

ECZEMA ATOPICUM

MUDr. Renata Schmiedbergerová

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Článek se pokouší podat přehled o atopickém ekzému, jeho etiopatogenezi, imunologických zvláštlostech, klinickém obrazu a léčbě na podkladě studií z posledních let.

Klíčová slova: eczema atopicum, etiopatogeneze, klinický průběh, léčba.

CONSTITUTIONAL DERMATITIS

The article intends to bring an overview of atopic eczema, its aetiopathogenesis, immunological particularities, clinical picture and the treatment based on recent clinical studies.

Key words: constitutional dermatitis, aetiopathogenesis, clinical picture, treatment.

Eczema atopicum, dermatitis atopica, neurodermitis diffusa, neurodermitis constitutionalis sive atopica, eczema endogenes, prurigo Besnier jsou synonyma jedné a téže choroby.

Poslední celosvětové učebnice zahrnují atopickou dermatitidu, spolu s nummulární a seboroickou dermatitidou, angioedémem s poruchou komplementu, geneticky podmíněnými imunodefekty, kožními a slizničními projevy u imunosuprimovaných (HIV-negativních), ke skupině chorob se změněnou reaktivitou.

Historie atopie

Prvním dokumentovaným nemocným byl pravděpodobně císař Augustus, který trpěl těžkým pruritem, sezónní rinitidou s dušností (Suetonius: Vita Caesareum). Jeho vnuk, císař Claudius, míval záchvaty rinokonjunktivitidy. Spolu s Augustovým prasynovcem Britannikem, který měl alergii na koňskou srst, se bezpečně jedná o první familiální postižení atopií v rodině císaře Julia-Claudia. V naší době se prvně o difúzní neurodermitidě zmiňuje Brocq (1891), prurigo diathésique popsal Besnier (1892) a pojem atopie vymezil Coca a Cook v roce 1923. O dva roky později v roce 1925 přítomnost „reaginových protilátek“, přenesených pasivně sérem Prausnitzem a Küstnerem, umožnila Cocovi definovat atopii z tohoto pohledu (10).

Prevalence atopické dermatitidy neustále roste. Souvisí to pravděpodobně se znečištěným životním prostředím domácími alergeny (roztoči), odklonem matek od kojení atd... Pro evropskou populaci se uvádí 3% u dospělých, 16% u dětí do 4 let věku a 12% u dětí školního věku (6). Dle jiných pramenů je v Evropě prevalence 20% (1). Celosvětově kolísá postižení mezi 3–15%. V České republice je prevalence okolo 10% (3).

Atopická dermatitida je onemocnění převážně kojeneckého a dětského věku. U 60% postižených se poprvé manifestuje v prvním roce života, u 85% do 5 let věku. Asi u 75% se

ekzém v období puberty zhojí nebo přetrvává jen mírné projevy. V tomto případě se v pubertě může choroba zhoršit, ale do 20 let věku postupně regreduje až ustoupí zcela. Pokud přetrvává ekzém v dospělém věku, je zřetelný sklon k remisi mezi 40.–50. rokem života (4).

Nové studie týkající se zhojení jsou méně příznivější. Uvádí se, že 70–90% pacientů mívá příznaky až do dospělosti. Nejtěžších forem je asi 6% (7).

Genetická dispozice je zřejmá. V případě, že oba rodiče mají ekzém, je prevalence 81% (7), 40–60% (4). Pokud má jeden rodič ekzém a druhý astma nebo sennou rýmu, má 59% dětí rovněž ekzém. Pokud má jen jeden rodič ekzém a druhý je bez respirační alergie, má 56% (7), 20–40% (4) dětí ekzém. Pokud atopií netrpí žádný z rodičů, je riziko vzniku ekzému 5–15% (4).

Pokud oba rodiče trpí stejnou orgánovou atopií (např. astma), stoupá riziko vzniku ekzému na 60–80% (4).

Etiopatogeneze je multifaktoriální na základě genetické dispozice. Zahrnuje odchylky neurohumorální, imunologické a kožní. Atopická dermatitida bývá charakterizována jako IgE mediovaná kontaktně alergická reakce I. a IV. typu (prostřednictvím IgE a jeho receptorů na žírných buňkách, bazofilech a buňkách Langerhansových dochází k uvedeným reakcím) (3). Alergická reakce I. typu ale nevysvětluje chronicitu zánětu, neboť atopická dermatitida má i znaky opožděné cellulární reakce alergického zánětu IV. typu a v histologickém obraze je k nerozeznání od alergické kontaktní reakce (1).

Charakteristika

- atopický ekzém je silně svědivé, zánětlivé chronické onemocnění
- objevuje se většinou v prvních měsících života s charakteristickým vývojem klinického obrazu od dětství až do dospělosti
- v rodině se obvykle vyskytuje astma nebo senná rýma. Sklon k těmto chorobám se nazývá atopie a je dědičný. Předpokládá

se polygenní dědičnost s autosomálně dominantní expresí nosného genu. Genetický podklad je neznámý

