

ATOPIJSKI DERMATITIS U DJECE I ODRASLIH

JASNA LIPOZENČIĆ, SUZANA LJUBOJEVIĆ i SANJA GREGURIĆ¹

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i

¹Specijalistička dermatovenerološka ordinacija dr. Sanja Gregurić, Zagreb, Hrvatska

Atopijski dermatitis (AD) je kronično recidivirajuća upalna kožna bolest, obilježena svrbežom i tipičnom kliničkom slikom, ovisno o dobi bolesnika s AD. Često je udružen s drugim atopijskim bolestima kao što su astma ili alergijski rinitis, a posljedica je kompleksne etiologije i patogeneze. Pojavljuje se češće u osoba s genskom predispozicijom za atopijske bolesti. Očitovanje intenziteta i opsega kožnih promjena (*Scoring of Atopic Dermatitis - SCORAD Index*) bitno se razlikuje u bolesnika s AD, ovisno o tome radi li se o akutnoj ili kroničnoj fazi bolesti, što se odnosi i na odstupanja u laboratorijskim parametrima, posebice imunskim. U budućnosti će biti potrebno donijeti konsenzus o novim kriterijima za definiranje AD-a kao što su ih prije 21 godina donijeli Hanifin i Rajka. Potrebna je učinkovita i sigurna terapija, te kontrola rane faze AD kao i održavanje remisije AD. Novi terapijski izbor u liječenju AD-a umnogome poboljšava kvalitetu života bolesnika s AD. Kako je prevalencija te bolesti u stalnom porastu, naglašavamo u radu važnost prevencije, spječavanje recidiva, pravodobnoga prepoznavanja bolesti, te optimalnog liječenja bolesnika prema stadiju AD.

Ključne riječi: atopijski egzem/dermatitis sindrom, endogeni egzem

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za kožne i spolne bolesti,
Šalata 4
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel.: 2368 915; faks: 2379 911
E-pošta: jasna.lipozencic@zg.htnet.hr

UVOD

Atopijski dermatitis (AD) (atopic eczema, neurodermitis, endogeni egzem, pruridermatitis allergica chronica constitutionalis Kogoj) kronična je recidivirajuća upalna kožna bolest opisana posebice u bolesnika s atopijskom konstitucijom već prije 100 godina. AD je bolest s visokom prevalencijom (2-5% u populaciji), a najčešće se pojavljuje u djece (10-20%) (1-3). Učestalost AD-a u svijetu je različita i u stalnom je porastu. Razlikujemo »intrinzični« tip AD (nealergijski oblik) bez udruženosti s ostalim atopijskim bolestima i alergijski (»ekstrinzični« tip) atopijski egzem/dermatitis sindrom (AEDS) udružen s IgE na temelju genskih čimbenika i/ili čimbenika okoliša. Rizik od atopijskog razvoja znatno je niži u djece s nealergijskim tipom AEDS (3-6).

Posljednjeg se desetljeća bilježi povećanje broja oboljelih od AD-a u Europi, te se procjenjuje da

prevalencija iznosi 20% u djece i 1-3% odraslih (7). U 80% pacijenata bolest započne prije navršene prve godine života, a tek u oko 2% nakon 20. godine života. Istraživanje prevalencije AD u Hrvatskoj prema Međunarodnoj studiji o astmi i alergiji u djece (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC*) pokazuje po županijama u djece u dobi 6-7 godina, prevalenciju od 5,4% - 5,7% - 7,1%, a u dobi 10-14 godina prevalencija je 4,3% - 7,8% - 5,3% - 10% - 8,2% (8). Tijek bolesti obilježen je egzacerbacijama i remisijama koje se ne mogu etiološki uvijek objasniti. Češće se pojavljuje u urbanim sredinama. Procjenjuje se da kompletna remisija nastupa u oko 1/3 oboljelih nakon druge godine života te u daljnje 1/3 nakon pete godine života. Međutim, brojni su i pacijenti s infantilnim AD-om, kao i juvenilnim AD-om koji imaju tegobe i u odrasloj dobi. Oko 40% djece s AD-om dobiju bronhalnu astmu u kasnijoj dobi (3-12). Atopija je stanje uvjetovano multiplim defektima gena (5). U

bolesnika s AD-om koji boluju od astme nađen je defekt na Th2 citokinskim genima na kromosomu 5q31-33, u regiji na kojoj se nalazi β -2-adrenergični gen. U bolesnika s AD-om nasljeđuje se abnormalnost za imunološki odgovor i kandidatski geni vezani su najčešće u regiji 11q13; 3q21; 1q21; 17q25 i 20 p (11). Dokazano je 30 gena odgovornih za izražajnost AD-a. Genski je određena i aktivacija serinske proteaze koja mijenja pH kože od 5,0 prema 5,5. To uzrokuje i transepidermalni gubitak vode i smanjenje vlažnosti kože s oštećenjem kožne barijere (13, 14). Patogeneza AD-a još nije u potpunosti razjašnjena. Patofiziološki koncept AD-a temelji se na međudjelovanju genske predispozicije i čimbenika okoliša (13): suha i osjetljiva koža (cutaneous atopy); metabolički faktori (deficit γ -linolenske kiseline); stanična deficijencija; humoralni imunosni faktori; hiperprodukcija IgE; disregulacija autonomnog živčanog sustava; psihosomatske interakcije; provokativni faktori (kontaktni alergeni, iritansi, inhalacijski i nutritivni alergeni, mikrobn faktori, stres, klimatski i zemljopisni utjecaji, tjelesna konstitucija, sekundarne infekcije) (13-17).

