

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO – TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

Radka Dvořáková

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO – TECHNOLOGICKÁ

Katedra biologických a biochemických věd

Psoriasis vulgaris

Radka Dvořáková

Bakalářská práce

2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Radka Dvořáková**
Osobní číslo: **C15202**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Psoriasis vulgaris**
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. charakterizovat Psoriasis vulgaris z hlediska anatomického a patofyziologického
2. uvést a popsat typy možných příčin onemocnění
3. charakterizovat diagnostiku a léčbu onemocnění
4. popsat symptomy a dopady onemocnění na život pacientů
5. sestavit vybranou kazuistiku onemocnění

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce

Vedoucí bakalářské práce:

prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.

Katedra biologických a biochemických věd

Konzultant bakalářské práce:

Mgr. Lucie Stříbrná, 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.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 29. 6. 2018

Radka Dvořáková

Poděkování:

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu bakalářské práce, panu prof. Ing. Alexandru Čeganovi, CSc. a konzultantce bakalářské práce, paní Mgr. Lucii Stříbrné Ph.D. za vstřícný přístup a rady, které mi poskytovali v průběhu psaní mé práce. Dále bych ráda poděkovala Dermatologické ordinaci EUC Kliniky Přelouč za spolupráci při sledování průběhu léčby a získávání výsledků fototerapie u konkrétního pacienta. Dále bych chtěla poděkovat sledovanému pacientovi za poskytnutí osobní dokumentace a za možnost pořízení fotodokumentace celé léčby, jakožto i za celkovou ochotu mi pomoci při sestavování konkrétní kazuistiky. Nakonec bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za podporu a pochopení v průběhu psaní celé mé práce a po celou dobu mého studia.

ANOTACE

Bakalářská práce je věnována onemocnění *Psoriasis vulgaris* (psoriáza), neboli lupénce, která je v současné době velice aktuálním tématem, a to v oblasti rozvoje nové biologické systémové léčby i v oblasti alternativních léčebných možností. Cílem práce je seznámení zejména s genetickými a imunologickými příčinami a typy tohoto onemocnění, sledování a porovnání typů léčby u konkrétního pacienta a případný návrh nových potenciálních možností léčby. Teoretická část zahrnuje anatomii a fyziologii kůže k pochopení její funkce jako samostatného „orgánu“ v lidském těle a současně souvislosti s ostatními orgánovými soustavami. V praktické části jsou výsledky léčby konkrétního pacienta UVB zářením a lokální léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

kůže, onemocnění, *Psoriasis vulgaris*, lupénka, genetika, dědičnost, imunita, léčba

TITLE

Psoriasis vulgaris

ANNOTATION

The bachelor thesis is devoted to the disease called *Psoriasis vulgaris*, which is currently a very topical topic in the field of development of a new biological systemic therapy also in the field of alternative treatment options. The aim of this work is to get acquainted especially with genetic and immune-mediated causes and types of this disease, monitoring and comparison of many types of treatment in a particular patient and possible suggestion of new potential treatment options. The theoretical part includes anatomy and physiology of the skin to understand its function as a separate organ in the human body and concurrently its relation to other organ systems. In the practical part are the results of treatment of a particular patient by UVB radiation and topical treatment.

KEYWORDS

skin, disease, *Psoriasis vulgaris*, genetics, inheritance, immunity, treatment

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	10
SEZNAM TABULEK.....	10
SEZNAM PŘÍLOH.....	11
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	12
TERMINOLOGIE	14
ÚVOD.....	16
1 HISTORIE PSORIÁZY	17
2 ANATOMIE KŮŽE.....	18
2.1 EPIDERMIS	18
2.2 DERMIS	18
2.3 TELA SUBCUTANEA.....	19
2.4 KOŽNÍ ADNEXA.....	19
2.4.1 Žlázová kožní adnexa.....	19
2.4.2 Keratinizovaná kožní adnexa	20
2.5 REGENERACE KŮŽE.....	20
2.5.1 Signály stimulující růst.....	21
3 FYZIOLOGIE KŮŽE	22
3.1 OCHRANNÁ FUNKCE	22
3.1.1 Fyzikální bariéra.....	22
3.1.2 Chemická bariéra.....	22
3.1.3 Biologická bariéra	22
3.2 SEKREČNÍ FUNKCE	22
3.3 METABOLICKÁ FUNKCE	23
3.4 REGULAČNÍ FUNKCE	23
3.5 SENZORICKÁ FUNKCE	23
3.6 DEPOTNÍ FUNKCE.....	23
3.7 PSYCHOSOCIÁLNÍ FUNKCE	23
3.8 IMUNOLOGICKÁ FUNKCE.....	24

3.8.1	Kožní imunitní systém.....	24
4	PATOFYZIOLOGIE.....	27
4.1	PATOLOGICKÁ IMUNITNÍ REAKCE KŮŽE	27
4.2	TYPY KOŽNÍCH PROJEVŮ (EFLORESCENCÍ)	27
4.3	ERYTEMATO-PAPULO-SKVAMÓZNÍ DERMATÓZY	27
4.4	PSORIASIS	28
5	PŘÍČINY A DŮSLEDKY ONEMOCNĚNÍ.....	30
5.1	GENETICKÉ VLIVY	30
5.2	PSYCHIKA NEMOCNĚHO	32
5.3	INFEKCE.....	32
5.4	LÉKY	33
5.5	TRAUMATA	33
5.6	DŮSLEDKY ONEMOCNĚNÍ.....	33
6	DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ.....	34
6.1	DERMATOVENEROLOGICKÉ VYŠETŘENÍ.....	34
6.2	LABORATORNÍ NÁLEZ	34
7	SYMPTOMY A SOUVISEJÍCÍ ONEMOCNĚNÍ.....	36
7.1	KLINICKÉ FENOTYPY PSORIÁZY	36
7.1.1	Chronická psoriasis plaque.....	36
7.1.2	Psoriasis guttata.....	37
7.1.3	Psoriasis pustulosa.....	37
7.1.4	Erythrodermia psoriatica	38
7.2	FENOTYPY PSORIÁZY PODLE ANATOMICKÉ LOKACE	38
7.3	SOUVISEJÍCÍ ONEMOCNĚNÍ	38
7.3.1	Psoriasis arthropathica	39
7.3.2	Psoriasis unguium	39
7.3.3	Acrodermatitis (suppurativa) continua Hallopeau	39
7.3.4	Další onemocnění spojená s psoriázou.....	40
8	LÉČEBNÉ PŘÍSTUPY	42
8.1	Klasické	42

8.1.1 Lokální léčba	42
8.1.2 Fototerapie a fotochemoterapie	42
8.1.3 Systémová léčba tradiční	43
8.1.4 Systémová léčba biologická	44
8.2 Alternativní	45
9 STATISTICKÉ HLEDISKO, DEMOGRAFIE, FINANČNÍ HLEDISKO	46
9.1 PREVALENCE, INCIDENCE A ZÁTĚŽ PSORIÁZOU	46
9.2 GENDEROVÉ A VĚKOVÉ ROZDÍLY	47
9.3 SITUACE V ČESKÉ REPUBLICE	47
9.4 FINANČNÍ HLEDISKO	47
10 KAZUISTIKA VYBRANÉHO PŘÍPADU	48
10.1 OSOBNÍ A PRACOVNÍ ANAMNÉZA, ŽIVOTNÍ STYL	48
10.2 RODINNÁ ANAMNÉZA	48
10.3 ALTERNATIVNÍ LÉČBA	49
10.4 FYZIKÁLNÍ TERAPIE	49
11 ZÁVĚR.....	54
SEZNAM ZDROJŮ	55
ZDROJE OBRÁZKŮ	67
PŘÍLOHY	68

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Stavba epidermis.....	18
Obrázek 2: Typy eflorescencí.....	27
Obrázek 3: Psoriasis arthropathica a Psoriasis unguium	41
Obrázek 4: WALDMAN UV 100 L.....	50

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Přehled jednotlivých dávek UVB záření při fototerapeutické léčbě pacienta.....	51
Tabulka 2: Složení lokálních léčiv užívaných při fototerapii.....	52

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1: Foto předloktí před léčbou č. 1 (15. 3. 2017)	68
Příloha 2: Foto předloktí po léčbě č. 1 (19. 7. 2017).....	68
Příloha 3: Foto oblasti stehna před léčbou č. 1 (21. 3. 2017).....	69
Příloha 4: Foto oblasti stehna po léčbě č. 1 (19. 7. 2017)	69
Příloha 5: Foto břicha před léčbou č. 1 (26. 3. 2017).....	70
Příloha 6: Foto břicha po léčbě č. 1 (19. 7. 2017)	70
Příloha 7: Foto oblasti hýždí po léčbě č. 1 (19. 7. 2017).....	71
Příloha 8: Foto předloktí před léčbou č. 2 (5. 3. 2018)	71
Příloha 9: Foto předloktí po léčbě č. 2 (19. 5. 2018).....	71
Příloha 10: Foto oblasti hýždí před léčbou č. 2 (5. 3. 2018)	72
Příloha 11: Foto oblasti hýždí po léčbě č. 2 (19. 5. 2018).....	72
Příloha 12: Foto oblasti stehna před léčbou č. 2 (5. 3. 2018).....	72
Příloha 13: Foto oblasti stehna po léčbě č. 2 (19. 5. 2018)	73
Příloha 14: Foto břicha před léčbou č. 2 (5. 3. 2018).....	73
Příloha 15: Foto břicha po léčbě č. 2 (19. 5. 2018)	73

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

Ab – Protilátka

Ag – Antigen

AMK – Aminokyseliny

APC – Antigen prezentující buňka

BMI – Body mass index

BSA – Body surface area

CPP – Chronická Psoriasis Plaque

CRH – Corticotropin – Releasing Hormone (hormon uvolňující kortikotropin)

CRP – C – reaktivní protein

CSF – Colony Stimulating Factors

ČR – Česká republika

DDC – Dermal Dendritic Cell (kožní dendritické buňky)

DM – Diabetes mellitus

EGF – Epidermal Growth Factor (epidermální růstový faktor)

EGFR1 – Epidermal Growth Factor Receptor 1

ESR – Erythrocyte Sedimentation Rate

FcεRI – The high- affinity immunoglobulin E receptor

GAG – Glykosaminoglykany

GM – CSF – Granulocyte – Macrophage Colony – Stimulating Factor

GP – Psoriasis Guttata

GPP – Generalizovaná pustulární psoriáza

HLA – Human Leucocyte Antigen

IFN – Interferon

IL – Isoleucin

J/cm² – Joule na cm²

KVS – Kardiovaskulární

LDL – Low Density Lipoprotein

LFA – Lymphocyte Function- associated Antigen

MHC – Histokompatibilní komplex

MK – Mastné kyseliny

mRNA – Mediátorová ribonukleová kyselina

NFκB – Nuclear Factor kappa B

NK – Nukleová kyselina

NK – buňky – Natural Killers

PPP – Palmo- plantární psoriáza

PsA – Psoriatická artritida

PUFA – Omega – 3 nenasycené mastné kyseliny

RA – Revmatoidní artritida

RF – Revmatoidní faktor

RUNX1 – Runt – related transcription factor 1

SALT – Kožní imunitní systém

SNP – Single – Nucleotide Polymorphism

TCR – T – buněčný receptor

TGF – Transforming Growth Factor

Th – Pomocný T – lymfocyt (helper)

TNF – Tumor Necrosis Factor

UV – Ultraviolet

VLDL – Very Low-Density Lipoprotein

VZP – Všeobecná zdravotní pojišťovna

Zdroj vysvětlivek: [1]

TERMINOLOGIE

Akantotický – hrubý

Alela – konkrétní forma genu. Je-li alel více, jedná se o genetický polymorfismus

Angiogeneze – novotvorba krevních cév

Aterogeneze – vznik aterosklerózy

Body Surface Area (BSA) – pouze měří procento tělesného povrchu postiženého psoriázou

CARD 14 (Caspase recruitment domain- containing protein 14) – CARD domény interagují s BCL10 proteinem, který působí jako pozitivní regulátor apoptózy a aktivace NF- κ B

Daktylitida – postižení jednoho prstu zánětem šlach a všech jeho kloubů. Prst je proto celý oteklý a připomíná párek

Erytém – červené zbarvení kůže způsobené rozšířením krevních cév

Exacerbace – nové vzplanutí chronické choroby

Exfoliace – proces odstraňování vrchní vrstvy odumřelých buněk z povrchu pokožky

Expresce – proces, kterým je v genu uložená informace převedena v reálně existující buněčnou strukturu nebo funkci

Fibroblasty – aktivní forma fibrocytů, jsou významné pro syntézu vaziva

Histiocyty – vznikají z monocytů z krevního řečiště, jejich enzymaticky aktivní formy jsou makrofágy fagocytující Ag a další látky

HLA- Cw6 – HLA- C je lokus na chromozómu 6, který kóduje velké množství HLA- C alel, které jsou MHC receptory třídy I. Cw6 je označení sérotypu

Heritabilita (dědivost) – udává, jak velká část proměnlivosti znaku je zapříčiněna genetickými faktory

Hypervaskularita – zvýšený počet cév

Iatrogenní Cushingův syndrom – vzniká dlouhodobým nadměrným působením vysokých hladin kortizolu v organismu při dlouhodobé terapii glukokortikoidy

Intertriginózní oblasti – oblasti, v nichž dochází k výraznému tření kůže navzájem v tříslech, v podpaží a pod prsy

Keratinocyty – buňky vícevrstevného rohovějícího dlaždicového epitelu

Kostimulace – zajišťuje správnou aktivaci T – lymfocytů a B – lymfocytů a do jisté míry zamezuje vzniku autoimunity

Lokus – pozice, kterou na chromozomu zaujímá jeden nebo více genů

Mastocyty – Velké žírné buňky s metachromatickými granuly v cytoplazmě obsahující histamin, heparin a další mediátory, které se uvolňují při alergických a zánětlivých reakcích

Onycholýza – oddělení, uvolnění nehtové ploténky od nehtového lůžka

Paraonychie (paronychie) – zánět nehtového lůžka a jeho okolí

p, q – raménka chromozomů: krátké raménko p, dlouhé raménko q

Prevalence – vztahuje se k podílu v populaci, u které se zjistí, že má určitý stav z celkového počtu zkoumaných osob

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – kombinuje rozšíření psoriázou postižené oblasti těla se závažností psoriázy, měřeno v podmínkách intenzity zarudnutí, olupování a velikosti psoriatických lézí v každém místě: hlava a krk, horní končetiny, trup a dolní končetiny

Seboroické oblasti – oblasti kůže s velkým výskytem mazových žláz, pokožka hlavy a obličeje

Synovitida – zánět synoviální blanky kloubu

Výskyt – týká se nových případů v určeném období (obvykle jeden rok) dělených podle velikosti populace

Zdroj vysvětlivek: [1]

ÚVOD

Kůže může být pro svoji velikost a množství různých funkcí považována za samostatný orgán těla. Plní mnoho funkcí, zejména pak tvoří rozhraní mezi organismem a vnějším prostředím. Na kůži se také nejčastěji projevují různé patofyziologické pochody v organismu. Tyto projevy mohou značně ovlivnit život pacienta, mohou degradovat jeho postavení ve společnosti, snížit produktivitu, způsobit řadu dysfunkcí a celkově ovlivnit psychiku pacienta. Tato bakalářská práce se zaměřuje na jedno z onemocnění s typickými projevy na kůži, a to Psoriasis vulgaris.

Cílem bakalářské práce bylo charakterizovat psoriázu z pohledu všech možných patologií v kontextu se stavbou a funkcí kůže, popsat faktory vyvolávající psoriázu, zejména pak genetickou příčinu, a uvést možnosti diagnostiky a léčby tohoto onemocnění. Dále bylo cílem popsat možné fenotypy onemocnění a přidružené komorbidity. V neposlední řadě se práce zaměřuje na dopad onemocnění na život pacientů, od běžných činností až po schopnost normální sociální interakce. Aby byl pohled na psoriázu úplný, je práce doplněna o statistické údaje, o finanční aspekt psoriázy a o historické milníky spojené s psoriázou. Na ukázkou života pacienta s psoriázou a pro porovnání běžných léčebných metod byla použita kazuistika muže v produktivním věku léčeného UVB zářením.

Psoriáza je často se vyskytující chronické zánětlivé onemocnění se silným genetickým podkladem. Na základě genetického ovlivnění je hlavní patofyziologickou cestou nesprávné regulace imunitního systému. Psoriáza neboli lupénka, je pro své velice nepříjemné vnější projevy, jakými jsou šupění pokožky, tvorba rozsáhlých ložisek, zarudnutí, svědění pokožky a další, onemocnění pro život pacienta velmi znesnadňující a mnohdy ze společnosti vylučující. Zátěž pak představuje také pro blízké okolí pacienta. Nebezpečí lupénky tkví také v možném výskytu přidružených onemocnění, jako kardiovaskulárních chorob, obezity, rizika vzniku Diabetes mellitus, hypercholesterolémie, onemocnění střev, psychických poruch a dalších.

Z výčtu komorbidit vyplývá, že psoriáza není jen onemocnění kůže, ale je to komplexní systémové onemocnění, které by se nemělo léčit pouze lokálními přípravky, ale celkovou systémovou léčbou. Konkrétně biologická léčba slibuje do budoucna zlepšení kvality života psoriatiků a možná i úplné vyléčení tohoto onemocnění.

1 HISTORIE PSORIÁZY

Onemocnění psoriáza bylo objeveno spolu s objevem egyptských mumií. Původ slova psoriasis pochází z řečtiny ze slova „*psora*“ spojovaného se svěděním.

Staří Řekové uměli pouze rozeznat symptomy, ale se zařazením psoriázy si nevěděli rady. Jistý pokrok učinil Hippokrates (460 – 377 před. n. l.), který při léčbě kožních onemocnění zavedl dehet do směsi. Známy lékař Galen (133 – 200 n. l.) jako první identifikoval psoriázu jako kožní onemocnění prostřednictvím klinického pozorování a byl první, kdo ji nazval psoriázou. Jako jiná vyskytující se kožní onemocnění byla i psoriáza často zaměňována s malomocenstvím, což vedlo k izolaci nemocných lupénkou po tisíce let. Ve středověké Evropě byli nemocní dokonce nuceni varovat ostatní o svém příchodu zvoněním na zvon. První pokroky v rozpoznání a léčbě lupénky byly zaznamenány až mnohem později v rámci „medicínského osvětlení“ v 19. století [2].