- nadprodukce IgE
 - zvýšená produkce specifického IgE proti potravinovým alergenům, aeroalergenům, mikroorganismům, enterotoxinům
 - zvýšená produkce IL-4 (interleukin) a IL-5 lymfocyty Th2
 - pohotovost bazofilů k degranulaci
 - predispozice k osídlení kůže zlatým stafylokokem
 - „ochabý“ pozdní typ přecitlivělosti, nízký počet CD 8+ lymfocytů Tc, snížená produkce IFN- γ (interferon) lymfocyty Th 1, zvýšená exprese FcRI a II na povrchu antigen prezentačních buněk a na lymfocytech, chronická aktivace makrofágů se zvýšenou sekrecí PGE2 (prostaglandin), GM-CSF (granulocyt-macrophage colony stimulating factor) a IL-10 (7)
 - ochranná bariéra pokožky je porušena, transepidermální ztráty tekutin jsou zvýšeny a kůže je silně přesušena
 - je pravděpodobně snížený práh na svědivé podněty
 - u pacientů jsou nápadné známky autoimunní nervové dysbalance
- Pacienti vykazují známky vaskulární a farmakologické abnormality (9)
- projevy vazokonstrikce
 - bledost kůže
 - snížená teplota prstů
 - prodloužená doba vazokonstrikce po expozici chladem
 - bílý dermatografismus
 - abnormální reakce na histamin v postižené kůži
 - bílá reakce na kyselé estery nikotinu
 - opožděný výbled po acetylcholinu.

Nemoci sdružené

s atopickým ekzémem (7)

Asthma bronchiale a alergická rýma – uvádí se v 50–75%. Asi 33% dětí s ekzémem

má současně ve věku 6 let asthma bronchiale. Alergická pylová rýma je u dětí vzácná. Padesát procent dospělých s ekzémem má současně astma a asi 40 % pylovou rýmu.

Oční nemoci – alergická /rino/konjunktivitida, blefarokonjunktivitida, atopická nebo vernální keratokonjunktivitida, oční herpes simplex, keratokonus, katarakta, odchlípení sítnice.

Nemoci pravděpodobně asociované – GIT potíže, svědění rtů a sliznice dutiny ústní, hltanu, nevolnost, emese, průjem, většinou po požití nějaké potravy nebo léků.

Urticaria, migréna, časná léková alergie – jedná se o projevy časně alergické reakce zprostředkované IgE, které jsou v séru těchto pacientů v nadbytku.

Z dalších nemocí je možno pozorovat zvýšený výskyt **vulgární ichthyózy, alopecia areata a vitiliga**.

Pozoruje se neobvyklá náchyllost **k virovým, bakteriálním a mykotickým** onemocněním v důsledku nerovnováhy mezi imunitní reakcí Th1 a Th2 lymfocytů.

Senzibilizace

K manifestaci atopického ekzému je nezbytná senzibilizace, tj. opakovaný kontakt s vyvolávajícím alergenem. Iničiální senzibilizace probíhá pomalu, neboť je nutno, aby expandoval původně velmi malý počet alergenně specifických **naivních Th0 lymfocytů**, které se, pod vlivem nabídnutého antigenu, aktivují do příslušných T lymfocytů. Výsledek imunitní reakce ovlivňuje typ antigen-prezentačních buněk (makrofágy, dendritické buňky a lymfocyty B), anatomická lokalizace a cytokinové prostředí.

Alergeny se dostávají do organismu cestou inalační, trávicím ústrojím a kůží. Tam jsou pohlceny nezralými dendritickými buňkami, v kůži tzv. Langerhansovými buňkami. Po pohlcení antigenu se z nich stává zralá dendritická buňka, u které se ztrácí fagocytová schopnost a převažuje její antigen prezentační vlastnost s odpovídající změnou v receptorové a enzymové výbavě (2). Antigen prezentující dendritická buňka s navázaným antigenem migruje do spádových lymfatických uzlin, kde dochází k aktivaci specifické imunitní reakce zahrnující T a B lymfocyty. Aktivované a diferencované T lymfocyty opouštějí uzliny a cirkulují mezi tkáněmi a uzlinami. Opakované setkání s alergenem vede k reaktivaci paměťových buněk, k anamnestické reakci v místě největší expozice alergenem.

Kromě toho hraje důležitou roli přítomnost nízko a vysokoafinních receptorů pro IgE, které jsou exprimovány na monocitech, dendritických a Langerhansových buňkách, a to více u atopiků než u zdravých osob. Tyto

receptory se také účastní pohlcování antigenů, ale to až po fázi senzibilizace, kdy jsou již vytvořeny protilátky IgE. V iničiální fázi tyto receptory (FcRI a FcRII) nehrají podstatnější roli (2).

Přes mnoho poznatků v této oblasti, které v posledních letech dokázaly věda a výzkum objasnit, zůstává řada otázek nezodpovězených. Např. co je stále nejasné, je proces *primární senzibilizace a primární zdroj cytokinů v časně fázi antigenní prezentace, vedoucí k produkci IgE*. Zdrojem IL-12 je dendritická buňka nebo makrofág infikovaný intracelulárním mikroorganizmem. Zdrojem IFN- γ jsou NK buňky (natural killers) a Th CD8 lymfocyty aktivované rozpoznáním nádorových nebo virem infikovaných buněk. Ne zcela jasný je zdroj IL-4. Určité množství zřejmě produkuje aktivované mastocyty a bazofily, ovšem až po stimulaci alergenem. Co je primárním zdrojem IL-4, není jasné.

Není jasné proč po expozici alergenem u některého jedince vznikne patologická IgE reakce a u druhého se vyvine reakce normální, nepoškozující nebo aktivní tolerance (2).

