

SARKOIDÓZA – DOSUD NEPOZNANÁ (1)

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Klinika plicních nemocí a TBC, FN Olomouc

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie (9). Morfologický obraz sarkoidózy tvoří epitelioidní granulomy v různých orgánech a tkáních, které vznikají akumulací T-lymfocytů a transformovaných makrofágů. V granulomech nedochází ke kaseifikační nekróze, může být přítomna nekróza fibrinoidní s následnou resorbí nebo vznikem centrální hyalinní fibrózy (3). Název onemocnění je sice odvozen z prvních histopatologických popisů, ale stanovení diagnózy sarkoidózy dnes stojí na syntéze morfologických, klinických, rentgenologických, funkčních a imunologických údajů. Tyto charakteristiky spojuje tzv. deskriptivní definice sarkoidózy z r. 1991 (22). Současné názory na diagnostiku a terapii nemoci shrnuje klinické doporučení Americké hrudní společnosti (ATS), Evropské respirační společnosti (ERS) a Asociace sarkoidózy a jiných granulomatózních nemocí (WASOG) z r. 1999 (6).

V současnosti stále nelze odpovědět na základní otázku týkající se etiologie sarkoidózy a otázku „kompartimentalizace imunitní reakce“ s aktivací, transformací a distribučními změnami v celém imunitním systému. Proto také přetrvávají problémy s optimální léčbou a klasifikací nemoci. Přestože se lze s projevy sarkoidózy setkat téměř v každé tkáni, významně převažují respirační příznaky, konkrétně postižení plic a nitrohrudních uzlin.

Klíčová slova: sarkoidóza, etiopatogeneze, příznaky, léčba.

SARCOIDOSIS – UNRECOGNIZED

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown aetiology (1). Morphologically sarcoidosis presents with epithelioid granulomas in different organs and tissues formed by accumulation of T-lymphocytes and transformed macrophages. In granulomas we do not find classification necrosis, but fibrinoid necrosis with following resorption or central hyaline fibrosis may be present (2). The name of the disease is derived from first histopathological descriptions, but currently diagnosis is based on synthesis of morphological, clinical, radiological, functional and immunological data. These characteristics are connected in descriptive definition of sarcoidosis from 1991 (3). Current opinions on diagnosis and treatment of the disease are summarized in clinical guidelines of American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) and Association of Sarcoidosis and other granulomatous diseases (WASOG) from 1999 (4).

Up to this day we cannot answer the basic question concerning ethiology of sarcoidosis and the question of “compartmentalisation of immune reaction” with activation, transformation and distribution changes in the whole immune system. That is why problems with optimal treatment and classification of the disease persist. In spite of the presence of sarcoidosis in almost any tissue, respiratory signs and symptoms significantly prevail, specifically involvement of lungs and intrathoracic lymph nodes.

Key words: sarcoidosis, ethiopathogenesis, signs and symptoms, treatment.

Interní Med. 2007; 9 (6): 276–279

Pravděpodobná etiologie

Příčinou sarkoidózy je neznámá noxa, která je zřejmě schopna perzistovat delší dobu v tkáni a u predisponovaného jedince vyvolat charakteristickou imunitní reakci. Vzniká oligoklonální buněčná odpověď pod vlivem Th1 cytokinů (reakci podporují IL-12, IL-18, INF γ a TNF α , naopak ji tlumí TGF β). Na reakci se podílejí především CD+4 lymfocyty a makrofágy. Vlastní agens nebylo přesvědčivě identifikováno pomocí mikrobiologie, DNA analýz, ani proteomiky (19, 20).

