faktor a psychické vypětí. Lékař se dále dotazuje na prodělané úrazy a operace, případné malignity, imunodeficity a atopické ekvivalenty jako je astma bronchiale, alergická rhinitida či atopický ekzém (Zímová a Zímová, 2015).

V rámci venerologické anamnézy je dotazována sexuální orientace, zda má pacient stálého či náhodné partnery, počet partnerů za poslední 3 měsíce, frekvence a charakter pohlavního styku, používání erotických pomůcek, v minulosti absolvovaná vyšetření a léčení pro pohlavně přenosné choroby, nitrožilní užívání drog a platná očkování (Zímová a Zímová, 2015).

3.1.2 Metody a vyšetření

Pravděpodobnost správné diagnózy je ovlivněna vzhledem, množstvím a umístěním lézí. MCV infekce je snadno diagnostikována, pokud jsou přítomny léze s charakteristickými kopulovitými umbilikovanými papulami tvořenými bílou tvarohovitou substancí. MC je také identifikováno relativní nepřítomností zánětu kolem papulek. Diagnostika je obtížnější v případě atypických lézí, například lézí gigantického MC, či ve spojení MCV infekce s jinými dermatopatologickými stavy. V těchto případech je pro stanovení přítomnosti MCV

vyžadována biopsie a histopatologické vyhodnocení léze a částečně je určena přítomností hyperplastických epidermálních buněk (Ishikawa *et al.*, 2015).

Pro diagnostické účely lze virový materiál získat rozmáčknutím papuly mezi dvěma podložními sklíčky. Materiál na sklíčku se obarví. K barvení se používá směs krystalové violeti, safraninu a oxalátu amonného v 10% etanolu, nebo barvení dle Papanicolau, Wrightovo, Giemsovo nebo Gramovo barvení. Charakteristickým nálezem jsou intracytoplazmatická Henderson-Pattersonova tělíska (Ishikawa *et al.*, 2015).

Pod elektronovým mikroskopem jsou viriony obalené, různých tvarů, obvykle oválné nebo typicky tvaru cihly se zaoblenými rohy, o rozměrech asi $320 \times 250 \times 200$ nm. U množství virionů lze pozorovat volně připojené membránové fragmenty, což naznačuje, že lipidový obal ne vždy zcela souvisle obaluje nukleokapsidu viru (Chen *et al.*, 2013).

Nejužívanějším nástrojem v diagnostice MC je dermatoskopie, neinvazivní metoda pro vizualizaci lézí (Ianzez *et al.*, 2011). Sekundární metodou pro vyšetření potenciálních lézí MCV je konfokální mikroskopie, neinvazivní technika pro zobrazování kůže na buněčné úrovni. Platnost obou těchto technik byla potvrzena histologickými metodami (Lacarrubba *et al.*, 2017).

K detekci a především typizaci viru MCV v kožních lézích poslouží také analýza s využitím polymerázové řetězové reakce (Al-Azawi, 2013).

3.1.3 Diferenciální diagnostika

V rámci diferenciální diagnostiky jsou nejčastěji uvažovanými klinickými jednotkami verruca plana juvenilis, verruca vulgaris a milie (Leung *et al.*, 2017).

Projevem verruca plana juvenilis jsou ploché bradavice s výskytem hlavně v dětské populaci a u mladých lidí a s výsevem bradavic predilekčně na hřbetech rukou, na předloktí, obličeji a krku. Papuly jsou hladkého povrchu, barvy světle růžové až nahnědlé, velikosti 2 až 4 mm. Časté je svědění a při škrábání dochází v důsledku autoinokulace k dalšímu výsevu podél již rozvinutých lézí. Původcem onemocnění je lidský papilomavirus podtyp 3 a 10 (Jirásková, 2009).

Bradavice verrucae vulgares mohou postihovat všechny věkové kategorie, ovšem častější je výskyt v dětské populaci. Predilekčně se rozsévají na rukou a nohou

na hřbetní straně, podél nehtů i pod nehty. Bradavice jsou zprvu hladké, nápadně připomínající papuly verruca plana. Později jejich povrch zhrubne, zdrsne a nakonec popraská. Papuly dosahují velikosti 1 mm až několik centimetrů. Barva se mění od žlutavé až k šedohnědé dle stáří papul. Původcem verrucae vulgares je lidský papilomavirus podtyp 1, 2, 4 a 7 (Jirásková, 2009).

Další zvažovanou možností při posuzování potenciálních molusek jsou milie neboli pravé cysty vyskytující se predilekčně na tvářích a kolem očí. Jedná se o nažloutlé či bělavé papuly velikosti 1 až 2 mm (Zimová a Zimová, 2015).

3.2 Možnosti léčby

Zotavení z moluskové infekce je zpravidla spontánní, nicméně léčba bývá vyhledávána především z kosmetických důvodů, zvláště u obličejových nebo vícečetných lézí, nebo je terapií cíleno na zmírnění nepohodlí, které onemocnění přináší, jako je svědění a další šíření lézí autoinokulací (Basdag *et al.*, 2015). Až do vymizení infekce je doporučeno vyhýbat se sportovním aktivitám, a to hlavně kontaktním disciplínám, a k zabránění dalšího přenosu se nedoporučuje navštěvovat veřejná koupaliště, bazény, sauny apod. I z důvodu těchto omezení může být vyžadována léčba (Leung, 2014).

Možnosti léčby zahrnují invazivní mechanické ošetření – fyzikální či chirurgické – a medikamentózní terapii – chemická, imunomodulační nebo antivirová léčiva (Nguyen *et al.*, 2014). Infekce bohužel často odolává terapii, proto se pacient mnohdy uchyluje k různým alternativám, od homeopatie přes fytoterapii a topické podávání éterických olejů až k všemožným „babským radám“.

3.2.1 Invazivní terapie – chirurgické a fyzikální metody

Mechanické metody jsou v terapii molusek obecně poměrně účinné, ale zejména pro dětské pacienty představují bolestivou a traumatickou zkušenost. Před výkonem se běžně aplikují lokální anestetika (Harel *et al.*, 2016).

Účinnou metodou léčby moluskové infekce je kryoterapie tekutým dusíkem s aplikací sprejem nebo vatovou tyčinkou přímo na jednotlivé papuly a asi 2 mm okolo papul. Po zákroku se mohou objevit vedlejší účinky v podobě erytému nebo dyspigmentace (Leung *et al.*, 2017).

Další užívanou metodou je exkochleace molusek ostrou lžičkou. Harel *et al.* (2016) ve své studii uvádí, že celých 70 % z celkového počtu 1878 sledovaných dětských pacientů bylo vyléčeno již po prvním ošetření. Úspěšnost metody závisí na dovednostech a zkušenostech operátora, stejně jako na množství a distribuci lézí. Nežádoucími účinky jsou vedle bolestivosti zákroku drobné krvácení a vznik jizev. Vzhledem k riziku autoinokulace při krvácení se exkochleace příliš nedoporučuje a obecně není doporučována pacientům s atopickou dermatitidou kvůli většímu počtu lézí a zvýšenému riziku tvorby jizev (Nagy *a kol.*, 2015).

Pulsní laserová terapie je bezpečným, účinným a dobře tolerovaným způsobem léčby MC. Pulsní laser ale není běžným vybavením dermatovenerologické ambulance a léčba je nákladná, postup je proto obvykle vyhrazen pro léčbu imunodeficientních pacientů (Omi and Kawana, 2013).