Atopijska se konstitucija češće nasljeđuje preko majke. AD je često udružen s imunodeficijencijom (selektivni IgA i IgM). Hiperimunoglobulinemija E je značajka atopijskih bolesti, ali AD je i posljedica imunosnog odgovora tipa IV. (16, 18-20).

U bolesnika s AD-om postoji poremećaj epidermalne zaštite, posebice sinteze otpuštanja epidermalnih lipida (ceramida), metabolizma masnih kiselina: snižene su gamalinolenska (GLA) i digamalinolenska kiselina (DGLA). Uloga inhalacijskih alergena u AD je bitna (13). Inhalacijski alergeni mogu potaknuti stanični odgovor u atopijskoj koži, gdje dominiraju Th2 stanice. U bolesnika s AD-om nađe se snižena sekrecija γ -interferona (INF- γ) iz aktiviranih limfocita i povišena sekrecija interleukina 4 (IL-4) (16).

U atopijskoj je koži dokazana povišena razina IgE, eozinofilija, aktivirani makrofagi s povišenim izlučivanjem prostaglandina E2 (PG E2), interleukina 10 (IL-10), IL-4 i IL-5 (od stanica Th2), snižena je sekrecija IFN- γ (od Th1) i povišeno spontano otpuštanje histamina iz bazofila. Histamin je jedan od glavnih uzroka svrbeža u AD-a. Otpuštanje histamina u atopijskoj koži potiču i proteaze, kinini, prostaglandini, neuropeptidi, acetilkolin, citokini i opiodi. Uočena je korelacija povišenog eozinofilnog kationskog proteina (ECP), topljivog E-selektina uz eozinofiliju (16, 18, 19).

ULOGA „OKIDAČA“ (TRIGGER-A) U POJAVNOSTI I POGORŠANJU AD-A

Svrbež je konstantan u upalnim promjenama AD, a pojačava ga, osim brojnih alergena, stres u narušenoj kvaliteti života bolesnika. Alergeni su tvari koje izazivaju alergijske reakcije, a po građi su proteini, polisaharidi i hapteni (niskomolekularne tvari). U organizam dolaze inhalacijom, hranom, ubodima kukaca ili kontaktom. Ne samo alergeni nego gljive, bakterije i virusi (uključujući virus herpesa simpleks, vakcinije, bradavica, moluska i papilomavirusi) mogu uzrokovati pogoršanje kožnih promjena AD. *Trichophyton rubrum* infekcija je česta u AD bolesnika, kao i infekcija s *Malassezia furfur* i *Staphylococcus aureus* (u 90% AD-a kožnih lezija).

S. aureus izlučuje više toksina (enterotoksin A i B, *toxic shock syndrome toxin 1*), poznatih kao superantigeni koji aktiviraju stanice T i makrofage (18, 20). U AD stafilokokni superantigeni koji se luče na površini kože, prodiru u upaljenu kožu i stimuliraju epidermalne makrofage ili Langerhansove stanice (Ls) na lučenje IL-1, TNF i IL-12 (20). Lokalna produkcija IL-1 i TNF potiče izražajnost E-selektina na vaskularni endotel i omogućuje početni ulazak limfocita s biljezima specifičnima za kožne limfocite (*Cutaneous Lymphocytic Antigen* - CLA). Lokalna produkcija IL-12 može povećati izražajnost CLA na aktiviranim limfocitima od antigena ili superantigena čime je povećana učinkovitost recirkulacije stanica T u koži (21).

U djece s AD-om značajno je veći proliferativni odgovor na *S. aureus* i enterotoksin B, kao i na smanjeno stvaranje IFN- γ , te povećanu produkciju IL-4 (20, 21).

Dobro kontrolirane studije pokazale su da alergeni iz hrane mogu dovesti do egzacerbacije kožnih promjena u nekih bolesnika s AD, posebice u dječjoj dobi. Česti alergeni u djece jesu bjelance jajeta, kravlje mlijeko, kikiriki, soja i brašno. Termin sindrom kontaktne urtikarije (*contact urticaria syndrome* - CUS) uveden je godine 1975., a označuje pojavu urtika i eritema nakon kontakta s tvari iz hrane kroz intaktnu kožu. Značajna je uloga CUS-a prisutnošću IgE-a na hranu u bolesnika s AD-om (22). Stoga je u dijagnostici tog sindroma razvijen tzv. *skin application food test* (SAFT) (22). Taj se test pokazao prikladnim u dijagnostici preosjetljivosti na hranu u male djece s AD-om. Međutim, nakon četvrte godine života njegova se osjetljivost smanjuje.

