

INDIKACE K IMUNOLOGICKÉMU A ALERGOLOGICKÉMU VYŠETŘENÍ U KOŽNÍCH CHOROB

doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN, Olomouc

Článek uvádí přehled imunologického a alergologického vyšetření, které slouží k etiopatogenetické diagnostice v dermatologii. Tato vyšetření by měla být prováděna vždy cíleně na základě podrobné anamnézy, klinického obrazu kožních projevů a základních laboratorních vyšetření sedimentace, krevního obrazu a vybraných biochemických vyšetření. V rámci diferenciální diagnostiky chronických kopřivek jsou uvedeny také fyzikální kožní testy.

Klíčová slova: imunologické vyšetření, alergologické vyšetření, kožní choroby.

INDICATIONS FOR IMMUNOLOGICAL AND ALLERGOLOGICAL EXAMINATION IN CASES OF SKIN DISEASE

The article describes a survey of immunological and allergological examinations, which assist in etiopathogenetic diagnosis in dermatology. These examinations should always be carried out specifically based on detailed case history, clinical picture of skin symptoms and basic laboratory tests: sedimentation of blood, complete blood count and selected biochemical tests. Physical skin tests are also introduced within the framework of a differential diagnosis of chronic urticarias.

Key words: immunological examination, allergological examination, skin diseases.

Dermatol. prax 2007; 1: 20–26

Imunologická a alergologická vyšetření jsou nezbytná pro správnou etiopatogenetickou diagnostiku mnoha kožních chorob. Imunologické vyšetření je potřebné pro diagnostiku imunodeficiencí, chronických zánětlivých a autoimunitních chorob. U autoimunitních a nádorových onemocnění jsou důležitá pro stanovení rámcové prognózy a pomáhají ve volbě imunomodulační terapie – imunosuprese (cytostatika, kortikosteroidy) nebo imunopotenciace (levamisol, transfer faktor aj.) (1).

Imunologická a alergologická vyšetření by měla být prováděna vždy cíleně na základě důkladné anamnézy a klinického obrazu. Kvalitně odebraná podrobná anamnéza v některých případech přímo umožní stanovení diagnózy a většina dalších vyšetření se provádí s cílem jejího definitivního potvrzení. Je třeba si uvědomit, že většina imunologických vyšetření je časově náročná a drahá. V klinické praxi se setkáváme s dvěma krajními možnostmi. Buď se tato vyšetření neprovádějí vůbec, přitom u některých pacientů s rizikem opožděného stanovení správné diagnózy, chronického průběhu onemocnění s recidivami, event. s komplikacemi. Příkladem by mohli být dospívající, kteří přicházejí s anamnézou atopické dermatitidy od kojeneckého věku, přitom nikdy u nich žádné vyšetření nebylo provedeno a jsou léčeni symptomaticky kortikosteroidními externy a antihistaminiky. Na druhé straně se setkáváme s pacienty, u nichž jsou tato vyšetření přeceňována. Alergolog provede podrobné vyšetření humorální a buněčné imunity, kožní testy s pylovými, prachovými nebo potravinovými alergeny, aniž by byl schopen na základě těchto vyšetření stanovit správnou

etiopatogenetickou diagnózu. Příkladem mohou být fyzikální kopřivky, především urticaria factitia, kdy se nejčastěji setkáváme s chybnou diagnózou. Přitom při správně odebrané anamnéze a jejím potvrzení fyzikálními testy je stanovení správné diagnózy snadné, levné a nezatěžující pacienta. Pravděpodobným důvodem je zřejmě skutečnost, že těmto kopřivkám je ve většině dermatologických a alergologických učebnic věnováno málo prostoru.

Základní laboratorní vyšetření

Mezi základní laboratorní vyšetření patří sedimentace erytrocytů, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, moč a cílená biochemická vyšetření – jaterní testy, urea, kreatinin, minerální v séru, elektroforéza sérových bílkovin aj. (5).

Při **zvýšené sedimentaci (FW)** je třeba se zaměřit na vyloučení onemocnění infekčního původu. Vysoká FW může ukazovat na autoimunitní nebo imunokomplexové choroby, např. systémový lupus erytematoses (SLE), polékové reakce typu sérové nemoci a vaskulitidy. Vysoká FW dobře koreluje se zvýšením cirkulujících imunitních komplexů (CIK) a antinukleárních protilátek (ANA). Nízká sedimentace vylučuje závažné systémové onemocnění (1).

Leukocytóza s posunem k vyššímu počtu granulocytů a tyček ukazuje na akutní infekci. Může se objevit při celkové aplikaci kortikoidů, která vyvolává obvykle snížení absolutního i relativního počtu lymfocytů, monocytů a eozinofilů, a naopak vzestup počtu neutrofilních leukocytů. Snížený počet lymfocytů a monocytů je způsobený přechodem části těchto buněk do lymfatických uzlin. Zvýšené

množství neutrofilů v periferní krvi je důsledkem jejich zvýšeného vyplavování z kostní dřevě a prodlouženého poločasu jejich přežívání. K leukocytóze dochází nejen při léčbě vysokými dávkami kortikoidů, ale také při dlouhodobé aplikaci nízkých dávek. To je někdy mylně interpretováno jako možná infekční komplikace imunosupresivní léčby, po které se marně pátrá (1).

Při **zvýšeném počtu monocytů** by měly být vyšetřeny protilátky proti infekční mononukleóze a jaterní testy k vyloučení této latentně probíhající infekce.

Při **eozinofilii** v periferní krvi je třeba pátrat po parazitárním onemocnění (oxyuriáze, giardiáze), může však jít také o nemocného s nějakou atopickou chorobou (atopická dermatitida, alergická rýma, astma časného typu). Eozinofilie může, ale nemusí, být provázena zvýšením imunoglobulinu IgE. Vysoká eozinofilie a anamnestické údaje o přítomnosti psa nebo kočky v rodině by měly vyvolat podezření na toxokarózu, k jejímuž průkazu je třeba vyšetření protilátek v séru testem ELISA a vyšetření specifických IgE protilátek (5).