3.2.2 Chemická činidla

Chemická léčiva fungují na principu vyvolání lokální zánětlivé odpovědi v místě aplikace. Kantharidin, inhibitor fosfodiesterázy, je toxin obsažený v těle brouka puchýřníka lékařského. Byla prokázána jeho bezpečnost a účinnost v terapii molusek, a proto je preferovaným léčebným prostředkem, zejména u dětských pacientů (Coloe and Morrell, 2009). Lék se opatrně aplikuje pouze do středu jednotlivých papul, nejlépe vatovou tyčinkou. Po aplikaci je žádoucí krytí ošetřených lézí po dobu 2 až 6 hodin a po uplynutí této doby se místa aplikace omyjí mýdlem a vodou. Popsaný postup může být opakován každé 2 až 4 týdny dokud léze nevyvizí. Samotná aplikace kantharidinu je bezbolestná, později se objevuje svědění, tvoří se puchýřky a může se rozvinout pozánětlivá dyspigmentace (Mathes and Frieden, 2010).

Hydroxid draselný v koncentraci 5 nebo 10 % představuje bezpečnou, účinnou a levnou variantu léčby MC. V keratinocytech roztok KOH denaturuje proteiny a působí chemotakticky – v místě aplikace se rozvíjí zánět, což se projeví tvorbou erytému, jenž je tak projevem úspěšné léčby (Nagy *a kol.*, 2015). Roztok je aplikován špachtlí přímo na lézi dvakrát denně nebo každý druhý den po dobu 7 dnů, nebo dokud nedojde k rozvoji zánětlivé reakce. Potenciálními vedlejšími účinky jsou pálení, bodavá bolest a dyspigmentace v místě aplikace (Marsal *et al.*, 2011).

Podofylotoxin obsažený v pryskyřici rostliny *Podophyllum peltatum* se získává extrakcí sušených kořenů. Způsobuje nekrózu tkání inhibicí mitózy. V léčbě molusek je doporučena topická aplikace podofylotoxinového preparátu dvakrát denně tři po sobě jdoucí dny v jednom týdnu a takto po dobu až 6 týdnů (Fernando *et al.*, 2015). Možné nežádoucí účinky zahrnují pálení, svědění, podráždění, erytém a pozánětlivé pigmentové změny. Lék se nedoporučuje těhotným ženám kvůli možnému poškození plodu (Nguyen *et al.*, 2014).

Komparativní studie účinnosti domácí léčby 10% roztokem hydroxidu draselného a 25% podofylotoxinovým preparátem uvádí 64% účinnost v případě užití lokální terapie roztokem hydroxidu draselného a 70% účinnost léčby roztokem podofylinu, z čehož vyplývá, že oba přípravky jsou v léčbě moluskové infekce efektivní a lze očekávat srovnatelné výsledky (Al-Sudany and Abdulkareem, 2016).

Mezi další chemické látky používané při léčbě MC patří benzoylperoxid, tretinoin, kyselina trichloroctová, kyselina mléčná, kyselina glykolová a kyselina salicylová. Všechna tato činidla se aplikují topicky (Fernando *et al.*, 2015).

3.2.3 Imunomodulační terapie

V terapii moluskové infekce je zkoušeno imunomodulancium imiquimod, na trhu dostupné v podobě topického preparátu s obsahem 50 mg imiquimodu v 1 g krému. Imunomodulační efekt spočívá v indukci vysokých lokálních hladin interferonu alfa a dalších cytokinů. Přípravek se aplikuje na noc třikrát týdně (po dobu až 16 týdnů) a po 10 hodinách působení se smývá. Terapie je dobře snášena bez systémových či toxických účinků. Eventuálně se mohou objevit vedlejší účinky jako erytém, pálení a svědění v místě aplikace. Studie účinnosti imiquimodu uvádí kompletní vyléčení asi u 50 % pacientů a u zbývajících poloviny participujících výrazné snížení počtu lézí (Střípek, 2011). Nicméně dvě velké randomizované studie čítající 702 dětských účastníků ve věku mezi 2 a 12 lety neprokázaly účinnost imiquimodu v terapii molusek a dnes již proto není pro léčbu infekce běžně doporučován (Katz, 2014).

Perorální cimetidin antagonizuje histamin na histaminových H₂ receptorech. V léčbě MC se pravděpodobně uplatňuje zesilujícím působením na imunitní odpovědi zprostředkované buněčnou složkou IS. Doporučená dávka je 25 až 40 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně. Lék je bezpečný a je dobře snášen (Forbat *et al.*, 2017).

I samotný interferon alfa, glykoproteinový cytokin, jenž je mimo další cytokiny manipulován při léčbě imiquimodem, může být využit v terapii MCV infekce. Je používán zejména u imunokompromitovaných pacientů, jejichž léze nereagují na jiné léčebné prostředky a metody. Podání je obvykle subkutánní (Leung *et al.*, 2017).

3.2.4 Antivirová léčba

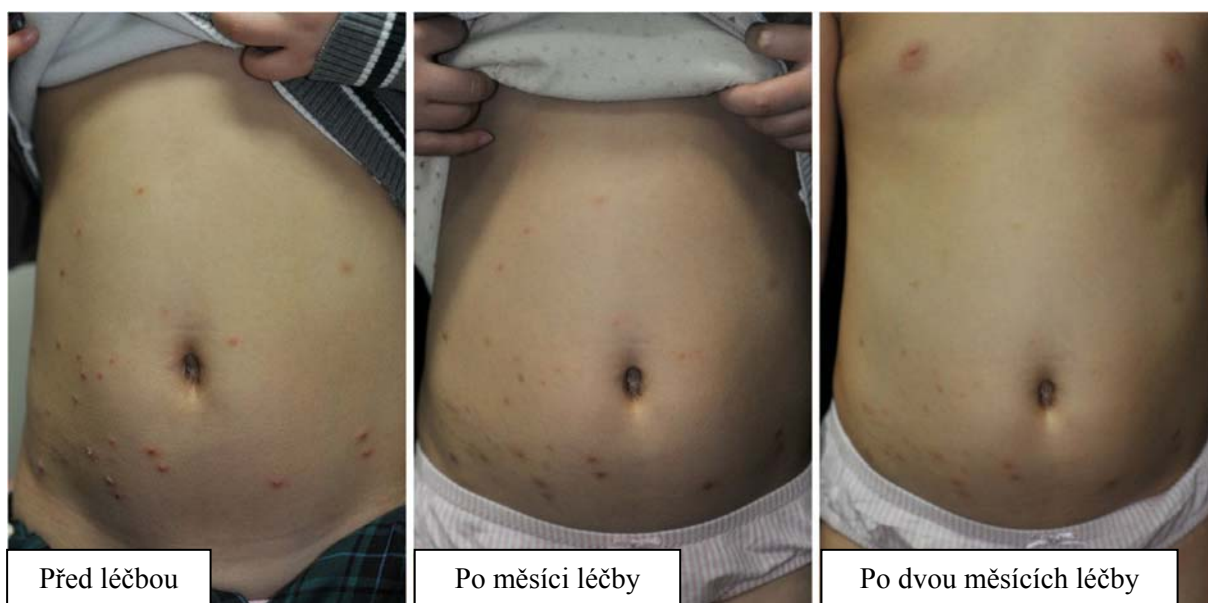
Ze skupiny antivirotik je k léčbě molusek využíván cidofovir, převážně u imunokompromitovaných pacientů. Jedná se o ve vodě rozpustný nukleosidový analog silného antivirového účinku, který inhibuje replikaci MCV i dalších poxvirů (Andrei and Snoeck, 2010; Zimová a Zimová, 2015). Některé izolované studie uvádí jeho vysokou účinnost, zejména pak u imunosuprimovaných HIV pozitivních pacientů (Střípek, 2011). Cidofovir může být aplikován intravenózně a k dostání jsou i topické přípravky, krém nebo gel s koncentrací 1 až 3 %. Intravenózní cidofovir může působit nefrotoxicky, proto jsou preferovány topické preparáty (Nguyen *et al.*, 2014). Gel nebo krém se aplikuje 5 po sobě jdoucích dnů v týdnu až do vymizení lézí, obvykle v horizontu 6 až 8 týdnů. Mezi možné nežádoucí účinky topického cidofoviru patří podráždění, eroze, pigmentové změny a povrchové jizvy v místě aplikace. Léčba je navíc poměrně nákladná (Leung *et al.*, 2017).