ULOGA POREMEĆAJA U ZAŠTITNOJ BARIJERI

Suha je koža glavni klinički znak AD-a s povećanim gubitkom vodenog sadržaja (*Transepidermal Water Lost* – TEWL) i abnormalne izražajnosti sfingomijelin deacilaze koja hidrolizira sfingomijelin u sfingosilfosforilkolin, a ne u ceramid, te se redukcijom ceramida pogoršava zaštitna funkcija rožnatoga sloja (20, 23, 24). Suha koža omogućuje prodor alergena, iritansa i patogenih mikroorganizama i nastanak upale. Deficit filagrina dovodi do ihtioziformnih promjena i ljuškavanja kože sličnih vulgarnoj ihtiozi (24). Zbog defekta u metabolizmu filagrina dolazi do ljuškavanja kože i retencije te agregacije keratohijalinskih granula unutar rožnatog sloja. Smatra se da je defekt u pretvorbi profilagrina u filagrin također razlog ljuškavanja u patogenezi AD (20). Promjene u diferencijaciji keratinocita i poremećaju evaporacije kože uzrokuju suhu kožu u bolesnika s AD-om (23, 24). AD bitno utječe na kvalitetu života djece i adolescenata (25).

KLINIČKA SLIKA U DJECE

Klinička se slika bitno razlikuje u dojenčadi, starije djece te u odraslih bolesnika. Kožne promjene mogu biti akutne i kronične. U dojenačkoj dobi (3-6 mjeseci života) karakteristične promjene u akutnoj fazi su eritematozna koža s papulama i vezikulama, a kronične se promjene sastoje od simetričnih, suhih, eritematoznih, ljuškavih plakova s plosnatim papulama na licu, najčešće na obrazima, čelu, uz pošteđenu perioralnu regiju (sl. 1). Promjene se šire na vlasište, gornji dio trupa, ekstenzorne strane gornjih i donjih udova, te dorzume šaka i stopala. Pelenska regija najčešće je pošteđena, ali ovdje se može razviti kontaktni iritativni dermatitis. U dugotrajnom AD mogu postojati akutne i kronične promjene.



Sl. 1. Atopijski dermatitis u djeteta

Tijekom druge i treće godine života klinička se slika mijenja te se razvijaju karakteristične papule i plakovi smješteni ponajprije na pregibima velikih zglobova, osobito na vratu („*head and neck dermatitis*“ uzrokovan s *M. furfur*), laktovima, zapešćima, koljenima i gležanjanskim zglobovima. Bolest može proći s drugom ili trećom godinom života, ali su moguće i druge atopijske bolesti i recidivi. Koža cijelog tijela je suha (kseroza). U dobi od 8 do 10 mjeseci života promjene se pojavljuju na ekstenzornim dijelovima ruku i nogu (sl. 2). Nakon prve godine života pojavljuju se numularne promjene koje su posljedica sekundarnih infekcija (češće zlatnim stafilokokom). U kasnijem djetinjstvu (12-15 godina života) i adolescenciji (nakon 15. godine života) perzistiraju kronične promjene u pregibima velikih zglobova uz promjene na vjeđama i periorbitalnim dijelovima, na šakama i stopalima, gdje se često vide pustule. U bilo kojoj fazi izgled tih egzemskih promjena može biti promijenjen zbog svrbeža, odnosno grebanja. Tada se vide ekzorijacije i lihenifikacija te nastanak hiperpigmentacija i hipopigmentacija. Predilekcijska mjesta su pregibi velikih zglobova, lice, vrat, leđa, dorzumi šaka i stopala, prsti ruku i nogu (sl. 3). 26.



Sl. 2. Atopijski dermatitis



Sl. 3. Atopijski dermatitis u kasnijem djetinjstvu

KLINIČKA SLIKA AD U ODRASLIH

Znakovita je za AD lihenifikacija (pepeljasto siva žarišta s plosnatim papulama), zadebljana područja u fleksurama, na vratu, na vjeđama, te kronični edem lica. Bolest ima kronični, odnosno kronično-recidivirajući tijek te se smjenjuju razdoblja regresije i egzacerbacije promjena na koži uz svrbež. U nekih je pacijenata prisutan sezonski karakter bolesti s egzacerbacijama najčešće u proljeće i jesen. Dugotrajan AD može dovesti do znatne psihičke traume.

Akutne su lezije karakterizirane intenzivnim svrbežom, s papulama na eritematoznoj koži, praćene ekskoriacijama, erozijama te seroznim eksudatom. Subakutne se lezije očituju kao eritematozne, ekskoriirane ljuskave papule, a kronične se promjene sastoje od zadebljanja kože s naglašenim kožnim crtežom (lihenifikacija) i plosnatim papulama (sl. 4). U pacijenata s AD su često prisutne sve tri faze kožnih promjena. Česte su komplikacije: 1. bakterijske infekcije (stafilokokne, streptokokne); 2. gljivične infekcije (trihofitija, infekcija s *M. furfur*, kandidijaza); 3. virusne infekcije (bradavice, *mollusca contagiosa*, *eczema herpeticum Kaposi*); 4. kontakti alergijski dermatitis na predilekcijskim mjestima nastao zbog kontaktne senzibilizacije na alergene: smjese mirisa, parabene (podloga u lokalnim pripravcima), nikal, sastojke plastike, gume i drugo. Intenzivan svrbež osnovna je značajka AD-a. Osim toga, sam svrbež, odnosno češanje, važan je čimbenik u nastanku tipičnih egzemskih promjena u tih bolesnika. Utvrđeno je da je u pacijenata s AD-om snižen prag za svrbež. Grebanje dovodi do kolonizacije i infekcije bakterijama *Staphylococcus aureus* što pridonosi težini bolesti. Kraste boje meda, obilno vlaženje, folikulitis i piodermatske promjene pogoršavaju kliničku sliku.