Během antigenní prezentace se naivní Th0 lymfocyty diferencují u geneticky disponovaných osob, atopiků, pod vlivem alergenem a mikroprostředí do Th2 buněk. Tyto infiltrují příslušnou tkáň, produkuje cytokiny, především IL-4, který podporuje tvorbu IgE plazmatickými buňkami. IgE se dostávají do oběhu a tkání a váží se na receptory FcRI žírných buněk a bazofilů. Po setkání s patřičným alergenem dojde ke spuštění efektorové části alergické reakce, který vždy probíhá ve dvou fázích. Časná fáze je provázána uvolňováním mediátorů z mastocytů, bazofilů, ale i neutrofilních leukocytů. Nejdůležitější mediátory v této fázi jsou histamin, leukotrieny, proteázy, faktory aktivující destičky a chemotaktické faktory. Všechny působí v prvních 15–30 minutách po expozici alergenem a odpovídají za příznaky, které bývají sice bouřlivé, ale tkáň přímo nepoškozují. Tzv. pozdní fáze se rozvíjí souběžně, ale klinicky se projeví až s latencí 8–12 hodin. V jejím průběhu se tvoří sekundární mediátory, které mají chemotaktickou účinnost k buňkám zánětu-lymfocytům, eosinofilům, neutrofilům a destičkám. Tato pozdní fáze odpovídá za perzistenci zánětu, za chronické a recidivující obtíže a může vést k trvalým a ireverzibilním změnám (11). Biologické účinky pozdní fáze alergické reakce včetně poškození tkáně jsou způsobeny zejména mediátory eosinofilů.

Mechanismus diferenciacie lymfocytů Th0 do Th2

U atopiků dochází k preferenční aktivaci Th2 lymfocytů, které secernují IL-3-4-5-6. Tyto

cytokiny hrají důležitou úlohu v patogenezi atopie. IL-4 stimuluje syntézu IgE plazmatickými buňkami, IL-3 a 4 ovlivňuje funkci bazofilů, IL-5 je důležitý pro produkci a aktivaci eosinofilů. Buňka prezentující antigen v prostředí s IL-4 preferenčně aktivuje Th0 lymfocyty do Th2. Co je ale primárním zdrojem IL-4 ve fázi senzibilizace, není jasné. Také koncentrace a délka expozice alergenem determinuje výsledek alergické reakce. Jak nízké, tak velmi vysoké dávky, stejně jako dlouhodobá a chronická expozice, vedou k preferenční diferenciaci do Th2 lymfocytů (2).

Diferenciace na Th1 a Th2 nejspíše nemá za fyziologických podmínek tak ostrou hranici a zřejmě existují mezitypy subpopulací s překrývajícími se spektry cytokinů. V místě imunitní reakce se tvoří zároveň jak typ Th1, tak Th2. Cytokinem, který určuje diferenciaci v Th1, je IFN- γ a IL-12. Lymfocyty Th2 jsou pod vlivem IL-4. Zdrojem těchto cytokinů jsou samy Th1 a Th2 lymfocyty, které mechanismem pozitivní zpětné vazby působí na Th0 lymfocyty (2). Interleukiny obou subpopulací mají navzájem částečně antagonistické funkce. Útlum Th1 vede ke snížení sekrece INF- γ , který za normálních okolností potlačuje rozvoj Th2 lymfocytů.

Chronický průběh atopické dermatitidy lze nejspíše vysvětlit přítomností INF- γ , který pochází z eosinofilů a je považován za indikátor a korelát chronicity zánětu. Při přechodu z akutního do chronického stádia se mění prostředí cytokinů, ubývají IL-4-5-16 a přibývá množství IL-12 a INF- γ . INF- γ lze považovat za jeden ze spouštěcích mechanismů přechodu buněk Th1/Th2 a obráceně (1).

Pacienti s vysokým IgE mají závažněji probíhající dermatitidu a horší prognózu. Produkce zvýšeného množství IgE je často indukována také přítomností stafylokokových antigenů. Některé stafylokokové exotoxiny jsou superantigeny, které aktivují daleko více lymfocytů než specifické antigeny. Superantigeny (mikrobiální proteiny) mají schopnost přímé aktivace naivních Th0 bez předchozího zpracování Langerhansovými buňkami. Jejich působením dochází k rychlé indukci zánětu a recidivám (5).

Většina studií uvádí postižení funkcí buněčné imunity. Nemocní mají zvýšenou vnímavost k virovým, bakteriálním a houbovým infekcím, sníženou senzibilizaci na DNCB (dinitrochlorbenzen), sníženou reaktivitu na kontaktní alergeny a sníženou reaktivitu na intradermální testy s paměťovými antigeny. To vše svědčí pro výrazné lokalizované snížení buněčné imunitní reakce jak vrozené, tak získané. Přesvědčivé zjištění závažného snížení systémové buněčné imunity však chybí (12).

Zánět u atopické dermatitidy může být principiálně nejen (3) atopický (Th2), ale i iritativní (nespecifická reaktivita) nebo kontaktní (Th1).