3.2.5 Alternativní terapie

Selhávají-li výše popsané metody a přípravky, lze přikročit k různým alternativám. Jednou z možností je zinkový krém s koloidním ovesným extraktem. V keratinocytech působí inhibičně na tvorbu eikosanoidů, látek, které mimo jiné ovlivňují zánětlivý proces, účastní se buněčné signalizace a v neposlední řadě jsou důležité pro replikaci viru MCV. Při každodenní večerní aplikaci bylo po čtyřtýdenní terapii vyléčeno 60 % dětských pacientů a u 30 % bylo zaznamenáno celkové zlepšení stavu (Střípek, 2011).

Další variantou je topická aplikace éterických olejů s antivirovými účinky, například 10% roztoku silice myrtovníku citronového v olivovém oleji. Po každodenní třítydenní aplikaci byla zaznamenána až 90% redukce počtu lézí u 60 % dětí účastnících se studie (Střípek, 2011). Běžně je užívána i směs éterických olejů s obchodním názvem Molusan obsahující česnek, růžovou palmu, vavřín, šalvěj, horskou saturejku, hřebíček a australský čajovník (Zimová a Zimová, 2015).

Pupalkový olej obsahuje esenciální mastné kyseliny, kyselinu linolovou a gama-linolovou a kyselinu olejovou, které zvyšují propustnost kůže v místech narušení kožní bariéry a zvyšují místní produkci lipidů a antimikrobiálních peptidů, čímž v konečném důsledku zvyšují antimikrobiální ochrannou kapacitu stratum corneum kůže. Kwon *et al.* (2017) provedli pokus léčení MC pupalkovým olejem s topickou aplikací dvakrát denně po dobu 3 měsíců. Studie čítající 41 dětských účastníků ve věku mezi 2 a 10 lety, z toho 21 chlapců a 20 dívek, uvádí pozitivní reakci u 22 dětí, z toho u 12 dětských pacientů vymizela infekce úplně a u 10 bylo patrné částečné zlepšení stavu. U zbývajících 19 dětí nebyla zaznamenána pozitivní odpověď, z toho 17 pacientů bylo beze změn a u 2 došlo k dalšímu výsevu lézí.



Obrázek 3 Vlevo – léze molluscum contagiosum u dětského pacienta; uprostřed – po měsíci léčby pupalkovým olejem; vpravo – po dvou měsících léčby pupalkovým olejem
(upraveno podle Kwon *et al.*, 2017 [cit. 2018-06-20])

Nadějná je také homeopatická léčba, neboť i zde existují případy úplného vyléčení bez dalších recidiv. Na škodu není ani posílení IS pacienta cestou fytoterapie, užívány mohou být například medicínální houby, typicky preparáty z hlívy ústříčné (Střípek, 2011).

3.3 Prevence

Molluscum contagiosum je benigní onemocnění s vysokou kontagiozitou. Je nezbytné pacienta a v případě dětské nákazy samozřejmě i rodiče dostatečně poučit o povaze onemocnění a o možnostech prevence nákazy dalších jedinců a prevence autoinokulace.

V rámci prevence šíření nákazy je vhodné omezení kontaktu s infikovaným jedincem, infekce ale rozhodně není důvodem pro vyloučení dítěte z docházky do kolektivu. Důležité je používat pouze vlastní oděvy, ručníky, vlasové hřebeny, sportovní pomůcky a tyto věci nesdílet. Nedoporučuje se navštěvovat velkokapacitní koupaliště, bazény, sauny a sportoviště. U sexuálně aktivních jedinců se doporučuje sexuálně abstinovat až do úplného vyléčení, v případě pohlavního styku dodržovat zásady bezpečného sexu. Není však jasné, zda kondomy a další bariérové metody poskytují dostatečnou ochranu před nákazou (Nagy *a kol.*, 2015).

V prevenci autoinokulace je třeba vyhnout se přímému kontaktu s postiženým místem, vhodné je krytí lézí. Postiženou oblast by pacient neměl škrábat, holit ani epilovat (Zimová a Zimová, 2015). Samozřejmostí by měla být důsledná osobní hygiena, mytí rukou nejlépe horkou vodou a mýdlem po kontaktu s lézemi by měla ve většině případů zabránit přenosu (Damon, 2012).

4 KAZUISTIKY – ČESKÁ REPUBLIKA

4.1 Imunomodulační léčba mnohočetného molluscum contagiosum

Případ popisuje propuknutí choroby u dvouleté dívky v důsledku snížené obranyschopnosti organismu s následnou úspěšnou imunomodulační terapií (Kotrlá, 2013).

4.1.1 Popis případu

Na základě posouzení klinického obrazu bylo u jinak zdravé dvouleté holčičky diagnostikováno onemocnění molluscum contagiosum s mnohočetným výsevem jednotlivých papul. Diagnostika nevyžadovala další upřesňující metody ani vyšetření, neboť nález byl pro dané onemocnění typický, tj. kopulovité umbilikované papuly voskového vzhledu. Léze velikosti v průměru 3 mm se vyskytovaly jak jednotlivě, tak v klastrech, s výsevem v oblasti hýždí, zad, podbřišku, stehen, dále na horních končetinách proximálně se zásahem do oblasti ramen a krku, a to v celkovém počtu 73 papul. Okolí papul bylo klidné bez zánětlivé reakce.

4.1.2 Léčba

Byla zahájena lokální terapie kantharidinem, ale infekce na léčbu nereagovala. U dívky se navíc v důsledku autoinokulace škrábáním vysévaly nové papuly. Další postup zahrnoval vyšetření základních imunologických ukazatelů, přičemž byl zjištěn imunodeficit buněčné složky IS. S ohledem na výsledek vyšetření byl k léčbě dále indikován isoprinosin ve formě tablet. Tento lék obsahuje léčivou látku inosinum pranobexum, která zvyšuje obranyschopnost organismu a posiluje imunitní odpověď na virovou infekci. Působí zvláště na složky buněčné imunity a má rovněž antivirový účinek.

4.1.3 Výsledek léčby

V horizontu dvou týdnů užívání tablet isoprinosin byly léze kompletně eliminovány bez tvorby jizev a nebyla dále zaznamenána ani recidiva onemocnění.

4.2 Tradiční přístup v léčbě molusek

Zde jsou uvedeny dva dětské případy infekce molluscum contagiosum z dermatologické ordinace MUDr. Ivy Blümelové s aplikací tradiční terapie – exkochleace (2017).

4.2.1 Popis případu

Prvním pacientem je čtyřletý chlapec s výsevem tří moluskových papul v oblasti nad kolenem. Papuly jsou oválného tvaru velikosti 5 mm, dvě navzájem komunikující. V centru papul se namísto obvyklé jedné umbilikace nacházejí dvě vtažení. Okolí lézí je klidné, bez zánětlivé reakce. Molusky se u chlapce objevily v době před pěti měsíci od návštěvy ordinace a k dalšímu výsevu již nedošlo.