Imunologické vyšetření

V dermatologii je imunologické vyšetření indikováno (6):

- Při **detekci imunopatologických změn ve tkáních** u autoimunitních chorob, např. u systémového lupus erytematoses (SLE) a puchýřnatých chorob ze skupiny pemfigu, pemfigoidu a dermatitis herpetiformis Dühring. Patří sem imunofluorescenční a imunoenzymové metody, případně imunoelektronová mikroskopie.



Protopic® je nesteroidná alternatíva v liečbe atopického ekzému u detí a dospelých pri zlyhaní konvenčnej liečby

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Názov lieku: Protopic® 0,03% masť, Protopic® 0,1% masť. **Zloženie:** 1 g Protopic® 0,03% masť obsahuje 0,3 mg takrolimusu ako takrolimus mohohydrát (0,03%), biely vazelín, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk a tuhý parafín. 1 g Protopic® 0,1% masť obsahuje 1,0 mg takrolimusu ako takrolimus mohohydrát (0,1%), biely vazelín, tekutý parafín, propylénkarbonát, biely vosk a tuhý parafín. **Lieková forma:** Masť. **Terapeutické indikácie:** Terapia strednej až závažnej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí dostatočne nereagujú na konvenčnú liečbu, alebo ju netolerujú. Terapia strednej až závažnej atopickej dermatitídy u detí (2-ročných a starších), u ktorých zlyhala konvenčná liečba. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Protopic® môže

predpísať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou atopickej dermatitídy. Protopic® masť sa má aplikovať v tenkej vrstve na postihnuté miesto na koži. Protopic® masť sa môže použiť na ktorúkoľvek časť tela, vrátane tváre, krku, v oblasti flexúr, okrem slizníc. Protopic® masť sa nesmie aplikovať pod oklúznym obväzom. Protopic® sa má aplikovať na každú postihnutú oblasť kože až do zhojenia, potom sa liečba môže prerušiť. Vo všeobecnosti je zlepšenie väčšinou viditeľné do 1 týždňa od začiatku terapie. Pokiaľ by ani po dvoch týždňoch liečby neboli viditeľné žiadne znaky zlepšenia, treba uvažovať o iných terapeutických postupoch. Protopic® sa môže používať v krátkodobej a intermitentnej aj v dlhodobej terapii. Použitie u detí (2-ročné a staršie):

Liečba sa musí začať aplikáciou 2-krát denne, až do troch týždňov. Po tomto čase sa má frekvencia aplikácie masti znížiť na 1-krát denne až do úplného zhojenia lézií. Použitie u dospelých (16 a viac rokov): Protopic® je dostupný v dvoch silách: Protopic® 0,03% masť a Protopic® 0,1% masť. Terapia sa má začať aplikáciou Protopic 0,1% masť 2-krát denne a v liečbe je potrebné pokračovať, až kým sa lézie nezahoja. Ak by sa symptómy objavili znova, má sa aplikácia Protopic® 0,1% 2-krát denne začať znovu. Pokiaľ to klinické podmienky dovoľia, malo by sa pokúsiť znížiť frekvenciu aplikácie, alebo použitie nižšej sily Protopic® 0,03%. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na makrolidy, takrolimus alebo na niektorú z pomocných látok. **Veľkosť balenia:** 30g.



- Při **detekci protilátek nebo antigenů** nefyziologické povahy, přítomných v séru nebo ve tkáňových tekutinách, např. stanovení antinukleárních protilátek (ANA), protilátek proti intercelulární substanci (ICS) u pemfigu, proti zóně bazální membrány (BM) u pemfigoidu a u jiných autoimunitních stavů. Zde je používána nejčastěji metoda nepřímé imunofluorescence.
- Při **detekci imunologické reaktivity**, tj. stavu nespecifické i specifické humorální a buňkami zprostředkované imunity. K diagnostice imunodeficientních stavů se používá celá řada vyšetření, které jsou společně všem oborům klinické medicíny.
- U náhle vzniklých exantémů různé etiologie, tzv. **kožních reakcí** (reaction cutaneas) je nutné prokázat vyvolávající příčinu (léky, infekce, potraviny aj.) s cílem následně adekvátní kauzální léčby.
- Při pátrání po **provokujících faktorech**, např. u akutní exacerbace psoriázy, atopické dermatitidy nebo dermatitidy kontaktní.

V dermatologii se používá vyšetření sérových imunoglobulinů (IgM, IgG, IgA, event. IgE), cirkulujících imunitních komplexů (CIK), C-reaktivního proteinu (CRP), autoprotilátek a specifických protilátek proti mikrobiálním, parazitárním a virovým antigenům. Méně často je třeba provést imuno elektroforézu imunoglobulinů k průkazu paraproteinu, vyšetření kryoglobulinů, C3 a C4 složky komplementu a vyšetření buněčné imunity. Výběr těchto vyšetření by měl být prováděn vždy cíleně podle anamnestických údajů o kožních i dalších chorobách, kterými pacient trpí, podle klinického obrazu kožního onemocnění a podle výsledků základního laboratorního vyšetření (viz výše).

Změny v hladinách **imunoglobulinů IgM, IgA, IgG** a C-reaktivního proteinu, spolu se zvýšenou FW, leukocytózou nebo změnami v globulinových frakcích při elektroforéze sérových bílkovin (zvýšené α -1- a α -2-globuliny), mohou upozornit na akutní nebo latentně probíhající bakteriální infekci či jiný zánětlivý proces v organismu. Přehled patologických hodnot sérových imunoglobulinů ve vztahu ke kožním a dalším chorobám je uveden v tabulce 1. U všech chronických zánětlivých stavů jsou zvýšené IgG, často spojené i se zvýšením IgA a IgM (1, 6).