Th 0 lymfocyty se pod vlivem antigenu diferencují do 4 funkčních tříd (2):

- **Podtyp Th1**, odpovědný za buněčnou imunitu a rozvoj alergické reakce IV. typu, se sekrecí cytokinů IFN- γ , IL-2-12, lymfotoksinu
- **Podtyp Th2**, odpovědný za humorální imunitu a rozvoj alergické reakce I. typu, se sekrecí IL-4-5-6-10-13
- **Podtyp Th3** se sekrecí TGF- β (transforming growth factor), který se za patologických okolností podílí na fibrotizaci tkání
- **Podtyp Tr**, regulační, s charakteristickou sekrecí IL-10. Tr lymfocyty se vyskytují zejména ve střevní sliznici a sliznici dýchacích cest a pravděpodobně zajišťují imunologickou toleranci proti potravinovým a inhalačním alergenům.

Buňky účastníci se alergické reakce

Makrofágy – nejvýznamější funkcí je prezentace antigenu lymfocytům T s následnou aktivací a produkcí cytokinů. Makrofágy samy mohou secernovat cytokiny prozánětlivého typu (IL-1-6-8, IFN, TNF- α / tumor necrosis factor) a mohou produkovat mediátory zánětu.

Lymfocyty T – spektrum cytokinů Th1 a Th2 se částečně překrývá a někdy jednotlivé cytokiny působí pleiotropně (na řadu různých buněk)

Mastocyty – vznikají v kostní dřeni, v určitém vývojovém stádiu se uvolňují do krve a usazují se ve tkáních. Vlivem působení IL-4 a IgE exprimují na povrchu vysokoafinní receptory pro IgE – FcRI. Mastocyty produkují řadu cytokinů Th2 spektra- IL-4-5-6-13, GM-CSF, ale i TNF- α /Th1/. Jsou zdrojem růstových faktorů působících na fibroblasty TGF- β (transforming growth factor). Předpokládá se, že mastocyty mohou produkovat i IL-1-3.

Bazofily – primárně se nacházejí v krvi. Základní funkce je obdobná s mastocyty- degranulace a uvolnění prozánětlivých mediátorů jako odpověď na alergenní přemostění molekul IgE navázaných na jejich receptorech pro IgE-FcRI. Vydrávají v kostní dřeni, přispívají ke vzniku pozdní alergické reakce a secernují celou řadu imunoregulačních cytokinů-IL-4-13. Dominantní roli hraje IL-13, který může indukovat uvolnění mediátorů i bez vazby alergenu.

Eozinofily – jsou nejvýznamnějšími buňkami pozdní alergické fáze. Jsou produkovány v kostní dřeni a jejich diferenciačními faktory jsou IL-3-5 a GM-CSF, které jsou jimi i produ-

kovány. Na povrchu eosinofilů se nacházejí receptory pro IL-3-4-5-8. Jsou exprimovány i nízkofinní receptory pro IgE –FcRII. Eosinofily exprimují i adhezivní molekuly a další struktury.

Epitelové buňky – během alergického zánětu dochází i k aktivaci epitelových buněk a k tvorbě cytokinů GM-CSF, IL-1a, IL-8, receptorů, adhezivních molekul a dalších struktur (8). Zajišťují komunikaci mezi jednotlivými složkami imunity (2).

Imunokompetentní buňky komunikují mezi sebou navzájem a ostatními součástmi organismu prostřednictvím **adhezivních molekul** nebo **rozpuštěných mediátorů (cytokinů)**. Adhezivní molekuly se dělí na selektiny, integriny a adhezivní molekuly z imunoglobulinové skupiny.

Cytokiny jsou základními regulátory imunitního procesu. Jsou secernovány leukocyty a dalšími buňkami a působí cestou specifických receptorů na cílové buňky. Z funkčního hlediska je dělíme do skupin:

- Cytokiny podporující zánětlivou reakci (prozánětlivé cytokiny)-IL-1 α a 1 β , IL-6-8-12-18, TNF
- Cytokiny protizánětlivé-IL-1Ra, IL-4-10, TGF- β
- Cytokiny růstových faktorů-IL-2-3-4-5-6-7-9-11-14-15, C-CSF, M-CSF, GM-CSF, SCF (stem cell factor), LIF, EPO (eosinofil peroxidase)
- Cytokiny humorální imunity (Th2)-IL-4-5-6-9-10-13
- Cytokiny buněčné imunity (Th1)-IL-2-12, INF γ , GM-CSF, TNF
- Cytokiny s protivirovým účinkem (interferony) – INF- α , β , γ

Klinický obraz atopické dermatitidy

Ring svou práci o atopické dermatidě uvádí biblickou parafrází. „Na počátku byl pruritus.“ Pruritus je prvním a zřetelným symptomem sužujícím život pacienta. Je vysvětlován účinkem mediátorů pruritu, které jsou zároveň mediátory zánětu i vazoaktivními látkami, působícími na volná nervová zakončení, kde kromě pruritu mohou vyvolávat až pocity bolesti.

Projevy atopického ekzému jsou velmi variabilní, avšak dosti typické pro jednotlivá na sebe navazující období života. Známé je dělení na 3 stádia, odpovídající obdobím života. Jednotlivé etapy na sebe mohou plynule navazovat nebo se mohou po různých dlouhých klidových fázích náhle objevit, a to buď spontánně, nebo po působení nějakého vyvolávajícího faktoru. (vliv potravy, léků, infekce, iritační podněty, psychosomatické vlivy, změna životního prostředí, životního rytmu...).

Kritéria atopické dermatitidy podle Rajky a Hanífina:

Dělení na hlavní a vedlejší kritéria, přičemž by měla být splněna z každé skupiny alespoň 3 kritéria, používáme spíše pro výuku, zkušenému dermatologovi obvykle stanovení diagnózy nečiní větší problém.

