

Atopijski dermatitis u djece – dijagnoza i liječenje

Atopic Dermatitis in Children - Diagnosis and Treatment

Slobodna Murat-Sušić

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Šalata 4

Sažetak Atopijski dermatitis ili atopijski egzem je kronično-recidivirajuća upalna dermatoza, uvjetovana genetskom predispozicijom, obilježena svrbežom, suhoćom kože i tipičnom kliničkom slikom koja u značajnoj mjeri ovisi o dobi bolesnika. Prevalencija je visoka i u stalnom je porastu. Atopijski dermatitis je najčešće prva bolest u atopijskome maršu na putu kasnijeg nastanka drugih atopijskih bolesti kao što su bronhalna astma i alergijski rinitis. Rano prepoznavanje i primjena optimalne i učinkovite terapije nužni su, a možda imaju ulogu i u prevenciji kasnijeg nastanka ostalih atopijskih bolesti.

Ključne riječi: atopijski dermatitis/egzem, atopija, klinička slika, liječenje

Summary Atopic dermatitis/eczema is a chronic, recurring inflammatory skin disease, caused by genetic predisposition, and characterized by itch, skin dryness and a typical clinical picture that to a large extent depends on the age of the patient. The prevalence is high and has been increasing over the past few decades. Atopic dermatitis is usually the first to appear in the course of the atopic march and later development of bronchial asthma and allergic rhinitis. Early recognition and introduction of optimal and efficient treatment is necessary and might have a preventive effect in the development of other atopic diseases.

Key words: atopic dermatitis/eczema, atopy, clinical picture, treatment

Atopijski dermatitis (AD) ili atopijski egzem je kronično-recidivirajuća upalna dermatoza, uvjetovana genetskom predispozicijom, obilježena svrbežom, suhoćom kože i tipičnom kliničkom slikom koja u značajnoj mjeri ovisi o dobi bolesnika. Prevalencija se procjenjuje na 15–17% u djece predškolske i školske dobi (1, 2). Učestalost ove bolesti u odraslih značajno je niža i iznosi između 1–3% (3). Zabrinjava podatak da učestalost AD-a raste tijekom posljednjih nekoliko desetljeća (4).

Prosječna dob početka bolesti kod bolesnika s AD-om je 6–7 mjeseci, no suprotno prijašnjemu vjerovanju često počinje i tijekom prva tri mjeseca života. U 50% bolesnika bolest započinje prije navršene 1. godine života, a tek u oko 2% nakon 20. godine života (5).

Vjerojatnost da će pojedino dijete izgubiti simptome AD-a do puberteta iznosi oko 60%, dok će ostali bolesnici imati manje ili veće tegobe doživotno. Kad AD perzistira u svojoj tipičnoj kliničkoj slici do mladenačke dobi, velika je vjerojatnost da će bolesnik imati tegobe i u odrasloj dobi (6, 7). Prognoza je to lošija što bolest počne ranije i što je klinička slika teža.

Prognoza bolesti komplicirana je i činjenicom povećanog

rizika od kasnijeg nastanka bronhalne astme i alergijskog rinitisa (8). Naime, oko 40% djece s AD-om dobije bronhalnu astmu u kasnijoj dobi. Ako postoji preosjetljivost na nutritivne alergene, vjerojatnost za razvoj astme povećava se na 50% i više (9).

Klinička slika

Klinička slika AD-a vrlo je varijabilna, a bitno se razlikuje u dojenčadi, starije djece te odraslih. Promjene mogu biti vrlo diskretne kada govorimo o tzv. minor obliku bolesti u što ubrajamo ekzfolijativni heilitis, ragade ispod i iza uški te nosnih otvora, egzem usnica i bradavica, pityriasis alba (suha, depigmentirana žarišta), juvenilna plantarna dermatoza i drugo, ili mogu biti karakteristične i lako prepoznatljive, što je uz pozitivnu osobnu i/ili obiteljsku anamnezu često dovoljno za postavljanje dijagnoze.

Morfologija i lokalizacija kožnih promjena bitno se razlikuju u različitoj životnoj dobi. U dojenačkoj se dobi (slika 1) karakteristične promjene sastoje od simetričnih, suhih, eritematoznih, ljuskavih plakova s folikularnim papulama na licu, najčešće na obrazima, čelu, uz pošteđenu perioralnu

regiju. Promjene se šire na vlasište, gornji dio trupa, ekstenzorne strane ekstremiteta te dorzume šaka i stopala. Pelenska regija najčešće je pošteđena, no ovdje se može razviti kontaktni iritativni dermatitis. Mnogi kliničari smatraju da su egzematozne promjene u značajnoj mjeri reakcija na češanje i grebenje kože, te se najčešće ne mogu očitovati do 2. ili 3. mjeseca života, kada sazrijeva motorička koordinacija koja omogućava učinkovito grebenje kože.