V roce 1809 doktor Robert Willan poprvé rozpoznal psoriázu jako specifickou klinickou entitu a přesně ji popsal (dvě jeho díla jsou Willan's lupus (lupus vulgaris) and Willan'slepra (psoriasis)). V roce 1836 Henry Daggett Bulkley otevřel ošetrovnu Broome Street v New Yorku jako první ošetrovnu ve Spojených státech určenou pro léčbu psoriázy a dalších dermatologických poruch. V roce 1840 doktor Ferdinand von Hebra, zakladatel moderní dermatologie a český rodák, eliminoval slovo „lepra“ z klinického popisu psoriázy. V roce 1960 se psoriáza poprvé začala vyšetřovat jako autoimunitní stav a PsA byla definována jako samostatná klinická entita. V roce 1970 začala převažovat individuální léčba přizpůsobená konkrétnímu pacientovi. Mezi nové způsoby léčby se zařadila například léčba lokální, laserová, fototerapie a systémová léčba. Velkým trendem začalo být v 70. letech 20. století Mrtvé moře s jeho blahodárnými účinky. V roce 1990 byl vytvořen Human Genome Project, který identifikoval geny determinující psoriázu. A v roce 1998 byla zavedena biologická léčba [2, 3, 4, 5].

Co se týká molekulárního mechanismu psoriázy, byl pro jeho určení důležitý rok 1975, kdy Köhler a Milstein naklonovali první monoklonální protilátku a v roce 1984 Tak Mak na univerzitě v Torontu v Kanadě a odděleně Mark Davis ve Stanfordu v USA identifikovali a charakterizovali receptor T – buněk. První interleukiny byly identifikovány v roce 1980 a produkce interleukinů a cytokinů keratinocyty byla poprvé identifikována v roce 1982. Od té doby došlo k pozoruhodnému pokroku v molekulární patogenezi psoriázy a jejích terapií [6].

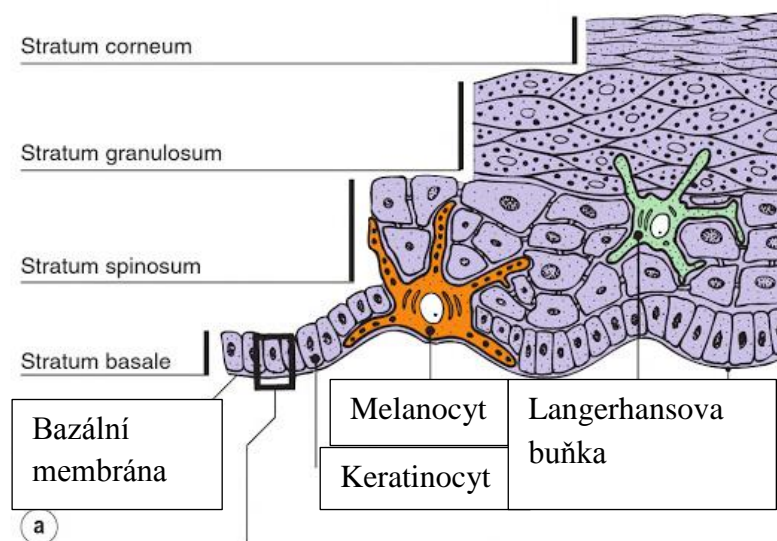
2 ANATOMIE KŮŽE

Kůže (*cutis, derma, integumentum commune*) tvoří zevní povrch lidského těla. Její plocha je v průměru 1,5 – 2,0 m² a hmotnost odpovídá zhruba 16 % tělesné hmotnosti. Tímto je kůže jedním z největších „orgánů“ lidského těla. Její hlavní funkce je ochrana rozhraní mezi organismem a zevním prostředím.

Derma se skládá ze tří základních částí: *epidermis* (pokožka), *dermis* (*korium, škára*) a *tela subcutanea* (*subcutis, podkoží*) [7].

2.1 Epidermis

Epidermis je nejsvrchnější a zároveň nejtenčí (0,3 – 1,5 mm) vrstvou *dermy*. Je ektodermálního původu. Tvořena je především keratinocyty, melanocyty, Langerhansovy buňky (předkládají antigen lymfocytům) a Merkelovy buňky (mechanoreceptory). *Epidermis* se dělí do 4 vrstev (viz Obrázek 1): *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, a *stratum corneum* [8, 9].



Obrázek 1: Stavba epidermis, převzato a upraveno podle: Zdroj obrázků [1]

2.2 Dermis

Dermis (*korium*) je vazivová střední vrstva kůže, jejíž šířka je 0,6 – 3 mm. Má dvě vrstvy, a to *pars papillaris* (oblasti papil) a hlouběji uloženou *pars reticularis*. V *koriu* se nachází několik druhů buněk: fibroblasty, histiocyty, T – lymfocyty a kožní dendritické buňky (DDC) [9].

Vláknitá struktura *koria* je reprezentována dvěma hlavními typy vláken vznikajících činností fibroblastů. Prvním z nich jsou kolagenní vlákna vznikající z kolagenních fibril a zodpovídající za pevnost kůže, druhým typem jsou elastická vlákna vznikající v *pars papillaris* a tvořící jemnou síť zajišťující pevnost i elasticitu kůže [10].

Cévní zásobení *koria* je tvořeno významnými senzitivními nervy a vegetativním nervstvem. Cerebrospinální senzitivní nervstvo zprostředkovává různé kvality kožního cití. Jedná se o volná nervová zakončení vyskytující se i v *epidermis*, lokalizovaných na ovlasených částech kůže, o nervové pleteně okolo folikulů nebo přímo o speciální receptory. Z těchto jsou nejvýznamnější Vater – Paciniho tělíska zprostředkovávající pocit tlaku, Wagner – Meissnerova tělíska zodpovědná za dotykové cití, Krauseho tělíska umožňující rozeznat pocit chladu a Ruffiniho tělíska umožňující rozeznat pocit tepla [11].

2.3 Tela subcutanea

Podkožní tkáň je nejhlubší vrstvou dermy. Pochází z mezodermy a je tvořena převážně tukovou tkání a z lamelárně uspořádaného řídkého vaziva. Tukové buňky se nazývají adipocyty. Vazivová septa tvoří s vazivem *koria* síť, v níž jsou lalůčky tukové tkáně uloženy. Typicky nejširší vrstva podkožní tkáně se vyskytuje na břiše, stehnech a hýždích, přičemž rozšíření v těchto lokalitách je pohlavně podmíněno [10].

2.4 Kožní adnexa

Kožní adnexa jsou kožní útvary lokalizované převážně v *koriu*. Dělíme je na žlázová a keratinizovaná adnexa.

2.4.1 Žlázová kožní adnexa

Prvním z nich jsou mazové žlázy. Ty jsou lokalizovány převážně na obličeji a v horní části hrudníku. Dále je najdeme na dlaních a ploskách nohou. Váží se na vlasový folikul. Funkce je taková, že žláza průběžně promašťuje vlas a při kontrakci *musculus erector pili* dojde k vytlačení mazu do kanálu vlasového folikulu. Tento mechanismus je příkladem tzv. holokrinní sekrece, kdy se celé buňky přeměňují v sekret = *sebum* (maz). Maz je sekret olejovité konzistence obsahující volné MK, mono-, di- a triacylglyceroly, voskové estery, steroly a další látky. Spolu s epidermálními lipidy tvoří ochranný tukový film. Činnost mazových žláz je řízena hormonálně [9, 10, 12].

Potní žlázy apokrinní (velké potní) secernují viskózní sekret bohatý na lipidy. Váží se na vlasový folikul, kde ústí nad vývodem mazové žlázy. Založeny jsou již ve 4. měsíci

těhotenství, ale funkčně aktivními se stávají až od puberty. Viskózní sekret sám o obě nezapáchá, zapáchá až bakteriálním rozkladem. Apokrinní potní žlázy najdeme v axilách, anogenitálně (v kůži velkých stydkých pysků) a na prsních dvorcích [9].

Potní žlázy ekrinní (malé potní) jsou rozptýleny téměř po celém povrchu těla a je jich cca 2,5 milionů. Úplně však chybějí v kůži kryjící *glans penis* a kůži vnitřního listu předkožky. Uloženy jsou v hlubokém *koriu* a vývod ústí v *epidermis* na vrcholu *pars papillaris*. Sekrece potu se zvyšuje různými vlivy. Pot, neboli *sudor*, obsahuje hypotonický sekret s obsahem Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , fosfátů, kyseliny mléčné, AMK, glukosy, kyseliny urokanové a dalších látek. V potu se nevykytují proteiny, lipidy a enzymy. Sekrece potu je zprostředkována teplotou krve a centry v hypothalamu [9, 10].

2.4.2 Keratinizovaná kožní adnexa

Vlasy vznikají vchlípením *epidermis* do *korie* a obklopením tohoto útvaru papilou, čímž vznikne vlasový folikul. Dalšími částmi vlasu jsou poté zárodečná matrix, vlasový stvol (*medula*, *kortex*, *kutikula*), epitelové pochvy a vazivové pochvy. Určitý typ vlasů se tvoří již ve dvacátém týdnu gravidity a nazývá se *lanugo*. Ve kšticí se nachází asi 200 – 400 folikulů/cm², na trupu 50 – 100/cm².

Nehet (*unguis*) obsahuje tvrdý keratin, který se neolupuje. Spodní částí je rohová destička vyrůstající z nehtové *matrix*, která je zčásti kryta zadním nehtovým valem, zčásti prosvítá pod proximálním koncem ploténky jako *lunula*. Distálněji pak *matrix* přechází do nehtového lůžka, které je tvořeno nedokonale zrohovatělou *epidermis*, bez *stratum granulosum* a bez melanocytů. Nehet je obklopen nehtovými valy, proximálně přesahuje *epidermis* nehtového valu ploténka (*eponychium*). Nehty rostou po celý život kontinuálně, a to asi 0,12 mm za den (odroste za 3 – 4 měsíce), přičemž nehty na ruce rostou rychleji než na nohou [7].

2.5 Regenerace kůže

Povrchová, epidermální vrstva kůže patří ke tkáním, které trpí přímým a často i poškozujícím vlivem zevního prostředí. Její zralé povrchové buňky se trvale odírají a jsou rychle nahrazovány proliferací a diferenciací buněk z vnitřních vrstev. Tato náhrada, tj. obnovení buněk, závisí na kmenových buňkách. Díky kmenovým buňkám se také reparují zničená místa *epidermis*. Do poškozeného okrsku migrují z okolí zdravé epidermální buňky, proliferují a vykrývají defekt [13].

Epidermální kmenové buňky nejsou diferencované a mají charakter unipotentních buněk, které dají vznik jen jednomu typu terminální buňky. Mají schopnost se neomezeně dělit a poskytují jednak potomstvo, které se diferencuje, a další, které zůstává kmenovými buňkami. Jsou uloženy v bazálních buňkách *epidermis*, kde probíhají intenzivní mitózy. Odtud cestují diferencující se dceřiné buňky vzhůru a přechodně se stanou součástí metabolicky aktivní vrstvy, v níž nabývají velmi charakteristického vzhledu (*stratum spinosum*). Tak, jak buňky cestují k povrchu, syntetizují keratin (keratinocyty). Buňky ve *stratum spinosum* se oplošťují, ztrácí jádro i intracelulární organely a postupně se změny na ploché „šupiny“, které neobsahují prakticky nic jiného než keratin. Tyto šupinové buňky, stlačené a hustě uspořádané, tvoří povrchovou vrstvu *epidermis* (korneocyty), z níž se opět odírají a olupují [9, 13, 14].

Diferencujícím se buňkám v normální kůži trvá asi 52 – 75 dní, aby se olouply ze *stratum corneum*. Tato doba je výrazně zkrácena u poruch keratinizace, kterou je například psoriáza [9].

2.5.1 Signály stimulující růst

Lidský EGF je polypeptid s 53 AMK, který stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk v různých tkáních. Genetický podtext se nenachází v *epidermis*, ale ve slinných žlázách a střevním traktu. Ukázalo se, že EGF zvyšuje růst a perzistenci epidermálních keratinocytů *in vitro* prostřednictvím vazby na specifický buněčný povrchový receptor (EGFR1), který byl prokázán v bazální vrstvě *epidermis* a při psoriáze i v celé *epidermis*.

TGF- α je jednoduchý polypeptidový řetězec, který je syntetizován epidermálními keratinocyty a který stimuluje růst keratinocytů autokrinním způsobem po navázání na EGFR1. TGF- α může regulovat vlastní produkci, stejně jako produkci EGFR1. Nadměrná exprese TGF- α byla nalezena v suprabasální psoriatické *epidermis*.

Amphiregulin je člen rodiny EGF, s vazebnou afinitou pro heparinu podobné GAG. Zdá se, že amphiregulin je hlavním autokrinním růstovým faktorem keratinocytů regulovaný GAG a exogenním EGF a TGF- α , které jsou nadměrně exprimovány u hyperproliferativních kožních onemocnění a skvamózních karcinomů. Více než 90 % autokrinního růstu keratinocytů je zprostředkováno EGFR1, ale další cytokiny syntetizované keratinocyty, včetně IL- 1, IL- 6 a GM- CSF, mohou také stimulovat růst [8].

3 FYZIOLOGIE KŮŽE

3.1 Ochranná funkce

3.1.1 Fyzikální bariéra

Mechanickou ochranu kůže zajišťuje zejména hydratovaná a promaštěná rohová vrstva, desmozomy keratinocytů, síť vláken *koría* a podkožní tuková tkáň. Fotoprotektivní funkci (hlavně proti UV záření) plní rohová vrstva, *stratum granulosum*, melanin, AMK, NK, β -karoten a hemoglobin (zajišťuje absorpci světla). Elektrická bariéra je zajištěna negativně nabitým povrchem *stratum corneum* a funkční vrstvou mezi *stratum corneum* a *stratum granulosum*, která funguje jako elektrický dipól. Tímto mechanismem je ztížena penetrace iontů do kůže a souhlasně nabitě částice prachu a mikrobů jsou odpuzovány. Mezi funkce fyzikální ochrany patří dále ochrana před teplem a chladem [7, 10, 15].

3.1.2 Chemická bariéra

V rámci chemické ochrany kůže se uplatňuje nejvíce tzv. nárazníková schopnost kyselého kožního pláště, acidorezistence keratinu a samočisticí schopnost kůže. Povrch kůže je mírně kyselý (má pH mezi 6 a 7). Agresivnější chemikálie s afinitou k proteinům se naváží na keratinocyty a s nimi se odloučí z kožního povrchu. Ty, které proniknou hlouběji, jsou zachyceny Langerhansovými buňkami a podněcují imunologické reakce [9].

3.1.3 Biologická bariéra

Biologickou ochrannou funkci plní kůže zejména v případě možného průniku mikroorganismů a jejich toxinů. Neporušenou rohovou vrstvou neprojdou koky a jejich enzymy. Na této bariéře se dále podílí samočisticí funkce kůže, kyselé pH ochranného kožního filmu působí antimikrobiálně a dále se zde uplatňuje tzv. fenomén kolonizační priority, kdy rezidentní mikroflóra (*Staphylococcus epidermidis*, aerobní korynebakterie) působí protektivně proti přechodné (*Pseudomonas*, *Proteus*). Ochranný kožní film je jak kyselý, tak tukový, který je tvořen epidermálními lipidy, zejména pak cholesterolem [7, 10].

3.2 Sekreční funkce

V rámci sekreční funkce kůže produkuje keratin, melanin, glykosaminoglykany, pot a maz.

Keratin je nejpevnější strukturou organismu. Dle chemického složení se jedná o vysokomolekulární polypeptidový řetězec, který vzniká v rámci proliferace a diferenciací keratinocytů. Nejvíce se vyskytuje ve *stratum corneum* a dále ve vlasech a nehtech [9, 16].

Melanin je pigment původem z tyrosinu. Má zejména fotoprotektivní funkci. Syntézu melaninu stimuluje především UV záření a je řízena melanocyty stimulujícím hormonem.

Základní substance kůže je tvořena nejvíce GAG, které zajišťují hydrataci a viskozitu. V *dermis* je hlavním GAG kyselina chondroitínsírová spolu s kyselinou hyaluronovou [9, 10].

3.3 Metabolická funkce

Aktivita kožního metabolismu s porovnáním aktivity jaterního metabolismu je asi třetinová. Hlavní příčinou pro kožní metabolismus je regenerace struktur. V kůži probíhá metabolismus sacharidů, tuků a bílkovin. V horních vrstvách *epidermis*, která je bezcévná a získává živiny difúzí z *korie*, dochází vlivem UV záření k přeměně provitaminu 7 – dehydrocholesterolu (derivátu cholesterolu) ve vitamin D (přesněji v cholekalciferol, tedy vitamin D₃). Dále zde probíhá tvorba mediátorů pomocí metabolicky aktivních keratinocytů a dalších kožních buněk [10].

3.4 Regulační funkce

V kůži je regulován prostup vody ven z těla pomocí kůže jako semipermeabilní membrány. Propustnost kůže je ovlivněna celkovým stavem kůže a její hydratací. Hlavní úlohu v termoregulaci má *hypothalamus*. Na termoregulaci se dále kůže podílí změnami prokrvení, pocením, atd [7, 9].

3.5 Senzorická funkce

Kůže odděluje vnitřní prostředí organismu od vnějšího a předává tedy informace o obou prostředích, a to pomocí receptorů [11].

3.6 Depotní funkce

V kůži je nejen regulován prostup vody, ale voda se zde také ukládá vázána na kolagenní vlákna a další struktury. V kůži je obsaženo také velké množství krve, glukosy a podkožního tuku [7].

3.7 Psychosociální funkce

Každý člověk je individuum, které se liší od ostatních lidí i vzhledem své kůže. A není to jen barva kůže, její pigmentace, stáří, elasticita, tvorba mazu a další více, či méně fyziologické projevy, podle kterých se navzájem posuzujeme a děláme si tak o druhých vlastní obrázek. Jsou to i patologické kožní projevy, které našemu okolí vypovídají leccos o našem stavu fyzickém i duševním. V dnešní konzumní době má vzhled kůže vysoké

postavení a právě pro jedince s dermatologickým onemocněním může změněný vzhled kůže znamenat i duševní nepohodu, společenskou a profesní degradaci a bohužel i narušené partnerské vztahy.

3.8 Imunologická funkce

Podle četnosti kontaktů kůže s vnějšími Ag je kůže největším imunologickým „orgánem.“ Na četné podněty z prostředí reaguje fyziologickými i patologickými imunitními reakcemi. Imunokompetentní strukturou v kůži jsou zejména keratinocyty, Langerhansovy buňky v *epidermis*, senzibilizované T – lymfocyty v *dermis*, makrofágy a mastocyty [10].