Hlavní kritéria

- pruritus
- postižení obličeje a extenzorů u kojenců a malých dětí
- postižení flexur s lichenifikací u větších dětí a dospělých
- chronický nebo chronicky recidivující průběh
- pozitivní osobní nebo rodinná anamnéza

Vedlejší kritéria

- suchá kůže
 - hyperlinearita dlaní a plosk
 - nízká vlasová hranice
 - bílý dermatografismus
 - Hertoghovo znamení (prořídnutí laterálních partií obočí)
 - Dennie-Morganův příznak (infraorbitální řasa)
 - periorbitální pigmentace
 - faciální výbled/erytém
- Uvedených 8 kritérií je považováno za „stigma“ atopie (9).*

- retoaurikulární intertrigo a subaurikulární fissury
 - ragády nosního vchodu (s alergickou rinítidou)
 - exfoliativní a angulární cheilitida
 - fissura dolního rtu
 - ekzém dolních očních víček (jarní ekvivalent polinózy)
 - papulózní varianta atopické dermatitidy na loktech a kolenou (frikční lichenoidní dermatóza, dermatite du toboggan – jaro, léto s asociací s polinózou)
 - folikulární forma atopického ekzému na trupu i končetinách (pravděpodobně jde o primární eflorescence ekzému)
 - postižení bradavek
 - pulpitis sicca (postižení bříšek prstů rukou)
 - juvenilní plantární dermatóza (atopic feet)
- Uvedených 10 kritérií je považováno za minimální formu atopického ekzému (13)*
- xeróza, ichtyóza, keratózis pilaris
 - lingua geographica
 - zvýšené IgE
 - ekzém rukou a nohou – dyshidróza
 - tendence ke kožním infekcím, snížená buněčná imunita (negativní kožní testy)
 - vypuknutí choroby v časném dětství
 - konjunktivitida, keratokonus, subkapsulární katarakta

- kožní krční záhyb
- pityriasis alba
- potravinová alergie
- lichen striatus
- pruritus po zapocení
- nesnášenlivost některých potravin
- nesnášenlivost odmašťujících prostředků
- exacerbace vlivem emocí

Rozdělení na tři formy

Kojenecká forma začíná většinou mezi 2.–4. měsícem života jako silně svědivé papuly a erytémové plochy na tvářích, odkud se mohou šířit na celý obličej, trup i končetiny. V této době predilekce nemusí být vyznačena. Na hlavě ve vlasaté části se současně často objevují mastné seboroické šupiny, pevně Inoucí. Pro tento obraz je vžit pojem „crusta lactea“, bývá dáván do souvislosti s přechodem na mléčnou stravu a je podezírána alergie na kravské mléko. Často dochází vlivem tření o podložku nebo škrábání k mokvání, vzniku krust, sekundárně s even-

tuální impetiginizací za současného zvětšení spádových uzlin. Děti jsou neklidné, pro pruritus nespí, často celkově neprospívají. Průběh je nepředvídatelný co do rozsahu i akuity onemocnění. V průběhu přibližně 2 let může dojít k remisi, nebo ekzém může plynule přejít do druhé fáze –

fáze dětského věku s převážným postižením ohybových partií končetin – eczema flexurarum, spadajícím do předškolního a školního věku dítěte. Ekzém se přesouvá do oblastí ohybů končetin, na krk, zápěstí a hřbety rukou, v podobě erytémových ploch s papulovezikulkami, zhruběním kůže, místy až lichenifikací, s excoriacemi po škrábání úporně svědivé dermatózy. Dermatitis na hřbetech rukou je torpidní, může vést k onychodistrofii. V tomto věku vystupuje do popředí výrazná asteatóza (98%). Pro tuto formu je charakteristický měnlivý průběh, exacerbace v jarních a podzimních měsících se zlepšováním v létě a postupným zlepšováním nálezu v průběhu let. V období

puberty může dojít jak k podstatnému zlepšení až k spontánnímu vyhojení, či naopak ke zhoršení s pozvolným přechodem do poslední, třetí fáze –

fáze dospělých. V této době ale zároveň může dojít k projevům onemocnění poprvé v životě. Většinou předchází kojenecká či dětská forma nebo respirační atopie. Okolo 20 let věku ve stejné lokalizaci jako dětská forma nebo s predilekcí v obličeji, na šíji, horní části hrudníku, ramenou, nad velkými klouby končetin, na hřbetech rukou. Současně může být postižena i kštice s výrazným pruritem, šupením, se suchými, řídkými vlasy. Chronický průběh a časté exacerbace vedou k hyperpigmentacím, lichenifikacím, tvorbě pruriginózních uzlíků, chronické lymfadenopatii. Záchvatovité krize pruritu způsobují neklid, nespavost, nesoustředěnost, ale i neschopnost pracovat.

Vzácnější a spíše u žen je obraz fotosenzitivní atopické dermatitidy v obličeji až exsudativního charakteru, přicházející v letním období.

Výše popsaný „učebnicový“ průběh onemocnění nebývá u všech nemocných. Existuje mnoho variant diskrétně vyjádřených projevů, kde bez znalosti symptomatologie se nemusí vždy podařit diagnózu stanovit.

Vzhledem k přítomným imunologickým abnormalitám jsou u nemocných častější komplikace než u zdravých lidí, kde se objevují jen vzácně.

