

Atopická dermatitída, stručný prehľad

Atopic dermatitis, the short review

Mažgútová, E.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: erika.mazgutova@gmail.com

Súhrn

Atopická dermatitída je veľmi časté, chronické zápalové ochorenie kože s neustále stúpajúcou prevalenciou, skorým začiatkom prevažne v detskom veku, u väčšiny pacientov pretrváva až do dospelosti. V etiopatogenéze sa uplatňuje genetická predispozícia, abnormálna imunitná reakcia a defekt kožnej bariéry. Ide o multifaktoriálne ochorenie, typické recidivujúcimi vzplanutiami, ktoré vyžaduje dôslednú diagnostiku a komplexnú liečbu.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, etiológia, diagnostika, lokálna terapia, biologická liečba

Abstract

Atopic dermatitis is very common inflammatory skin disease with increasing prevalence, the early starting usually in childhood and in most patients persisting into adulthood. Genetic predisposition, abnormal immune response and skin barrier defect are implicated in the etiopathogenesis of this disease. It is multifactorial disease, typical with the relapses of the disease, and it is needed the careful diagnostics and complex treatment.

Key words: atopic dermatitis, etiology, diagnostic, local therapy, biological treatment

Úvod

Atopickú dermatitídu definujeme ako multifaktoriálne chronické zápalové ochorenie kože, typické recidivujúcimi vzplanutiami. Atopická dermatitída patrí k najčastejšie sa vyskytujúcim zápalovým ochoreniam, nielen v detskom veku, ale aj v dospelosti, s neustále stúpajúcou prevalenciou [1]. Predstavuje pomerne častý problém najmä v rozvinutých krajinách, prevalencia ochorenia v Európe u dospelaj populácie je okolo 4,4 %, u detí je to okolo 20 % [2].

Etiopatogenéza

Etiopatogenéza atopickej dermatitídy je multifaktoriálna, nejedná sa teda o jednu vyvolávajúcu príčinu, ale naopak o mnoho vzájomne súvisiacich faktorov. Hlavnú rolu pri etiológii zohráva porucha bariérovej funkcie kože. Príčinami, ktoré vedú k defektu kožnej bariéry sú mutácie génu pre filagrin - štrukturálny proteín tvoriaci zložku epidermálnej bariéry, ivolukrin a lorikrin, vedúce k poruche maturácie keratinocytov a samotnej integrity kožnej bariéry [3].

Ďalším faktorom prispievajúcim k narušeniu kožnej bariéry patrí znížená hladina ceramidov v stratum corneum, čo vedie k zvýšenej transepidermálnej strate vody, zvýšené pH degraduje enzýmy, ktoré sa zúčastňujú syntézy ceramidov, typickou je dysbióza mikrobiómu s nízkou diverzitou s častou kolonizáciou kože *Staphylococcus aureus*. Normálne zložky mikrobiómu kože pomáhajú potláčať kolonizáciu *S. aureus* [4, 5].

Dôležitú úlohu pri atopickej dermatitíde zohráva zápalová odpoveď typu 2, kde okrem Th2 buniek majú uplatnenie aj ďalšie typy buniek. Spolu s prejavmi atopie, zvýšenou hladinou celkového imunoglobulínu IgE a eozinofilnou odpoveďou, sú asociované Th2 cytokíny – interleukín 4 (IL-4), ktorý je zodpovedný za diferenciáciu Th2 buniek a zmena B buniek z IgG1 na IgE, následne interleukín 5 (IL-5) zodpovedný za rast, diferenciáciu a migráciu ezinofilov, a interleukín 13 (IL-13), ktorý predstavuje dôležitú rolu pri fibrotizácii kože [6]. JAK-STAT signálna dráha reguluje signalizáciu cytokínov a rastových faktorov, pričom JAK-STAT dráha je podľa súčasných poznatkov považovaná ako kľúčová pri celej etiopatogenéze atopickej dermatitídy, s účasťou JAK rodiny - JAK-1, JAK-2, JAK-3 a tyrozínkinázy 2 (TYK 2) [7]. Všetky kľúčové Th2 cytokíny – IL-4, IL-13 a IL-31 vedú k JAK-STAT signalizácii [8].