Druhým pacientem, s infekcí trvající jednoho měsíce, je sedmiletý chlapec s výsevem molusek v oblasti hýždí a podkolenní jamky levé dolní končetiny. Papuly jsou okrouhlé, drobnější, průměru 2 mm, bez centrální umbilikace, okolí nejeví známky zánětu.

V obou případech bylo onemocnění MC diagnostikováno na základě posouzení klinického obrazu bez nutnosti využití dalších metod a vyšetření.

4.2.2 Léčba

U obou pacientů byla indikována tradiční terapie – abraze lézí ostrou lžičkou. S ohledem na nízký počet papul mohla být terapie v obou případech uplatněna jednorázově. Hodinu před zákrokem bylo oběma pacientům aplikováno lokální anestetikum, znecitlivující krém Lidocaini hydrochloridum 2 %.

4.2.3 Výsledek léčby

U obou chlapců došlo po abrazivním zákroku ke kompletnímu vyhojení moluskových lézí bez dalších recidiv.

4.3 Molusková infekce v rámci jiného onemocnění

Onemocnění MC často doprovází jiné dermatopatologické stavy. V níže popsaném případě pětileté holčičky se infekce objevuje v kontextu atopické dermatitidy

a současné léčby vážného autoimunitního onemocnění – pemphigus foliaceus (Čapková a kol., 2007).

4.3.1 Pemphigus foliaceus

Pětiletá dívka prodělala horečnatou virovou infekci, načež se v pacientčině obličeji počala vysévat bolavá ložiska s krustami s pozdějším rozvojem i ve vlasaté části hlavy a na těle. Vyšetření metodou přímé imunofluorescence ukázalo na autoimunitní puchýřnaté onemocnění pemphigus foliaceus (PF), jež je v dětském věku naprosto ojedinělé.

Podkladem onemocnění, které postihuje zejména jedince středního a staršího věku, je reakce patogenních autoprotilátek přítomných v organismu pacienta s povrchovými antigeny epitelových buněk. Charakteristickým rysem choroby je tvorba povrchových subkorneálních (tvořících se pod stratum corneum epidermis) puchýřů.

4.3.2 Základní anamnestické údaje

Matka pacientky prodělala rizikové těhotenství (otoky, v anamnéze spontánní potrat). Dívka od 6 týdnů, po ukončení kojení, trpěla atopickou dermatitidou recidivující několikrát do roka, s rozvojem lézí v obličeji, v ohybových oblastech končetin a na trupu. Dívčin otec v dětství rovněž trpěl atopickou dermatitidou.

V kojeneckém věku se u pacientky projevila alergie na kravské mléko. Později byla prokázána pozitivita na kočičí alergeny. V batolecím věku dívka prodělala několik angín a dvakrát zánět středního ucha.

4.3.3 Projevy onemocnění a komplikace

Zarudlá bolestivá ložiska se nejprve objevila v obličeji na víčkách a v okolí úst. Během dvou měsíců se nález v obličeji rapidně zhoršil a přibyla další ložiska, mokvající, na šíji a temeni hlavy. V průběhu dalšího měsíce začaly i obličejové léze mokvat a pokrývat se krustami. Drobnější, světle červená ložiska se vysela na zádech, dále i v tříselné oblasti, v okolí řitního otvoru a genitálu vznikaly červenající bolestivé léze. Dívka navíc trpěla hnisavým vulvovaginálním zánětem a zánětem spojivek. V prvních šesti měsících léčby se také opakovaně a mnohočetně v oblasti hýždí, v okolí genitálu a na vnitřních stranách stehů vysévaly moluskové papuly.

4.3.4 Laboratoř

Hladiny zánětlivých markerů byly nízké. Krevní obraz vykazoval lymfocytózu a eozinofilii. Hodnoty biochemických ukazatelů byly v mezích normy a i v moči byl nález fyziologický. Imunologické vyšetření poskytlo informaci o snížené hladině imunoglobulinů třídy G a A.

Kultivačně byl ve vzorcích z krku, nosu, kožních lézí a vulvy prokázán *Staphylococcus aureus*. V procesu diagnostiky byla proto uvažována i stafylokoková infekce s rozsáhlými projevy.

4.3.5 Léčba

Zpočátku byl zhoršený stav kůže rodinou pacientky přičítán atopické dermatitidě. Na zavedenou a již ověřenou léčbu ale dívka nereagovala.

Vzhledem k rychle se zhoršujícímu stavu bylo nutné děvče hospitalizovat z důvodu nutnosti intenzivního diagnostického šetření a léčby. Po dvoutýdenní intravenózní antibiotické terapii oxacilinem došlo ke zlepšení stavu, ale pouze přechodně. Po současném intravenózním podávání imunoglobulinů sice bylo omezeno mokvání lézí a krusty původních lézí se vyhojily, nicméně na zádech se objevovala nová ložiska.

V cílené terapii již diagnostikovaného PF bylo indikováno intravenózní pulsní podávání kortikosteroidu metylprednisolonu, tj. 3 dávky ve 3 po sobě jdoucích dnech, zpočátku v měsíčních intervalech. Po stabilizaci průběhu onemocnění byly steroidy podávány ve snížené dávce v intervalu nejdříve 6, později 8 týdnů. Současně s metylprednisolonem byly substitučně podávány intravenózní imunoglobuliny.

V řešení moluskové infekce byl zvolen tradiční chirurgický přístup, tedy exkochleace jednotlivých papul, jež byla vzhledem k rozsahu výsevu a celkově náročné léčbě prováděna postupně a opakovaně. Současně byl dlouhodobě podáván imunomodulační a virostatický isoprinosin.

4.3.6 Výsledek léčby

V prvním roce terapie se čas od času objevila nová drobnější ložiska PF, zejména v oblasti genitálu a ve vlasech. Tyto výsevy byly dobře zvladatelné topickými přípravky kortikosteroidů.

Snížení dávky metylprednisolonu a prodloužení intervalu, ve kterém je podáván, přináší občasný akutní rozvoj atopického ekzému v podkolení oblasti, což je ovšem dobře zvládáno místní intervalovou kortikoidní terapií.

Moluskovou infekci se opakovaným abrazivním ošetřením a podáváním isoprinosinu podařilo vyhojit a k dalším recidivám již nedošlo.

Přestože je pacientka po intenzivní komplexní terapii bez kožních projevů pemphigu, je i nadále vyžadována soustavná a dlouhodobá léčba, přičemž i za těchto podmínek je prognóza dalšího vývoje PF nejistá. V rámci pravidelných krátkodobých hospitalizací pokračuje intervalová léčba a pacientka je zároveň průběžně monitorována.

5 KAZUISTIKY – ZAHRANIČÍ

5.1 Gigantické molluscum contagiosum u imunokompetentního pacienta (Indie)

Imunokompromitovaní jedinci často vykazují atypický průběh onemocnění MC. Mívají větší a četnější léze, obvykle velmi odolné vůči terapii. Naproti tomu u imunokompetentních jedinců jsou takové atypické projevy poměrně vzácné. Níže je popsán případ výskytu gigantického MC u imunokompetentního mladého muže (Hassan *et al.*, 2014).

5.1.1 Popis případu

U dvacetiletého muže se v podpaží, v tříslech a perigenitálně četně vysely kopulovité umbilikované načervenalé papuly o velikosti od 0,5 do 3 cm. Papuly obsahovaly bílý sýrovitý sekret. Léze byly většinou asymptomatické, s výjimkou příležitostného mírného svědění.