Při podezření na infekci je vždy nutné vyšetřit specifické protilátky proti bakteriálním antigenům. Za nefyziologický je možno pokládat vysoký titr nebo vzestup ve frakci IgM, který při normální hladině specifických IgG protilátek svědčí pro primoinfekci (IgM protilátky mají význam pro likvidaci bakteriální infekce, vytvářejí se rychle po prvním styku s antigenem, přetrvávají zvýšené 5-10 dní a potom jejich hladina rychle klesá). Vymizení IgM a postupné zvyšování IgG protilátek svědčí pro sekundární imunitní odpověď. Zvýšené hladiny IgG mohou přetrvávat mnoho měsíců, u některých infekcí i mnoho let. Nové zvýšení specifických protilátek IgM nebo IgA při současném výskytu IgG neznámá reaktivaci infekce, ale svědčí pro zapojení paměťových buněk s produkcí IgM, event. IgA v důsledku větší antigenní zátěže se stimulací B-buněčných klonů – polyklonální aktivace. Trvalé vysoké hodnoty IgG jsou známkou trvajícího zánětu a aktivity zánětlivého procesu, včetně autoimunitního. Hodnoty IgG protilátek také nejlépe informují o účinku imunosupresivní léčby kortikoidy, event. v kombinaci s cytostatiky – pokles IgG koreluje s remisí onemocnění (1).

U některých infekcí postihujících sliznice je signifikantní zvýšený titr protilátek třídy IgA, např. *Helicobacter pylori*. Při pozitivním nálezu specifických IgA a IgG protilátek proti antigenům helikobaktera, je nutné gastroenterologické vyšetření (průkaz helikobaktera ve stolici, dechový test, gastrokopie) se zaměřením na onemocnění zažívacího traktu (gastritidu a žaludeční vředy). Například kopřivka může provázet různá infekční onemocnění – hepatitidu B a C, infekční mononukleózu, chlamydiové nebo cytomegalovirové infekce, toxokarózu, infekci yersiniemi nebo helikobakterem (5).

K laboratorním metodám u atopické dermatitidy patří vyšetření **imunoglobulinů IgE**. Vysoké hladiny nespecifických IgE potvrzují diagnózu atopie a umožňují vyloučení alergenů, hyposenzibilizaci nebo alespoň nespecifickou symptomatickou léčbu. Vysoké IgE u dětí s atopií jsou však prognosticky nepříznivé. Vysoké IgE spolu s eozinofilií mohou také signalizovat parazitární onemocnění – giardiázu nebo toxokarózu (1, 6).

Vysoké IgE protilátky rovněž provázejí imunodeficientní stavy u dětí, které jsou spojené s poruchou chemotaxe neutrofilů, opakovanými infekcemi kůže

se sklonem k abscesům bez výrazné zánětlivé reakce v okolí („studené abscesy“) a kožními příznaky podobnými atopické dermatitidě – hyper-IgE syndrom (Jobův syndrom) (2).

Vyšetření **specifických IgE protilátek** je indikováno:

- v případech, kdy nelze provést kožní testy, např. pro nespokojení pacienta nebo při plastickém dermatografizmu,
- u dětí do 3 let věku,
- když není možné vysadit léky ovlivňující reakce časné přecitlivělosti, např. kortikoidy, antihistaminika, antidepresiva amitriptylin,
- před zahájením specifické imunoterapie a při kontrole úspěšnosti této léčby.

Pomocí specifických IgE lze prokázat přecitlivělost na potraviny, léky a kontaktní alergen (latex, včely, vosy). Vyšetřovat by se mělo cíleně podle anamnézy, např. při neurčitě podezření na potravinovou alergii se nejdříve provede vyšetření směsí (směs masa, směs potravin) a teprve při pozitivním nálezu se provádí podrobnější testování jednotlivých potravin. Nevýhodou je skutečnost, že se prokazují jen cirkulující IgE (kožní testy prokazují IgE vázané na buňky, tzn. reaktivitu mastocytů). Korelace s výsledky kožních testů je odhadována asi na 60 % (6).

Význam stanovení **cirkulujících imunokomplexů (CIK)** je omezený. Jejich zvýšení v séru nemusí znamenat, že jde o imunokomplexovou chorobu, patogenetické jsou imunokomplexy uložené ve tkáních, které aktivují komplement. Stanovení CIK má spolu s antinukleárními protilátkami (ANA) význam u autoimunitních chorob – SLE a progresivní sklerodermie. Hladiny CIK mohou být zvýšené u primární vaskulitidy (Henoch-Schönleinova purpura, kožní leukocytoklastická vaskulitida), sekundární vaskulitidy (polékové, parainfekční, u kryoglobulinemií, maligních chorob), u sérové nemoci, u lékových nebo parainfekčních exantémů imunokomplexového typu a u chronické hnisavé infekce, včetně bércových vředů. Přitom zvýšené hladiny CIK spolu se zvýšenou FW mohou být provázeny sníženou hladinou C3 a C4 složky komplementu. Snížené hodnoty CIK se prokazují u agamaglobulinémie nebo hypogamaglobulinémie (1, 6).

Vyšetření komplementového systému – C1 inhibitor (C1-INH) v plazmě, celkové hemolytické aktivity komplementu (CH50), C3, C4, event. C1q složek komplementu je nutné při podezření na hereditární nebo získaný angioedém. Snížení C1-INH lze prokázat jen při odběru krve v době akutního výsevu angioedému. Diferenciální diagnostika různých typů angioedému je uvedena v tabulce 2 (4).