Simptomi kao što su suhoća kože te prolazni eritem mogu se uočiti i u mlađe djece.

Tijekom 2. i 3. godine života klinička slika se mijenja te se razvijaju karakteristične papule i plakovi smješteni ponajprije na pregibima velikih zglobova, osobito na vratu, laktovima, zapešćima, koljenima i skočnim zglobovima (slika 2).



Slika 1. Dojenče s generaliziranim atopijskim dermatitisom uz izražen svrbež



Slika 2. Karakteristična distribucija promjena u starijeg djeteta (vrat, dekolte, pregibi laktova)

U kasnijem djetinjstvu i adolescenciji perzistiraju promjene u pregibnim regijama uz promjene na vjeđama, šakama i stopalima gdje se često viđaju pustule. U bilo kojoj fazi izgled tih egzematoidnih lezija može biti promijenjen zbog svrbeža, odnosno grebenja. Tad se vide ekzorijacije i lihenifikacija (slika 3) te razvoj hiperpigmentacija i hipopigmentacija.

Bolest ima kroničan, odnosno kronično-recidivirajući tijek te se smjenjuju razdoblja regresije i egzacerbacije promjena na koži uz svrbež. U nekih je bolesnika prisutan sezonski karakter bolesti s egzacerbacijama najčešće u proljeće i jesen. Uz navedeno postoji generalizirana suhoća kože te brojni tzv. minorni znakovi bolesti. U minorne znakove AD-a ubrajaju se hiperlinearnost dlanova i tabana, infraorbitalna brazda (Dennie-Morganov infraorbitalni nabor), blijedi dermografizam, bljedilo lica, zatamnjenje kože oko očiju, Hertogheov znak (postranično prorijeđene ili potpuno odsutne obrve) te niski rast kose u frontalnoj i temporalnoj regiji.

Rjeđe se viđa tzv. folikularna varijanta ili pločasti pitirijaziformni lihenoidni egzem te papularna varijanta AD-a. Prvi je obilježen pojavom gusto raspoređenih, dijelom konfluentnih, brašnasto ljuskavih papula boje kože, najčešće smještenih na trupu, stražnjem dijelu vrata i ekstenzornim stranama koljena. Kod papularne varijante AD-a promjene u obliku sitnih papula zahvaćaju koljena, laktove te potkoljenice, podlaktice, dorzume šaka i stopala. Ova se varijanta bolesti javlja u proljetnim i ljetnim mjesecima, za razliku od prethodne gdje su promjene intenzivnije zimi.

Općenito se može reći da su akutne lezije karakterizirane intenzivnim svrbežom, s papulama na eritematoznoj koži, praćenim ekzorijacijama, erozijama te seroznim eksudatom. Subakutne lezije čine eritematozne, ekzorirane ljuskave papule, a kronične se promjene sastoje od zadebljanja kože s naglašenim kožnim crtežom (lihenifikacija) i

fibrotičnim papulama. Kod starijih bolesnika često su prisutne sve tri faze kožnih promjena.

Svrbež je važan i najzamorniji simptom bolesti. Iako je najčešće prisutan tijekom cijelog dana, intenzivniji je noću te remeti san. Iritansi, alergeni, smanjena vlažnost zraka ili znojenje pojačavaju osjećaj svrbeža u bolesnika s AD-om.

Kriterije za postavljanje dijagnoze atopijskog dermatitisa postavili su Hanifin i Rajka, no ovi su kriteriji bili primjenjivi za bolničke uvjete (10). Poslije je ove kriterije revidirala grupa autora iz Velike Britanije za širu upotrebu u epidemiološkim studijama (11). Postavljanje dijagnoze AD-a prema navedenim autorima temelji se na anamnezi kožnog stanja karakteriziranog svrbežom plus tri ili više simptoma: 1. anamnestički podatak o postojanju dermatitisa u pregibima; 2. pozitivna osobna anamneza za atopiju (bronhalna astma ili alergijski rinitis); 3. anamnestički podatak o generaliziranoj suhoći kože tijekom proteklih godinu dana; 4. prisutnost dermatitisa u kožnim pregibima (ili dermatitisa na obrazima, čelu ili ekstenzornim stranama ekstremiteta u djece mlađe od 4 godine) te 5. početak bolesti prije navršene 2. godine.