Obrázek 4 Perigenitální gigantické molluscum contagiosum

(upraveno podle Hassan *et al.*, 2014 [cit. 2018-06-20])

Dále na dorzální straně rukou a nohou měl pacient několik zrohovatělých papul a plaků s hrubým, nepravidelným povrchem velikosti od 0,5 do 2 cm. Pacient také hlásil opakované epizody dermatomykózy a nehtovou plíseň. V obličeji byl rozvinut difúzní erytém a na nosu a v jeho okolí místní kumulace rozšířených krevních kapilár (teleangiektázie). Pacient byl jinak mentálně a fyzicky zdravý, bez dalších potíží. Rodinná anamnéza nepřinesla žádné důležité informace.

5.1.2 Laboratoř

Krevní obraz byl fyziologický. Sérologické testy byly negativní, nebyla zjištěna žádná imunodeficience. Test na HIV byl negativní. V bioptickém vzorku byla nalezena velká intracytoplazmatická Henderson-Pattersonova tělíška, jež jsou charakteristickým histologickým znakem moluskové infekce.

5.1.3 Léčba

Některé léze byly odstraněny exkochleací následovanou ošetřením hydroxidem draselným. Zrohovatělá ložiska na ruce a nohou, diagnostikovaná jako verrucae vulgares, a většina moluskových lézí ovšem na léčbu nereagovala. Výrazné zlepšení přinesla v období mezi druhým a třetím měsícem po aplikaci léčba autoinokulací. Autoinokulace v léčbě je v podstatě jistá forma očkování – pacientovi je odebrána část infikované tkáně (nejčastěji se jedná o virovou infekci) a poté znovu voperována, do podkoží. Cílem je imunizace pacienta, tedy tvorba protilátek proti agens přítomnému v infikované tkáni. Tento postup je využíván například v terapii recidivujících bradavic (Lal *et al.*, 2014). Pacient dále obdržel k tříměsíčnímu užívání perorální imunostimulancium levamizol a perorální sulfát zinku.



Obrázek 5 Autoinokulační léčba gigantického molluscum contagiosum

(upraveno podle Hassan *et al.*, 2014 [cit. 2018-06-20])

5.1.4 Výsledek léčby

V zajímavém případě souběžného výskytu gigantického MC, verrucae vulgares, dermatomykózy a nehtové plísně u imunokompetentního pacienta se ukázala být úspěšnou autoinokulační terapie.

5.2 Od gigantického molluscum contagiosum k HIV infekci (Indie)

Vážný a vleklý průběh infekce molusek je typický u HIV pozitivních pacientů. Následující případ referuje o dvouletém chlapci s gigantickým molluscum contagiosum. Diagnostické šetření v rámci řešení MC odhalilo u chlapce HIV infekci s těžkou imunopresí. Sriparna a Ashok (2013) prezentací případu poukazují na to, že gigantické MC může být vodítkem k diagnostice HIV positivity.

5.2.1 Popis případu a důležité anamnestické údaje

Prarodiče přivedli na kliniku dvouletého chlapce se stížnostmi na progresivní erupci četných papul v perianální oblasti a na hýždích.

Chlapec, průměrně stavěný, dosahoval necelých 80 % očekávané hmotnosti. Vývoj byl přiměřený věku. Základní a systémové vyšetření neodhalilo až na bledost žádné abnormality. Na hýždích a perianálně bylo vyseto 14 nebolestivých okrouhlých papul hladkého povrchu a velikosti od 0,5 do 2 cm. Ne všechny léze měly centrální umbilikaci. Ostatní povrch těla byl normální, bez známek atopické dermatitidy.



Obrázek 6 Gigantické molluscum contagiosum u dvouletého chlapce
(upraveno podle Sriparna and Ashok, 2013 [cit. 2018-06-20])

Chlapec v minulosti netrpěl žádnou vážnou chorobou, nikdy mu nebyla injekčně odebrána krev ani aplikovány léky, nikdy nebyl transfundován. Prarodiče negovali sexuální zneužívání. Oba rodiče zemřeli na tuberkulózu, matka deset měsíců po porodu, otec dalších pět měsíců po matce. HIV status rodičů chlapce nebyl znám.

5.2.2 Laboratoř

Z největší léze byl odebrán materiál k histopatologickému vyšetření, přičemž vzorek vykazoval epiteliální hyperplazii a intracytoplazmatické inkluze, typické znaky MC infekce.

Vzhledem k předčasnému úmrtí obou rodičů bylo uvažováno o možnosti HIV positivity. Krevní obraz vykazoval mírnou anémií. ELISA test na HIV byl pozitivní, stav CD4+ T-lymfocytů byl nízký.

5.2.3 Další postup

Chlapec byl k dalšímu postupu odkázán na kliniku specializující se na problematiku HIV/AIDS.

Molusková infekce u HIV pozitivních pacientů je velmi obtížně řešitelná. Zmírnit projevy může optimální antiretroviróvá terapie a užití terapie přímo destruuující MC léze.

5.3 Antivirová léčba recidivující infekce (Itálie)

V terapii recidivující infekce odolávající lokálním přípravkům mohou být přínosem nové léčebné postupy. Dokládá to níže uvedený případ dospělého muže s rezistentním a recidivujícím onemocněním molluscum contagiosum, ve kterém byla s úspěchem nasazena systémová antivirová léčba (Castelli, 2015).

5.3.1 Popis případu

U padesátiletého muže se na kůži objevila bulka velikosti 5 mm. Bulka vycházela z podkoží a na pohmat byla měkká a necitlivá. Muž uvedl, že se bulka zvětšuje a v průběhu růstu se v jejím středu objevila drobná propadlina. Pacient ignoroval rady lékaře a z léze vytlačil bílý sýrovitý sekret. Bulku tak sice odstranil, ale v okolí se čteně vysely další léze, s již typickým vzhledem naznačujícím moluskovou infekci.

5.3.2 Léčba

Pacient docházel každý den do ordinace ke kontrole. Nové léze byly vždy odstraněny abrazivně ostrou lžičkou, ovšem stále přibývala nová ložiska.

V anamnéze pacienta nebyl zjištěn žádný kontakt, který by byl rovněž infikován a mohl tak být příčinou recidiv. Sérologické testy vyloučily HIV i hepatitidu typu B a C.

Po třech měsících neúspěšné tradiční terapie, kdy bylo mužovi odstraněno celkem 50 lézí, byla indikována systémová léčba antiherpetickým aciclovirem ve formě tablet. Po pětidenním užívání pěti tablet denně léze vymizely a nové se již neobjevily.

5.3.3 Výsledek léčby

Výše popsaný případ padesátiletého muže s recidivující infekcí odolávající lokální terapii je dosud jediným případem, ve kterém bylo k léčbě indikováno antivirotikum aciclovir. Během léčby nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky a u muže nebyla ani po dvou letech sledování zjištěna recidiva. Nicméně pro zhodnocení skutečné užitečnosti systémové antivirové terapie aciclovirem je žádoucí další výzkum.

6 ZÁVĚR

Navzdory tomu, že onemocnění molluscum contagiosum bylo popsáno již před dvěma sty lety, dosud není k dispozici lék, který by byl stoprocentně účinný napříč všemi případy nákazy. Příčinou je působení virových imunomodulačních proteinů v hostitelském organismu s cílem uhýbat jeho imunitním obranným reakcím. Funkce některých proteinů již byly objasněny, nicméně u většiny o finálním efektu doposud není známo a zřejmě nejsou známy ani všechny mechanismy přispívající perzistentnímu charakteru onemocnění.

Proto je nezbytný další výzkum a zpracovávání dalších a dalších studií, kde právě sumarizace informací o jednotlivých případech nákazy může pomoci odhalit nové skutečnosti, které mohou být klíčem k novým léčebným postupům.