Kao kriterij kliničke slike i uspjeha terapije najčešće se rabi Indeks *Severity Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD) (9,18,20,27).



Sl. 4. Zadebljanja kože s lihenifikacijom u bolesnika s AD-om

DIJAGNOZA

Dijagnoza se postavlja na temelju pozitivne anamneze o atopijskim bolestima u obitelji i rane pojavnosti u bolesnika, kliničke slike primjenom kriterija koje su zadali Hanifin i Rajka godine 1980. (tri kriterija iz skupine manjih ("minor") i tri iz glavnih kriterija ("major") (tablica 1) (10,18).

U djece dijagnostički kriterij je uz pozitivnu obiteljsku anamnezu, klinička slika, eozinofilija u perifernoj krvi, pozitivan kožni ubodni test na inhalacijske i/ili nutritivne alergene (SPT, engl. *skin prick test*) pozitivan; epikutani, *patch test* (kontakti alergeni) i pozitivan atopijski *patch test* (*Atopy patch test*) s alergenima iz SPT testa koji se primjenjuje ako je rezultat na alergen specifičnog IgE-a negativan, a povišena je razina ukupnih i specifičnih IgE protutijela (8). Astmu razvije 70% djece s teškim AD-om u usporedbi sa 30% djece s umjereno teškim AD (8,26). Alergija na hranu je česta u djece i može biti izražena kao gastrointestinalni ili respiracijski poremećaj ili urtikarija, angioedem, perioralni edem i edem ruku koji mogu potaknuti egzacerbaciju AD-a (8, 22). Stres utječe na imunost sustav (povećanje broja eozinofila, T-limfocitnih subpopulacija i NK stanica). U 60% djece s intenzivnim svrbežom postoji poremećaj spavanja (8).

Tablica 1.
Kriteriji za dijagnozu atopijskog dermatitisa po
Hanifinu i Rajki (10)

| |
|---|
| I. Osnovni kriteriji (moraju biti prisutna tri ili više) |
| Tipične kožne promjene i njihova distribucija |
| – lihenifikacija pregiba ili pojačan kožni crtež u odraslih |
| – zahvaćenost lica i ekstenzornih površina u dojenčadi i male djece |
| Kronični ili kronično recidivirajući tijek dermatitisa |
| Pozitivna osobna ili obiteljska anamneza za atopijske bolesti (astma, alergijski rinitis ili AD) |
| II. Sporedni kriteriji (moraju biti prisutna tri ili više) |
| Suhoća kože |
| Ihtioza (pojačana izbrazdanost dlanova), pilarna keratoza |
| Rana (tip I) reaktivnost u kožnim testovima |
| Povišen IgE u serumu |
| Početak u ranoj životnoj dobi |
| Sklonost kožnim infekcijama (osobito <i>Staph. aureus</i> i virus <i>Herpes simplex hominis</i> ; oslabljena celularna imunost) |
| Sklonost nespecifičnom dermatitisu šaka i stopala |
| Egzem bradavica dojki |
| Heilitis |
| Recidivirajući konjunktivitis |
| Dennie-Morganova infraorbitalna brazda |
| Keratokonus |
| Katarakta |
| Zatamnjenja orbita |
| Bljedoća lica/eritem lica |
| Pityriasis alba |
| Nabori prednjega dijela vrata |
| Svrbež pri znojenju |
| Nepodnošenje vune i lipidnih otapala |
| Naglašenost perifolikularnih areala |
| Preosjetljivost na hranu |
| Tijek ovisan o okolišnim ili emocionalnim čimbenicima |
| Blijedi dermografizam |

Kvaliteta života predškolske djece i školske djece s AD-om je smanjena, kao i njihovim obiteljima kojima je također poremećen san i spavaju prosječno dva sata manje nego roditelji zdrave djece (8, 27, 28).

koza, dermatitis herpetiformis, medikamentni osip; atopiformni dermatitis (*atopic dermatitis like dermatitis*) udružen s imunodeficijentnim sindromom, hiperlinearnost dlanova (18).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Brojne dermatoze mogu podsjećati na AD, ovisno o dobi bolesnika - u dojenčadi: seboreični dermatitis, kandidijaza, pelenski osip; u djece i odraslih: keratosis pilaris, kseroza, kontaktni dermatitis (alergijski i nealergijski), seboreični dermatitis, ihtioza, heilitis, skabijes, *lichen simplex chronicus*, generalizirana mi-

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Izbor laboratorijskih testova temelji se na anamnestičkim podacima i podacima pri fizikalnim pregledu (tablica 2.) (27). Testiranje se provodi zbog potrebe dokaza alergena (npr. krzna, kemijska sredstva, aeroalergeni i dr.).

Tablica 2.