3.8.1 Kožní imunitní systém

Důležitou roli v imunitním systému kůže hrají dvě hlavní genetické zvláštnosti, vysoký polymorfismus a polygeny. Mezi polymorfními geny je hlavní MHC, který kontroluje expresi molekul třídy I a II, přičemž je odpovědný za prezentaci Ag, imunoglobulinové variabilní oblasti (V Ig) a variabilní TCR. Tyto genetické variability jsou ústředními faktory pro individuální schopnost rezistence vůči infekci. Rozlišujeme dva typy imunity. Vrozená imunita je řízená fagocyty, zvláště makrofágy, dendritickými buňkami, polymorfonukleáry, Langerhansovými buňkami, APC, cytokiny, jako jsou IFN, TNF a řada interleukinů (IL- 1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12). Také řada vzájemně příbuzných proteinů nazývaných komplementový systém, mezi nimi C1a, C1q, C2, C4, C3a, C3b, C5a, C5b až C9, jsou nezbytné proti patogenům a progresi nádoru. Získaná imunita je prezentována B – lymfocyty, cytotoxickými T – buňkami a jejich produkty. Pomocné typy T – lymfocytů TH1 produkují IL- 2 a IFN γ , které zvyšují buněčně zprostředkované odpovědi, aktivují makrofágy a doplňují další lymfocyty, které rozpoznávají bakteriální antigeny a stimulují klonální expanzi dalších antigen- specifických T – buněk a spolupracují s B – lymfocyty k rozlišení, produkci a sekreci Ab jednotlivých tříd [17].

V rámci SALT se uplatňují humorální i buněčné složky imunity. Humorální imunita zajišťuje ochranu proti extracelulárním opouzdřeným bakteriím, některým virům a jejich toxinům. Mezi humorální nespecifické složky v kůži patří koagulační kaskáda, proteiny akutní fáze (CRP, α 2 – mikroglobulin, fibronectin), komplement, imunoglobuliny (zejména G a A), neuropeptidy, cytokiny, adhezivní molekuly (homingové, adresinové) a eikosanoidy (skupiny prostaglandinů, leukotrienů). K humorální specifické imunitě pak patří Ab produkované B – lymfocyty [18].

Mezi buněčné složky nespecifického SALT, které jsou v *epidermis*, patří intraepiteliální lymfocyty, Langerhansovy buňky a keratinocyty. V *dermis* se pak nacházejí lymfatické cévy, mastocyty, neutrofilní granulocyty, eozinofilní granulocyty a fibroblasty. Dále zde také najdeme DDC. Ve specifické buněčné imunitě hrají roli T – lymfocyty umístěné v malém množství mezi lymfatickými cévami a pomocné APC [9, 18].

Typy T – lymfocytů v kůži jsou TCR typu $\alpha\beta$, poměr CD4 : CD8 je asi 1 : 1 (oproti ostatním částem organismu je navýšen CD8+). [19] TCR typu $\gamma\delta$ jsou CD4- a CD8- (jsou dvojité negativní). Homingové T – lymfocyty jsou regulovány expresí adhezivních molekul a chemokinových receptorů, které se nazývají adresiny [18].

APC jsou v kůži ve formě volných makrofágů, Langerhansových buněk (neboli DDC) jako konečného diferenciačního stádia monocytů. Tyto buňky nesou HLA I i HLA II. Langerhansovy buňky mají CD1+ a Fc ϵ RI (váže IgE), nebo CD14+ a Fc ϵ RI, mají tedy více fenotypů. Mezi takzvané neprofesionální APC patří keratinocyty, které exprimují HLA II třídy po aktivaci IFN γ (zastupují APC). Produkují IL- 1, IL- 6, IL- 10, TGF β (což jsou protizánětlivé tlumivé cytokiny) a TNF [17, 18].

Všechny tyto složky imunity spolu těsně spolupracují, navzájem se ovlivňují a regulují. Existuje tu i určitá míra zastupitelnosti různých složek imunity, což znamená, že defekt určité složky může být kompenzován jiným mechanismem a nemusí se hned klinicky projevit. Vzájemná spolupráce jednotlivých buněk je zajištěna prostřednictvím adhezních a dalších povrchových molekul (selektiny, integriny, atd.) a zejména prostřednictvím cytokinů [17].

Cytokiny jsou hlavními mediátory komunikace pro imunitní systém a jsou nezbytné pro ochranu hostitele před patogeny. Cytokiny mohou být sekretovány imunitními buňkami, ale mohou být také produkovány širokou škálou buněk v rámci odpovědi na infekci, jako IFN, nebo mohou být uvolňovány z buněk v reakci na buněčné poškození, když je ohrožena celistvost buněk. Cytokiny kontrolují buněčný růst, vývoj a přežití a mohou také ovlivňovat buňky v místní tkáni za účelem posílení určitých typů imunitní odpovědi. Mnoho primárních imunodeficienčních syndromů je způsobeno mutacemi zárodečné linie cytokinů a autoimunitní nebo zánětlivá onemocnění mohou být důsledkem nadměrné produkce cytokinů. Dělí se do různých proteinových skupin: interleukiny (tvořené leukocyty, ovlivňují buněčné reakce leukocytů), IFN (podílejí se na antivirových pochodech, jsou to imunomodulátory vznikající v reakci na virovou infekci – interferony α , β , γ ; mají přímé

antiproliferační účinky, takže mohou působit cytostaticky vůči řadě různých nádorů), chemokiny (indukují zánětlivé procesy prostřednictvím chemotaxe a podpory zánětu, jsou také základní mediátorovou skupinou umožňující fyziologickou migraci leukocytů), CSF (stimulují proliferaci specifických pluripotentních buněk kostní dřeně u dospělých) a TNF [20, 21].

Mezi další významnou mediátorovou skupinu, která ovlivňuje mnohé procesy v kůži, patří neuropeptidy, především substance P. V neposlední řadě jsou pro kůži významnou mediátorovou skupinou lipidické eikosanoidy (deriváty kyseliny arachidonové), které mají významnou úlohu při alergických reakcích či zánětu. Četné práce potvrzují vliv eikosanoidů na patogenetické procesy řady dermatóz, např. v patogenezi psoriázy je jejich význam nesporný [22, 23].

Nespecifickou reakci v kůži zajišťuje komplement, který se aktivuje po navázání specifických Ab na Ag struktury, nebo se aktivuje alternativní cestou. Vznik C5a aktivuje pohyb fagocytů. T – lymfocyty produkují IL- 8, který slouží jako chemokin pro fagocyty. Fagocyty se aktivují pomocí IL- 1 a TNF α a TNF β , které zvyšují expresi adhezivních molekul na membránách. Žírné buňky pojivové a slizniční tkáň degranulují po vazbě Ag na komplex Fc ϵ RI- IgE. Tím se uvolní histamin, serotonin a heparin (agregací receptorů). Další stimulací jsou produkty metabolismu kyseliny arachidonové, leukotrieny a tromboxany [24].

Specifická reakce v kůži probíhá předkládáním peptidů induktorovým T – lymfocytům v kůži nebo v periferní uzlině. Následuje rozpoznání Ag ve spojení s CD1 komplexem nebo s HLA I nebo HLA II. T – lymfocyty mají cytotoxické působení podobně jako NK buňky. Aktivované T – lymfocyty produkují IL- 2, který zajistí syntézu Ab. Pomocné APC jsou zdrojem IFN γ , který stimuluje ostatní buňky a IL- 1, který je nutný pro kostimulaci T – lymfocytů [17].

4 PATOFYZIOLOGIE

4.1 Patologická imunitní reakce kůže

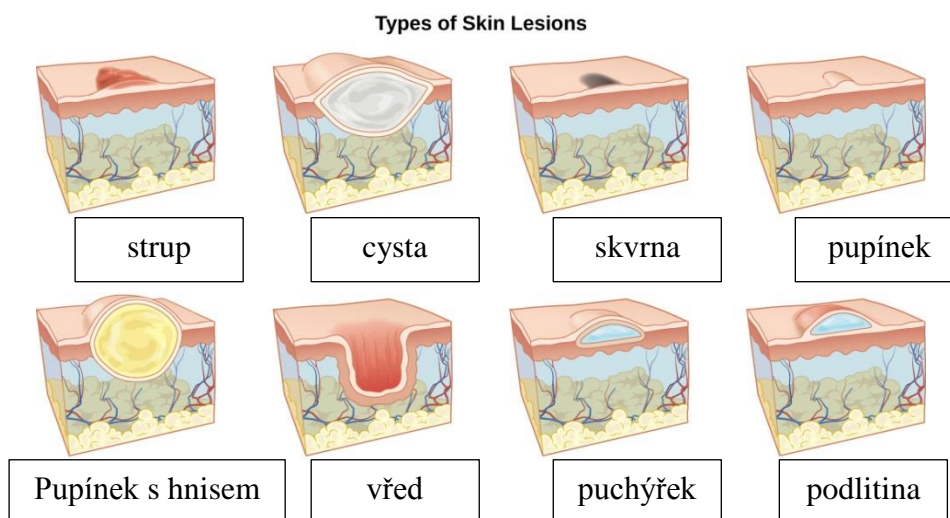
Imunitní reakce v kůži jsou důležité pro ochranu hostitele před patogenními mikroorganismy. Nepřiměřeně regulovaná imunitní reakce však může způsobit chronické zánětlivé kožní onemocnění. Komunikace mezi různými buněčnými a mikrobiálními složkami pokožky reguluje lokální imunitní odpověď, aby byla zajištěna účinná obrana hostitele, udržována a obnovována homeostáza, a aby se zabránilo chronickým onemocněním. Při imunodeficitu je obrana vůči virovým infekcím nedostatečná, při autoimunitních chorobách imunitní buňky nedokáží rozlišit vlastní Ag od cizích, při alergiích dochází k nepřiměřené imunitní reakci na Ag vnějšího prostředí [25, 26, 27, 28].

4.2 Typy kožních projevů (eflorescencí)

Dermatologická diagnóza je založená na identifikaci primárních lézí. Distribuce a seskupení lézí pomáhá specifikovat diagnózu. Konkrétní typy (viz Obrázek 2) jsou například *papula* (pupínek), *vesikula* (puchýřek), *pustula* (pupínek naplněný hnisem), *makula* (skvrna), atrofie (ztenčení), *cikatrix* (jizva), cyanóza, mokvání, papilomatózní vegetace (bradavičnaté), *tuber* (hrbol) a ložisko (vznikne splynutím jiných eflorescencí) [29, 30].

4.3 Erytemato-papulo-skvamózní dermatózy

Papulo – skvamózní dermatózy jsou charakterizovány erytematózní pokožku se šupinami. Na základě charakteristiky šupin se rozdělují na psoriasiformní (*psoriasis*, seborroická dermatitida, *parapsoriasis*, a *mycosis fungoides*), ichtyosiformní, pityriasiformní (*Pityriasis rosea*), lichenoidní (*Lichen planus*), prstencovité a erytémy [29].



Obrázek 2: Typy eflorescencí, převzato a upraveno podle: Zdroj obrázků [2]

4.4 Psoriasis

Psoriáza je časté, chronické, relapsující, benigní zánětlivé onemocnění kůže se silným genetickým základem charakterizované v typických případech erytematózními papulami pokrytými šupinami (*psóra* řecky znamená šupina), postihující kůži a klouby. Plaky obvykle vykazují olupování v důsledku epidermální hyperproliferace a kožního zánětu. Mezi typické znaky psoriázy patří zánětlivé změny na cévách, infiltráty z aktivovaných T – lymfocytů (CD4+ a CD8+) [31], hromadění polynukleárů a výrazná hyperproliferace keratinocytů, pozorovaná při histopatologickém vyšetření [32, 33].

Patofyziologie psoriázy musí být chápána z hlediska patologií v obou hlavních složkách kůže – *epidermis* a *dermis*. Psoriáza je v zásadě zánětlivé onemocnění kůže s abnormální diferenciací a hyperproliferací *epidermis* (keratinocytů). Proliferace a porucha diferenciacie keratinocytů vede ke zkrácení intervalu postupu keratinocytů z bazální do rohové vrstvy až po jeho odloučení z 28 dnů u normální kůže na 4 dny. Histologicky dochází k zesílení *epidermis* v důsledku zvýšené proliferace keratinocytů. Granulární vrstva *epidermis*, ve které začíná terminální diferenciacie, je u psoriatických lézí značně snižena nebo úplně chybí. Následkem toho je *stratus corneum* tvořena z neúplně diferencovaných keratinocytů chybně zachovávajících jádro buněk (parakeratóza). Současné výzkumy naznačují, že zánětlivé mechanismy jsou založeny na poruchách imunity a s největší pravděpodobností ji iniciují a dále podněcují primárně T – buňky v *dermis* [34, 35, 36].

V jednom z modelů patofyziologie psoriázy se předpokládá, že APC v kůži, například Langerhansovy buňky, migrují z kůže do místních lymfatických uzlin, kde interagují s T – buňkami. Prezentace dosud neidentifikovaného Ag T – lymfocytům, stejně jako řada kostimulačních signálů, vyvolává imunitní odpověď, která vede k aktivaci T – buněk a k uvolňování cytokinů. Kostimulační signály jsou iniciovány interakcí adhezních molekul na APC, jako je antigen LFA- 3 a intercelulární adhezní molekula- 1 s jejími příslušnými receptory CD2 a LFA- 1 na T – lymfocytech. Tyto T – buňky se uvolňují do oběhu a vrací se zpět do kůže. Reaktivace T – lymfocytů v *dermis* a *epidermis* a lokální účinky cytokinů, například TNF, vedou k zánětu, buněčně zprostředkovaným imunitním odpovědím a epidermální hyperproliferaci u pacientů s psoriázou [32].

Cytokin IL- 23 (příbuzný IL- 12) se podílí na vzniku chronického zánětu a na vývoji podskupiny pomocných T – lymfocytů (Th) produkujících IL- 17. Tyto buňky, které jsou označeny jako Th17, jsou odlišné od populací Th1 a Th2. Buňky Th17 jsou nyní označovány

jako třetí subset T – efektorových buněk a dráha IL-23 / IL-17 se podílí na indukci a progresi řady zánětlivých onemocnění, včetně psoriázy [6, 37].

V současné době je psoriáza zařazována do autoimunitních chorob díky účinku imunosupresivní léčby, exacerbaci onemocnění po IL-2 a IFN γ , asociaci s HLA antigeny a nálezů aktivovaných T – lymfocytů v psoriatických lezích. Psoriáza je považována za imunodysregulační proces s převahou Th1 znaků imunitní odpovědi. Přesto, že je zařazována do autoimunitních onemocnění, dosud nebyl definován žádný autoantigen. V současnosti existují dvě teorie o povaze antigenu u psoriázy. První z nich považuje psoriázu za autoimunitní onemocnění způsobené molekulárními mimikry, zatímco druhá tvrdí, že psoriáza je vyvolána bakteriální mikroflórou pokožky [33, 38, 39].

5 PŘÍČINY A DŮSLEDKY ONEMOCNĚNÍ

Jedná se o multifaktoriální polygenní onemocnění, u kterého působením zevních faktorů na geneticky predisponovaného jedince dochází ke spuštění patogenetických pochodů, vedoucích k rozvoji a přetrvávání klinických projevů. Spouštěcí faktory představují infekce, fyzikální faktory (mechanické aj.), psychický stres, lékové vlivy a klimatické vlivy (příznivý vliv slunečního záření).

5.1 Genetické vlivy

Populační studie ukazují, že výskyt *Psoriasis vulgaris* je větší v prvním a druhém stupni příbuznosti pacientů než v ostatní populaci. Asi 30 % pacientů má přímého příbuzného s *Psoriasis vulgaris*. Pokud je postižen jeden z rodičů, mají děti 20 % pravděpodobnost vzniku psoriázy, pokud jsou postiženi oba rodiče, tato šance je 65 %. Pokud jsou postiženi oba rodiče a sourozenci, další dítě má 50% pravděpodobnost vzniku psoriázy. Pokud je postižen sourozenec, ale rodiče jsou zdraví, riziko klesá na 8 %. Riziko vzniku psoriázy je dvakrát až třikrát vyšší u monozygotních než u dizygotních dvojčat. *Psoriasis vulgaris* se rozvíjí při kombinaci mnohonásobného genetického rizikového faktoru a dalších faktorů. Tento koncept je dále podporován významnou genetickou heterogenitou [31, 39].

V současné době bylo popsáno minimálně 13 hlavních lokusů spojených s psoriázou (nomenklatura PSORS1 – 13). Lokalizace je následující: PSORS1 na 6p21.3, PSORS2 na 7q, PSORS3 na 4q, PSORS4 na 1q21, PSORS5 na 3q21, PSORS6 na 19p, PSORS7 na 1p a PSORS9 na 4q31. Další potenciální patologické lokusy psoriázy byly zaznamenány na 16q a 20p. Lokusy na 6p a 17q byly replikovány v některých nezávislých studiích. Replikace pro některé jiné lokusy se ukázala být obtížná. Gen lokalizovaný na chromozomu 6p21 je primárně spojen s vývojem psoriázy a byl zdokumentován jako PSORS1. V rámci PSORS1 je primární alelou spojenou s psoriázou HLA- Cw6. Klinické podskupiny psoriázy mají rozdílnou genetickou heterogenitu u PSORS1. Například psoriáza s časným nástupem a *Psoriasis guttata* jsou silně spojeny s PSORS1, zatímco pozdní nástup lupénky (vyskytující se u jedinců starších 50 let) a palmoplantární psoriáza není [40, 41, 42, 43, 44, 45].

PSORS2 je replikovaný lokus na chromozómu 17q, u kterého byl identifikován polymorfismus spojený s psoriázou. Tento polymorfismus způsobuje ztrátu vazby na RUNX1 transkripční faktor. PSORS4 se nachází v komplexu epidermální diferenciace na chromozomu 1q (1q21). PSORS8 se překrývá s lokusem Crohnovy choroby na chromozómu 16q. Toto překrytí je zvláštní i tím, že psoriáza a Crohnova choroba se vyskytují společně častěji,

než by se dalo očekávat. Navzdory tomuto poznatku několik studií vyvrátilo spojení mezi psoriázou a CARD15 / NOD2 mutací spojenou s Crohnovou chorobou. Hlavním genetickým determinantem psoriázy je PSORS1, který představuje 35 – 50 % heritabilitu onemocnění.

PSORS1 je umístěný v MHC na chromozómu 6p, vyměřující segment o velikosti přibližně 300 kb v telomerické oblasti třídy I HLA- B. Oblast obsahuje méně než deset genů, z čehož na tři se poutá hlavní pozornost vědců kvůli silným vztahům mezi polymorfními kódujícími sekvenčními variantami těchto genů a *Psoriasis vulgaris*. HLA- C (přidružená varianta HLA- Cw6) kóduje MHC protein třídy I. Ačkoli důkazy označují HLA- Cw6 jako citlivý faktor u PSORS1, nebyly identifikovány žádné mutace. Přesto je HLA-Cw6 silným markerem pro počáteční nástup psoriázy. V jedné studii mělo 85 % pacientů s projevy psoriázy před věkem 40 let alespoň jednu alelu HLA- Cw6 v porovnání s 15 % těch, u kterých se objevila psoriáza po tomto věku [31].