Patogeneza

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do inicijalnog izražavanja, kao i egzacerbacija bolesti složeni su i nisu do kraja razjašnjeni. Genetska predispozicija, različiti okolišni čimbenici (nutritivni i inhalacijski alergeni te iritansi), osobitosti imunskog odgovora domaćina, oštećena epidermalna barijera te mnogi drugi faktori pridonose razvoju bolesti (12).

Imunosna zbivanja u bolesnika s AD-om složena su i u nastanak upale u koži uključene su mnoge stanice te specifični repertoar citokina i limfokina. Dermalni infiltrat u kožnim



Slika 3. Generalizirane promjene uz ekzorijacije na ekstremitetima

promjenama bolesnika s AD-om čine CD4+ i CD8+ limfociti, s omjerom CD4/CD8 sličnim kakav se nalazi u perifernoj krvi. Ovi T-limfociti na površini imaju tzv. kutani limfocitni antigen koji im olakšava ulazak u kožu (13). U akutnoj fazi upale kutani T-limfociti u koži proizvode IL-4, IL-5 i IL-13 (pre-dominantno Th2-odgovor), dok se u kroničnoj fazi upale povećava i prevladava produkcija IFN- γ (Th1-odgovor) (14, 15). Ovo prekapćanje Th2 u Th1-odgovor vrlo je vjerojatno posljedica produkcije IL-12 koji izlučuju eozinofili i/ili upalne dendritičke stanice.

Stanice koje prezentiraju antigen (Langerhansove stanice i upalne dendritičke epidermalne stanice) nalaze se u povećanom broju u koži bolesnika s AD-om te na površini nose receptor visokog afiniteta za IgE (Fc ϵ RI) (16). Ove stanice imaju važnu ulogu u prezentiranju alergena T-limfocitima. Receptor visokog afiniteta za IgE ima važnu ulogu u vezanju i unošenju alergena prije obrade i prezentiranja T-limfocitima. Osim toga, stanice koje prezentiraju antigen koje na površini imaju ove receptore, mogu migrirati u limfne čvorove te stimulirati naivne T-limfocite i time povećati sveukupni broj Th2-stanica.

Ekspresija Fc ϵ RI nije povećana samo na stanicama koje prezentiraju antigen već i na monocitima u bolesnika s AD-om. Monociti u AD-u imaju povišenu aktivnost cikličke adenozin monofosfat-fosfodiesteraze (cAMP). To dovodi do smanjenog nivoa cikličkog AMP-a intracelularno, što ima permisivni učinak na niz staničnih funkcija u bolesnika s AD-om (17). Povišena aktivnost fosfodiesteraze uzrokuje povećanu produkciju IL-10 i prostaglandina E2 od strane monocita, povišenu produkciju IL-4 od T-stanica, IgE protutijela od B-stanica te pojačano izlučivanje histamina iz bazofila i mastocita.

Eozinofilija je čest nalaz kod bolesnika s AD-om, a proteini iz eozinofilnih granula karakteristično se nalaze u kožnim promjenama bolesnika s AD-om. Eozinofili i proteini iz njihovih granula imaju jak upalni učinak, što vrlo vjerojatno ima važnu ulogu u bolesnika s AD-om (18).

Keratinociti nisu samo cilj upale u bolesnika s AD-om već i sami pridonose nastanku i održavanju upale u koži. Upala, ali i mehanička trauma (grebenje kože uzrokovano svrbežom), dovodi do oslobađanja citokina i kemokina iz keratinocita. Mehanička trauma inducira oslobađanje TNF α (faktor tumorske nekroze alfa), kao i drugih proinflammatornih citokina iz keratinocita. Oni su i važan izvor timusnoga stromalnog limfopoetina koji aktivira dendritske stanice za aktivaciju naivnih Th-stanica koje produciraju IL-4 i 13 te TNF α (19).

Mastociti se nađu u povećanom broju u kroničnim promjenama kože u bolesnika s AD-om, a na njihovoj površini, kao i na bazofilima nalaze se receptori visokog afiniteta za IgE-protutijela. Njihova uloga u nastanku promjena u bolesnika s AD-om nije do kraja razjašnjena kao ni uloga histamina oslobođenih iz navedenih stanica. Histamin sasvim sigurno nije jedini odgovoran za izazivanje svrbeža u bolesnika s AD-om (20).