Dijagnoza u AD (27)

| |
|--|
| Anamneza Povezanost s ekspozicijom u okolišu |
| Fizikalne pretrage Pregled i medicinska dokumentacija |
| Laboratorijsko testiranje Imunološki čimbenici: IgE, APS, T0-Ic, Th1-Ic, Th2, Tc-Ic i B-Ic, Ma, Ba, Eo, Ntr Mo, makrofagi, NK i endotelne stanice |
| Kožni testovi in vivo Prick, skarifikacijski, intradermalni, epikutani (patch), atopy patch test |
| Testovi in vitro RAST ili ELISA za IgE protutijela, IgG, IgA, IgM protutijela Određivanje imunoglobulina (radioimunotest, imunoelktroforeza, nefelometrija) Određivanje limfocita T i B (površinski antigeni i površinski receptori), antigeni (imunofluorescijom), receptori Test određivanja biljega limfocita T i B (protočna citometrija) Određivanje Th1-Ic i Th2-Ic u perifernoj krvi Funkcijski testovi (Th1-Ic i Th2-Ic, NIF, NAF test aktivnosti citotoksičnih T-Ic (CTL i NK) |

Legenda: lc - limfocit; Ma - mastocit; Ba - bazofil; APS - antigen predočna stanica; Eo - eozinofil; Ntr - neutrofil; Mo - monocit; NK - prirodno ubilačke stanice; CTL - citotoksični limfocit

Testovi in vitro

Testovi za dokazivanje IgE protutijela:

- radioimunološki testovi za ukupni IgE (RIST), za specifični IgE (RAST);
- enzimski ELISA test za dokaz IgE;
- testovi za dokazivanje IgG protutijela: RAST i ELISA;
- testovi za određivanje limfocita-imunofenotipizacija;
- testovi za određivanje imunoglobulina (IgA, IgM, IgG, IgE): imunoelktroforeza je bitna u dijagnostici AD-a, jer se smanjene koncentracije mogu naći u imunodeficientnim stanjima.

Testovi in vivo

Za dokaz humoralnih mehanizama primjenjuju se *prick* test ili metoda ubodom – mikrokutani test; *scratch* (skarifikacijski test), metoda ogrebotinom; intradermalni test (alergen se aplicira u dermis) – provodi se rjeđe i to nakon negativnih i dvojbjenih kožnih odgovora s prethodnim testovima. Za celularni imunološki odgovor koristi se *patch* ili epikutani test (alergen se okludira na koži tijekom 48 sati) – služi za utvrđivanje alergijske reakcije kasnoga tipa (tip IV) i atopijski *patch* test na inhalacijske i nu-

tritivne alergene koristan je u djece s AD-om.

Histopatološka i imunopatološka slika kože koristan je kriterij u korelaciji i interpretaciji kronične i akutne faze AD-a, posebice u razgraničenju od alergijskog dermatitisa, te dokaza Th2 citokina, odnosno jednostavnih klonova limfocita u lezijama AD koji izražavaju CLA antigene (6, 11). Izražen je epidermalni intercelularni edem (spongioza). U kroničnim promjenama vidi se akantozu epidermisa s elongacijom papila, parakeratozom, povećanim brojem Langerhansovih stanica i upalnim dendritičkim stanicama u epidermisu te makrofagima u dermisu gdje su i eozinofili (6).

Određivanje fizikalnog statusa kože važan je kriterij uspješnosti terapije pa se savjetuje učiniti: mjerenje pH kože; test evaporacije kože (engl. *Trans Epidermal Water Loss* - TEWL) i korneometriju (mjerenje rožnatog sloja kože).

LIJEČENJE AD BOLESNIKA

Temelji se na njezi kože, smanjenju simptoma, hidrataciji kože, sprječavanju upale i recidiva te modificiranju tijeka bolesti. U refraktornih slučajeva sustavna immunosupresivna terapija je neophodna. Bitne su opće temeljne mjere prevencije i postupak isključenja čimbenika koji su prepoznati kao mogući razlozi egzacerbacija bolesti. To podrazumijeva izbjegavanje dodira kože s vunom, sintetikom te namirnicama koje mogu izazvati iritaciju kao što su citrično voće ili rajčica, koji su APT testom dokazani kao alergeni. Potrebno je izbjegavati negativne ekološke uvjete života. Savjetuje se ne boraviti u zadržanim prostorijama, izbjegavati izloženost kućnoj prašini, perju i dlakama životinja. Izlaganje vrućini pojačava znojenje i svrbež, a suhi zrak isušuje kožu. Boravak u planinama iznad 1 500 m nadmorske visine je koristan. Klimatoterapija - boravak na moru, kupanje u morskoj vodi i izlaganje kože suncu (do 11 sati i poslije 16 sati) najčešće ima povoljan učinak u bolesnika s AD-om. Potrebna je, međutim, zaštita kože koja podrazumijeva izbjegavanje boravka na suncu u vrijeme kad je ono najjače (između 11 i 17 sati) te primjena zaštitne odjeće i preparata za zaštitu kože od sunca. Nužna je svakodnevna odgovarajuća njega kože. Ona uključuje održavanje higijene s neutralnim pripravcima. Nakon oko 10 minuta uljnih kupki u toploj vodi (ne u vrućoj vodi), u roku od tri minute (pravilo tri minute), nužno je po cijeloj koži nanijeti ovlaživač (emolijent) za njegu kože. U suprotnom će kupanje dovesti do isušivanja kože, a ne do poželjne hidratacije (18, 27). Na upalna mjesta treba nanijeti kortikosteroidni pripravak.