Genetickou predispozici dokladují pozorované vazby na HLA (především HLA- B13, -B17, -B39, -B57, -Cw6, -DR4, -DR7) a familiární výskyt. Rozdílný výskyt HLA je pozorován u různých forem psoriázy. Typ I- časného vzniku je charakterizovaný familiárním výskytem (asi u poloviny nemocných) a častou pozitivitou HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-B13 a HLA-Bw57. Chromosomální lokusy nejčastěji spojované s touto formou jsou 17q, 4q, 6p21, 20. Typ II- pozdního vzniku nebývá familiární, pouze malé procento vykazuje pozitivitu HLA- Cw2 a B27 a má obvykle mírnější klinický průběh.

V nedávno provedené sekvenční analýze příští generace pacientů s familiární psoriázou se našla získaná mutace v CARD14 v lokusu 17q25. Navíc bylo zjištěno několik chybných CARD14 mutací u psoriatiků, stejně jako 2,7násobné zvýšení mRNA CARD14 v transkriptomu psoriázy a CARD14 SNP. CARD14 mutace mohou způsobit psoriázu prostřednictvím zvýšené indukce NF- κ B, což vede ke zvýšené expresi klíčových psoriatických chemokinů. Pro vyvolání psoriázy je však také potřeba, aby byla spuštěna další aktivita pro vyvolání psoriatické kaskády.

IL36RN, také známý jako IL- 1F5, kóduje protizánětlivý protein IL-36Ra, přirozeného antagonistu IL36R. Bylo prokázáno, že IL-36 je vysoce hyperregulován u psoriázy. Tři IL-36 stimulující cytokiny (IL-36a, IL-36p a IL-36c) patří do rodiny IL-1 a váží se na IL-36R a aktivují NF- κ B. Mutace v IL-36Ra vedou ke ztrátě aktivního proteinu, což vede

k neomezeným prozánětlivým účinkům IL-36 stimulujících cytokinů. Absence IL-36Ra pak vede k nadměrné kumulaci neutrofilů, což je pozorováno u pustulární psoriázy [39, 40].

SNP jsou substituce jednoho páru bází za jiný u více než 1 % populace. SNP se obvykle nacházejí v nekódujících oblastech genomu. Různé studie identifikovaly signifikantní SNP u psoriázy, z nichž některé byly spojeny s dráhou IL-23 / IL-17. SNP bylo nalezeno v lokusu IL-23, který může mít funkční význam díky gradientu reakce IL-17 na stimulaci T – buněk IL-23 u kontrolních a psoriatických pacientů. Tyto SNP jsou spojeny s řadou imunologických procesů, které se podílejí na patogenezi psoriázy, včetně diferenciaci keratinocytů [39].

Genetický základ PsA se zdá být ještě větší, s odhadem 80 % - 100 % heritability. Různé studie identifikovaly 13 oblastí asociovaných s PsA – blízko HLA-B a HLA-C v MHC a také v blízkosti IL12B, IL23R, IL23A, TNIP1 a dalších [46].

5.2 Psychika nemocného

Je známo, že stres zhoršuje průběh psoriázy změnou imunitního systému. Množství studií naznačilo, že zvýšení hladin stresových hormonů v důsledku aktivace osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny může způsobit exacerbaci psoriázy. Bylo prokázáno, že kožní CRH (hormon uvolňující kortikotropin) a CRH-receptor 1 regulují lokální homeostázu v kůži a v psoriáze se výrazně zvyšuje exprese CRH. V současné době nejsou prozánětlivé účinky CRH na kůži jasné, CRH může stimulovat produkci IL-6 nebo IL-11 v keratinocytech během kožního stresu, proto je možné, že CRH působí na keratinocyty, aby dále zhoršil průběh psoriázy [39].

5.3 Infekce

Psoriáza může být vyvolána, nebo se stav onemocnění může zhoršit proděláním infekce. Uvádí se, že až dvě třetiny pacientů s GP mají v anamnéze předchozí tonzilární infekci *Streptococcus pyogenes* a zvýšený titr anti – streptolysin, přičemž byly často izolovány β -hemolytické skupiny streptokoků A, C nebo G. Předcházející infekce *Streptococcus pyogenes* tedy může psoriázu vyvolat. Oproti tomu zhoršení onemocnění může způsobovat kolonizace *Staphylococcus aureus*. Existuje již méně důkazů, že CPP může být také spojena se streptokokovými infekcemi v krku. Jiné mikroorganismy, které se podílejí na patogenezi psoriázy, jsou například mikroskopické houby *Malassezia* a *Candida albicans* a některé retroviry [47, 48].

5.4 Léky

Vznik a zejména zhoršení stavu psoriázy je spojeno také s užíváním různých chemických látek, jako například lithia, β - blokátorů a antimalarik. Stav psoriázy také zhoršuje užívání nesteroidních protizánětlivých léků, inhibitorů angiotensin- konvertujícího enzymu, některých antibiotik (*doxycycline*, *penicillin*, *amoxicillin*, a *ampicilin*) a vysazení celkově podávaných steroidů [48].

5.5 Traumata

U psoriatických pacientů se po různých typech poranění vyskytuje až u 25 % případů Koebnerův izomorfní jev. Tento jev mohou vyvolat například popáleniny, tření, kousnutí hmyzem a chirurgický řez, stejně jako alergické a dráždivé reakce. Mezi další faktory patří různé dermatózy. Různé studie dokazují, že trauma musí způsobit poranění epidermálních buněk a zároveň kožní zánět, aby byl tento jev vyvolán a vyskytly se tak charakteristické kožní léze [49].

5.6 Důsledky onemocnění

Psoriáza není jen onemocnění, které způsobuje bolestivé, oslabující a dobře viditelné fyzické příznaky. Je také spojené s množstvím psychických poruch. Z mnoha důvodů může být psoriáza psychologicky zničující. Životy pacientů jsou obzvláště obtížné, když je psoriáza přítomna na viditelných místech kůže, jako je obličej a ruce. Související psychologické problémy mohou ovlivnit každodenní společenské aktivity a práci. Studie u pacientů s psoriázou zjistily, že psoriatici mají časté pocity hněvu nebo bezmocnosti a také vyšší míru sebevražedných myšlenek než jiní pacienti [50]. Ve studii se 127 pacienty s psoriázou 9,7 % mělo přání zemřít a 5,5 % hlásilo aktivní sebevražedné myšlenky v průběhu trvání této studie. Hodně studií prokázalo také výskyt mírných kognitivních poruch u psoriaticů [38, 51, 52].

Studie provedená na velké populaci evropských pacientů s psoriázou ukázala, že celkový negativní dopad psoriázy se zvyšuje se závažností onemocnění. Psoriáza byla významným problémem u 15 % pacientů s mírnou psoriázou, u 23 % se středně závažnou psoriázou a u 51 % s těžkou psoriázou. V určité míře jim zdravotní postižení ovlivnilo kariéru, školu a vztahy s přáteli. Mezi činnosti, které byly psoriázou negativně ovlivněny, patří například volba oblečení (54 %), vyšší potřeba koupelí (45 %), vyšší potřeba výměny (praní) oblečení (40 %), sportovní aktivity (38 %), spánkové poruchy (34 %), omezení práce / školních aktivit (27 %), sexuální obtíže (27 %) a porušené sociální vztahy (26 %) [53].

6 DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ

6.1 Dermatovenerologické vyšetření

Vyšetření kůže se skládá ze tří částí, a to z anamnézy, objektivního nálezu a stanovení diagnózy. Anamnéza kožního onemocnění začíná popisem prvních projevů onemocnění v rámci celého života, dále se porovnává stav onemocnění, zjišťuje se incidence onemocnění v rodině a v osobním životě, okolnosti vzniku a celkové a subjektivní symptomy. Objektivní nález se sestává z vyšetření celého kožního povrchu, přičemž nejprve hodnotíme typy kožních projevů (eflorescencí). Pomůckami využívanými při objektivním vyšetření jsou zejména měřítko, lup a dermatoskop. Seškrabáváním kožního povrchu se zjišťuje charakter olupování [54].

6.2 Laboratorní nález

Vedle morfologického rozboru ke klinickému vyšetření má v dermatologii důležitou úlohu také laboratorní vyšetření.

Jednou z možností je histopatologické vyšetření, tedy biopsie kůže. Histologické epidermální nálezy mohou být následující. Mitotická aktivita bazálních keratinocytů se zvyšuje téměř 50x, keratinocyty migrují z bazálních do rohovatějších vrstev pouze za 3 – 5 dní na rozdíl od fyziologických 28 – 30 dnů. *Epidermis* se zesvětluje nebo má akantotický vzhled, je zaznamenávání abnormální diferenciacie keratinocytů v celém rozsahu psoriatických plaků, což se projevuje ztrátou granulární vrstvy, a střídavé skupiny neutrofilů jsou vloženy mezi vrstvy parakeratotické *stratum corneum*.

Histologické dermální nálezy mohou být následující. V celé *dermis* mohou být pozorovány příznaky zánětu, je zaznamenávána hypervaskularita a zvyšuje se velikost kožních papil. Kolem krevních cév je zaznamenán aktivovaný CD3 + lymfocytický infiltrát, dochází k agregaci neutrofilů v *dermis*, které se rozšiřuje až do *epidermis* [32].

Nicméně kožní biopsie je invazivní a patologické změny nejsou v počátečních stádiích psoriázy tak zřejmé. Proto existuje potřeba vyvinout neinvazivní diagnostické testy nebo najít biomarkery s vysokou citlivostí a specificitou pro psoriázu. Mezi některé potenciální biomarkery patří níže uvedené látky [55].

Konvenční testy, jako je ELISA, Western blotting a imunohistochemie jsou používány k identifikaci potenciálních biomarkerů pro psoriázu. Některé studie dokázaly, že sérové hladiny nespecifických markerů zánětu, včetně CRP, haptoglobinu, složek komplementu C3

a C4, stejně jako některých prozánětlivých cytokinů, jako je TNF α , IFN γ , IL- 6, IL- 8, IL- 12 a IL- 18, byly zvýšeny u psoriatiků. Nebyly však prokázány zvýšené hladiny IL- 17A v séru, i když buňky Th17, které produkují IL- 17, hrají důležitou roli při psoriáze. To může být způsobeno nízkou sérovou hladinou IL- 17A nebo nízkou citlivostí testů [56, 57].

Pacienti s psoriázou také vykazují abnormality ve fibrinolýze a koagulaci, jako je zvýšení hladiny fibrinopeptidu A, fibrinogenu, D- dimeru a C4, spolu se sníženými hladinami proteinu C, α 2- antiplasminu a plazminogenu. V dnešní době je psoriáza stále více považována za systémové onemocnění spojené s metabolickým syndromem a je spojována s dalšími onemocněními zahrnující inzulínovou rezistenci, obezitu, aterogenní dyslipidémii a hypertenzi [58].

Existují také různé abnormality v metabolismu lipidů a oxidační stres u psoriatiků (byla nalezena snížená enzymová antioxidační aktivita). V krvi byly nalezeny vysoké hladiny lipidů, například celkového cholesterolu, triacylglycerolů, LDL a VLDL. Vysoké hladiny oxidovaného LDL v kůži i v krvi mohou vést k patogenezi psoriázy a mohou být i rizikem pro vývoj aterosklerózy. Celkově nevyvážený oxidační stav ovlivňuje proliferaci buněk, diferenciaci a apoptózu buněk při psoriáze [59, 60].

V psoriatických lézích je zvýšená hladina metabolitů kyseliny arachidonové. Zánětlivý proces zahrnuje omega- 6 a omega- 3 mediátory odvozené od MK s kyselinou arachidonovou (je to MK s PUFA, která vyvolává produkci eikosanoidů) [61, 62].

U PsA je významná absence revmatoidního faktoru a/nebo ACPA (anti-citrullinated peptide antibodies), zvýšená odpověď akutní fáze (ESR, CRP, viskozita plazmy) a sterilní synoviální tekutina s mírným zvýšením neutrofilů ($5000/\text{mm}^3$) [63].

7 SYMPTOMY A SOUVISEJÍCÍ ONEMOCNĚNÍ

Klinický obraz psoriázy není jednotný. Psoriáza se může vyskytovat v různých formách a může zahrnovat i extrakutánní projevy. Nástup psoriázy může být náhlý, jako u *Psoriasis guttata*, nebo může mít pomalý progresivní průběh. Zpočátku se objevují jemné známky psoriázy a kožní léze mohou být reverzibilní. Psoriáza se může poprvé objevit v jakémkoli věku, ale u více než 50 % pacientů je hlášena před dosažením věku 40 let. Podle věku nástupu psoriázy byly navrženy dva typy psoriázy – psoriáza typu I (nástup před 40. rokem života) a typu II (nástup po 40. roce života) [64].

Podle BSA dělíme psoriázu na mírnou (méně než 5 % BSA), střední (5 % – 10 % BSA) a závažnou (více než 10 % BSA). [35] U dětí s *Psoriasis plaque* nejsou plaky tak velké a léze jsou méně šupinaté. Psoriáza se často objevuje v oblasti aplikace plenek a v ohybových oblastech. Onemocnění častěji postihuje obličej u dětí než u dospělých [32].

Pro diagnostiku nastupující psoriázy jsou důležité následující znaky: hyperkeratotické plaky bez olupování, tvorba lupů ve vlasech, tvorba dolíčků na nehtech, subunguální hyperkeratóza a onycholýza bez důkazů mikroskopických hub, sterilní vícenásobná paraonychie, keratolysovitě léze dlaní a chodidel, ekzematózní pláty na dlaních a chodidlech a zánět se zarudnutím postiženého místa s ostrým okrajem erytému [64].

Charakteristickým projevem *Psoriasis vulgaris* je plochá červená papula krytá snadno odlučitelnou bělavou šupinou, která může být bodovitá (*psoriasis punctata*), kapkovitá (*Psoriasis guttata*), papuly mohou splývat v erytematoskvamózní ložiska, či rozsáhlé plochy (*Psoriasis geographica*) až po postižení celého kožního povrchu (*Psoriasis erythrodermica*). Psoriatické léze mají typicky ostře vymezené okraje. Dalšími znaky jsou erytémy a olupování šupin, někdy jsou typické i pustulární léze. Olupování převažuje u CPP, zatímco erytém je dominantní u nestabilních progresivních lézí typických u GP. Léze mohou pálit, svědit nebo krváčet. Charakteristický bývá Auspitzův fenomén, což je bodovité krvácení po odstranění šupiny z povrchu papuly nebo plátu [64, 65, 66].

7.1 Klinické fenotypy psoriázy

7.1.1 Chronická Psoriasis plaque

Tato forma se vyznačuje ostře vymezenými pláty s volně přilnavými stříbřitě – bílými šupinkami, které se vyskytují zejména na loktech, kolenou a v lumbosakrální oblasti (predilekční místa psoriázy). Počáteční papuly se zvětšují a slévají se navzájem.

Psoriasis inversa se objevuje v intertriginózních oblastech, kde je olupování minimální. Někdy lézí převládají v seboroických oblastech, což způsobuje obtíže při oddělení onemocnění od seboroické dermatitidy. Léze jsou v průběhu času poměrně stabilní. Jak plaky regresují, často se projasňují ve středu při zachování okraje, který dává anulární (prstencový) nebo polycyklický vzhled. Hypopigmentace je obvykle spojena se zesvětlením (psoriatická leukodermie). Během akutního průběhu se mohou léze více zanítit a mohou se odstředivě rozrůstat. Občas se v plaku mohou objevit pustulární léze (tzv. *Psoriasis pustulosa*). CPP je obvyklým typem psoriázy, vyskytuje se u 70 % až 80 % psoriatických pacientů [64].

7.1.2 Psoriasis guttata

GP je nejčastější formou psoriázy. Je charakterizována akutním nástupem kruhových, erytematózních, lehce se olupujících papul na trupu a končetinách. U některých jedinců může dojít k progresu onemocnění a k tvorbě CPP. Vzplanutí lézí GP se může objevit kdykoli v průběhu *Psoriasis plaque*. GP se vyskytuje zejména u dětí nebo adolescentů, kteří mají genetické zatížení psoriázou a u kterých se vyskytla streptokokální infekce nebo stresující událost. Riziko vzniku chronické formy psoriázy po prvotní GP je odhadováno na 40 % [64].

7.1.3 Psoriasis pustulosa

Je ojedinělou formou psoriázy. Palmo – plantární pustulózní psoriáza (typ Barber) je chronické onemocnění s postižením dlaní a chodidel. Charakteristická je tvorba sterilních intraepidermálních puchýřků (pustul), erytému a olupování. PPP je považována buď za lokalizovanou pustulární formu psoriázy nebo se může vyskytovat samostatně. Existují také důkazy naznačující, že PPP může být genetickou variantou psoriázy [67, 68].

Generalizovaná pustulární psoriáza (typ von Zumbusch) je akutní forma psoriázy s erytematózní, bolestivou kůží a rozšířenými puchýřky. V závažných případech puchýřky splynou a tvoří vředy s hnisem, které mohou prasknout. Tyto akutní stavy mohou být vyvolané dráždivými topickými terapeutickými látkami nebo při náhlém vynechání kortikosteroidů. Porušení kožní bariéry může vést k život ohrožujícím komplikacím včetně infekce, hemodynamické nestability a nerovnováhy elektrolytů. Systémově se objevuje horečka, malátnost a leukocytóza. GPP se může zřídka objevit během těhotenství, pak se nazývá *impetigo herpetiformis*. Vyskytne se obvykle před šestým měsícem [64, 69].

7.1.4 Erythrodermia psoriatica

Erythrodermická psoriáza je obzvláště zánětlivá forma psoriázy, která často postihuje většinu povrchu těla. Může se vyskytnout ve spojení s GPP. Jedná se o vzácný typ psoriázy, který se vyskytuje jednou nebo vícekrát v průběhu života u 3 % lidí, kteří mají psoriázu. Léze nejsou jasně definované, charakteristická jsou rozsáhlá, ohnivá zarudnutí a exfoliace kůže, které často doprovází svědění a bolest. Při tomto typu onemocnění dochází ke ztrátám bílkovin a tekutin. Může se objevit edém, zejména kolem kotníků a tělo nemusí být schopno udržet stálou teplotu. Erythrodermická psoriáza může také způsobit pneumonii a srdeční selhání. Lidé s takto těžkými případy často vyžadují hospitalizaci [70].

7.2 Fenotypy psoriázy podle anatomické lokace

Velmi rozšířená je psoriáza v oblasti vlasů, pacientům ovšem značně ovlivňuje kvalitu života, protože je velice dobře viditelná. Obtížnější je i její léčba, kdy je nutné vynechat topické léčebné postupy.