Za ulazak upalnih stanica na mjestu upalnog zbivanja u kožu važna je i uloga mikrovaskulature kroz koju stanice

moraju proći. Aktivacija dermalnih endotelih stanica koja se očituje ekspresijom endotelih adhezijskih molekula uključujući ICAM-1 i VCAM-1 postiže se prisutnošću TNF α i IL-1 α podrijetlom iz različitih stanica kao što su npr. keratinociti i monociti/makrofazi (21).

Danas razlikujemo dva oblika AD-a. U bolesnika u kojih se utvrde povišene vrijednosti IgE-protutijela govorimo o alergijskom AD-u za razliku od nealergijskog AD-a u kojem vrijednosti IgE-protutijela nisu povišene (15, 22). Povišene vrijednosti IgE-protutijela utvrđene su u 55 do 84% bolesnika s AD-om (23, 24). Tako u alergijskog AD-a možemo dokazati preosjetljivost na različite inhalacijske i nutritivne alergene (dokazom specifičnih IgE-protutijela ili prick-testom) za razliku od nealergijskog AD-a u kojeg su ovi testovi negativni.

Epidemiološke studije jasno upućuju na genetski utjecaj u nastanku atopijskog dermatitisa. U oko 60% djece s jednim roditeljem te 80% djece s dva roditelja koji imaju AD razvije se ista bolest (25). Do sada su brojni geni, uglavnom oni povezani s nastankom atopije, bili intenzivno istraživani (26). Kromosomske regije koje kodiraju sintezu interleukina koji imaju dominantnu ulogu u nastanku upale kao što je npr. 5q31 gdje su smješteni geni za IL-4, IL-5 i IL-13, regije za kodiranje receptora visokog afiniteta za IgE (kromosom 11q13), kao i brojne druge, u središtu su genetičkih istraživanja (27, 28). Odnedavno su genetička istraživanja usmjerena i na gene koji kodiraju tzv. kompleks epidermalne diferencijacije (29). Tako je nedvojbeno dokazana značajna povezanost mutacije gena za filagrin s nastankom atopijskog dermatitisa (30).

Okidači u ekspresiji i egzacerbacijama bolesti

Uloga preosjetljivosti na hranu u induciranju simptoma kod bolesnika s AD-om danas je neosporna (31). Alergeni iz hrane imaju ulogu ponajprije u dječjoj dobi. Ona je opažena, prema različitim istraživanjima, u 30% do 50% djece s AD-om, dok je učestalost u odrasloj dobi značajno niža. Općenito je rizik da su simptomi AD-a inducirani preosjetljivošću na hranu to veći što je bolesnik mlađi, a klinička slika izraženija (32).

U dokazivanju preosjetljivosti na hranu u djece s AD-om potrebno je istaknuti važnost detaljne anamneze koja može usmjeriti i značajno olakšati postavljanje dijagnoze. Najčešće se izvode *in vivo* i *in vitro* testovi za dokazivanje specifičnih IgE-protutijela. Ovim testovima, međutim, dokazujemo senzibilizaciju bolesnika, odnosno prisutnost specifičnih IgE-protutijela u koži i/ili serumu bolesnika na pojedini alergen, što ne mora nužno biti popraćeno i simptomima, odnosno klinički značajnom preosjetljivošću (33).

Najčešći alergeni u djece s AD-om na koje se utvrdi pozitivan kožni test, odnosno specifična IgE-protutijela jesu jaje, kravlje mlijeko, pšenično brašno, soja, kikiriki i riba (u 90%). U 2/3 djece s preosjetljivošću na hranu nađe se preosjetljivost na jaje.

Nakon utvrđene preosjetljivosti na određenu namirnicu,

njezino isključivanje iz prehrane jedini je način liječenja. Kod preosjetljivosti na kravlje mlijeko ne izostavlja se iz prehrane samo kravlje mlijeko već i svi njegovi proizvodi (proizvodi s kazeinom, laktalbuminom i dr.), na što treba upozoriti roditelje. Osobito je teško provoditi restriktivne dijeta s više namirnica. Svakako treba napomenuti da je nužno naći odgovarajuću zamjenu za neke namirnice, kao što su mlijeko, jaja ili pšenično brašno. Namirnice koje se mogu izostaviti bez zamjene su kikiriki, lješnjak i sl., no one mogu biti "skriveni" u drugim proizvodima i zato je od osobite važnosti dobra edukacija i suradnja roditelja.