Protuupalno liječenje

Važnost je kupanja i u tome što je penetracija kortikosteroida u hidriranu kožu nakon kupanja najbolja. Primjena uljnih kupki i potom »neutralnih preparata« za zamašćivanje i vlaženje kože (kreme, masti i emulzije), nužna je u većine bolesnika s AD-om i po nekoliko puta na dan. Što je stupanj suhoće kože veći navedene je preparate uputno češće primjenjivati. Primjenjuju se preparati s dodatkom ureje, omega-masnih kiselina, lipida, cinka i bakra. Lokalno liječenje AD-a s kortikosteroidima provodi se prema stadiju bolesti: u akutnom stadiju kratkotrajno (7-10 dana u djece; 21 dan u odraslih) kortikosteroidni topici uz indiferentne kreme, baze (hidrofilne kreme – emulzije i komprese ulja/voda). U subakutnom stadiju primjenjuju se blage antiflogističke kreme i meke paste, a u kroničnom stadiju masti tipa voda/ulja, te preparati s katranom. Za hiperkeratoze/ragade rabe se keratolitici i rehidrirajuće masti (salicilna kiselina, ureja), okluzivnom tehnikom od 4 do 12 sati. Za vlažne, macerirane lezije primjenjuju se komprese od vodeno-alkoholnih otopina, meke cinkove paste ili cinkovo ulje, a za sve stadije preporučuju se uljne kupke te povremena uporaba kortikosteroidnih pripravaka ili lokalnih imunomodulatora do maksimalno 3 tjedna u kuri. Lokalni kortikosteroidni (KS) pripravci još su uvijek najznačajnije sredstvo u liječenju bolesnika s AD-om, djeluju protuupalno i ublažuju svrbež. Lokalni doksepin, lokalni anestetici, antagonisti kanabinoidnih receptora su učinkoviti. Kapsaicin – 0,025%-tna krema – djeluje na oslobađanje supstancije P i pogodna je kao antipruritik u liječenju AD-a. Lokalni imunomodulatori – takrolimus i pimekrolimus su posebice korisni za promjene na licu i intertriginoznim mjestima, posebice u djece.

Simptomatsko liječenje atopijskog dermatitisa provodi se različitim preparatima (18, 27). Rabe se: 1. antihistaminici (antagonisti H_1 -receptora sa sedativnim i nesedativnim učinkom): hidroksizin – Atarax; cetirizin – Zyrtec; loratadin – Claritine; desloratadin – Aeries; difenhidramin – Dimidril. Ipak, antihistaminici nisu lijekovi prve linije liječenja bolesnika s AD-om. Učinkoviti su 2. triciklički anti-depresivi – visoko potentni $H1$ -antagonisti doksepin (Sinequan®), amitriptilin (Elavil®).

Imunosupresivno i imunomodulacijsko liječenje

1. sistemski kortikosteroidi – kratkotrajno samo u akutnoj fazi recidiva;
2. fototerapija i fotokemoterapija: UVA, UVA-UVB; 308 excimer laser, širokospektralni UVB (280-315 nm) ili uskospektralni UVB (311-313 nm) ili UVA1 (340-400 nm) su učinkoviti. Fotokemoterapija -

PUVA (meladinin tablete + obasjavanje s UVA) nije metoda liječenja prvog izbora;

3. ciklosporin A – selektivni inhibitor sinteze interleukina 2 za rezistentne slučajeve (5 mg/kg/dan tijekom 8 tjedana) učinkovit je u egzacerbaciji AD-a u djece i odraslih (300 mg/dan/2 tjedna, 150 mg/dan → 8 tjedana. Ciklosporin i UV liječenje mogu se primijeniti istodobno. Pri neuspjehu s ciklosporinom treba ordinirati;

4. Azathioprine 100 mg/dan ili Mycophenolate Mophetil (MMF) za odrasle 2 g/dan ili Methotrexate (Mtx) 15-20 mg tjedno u odraslih bolesnika;

5. antagonisti leukotrijena (montelukast, zafirlukast) učinkoviti su u AD bolesnika s astmom i alergijskim rinitisom; Inhibitori leukotriena zafirlukast (Accolate) i montelukast (Singulair) također su korisni u liječenju AD-a (18).

6. biološki pripravci su korisni kod teških oblika atopijskog dermatitisa (27, 29, 30). Inhibitori TNF-a za blokadu produkcije upalnih stanica (CLA inhibitori) su alefacept (5 mg/kg iv.) i efalizumab (0,7 mg/kg, potom 1 mg/kg s. c. jedanput tjedno); imunomodulatori nastali biološkim inženjerstvom u fazi su kliničkih ispitivanja. Blokirajuće IgE protutijelo, omalizumab (Xolair) (450 mg s. c. svaka dva tjedna) uspješno je u liječenju AD-a u bolesnika s visokom razinom IgE i astmom (uz inhalacijske glukokortikoide), jer koči lučenje protupalnih citokina (24). U odraslih bolesnika s rezistentnim oblicima AD-a indiciran je Rituksimab (anti-CD20 protutijelo) 1 000 mg iv. svaka dva tjedna, utječe na redukciju stanica T i B kao i IL-5 i izražajnost IL-13, rabi se kod rezistentnih oblika AD-a; leflunomid sprječava migraciju eozinofila; mepolizumab je monoklonsko protutijelo protiv IL-5, specifično anti-Th2 interleukinsko protutijelo;

7. intravenski imunoglobulini (2 g/kg mjesečno);

8. učinkovitost imunoterapije s aeroalergenima još se istražuje (18, 27, 29);