Na etiopatogenézu atopickej dermatitídy sa z veľkej miery podieľa aj genetická predispozícia a faktory vonkajšieho prostredia [9].

Klinický obraz

Prvým zreteľným príznakom pri atopickej dermatitíde je intenzívny pruritus kože, a to až u viac ako 60 % pacientov. V klinickom obraze teda dominuje najmä intenzívne svrbenie, ale tiež erytematózne, často generalizované ložiská, exkoriácie v danom teréne, lichenifikácia kože, drobné papuly až vezikuly. Nočné svrbenie má veľký podiel na zhoršenej kvalite spánku u pacientov s atopickou dermatitídou, čo je však

následkom aj ďalších faktorov, vrátane imunitného systému, cirkadiálneho rytmu cytokínov a uvoľňovania melatonínu. Predilekčnými miestami postihnutými pri atopickej dermatitíde sú predovšetkým oblasti ako kolena, lakty, krk, dlane a líca, avšak je to u každého jedinca veľmi individuálne. Pri atopickej dermatitíde ide často o obdobia vzplanutia alebo exacerbácie, to znamená že aj v období, keď je pokožka bez lézií a pacient práve netrpí intenzívnym pruritom, môže byť zápal pod povrchom kože stále aktívny a teda je len otázkou času, kedy sa prejavy opäť objavia [10, 11].

Najčastejšie komorbidity

Až u 72 % pacientov s atopickou dermatitídou sa vyskytujú pridružené ochorenia, vyvolané spoločným východiskovým zápalovým procesom, pričom najčastejšie ide o ochorenia ako asthma bronchiale alebo potravinovú alergiu, či alergickú rinitídu. Zápal kože môže prispievať k systémovej alergickej senzibilizácii [12].

K ďalším dôležitým komorbiditám u pacienta s atopickou dermatitídou patria aj mnohé psychické poruchy (depresia alebo úzkosť), nakoľko toto ochorenie má veľký vplyv na kvalitu života pacienta, taktiež očné komplikácie a vyššia náchylnosť k bakteriálnym infekciám. Atopická dermatitída je asociovaná aj s početnými autoimunitnými a imunologicky mediovanými ochoreniami, vrátane alergickej kontaktnej dermatitídy a areátnej alopecie [13].

Stredne ťažká a ťažká forma atopickej dermatitídy je spojená tiež s ochoreniami, ako je metabolický syndróm, diabetes mellitus, dyslipidémia, obezita a vyššie riziko kardiovaskulárnych ochorení (arteriálna hypertenzia alebo infarkt myokardu) [14].

Diagnostika

Základom stanovenia správnej diagnózy u pacientov s atopickou dermatitídou je predovšetkým dôkladná a pozorná anamnéza pacienta, so zameraním na osobnú a rodinnú anamnézu a taktiež subjektívne a objektívne ťažkosti pacienta, sprevádzajúce dané ochorenie, a tiež morfológické vyšetrenie pacienta. Pre diagnostiku na základe klinického obrazu by mali byť splnené tri hlavné kritériá – dermatitída (typická ekzémová distribúcia a morfológia), xeróza a pruritus s chronickým priebehom. Z “minor“ kritérií sú to Dennie-Morganovo znamenie (suborbitálne riasenie kože), periorbitálna melanóza, keratosis pilaris, xeróza až ichtyoziformného typu, pityriasis alba, biely dermografizmus a palmoplantárna hyperlinearita (Obr. 1 – 5). Z laboratórnych výsledkov môže diagnostiku podporiť aj zvýšená hladina celkových IgE a eozinofília v krvnom obraze [15].

Liečba

Pri liečbe atopickej dermatitídy zohľadňujeme najmä vek pacienta a závažnosť nálezu. Nakoľko ide o chronické ochorenie, cieľom je predovšetkým dosiahnuť útlm zápalu, obnovu kožnej bariéry a zníženie rizika prípadnej infekcie.