Z hlediska **genetické predispozice** je zřejmé, že jde o polygenní onemocnění. K familiárnímu výskytu dochází asi u 4% případů nemoci. Mezi kandidátní geny patří zejména polymorfní geny pro MHC a cytokiny. U pacientů se sarkoidózou byl ve srovnání se zdravými jedinci popsán vyšší výskyt HLA A1, B8, B13, B27 a DR 3 (11, 13). Z cytokinů se zkoumají zejména polymorfizmy IL6, IL-1 α , IL-1 β , TNF α , CCR5, CCR2, TGF β (7, 17). Tzv. funkční genomika určuje vztah průběhu a charakteru nemoci se zjištěnými genetickými odchylkami (13). Pozornost vzbudila současná přítomnost některých DR antigenů (DR 17+) a specifického receptoru na

T buňkách (TCR AV2S3+) zjištěná u skandinávské populace s Löfgrenovým syndromem (5). Některé genetické odchylky u Löfgrenova syndromu byly popsány i v české populaci (15).

Infekční původ nebyl doložen vizualizací agens v granulomu ani jeho kultivací. Odpůrci teorie poukazují také na dobrý efekt léčby kortikoidy. Proti infekční etiologii svědčí chybění průkazu přenosu, i když určitý náznak ukazuje Kveimova reakce nebo vznik granulomů po transplantaci plic (9). Jako potenciální infekční agens se stále nejvíce diskutují typické nebo atypické mykobakterie. Některé práce ukázaly častější výskyt tuberkulózy v anamnéze a u některých jedinců se prokazují pozitivní nálezy specifických protilátek, ale i DNA nebo RNA mykobakterií (3). Tyto pozitivní nálezy mohou být opět podmíněny genetikou, o čemž svědčí nálezy častější exprese DRB1*03 a DRB1*04 u uvedených pacientů (4). V poslední době nabízí zcela nové možnosti proteomika, která se zabývá mj. identifikací proteinů produkovaných buňkou nebo organismem. Identifikace specifického bakteriálního/virového proteinu v buňkách granulomu by mohla pomoci určit hledané agens a příčinu vzniku granulomu. V současné době se diskutuje

nález KatG peptidu (mykobakteriální kataláza-peroxidový protein), který je jedním z faktorů virulence *Mycobacterium tuberculosis*. Alespoň u některých případech sarkoidózy by tedy mykobakterie mohly hrát roli. Teorii podporuje fakt, že KatG peptid je pravidelně nacházen u nemocných s tuberkulózou, méně často u nemocných s pozitivitou tuberkulinové reakce a výsledky nebyly pozitivní u zdravých kontrol (2, 14).

Bakteriální původ sarkoidózy je rovněž spekulativní. Japonská teorie infekční etiologie s podílem *Propionibacterium acne* je podpořena velmi častým výskytem *P. acne* v granulomech a doloženou schopností tohoto agens vyvolat Th1 reakci s tvorbou granulomu. Poslední modifikace teorie hovoří o bakteriích s defektní stěnou, které se aktivují neznámým vnějším stimulem u disponovaných pacientů a vyvolávají tvorbu granulomů (8). Tato verze připomíná starší teorii Mankiewiczové o mykobakteriích napadených mykobakteriofágy a snaží se vysvětlit, proč se také neuplatňuje léčba antibiotiky, ale kortikoidy (12). Neprůkazné jsou studie s výskytem protilátek a antigenů proti *Chlamydia pneumoniae*. Vyšší výskyt chlamydiových antigenů v BAL byl

zatím nalezen jen v jedné studii, další velmi sporadické informace jsou o souvislostech s *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia Burgdorferi* nebo *Rickettsia helvetica* (3, 9).