9. inhibitori fosfodiesteraze i γ -interferon lijekovi su za generalizirane teške oblike AD-a;

10. izvantjelesna fotofereza (jedan ciklus svaka 2 tjedna; ukupno 12) je korisna za teške oblike AD;

Ostale mogućnosti liječenja

Antihistaminici, antagonisti H_1 -receptora poglavito oni sedativnoga djelovanja (difenhidramin), često se propisuju bolesnicima s AD-om. Učinkovitost im je promjenljiva. Ti su lijekovi učinkoviti u kontroli reakcija nastalih zbog degranulacije mastocita, ali ne i limfocitima T u upalnim procesima kao što je AD. Dugotrajna primjena antihistaminika (cetirizin i natrijev kromoglikat u kombinaciji imaju mnogo bolji učinak u djece), ali u bolesnika s AD-om poka-

zala se, međutim, ipak učinkovito. Za prevenciju komplikacija s virusom indiciran je acyclovir (Zovirax®). Raspoložive mogućnosti liječenja navodimo u tablici 3 (30).

Tablica 3.

Terapijske mogućnosti liječenja atopijskog dermatitisa (30).

Medikamentno

- Lokalno temeljno liječenje
- Lokalni kortikosteroidi
- Lokalni antagonisti kalcineurina
- Antipruritički lijekovi (Polidocanol - Thesit)
- Katranski preparati
- Antimikrobno i antiseptičko liječenje
- Antihistaminika (primjena je dvojbena)
- Stabilizatori mastocita (kromoglikolna kiselina) i ketotifen
- Specifična imunoterapija
- Oralni glukokortikoidi (odrasli; djeca rijetko i primjene samo do 8 dana)
- Ciklosporin (>5 mg/kg)
- Azatioprin
- Mikofenolat mofetil (2 g/d/1-6 mj)
- Metotreksat
- Interferoni (IFN- α/γ)
- Anti IgE (Omalizumab) 300 mg/2 tjedna/3-4 mj
- Laktobacili (BB-12/GG)
- Fototerapija (širokospektralna UVB, uskospektralna UVB, UVA (320-400 nm); UVA1, PUVA, BALNEO-PUVA)

Preventivne mjere u djece: isključivo dojenje do 6 mjeseci, a nakon toga uvođenje krute hrane i psihoterapija, neophodni su u bolesnika s AD (8, 18). Refraktorni oblik bolesti zahtijeva uz fototerapiju potentne kortikosteroide lokalno, ciklosporin, metotreksat, peroralni kortikosteroid, azatioprin i psihoterapiju.

Infekcije kože bakterijom *Staphylococcus aureus* česte su u bolesnika s AD-om, a očituju se pojavom vlaženja kožnih promjena, pustula i krusta. Zbog toga je nerijetko opravdana peroralna antibiotska terapija, najčešće cefalosporinskim preparatima. U slučaju lokaliziranih piodermijskih promjena primjenjuju se lokalni antibiotici, najčešće mupirocin. Za eliminaciju kvasca *Malassezia furfur* učinkovita je primjena ketokonazol šampona ili mikonazola samih ili u kombinaciji s hidrokortizonom. U liječenju AD-a indicirani su za rezistentne oblike sistemni imunosupresivi kao što su metotreksat, azatioprin (1-3 mg/kg), mikofenolat-mofetil te ciklosporin A. Talidomid (25-200 mg/dan) učinkovit je za rezistentne slučajeve čak i u djece s AD-om.

Učinkoviti su novi derivati makrolida za lokalnu primjenu: takrolimus (Protopic 0,1 i 0,03%) te pi-

mekrolimus (Elidel® ungu.), koji imaju imunomodulatorni učinak. Osnovna je prednost u usporedbi s kortikosteroidima u tome što ne izazivaju atrofiju kože i teleangiektazije jer ne djeluju na sintezu kolagena. Posebice su korisni za promjene na licu i u intertriginoznim područjima. Radi prevencije progresije bolesti treba ih primijeniti pri najmanjim znakovima recidiva.

U bolesnika u kojih se dokaže preosjetljivost na neki nutritivni alergen savjetuje se odgovarajuća dijeta. Pri propisivanju dijeta, u dječjoj dobi, potrebno je voditi računa o tome da neracionalna dijetna prehrana može dovesti do malnutricije te da već minimalni prehrambeni deficit može uzrokovati promjene u imunom odgovoru.

Potrebno je naglasiti da se preosjetljivost na nutritivne alergene uglavnom dijagnosticira u djece dok u starijih bolesnika značajniju ulogu zauzima preosjetljivost na inhalacijske alergene te razvoj kontaktnoga alergijskog dermatitisa. Inhibitori leukotriena zafirlukast (Accolate) i montelukast (Singulair) također su korisni u liječenju AD-a (18).

Komplementarna i alternativna medicina može biti učinkovita, ali nema dovoljno znanstveno potvrđenih rezultata. Psihosomatska savjetovanja su korisna kao i edukacijski programi s radionicama za medicinske sestre koje provode liječenje kako za roditelje, tako i za same bolesnike.