Na rozdíl od běžných vnějších povrchů, kde se psoriáza vyskytuje (kolena, lokty) se může objevit psoriáza i v místech ohybu jako například v perineální (hrázové), inframamární (podprsni), podpažní, tříselné a intergluteální (mezihýžd'ové) oblasti. Protože tyto oblasti jsou vlhké, psoriáza je méně šupinatá než její běžná forma.

Bolestivé trhliny a tlusté šupiny v palmoplantární oblasti mohou pro pacienta znamenat pracovní neschopnost. Lze uplatnit pouze preventivní opatření, jako je použití změkčovadla na noc nebo zabránění tření kůže.

Psoriáza genitálií se vyskytuje ve všech věkových skupinách. Téměř jedna třetina pacientů s psoriázou trpí genitální psoriázou. Tato forma psoriázy může velmi negativně ovlivnit sexuální život u mužů i žen [35, 71].

7.3 Související onemocnění

Mnoho studií naznačuje, že psoriáza není izolovaná patologie kůže, ale systémový stav zahrnující více orgánů a systémů. Kromě toho, kvůli podobnosti cest patogenity, může psoriáza predisponovat nebo alespoň koexistovat s jinými geneticky určenými, imunitou zprostředkovanými chronickými zánětlivými onemocněními. Zatímco spojování psoriázy s PsA a stavem tvořícím takzvaný metabolický syndrom (zahrnující obezitu, inzulinovou rezistenci, hypercholesterolemii, aterosklerózu, arteriální hypertenzi a kardiovaskulární onemocnění) je dobře známo, nedávno byla také identifikována řada dalších onemocnění,

kteře se vyskytují častěji u psoriatiků. Je to například zánětlivé onemocnění střeva, celiakie, nealkoholické ztučnění jater, osteoporóza a psychické poruchy. Zatímco je ještě nejasné, zda je psoriáza předurčujícím faktorem, nebo spíše důsledkem těchto faktorů, dostupné důkazy naznačují, že jejich koexistence není náhodná. Mnoho zdrojů naznačuje, že velký podíl nemocí epidemiologicky spojených s psoriázou je v gastrointestinálním traktu [72].

7.3.1 Psoriasis arthropathica

PsA je chronické zánětlivé onemocnění kloubů (viz obrázek níže). Objevuje se nejvíce mezi 35. a 45. rokem života, průměrně 10 let po manifestaci lupénky (u 20 – 25 % pacientů může PsA předcházet psoriáze). Příčina je nejasná, je ale zjištěna asociace s HLA- B27 a HLA- B17, Cw6, DR4 a DR7. PsA postihuje periferní klouby a páteř, vazy, šlachy a fascie. PsA vede k synovitidě a daktylitidě. Na rozdíl od RA je u PsA asymetrické postižení jen několika málo kloubů, typická je artritida distálních a proximálních interfalangeálních kloubů. PsA se diagnostikuje u pacienta s lupénkou se séronegativním RF. PsA se klasifikuje podle Molla a Wrightové na 4 typy. Prvním je asymetrický oligoartikulární typ (70 % případů) charakteristický postižením kloubů rukou a nohou a daktylitida s typickým obrazem „párkovitého prstu.“ Dalším je symetrická *polyarthritis* (u 15 % případů), která připomíná RA u žen, ale RF je negativní. Třetím typem je *Arthritis mutilans* (u 5 % případů), kdy se objevují rozsáhlé deformace prstů. Posledním typem je distální interfalangeální *arthritis* (u 5 % případů). Tímto typem bývají nejčastěji postiženi muži s těžkou psoriázou s HLA- B27. Všechny tyto typy se mohou vyskytovat na těle současně. U 85 % pacientů jsou také časté dystrofické změny na nehtech. Léčba PsA je možná antiflogistiky, fyzioterapicky, intraartikulárními injekcemi kortikosteroidů, fotochemoterapií, biologickými preparáty a blokátory TNF α [73].

7.3.2 Psoriasis unguium

Psoriáza nehtů postihuje častěji nehty na prstech rukou, než na nohou. Její nástup bývá až po výsevu kožních lézí, uvádí se průměrné zpoždění 9 let. Je charakterizována tvorbou „dolíčků“ způsobených povrchovou depresí v destičce nehtů, která indikuje abnormality v proximální matrici nehtů (viz obrázek níže). Může být zaměňována s onychomykózou [74].

7.3.3 Acrodermatitis (suppurativa) continua Hallopeau

Je formou pustulózní psoriázy, při které se objevuje postižení distálních falangů prstů na rukou a na nohou v kombinaci s lokalizovanou *Psoriasis vulgaris*. Právě spojení dvou různých forem onemocnění a komorbidit výrazně omezuje možnosti léčby [75].

7.3.4 Další onemocnění spojená s psoriázou

Rozvíjející se zájem o psoriázu ukázal další souvislosti mezi psoriázou a KVS onemocněními, gastrointestinálními onemocněními, onemocněními ledvin, malignitami, infekcemi a poruchami psychiky.

Je prokázáno, že psoriáza zvyšuje riziko KVS onemocnění, mrtvice a dalších příhod s rizikem úmrtí. Tato spojitost mezi psoriázou a zvýšeným rizikem KVS chorob je dána TH1 a TH17 zprostředkovaným zánětem, modulací monocytů a neutrofilů, zvýšeným oxidačním stresem, dysfunkcí endotelových buněk, zvýšenou kyselinou močovou a angiogenezí. Kromě toho, persistentní patofyziologické procesy řídící psoriázu (např. epidermální hyperproliferace, zánět a angiogeneze) mohou mít nežádoucí účinky na KVS systém, což přispívá k atherogenezi.

Nezávislým faktorem pro vznik psoriázy je obezita. Ve studiích zabývajících se incidencí psoriázy se ukázalo, že riziko vzniku psoriázy se zvyšuje s BMI. Je prokázáno, že u pacientů s psoriázou se objevuje závažnější hypertenze a špatně kontrolovatelný krevní tlak. Psoriáza je také spojena se zvýšeným rizikem vzniku *Diabetes mellitus*. Riziko diabetu, pravděpodobnost inzulinové rezistence a diabetické komplikace se zvyšují se závažností psoriázy. Podle konkrétní studie je odhadováno celosvětově dalších 125 650 nových diagnóz DM druhého typu ročně u pacientů s psoriázou ve srovnání s pacienty bez psoriázy. Dále je prokázán větší výskyt dyslipidémie a metabolického syndromu u psoriatiků [76, 77, 78].

Psoriáza (viz Obrázek 3) může být spojena se zvýšenou incidencí a prevalencí některých zánětlivých onemocnění, zvláště pak se střevním onemocněním nazývaném Crohnova choroba. Některé studie naznačují, že psoriáza je spojena se zvýšenou prevalencí jaterních chorob, zejména ztučněním jater z nealkoholické příčiny [79, 80].

Střední až těžká psoriáza může být nezávislým rizikovým faktorem pro vznik chronického ledvinového onemocnění. Výskyt chronické choroby ledvin se zvyšuje v závislosti na závažnosti psoriázy. Na základě případových zpráv o glomerulonefritidách u pacientů s psoriázou byl dokonce zaveden termín „psoriatická nefropatie“ [76, 81].

Psoriáza může být také spojena s vyšším rizikem vzniku rakoviny. Největší spojitost s tímto onemocněním se předpokládá u kožního T – buněčného lymfomu. Pacienti léčení s těžkou formou psoriázy mají o 41 % větší riziko úmrtí v důsledku nádorového onemocnění.

Lupénka je také spojena se zvýšeným rizikem depresí, úzkosti a sebevražedných myšlenek. Další komorbidity u psoriázy zahrnují chronickou obstrukční plicní nemoc, onemocnění peptického vředu, sexuální dysfunkce a obstrukční spánkovou poruchu [76, 82].



Obrázek 3: Psoriasis arthropathica a psoriasis unguium, převzato z: Zdroj obrázků [3]

8 LÉČEBNÉ PŘÍSTUPY

8.1 Klasické přístupy

Mnoho dermatologických ordinací k léčbě psoriázy využívá klasická ošetření, kterými jsou topické prostředky a fototerapie, systémová činidla zahrnující fotochemoterapii, perorální činidla a novější injektovatelné biologické látky, které způsobily revoluci v léčbě těžké psoriázy. Další inovativní léčba probíhá na specializovaných klinikách s cílem udržet bezpečnou a dlouhodobou kontrolu stavu [83].

8.1.1 Lokální léčba

Základem léčby u většiny pacientů s psoriázou zůstává lokální monoterapie. I když je efektivní pro jednotlivá ložiska, je časově náročná a její nedodržování je zásadním problémem. Je tedy důležité individualizovat a zjednodušit lokální terapii a pochopit použití různých základů: krémy, pleťové vody, pěny, spreje, masti a gely. Mezi užívaná keratolytika ke změkčení a odstranění šupin patří kyselina salicylová nebo urea [33, 83, 84].

Kortikosteroidy zůstávají nejrozšířenější předepisovanou léčbou psoriázy. Tyto látky mají schopnost indukovat vazokonstrikci. Jejich účinnost může být posílena chemickou modifikací (např. halogenace, methylace, a acetylace). Kortikosteroidní masti jsou často užívány na ložiska menšího rozsahu, vhodné při postižení skalpu. Mezi vedlejší účinky patří atrofie kůže, nahromadění rozšířených drobných krevních cév a systémové účinky, jako je iatrogenní Cushingův syndrom a suprese hypotalamo – hypofýzo- adrenální cesty [83].

Deriváty vitamínu D₃ nemají tak rychlý a silný nástup účinku jako kortikosteroidy, ale jejich dlouhodobé užívání je bezpečnější. Používají se tyto sloučeniny vitamínu D₃: kalcitriol (aktivní metabolit vitamínu D) a jeho syntetické analogy takalcitol a kalcipotriol. Analogy vitamínu D₃ jsou nepochybným přínosem v kombinované terapii, což umožňuje snížení dávky dalších antipsoriatických činidel (acitretin, cyklosporin, UVB, a fotochemoterapie – psoraleny a UVA).

Tazaroten je jediný lokální retinoid (vitamín A derivát) dostupný pro léčbu *Psoriasis plaque*. Dalšími lokálními terapeutiky jsou kalcineurin- inhibitory, uhelný dehet a dithranol [83, 71].

8.1.2 Fototerapie a fotochemoterapie

Fototerapie se většinou předepisuje při závažnějším postižení psoriázou. Používají se dva typy fototerapie- ozařování ultrafialovým zářením typu B (UVB) a psoralen plus ozařování

ultrafialovým zářením (PUVA). Oba typy mají imunopresivní vliv. Při fototerapii se postupně zvyšují jednotlivé dávky pomocí zvýšení intenzity nebo času expozice, z důvodu postupného narůstání ochrany kůže (ztlušťuje se *epidermis*) a zvýšení pigmentace. Měrná jednotka expozice je J/cm^2 , která vyjadřuje jak velikost jednotlivé dávky při aplikaci, tak v součtu jednotlivých dávek, tzv. dávky kumulativní [32, 85, 86].

UVB záření využívá světlo s vlnovou délkou 290 – 320 nm (ve srovnání s rozsahem viditelného světla 400 – 700 nm). Úzkopásmová UVB fototerapie využívá fluorescenční zářivku s úzkým emisním spektrem, které dosahuje vrcholu při 311 nm. Tato selektivní a relativně delší vlnová délka je účinnější pro léčbu psoriázy než širokopásmová UVB a představuje také menší rizika popálení. Laserová léčba UVB poskytuje vysoké dávky světla na omezená ložiska. Léčba UVB se obvykle kombinuje s jednou nebo více lokálními léčbami. Režim Goeckerman používá uhelný dehet následovaný expozicí UVB a bylo prokázáno, že indukuje remisi onemocnění u více než 80 % pacientů. V současné době je UVB běžně kombinována s lokálními kortikosteroidy, kalcipotriem, tazarotemem nebo jednoduchými změkčovadly. Hlavní nevýhodou této terapie je časová náročnost a přístupnost speciálního zařízení UVB. Navíc při užívání dehtu se vyskytuje typický nepříjemný zápach.

PUVA léčba používá fotosenzitizující 8-methoxypsoralen v kombinaci s ozářením UVA k léčbě pacientů s rozsáhlejším onemocněním. Mezi vedlejší účinky patří nevolnost a bolest hlavy z požití psoralenu, pálení kůže, předčasné stárnutí kůže a zvýšené riziko melanomu. UVA záření používá světlo s vlnovou délkou 320 – 400 nm. PUVA narušuje syntézu DNA, snižuje buněčnou proliferaci a indukuje apoptózu kožních lymfocytů, což vede k lokální imunopresi. PUVA může být kombinována s perorálními retinoidními deriváty ke snížení kumulativní dávky UVA záření na kůži (REPUVA) [32, 83].

8.1.3 Systémová léčba tradiční

Methotrexát, jako antagonist kyseliny listové, zasahuje do purinové syntézy a tím inhibuje syntézu DNA a replikaci buněk, má také specifickou aktivitu potlačující T – buňky. Methotrexát může být také použit jako kombinační terapie s cyklosporinem, zejména u PsA.

Retinoidy (deriváty vitamínu A) jsou syntetické hormony, které se vážou na jaderné retinoidní receptory, čímž se změní transkripce genu a vrátí se proliferace keratinocytů a diferenciaci k normálu.

Cyklosporin je makrocyclický imunosupresant, který váže imunofilin a inhibuje kalcineurinovou fosfatázou řízenou aktivaci T – buněk, může mít také přímý efekt na epidermální keratinocyty.

Fumaráty jsou přirozeně se vyskytující molekuly, které spojují cykly močoviny a kyseliny citronové. Jejich přínos pro psoriázu je zejména inhibice NFκB a apoptóza T – buněk [83].

8.1.4 Systémová léčba biologická

Biologická léčba představuje selektivní, systémovou, imunologicky zaměřenou intervenci. Využívají se rekombinantní molekuly navržené na základě genetických sekvencí z různých organismů, které jsou téměř identické s proteiny produkovanými lidským organismem. Patří mezi ně fúzní proteiny, rekombinantní proteiny (cytokiny, selektivní receptory), monoklonální Ab a známé léky na autoimunitní onemocnění, jako například na RA a Crohnovu chorobu.

Mezi základní principy biologické léčby patří inhibice počátečního uvolňování cytokinů a migrace Langerhansových buněk, eliminace patologických T – lymfocytů, blokování interakcí vedoucích k aktivaci nebo migraci T – buněk do tkáně a prevence jejich další aktivace, změna rovnováhy typů T – buněk a inhibice prozánětlivých cytokinů, jako je TNF, IL- 12, IL- 17 a IL- 23.

Mezi využívaná léčiva patří například Afacept (fúzní protein), Efalizumab (humanizovaná monoklonální Ab) a další možností jsou TNF α inhibitory (například Etanercept nebo Infliximab). Právě ve výzkumu účinků biologické léčby na zánětlivá imunitou řízená onemocnění zahrnující i psoriázu je budoucnost možného vyléčení pacientů s touto chorobou [32, 83].

Aktuálně uvádím jeden příklad léku, který má velký potenciál v léčbě psoriázy. Sitagliptin je inhibitor dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4), který již má povolení k uvedení na trh. Dvě případové studie ukázaly, že sitagliptin zmírňuje závažnost psoriázy. DPP-4 je exprimována na keratinocytech a její aktivita je hyperregulována u psoriázy. Hlavní místo aktivity DPP-4 je CD26. CD26 je marker T – buněčné aktivace a je klíčovou molekulou v patogenezi autoimunitních onemocnění. U lidí s léčbou inhibitory DPP-4 se snižuje koncentrace CRP (marker zánětu). Sérové koncentrace CRP korelují se závažností psoriázy a intervence, které snižují koncentrace CRP, mohou také snížit závažnost psoriázy. Vysoká

koncentrace DPP-4 se také projevuje na keratinocytech a skutečnost, že inhibice DPP-4 potlačuje proliferaci keratinocytů *in vitro* a částečně obnovuje diferenciaci keratinocytů *in vivo*, podporuje potenciální roli inhibice DPP-4 při léčbě psoriázy. V konkrétní studii po 8 týdnech perorální léčby Sitagliptinem (100 mg jednou denně) BSA poklesl na méně než 1 % [87].

8.2 Alternativní přístupy

V současnosti se pozornost výzkumů ohledně léčby psoriázy zaměřila na změnu životního stylu, která může potlačit fyzické projevy psoriázy. Například kouření podněcuje vznik psoriázy a v průběhu onemocnění zhoršuje její kožní projevy a v neposlední řadě také zvyšuje riziko výskytu komorbidit, jako například KVS chorob, hypertenze a dalších. Podobný účinek jako kouření má také obezita a užívání alkoholu. Alternativní terapie zahrnují dietu, bylinky a doplňky stravy, terapie mysli/ těla, jako je aromaterapie, jóga a meditace, cvičení, akupunktura a Tai chi. Potraviny, kterým by se měl psoriatik vyhýbat, protože podněcují zánět, jsou například tučné červené maso, mléčné výrobky, jednoduché cukry a lilková zelenina (brambory, rajčata, papriky). Naopak potraviny tišící zánět jsou například ryby, lněné semínko, olivový olej, dýňová semínka, vlašské ořechy a čerstvé ovoce a zelenina. Některé studie také odhalily, že až 25 % psoriatiků je citlivých na lepek. Mezi alternativní lokální léčiva patří například aloe vera nebo kapsaicin [88, 89, 90, 91].

Přínosné se zdají být i pobyty u moře a vnitrozemská balneoterapie, která zahrnuje koupele (solné, dehtové, sírné a další) a lázeňskou péči. Tato léčba má příznivý vliv na psychiku, napomáhá deskvamaci ložisek, potencuje účinky fototerapie a zevní léčby [84, 92].

Vedle hlavních růstových faktorů a cytokinů hrají důležitou roli v angiogenezi i zánětu u psoriázy také buněčná adhezivní molekula 1 (ICAM-1) a vaskulární buněčná adhezivní molekula-1 (VCAM-1). Kanabinoidy jsou aktivní sloučeniny *Cannabis sativa*, které indukují jejich účinky prostřednictvím kanabinoidních receptorů. JWH-133 je syntetický kanabinoid se silnými antiangiogenními a protizánětlivými účinky. Toto činidlo je schopno inhibovat některé zmíněné cytokiny a adhezivní molekuly *in vivo* i *in vitro*. Vědci navrhli použití tohoto kanabinoidu pro léčbu psoriázy kvůli jeho potenciálu při potlačení obou hlavních příčin patogeneze psoriázy. Samozřejmě budou nutné dodatečné studie a testy [93].