Snížená celková aktivita komplementu a jeho C3 a C4 složky může provázet kožní imunokomplexové

Tabulka 1. Patologické nálezy v hladinách sérových imunoglobulinů IgM, IgG, IgA

Imunoglobuliny	Vysoké nebo zvýšené hladiny	Snížené hladiny
IgM	akutní zánětlivé choroby (akutní fáze bakteriální infekce), SLE, systémová sklerodermie, Sjögrenův syndrom, IgM myelom	imunodeficiency
IgG	chronické zánětlivé stavy, SLE, IgG myelom	imunodeficiency, pemfigus
IgA	cirhóza jater, toxické poškození jater (alkoholismus, některá antidepresiva a kontraceptiva), chronické záněty, IgA myelom	imunodeficiency (sklon k infekcím HCD, alergiím a autoimunitním chorobám), pemfigus, ataxia teleangiectatica

Tabuľka 2. Diferenciálna diagnóza rôznych angioedémů

Angioedém	Hereditárny		Získaný		Při léčbě ACE inhibitory	Provázající kopřivku
	I. typ	II. typ	I. typ	II. typ		
Incidence	85–90 %	10–15 %	?	?	0,2–1,5 % léčených ACE inhibitory	20–30 % pacientů s akutní kopřivkou
Patogeneze	nedostatečná tvorba C1-INH	funkční porucha C1-INH	zvýšený katabolizmus C1-INH	autoprotilátky proti C1-INH	ACE inhibitor snižuje odbourávání bradykininu	nejčastěji IgE zprostředkovaná přecitlivělost
Rodinná anamnéza	otoky u příbuzných	otoky u příbuzných	negativní	negativní	negativní	obvykle negativní
Osobní anamnéza	recidivující otoky kůže či sliznice	recidivující otoky kůže nebo sliznice	lymfoproliferativní nebo autoimunitní choroby, maligní nádory		hypertenze léčená ACE inhibitory	kopřivka
Klinický obraz	Izolovaný angioedém, také edém laryngu, předchází nějaký provokující faktor, chybí svědění a kopřivka na jiných místech těla					Angioedém + kopřivka na jiných lokalitách
Alergologické vyšetření	negativní	negativní	negativní	negativní	negativní	podle typu kopřivky
Odpověď na léčbu antihistaminiky	žádná	žádná	žádná	žádná	žádná	dobrá
C1-INH v séru ve srovnání s normou	↓ max. na 50 %	v normě nebo ↑ až na 200 %	↓ na 30 %	norm. i ↓ na 60–70%, ale funkčně neaktivní		normální
Komplement C50	↓	↓	↓	↓		normální
Koncentrace C4 během záchvatu	↓	↓	↓	↓		normální
Koncentrace C3, C4	↓	↓	↓	↓		normální
Autoprotilátky	ne	ne	ne	IgG, proti C1-INH	ne	podle typu kopřivky
Profylaktická léčba a opatření	danazol	danazol	léčba základního onemocnění, kyselina tranexamová	kyselina tranexamová, imunosupresiva	při pozitivní RA angioedému nedávat ACE inhibitory; v případě otoku během léčby ihned vysadit	antihistaminika

choroby – SLE, vaskulitidy, sérovou nemoc, lékové exantémy, urtikariální vaskulitidu aj. Je to způsobené tím, že při aktivaci komplementové kaskády dochází ke zvýšené spotřebě komplementu, přitom při klasické cestě aktivace je snižovaná sérová koncentrace C3 a C4 složky, zatímco při alternativní cestě dochází jen ke snížení C3 složky. Ke stanovení diagnózy imunokomplexových chorob je nutné histologické, event. imunofluorescenční vyšetření postižených tkání. Vrozený deficit C3 složky komplementu je charakterizován výrazným snížením obranyschopnosti organizmu (1).

C-reaktivní protein (CRP) je významný protein akutní fáze zánětlivé reakce, v séru odráží velmi rychle (již za několik hodin) stupeň a rozsah zánětlivých změn, a proto má význam pro monitorování léčby a prognózu. Nejčastěji mají zvýšené hladiny CRP pacienti s bakteriální infekcí, což je významné pro diferenciální diagnózu. Může jít také o zánět reaktivní na bakteriální infekci (revmatická horečka), zánět imunopatologický (revmatoidní artritida) nebo nebakteriální, např. infarkt myokardu, traumata, maligní nádory. U SLE lze vyšetřením CRP odlišit relaps onemocnění od akutně probíhající bakteriální infekce. Relaps choroby je provázen zvýšením FW bez zvýšení CRP, zatímco infekce se projevuje kromě zvýšení FW současně i zvýšením CRP. Mezi další proteiny akutní fáze, které se běžně nevyšetřují patří alfa1-antitrypsin, orosomukoid, alfa2-makroglobulin, ceruloplasmin, fibrinogen aj. (1, 6).

Kryoglobuliny je nutné vyšetřit u nemocných se získanou chladovou kopřivkou k vyloučení její symptomatické formy, u SLE, při podezření na vaskulitidu s projevy Raynaudova fenoménu a u livedo reticularis. Při monoklonální kryoglobulinémii s vysokou FW nad 80/h je třeba myslet na myelom (1, 5, 6).

Vyšetření autoprotilátek se provádí k průkazu systémových autoimunitních chorob jako je SLE, léky indukovaný LE, systémová sklerodermie, dermatomyozitida, smíšená nemoc pojiva, CREST syndrom, Sjögrenův syndrom a vaskulitidy, nejsou však pro diagnózu rozhodujícím nálezem. Některé autoprotilátky, zejména orgánově nespecifické **antinukleární protilátky (ANA)**, se vyskytují i u zdravých osob, přitom jejich výskyt stoupá s věkem. I zdraví lidé starší 60 let mohou mít nízký titr (1:20) ANA až ve 20-40 %. Tyto fyziologické autoprotilátky, podobně jako jiné protilátkové molekuly, mají význam při „odklizení“ nevhodných složek buněk, vzniklých při jejich rozpadu. Proto u nemocných s podezřením na SLE jen negativní nález ANA vylučuje téměř vždy toto onemocnění. Proto vyšetření ANA slouží jen jako screeningový test, při pozitivitě je nutné vyšetření podrobnější, které indikuje internista – revmatolog. U SLE bývají ANA pozitivní v 95–100 % (1).