K nejčastějším komplikacím ekzému patří superinfekce pyogenními koky, nejčastěji kmeny *Staphylococcus aureus* za vzniku **eczema impetiginisatum** s někdy značně rozsáhlými mokvajícimi ložisky s krustami a regionální lymfadenitidou, vyžadující kromě léčby lokální zároveň léčbu antibiotiky per os. Velmi často se v ložiscích ekzému objevuje infekce virová, např. virus herpes simplex, vyvolávající obraz **eczema herpeticatum Kaposi**. Tato komplikace před érou acycloviru bývala někdy i smrtelná. U malých dětí celkem často vidáme rozsev viru kontagiózních mollusek, **eczema molluscatum**, kdy je nutno provádět opakované abraze, mnohdy po dobu řady měsíců. Je to nejspíše způsobeno dlouhou inkubační dobou mollusek a zatímco stávající molluska odstraníme, mnoho dalších se již připravuje k výsevu na kůži. Zcela jistě funguje i autoinokulace vlivem aplikace externí zvl. kortikosteroidních, utírání ručníkem po koupeli, kde ve vodě kůže navíc nabobtná a umožní snazší inokulaci viru atd...Podobně může probíhat i infekce virem vulgárních verruk s obrazem **eczema verrucatum**.

Léčba atopického ekzému

Nutno říci, že neexistuje lék, který by atopický ekzém zcela vyléčil.

Základní postupy zahrnující obecné pokyny vedoucí k odstranění dráždivých a provokačních faktorů s důrazem na psychoterapii všech zúčastněných členů rodiny jsou nezbytným prvním krokem k ovlivnění choroby. V souvislosti s onemocněním se nedoporučuje mechanická zátěž nemocných se zapocením, třením nevhodným oděvem, častý kontakt s vodou, zvláště s použitím pěn a mycích gelů včetně mýdel s výrazným vysoušením pokožky, pobyt v prašném a zakouřeném prostředí, není vhodný kontakt s chemickými látkami a úklidovými prostředky, doporučuje se prostředí bez domácích zvířat, speciální stravovací režim s individuálním vyloučením potravin, které stav kůže zhoršují. Pozornost musí být věnována koníčkům a sportům, oblíbení (pozor na syntetické a vlněné materiály), bytovému prostředí (koberce, peřiny, květiny, hračky), apretaci a aviváži ložního i osobního prádla. Do budoucna je třeba mít na zřeteli výběr profesního zařazení, z nichž řada může výrazně zhoršovat onemocnění.

I při největší opatrnosti s dodržováním všech pokynů může však neočekávaně dojít k exacerbaci onemocnění, které nelze předvídat a ani je preventivně ovlivnit. Může se projevit vliv např. zkřížené alergie na potraviny, vliv

aeroalergenů, infekce, hormonálních výkyvů zvl. premenstruálních, vlivy sezónní a klimatické a pod.

Vlastní léčba se dělí na lokální a celkovou, přičemž jsou zohledňována stadia choroby (akutní, subakutní, chronické)

Léčba lokální

V akutní mokvající fázi je vhodná aplikace vysychavých obkladů (Jarisch, hypermangan..), po zastavení mokvání tekuté pudry, zášpy, tinktury (tyto aplikovat pouze bodově na eroze, nikoliv plošně pro riziko nekrotizace např. po genciánové violeti u dětí).

Na subakutní formu je vhodné použít krémy, lotia, měkké pasty často s přísadami antiseptických, adstringentních a antiflogistických látek v nízkých koncentracích (endiaron, ichtamol, tanin, septonex).

Chronické formy s dominujícím pruritem a asteatózou mírníme externí masťovými, olejovými emulzemi do koupele, které promašťují a zároveň očišťují (jsou na podkladě sójového, arašídového, mandlového a parafinového oleje). V období intenzivního pruritu se osvědčují koupele s přísadkou ovesných otrub, vloček, škrobu a jen s velkou opatrností bylinné koupele (riziko senzibilizace).

Při léčbě ekzému využíváme jak všech forem moderních galenických (foam, crelo, lotio, lipokrem, gely), tak stále osvědčená magistraliter externa.

Vzhledem k tomu, že kůže ekzematika je v různé míře přesušená s doprovodným pruritem, je každodenní péče pomocí **emoliencií** nezbytným předpokladem zlepšení stavu.

Poněvadž se dá bez nadsázky říci, že každodenní promašťování a zvláčňování kůže je alfou a omegou péče o atopickou kůži, probereme podrobněji masťové základy.

Topické přípravky jsou z fyzikálního hlediska gely. Jsou tvořeny pevnou, bobtnající a rozpouštějící se látkou a látkou kapalnou. Pevná látka může být chemicky **1. příbuzná** s látkou kapalnou nebo chemicky **2. rozdílná**.

1. např.: 1. vazelína = směs tekutých a tuhých uhlovodíků
2. sádlo = směs tekutých a tuhých triglyceridů
3. makrogolová masť = směs tekutých a tuhých makrogolů
2. např.: 1. hydrogely makromolekulárních látek – např. škrob jako tuhá látka a voda a glycerin jako tekutá látka (ung. Glycerini = škrob, voda, glycerin)

Obě fáze tvoří celek, kde jsou fáze navzájem propojené, vytváří se vnitřní struktura, kterou označujeme jako gel.

Základy pro topické gelové přípravky dělíme na **1. masťové základy** (nejedná se o emulzní soustavy) a **2. krémové základy** (jedná se o emulzní soustavy).