Do kliničke regresije simptoma bolesti dolazi samo uz potpuno isključivanje iz prehrane onih namirnica i svih njihovih proizvoda na koje se utvrdi preosjetljivost. Uz striktnu eliminacijsku dijetu u 1/3 djece preosjetljivost na jaje, mlijeko, soju ili pšenično brašno izgubi se tijekom 1–3 godine. Gubitak preosjetljivosti ovisi ponajprije o vrsti namirnice te stupnju senzibilizacije pri postavljanju dijagnoze. Mala je vjerojatnost da će se izgubiti preosjetljivost na kikiriki, lješnjak, ribu ili školjkaše (34).

Svrbež kože, kao i tipične egzematoidne kožne promjene mogu se u bolesnika s AD-om razviti nakon izlaganja aeroalergenima, inhalacijom ili aplikacijom na kožu (35). U bolesnika s AD-om u visokom se postotku mogu utvrditi specifična IgE-protutijela na inhalacijske alergene. Uz prick-test i određivanje specifičnih IgE-protutijela na inhalacijske alergene danas su razvijene i neke druge metode za otkrivanje preosjetljivosti na inhalacijske alergene. Dijagnostička metoda nazvana "atopy patch test" (APT) primjenjuje se kako bi se otkrili bolesnici s klinički značajnom preosjetljivosti na inhalacijske alergene (36). Izvođenjem APT-a

kojim se na nezahvaćenu kožu bolesnika s AD-om primijeni aeroalergen može se izazvati tipična egzematoidna reakcija. U bolesnika s respiratornom alergijom navedenu kožnu reakciju obično nije moguće izazvati. Učinkovite mjere za redukciju grinja u kućnom okruženju dovode do značajnog smanjenja simptoma u bolesnika s AD-om (37).

Bolesnici s AD-om imaju povećanu učestalost infekcija uzrokovanih bakterijama (slika 4), virusima i gljivama. Radi se primarno o infekcijama kože, dok duboke infekcije kože kao i sistemske infekcije upućuju na moguću imunodeficienciju u bolesnika. Virusne infekcije uključuju češću infekciju i težu kliničku sliku uvjetovanu herpes simpleks virusom i virusom vodenih kozica, kao i pojavu virusnih bradavica i moluski.

Uloga *Pityrosporum ovale* u patogenezi AD-a nije točno utvrđena, ali su utvrđena IgE-protutijela na *P. ovale*, i to češće u bolesnika s recidivirajućim promjenama u vlasištu te licu i vratu (38).

Najveća se pozornost pridaje kolonizaciji i infekciji kože sa *Staphylococcus aureus* i njezinim učincima na težinu ili egzacerbaciju simptoma u bolesnika s AD-om. Povećani broj kolonija *S. aureus* na koži može se utvrditi u više od 90% bolesnika s AD-om. Ova se bakterija izolira iz nosnica i u intertriginoznim regijama u 5–15% zdravih ljudi. Kruste boje meda, vlaženje, folikulitis upućuju na moguću bakterijsku infekciju najčešće uzrokovanu sa *S. aureus*. Način na koji ova bakterija dovodi do egzacerbacija ili podržava upalu u koži jest sekrecija superantigena koji značajno stimuliraju aktivaciju T-limfocita i makrofaga (39). Superantigeni stimuliraju sintezu alergen-specifičnih IgE-protutijela i induciraju rezistenciju na glukokortikoide (40, 41).



Slika 4. Piodermizirane promjene na licu

Liječenje

Uspješno liječenje bolesnika s AD-om sastoji se od općih mjera prevencije, dobre higijene i njege kože, prepoznavanja okidača (trigera) bolesti (nutritivnih i inhalacijskih alergena), kao i njihove eliminacije te od protuupalne terapije.

Važno je izbjegavanje onih čimbenika koji su prepoznati kao mogući uzroci pogoršanja kliničke slike. Pod time razumijevamo izbjegavanje kontakta kože s vunom i sintetikom ili s namirnicama koje izazivaju iritaciju (citrično voće, rajčica). Svim se bolesnicima savjetuje izbjegavati zadimljene prostore, kontakt s perjem te izloženost kućnoj prašini. Izlaganje visokoj temperaturi okoline pojačava znojenje i svrbež, a suhi zrak isušuje kožu. Boravak na moru, kupanje u morskoj vodi, kao i umjereno izlaganje suncu u većine bolesnika ima povoljan učinak na bolest.