Autoprotilátky **anti dsDNA** jsou indikovány při podezření na SLE, pro který jsou vysoce specifické, u aktivní formy SLE jsou prokazovány v 60–97 %. V nižším procentu mohou být pozitivní u systémové

sklerodermie, dermatomyozitidy, diskoidního a polékové erytematodu (prokainamid, hydralazin, některé beta-blokátory, chinidin, chlorpromazin, izoniazid aj.). **Anti ENA screening** (autoprotilátky proti extrahovaným nukleárním antigenům) se provádí při podezření na smíšenou chorobu pojiva, systémovou sklerodermii a dermatomyozitidu. Mezi jednotlivé autoprotilátky anti ENA, které mají význam v klinické praxi, patří **anti Sm, anti SS-A/Ro, anti SS-B/La, anti Scl-70, Jo-1** (1). **Autoprotilátky proti centromerám** lze prokázat u nemocných s Raynaudovým syndromem, CREST syndromem a systémovou sklerodermií, u kterých byly anti Scl-70 negativní (1).

Protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA) se vyskytují u systémových nekrotizujících vaskulitid (polyarteriitis nodosa) a progredujících glomerulonefritid, ale také u některých vaskulitid malých cév (Henoch-Schönleinova purpura, kožní leukocytoklastická vaskulitida) a u sekundárních vaskulitid. **Antifosfolipidové protilátky (APLA) a antikardiolipinové protilátky (ACLA)** jsou prokazatelné u antifosfolipidového syndromu (habituální potrácení, recidivující trombózy a trombocytopenie), někdy u livedo reticularis, chronických ulcerací DK a gangrény prstů. Sekundárně u SLE a kryoglobulinémií (1).

Vyšetření buněčné imunity je indikované při snížení lymfocytů pod 20 % a absolutního počtu lymfocytů pod $1,0 \times 10^9/l$, snížení gama-globulinů v ELFO pod 10 % a snížení hladiny imunoglobulinů IgG pod 7g/l (6).

Tabulka 3. Alergenové kožní testy

Kožní test	Hlavní vyvolávající příčiny	Odečtení za	Diagnóza
Epikutánní testy – rutinní, masťové, speciální aj.	látky chemické povahy ze zevního prostředí	48 h, dále za 1–4 dny	kontaktní alergická dermatitida (odlišení od iritační dermatitidy)
Otevřené epikutánní testy	alergen v tekutém vehikulu, např. peruánský balzám, bacitracin	20–30 min časná reakce, 24 h pozdní reakce	kontaktní kopřivka (časná reakce); kontaktní alergická dermatitida (pozdní reakce)
Intrakutánní testy – prick	pyly, roztoči domácího prachu, epitelie (kočka, pes), hmyzí jedy, léky, potraviny, latex aj.	15 min	atopická dermatitida, kopřivka, polinóza, astma, (průkaz časné přecitlivělosti na testovanou látku)
Intrakutánní testy – injekční	mikrobiální antigeny	20 min časná reakce 24 h pozdní reakce	časná a pozdní přecitlivělost na mikrobiální antigeny
Test vetřením	nativní alergeny – čerstvé ovoce a zelenina, chlupy zvířat, bílek, šťávy z mas aj.	20–30 min časná reakce, 24 h pozdní reakce	kontaktní kopřivka, kontaktní proteinová dermatitida

Rutinní vyšetření **absolutního a relativního počtu T lymfocytů** má orientační význam při podezření na imunodeficienci s defektem T-buněčné imunity, která bývá provázena úpornými herpetickými, kvasinkovými nebo parazitárními infekcemi. Snížení T-lymfocytů může být sekundárním průvodním jevem u všech akutních a zejména chronických stavů nezávisle na příčině, např. u akutních virových chorob, atopické dermatitidy, nádorů nebo autoimunitních chorob (1).

Vyšetření **subpopulací T-lymfocytů** CD3, CD4 (pomocné T-lymfocyty) a CD8 (tlumivé T-lymfocyty) je indikováno při podezření na imunodeficienci, o které uvažujeme z klinických příznaků, při podezření na systémové onemocnění a před plánovanou imunomodulační léčbou. Význam těchto vyšetření je velmi omezený a zbytečně se zneužívá. Určitý význam (ne však diagnostický) má srovnání poměru CD4/CD8, tzv. **imunoregulační index** (IRI). Při opakovaném vyšším procentu CD8 pozitivních lymfocytů a snížení CD4 pozitivních lymfocytů je třeba pacienta odeslat k podrobnějšímu imunologickému vyšetření. Nízký IRI (pod 0,5) vzbuzuje podezření na HIV infekci až AIDS, snížený IRI je uváděn u SLE s postižením ledvin, u herpetických infekcí a při reakci štěpu proti hostiteli. Vysoké hodnoty IRI mohou být předzvěstí počínajícího orgánového nebo systémového onemocnění, zvýšené hodnoty jsou uváděny u psoriázy a atopické dermatitidy (1, 6).

Vyšetření fagocytární aktivity (FA) informuje o schopnosti intracelulárně ničit pohlcené mikroby. Je indikováno u dětí s výraznými známkami imunodeficiency (horečky, pyodermie, abscesy) a při podezření na chronické granulomatózy. FA může být snížena u chronické furunkulózy a jejím familiárním výskytu. Zvýšené hodnoty svědčí pro přítomnost aktivního zánětlivého procesu. V praxi se používá **NBT test** (nitroblue tetrazolium test) nebo **INT test** (iodonitrotetrazolium test) (6).

K orientačnímu hodnocení stavu buněčné imunity se na některých pracovištích používají **Imunoskin testy Sevac**. Obsahují tzv. anamnestické antigeny: tuberkulin, toxoplazmin, kandidový, difterický a tetanický antigen. Princip metody spočívá v tom, že při

dobré buněčné imunitě jsou reakce na tyto antigeny (aplikované intradermálně a odečítané za 24 h) pozitivní, tzn. indurace větší než 6 mm (6).