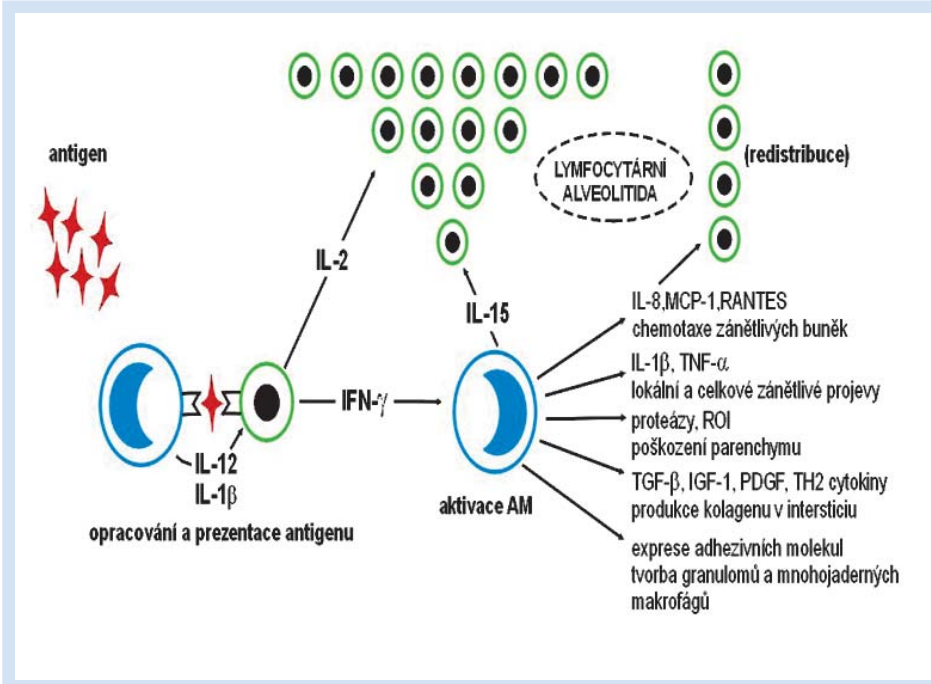
Poměrně málo bylo zjištěno o virech. U nemocných jsou nacházeny protilátky proti *EB viru*, *CMV*, herpes virům, např. proti *HHV-8 viru* asi u 20% nemocných, specifická pozitivní PCR reakce na tento virus ani u řady dalších virů však nebyla nalezena, podobně jako u viru příušnic. V souvislosti s fungálními agens se hovoří o kryptokokóze, která se může vyskytnout paralelně, ale jen u malého množství pacientů (3, 9).

Teorie alergizujících látek nabízí jiné vysvětlení. Uvažuje se o hyperergické imunitní reakci na toxiny typu kovů (beryllium, nikl, hliník), talku, pylu borovic, jílů, škrobu, v úvahu připadá také autoimunitní proces. Přes použití nejmodernějších metod nebyla ani jedna verze potvrzena (3, 9).

Patogeneze

Jak vyplývá z výše uvedeného, není jasná etiologie sarkoidózy, ani není přesně známa její patogeneze. V aktivní fázi tvorby granulomu u predisponovaného jedince dominují T lymfocyty a buňky monocyto-makrofágového systému, v pozdějších fázích se uplatňují fibroblasty. Všechny tyto typy buněk jsou ze zatím neznámých důvodů aktivovány, v důsledku postupného zapojování jednotlivých buněčných populací vzniká typický obraz granulomu z epiteloidních a obrovských, často mnohojaderných buněk. Lymfocyty se nacházejí jak v centru granulomu, tak i na jeho okraji. Epiteloidní buňky a obrovskobuněčné mnohojaderné elementy vznikají transformací z aktivovaných monocytů a makrofágů. U těchto buněk převažují známky vystupňované sekreční činnosti, nachází se v nich asteroidní tělíčka a Schaumannovy inkluze. V centru granulomu se akumulují aktivované CD4+ T lymfocyty (helper), zatímco lymfocyty, které spolu s fibroblasty tvoří okraj granulomu, jsou cytotoxické CD8+ buňky. Ústředním cytokinem při tvorbě granulomu je zřejmě TNF α . Lymfocytární alveolitida u sarkoidózy je velmi charakteristická a převažují zde CD4+ lymfocyty. Imunoregulační index bývá zvýšen, a to často i extrémně. Následkem změny v distribuci imunokompetentních buněk, které při kompartmentalizované imunitní odpovědi putují do míst zánětu, kde dochází také k jejich proliferaci, dochází k snížení imunoregulačního indexu v krvi a k potlačení tzv. pozdní hyperergické reaktivity prokazované kožními testy (obrázek 1). Následkem je mimo jiné negativita tuberkulinového testu (Mantoux II). U sarkoidózy bývá popisováno zvýšení řady působků různé povahy, jako je zvýšení syntézy ACE (angiotenzin konvertující enzym), 1,25-dihydroxycholecalciferolu s následnou