Tegobe zbog kojih se bolesnik s AD-om javlja na pregled dermatovenerologu ili alergologu

- teži i stalni prisutni kožni simptomi
- rezistentna bolest na dosadašnje liječenje
- eritrodermija ili izrazito ljuštenje kože
- stanje koje zahtijeva sistemnu terapiju ili hospitalno liječenje
- potreba utvrđivanja alergena ili „okidača“
- potreba edukacije zbog liječenja
- pridruženost astme i rinitisa
- snižena kvaliteta života
- komplikacije bolesti
- nedefinirana i nejasna dijagnoza

ZAKLJUČAK

Budući da je prevalencija ove bolesti u stalnom porastu, ističemo važnost prevencije recidiva, pravodobnoga prepoznavanja alergena i bolesti, te optimalnog liječenja bolesnika s AD u djece i odraslih. Sve je više bolesnika s težom kliničkom slikom. AD je posljedica kompleksne etiologije i patogeneze. Intenzitet i opseg kožnih promjena razlikuju se

od bolesnika do bolesnika, pa će trebati primijeniti individualni pristup i indicirati lokalnu odnosno sustavnu terapiju kao i izbjegavanje alergena i poticanje oporavka imunskog sustava. Potrebni su učinkovita i sigurna terapija održavanja, kontrola rane faze AD kao i čim dulje održavanje remisije AD-a.

L I T E R A T U R A

- Schultz-Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 760-4.
- Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JH. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon school children. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 649-55.
- Hofer MF. Atopic dermatitis: the first allergic step in children. *Rev Med Suisse Rom* 2000; 120: 263-7.
- Hanifin J, Chan CS. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Derm Therapy* 1996; 1: 9-18.
- Young RP, Sharp PA, Lynch JR i sur. Confirmation of genetic linkage between atopic IgE responses and chromosome 11q13. *J Med Genet* 1992; 29: 236-8.
- Lugović L. Određivanje imunoloških čimbenika kao potvrda poremećene imunosti u atopijskom dermatitisu. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2001, 180.
- Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.
- Aberle N. Atopijski dermatitis u djece. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 229-38.
- Murat-Sušić S. Razina eozinofilnog kationskog proteina u serumu djece s atopijskim dermatitisom. Magistarski rad. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2000, 67.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44-7.
- Lugović L, Lipozenčić J. Immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 1996; 4: 21-9.
- Lugović L, Lipozenčić J. Are respiratory allergic diseases related to atopic dermatitis? *Coll Antropol* 2000; 24: 335-45.
- Novak N. New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis. *Allergy* 2009; 64: 265-75.
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-
outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1337-43.
- Ring J. Atopy. Condition, disease or syndrome? U: Ruzicka T, Ring J, Przybilla B. *Handbook of Atopic Eczema*. Berlin: Springer-Verlag, 1991, 3-27.
- Leung DYM. Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 302-19.
- Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *JAAD* 2001; 4: 1-12.
- Lipozenčić J. Atopijski dermatitis. U: Lipozenčić J. i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 179-87.
- Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 128-39.
- Akdis CA, Akdis M, Bieber TH. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 52-69.
- Bunikovski R, Mielke MEA, Skarabis H i sur. Evidence for a disease – promoting effect of *Staphylococcus aureus* – derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 814-19.
- Oranje AP, van Gysel D, Mulder PGH, Dieges PH. Food-induced contact urticaria syndrome (CUS) in atopic dermatitis: reproducibility of repeated and duplicate testing with a skin provocation test, the skin application food test (SAFT). *Contact Dermatitis* 1994; 31: 314-8.
- Sator PG, Schmidt JB, Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 352-8.
- Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1200-2.
- Finlay AY. Measurement of disease activity and outcome in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 509.
- Spargel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 118-27.
- Lipozenčić J, Ljubojević S, Marinović Kulišić S. Atopijski dermatitis u odraslih. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 239-50.
- Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The infant's Quality of Life index. *Br J Dermatol* 2001; 144: 104-10.
- Buys LM. Treatment options for atopic dermatitis. *Am Fam Physician* 2007; 75: 523-8.
- Bussmann C, Bieber T, Novak N. Welche systemischen Therapieoptionen bestehen bei schweren Formen der atopischen Dermatitis? *JDDG* 2009; 7: 205-21.

S U M M A R Y

ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN AND ADULTS

J. LIPOZENČIĆ, S. LJUBOJEVIĆ and S. GREGURIĆ¹

*Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University Hospital Center, and
¹Dr Sanja Gregurić Private Clinic for Dermatology and Venereology, Zagreb, Croatia*

Atopic dermatitis (AD) is a chronic relapsing inflammatory skin disease characterized by itching and typical clinical features, depending on patient age. It is often associated with other atopic diseases such as asthma or allergic rhinitis, resulting from the complex etiology and pathogenesis. It occurs more frequently in people with genetic predisposition for atopic diseases. The intensity and extent of skin lesions (Scoring of Atopic Dermatitis, SCORAD Index) vary significantly among AD patients, depending on whether it is acute or chronic, and there are variations in laboratory parameters, especially immune. In the future, it will be necessary to reach consensus on the new criteria for defining AD instead of the old ones (brought by Hanifin and Rajka 31 years ago). What is needed is effective and safe treatment, and control of the early stages of AD as well as maintaining AD remission. The new therapeutic approach in AD has greatly improved the quality of life of AD patients. As the prevalence of the disease continues to increase, we emphasize the importance of prevention, prompt recognition and optimal treatment of the many patients with AD.

Key words: atopic eczema, atopic eczema/dermatitis syndrome, endogenous eczema