Pro správnou **diagnostiku lékových exantémů** je důležité provést důkladnou anamnézu. Na základě klinického obrazu je třeba zodpovědět následující otázky:

1. Vyvolává vzhled vyrážky podezření na lékovou etiologii nebo jde jednoznačně o jinou dermatózu, např. svrab, erysipel?
2. Začal pacient užívat v posledních 14 dnech nový lék?
3. Který z léků, které pacient užívá, je častější příčinou lékových exantémů, např. penicilin, ampicilin, kotrimoxazol, allopurinol, carbamazin, thiazidová diuretika?
4. Má vyrážka vzhled klinického obrazu vyvolaného určitým lékem, např. akneiformní erupce po systémové léčbě kortikoidy nebo lithiu?
5. Vyvolává vyrážka subjektivní potíže – svědění, pálení, bolest?
6. Provází vyrážku celkové symptomy, např. akutní výsev kopřivky může provázet horečka, bolesti a otoky kloubů (reakce typu sérové nemoci) nebo dýchací potíže a pokles TK (symptomy anafylaxe)?
7. Anamnéza zaměřená na dětská infekční onemocnění u exantémů napodobujících dětské infekce, např. spalničky nebo zarděnky.

Pro diagnostiku lékové přecitlivělosti lze použít testy in vitro – **test blastické transformace lymfocytů** (LTT), **test inhibice migrace makrofágů** (MIF), event. průkaz specifických IgE protilátek. Vhodné jsou u nemocných majících plastický dermatografismus, u nichž nelze provést intradermální kožní testy, a u pacientů léčených beta-lytiky. Výhoda testů in vitro spočívá ve vyloučení nebezpečí anafylaktické reakce, přitom je možné ověřit reaktivitu na více léků nebo potravin současně. V praxi jsou zatím málo dostupné a jejich spolehlivost je omezená. Určitou vypovídající hodnotu má pozitivní výsledek, na negativní výsledek se nelze spoléhat, protože nevylučuje reakci při expozici in vivo. Důvodem může být

skutečnost, že se při vzniku kožní reakce uplatňují různé metabolity příslušného léku nebo neimunologické mechanismy. Proto se v praxi raději podezřelý lék zakazuje podávat (6).

Alergologické vyšetření u kožních chorob

Pro diagnózu dermatóz, u nichž se uplatňují mechanismy imunologické přecitlivělosti časného anafylaktického nebo pozdního ekzémového typu, slouží **kožní testy s alergenem**. Vždy je nutné výsledky testů korelovat s podrobnou anamnézou a klinickým obrazem kožních projevů. Nevhodné jsou u kojenců a dětí do 3 let, protože malé děti, podobně jako staří lidé, na alergenové testy méně reagují. Při silné přecitlivělosti časného typu hrozí pacientovi nebezpečí celkové anafylaktické reakce. Provedení kožních testů je **kontraindikováno** v aktivní fázi alergické choroby, v graviditě, při akutním horečnatém onemocnění, těžkém zdravotním stavu pacienta a při anamnestickém údaji o celkové systémové reakci po kožních testech. Relativní kontraindikací je nespolečná práce pacienta, systémová léčba kortikoidy v dávce větší než 30 mg denně, podávané po dobu jednoho týdne, antihistaminiky a jinými léky blokujícími H1 receptory pro histamin (falešně negativní reakce) (3). Epikutánní testy a test vetřením se provádějí na dermatologických pracovištích, prick testy a intradermální testy především v alergologických ambulancích. Přehled alergenových kožních testů spolu s vyvolávajícími příčinami a klinickým obrazem kožního onemocnění je uveden v tabulce 3 (3, 6).

V případech, kdy se uvedenými testy nepodaří alergii na podezřelou látku prokázat, ale u pacienta dochází stále k exacerbacím dermatózy, provádějí se testy eliminační a expoziční.

Při hodnocení výsledků epikutánních testů se odečítá **lokální reakce** v místě aplikace testované látky. V průběhu testování může dojít ke vzplanutí kožních projevů na původním, již odhojeném „ložisku“ kožní choroby, tj. **ložisková reakce**. Při vysoké přecitlivělosti pacienta nebo při překročení vhodné koncentrace a dávky testované látky může vzácně dojít ke vzniku **generalizované reakce** (3, 6).

Eliminační testy se provádějí při podezření na potravinovou nebo lékovou alergii a při podezření na výskyt alergenu v domácím či pracovním prostředí. Pacient je izolován z vlivu předpokládaného výskytu alergenu. Test je pozitivní tehdy, když vyloučení ze styku s podezřelým alergenem vede ke zhojení nebo alespoň ke zmírnění projevů kožního onemocnění.

Expoziční (provokační) testy umožňují reprodukcí klinických příznaků a objasnění vyvolávající příčiny různých dermatóz, např. kopřivky nebo kontaktní alergické dermatitidy. Pozitivní výsledek (exacerbace kožních projevů) je důležitý pro různá rozhodnutí, jako je eliminace určitých potravin, vyloučení styku s kontaktními alergeny, např. latexovými rukavicemi, případně i změna pracoviště při prokázání profesionální expozice. Provedení provokačního testu s podezřelým lékem je nutné vždy pečlivě

zvážit. Nedoporučuje se provádět u parenterálně aplikovaných léků a u perorálně podávaných léků, u nichž je podezření (po pečlivém rozboru anamnézy a klinického průběhu dermatózy) na anafylaktický typ přecitlivělosti. Provokační test je vhodný jen při podezření na intoleranční kopřivku, např. po salicylátech (5).

Perorální testy se používají k průkazu přecitlivělosti nebo intolerance na potraviny u nemocných s chronickou kopřivkou ve formě diagnostických diet. Patří mezi složitější dlouhodobé diagnostické postupy, které předpokládají spolupráci pacienta (5):

- **Karenční dieta** se doporučuje při neurčitém podezření na vliv potravin po dobu až 7 dnů. Povoleny jsou brambory, rýže, sůl a cukr, k pití jen neslazené minerální vody.
- **Dieta zkušební (vzestupná, postupná)** navrhuje na dietu karenční. Do jídelníčku se postup-

ně přidávají potraviny obsahující uhlovodany, tuky a nakonec bílkoviny a sleduje se, zda dojde k novému výsevu. Stejně složení potravy je nutné ponechat po dobu nejméně dvou dnů, aby nedošlo k chybnému hodnocení výsledků.