Obrázek 1. Kompartmentalizace imunitní reakce u sarkoidózy



hyperkalcémií a hyperkalciurií, zvýšení neopterinu, lysozymu, sérového receptoru IL-2 atd. Tyto působky jsou produkovány v granulomech především makrofágy transformovanými na epiteloidní buňky a jsou různě spolehlivými ukazateli aktivity procesu (22).

Klinický obraz

V současnosti se významně snížila detekce asymptomatických forem nemoci, zjišťovaných při náhodně provedeném skiagramu hrudníku. U většiny pacientů, u nichž byla sarkoidóza diagnostikována na základě klinických příznaků, jsou přítomny typické příznaky akutního nebo chronického syndromu systémové zánětlivé odpovědi, tj. subfebrilie či horečky, únavnost, malátnost, hubnutí a alterace celkového stavu. Současně se zjišťují respirační příznaky jako dráždivý chronický kašel, dušnost, výjimečně bolesti na hrudníku.

Sarkoidóza častěji postihuje ženy než muže (1,5–2, 0:1), mezi postiženými je převaha nekuřáků. Nejvyšší výskyt je ve věku od 30 do 50 let, děti bývají postiženy vzácně. Sarkoidóza bývá diagnostikována jako akutní nebo chronické onemocnění, existuje nepodložená představa, že akutní stadium proběhlo

symptomaticky nebo bylo pacientem považováno za běžnou virózu nebo nachlazení (3, 9).

Akutní sarkoidóza

Nejtypičtějším, resp. nejčastěji zastiženým klinickým obrazem akutní sarkoidózy je tzv. **Löfgrenův syndrom**, při němž se u febrilního pacienta objevují artralgie, event. polyartritický syndrom postihující nejčastěji talokrurální skloubení (bolestivý teplý, lehce zarůžovělý, perimaleolární otok). Nejčastěji na bérkách dochází k výsevu nodózního systému (obrázek 2). Typická je bilaterální hilová lymfadenopatie zjišťovaná na skiagramu hrudníku a negativní kožní tuberkulinový test. Může být přítomna konjunktivitida, uveitida a vysoká sedimentace. Méně často se objevují respirační příznaky – zánět dolních nebo horních dýchacích cest. Löfgrenův syndrom obvykle signalizuje dobrou prognózu se spontánní remisí onemocnění. Ale i tento akutní obraz onemocnění může někdy přejít do některé z chronických forem. Za akutní projev sarkoidózy se také považuje tzv. sarkoid v jizvě (zčervenání a zduření starých jizev).

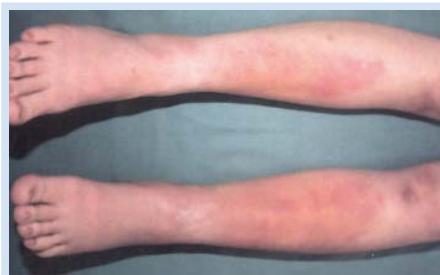
Chronická sarkoidóza

Průběh nemoci je pozvolný, postupně a nenápadně nastupují respirační i jiné orgánové příznaky. Onemocnění častěji vyžaduje léčbu a prognóza je závažnější. Za chronické se onemocnění většinou považuje, trvá-li aspoň dva roky, ale zpravidla lze těžko zjistit začátek onemocnění (3, 9).