7 POUŽITÁ LITERATURA

- ALDABAGH, B. *et al.*, 2010. Molluscum contagiosum involving an epidermoid cyst with xanthogranuloma-like reaction in an HIV-infected patient. *Journal of Cutaneous Pathology* [online]. 37(2), 282-286 [cit. 2018-04-22]. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2009.01298.x. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0560.2009.01298.x>
- AL-AZAWI, M. K., 2013. Polymerase chain reaction for detection and genotyping of molluscum contagiosum virus in diyala province. *Diyala journal of medicine* [online]. 1(4), 33-43 [cit. 2018-05-23]. Dostupné z: <https://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&aId=80404>
- AL-SUDANY, N. K. a D. R. ABDULKAREEM, 2016. A comparative study of topical 10% KOH solution and topical 25% podophyllin solution as home-based treatments of molluscum contagiosum. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery* [online]. 20(2), 107-114 [cit. 2018-05-29]. ISSN: 2352-2410. DOI: 10.1016/j.jdds.2016.02.002. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352241016000037>
- AMARA, A. a J. MERCER, 2015. Viral apoptotic mimicry. *Nature Reviews Microbiology* [online]. 13, 461-469 [cit. 2018-04-17]. DOI: 10.1038/nrmicro3469. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/277893736_Viral_apoptotic_mimicry
- ANDREI, G. a R. SNOECK, 2010. Cidofovir activity against poxvirus infections. *Viruses* [online]. 2(12), 2803–2830 [cit. 2018-04-24]. DOI: 10.3390/v2122803. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3185586/>
- BARBANTI-BRODANO, G. *et al.*, 1974. Abortive infection and transformation of human embryonic fibroblasts by molluscum contagiosum virus. *Journal of General Virology* [online]. 24(2), 237-246 [cit. 2018-05-15]. DOI: 10.1099/0022-1317-24-2-237. Dostupné z:

<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jgv/24/2/JV0240020237.pdf?expires=1529659514&id=id&accname=guest&checksum=19094B6D0304992D9B6DB1DF540D48F2>

- BARRETT, J. W. a G. MCFADDEN, 2008. Chapter 19 – Origin and evolution of poxviruses in *Origin and Evolution of Viruses*. Second Edition. London: Academic Press. 431-446. ISBN: 9780123741530. Dostupné také z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123741530000199>
- BASDAG, H. *et al.*, 2015. Molluscum contagiosum: to treat or not to treat? Experience with 170 children in an outpatient clinic setting in the Northeastern United States. *Pediatric Dermatology* [online]. 32(3), 353-357 [cit. 2018-05-23]. DOI: 10.1111/pde.12504. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pde.12504>
- BENEŠ, J., 2009. *Infekční lékařství*. Praha: Galén. 188-191. ISBN: 978-80-7262-644-1.
- BERGER, E. M. *et al.*, 2012. Experience with molluscum contagiosum and associated inflammatory reactions in a pediatric dermatology practice: The bump that rashes. *Archives of Dermatology* [online]. 148(11), 1257–1264 [cit. 2018-04-22]. DOI: 10.1001/archdermatol.2012.2414. Dostupné z: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/1351941>
- BLÜMELOVÁ, I., 2017. Dermatologie, EUC Klinika Přelouč. Osobní konzultace [2018-05-22].
- BULLER, R. M. L. *et al.*, 1995. Replication of molluscum contagiosum virus. *Virology* [online]. 213(2), 655-659 [cit. 2018-05-08]. ISSN: 0042-6822. Dostupné z: https://ac.els-cdn.com/S0042682285700372/1-s2.0-S0042682285700372-main.pdf?_tid=a62791ce-2cb5-4709-8517-2d888c2de3ee&acdnat=1525795701_10317bbbfd26675a223cd6bbf8d30fdf

- BURNETT, J. W. a F. A. NEVA, 1966. Studies on the mechanism of molluscum contagiosum cytotoxicity. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 46(1), 76-83 [cit. 2018-05-08]. ISSN: 0022-202X. Dostupné z: https://ac.els-cdn.com/S0022202X15470459/1-s2.0-S0022202X15470459-main.pdf?_tid=ebf370e4-89f6-46d7-a60f-9b6ef2e8707c&acdnat=1525795127_4cd07b8fe1c064585d4e7a301f0b4a21
- CALLEGARO, C. F. a M. N. SOTTO, 2009. Molluscum contagiosum: immunomorphological aspects of keratinocytes markers of differentiation and adhesion. *Journal of Cutaneous Pathology* [online]. 36(12), 1279-1285 [cit. 2018-04-22]. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2009.01288.x. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0560.2009.01288.x>
- CASTELLI, M. L., 2015. Molluscum contagiosum treated with systemic aciclovir: a case report. *Global Dermatology* [online]. 2(4), 161-162 [cit. 2018-06-03]. ISSN: 2056-7863. DOI: 10.15761/GOD.1000145. Dostupné z: <http://www.oatext.com/pdf/GOD-2-145.pdf>
- CELER, V. a V. CELER ml., 2010. *Obecná virologie*. Hradec Králové: Nucleus HK. ISBN: 978-80-87009-70-3.
- COLOE, J. a D. S. MORRELL, 2009. Cantharidin use among pediatric dermatologists in the treatment of molluscum contagiosum. *Pediatric Dermatology* [online]. 26(4), 405–408 [cit. 2018-04-24]. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00860.x. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1525-1470.2008.00860.x>
- CONNELL, C. O. *et al.*, 2008. Congenital molluscum contagiosum: report of four cases and review of the literature. *Pediatric Dermatology* [online]. 25(5), 553-556 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00730.x. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1525-1470.2008.00730.x>
- ČAPKOVÁ, Š. *a kol.*, 2007. Pemphigus foliaceus u pětiletého děvčátka. *Zdraví Euro: Postgraduální medicína* [online]. [cit. 2018-06-02]. Dostupné z:

<https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/pemphigus-foliaceus-u-petileteho-devcatka-304590>

- DAMON, I. K., 2012. Smallpox, monkeypox, and other poxvirus infections in *Goldman's Cecil Medicine*. Twenty-Fourth Edition. Philadelphia: W. B. Saunders. 2117-2121 [cit. 2018-05-19]. ISBN: 9781437716047. DOI: 10.1016/B978-1-4377-1604-7.00380-8. Dostupné také z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437716047003808>
- DAMON, I. *et al.*, 2004. Chapter 15 – Poxviruses in *Principles and Practice of Clinical Virology*. Fifth Edition. England: John Wiley & Sons Ltd. 491-507 [cit. 2018-05-21]. ISBN: 0-470-84338-1. Dostupné také z: <https://rgmaisayah.files.wordpress.com/2013/12/principles-and-practice-of-clinical-virology-fifth-edition.pdf>
- DE CARVALHO, CH. *et al.*, 2012. Intraoral molluscum contagiosum in a young immunocompetent patient. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [online]. 114(1), e57–e60 [cit. 2018-04-22]. ISSN: 2212-4403. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221244031200003X>
- DELHON, G. *et al.*, 2004. Genomes of the parapoxviruses orf virus and bovine papular stomatitis virus. *Journal of Virology* [online]. 78(1), 168–177 [cit. 2018-04-28]. DOI: 10.1128/JVI.78.1.168-177.2004. Dostupné z: <http://jvi.asm.org/content/78/1/168.full>
- DOHIL, M. A. *et al.*, 2006. The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 54(1), 47-54 [cit. 2018-05-19]. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.08.035. Dostupné z: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(05\)02650-2/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(05)02650-2/fulltext)
- FERNANDO, I. *et al.*, 2015. UK national guideline for the management of genital molluscum in adults, 2014 Clinical Effectiveness Group, British Association for Sexual Health and HIV. *International Journal of STD & AIDS* [online]. 26(10),