Primjerena njega kože koja uključuje dobru higijenu te redovitu primjenu odgovarajućih preparata za hidrataciju i zamašćivanje kože od iznimne je važnosti za bolesnike s AD-om. Pranje, odnosno kupanje ima zadaću kožu očistiti, što je važno s obzirom na povećanu učestalost infekcija kože u ovih bolesnika. Pri tome se mora voditi računa da se koža što manje nadraži i isuši. Preporuča se primjena blagih pH-neutralnih sapuna, odnosno sindeta, a u vodu za kupanje savjetuje se dodati ulje. Temperatura vode mora biti za stupanj-dva niža od uobičajene jer vruća voda kožu nadražuje, isušuje i pojačava svrbež. Nakon kupanja, u roku od tri minute nakon odstranjenja vlage s kože (tapkanjem mekanim ručnikom), savjetuje se nanošenje emolijentnih preparata za njegu kože. Inače će kupanje dovesti do isušivanja kože, a ne do hidracije. Emolijentna, neutralna sredstva za njegu kože (kreme, masti, emulzije) imaju ulogu poboljšavanja epidermalne zaštitne barijere, odnosno smanjenja transepidermalnog gubitka vode, imaju blag protuupalni učinak, ublažavaju suhoću kože i svrbež. Ona pružaju određenu zaštitu od mogućih iritansa iz okoline, a njihova redovita primjena smanjuje potrebu primjene lokalnih kortikosteroidnih preparata. Što je stupanj suhoće veći, navedene preparate preporučljivo je češće primjenjivati. Danas postoje preparati posebno namijenjeni koži bolesnika s AD-om najčešće s dodatkom omegamasnih kiselina, ureje, cinka i bakra.

Već je spomenuta važnost djeteta, odnosno eliminacije onih namirnica na koje se dokaže preosjetljivost. Pri propisivanju djeteta potrebno je voditi računa da neracionalna dijeta može brzo dovesti do malnutricije u djeteta koje raste, a da minimalni prehrambeni deficit može dovesti do promjena u imunosnom odgovoru.

Imunoterapija kao metoda liječenja bolesnika s AD-om, u kojih je dijagnosticirana preosjetljivost na neki inhalacijski alergen, nije se dokazala učinkovitom. Ipak, ona može biti opravdana i korisna u liječenju pojedinih bolesnika, ponajprije u onih s preosjetljivošću na grinje.

Lokalni kortikosteroidni (LK) pripravci još su uvijek najvažnije sredstvo u liječenju bolesnika s AD-om, kao i brojnih drugih dermatoloških bolesti, zbog protuupalnog učinka, kao i ublažavanja svrbeža. Njihova dugotrajna primjena, međutim, povezana je s mogućim nastankom lokalnih i si-

stemskih nuspojava. Zbog toga svaka dugotrajnija upotreba ovih preparata mora biti pod nadzorom dermatologa.

Cilj terapije s LK je, u periodima pogoršanja, primijeniti najmanje potentan, ali učinkovit preparat u odgovarajućoj podlozi. Od bolesnika se zahtijeva detaljna evidencija primjene lokalnih kortikosteroidnih preparata (tzv. dnevnik primjene kortikosteroida). U pravilu se primjenjuju jednom do najviše dva puta na dan. Nuspojave primjene LK u direktnoj su vezi s jačinom preparata i duljinom primjene preparata. U djece, osobito u liječenju "osjetljivih regija" kao što su lice, pregibi ili pelenska regija, primjenjuju se uglavnom najmanje potentni kortikosteroidi kako bi se umanjio rizik od nastanka nuspojava. Dugotrajna primjena najmanje potentnih LK pokazala se sigurnom tijekom duljih perioda čak i u djece (42). Pri svakoj kontroli nuždan je detaljan pregled, pri čemu se posebna pažnja pridaje mogućim lokalnim nuspojavama kao što su pojava strija, teleangiektazija ili stanjenja kože.

Vrlo je korisna i učinkovita primjena vlažnih povoja koji se primjenjuju uz LK preparat ili emolijentna sredstva (43). Ovakvi su povoji i dobra zaštita od grebena kože, što omogućava brže zacjeljivanje ekscoriranih lezija.