9 STATISTICKÉ HLEDISKO, DEMOGRAFIE, FINANČNÍ HLEDISKO

Psoriáza představuje významné celosvětové onemocnění, které ovlivňuje přibližně 125 milionů lidí po celém světě, přesněji potom 2 až 4 % populace v západních zemích (údaje z roku 2000). Důležitými faktory v rozdílu výskytu psoriázy je věk, pohlaví, zeměpisná poloha a etnika, pravděpodobně kvůli genetickým a environmentálním faktorům. Ke konci roku 2016 kvůli lupénce v České republice dokonce zhruba 2,5 tisíce lidí pobíralo invalidní důchod. Většina údajů získaných o prevalenci a incidenci psoriázy pochází z evropských zemí, Velké Británie a USA, stále však chybí ucelený celosvětový přehled statistických údajů o psoriáze, a to i proto, že registrace případů psoriázy není povinná. V roce 2016 byl v Rakousku založen projekt Global Psoriasis Atlas (GPA) s cílem monitorování případů psoriázy, který však k březnu 2018 stále nebyl dokončen [94, 95, 96].

9.1 Prevalence, incidence a zátěž psoriázou

Uváděná prevalence psoriázy v jednotlivých zemích se pohybuje mezi 0,09 % a 11,43 %, ve většině rozvinutých zemí dosahuje 1,5 až 5 %. Nižší míra prevalence se objevuje v afrických a asijských zemích, které se blíží rovníku. Tzv. *the „equator effect“* byl zjištěn také u dalších autoimunitních poruch a stále není dobře pochopen. Existují také etnické rozdíly v prevalenci psoriázy. Podle studie z USA z let 2009 – 2010 byla prevalence vyšší u bělochů než u černochoů 3,6 % a 1,9 %.

Míra incidence psoriázy se stále zvyšuje, například v Itálii byla mezi lety 2001 a 2005 od 2,30 do 3,21 na 1000 osob. Při studii v Alžírsku, Tunisku a Maroku v roce 2012 byl výskyt psoriázy odhadován na 10,36; 13,26 a 15,04 na 1000 osob [38, 94, 95].

Studie globálního zatížení nemocí v roce 2010 měřila rozsah postižení nebo ztráty zdraví v důsledku různých onemocnění. Celosvětový průměr DALY (1 DALY se rovná jednomu ztracenému roku zdravého života) pro psoriázu byl odhadován na 1 050 660, což je dvakrát více než pro akutní hepatitidu C, zátěž tímto onemocněním je velmi vysoká.

Nejrozšířenější výskyt lupénky je ve věkové skupině 50 – 69 let. U 1,3 % až 34,7 % jedinců se psoriázou se vyvinula PsA, u 4,2 % až 69 % všech pacientů trpících psoriázou se vyvíjí změny na nehtech. Nejčastěji hlášené symptomy spojené s psoriázou jsou šupění pokožky (v 92 % případů), svědění (72 %), erytém (69 %), únava (27 %) a dále, záněty a krvácení [38].

9.2 Genderové a věkové rozdíly

Lupénka je považována za stejně rozšířenou u obou pohlaví. Některé provedené studie ale ukázaly, že je častější u mužů. Psoriáza se může objevit v každém věku. Podle některých studií je průměrný věk první diagnózy ve 33 letech, přičemž v 75 % případů dojde k výskytu lupénky před 46. rokem života. Psoriáza se vyskytuje také u dětí, postihuje 0,5 % až 2 % dětí a adolescentů. Největší studie o prevalenci tohoto onemocnění u dětí byla provedena v Německu v roce 2007 a ukázala, že prevalence psoriázy u dětí byla 0,40 % [38, 95, 97].

9.3 Situace v České republice

V ČR se odhaduje počet psoriaticků na 250 000. BIOREP je český registr psoriatických pacientů docházející na biologické ošetření v prostředí klinik. Získané údaje o pacientech jsou porovnány s údaji z jiných registrů – DERMBIO (dánský), BIOBADADERM (španělský), BADBIR (britský) a PSOBEST (německý) [84, 98, 99, 100, 101, 102].

9.4 Finanční hledisko

Finanční náklady na psoriázu zahrnují náklady přímé (na léky, ošetření) a náklady nepřímé (ztracený pracovní čas, snížená produktivita a snížená kvalita života). Studie v ČR, na které se podílelo celkem 256 pacientů s výskytem PsA 34,4 %, ukázala, že hlavním přímým nákladem byla fototerapie (47 % přímých nákladů), dále systematické ošetření (17 %) a ústavní péče (15 %). Průměrné nepřímé náklady související se ztrátou produktivity činily za rok 34 011,48 Kč na zaměstnance pracujícího s PsA. Průměrné roční náklady na pacienta se středně těžkou až těžkou psoriázou (PsA) byly vypočítány na 94 626,86 Kč (přímé náklady – 77 %). V této studii nebyla započtena možnost biologické léčby, která je ještě mnohem nákladnější. Například VZP hradí péči cca 50 tisícům psoriatickům, která jí stála v roce 2016 více než 464 milionů Kč. Přes polovinu z této částky stála pouze biologická léčba 1000 nejtěžších případů [96, 103, 104].

V ČR jsou náklady spojené s lokální léčbou a fototerapií hrazeny zdravotní pojišťovnou. Alternativní způsoby léčby jsou již pro pacienta mnohem nákladnější. Například u solné jeskyně je doporučováno 10 procedur v krátkém časovém období. K udržení dobrého efektu je vhodné proceduru absolvovat alespoň 1 x za 14 dní. Cena 45 minutové procedury pro dospělého je 120 Kč za jednorázový vstup. Cena permanentky na 10 vstupů je 1000 Kč (zvýhodněná cena 1 procedury je 100 Kč). Za měsíc by tedy při nejvýhodnější ceně pacient zaplatil 1100 Kč, což je za rok 13 200 Kč [105].

10 KAZUISTIKA VYBRANÉHO PŘÍPADU

Muž ve věku 30 let, diagnóza *psoriasis vulgaris*. Psoriatická ložiska po celém těle, nejhůře postižená místa jsou na předloktí, oblasti boků, dolní oblasti zad, hýždě a oblasti stehen. Psoriáza se poprvé objevila v 15 letech. Největší rozvoj onemocnění je v průběhu roku opakovaně vždy na podzim a v zimě.

10.1 Osobní a pracovní anamnéza, životní styl

Mimo psoriázy trpí pacient častými záchvaty kašle (zejména po prodělání nachlazení), má lékařsky diagnostikovaný sklon k astmatu. Současně s lupénkou je patrné postižení nehtů a nehtových lůžek. Muž pracuje cca 7 let v zemědělství, je u něj tedy častý výskyt drobných poranění, která zhoršují stav povrchu ložisek a způsobují v některých případech zanícení kůže, které se špatně hojí. Kvůli akutnímu výskytu psoriázy dosud nikdy nebyl v pracovní neschopnosti. Muž je nekuřák, alkohol užívá pouze příležitostně. Životní styl vyšetřovaného zahrnuje dostatek pohybových aktivit. Věnuje se aktivně hudbě a dalším zálibám. Váží cca 80 kg a měří 174 cm, obezitou tedy netrpí. Často má nedostatek spánku, občas spánkové obtíže. Vyšetřovaný konzumuje nedostatek zeleniny a ovoce, preferuje bílé pečivo, často jídelníček doplňuje brambůrkami, sladkostmi a pokrmy hodně solí. Když je ve stresu, nebo v zakouřeném prostředí, psoriatická ložiska se prokazatelně zhoršují, jsou více zarudlá a pokožka se více šupí.

V osobním životě žije v partnerském vztahu, s navazováním kontaktů nemá problém. Dopad na psychiku lupénka do určité míry má, ale není známo žádné diagnostikované psychologické onemocnění.

10.2 Rodinná anamnéza

Příčina je dědičná, u matky se objevuje sklon k šupění pokožky zejména v oblasti vlasů, ruky a na bříškách prstů ruky. Projevy nemoci vyvolány psychickým podnětem, úmrtím v rodině v kritickém věku dospívání spojené s psychickou zátěží z ukončování studia. Nemocný je léčen v dermatologické ordinaci EUC Kliniky Přelouč od doby prvních příznaků onemocnění. S pacientem jsem prováděla rozhovor o projevech a přidružených negativních jevech lupénky, o jejích dopadech na běžný život a o příčinách jejího vzniku. U pacienta jsem také vedla dokumentaci o průběhu léčby a dokumentaci úspěšnosti léčby a provedla její srovnání v případě různých druhů léčby. Muž podstoupil tyto druhy léčby.

10.3 Alternativní léčba

V posledních letech muž vyzkoušel léčbu v solné jeskyni, cca 15 návštěv v doporučeném rozmezí. Nemocný v průběhu návštěvy cítil pálení pokožky, viditelné zevní projevy však zůstaly nezměněny.

Většina alternativních léčebných postupů byla kombinována s užíváním mastných produktů přírodního původu (produkty obsahující aloe vera působily nejlépe), avšak masti měly pouze zklidňující efekt zejména v chladnějším prostředí, kdy pokožka více svědí a pálí, ale nepotlačovaly viditelné zevní projevy onemocnění.

10.4 Fyzikální terapie

Nejúspěšnější byla léčba UVB. Tuto léčbu nemocný již jednou absolvoval před 11 lety, avšak bez úspěchu. Po této zkušenosti již léčbu pacient nepodstupoval, zkoušel léčbu kortikosteroidy a jiné velice náročné léčebné postupy, které měly negativní vliv na celý organismus (únavy, zhoršení stavu psoriatických ložisek, atd.). V době mé dokumentace nemocný absolvoval celkem dvě léčby fototerapií UVB během dvou let. Obě fototerapie byly prováděny tedy UVB zářením o vlnové délce 311 nm. Přístrojové vybavení bylo následující: přístroj SUNBED OF WALDMANN UVB TL01 311NM PSORIASIS, VITILIG „Waldmann UV 100 L“ (viz Obrázek 4) zahrnující moderní lampy pro fototerapii UVB paprsky, konkrétní verze se dvěma bočními křídly, celkem 8 x 100W lamp. Během vystavení pokožky UVB paprskům je nutné používat speciální ochranné brýle a také je nutné si ponechávat spodní prádlo kvůli ochraně vnějších pohlavních orgánů. Obě léčby jsou fotograficky zdokumentovány v příloze (viz Příloha 1 – 15) [106, 107].



Obrázek 4: Waldman UV 100 L, převzato z: Zdroj obrázků [4]

Druhá fototerapeutická léčba začínala 1. 3. 2018. Ozáření UVB paprsky bylo opakováno cca 3 – 5 krát týdně, celkem proběhlo 20 procedur, po prvních 5 exponováních proběhla kontrola léčby ošetřujícím lékařem, která se zopakovala ještě po dalších 5 ozářeních a následně po posledních 10 ozářeních. Při první návštěvě byl pacient exponován dávkou záření $0,2 \text{ J/cm}^2$, následující dávky byly postupně zvyšovány s respektováním reakce kůže na každou dávku (záznam jednotlivých dávek viz Tabulka 1). Zvýšení doby exponování bylo cca 10 s. Postupné zvyšování musí být z důvodu možného popálení pokožky (zejména na ramenou, pod kolena a v loketní jamce). Po 20 procedurách proběhlo zhodnocení úspěšnosti léčby. Některá ložiska, zejména v oblasti stehů stále byla viditelná, byly tedy aplikovány ještě 2 dávky týdně po dobu 3 týdnů. Také bylo omezeno užívání noční dehtové masti, zejména proto, aby se již dále nezvyšovala fotosenzitivita kůže. Po intenzivní terapii byly aplikovány již jen náhodné dávky pro udržení výsledku. V případě první léčby (od 6. 3. 2017) byl používán i UVB hřeben na ložiska ve vlasovém porostu. To nebylo v rámci druhé léčby již potřeba.

Tabulka 1: Přehled jednotlivých dávek UVB záření při fototerapeutické léčbě pacienta. Vytvořeno dle experimentální části.

Datum ozáření	Exponovaná dávka (J/cm ²)	Datum ozáření	Exponovaná dávka (J/cm ²)
6. 3. 2017	0,1	1. 3. 2018	0,1
7. 3. 2017	0,2	2. 3. 2018	0,2
8. 3. 2017	0,2	6. 3. 2018	0,2
9. 3. 2017	0,3	7. 3. 2018	0,3
10. 3. 2017	0,3	8. 3. 2018	0,3
13. 3. 2017	0,3	9. 3. 2018	0,4
14. 3. 2017	0,4	12. 3. 2018	0,4
15. 3. 2017	0,4	13. 3. 2018	0,4
16. 3. 2017	0,4	14. 3. 2018	0,5
17. 3. 2017	0,5	15. 3. 2018	0,5
20. 3. 2017	0,5	19. 3. 2018	0,5
22. 3. 2017	0,5	21. 3. 2018	0,5
23. 3. 2017	0,6	23. 3. 2018	0,6
24. 3. 2017	0,6	26. 3. 2018	0,6
27. 3. 2017	0,6	27. 3. 2018	0,6
28. 3. 2017	0,7	28. 3. 2018	0,7
29. 3. 2017	0,7	29. 3. 2018	0,7
30. 3. 2017	0,7	3. 4. 2018	0,7
31. 3. 2017	0,8	4. 4. 2018	0,8
3. 4. 2017	0,8	5. 4. 2018	0,8
5. 4. 2017	0,8	9. 4. 2018	0,8
7. 4. 2017	0,8	12. 4. 2018	0,8
10. 4. 2017	0,8	17. 4. 2018	0,8
13. 4. 2017	0,8	20. 4. 2018	0,8
18. 4. 2017	0,8	23. 4. 2018	0,8

Léčba UVB byla kombinována s užíváním předepsaných mastí, ranní (aplikovaná jedenkrát denně ráno), noční (aplikovaná jedenkrát denně večer) a další, užívaná kdykoliv během dne, zejména však po fototerapii, a působící proti vysoušení pokožky a s ním spojeným svěděním. Tato mast také způsobuje odstranění šupin z pokožky. Masti měly následující složení (viz Tabulka 2):

Tabulka 2: Složení lokálních léčiv užívaných při fototerapii. Vytvořeno dle experimentální části.

Ranní mast	Po fototerapii	Noční mast
Dexamethasoni 0,05	Ambidermani 500,0	Dexamethasoni 0,05
Lenientis 500,0		Tinc. Carbon det. 25,0
		Ambidermani ad 500,0

Dexamethason je glukokortikoid určený pro léčbu zánětlivých a alergických kožních onemocnění. Ambidermani je bílý suchý (hydrofilní) indiferentní denní krém, kde téměř 75 % je hydrofáze, olejovou část tvoří parafiny. Složení je následující: *Paraffinum liquidum*, *Paraffinum solidum*, *Alcohol stearilicus*, *Propylenglyolum*, *Slovasol 2430*, *Carbomera*, *Trolaminum*, *Methylparabenum*, *Propylparabenum*, *Aqua purificata*). Lenientis je mastný (hydrofobní) změkčující krém, který působí chladivě. Používá se ke zvláčnění a promaštění kůže. Složení je následující: *Cetylis palmitas*, *Helianthi ol.raff.*, *Ricini ol.virgin.*, *Natrii tetraboras decahydr.*, *Cera alba*, *Geranii etheroleum*, *Aqua purif.* Tinc. Carbon det., neboli tinktura z kamenouhelného dehtu, je hnědožlutá mast, charakteristického zápachu. Kamenouhelný dehet je komplexní směs převážně polycyklických aromatických uhlovodíků a dalších látek. Pro fototerapii má účinek fotosenzitivní. Zde si však pacient musí dát pozor na zvýšené opálení až spálení exponované kůže i na přímém slunci [108, 109, 110, 111, 112, 113].

První fototerapeutická léčba byla velice úspěšná, zevní projevy nemoci téměř vymizely (kromě ložiska nad oblastí hýždí, kde bylo po dobu aplikace UVB spodní prádlo) a s nimi i omezující projevy nemoci jako již zmiňované pálení, svědění a šupění pokožky. K udržení výsledků fototerapie přispělo letní slunečné počasí, které potlačilo zevní projevy až do prosince 2017. Během zimního období se projevy opět začaly zhoršovat, nastoupilo zašupění ložisek, která se postupně zvětšovala. Nemocný v době mezi fototerapiemi úplně vynechal udržovací dávky UVB, pouze příležitostně aplikoval mast na bázi Ambidermani

pro zmírnění pálení pokožky. Vzhledem ke zhoršujícím se projevům nastoupil 1. 3. 2018 opětovnou léčbu UVB. Během této léčby bylo značné zlepšení znát již po cca 5 ozářeních, kdy nejdříve vymizely viditelné šupiny na pokožce. Po 10 ozářeních byla stále viditelná ložiska zejména na bocích a v oblasti stehen. Tato začala mizet během posledních 10 exponování a po 20 ozářeních již zbyl jen ojedinělý výsev v oblasti stehen a ještě v menší míře v oblasti paží. Celkové zlepšení projevů psoriázy bylo rychleji viditelné při první fototerapii v roce 2017 než při druhé fototerapii, kdy ještě po 20 ozářeních některá ložiska zůstala viditelná. Po druhé léčbě již pacient bude pravidelně docházet na udržovací dávky na doporučení lékaře a nadále bude užívat ranní mast a během dne mast Ambidermani, od čehož si slibuje dlouhodobé udržení výsledků fototerapie. Pro udržení výsledků bych také doporučovala zlepšení životosprávy.

Fototerapii UVB shledávám časově náročnou, kdy si pacient musel na dojíždění na ozáření vyhradit čas téměř každé ráno před nástupem do práce a aplikovat masti každé ráno, večer a po fototerapii. Další nevýhodou je zanechávání mastných skvrn od mastí na oblečení a zápach dehtové masti. Nad těmito nevýhodami ovšem převažují pozitivní výsledky léčby, kdy po 20 exponováních doplněných užíváním mastí vymizí nejen zašupění ložisek, ale i ložiska sama. Zmizí také projevy svědění a suchost pokožky, což výrazně zlepšuje život pacientů s lupénkou a podpoří jejich psychický stav a navazování sociálních kontaktů. Pacient byl po absolvování ve značně lepším psychickém rozpoložení než před začátkem léčby. Co se týče vedlejších účinků, mohu po subjektivním pozorování pokožky uvést pouze mírné zarudnutí kůže vlivem popálení pokožky, které ale po pár dnech rychle vymizelo.

11 ZÁVĚR

Psoriáza je chronické, bolestivé, deformující a oslabující onemocnění, pro které dosud neexistuje lék, který by psoriázu úplně vyléčil. Onemocnění nemá jednotný typický klinický obraz. Tímto onemocněním trpí 2 – 4 % populace, v menší míře se vyskytuje v zemích blíže rovníku a u černochoů, častěji potom u mužů. Prvním, kdo psoriázu popsal, byl lékař Galenos. Typickým projevem jsou ploché červené papuly s olupující se šupinou. Existují 4 základní formy psoriázy. Kromě projevů na kůži, nehtech a na kloubech jsou pacienti vystaveni vyššímu riziku vzniku kardiovaskulárních chorob a jiných komorbidit.