687-695. DOI: 10.1177/0956462414554435. Dostupné z:
<https://www.bashh.org/documents/Molluscum%20contagiosum%202014%20final.pdf>

- FORBAT, E. *et al.*, 2017. Molluscum contagiosum: review and update on management. *Pediatric Dermatology* [online]. 34(5), 504-515 [cit. 2018-05-24]. DOI: 10.1111/pde.13228. Dostupné z:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pde.13228>
- GARVEY, T. L. *et al.*, 2002. Binding of FADD and caspase-8 to molluscum contagiosum virus MC159 v-FLIP is not sufficient for its antiapoptotic function. *Journal of Virology* [online]. 76(2), 697–706 [cit. 2018-04-21]. DOI: 10.1128/JVI.76.2.697-706.2002. Dostupné z:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC136828/>
- GOLDSCHMIDT, H. a A. M. KLIGMAN, 1958. Experimental inoculation of humans with ectodermotropic viruses. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 31(3), 175-182 [cit. 2018-05-08]. ISSN: 0022-202X. Dostupné z: https://ac.els-cdn.com/S0022202X15491341/1-s2.0-S0022202X15491341-main.pdf?_tid=dda064e8-fd45-464e-8abb-0b9d5388a9ab&acdnat=1525792280_79ce8540f8be2f57b4cc7e4ef8cc55df
- HAREL, A. *et al.*, 2016. To treat molluscum contagiosum or not – curettage: an effective, well-accepted treatment modality. *Pediatric Dermatology* [online]. 33(6), 640-645 [cit. 2018-05-23]. DOI: 10.1111/pde.12968. Dostupné z:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pde.12968>
- HASSAN, I. *et al.*, 2014. An interesting case of giant molluscum with florid verruca vulgaris in an immunocompetent patient. *Our Dermatology Online* [online]. 5(3), 282-284 [cit. 2018-06-02]. DOI: 10.7241/ourd.20143.70. Dostupné z:
<https://pdfs.semanticscholar.org/cdad/fd674e6c38976ea40137f06e7cf89a49357c.pdf>
- CHALLA, S. *et al.*, 2010. Viral cell death inhibitor MC159 enhances innate immunity against vaccinia virus infection. *Journal of Virology* [online]. 84(20), 10467–10476

[cit. 2018-05-07]. DOI: 10.1128/JVI.00983-10. Dostupné z:
<http://jvi.asm.org/content/84/20/10467.full>

- CHEN, X. *et al.*, 2013. Molluscum contagiosum virus infection. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. 13(10), 877-888 [cit. 2018-05-08]. ISSN: 1473-3099. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70109-9. Dostupné z:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309913701099?via%3Dihub>
- CHEN, R. A. *et al.*, 2008. Inhibition of IkappaB kinase by vaccinia virus virulence factor B14. *PLOS Pathogens* [online]. 4(2), e22 [cit. 2018-05-07]. DOI: 10.1371/journal.ppat.0040022. Dostupné z:
<http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.0040022>
- IANHEZ, M. *et al.*, 2011. Dermoscopic patterns of molluscum contagiosum: a study of 211 lesions confirmed by histopathology. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 86(1), 74–79 [cit. 2018-04-22]. ISSN: 0365-0596. Dostupné z:
http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/en_v86n1a09.pdf
- ISHIKAWA, M. K. *et al.*, 2015. Histopathological features of molluscum contagiosum other than molluscum bodies. *Histopathology* [online]. 67(6), 836–842 [cit. 2018-05-23]. DOI: 10.1111/his.12716. Dostupné z:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/his.12716>
- JIN, Q. *et al.*, 2011. Role for the conserved N-terminal cysteines in the anti-chemokine activities by the chemokine-like protein MC148R1 encoded by molluscum contagiosum virus. *Virology* [online]. 417(2), 449–456 [cit. 2018-05-07]. DOI: 10.1016/j.virol.2011.07.001. Dostupné z:
<https://core.ac.uk/download/pdf/81138608.pdf>
- JIRÁSKOVÁ, M., 2009. Bradavice – věčný problém a co s nimi. *Interní medicína pro praxi* [online]. 11(12), 579–580 [cit. 2018-05-23]. ISSN: 1803-5256. Dostupné z:
<https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/12/11.pdf>

- KATZ, K. A., 2014. Imiquimod is not an effective drug for molluscum contagiosum. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. 14(5), 372-373 [cit. 2018-05-29]. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70728-5. Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(14\)70728-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70728-5/fulltext)
- KNIPE, D. M. a P. M. HOWLEY, 2013. *Fields Virology*. Sixth edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2129-2176. ISBN: 1-4511-0563-0.
- KOTRLÁ, M., 2013. Dermaklinika s.r.o., Šumperk. Osobní konzultace [2018-05-30].
- KRISHNAMURTHY, J. a D. K. NAGAPPA, 2010. The cytology of molluscum contagiosum mimicking skin adnexal tumor. *Journal of Cytology* [online]. 27(2), 74-75 [cit. 2018-05-19]. DOI: 10.4103/0970-9371.70753. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001182/>
- KRUMM, B. *et al.*, 2008. Structural basis for antagonism of human interleukin 18 by poxvirus interleukin 18-binding protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 105(52), 20711–20715 [cit. 2018-05-07]. DOI: 10.1073/pnas.0809086106. Dostupné z: <http://www.pnas.org/content/105/52/20711.full>
- KU, J. K. *et al.*, 2008. Expression of Toll-like receptors in verruca and molluscum contagiosum. *Journal of Korean Medical Science* [online]. 23(2), 307–314 [cit. 2018-04-28]. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.2.307. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2526444/>
- KWON, H. S. *et al.*, 2017. Topical evening primrose oil as a possible therapeutic alternative in children with molluscum contagiosum. *Clinical and Experimental Dermatology* [online]. 42(8), 923-925 [cit. 2018-05-29]. DOI: 10.1111/ced.13226. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ced.13226>
- LACARRUBBA, F. *et al.*, 2017. Handheld reflectance confocal microscopy for the diagnosis of molluscum contagiosum: Histopathology and dermoscopy

correlation. *Australasian Journal of Dermatology* [online]. 58(3), e123-e125 [cit. 2018-04-22]. DOI: 10.1111/ajd.12511. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajd.12511>

- LAL, N. R. *et al.*, 2014. Safety and effectiveness of autoinoculation therapy in cutaneous warts: A double - blind, randomized, placebo - controlled study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* [online]. 80(6), 515-520 [cit. 2018-06-03]. DOI: 10.4103/0378-6323.144146. Dostupné z: <http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2014;volume=80;issue=6;spage=515;epage=520;aulast=Lal>
- LEUNG, A. K. C., 2014. The natural history of molluscum contagiosum in children. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. 15(2), 136-137 [cit. 2018-05-23]. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71061-8. Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(14\)71061-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)71061-8/fulltext)
- LEUNG, A. K. C. *et al.*, 2017. Molluscum contagiosum: an update. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery* [online]. 11(1), 22-31 [cit. 2018-05-20]. DOI: 10.2174/1872213X11666170518114456. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/317033905_Molluscum_Contagiosum_An_Update
- MARSAL, J. *et al.*, 2011. Efficacy and tolerance of the topical application of potassium hydroxide (10% and 15%) in the treatment of molluscum contagiosum: Randomized clinical trial: Research protocol. *BMC Infectious disease* [online]. 11(1), 278 [cit. 2018-05-24]. DOI: 10.1186/1471-2334-11-278. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/51730235_Efficacy_and_tolerance_of_the_topical_application_of_potassium_hydroxide_10_and_15_in_the_treatment_of_molluscum_contagiosum_Randomized_clinical_trial_Research_protocol
- MATHES, E. F. a I. J. FRIEDEN, 2010. Treatment of molluscum contagiosum with cantharidin: a practical approach. *Pediatric Annals* [online]. 39(3), 124-130 [cit. 2018-05-24]. ISSN: 0090-4481. Dostupné z:

https://www.childrensmercy.org/Content/uploadedFiles/Departments/Contact_Center/Referral_Forms/Dermatology/Molluscum%20Contagiosum%20Cantharone%20Article.pdf