- **Dieta eliminační** je jednodušší pro praktické použití při ambulantní péči. Záměrně se při ní vypouštějí při přípravě jídel ty potraviny, které jsou známými alergeny, a dále ty, o nichž se podle anamnézy předpokládá, že jsou hledanými alergeny. Pokud během eliminační diety nedochází k novým kožním výsevům, navrhuje na ně dieta provokační.
- **Dieta provokační (nárazová)** znamená, že pacient postupně zkouší jíst jednotlivé podezřelé potraviny. V případě, že po některé z nich dojde k výsevu, je nutné tuto potravinu zcela vyloučit z jídelníčku.
- **Dvojitě slepý placebem kontrolovaný expoziční test** je exaktní metodou pro průkaz alimentární alergie, v běžné klinické praxi se neprovádí. Nemocný dostává náhodně stejné množství podezřelé potraviny nebo placeba v kapslích. Alergická reakce by se měla objevit do 2 hodin po podání. Negativní výsledek tohoto testu je vždy třeba následně ověřit otevřenou expozicí, tzn. podáním potravy v množství a složení, v jakém se vyskytuje v běžné stravě pacienta.
- **Dieta deník** vyžaduje podrobné vysvětlení lékaře a zajištění spolupráce pacienta (tabulka 4). Ve schematicky vedeném deníku si nemocný

Tabulka 4. Dietní deník

Kopřivka	++		+												→
prosinec	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.			
mléko	/		/												
chléb	/	/	/												
máslo	/														
med	/		/												
slepičí polévka	/														
pečené kuře	/														
džus	/														
sardinky	/														
rohlík	/	/													
párek		/													
↓															

Tabulka 5. Charakteristika hlavních typů fyzikálních kopřivek a fyzikální testy

Fyzikální kopřivka	Provokující faktory	Klinický obraz	Diagnostické testy, vyšetření	Diferenciální diagnóza
Urticaria factitia (dermografická kopřivka)	škrábání a tření kůže, tah nebo tlak tvrdého tupého předmětu, tlak prádla, tření ručnícem apod.	intenzivní svědění kůže → kopřivka s erytémem v místech škrábání nebo tření kůže, uspořádání pomfů v pruzích v dosahu rukou pacienta	plastický dermografizmus – svědění → kopřivka	vrozený plastický dermografizmus – nesvědění, tlaková kopřivka, Darierův příznak u urticaria pigmentosa
Urticaria factitia tarda			latence plastického dermografizmu 1–8 h	
Urticaria mechanica (tlaková kopřivka)	delší působení plošného tlaku větší intenzity (dlouhá chůze, nošení těžkých břemen apod.)	tuhý červený otok, subjektivně pálení nebo bolest; někdy subfebrilie a celkové symptomy podobné chřipce (může vést až k invaliditě)	tlakový test (sledovat až 12 h), expoziční test, test s prednisonem; vyšetření FW, KO	urticaria factitia tarda, angioedém hereditární a získaný
Chladová kopřivka – idiopatická a symptomatická (bakteriální a virové infekce, hematologické a autoimunitní choroby)	chladné předměty, led, studená voda, chladný vítr při vlhkém počasí; vzácně studené nápoje nebo zmrzlina	kopřivka nebo angioedém v místech expozice chladu; někdy mírné celkové příznaky; kolaps nebo symptomy anafylaktického šoku při náhlém ochlazení celého těla; otok rtů a jazyka po studených nápojích	chladové testy – s ledem a vodou 10 °C (individuální); expoziční testy; vždy vyloučení infekcí (infekční mononukleóza aj.), hematologické vyšetření, chladové protilátky, krvoglobuliny	odlišení idiopatické od symptomatické formy
Cholinergní kopřivka	fyzická námaha spojená s pocením, pasivní přehřátí (koupel, sauna), silné emoce	drobné, folikulárně vázané pomfy (2-4 mm) + erytém v okolí – trup, paže, nikdy dlaně a plosky, vzácně symptomy anafylaxe	provokační testy – cvičení do zapocení; teplá koupel (pod kontrolou zdravotnického personálu)	námahou indukovaný anafylaktický syndrom (fyzická námaha po jídle)
Tepelná kontaktní kopřivka	teplé předměty > 39 °C, sálavé teplo	drobné pomfy s erytémem i urtikariální ložiska, někdy celkové symptomy	tepelný test, expoziční test	cholinergní a akvagenní kopřivka
Solární kopřivka i symptomatická forma	světlo různé vlnové délky	drobné pomfy + erytém, někdy celkové symptomy i anafylaktická reakce	fototesty, expoziční test; vyšetření porfyrinů, OA: léky, tonikové nápoje	symptomatická forma – fotosenzibilizující látky; erythropoetická protoporfyrie

postupne zapisuje vlevo všechny potraviny, nápoje a pochutiny, které konzumuje. V pravé polovině pak označuje dny, kdy jednotlivé potraviny jedl a na horním řádku dny, kdy došlo k výsevce kopřivky (5).

Fyzikální kožní testy

U pacientů s chronickou kopřivkou je vhodné nejdříve vyloučit nebo potvrdit fyzikální kopřivku

pomocí podrobné anamnézy, klinického vyšetření a výsledků fyzikálních kožních testů (tabulka 5).