U liječenju AD-a rabe se imunomodulatori za lokalnu primjenu, inhibitori kalcineurina, odnosno takrolimus i pimekrolimus. Osnovna prednost u usporedbi s LK jest što ovi preparati ne uzrokuju atrofiju kože i teleangiektazije. Njihova je primjena opravdana u bolesnika koji ne reagiraju povoljno na primjenu LK, na osjetljivim regijama kao što su npr. lice, vrat i pregibi. Istražuje se njihova uloga u terapiji održavanja i prevenciji egzacerbacija AD-a (44). Iako je sistemska resorpcija ovih preparata prema opsežnim istraživanjima vrlo niska, njihovu primjenu nužno je brižljivo pratiti. Mogućnost lokalnog imunosupresivnog učinka postoji. Unatoč tomu rizik od nastanka lokalnih bakterijskih infekcija manji je u bolesnika liječenih lokalnim imunomodulatorima nego u onih liječenih s LK (45). Rizik od fotokarcinogeneze za sada nije utvrđen u ljudi u kojih su primjenjivani imunomodulatori za lokalnu primjenu. Razumno je, međutim, upozoriti bolesnike da smanje izlaganje UV svjetlu tijekom liječenja ovim preparatima.

U bolesnika s lokaliziranim infekcijama kože uzrokovanim sa *S. aureus* učinkovita je primjena lokalnih antibiotika kao što su mupirocin ili fusidinska kiselina. U slučaju proširene infekcije indicirana je primjena sistemskih antibiotika, najčešće cefalosporina prve generacije, eritromicina ili novijih makrolida (azitromicin ili klaritromicin).

Antihistaminici, ponajprije oni sedativnog djelovanja, često se propisuju bolesnicima s AD-om. Njihova djelotvornost nije velika jer blokiraju H1-receptore čime umanjuju samo djelovanje histamina. Kako je histamin samo jedan od brojnih medijatora koji uzrokuju svrbež, slaba učinkovitost antihistaminika ne iznenađuje. Istraživanja učinkovitosti novijih nesedativnih antihistaminika u bolesnika s AD-om, koji imaju i određena antialergijska svojstva, dala su do sada vrlo različite rezultate (46).

Pozitivan učinak ultraljubičastog (UV) svjetla na bolesnike s AD-om odavno je uočen. U liječenju akutnih i jakih egzacerbacija AD-om s proširenim kožnim promjenama, danas

se primjenjuju visoke doze UVA1 zraka i PUVA terapija (UVA zrake u kombinaciji s peroralnom primjenom fotosenzibilizatora) (47). Za kronične i srednje teške oblike bolesti primjenjuju se *narrow-band*-UVB zrake, UVB zrake, istodobno primjena UVA/UVB te niske doze UVA1.

U teškim i na dosad navedenu terapiju rezistentnim oblicima bolesti indicirani su sistemski immunosupresivi kao što su sistemski kortikosteroidi, ciklosporin, azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, interferon gama te drugi (48).

Zaključak

Atopijski dermatitis najčešće je prva bolest u atopijskom maršu i kasnijem nastanku drugih atopijskih bolesti kao što su bronhalna astma i alergijski rinitis. Kako je prevalencija ove bolesti u stalnom porastu, rano prepoznavanje i primjena optimalne i učinkovite terapije nužni su, a možda imaju ulogu i u prevenciji kasnijeg nastanka ostalih atopijskih bolesti.

Literatura

- 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.
- SCHULTZ-LARSEN F, HANIFIN J. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22:1-24.
- WILLIAMS H. Epidemiology of atopic dermatitis: recent advances and future predictions. *Curr Probl Dermatol* 1999;83:464-70.
- QUEILLE-ROUSSEL C, RAYNAUD F, SARAUT JH. A prospective computerized study of 500 cases of atopic eczema in childhood. Initial analyses of 250 parameters. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985;114:87-92.
- GRAHAM-BROWN RAC. Atopic dermatitis: predictions, expectations and outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:561-3.
- LAMMINTAUSTA K, KALIMO K, RAITALA R, FORSTEN Y. Prognosis of atopic dermatitis. A prospective study in early adulthood. *Int J Dermatol* 1991;30:563-8.
- BERGMANN RL, EDENHARTER G, BERGMANN KE i sur. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998;28:965-70.
- GUILLET G, GUILLET MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol* 1992;128:187-92.
- HANIFIN JM, RAJKA RG. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92:44-7.
- WILLIAMS HC, BURNEY PGJ, PEMBROKE AC, HAY RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. *Br J Dermatol* 1996;135:12-7.
- LEUNG DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:860-76.
- AKDIS CA, AKDIS M, TRAUTMANN A, BLASER K. Immune regulation in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2000;12:641-6.
- GREWE M, BRUIJNZEEL-KOOMEN A, SCHOPF i sur. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998;19:359-61.
- NOVAK N, BIEBER T. Allergic and nonallergic forms of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-62.
- NOVAK N, KRAFT S, BIEBER T. IgE receptors. *Curr Opin Immunol* 2001;13:721-6.
- HANIFIN JM, LLOYD R, OKUBO K, GUERIN LL, CHAN SC. Relationship between increased cyclic AMP-phosphodiesterase activity and abnormal adenylyl cyclase regulation in leukocytes from patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1991;98:100S-5S.
- GREWE M, CZECH W, MORITA A, WERFEL T, KLAMMER M, KAPP A i sur. Human eosinophils produce biologically active IL-12: implications for control of T cell responses. *J Immunol* 1998;161:415-20.
- NICKOLOFF BJ, NAIDU Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:535-46.
- BUTLER JM, CHAN SC, STEVENS DR, HANIFIN JM. Increased leukocyte histamine release with elevated cyclic AMP-phosphodiesterase activity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:490-7.
- STEINHOFF M, STEINHOFF A, HOMEY B i sur. Role of vasculature in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):190-7.
- WUTRICH B. Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatologica* 1989;178:51-3.