1. Sarkoidóza dýchacího ústrojí

K projevům sarkoidózy respiračního traktu dochází u více než 90% pacientů. Názvy „plicní“ nebo

Obrázek 2. Nodózní erytém na bérkách



„nitrohruďní“ sarkoidóza jsou mírně závažnější. Ani jeden z nich není zcela správný, protože tradičně se do této kategorie zařazuje postižení plic i hilových a mediastinálních lymfatických uzlin, ale i vzácné onemocnění pleury s možným rozvojem výpotku. S výhradou sem lze zařadit i postižení horních dýchacích cest. Na druhé straně však do této skupiny jistě nepatří „nitrohruďně uložená“ sarkoidóza srdce, event. extrémně vzácná sarkoidóza jícnu (3, 9).

Klinicky se „plicní“ forma sarkoidózy projevuje dušností a suchým kašlem. Někdy se objevuje i bolestivý tlak za sternem, který nemá zjevné spouštěcí mechanismy a je podmíněn rozepnutím pouzdra zvětšených mediastinálních uzlin. Z celkových projevů se objevuje teplota nebo malátnost. Subjektivně vnímaná dušnost nemusí korelovat s výsledky funkčních vyšetření. Ve velmi pokročilých stádiích, které již odpovídají plicní fibróze, se ponáhlová dušnost může měnit v klidovou. Kašel velmi citlivě reaguje na léčbu kortikosteroidy a ustane několik dní po zahájení terapie. Kašel také může časně signalizovat recidivu onemocnění po vysazení kortikosteroidů. Případná hemoptýza může souviset s překrvením sliznice, endobronchiálními granulomy nebo s možnou komplikací chronické sarkoidózy, kterou je aspergilom.

Výpotek u sarkoidózy bývá lymfocytární s převahou CD4+ buněk. Pleura však bývá mnohem častěji postižena ztlustěním a drobnými srůsty především v rámci subpleurálních granulomů.

Sarkoidóza horních dýchacích cest se projevuje ztlustěním, otokem a zarudnutím. Postižena může být nosní sliznice, tonzily, paranasální dutiny i larynx.

Mezi základní vyšetření, která nám umožní přesněji klasifikovat stupeň postižení plic, patří rtg hrudníku, vyšetření plicních funkcí, galliová scintigrafie s Ga⁶⁷ citrátem, HRCT (CT s vysokou rozlišovací schopností), bronchoalveolární laváž a transbronchiální nebo chirurgická plicní biopsie, které umožňují stanovit diagnózu sarkoidózy i stupeň její aktivity.

2. Sarkoidóza lymfatických uzlin a sleziny

Mezi nejtypičtější známky sarkoidózy patří bilaterální, velmi často symetrické postižení mediastinálních a hilových lymfatických uzlin. Periferní lymfatické uzliny však bývají přítomny také relativně často (až u 30 % nemocných). Jedná se o zvětšení krčních, axilárních nebo inguinálních uzlin. Uzlinový syndrom může a nemusí být symetrický, uzliny jsou nebolestivé, bez zarudnutí nebo ulcerace. Extirpace uzliny s následným histologickým vyšetřením často umožní morfologickou diagnózu sarkoidózy. Tzv. „preskalenová“ Danielsova biopsie obvykle nebývá přínosná. Při zvětšení lymfatických uzlin se obvykle nachází i splenomegalie. Vzácně dochází k projevům hypersplenizmu, který si může vynutit splenektomii (3, 9).

3. Oční sarkoidóza

Oční postižení při sarkoidóze bývá popisováno asi u jedné čtvrtiny nemocných, rozptýly v publikovaných souborech jsou však značné. Může se jednat o postižení předního segmentu a méně často i segmentu zadního. Bývá přítomna nespecifická konjunktivitida, drobné granulomy na spojivce, skleritida, různé formy iridocyklitidy nebo zadní uveitida. Může se rozvinout katarakta, zkalení sklivce, těžký sekundární glaukom nebo atrofie optického nervu, které mohou vést až ke slepotě. U nemocných se sarkoidózou je vhodné indikovat oftamologické vyšetření. Při podezření na zadní uveitidu či poškození retiny by se měla provést fluorescenční angiografie.

V rámci sarkoidózy se v oblasti očí lze setkat i s granulomatózní infiltrací slzných žláz s následným „sicca syndromem“ (3, 9).