Literatura

1. Fučíková T. Klinická imunologie v praxi. Praha: Galén 1995: 315 s.
2. Litzman J. Poruchy imunity u pacientů s alergiemi. Postgraduální medicína 2004; 6: 527-529.
3. Petřů V. Diagnostika alergických onemocnění. Postgraduální medicína 2004; 6: 521-526.
4. Viktorinová M. Algoritmus vyšetření a léčby kopřivky a angioedému. Samostatná příloha časopisu Trendy v medicíně 2003/04; 5: 32 s.
5. Viktorinová M. Kopřivka a angioedém. Praha: Galén 2001. 140s.
6. Záruba F. a spolupracovníci. Laboratorní a vyšetřovací metody v dermatologii. Praha: Avicenum 1991. 276 s.

doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: viktorinova@fnol.cz

GLU

de môže prebiehať zdihavo a viesť k ťažkej hypoglykémii so život ohrozujúcou kómu, pri veľmi zdihavom priebehu autonómnej neuropatie alebo pri sprievodnej sympatolytickej liečbe môžu byť oslabené alebo celkom abscentovať typické varovné symptómy, endogénne poruchy látkovej výmeny sacharidov, obmedzená funkčnosť pečene a obličiek, interakcia s inými liekmi, konzumácia alkoholu. Zriedkavo: nevoľnosť/nápinanie na vracanie, ťižka v žalúdku, pocit plnosti/nafúknatosti, vracanie, bolesť brucha, hnačka, grganie, pocit kovovej chuti, prechodné reakcie precitlivenosti pokožky, ktoré sa môžu prejavovať ako pruritus, urtikária, erythema multiforme a nodosum, makulopapulózne alebo osypkam podobné exantémy, vaskulitidy, zvýšená fotosenzibilita, purpura, ekzematívna dermatitída. Veľmi zriedkavo sa z kožných reakcií vypínajú životu nebezpečná situácia spojená s dýchavičnosťou a poklesom krvného tlaku, čo môže končiť životu nebezpečným šokom. Ojedinelé: kožná vyrážka, artralgia, horúčka, proteinúria a žltacka, pancytopenia a hemolytická anémia, slabé diuretický účinok, prechodná proteinúria, porucha akomodácie a videnia, ako aj reakcia podobná reakcii na disulfiram, zmeny krvotvorňového systému. Veľmi zriedkavo (leukocytopenia, erytrocytopenia a granulocytopenia až agranulocytóza). D: Podľa výsledku vyšetrenia látkovej výmeny počatocná dávka 1,75 mg/deň, zvyšovať počas niekoľkých dní až 1 týždňa na dennú dávku 5,25 mg (3x 1,75 mg), max. 10,5 mg/deň (3x 3,5 mg). P: 48
94523 120x1,75mg
94523 120x3,5mg

GLUCOPHAGE 1000 mg tbl film Rp. 18/0399/01-S
GLUCOPHAGE 500 mg tbl film 18/0212/73-C/S
GLUCOPHAGE 850 mg tbl film 18/0212/73-C/S

A10BA02 Merck Santé, Francúzsko
IS: Antidiabetiká. **Z:** Metformini hydrochloridum 500 mg, 850 mg alebo 1000 mg v 1 filmom obalenej tablete. **E:** Diabetes mellitus 2. typu, hlavne u obezích pacientov, v monoterapii alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom. **M:** Precitlivosť na zložky lieku, diabetická ketoacidóza, diabetická prekóma, poškodenie funkcie obličiek a pečene, dehydratácia, rôzne infekcie, šok, l.v. podanie jedových kontrastných látok, srdcové alebo pľúcne zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok, akútna otrava alkoholom, chronický alkoholizmus, diabetes 1. typu, dočinenie. **NÚ:** Nauzea, vracanie, hnačky, bolesť brucha, kovová chuť v ústach, veľmi zriedkavo je erytém. Pri dlhodobom užívaní sa môže znížiť absorpcia vitamínu B12. D: Počiatocná dávka 1 tbl 2x alebo 3x denne, max. denná dávka 3g metformínu. P: 60
04101 30x850mg
09113 100x850mg
25295 50x500mg
10872 60x1000mg
25296 30 x 500 mg
25294 100 x 500 mg

GLUCOPHAGE XR

GLUCOPHAGE XR 500 mg tbl plg Rp. 18/0290/04-S
GLUCOPHAGE XR 750 mg tbl plg 18/0515/06-S

A10BA02 Merck Santé, Francúzsko
IS: Antidiabetiká. **Z:** Metformini hydrochloridum 500 mg v 1 tablete s predĺženým uvoľňovaním. **E:** Diabetes mellitus 2. typu (nezávislý od inzulínu), keď diéta a cvičenie nestačí. Pacientom s nadmernou obezitou môže dlhodobé užívanie lieku pomôcť znížiť riziko komplikácií spojených s cukrovkou. **M:** Precitlivosť na zložky lieku, diabetická ketoacidóza, akútna a chronická ochorenia, ktoré môžu vyvolať hypoglykciu; poškodenie funkcie pečene, akútna otrava alkoholom, chronický alkoholizmus, dočinenie. **NÚ:** Zlúdočné ťažkosti, hnačka, ne-

638



Prvá publikácia svojho druhu na Slovensku

Podobné publikácie v EU: European Drug Index, Pharmindex Breviř, Rote Liste, Index Nominum, Gelbe Liste a pod.

Čo môže záujemca v 2. vydaní nájsť?

- receptúrne skratky a ich význam
- číslovky - arabské, rímske, základné, radové
- referenčné názvy liekových foriem v humánnej medicíne
- vyhláška č. 507/2005 o povoľovaní terapeutického použitia HVLP, ktoré nepodliehajú registrácii
- zoznam aktívnych liekov registrovaných v EÚ centralizovanou procedúrou
- humánne HVLP – registre liekov podľa liečiv, ATC skupín, IS a podľa abecedy
- homeopatické lieky – registre podľa IS a podľa abecedy
- závažné interakcie liečiv v klinickej praxi

www.slais.sk

MANUÁL- Lieky registrované v Slovenskej republike, 2007

Objednávacia kupón

Meno Priezvisko

Spoločnosť

IČO IČ DPH.....

Adresa

Tel Fax.....

Email Podpis.....

počet ks

MC: 360 Sk/ ks

Objednávku pošlite na adresu:

BE TRADE spol. s r.o.
Röntgenova 14
851 01 Bratislava

Príjem objednávok aj na fax. č. 02/ 62411587,
emailom: hankarazova@chello.sk
www.slais.sk