23. SCHAFFER T, DOCKERY D, KRAMER U, BEHRENDT H, RING J. Experiences with the severity scoring of atopic dermatitis in a population of German preschool children. *Br J Dermatol* 1997; 137:558-62.
24. SCHAFFER T, HEINRICH J, WJIST M, ADAM H, RING J, WICHMANN HE. Association between severity of atopic dermatitis and degree of sensitization to aeroallergens in school children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1280-4.
25. UEHARA M, KIMURA C. Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993;73:62-3.
26. WOLLENBERG A, BIEBER T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000;55:205-13.
27. FORREST S, DUNN K, ELLIOTT K i sur. Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1066-70.
28. COX HE, MOFFATT MF, FAUX JA i sur. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol* 1998;138:182-7.
29. MORAR N, WILLIS-OWEN SA, MOFFATT MF, COOKSON WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:24-34.
30. WEIDINGER S, ILLIG T, BAURECHT H i sur. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118 (1):214-9.
31. SAMPSON HA, ALBERGO R. Comparison of results of prick skin test, RAST and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:26-33.
32. SAMPSON HA. The Evaluation and Management of Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2003;21:183-192.
33. PASTORELLO E, STOCCHI L, BIGI A i sur. Value and limits of diagnostic tests in food hypersensitivity. *Allergy* 1983;44(Suppl 9):151-8.
34. SAMPSON HA, SCANLON SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23-7.
35. TUPKER RA, DE MONCHY JG, COENRAADS PJ, HOMAN A, van der MEER JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1064-70.
36. RING J, DARSOW U, ABECK D. The atopy patch test as a method of studying aeroallergens as triggering factors of atopic eczema. *Dermatological Therapy* 1996;1:51-60.
37. TAN BB, WEALD D, STRICKLAND I, FRIEDMANN PS. Double blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996;347:15-8.
38. KIEFFER M, BERGBRANT IM, FAERGEMANN J i sur. Immune reaction to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:739-41.
39. BREUER K, WITTMANN M, BOSCHE B, KAPP A, WERFEL T. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000;55:551-5.
40. HOFER MF, HARBECK RJ, SCHLIEVERT PM, LEUNG DY. Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol* 1999;112:171-6.
41. HAUK PJ, HAMID QA, CHROUSOS GP, LEUNG DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:782-7.
42. KOUKKANEN K, SILLARTAKA I. Aclometasone dipropionate 0,05% vs hydrocortisone 1% potential to induce cutaneous atrophy in children. *Clin Ther* 1987;9:233-31.
43. ORANJE AP, DEVILLERS ACA, KUNZ B i sur. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Derm Venereol* 2006;20:1277-86.
44. KAPP A, PAPP K, BINGHAM A i sur. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non-steroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
45. FLEISCHER AB JR, LING M, EICHENFIELD L i sur. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:562-70.
46. LEUNG DY, BIEBER T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361:151-60.
47. KRUTMANN J, MORITA A, Photo(chemo)therapy for atopic dermatitis. U: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR, ur. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. Berlin, Heidelberg. New York: Springer-Verlag; 2001, 93-108.
48. AKHAVAN A, RUDIKOFF D. The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. *Clinics in Dermatology* 2003;21:225-40.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prim. mr. sc. Slobodna Murat-Sušić, dr. med.
 Klinika za kožne i spolne bolesti
 Kliničkog bolničkog centra Zagreb i
 Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
 10000 Zagreb, Šalata 4
 E-mail: slosusic@vef.hr

Primljeno / Received

30. 12. 2007.
 December 30, 2007

Prihvaćeno / Accepted

29. 1. 2008.
 January 29, 2008