- MOHR, S. *et al.*, 2008. Targeting the retinoblastoma protein by MC007L, gene product of the molluscum contagiosum virus: detection of a novel virus-cell interaction by a member of the poxviruses. *Journal of Virology* [online]. 82(21), 10625-10633 [cit. 2018-05-07]. DOI: 10.1128/JVI.01187-08. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2573180/>
- NAGY, Z. *a kol.*, 2015. Jak na bradavice a moluska u dětí. *Pediatric pro praxi* [online]. 16(5), 334–336 [cit. 2018-05-24]. ISSN: 1803-5264. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2015/05/10.pdf>
- NGUYEN, H. *et al.*, 2014. Treatment of molluscum contagiosum in adult, pediatric, and immunodeficient populations. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* [online]. 18(5), 1-8 [cit. 2018-05-23]. DOI: 10.2310/7750.2013.13133. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/260148113_Treatment_of_Molluscum_Contagiosum_in_Adult_Pediatric_and_Immunodeficient_Populations
- NICHOLS, D. B. *et al.*, 2017. Poxviruses utilize multiple strategies to inhibit apoptosis. *Viruses* [online]. 9(8), 215 [cit. 2018-04-17]. ISSN: 1999-4915. DOI: 10.3390/v9080215. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1999-4915/9/8/215/htm>
- NICHOLS, D. B. a J. L. SHISLER, 2009. Poxvirus MC160 protein utilizes multiple mechanisms to inhibit NF- κ B activation mediated via components of the tumor necrosis factor receptor 1 signal transduction pathway. *Journal of Virology* [online]. 83(7), 3162–3174 [cit. 2018-04-21]. DOI: 10.1128/JVI.02009-08. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2655573/>
- OMI, T. a S. KAWANA, 2013. Recalcitrant molluscum contagiosum successfully treated with the pulsed dye laser. *Laser Therapy* [online]. 22(1), 51-54

[cit. 2018-05-24]. DOI: 10.5978/islsm.13-or-07. Dostupné z:
<http://europepmc.org/articles/PMC3799048>

- RANDALL, C. M. H. *et al.*, 2012. The MC159 protein from the molluscum contagiosum poxvirus inhibits NF-kappaB activation by interacting with the IkappaB kinase complex. *Journal of Immunology* [online]. 188(5), 2371–2379 [cit. 2018-05-07]. ISSN: 1550-6606. DOI: 10.4049/jimmunol.1100136. Dostupné z: <http://www.jimmunol.org/content/188/5/2371>
- RANDALL, C. M. H. a J. L. SHISLER, 2013. Molluscum contagiosum virus: persistence pays off. *Future Virology* [online]. 8(6), 561–573 [cit. 2018-04-21]. DOI: 10.2217/fvl.13.38. Dostupné z: https://www.medscape.com/viewarticle/805709_1
- SEIZE, M. B. *et al.*, 2011. A study of the correlation between molluscum contagiosum and atopic dermatitis in children. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 86(4), 663–668 [cit. 2018-04-22]. ISSN: 0365-0596. Dostupné z: http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n4/en_v86n4a06.pdf
- SENKEVICH, T. G. *et al.*, 1996. Genome sequence of a human tumorigenic poxvirus: prediction of specific host response-evasion genes. *Science* [online]. 273(5276), 813–816 [cit. 2018-04-28]. DOI: 10.1126/science.273.5276.813. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/14531744_Genome_Sequence_of_a_Human_Tumorigenic_Poxvirus_Prediction_of_Specific_Host_Response-Evasion_Genes
- SHERWANI, S. *et al.*, 2014. Seroprevalence of molluscum contagiosum virus in German and UK populations. *PLoS One* [online]. 9(2), e88734 [cit. 2018-05-20]. DOI: 10.1371/journal.pone.0088734. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0088734>
- SHISLER, J. L., 2015. Immune evasion strategies of molluscum contagiosum virus. *Advances in Virus Research* [print]. 92, 201–252 [cit. 2018-05-22]. ISSN: 0065-3527. DOI: 10.1016/bs.aivir.2014.11.004.

- SKERLEV, M. *et al.*, 2009. Molluscum contagiosum: Von der pädiatrischen Dermatologie zur sexuell übertragbaren Infektion. *Der Hautarzt* [online]. 60(6), 472-476 [cit. 2018-05-19]. ISSN: 1432-1173. DOI: 10.1007/s00105-009-1772-7. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00105-009-1772-7#citeas>
- SRIPARNA, B. a K. ASHOK, 2013. Giant molluscum contagiosum – a clue to the diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Journal of Epidemiology and Global Health* [online]. 3(4), 289-291 [cit. 2018-05-20]. ISSN: 2210-6006. DOI: 10.1016/j.jegh.2013.06.002. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210600613000683>
- STRÍPEK, J., 2011. Terapie molusek a veruk. *Dermatologie pro praxi* [online]. 5(1), 45–47 [cit. 2018-05-24]. ISSN: 1803-5337. Dostupné z: <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2011/01/12.pdf>
- TYRING, S. K., 2003. Molluscum contagiosum: the importance of early diagnosis and treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 189(3), S12-S16 [cit. 2018-05-20]. ISSN: 0002-9378. DOI: 10.1067/S0002-9378(03)00793-2. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937803007932>
- VALMIKI, M. G. a J. W. RAMOS, 2009. Death effector domain-containing proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences* [online]. 66(5), 814-830 [cit. 2018-05-07]. ISSN: 1420-9071. DOI: 10.1007/s00018-008-8489-0. Dostupné z: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00018-008-8489-0.pdf>
- VERMI, W. *et al.*, 2011. Spontaneous regression of highly immunogenic molluscum contagiosum virus (MCV)-induced skin lesions is associated with plasmacytoid dendritic cells and IFN-DC infiltration. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 131(2), 426–434 [cit. 2018-04-21]. ISSN: 0022-202X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.256>
- VILLA, L. *et al.*, 2010. Molluscum contagiosum: a 20-year study in a sexually transmitted infections unit. *Sexually Transmitted Diseases* [online]. 37(7), 423–424

[cit. 2018-04-22]. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181cfca1c. Dostupné z: https://journals.lww.com/stdjournal/fulltext/2010/07000/Molluscum_contagiosum__A_20_Year_Study_in_a.4.aspx

- YU, J. W. a Y. SHI, 2008. FLIP and the death effector domain family. *Oncogene* [online]. 27(48), 6216–6227 [cit. 2018-05-07]. DOI: 10.1038/onc.2008.299. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/23395280_FLIP_and_death_effector_domain_family
- ZÍMOVÁ, J. a P. ZÍMOVÁ, 2015. Virové infekce genitálu – Molluscum contagiosum. *Urologie pro praxi* [online]. 16(1), 25–28 [cit. 2018-05-10]. ISSN: 1803-5299. Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2015/01/06.pdf>