4. Sarkoidóza kůže

Při akutní sarkoidóze a vzácněji při recidivě onemocnění, se nejčastěji na bérkách vyskytuje **erythema nodosum**, což jsou podkožní spontánně i palpačně bolestivé makulózní formace, které se obvykle objevují symetricky, na obou bérkách, mají zpočátku narůžovělou až vínově červenou barvu, která se během 2–3 týdnů mění v lividní až nahnědlé zbarvení připomínající vstřebávající se podkožní hematoma (obrázek 2). V naší populaci dochází k těmto projevům až u 30 % pacientů, v jiných zemích je to méně. Nodózní erytém není specifický pro sarkoidózu, ale často na ni obvykle v rámci Löfgrenova syndromu může upozornit. Stejně projevy se vyskytují u některých infekcí (tuberkulóza, toxoplasmóza, lepra, streptokokové infekce) u hypersenzitivních reakcí, po podání celé řady léků (sulfonamidy, některá nesteroidní antirevmatika) nebo při Crohnově nemoci.

V rámci chronické sarkoidózy se lze setkat s nejrozličnějšími, často bizarními kožními projevy, z nichž jsou některé, zejména při lokalizaci na obličej, označovány dokonce za znetvořující. Popisuje se **subkutánní, malouzlová** nebo **velkouzlová sarkoidóza**, kdy mají uzly průměr až 5 cm. Mezi nejčastější lokalizace patří např. právě obličej, je možné se s ním setkat nad extenzory nebo na trupu. Jde obvykle o červenohnědé papuly. Mezi zvláštní formy kožní sarkoidózy patří tvorba načervenalých plošných infiltrátů ve starých jizvách (tzv. **sarkoid v jizvě**). Ten je pokládán za projev akutně vzniklé sarkoidózy a má dobrou prognózu. Oproti tomu tzv. **lupus pernio** – destruuující chronický projev nejčastěji lokalizovaný na nose – je závažný nejen z kosmetického hlediska, ale také proto, že jeho přítomnost signalizuje zvýšené riziko přítomnosti závažných mimoplicních lokalizací (obrázek 2). Bývá nejčastěji popisován u černošské populace v USA (3, 6).

5. Sarkoidóza pohybového ústrojí

Poměrně často (až u 25 % pacientů) dochází k postižení kloubů. Polyartralgie, event. polyartritický syndrom s postižením hlezenných kloubů jsou součástí akutní sarkoidózy (Löfgrenův syndrom). Monoartritida nebo polyartritida se méně často může objevit i u sarkoidózy chronické. Vzplanutí, resp. recidiva artralgií předchází výsev erythema nodosum. V rámci chronické formy se objevuje postižení velkých i středních kloubů a vzácně vznikají i kloubní deformity, které diferencially diagnosticky připomínají revmatoidní artritidu.

Kostní projevy byly popsány Jünglingem (osteitis cystoides). Jedná se o cystické změny v článcích prstů horních i dolních končetin. Nejde o zcela specifický nález a jejich výskyt kolísá od 1 % do 10 %. Bývají často subjektivně asymptomatické a lze je rozpoznat pomocí rentgenologických zobrazovacích metod nebo scintigrafie skeletu. U velmi pokročilých forem sarkoidózy mohou být i mutilující změny.

Svalové postižení je poměrně vzácné. Může jít o symptomatické granulomy, hmatné svalové uzly, polymyozitidu nebo chronickou myopatii (3, 9).