I. Masťové základy – nejsou emulzní soustavy – neobsahují vodu nebo maximálně do 10 %

- Uhlovodíkové masťové základy = vazelíny = uhlovodíky
- Triglyceridové masťové základy = sádlo = adeps suillus = triglyceridy
- Hydrogelové masťové základy = gely polymerů a hydrofilních kapalin Ung. glycerini = glycerin + voda
- Makrogolové masťové základy = gely vytvořené z tekutých a tuhých makrogolů
- Emulgující masťové základy – neobsahují vodu, ale obsahují emulgátor, který umožní vytvořit z nich krém přidáním vody.

Emulgující **uhlovodíkový** masťový základ = Synderman, Pontin = uhlovodíky + emulgátor

Emulgující **triglyceridový** masťový základ = Ung. simplex = triglyceridy + emulgátor

Emulgující masťový základ pro přípravu **oleokrému**, obsahuje emulgátor v/o

Synderman a Ung. simplex, po přidání vody vytvoříme oleokrém, kde vnější fází je olej, vnitřní je voda.

Emulgující masťový základ pro přípravu **hydrokrému** obsahuje emulgátor o/v

Aquasorb – přidáním vody vytvoříme hydrokrém, kde vnější fází bude voda, vnitřní je olej.

Masti např.: Vaseline album, flavum, Adeps suillus, Synderman, Ung. Simplex, Aquasorb, Ung. Glycerini, ung. acidi borici 3%, Ung. acidi salicylici, Ung. zinci oxydati, Excipial mast.

II. Krémové základy – jsou emulzní soustavy – obsahují více než 10 % vody

- Oleokrémové základy = emulzní soustava typu v/o

Cremor leniens, Cutilan, Cera lanæ hydrosa=lanolin

- Hydrokrémové základy = emulzní soustavy typu o/v

Cremor aquasorb, Ambiderman

Krémy např.: Cremor leniens, Cutilan, Cremor neoaquasorbi, Ambiderman, Excipial krém (hydrofilní), Excipial mastný krém (lipofilní), Lipobase krém, Atoderm p.o. zink krém, Lipikar relipidační tělový balzám.

III. Emulze = mléka, tekuté přípravky, které jsou složeny ze dvou vzájemně se nemísících nebo těžko se mísících kapalin. Existují dva typy emulzí: v/o a o/v. např.: Excipial U lipolotio, Excipial U hydrolotio, Lipoderm omega, Exomega mléko, Lipikar hydratační výživová emulze.

Na tomto místě bych chtěla poděkovat paní Mgr. Janě Gregorové z FNB, díky níž jsme se mohli seznámit s klasifikací masťových základů.

Optimální je aplikovat externum častěji a v tenké vrstvě. Upřednostňujeme jednoduché, málosložkové základy z důvodů kompatibility a tolerance (8). Od indiferentních extern můžeme přistoupit k externům diferentním. V tomto případě si musíme uvědomit, že máme před sebou pacienta dětského, a proto koncentraci jednotlivých přidávaných látek přizpůsobujeme věku pacienta a vlastním zkušenostem.

Neměli bychom zapomínat na osvědčený **dehet**, aplikovaný nejlépe v měkké pastě s dobrým protizánětlivým a antipruriginózním účinkem a obvykle dobrou tolerancí. Menší iritativní potenciál než pix lithantracis má **ichtamol**, lze použít i **liquor carbonis detergens**. Přídavek **urey** nebo **kyseliny salicylové** v nízké koncentraci pomáhá zajistit hydrataci

a v tomto smyslu dobře působí i některá emolencia s obsahem aktivní látky, jako je kyselina **gama-linolenová** nebo **ceramidy**. Obojí mají schopnost dlouhodobě udržet hydrataci kůže (5).

S oblibou a nejčastěji využíváme výrazných antiflogistických, antialergických, antiproliferačních, antipruriginózních, imunosupresivních účinků **glukokortikosteroidů** (KS) v lokální aplikaci. Dělíme je na halogenované (velmi účinné, ale s řadou vedlejších účinků) nehalogenované (silné protizánětlivé účinky s mírnějšími vedlejšími reakcemi). Podle účinnosti do 3–5 skupin od nejslabší do nejsilnější, podle evropské klasifikace do 4 skupin (1). Od mírných KS (Dexamethason, Hydrocortison...) přes středně účinné (Locoid, Triamcinolon, Afloderm...), silně účinné (Advantan, Diprosone, Apulein, Elocom, Beloderm, Betacorton, Dermatop, Flucinar...), po velmi silně účinné (Dermovate, Cutivate...)

Všeobecné zásady aplikace lokálních kortikosteroidů

Aplikujeme je v době výrazného zhoršení a nikdy ne na infikované plochy.

Sestupná terapie: zahajujeme silnějšími nebo středně silnými KS, po zlepšení stavu přecházíme na slabší. Na obličej používáme nejslabší varianty.

Intervalová terapie: obvykle třídní terapii KS vystřídána třídní nesteroidní léčbou.

Sestupnou léčbu možno kombinovat s léčbou intervalovou, tato varianta se nazývá **kombinovaná terapie**.

Co se týče frekvence ošetření, doporučuje se 1x denně spíše ráno, kdy mají největší protizánětlivý účinek (1). Při vysazování se doporučuje prodlužovat intervaly mezi jednotlivými aplikacemi s přechodem jen na emolencia (5).