Základní příčina vzniku psoriázy je zakotvena v naší genetické výbavě, konkrétně nejčastěji na chromosomu 6p21 (konkrétní lokus PSORS1). V rámci PSORS1 je primární alelou spojenou s psoriázou HLA- Cw6. Určitou roli hrají také mutace. Významnou genetickou zátěž dokládá i fakt, že pokud je postižen jeden z rodičů, mají děti 20% pravděpodobnost vzniku psoriázy, pokud jsou postiženi oba rodiče, tato šance se zvyšuje na 65 %. Mezi typické znaky psoriázy patří zánětlivé změny na cévách, infiltráty z aktivovaných T – lymfocytů a výrazná hyperproliferaace keratinocytů. V rámci laboratorního nálezu jsou zvýšené některé typické metabolity, jako například celkový cholesterol, triacylglyceroly, LDL, metabolity kyseliny arachidonové a další. K léčbě se v současné době stále nejvíce využívá lokálních přípravků, jakými jsou kortikosteroidy nebo keratolytika, dále fototerapie UVB, UVA nebo PUVA a klasické systémové léčby v těch těžších případech (zahrnuje methotrexát, cyklosporin a jiné). Velký rozvoj zaznamenává biologická léčba, například Alefaceptem, nebo léčba alternativní spočívající především v úpravě životního stylu.

Psoriáza představuje velké fyzické, emocionální a sociální zatížení. Ovšem není to psoriáza, která způsobuje vyloučení ze společnosti, je to reakce společnosti na ni. Přístup lidí k psoriáze by se měl změnit. Po celém světě se uskutečňuje spousta kampaní proti zažitým dogmatům o psoriáze. Příkladem byla třeba kampaň „*Focus on me, not my skin*“ provedená v roce 2012 organizací Croatian Psoriasis Association, nebo kampaň „*Swim for psoriasis*“ uskutečněná pod organizací European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) v roce 2014 v Bruselu. Celková informovanost lidí o psoriáze se v posledních letech zlepšila, což mimo jiné dokazuje i vytvoření světového dne lupénky, který připadá na 29. října.

SEZNAM ZDROJŮ

- [1] Velký lékařský slovník. *Lekarske.slovniky.cz* [online]. Praha: Maxdorf, s.r.o., c1998-2018 [cit. 2018-06-15]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/>.
- [2] SEIDEN, Ellen. The History of Psoriasis: From Egyptian mummies to cutting-edge research, we take a look at the disease through the ages. *National Psoriasis Foundation* [online]. USA: National Psoriasis Foundation, 1996-2018 [cit. 2018-03-28]. Dostupné z: <https://www.psoriasis.org/advance/history-psoriasis>.
- [3] GRZYBOWSKI, Andrzej a Lawrence PARISH. Robert Willan: Pioneer in morphology. *Clinics in Dermatology* [online]. 2011, **29**, 125–129 [cit. 2018-03-28]. ISSN 0738-081X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X10001574>.
- [4] PARISH, Lawrence. How did dermatology develop in the United States? *Clinics in dermatology* [online]. 2011, **29**(3), 340–342 [cit. 2018-03-28]. ISSN 0738-081X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X1000266X>.
- [5] JV PAI-DHUNGAT. Ferdinand Von Hebra - Founder of Classical Dermatology. *Journal of the association of physicians of india*. 2014, (62), 80-81.
- [6] SAUDER, Daniel a Maxwell SAUDER. Molecular mechanisms in psoriasis: historical perspective and current pathogenesis. *Expert Review of Dermatology*, [online]. 2013, **8**(1), 1-3 [cit. 2018-03-28]. ISSN 1746-9880. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/edm.12.77>.
- [7] ZIMOVÁ, Jana, Pavel BRYCHTA a Jan STANĚK. *Aplikovaná anatomie kůže. Estetická plastická chirurgie a korektivní dermatologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2014, s. 15-18. ISBN 978-80-247-0795-2.
- [8] MCGRATH, J., R. RADY, F. POPE, T. BURNS a BREATHNACH. *Rook's Textbook of Dermatology*. Chapter 3: Anatomy and Organization of Human Skin. [online]. Seventh edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2004, 3.1- 3.15 [cit. 2018-04-17]. ISBN 9780470750520.
- [9] GAWKRODGER, David a Michael ARDERN-JONES. *Dermatology: an illustrated colour text*. Basic principles. [online]. Sixth edition. New York: Churchill Livingstone/Elsevier, 2017, s. 2- 26 [cit. 2018-04-17]. ISBN 9780702068485.
- [10] ŠTORK, Jiří. *Dermatovenerologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2008. ISBN 978-80-246-1360-4.
- [11] BOULAIS N. L. The Epidermis: a Sensory Tissue. *European Journal of Dermatology*. 2008, **18**(2), 119-127.
- [12] PICARDO M, OTTAVIANI. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol*. 2009, **1**(2), 68-71.

- [13] GRIM Miloš a Rastislav DRUGA. *Základy anatomie: 4b - Periferní nervový systém, smyslové orgány a kůže. 2.*, přeprac. vyd. Praha: Galén, 2014, s. 420-421. ISBN 978-80-7492-156-8.
- [14] GRIM Miloš a Rastislav DRUGA. *Základy anatomie: 4b - Periferní nervový systém, smyslové orgány a kůže. 2.*, přeprac. vyd. Praha: Galén, 2014, s. 418. ISBN 978-80-7492-156-8.
- [15] PROKSCH E. J. The Skin: an Indispensable Barrier. *Experimental Dermatology*. 2008, **17**(12), 1063-1072.
- [16] MCLAFFERTY E. et al. The integumentary system: anatomy, physiology and function of skin. *Nursing standard*. 2010, **27**(3), 35-42.
- [17] BUENO, Valquiria, And OSVALDO a Augusto SANT 'ANNA. 2.2 -*Immunology of the skin* [online]. 2014, 52-60 [cit. 2018-04-23]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/258730506_22_-IMMUNOLOGY_OF_THE_SKIN.
- [18] KABASHIMA, Kenji. *Immunology of the Skin: Basic and Clinical Sciences in Skin Immune Responses* [online]. Ilustrované vydání. Japan: Springer, 2016 [cit. 2018-04-23]. ISBN 4431558551. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=qPC9CwAAQBAJ&dq=immunology+of+skin&hl=cs&source=gbs_navlinks_s.
- [19] HIJNEN, DirkJan, Edward F. KNOL, Yoony Y. GENT, Barbara GIOVANNONE, Scott J.P. BEIJN, Thomas S. KUPPER, Carla A.F.M. BRUIJNZEEL-KOOMEN a Rachael A. CLARK. CD8 T Cells in the Lesional Skin of Atopic Dermatitis and Psoriasis Patients Are an Important Source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2013, **133**(4), 973-979 [cit. 2018-05-13]. ISSN 0022202X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15361911>.
- [20] O'SHEA, John J., Massimo GADINA a Richard M. SIEGEL. 9 - Cytokines and Cytokine Receptors. *Clinical Immunology* [online]. Fifth Edition. London: Elsevier, 2018, 127-155.e1 [cit. 2018-05-18]. ISBN 9780702068966.
- [21] BONIFATI, Claudio a Franco AMEGLIO. Cytokines in psoriasis. *International Journal of Dermatology* [online]. 1999, **38**(4), 241-251 [cit. 2018-05-18]. ISSN 0011-9059. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-4362.1999.00622.x>.
- [22] MASHAGHI, Alireza et al. Neuropeptide substance P and the immune response. *Cellular and Molecular Life Sciences* [online]. 2016, **73**(22), 4249-4264 [cit. 2018-05-18]. ISSN 1420-682X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-016-2293-z>.

- [23] CURTIS- PRIOR, Peter. *The Eicosanoids*. Chichester, England: John Wiley & Sons, 2004, 56,137. ISBN 9780470020616.
- [24] RICH, Robert, Thomas FLEISHER, William SHEARER, Harry SCHROEDER JR., Anthony FREW a Cornelia WEYAND. *Clinical Immunology E-Book: Principles and Practice*. Principles of Immune Response. [online]. 5rd ed. Elsevier Health Sciences, 2018, s. 3-207 [cit. 2018-04-18]. ISBN 0702070394.
- [25] PASPARAKIS, Manolis, Ingo HAASE a Frank O. NESTLE. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nature Reviews Immunology* [online]. 2014, 14, 289-301 [cit. 2018-05-15]. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nri3646>.
- [26] PALELLA, Frank J. et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* [online]. 1998, 338, 853-860 [cit. 2018-05-15]. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199803263381301>.
- [27] WU, Haijing et al. Epigenetics as biomarkers in autoimmune diseases. *Clinical Immunology* [online]. 2018 [cit. 2018-05-15]. ISSN 15216616. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661618301189>.
- [28] HOLGATE, Stephen T, Martin K. CHURCH, David H. BROIDE a Fernando D MARTINEZ. *Allergy*. Introduction to mechanisms of allergic disease. [online]. 4th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012, s. 2 [cit. 2018-05-15]. ISBN 9780702050411.
- [29] RUDIHOFF, Donald. Differential diagnosis of round or discoid lesions. *Clinics in Dermatology* [online]. 2011, 29(5), 489-497 [cit. 2018-05-15]. ISSN 0738-081X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X10001689>.
- [30] ZBRÁNKOVÁ, Barbora. *Standardy a mapy péče na kožním oddělení*. Zlín, 2009, 89 s. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta humanitních studií, Ústav ošetrovatelství. Vedoucí práce, Monika Dlesková. Dostupné také z: <http://hdl.handle.net/10563/10567>.
- [31] GRIFFITHS, Christopher E. M. a Jonathan N. W. N. BARKER. Psoriasis 1: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* [online]. Manchester, London, 2007, 370, 263-271 [cit. 2018-05-12].
- [32] HARVEY, Lui. Plaque Psoriasis. *Medscape* [online]. WebMD LLC., c1994-2018 [cit. 2018-05-10]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/1108072-overview>.
- [33] SEMRÁDOVÁ, Věra. *Doporučené postupy pro praktické lékaře: Psoriáza*. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, 2001. Reg. č. a/004/028.
- [34] VLAŠÍN, Zdeněk a Hana JEDLIČKOVÁ. *Praktická dermatologie v obrazech a schématech*. Vyd. 1. Brno: Vladerma, 2001, s. 141. ISBN 80-238-6966-3.

- [35] RAYCHAUDHURI, Smriti K., Emanuel MAVERAKIS a Siba P. RAYCHAUDHURI. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity Reviews* [online]. 2014, **13**(4-5), 490-495 [cit. 2018-05-08]. ISSN 15689972. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997214000202>.
- [36] NICKOLOFF, Bj et al. Lessons learned from psoriatic plaques concerning mechanisms of tissue repair, remodeling, and inflammation. *J Investig Dermatol Symp Proc*. [online]. 2006, **11**(1), 16-29 [cit. 2018-05-12]. ISSN 1087-0024. Dostupné z: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/17069007>.
- [37] BONIFACE, Katia, Bianca BLOM, Yong-Jun LIU a René DE WAAL MALEFYT. From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. *Immunological Reviews* [online]. 2008, **226**(1), 132-146 [cit. 2018-05-12]. ISSN 01052896. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-065X.2008.00714.x>.
- [38] *Global Report on Psoriasis* [online]. Geneva: World Health Organization, 2016 [cit. 2018-03-28]. ISBN 978-92-4-156518-9. Dostupné z: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;jsessionid=229AD232266BA2F598DFBAC5987C4DCE?sequence=1.
- [39] MCCORMICK, Thomas, Nilmarie AYALA-FONTANEZ a David SOLER. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis: Targets and Therapy* [online]. 2016, **6**, 7-32 [cit. 2018-05-13]. ISSN 2230-326X. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/current-knowledge-on-psoriasis-and-autoimmune-diseases-peer-reviewed-article-PTT>.
- [40] ALSHOBAILI, H. A., M. SHAHZAD, A. AL-MARSHOOD, A. KHALIL, Settin A. a I. BARRIMAH. Genetic Background of Psoriasis. *International Journal of Health Sciences* [online]. 2010, **4**(1), 23-29 [cit. 2018-05-13]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068801/>.
- [41] HÉBERT, H.L., F.R. ALI, J. BOWES, C.E.M. GRIFFITHS, A. BARTON a R.B. WARREN. Genetic susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: implications for therapy. *Br J Dermatol*. [online]. 2012, **166**(3), 474-82 [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2011.10712.x>.
- [42] PUIG, L., A. JULIà a S. MARSAL. Psoriasis: bases genéticas y patogenéticas. *Actas Dermosifiliogr*. [online]. 2014, **105**(6), 535-45 [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731012005431>.
- [43] NAIR, Rajan P., Philip STUART, Tilo HENSELER et al. Localization of Psoriasis-Susceptibility Locus PSORS1 to a 60-kb Interval Telomeric to HLA-C. *Am J Hum Genet*. [online]. 2000, **66**(6), 1833-44 [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707635356>.

- [44] FAN, Xing, Sen YANG, Wei HUANG et al. Fine Mapping of the Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Supports HLA-C as the Susceptibility Gene in the Han Chinese Population. *PLoS Genet.* [online]. 2008, **4**(3), 1000038 [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1000038>.
- [45] ALLEN, Michael Hugh, Hahreen AMEEN, Colin VEAL et al. The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis. *J Invest Dermatol.* [online]. 2005, **124**(1), 103-6 [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15321187>.
- [46] STUART, Philip E. et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *The American Journal of Human Genetics* [online]. 2015, **97**(6), 816-836 [cit. 2018-05-13]. ISSN 00029297. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929715004450>.
- [47] MUNZ, Orly H., Shlomo SELA, Barbara S. BAKER, Christopher E. M. GRIFFITHS, Anne V. POWLES a Lionel FRY. Evidence for the presence of bacteria in the blood of psoriasis patients. *Archives of Dermatological Research* [online]. 2010, **302**(7), 495-498 [cit. 2018-04-23]. ISSN 0340-3696. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-010-1065-0>.
- [48] FRY, Lionel a Barbara S. BAKER. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in Dermatology* [online]. 2007, **25**(6), 606-615 [cit. 2018-04-23]. ISSN 0738081X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X07001599>.
- [49] SAGI, Lior a Henri TRAU. The Koebner phenomenon. *Clinics in Dermatology.* [online]. 2011, **29**(2), 231-236 [cit. 2018-04-27]. ISSN 0738081X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X10001665>.
- [50] MARTÍN-BRUFU, R, S ROMERO-BRUFU, A MARTÍN-GORGOJO, C BRUFU REDONDO, J CORBALAN a J ULNIK. Psoriasis lesions are associated with specific types of emotions. Emotional profile in psoriasis. *Eur J Dermatol* [online]. 2015, **25**(4), 329-34 [cit. 2018-05-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065886>.
- [51] SAMPOGNA, F, S TABOLLI a D ABENI. Living with Psoriasis: Prevalence of Shame, Anger, Worry, and Problems in Daily Activities and Social Life. *Acta Dermato Venereologica* [online]. 2012, **92**(3), 299-303 [cit. 2018-05-10]. ISSN 0001-5555. Dostupné z: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1273>.
- [52] INNAMORATI, Marco, Rossella M. QUINTO, David LESTER, Luca IANI, Dario GRACEFFA a Claudio BONIFATI. Cognitive impairment in patients with psoriasis: A matched case-control study. *Journal of Psychosomatic Research* [online]. 2018, 105, 99-105 [cit. 2018-05-13]. ISSN 00223999. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399917311030>.

- [53] DUBERTRET, L., U. MROWIETZ, A. RANKI, P.C.M. VAN DE KERKHOF, S. CHIMENTI, T. LOTTI a G. SCHAFER. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *British Journal of Dermatology* [online]. 2006, **155**(4), 729-736 [cit. 2018-05-10]. ISSN 0007-0963. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2006.07405.x>.
- [54] VLAŠÍN, Zdeněk a Hana JEDLIČKOVÁ. *Praktická dermatologie v obrazech a schématech*. Vyd. 1. Brno: Vladerma, 2001, s. 16. ISBN 80-238-6966-3.
- [55] JIANG, Shan, Taylor E. HINCHLIFFE a Tianfu WU. Biomarkers of An Autoimmune Skin Disease—Psoriasis. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* [online]. 2015, **13**(4), 224-233 [cit. 2018-04-27]. ISSN 16720229. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1672022915001047>.
- [56] VILLANOVA, Federica, Paola DI MEGLIO a Frank O NESTLE. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. 2013, **72**(2), 104-110 [cit. 2018-04-27]. ISSN 0003-4967. Dostupné z: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-203037>.
- [57] ROCHA-PEREIRA, P., A. SANTOS-SILVA, I. REBELO, A. FIGUEIREDO, A. QUINTANILHA a F. TEIXEIRA. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *British Journal of Dermatology* [online]. 2004, **150**(5), 917-928 [cit. 2018-04-27]. ISSN 0007-0963. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x>.
- [58] MARONGIU, F., G.G. SORANO, C. BIBBÓ, M.P. PISTIS, M. CONTI, P. MULAS, A. BALESTRIERI a P. BIGGIO. Abnormalities of Blood Coagulation and Fibrinolysis in Psoriasis. *Dermatology* [online]. 1994, **189**(1), 32-7 [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/246755>.
- [59] GUPTA, Madhur, Suresh CHARI, Milind BORKAR a Manju CHANDANKHEDE. Dyslipidemia and oxidative stress in patients of psoriasis. *Biomedical Research* [online]. 2011, **22**(2), 222-225 [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/2165/a012a1fa7655954120f50be80b8e445e6040.pdf>.
- [60] PIETRZAK, Aldona, Anna MICHALAK-STOMA, Grażyna CHODOROWSKA a Jacek C. SZEPIETOWSKI. Lipid Disturbances in Psoriasis: An Update. *Mediators of Inflammation*. [online]. 2010. [cit. 2018-04-27]. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2010/535612/>.
- [61] SOROKIN, Alexander V., Anthony F. DOMENICHIELLO, Amit K. DEY et al. Bioactive Lipid Mediator Profiles in Human Psoriasis Skin and Blood. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2018. [cit. 2018-05-15]. ISSN 0022202X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X18301210>.