6. Sarkoidóza nervové soustavy

Granulomatózní proces může vzácně postihovat struktury centrální i periferní nervové soustavy, výskyt našťestí nedosahuje 10 % případů. Opakovaně bylo popsáno postižení mozku nebo míchy. Častější je granulomatózní meningeální infiltrace doprovázená postižením hlavových nervů. Velmi typické je postižení *n. facialis* (VII.), které se někdy kombinuje s uveitidou a s infiltrací především příušních žláz („febris uveoparotidea“ popsána Heerfordtem). S postižením centrální nervové soustavy souvisí i atrofie optického nervu s následnou možnou amaurozou nebo se při hypofyzární lokalizaci může vyskytnout diabetes insipidus. Popisuje se neuropatie malých vláken („small fibre neuropathy“), která může být příčinou chronické únavy, ale také srdečních arytmií. Celková slabost a únava jsou těžko řešitelným problémem u některých nemocných. Periferní neuropatie se může kombinovat se svalovým postižením. Ze zobrazovacích metod se při postižení centrální nervové soustavy uplatňuje magnetická rezonance (MR), elektromyografie (EMG) a vyšetření indukovaných potenciálů, která mohou potvrdit diagnózu neurosarkoidózy. Přínosné může být i vyšetření cerebrospinálního likvoru, ve kterém se zjišťuje zvýšená buněčnost podmíněná lymfocyty. Při imunofenotypizaci lymfocytů z likvoru se nachází zvýšení imunoregulačního indexu, bývají i vyšší hladiny lysozymu a enzymu konvertujícího angiotenzin (3, 9).

7. Sarkoidóza srdce

Sarkoidóza srdce patří mezi nejnebezpečnější lokalizace tohoto systémového onemocnění. Bývá

klinicky významná minimálně u 5 % pacientů s diagnostikovanou sarkoidózou, dle epidemiologických studií se zdá, že je častější v Japonsku. Mohou se objevit známky kardiální insuficience či typické stenokardie, ale nejnebezpečnější jsou poruchy srdečního rytmu, ať už jde o atrioventrikulární blokády nebo o komorové extrasystoly. Arytmie může vyústit až v náhlou smrt. Při podezření na sarkoidózu srdce je třeba provést rtg, echokardiografické vyšetření a vyšetření podle Holtera, které může zachytit v průběhu 24 hodin i velmi nebezpečné poruchy srdečního rytmu. V některých případech se granulomatózní infiltrace myokardu zobrazí jako mnohočetné defekty při thaliové scintigrafii srdce (3, 6).

8. Sarkoidóza jiných orgánů

Při cíleném vyšetření lze prokázat granulomy v játrech až u 70 % nemocných se sarkoidózou. Sama

játerní biopsie nebývá v tomto případě příliš přínosná, protože obvykle neumožňuje odlišit sarkoidózu od ostatních granulomatóz nebo náhodně vzniklých granulomů. Při fyzikálním vyšetření lze zjistit asi u 10 % nemocných trpících sarkoidózou hepatomegalii. K progredujícímu postižení s projevy cholestázy a fibrózy dochází vzácně. Selhávání jater nebo ikterus jsou vzácností. Při biochemickém vyšetření se nachází mírná elevace játerních testů, především alkalické fosfatázy (3, 6). S výjimkou jater je postižení GIT extrémně vzácné a nedosahuje 1 % případů. U nemocných sarkoidózou se lze setkat s xerostomií („sicca syndrom“), granulomatózní infiltrací žaludku, tenkého střeva (maloabsorpční syndrom), appendixu a tlustého střeva. S granulomatózní nefritidou se lze při sarkoidóze setkat výjimečně, ale obvykle dominují potíže související s nefrolitiázou, která je u těchto pacientů vzhledem k hyperkalcémii a hyper-

kalciurii asi desetkrát častější než v běžné populaci. Vzácně bývají i známky nefrokalcinózy. Sarkoidóza pohlavního ústrojí je extrémně vzácná a sarkoidóza penisu nebyla spolehlivě popsána. Sarkoidóza močového měchýře se nevyskytuje (3, 9).

Velmi vzácně může být postižen hypotalamus s následným hypotalamickým syndromem, při postižení hypofýzy vzniká diabetes insipidus. Může být také postižena štítná žláza, pankreas a příštípná tělíska. Nadledviny zřejmě sarkoidóza nepostihuje (3, 9).

Dokončení a literatura v příštím čísle.

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Klinika plicních nemocí a TBC, FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: kolekv@fnol.cz