Aplikace KS je spojena se známými vedlejšími účinky, mimo jiné:

Tachyfyaxe – snížení účinků KS během léčby

Rebound fenomén – exacerbace onemocnění po vysazení KS.

Z nejnovějších lokálních léčiv jsou to lokální imunomodulátory. Máme dva protizánětlivé léky – makrolidová antibiotika s imunosupresivním účinkem: **tacrolimus a pimecrolimus**. Tacrolimus je makrolidový lakton izolovaný z houby *Streptomyces tsukubaensis*. Jeho účinek je založen na inhibici kalcineurinu. Pimecrolimus je derivát askomycinu. Jde o selektivní inhibitor zánětlivých cytokinů. Oba přípravky na rozdíl od KS neovlivňují funkci Langerhansových buněk.

Jsou to nesteroidní inhibitory, nenavozují atrofie a teleangiectazie, mají významně nižší penetraci kůží do systémového krevního oběhu.

Celková léčba

Antihistaminika jsou pro svůj protisvědivý účinek jedním z nejdůležitějších léků, pomocí nichž lze přetrnout bludný kruh pruritu se zároveň se stále zhoršujícím klinickým obrazem.

Jejich účinnost je všeobecně známa. Antagonisté H-1 receptorů jsou strukturálně podobné histaminu, což umožňuje jejich záměnu na receptorech, které preventivně obsazují. Sníží vazodilataci, permeabilitu, svědění. Alergické projevy jsou převážně ovlivňovány H-1 antihistaminiky, i když v některých případech kombinace H-1 a H-2 působí synergicky. H-2 antagonisté snižují vazodilataci, permeabilitu, nesnižují svědění.

Známe antihistaminika 1. 2. a 3. generace se stále se snižujícími vedlejšími účinky v každé generaci, zvl. anticholinergními a stoupajícím účinkem protizánětlivým, rychlým nástupem s dlouhodobým ovlivněním pruritu. Nejvíce se předepisují antihistaminika 2. generace – nesedativní, i když na přední místo se postupem doby možná dostanou antihistaminika generace 3. tím, jak bude přibývat stále těžších ekzematiků.

Kromoglykát sodný je kombinací H-1 antihistaminik a přípravku stabilizujícím žírné buňky.

Kortikosteroidy se celkově doporučují jen ve výjimečných situacích, a to krátkodobě, k překonání akutního stavu.

Antibiotika celkově používáme při impenitizaci onemocnění a také se doporučují při

postižení 50–80 % tělesného povrchu (1). Bylo prokázáno, že až u 90 % nemocných je kolonizace *Staphylococcus aureus*.

V některých velmi těžkých případech lze využít účinků **Cyklosporinu A**, avšak s velkou opatrností pro jeho vedlejší účinky.

Z doplňkových léčebných režimů může pomoci **phototerapie** obecně – UVA/UVB eventuálně SUP, při chronických formách UV radiace úzkopásmovým UVB (311–313 nm). Není tak častá jako např. u psoriázy a je i otázka zvážení rizika ku prospěchu, zvláště u dětí.

Někteří pacienti s ohraničenou formou ekzému mají dobrou zkušenost s léčbou **bio-stimulačními lasery**. Pro pacienty s generalizovanou formou je vhodnější tzv. laserová akupunktura.

Pro komplexnost výčtu ještě uvádíme léčbu **lázeňskou**, která je sice velmi vhodná, avšak u dětí může někdy představovat značné psychické trauma, je preferována spíše dospělými pacienty. Problém může někdy nastat při návratu do normálního života, kdy může dojít k rychlým relapsům.

Hospitalizace je ta poslední léčba, která nikdy není přáním pacientů, ale která jediná se může pokusit navodit stav remise onemocnění.

Literatura

1. Barták P. Zdrav. Nov. ČR, 52, 2003; 15: 8–9.
2. Bartůňková J. Fyziologie imunitního systému In: Špičák V. a kol. Alergologie, Galén Praha 2004: 3–18.
3. Benáková N. Prakt. Lék. 80, 2000; 1: 30–34.
4. Čapková Š. Remedia, 8, 1998; 5: 271–278.
5. Duchková H. Zdrav. Nov. ČR, 51, 2002; 13: 5–10.
6. Hercogová J. Med. po Prom., 2, 2001; 5: 57–63.
7. Kluba R, Machovcová A, Hercogová J, Kuklínek P. Kožní alergické projevy In: Špičák V. a kol. Alergologie, Galén Praha 2004: 157–164.
8. Panzer P. Imunologické základy alergické odpovědi In: Špičák V. a kol. Alergologie, Galén 2004: 33–47.
9. Przybilla B. Stigmata of the Atopic Constitution In: Ruzicka T. et al., Handbook of Atopic Eczema, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991: 31–45.
10. Ring J. Atopy: Condition, Disease, or Syndrom? In: Ruzicka T. et al., Handbook of Atopic Eczema, Springer – Verlag Berlin Heidelberg 1991: 3–8.
11. Vernerová E. Zdrav. Nov. ČR, 34, 2001, 16–17, Alergické choroby – etiologie, patogeneze.
12. Vosmík F. Ami Report 3, 1995; 4/5: 10–13.
13. Wütrich B. Minimal Form of Atopic Eczema In: Ruzicka T. et al., Handbook of Atopic Eczema, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991: 46–53.