- [62] SOROKIN, Alexander V. et al. Identification of proresolving and inflammatory lipid mediators in human psoriasis. *Journal of Clinical Lipidology* [online]. 2018, 1-14 [cit. 2018-05-15]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193328741830196X#>.
- [63] JADON, Deepak R. Psoriatic arthritis and seronegative spondyloarthropathies. *Medicine* [online]. 2018, **46**(4), 237-242 [cit. 2018-05-15]. ISSN 1357-3039. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303918300161>.
- [64] NALDI, Luigi a Daniele GAMBINI. The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology* [online]. 2007, **25**(6), 510-518 [cit. 2018-05-08]. ISSN 0738081X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X07001472>.
- [65] VLAŠÍN, Zdeněk a Hana JEDLIČKOVÁ. Praktická dermatologie v obrazech a schématech. Vyd. 1. Brno: Vladerma, 2001, s. 142. ISBN 80-238-6966-3.
- [66] BERNHARD, Jeffrey D. Auspitz sign is not sensitive or specific for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 1990, **22**(6), 1079-1081 [cit. 2018-05-08]. ISSN 01909622. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/019096229070155B>.
- [67] VLAŠÍN, Zdeněk a Hana JEDLIČKOVÁ. Praktická dermatologie v obrazech a schématech. Vyd. 1. Brno: Vladerma, 2001, s. 141-145. ISBN 80-238-6966-3.
- [68] ENGIN, Burhan, Özge AŞKIN a Yalçın TÜZÜN. Palmoplantar psoriasis. *Clinics in Dermatology* [online]. 2017, **35**(1), 19-27 [cit. 2018-05-02]. ISSN 0738081X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X16302231>.
- [69] SMITH, Noah, Kelly L. HARMS, Aliya C. HINES, Paul W. HARMS, Johann E. GUDJONSSON, Alexandra C. HRISTOV a Frank WANG. Acute treatment of generalized pustular psoriasis of von Zumbusch with single-dose infliximab. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2013, **68**(6), 187-189 [cit. 2018-05-02]. ISSN 01909622. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962212022852>.
- [70] Erythrodermic Psoriasis. *National Psoriasis Foundation* [online]. USA: National Psoriasis Foundation, c1996-2018 [cit. 2018-05-08]. Dostupné z: <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/types/erythrodermic>.
- [71] WOZEL, Gottfried. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clinics in Dermatology* [online]. 2008, **26**(5), 448-459 [cit. 2018-05-10]. ISSN 0738081X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X07002490>.

- [72] PIETRZAK, Daniel, Aldona PIETRZAK, Dorota KRASOWSKA, Andrzej BORZĘCKI, Kinga FRANCISZKIEWICZ-PIETRZAK, Beata POLKOWSKA-PRUSZYŃSKA et al. Digestive system in psoriasis: an update. *Archives of Dermatological Research* [online]. 2017, **309**(9), 679-693 [cit. 2018-05-08]. ISSN 0340-3696. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-017-1775-7>.
- [73] CETKOVSKÁ, Petra, Karel PIZINGER a Jiří ŠTORK. *Kožní projevy revmatických a autoimunitně podmíněných onemocnění*. Kožní změny u interních onemocnění. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, s. 134-135. ISBN 978-80-247-1004-4.
- [74] DOGRA, Alka a AmanjotKaur ARORA. Nail psoriasis: The journey so far. *Indian Journal of Dermatology* [online]. 2014, **59**(4), 319 [cit. 2018-05-02]. ISSN 0019-5154. Dostupné z: <http://www.e-ijd.org/text.asp?2014/59/4/319/135470>.
- [75] SEHGAL, Virendra N., Prashant VERMA, Sonal SHARMA, Govind SRIVASTAVA, Ashok K. AGGARWAL, Farhan RASOOL a Kingsuk CHATTERJEE. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *International Journal of Dermatology* [online]. 2011, **50**(10), 1195-1211 [cit. 2018-05-02]. ISSN 00119059. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2011.04993.x>.
- [76] TAKESHITA, Junko, Sungat GREWAL, Sinéad M. LANGAN, Nehal N. MEHTA, Alexis OGDIE, Abby S. VAN VOORHEES a Joel M. GELFAND. Psoriasis and comorbid diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2017, **76**(3), 377-390 [cit. 2018-05-08]. ISSN 01909622. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962216306260>.
- [77] ARMSTRONG, A W, C T HARSKAMP a E J ARMSTRONG. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition & Diabetes* [online]. 2012, **2**(12), 54-54 [cit. 2018-05-08]. ISSN 2044-4052. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nutd201226>.
- [78] WAN, Marilyn T., Daniel B. SHIN, Rebecca A. HUBBARD, Megan H. NOE, Nehal N. MEHTA a Joel M. GELFAND. Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2018, **78**(2), 315-3221 [cit. 2018-05-13]. ISSN 01909622. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962217326166>.
- [79] COHEN, AD, J DREIHER a S BIRKENFELD. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [online]. 2009, **23**(5), 561-565 [cit. 2018-05-08]. ISSN 09269959. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2008.03031.x>.
- [80] CANDIA, R., A. RUIZ, R. TORRES-ROBLES, N. CHÁVEZ-TAPIA, N. MÉNDEZ-SÁNCHEZ a M. ARRESE. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [online]. 2015, **29**(4), 656-662 [cit. 2018-05-08]. ISSN 09269959. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.12847>.

- [81] SINGH, N. P., Anupam PRAKASH, Samir KUBBA et al. Psoriatic Nephropathy - Does an Entity Exist? *Renal Failure* [online]. 2005, **27**(1), 123-127 [cit. 2018-05-08]. ISSN 0886-022X. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/JDI-200042811>.
- [82] OLIVIER, CHOSIDOW, P. DELLAVALLE ROBERT, DO DAIHUNG et al. The Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Patients With Psoriasis. *Archives of Dermatology* [online]. 2010, **146**(8). [cit. 2018-05-08]. ISSN 0003-987X. Dostupné z: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2010.186>.
- [83] MENTER, Alan a Christopher EM GRIFFITHS. Current and future management of psoriasis. *The Lancet* [online]. 2007, **370**(9583), 272-284 [cit. 2018-05-08]. ISSN 01406736. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607611295>.
- [84] ALUŠÍKOVÁ, Marie. Farmakoterapie psoriázy. In *Farmakoterapeutické informace: Měsíčník pro lékaře a farmaceuty* [online]. 2011, 2, 1-4 [cit. 2018-05-10]. ISSN 1211 – 0647. Dostupné z: http://www.sukl.cz/file/65159_1_1.
- [85] PRABHU, Smitha a ShrutakirthiD SHENOI. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis and vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* [online]. 2014, **80**(6), 497-504 [cit. 2018-05-15]. Dostupné z: <http://www.ijdv.com/text.asp?2014/80/6/497/144143>.
- [86] ETTLER, Karel. Fototerapie v dermatologii. *Dermatol. praxi 2014* [online]. 2014, **8**(4), 144-148 [cit. 2018-05-10]. Dostupné z: <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2014/04/05.pdf>.
- [87] LYNCH, Maeve, Tomás B. AHERN, Irene TIMONEY et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and narrow-band ultraviolet-B light in psoriasis (DINUP): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [online]. 2016, **17**(1). [cit. 2018-05-10]. ISSN 1745-6215. Dostupné z: <http://www.trialsjournal.com/content/17/1/29>.
- [88] FRIEDMAN, Adam a Angelo LANDRISCINA. Integrating lifestyle-focused approaches into psoriasis care: improving patient outcomes? *Psoriasis: Targets and Therapy* [online]. 2016, 6, 1-5 [cit. 2018-05-10]. ISSN 2230-326X. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/integrating-lifestyle-focused-approaches-into-psoriasis-care-improving-peer-reviewed-article-PTT>.
- [89] DEBBANEH, Maya, Jillian W. MILLSOP, Bhavnit K. BHATIA, John KOO a Wilson LIAO. Diet and psoriasis, part I: Impact of weight loss interventions. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2014, **71**(1), 133-140 [cit. 2018-05-15]. ISSN 01909622. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962214011268>.

- [90] BHATIA, Bhavnit K., Jillian W. MILLSOP, Maya DEBBANEH, John KOO, Eleni LINOS a Wilson LIAO. Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a gluten-free diet. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2014, **71**(2), 350-358 [cit. 2018-05-15]. ISSN 01909622. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962214012444>.
- [91] FARAHNIK, Benjamin, Divya SHARMA, Joseph ALBAN a Raja K. SIVAMANI. Topical Botanical Agents for the Treatment of Psoriasis: A Systematic Review. *American Journal of Clinical Dermatology* [online]. 2017, **18**(4), 451-468 [cit. 2018-05-15]. ISSN 1175-0561. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28289986>.
- [92] PÉTER Iván, Anna JAGICZA, zénó AJTAY, Imre BONCZ, István KISS, Katalin SZENDI, Péter KUSTÁN a Balázs NÉMETH. Balneotherapy in Psoriasis Rehabilitation. *In Vivo* [online]. 2017, **31**(6), 163-168 [cit. 2018-05-15]. ISSN 17917549. Dostupné z: <http://iv.iijournals.org/content/31/6/1163.abstract>.
- [93] NOROOZNEZHAD, Amir Hossein a Fatemeh NOROOZNEZHAD. Cannabinoids: Possible agents for treatment of psoriasis via suppression of angiogenesis and inflammation. *Medical Hypotheses* [online]. 2017, 99, 15-18 [cit. 2018-05-13]. ISSN 03069877. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987716302092>.
- [94] GRIFFITHS, C.E.M., J.M. VAN DER WALT, D.M. ASHCROFT, C. FLOHR, L. NALDI, T. NIJSTEN a M. AUGUSTIN. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *British Journal of Dermatology* [online]. 2017, 177, 4-7 [cit. 2018-03-28]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.15610>.
- [95] PARISI, Rosa, Deborah SYMMONS, Christopher GRIFFITHS a Darren ASHCROFT. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2013, (133), 377-385 [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X1536098X>.
- [96] TICHÝ, Oldřich. Biologická léčba pacienta s lupénkou stojí přes čtvrt milionu ročně. Za pět let jich přibylo 57 %. In *Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky* [online]. Praha: VZP, 2018 [cit. 2018-04-06]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/biologicka-lecba-pacienta-s-lupenkou-stoji-pres-ctvrt-milionu-rocne-za-pet-let-jich-pribylo-57>.
- [97] HAJHEYDARI, Zohreh, Leila SARPARAST a Soheila SHAHMOHAMMADI. Management of Psoriasis in Children: a Narrative Review. *Journal of Pediatrics Review* [online]. 2015, **3**(1), - [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <http://jpediatricsreview.com/en/articles/131.html>.

- [98] EGEBERG, A., M.B. OTTOSEN, R. GNIADOCKI, S. BROESBY-OLSEN, T.N. DAM, L.E. BRYLD, M.K. RASMUSSEN a L. SKOV. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* [online]. 2018, **178**(2), 509-519 [cit. 2018-04-06]. ISSN 00070963. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.16102>.
- [99] RIVERA, R., I. GARCÍA-DOVAL, G. CARRETERO et al. BIOBADADERM: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en Dermatología. Primer informe. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [online]. 2011, **102**(2), 132-141 [cit. 2018-04-06]. ISSN 00017310. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731011000214>.
- [100] BURDEN, A.D., R.B. WARREN, C.E. KLEYN, K. MCELHONE, C.H. SMITH, N.J. REYNOLDS, A.D. ORMEROD a C.E.M. GRIFFITHS. The British Association of Dermatologists' Biologic Interventions Register (BADBIR): design, methodology and objectives. *Br J Dermatol.* [online]. 2012, **166**(3), 545-554 [cit. 2018-04-06]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2012.10835.x>.
- [101] AUGUSTIN, Matthias, Christina SPEHR, Marc RADTKE et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges.* [online]. 2014, **12**(1), 48-57 [cit. 2018-04-06]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ddg.12233>.
- [102] KOJANOVA, Martina, Jorga FIALOVA, Petra CETKOVSKA, Spyridon GKALPAKIOTIS, Jitka JIRCIKOVA, Tomas DOLEZAL a Petr ARENBERGER. Characteristics and risk profile of psoriasis patients included in the Czech national registry BIOREP and a comparison with other registries. *Int J Dermatol.* [online]. 2017, **56**(4), 428-434 [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijd.13543>.
- [103] FOWLER, Joseph, Mei DUH, Ludmila ROVBA et al. The impact of psoriasis on health care costs and patient work loss. *J AM Acad Dermatol* [online]. 2008, **59**(5), 772-780 [cit. 2018-03-28]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962208010141>.
- [104] PETRIKOVA, A., J. KLIMES, T. DOLEZAL, L. MARINOV a G. PETROVA. PMS20 Treatment of Patients with Moderate and Severe Psoriasis – Cost-of-Illness in the Czech Republic. *Value In Health* [online]. 2011, **14**(7), 305-306 [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301511019681>.
- [105] Koré - solná jeskyně. *Medical Wellness Clinic* [online]. Lázně Bohdaneč: Léčebné lázně Bohdaneč a.s. Medical Wellness Clinic, b.r. [cit. 2018-04-06]. Dostupné z: <http://mwclinic.cz/kore---solna-jeskyne>.
- [106] UV 100L Waldmann 8 x TL01 - 311 Vollausstattung. In *TTS- Products: Medizin- und Saunatechnik* [online]. Deutschland, b.r. [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <https://tts-products.de/43/UV-100L--8-x-UVB-Waldmann-TL01-311-Bestrahlungsger%C3%A4t>.

- [107] Sunbed Of Waldmann UVB TL01 311NM Psoriasis, vitilig. In *All.biz* [online]. b.r. [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <https://ua.all.biz/en/sunbed-of-waldmann-uvb-tl01-311nm-psoriasis-g14717013#.WrpUEflubIX>.
- [108] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Český lékopis 2009 – Doplněk 2014: Pharmacopoea bohemica*. Doplněk 2014. Praha: Grada Publishing, a.s., 1997, 1000 s. ISBN 9788024751931.
- [109] RIEMSER ARZNEIMITTEL AG. Dexamethason 0,05 % - Beipackzettel. In *Beipackzetteln.de* [online]. b.r. [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <https://beipackzetteln.de/dexamethason-005>.
- [110] RŮŽIČKOVÁ JAREŠOVÁ, Lucie. Dermatologická externa polotuhé konzistence. *Dermatologie pro praxi* [online]. 2010, 41, 59–61 [cit. 2018-03-27]. ISSN 1803-5337. Dostupné z: <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2010/01/14.pdf>.
- [111] ČESKÁ LÉKÁRNA HOLDING, a.s., Ambiderman 100g. In *E-laboratoř* [online]. Brno, b.r. [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <https://www.e-laborator.cz/zbozi/ambiderman-100g>.
- [112] ČESKÁ LÉKÁRNA HOLDING, a.s., Ung. leniens 50g. In *E-laboratoř* [online]. Brno, b.r. [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <https://www.e-laborator.cz/zbozi/ung-leniens-50g>.
- [113] CHALUPOVÁ, Zuzana, Ruta MASTEIKOVÁ, Miloslava RABIŠKOVÁ a Eva KOVÁŘOVÁ. Použití dispergační látky při zapracování dehtu do topických hydrofobních a hydrofilních přípravků. *Prakt. Lékařen.* [online]. 2007, (3), 123-124 [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2007/03/07.pdf>.

ZDROJE OBRÁZKŮ

- [1] GAWKRODGER, David a Michael R ARDERN-JONES. *Dermatology E-Book: An Illustrated Colour Text*. Cross- sectional anatomy of the epidermis. [online]. 6st ed. Elsevier Health Sciences, 2016, s. 3 [cit. 2018-05-18]. ISBN 0702068543. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=YkPUDAAAQBAJ&hl=cs&source=gbs_navlinks_s.
- [2] OSC Microbio 21 01 LesionLine. In *CNX OpenStax* [online]. 2016, 11 November 2016 [cit. 2018-05-18]. Dostupné z: <https://cnx.org/contents/5CvTdmJL@4.4>.
- [3] Psoriasis (Dactylitis). In *Merc Manual: Professional version* [online]. USA: Springer Science+Business Media, c2018 [cit. 2018-05-21]. Dostupné z: <https://www.merckmanuals.com/-/media/manual/professional/images/606-psoriasis-dactylitis-springer-crop-high.jpg?la=en&thn=0>.
- [4] UV 100L Waldmann 8 x TL01 - 311 Vollausstattung. In *TTS- Products: Medizin- und Saunatechnik* [online]. Deutschland, b.r. [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: https://tts-products.de/pictures/38_01.jpg.

PŘÍLOHY



Příloha 1: Foto předloktí před léčbou č. 1 (15. 3. 2017)



Příloha 2: Foto předloktí po léčbě č. 1 (19. 7. 2017)



Příloha 3: Foto oblasti stehna před léčbou č. 1 (21. 3. 2017)



Příloha 4: Foto oblasti stehna po léčbě č. 1 (19. 7. 2017)



Příloha 5: Foto břicha před léčbou č. 1 (26. 3. 2017)



Příloha 6: Foto břicha po léčbě č. 1 (19. 7. 2017)



Příloha 7: Foto oblasti hýždí po léčbě č. 1 (19. 7. 2017)



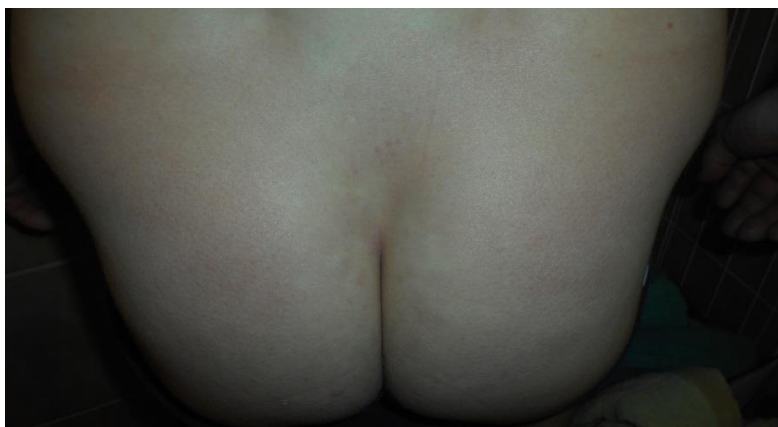
Příloha 8: Foto předloktí před léčbou č. 2 (5. 3. 2018)



Příloha 9: Foto předloktí po léčbě č. 2 (19. 5. 2018)



Příloha 10: Foto oblasti hýždí před léčbou č. 2 (5. 3. 2018)



Příloha 11: Foto oblasti hýždí po léčbě č. 2 (19. 5. 2018)



Příloha 12: Foto oblasti stehna před léčbou č. 2 (5. 3. 2018)



Příloha 13: Foto oblasti stehna po léčbě č. 2 (19. 5. 2018)



Příloha 14: Foto břicha před léčbou č. 2 (5. 3. 2018)



Příloha 15: Foto břicha po léčbě č. 2 (19. 5. 2018)