Obr. 1 • Stredne ťažká až ťažká forma atopickej dermatitídy



Obr. 2 • Stredne ťažká až ťažká forma atopickej dermatitídy

Lokálna liečba

Základom terapie je adekvátna lokálna liečba vhodnými prípravkami k umývaniu a emolieniami, poučenie pacienta a správny prístup zo strany pacienta. Pravidelné a dôkladné premasťovanie kože predstavuje nielen liečebný, ale aj preventívny účinok

z dlhodobého hľadiska manažmentu ochorenia. K podpore a obnoveniu kožnej bariéry, ale aj k oddialeniu vzplanutia ochorenia prispievajú prípravky s mierne kyslým pH alebo zložkou urey. V prvej línii pri akútnom vzplanutí sa používajú lokálne kortikosteroidy, kde výber externa závisí od veku pacienta, lokalizácie a samotného rozsahu a štádia ochorenia [16, 17]. K faktorom, ktoré ovplyvňujú účinnosť lokálnych kortikosteroidov patrí aj trvanie liečby, liekové interakcie a množstvo (spotreba) týchto extern [18].

Fototerapia a talasoterapia

V liečbe atopickej dermatitídy sa uplatňuje aj fototerapia a talasoterapia. Pri liečbe akútnej fázy sa najčastejšie využíva ultrafialové žiarenie pásma UVA o vlnovej dĺžke 320 – 400 nm, UVB preniká až do oblasti dermoepidermálneho spojenia. Pôsobenie ultrafialového žiarenia má antiproliferatívny, cytotoxický a imunomodulačný účinnok. Medzi kontraindikácie zahájenia fototerapie patrí akútna exacerbácia dermatózy, akútne infekcie, zvýšená precitlivosť na UV žiarenie, kožné prekancerózy a nádory [19, 20]. Veľmi priaznivý efekt má u pacienta s atopickou dermatitídou balneoterapia alebo talasoterapia. Prímorský pobyt vedie často k zlepšeniu prejavov, avšak treba klásť dôraz na šetrné a bezpečné slnenie [19, 20].



Obr. 3 • Ťažká forma atopickej dermatitídy



Obr. 4 • Ťažká forma atopickej dermatitídy



Obr. 5 • Ťažká forma atopickej dermatitídy

Systémová liečba

Pri nedostatočnom efekte lokálnej liečby je indikovaná systémová liečba u pacienta, ktorý spĺňa kritéria hodnoty skóre SCORAD > 50, je bez odpovede na doposiaľ aplikovanú topickú liečbu alebo u pacienta s obmedzeniami v dôsledku atopickej dermatitídy v bežnom živote [21]. Liekom voľby je cyklosporín, ktorého rýchly nástup účinku je dosiahnutý inhibíciou aktivity a proliferácie T-buniek cez blokovanie tvorby cytokínov prostredníctvom NFAT (nuclear factor of activated T-cell).

Systémové kortikosteroidy majú síce rýchly nástup účinku, avšak pri tejto možnosti treba zvážiť riziko a benefit používania, nakoľko nie sú vhodné najmä v dlhodobej terapii pacienta, nenavodzujú dlhodobú remisiu a častým dôsledkom je rýchly rebound.

Cyklosporín A

Cyklosporín A sa považuje za prvú líniu systémovej liečby u detských aj dospelých pacientov s atopickou dermatitídou s nutnosťou imunosupresívnej terapie. Štandardnou dávkou u dospelých je 2,5 – 5 mg/kg hmotnosti denne, rozdelená do dvoch dávok, pri udržiavacej liečbe je to 2,5 – 3 mg/kg hmotnosti denne. Podľa najnovších klinických štúdií dochádza k dosiahnutiu požadovaného účinku liečby do 8 týždňov, avšak je možné aj dlhodobé užívanie cyklosporínu A až po dobu jedného roka, s nutným pravidelným sledovaním a laboratornými kontrolami pacienta, vzhľadom na možné nežiaduce účinky liečby, ako napríklad nefrotoxicita alebo arteriálna hypertenzia. Vzhľadom na to, že liečba udržiava ochorenie pod kontrolou, po vysadení dochádza k častým relapsom [22].

Biologická liečba

V súčasnosti je veľkým posunom liečby atopickej dermatitídy práve biologická liečba, ktorá je preukázateľne efektívna, s dobrým bezpečnostným profilom a možnosťou dlhodobého užívania.

Dupilumab

Dupilumab je rekombinantná monoklonálna protilátka, ktorá blokuje signálnu dráhu interleukínu 4 a 13, ktoré hrajú kľúčovú úlohu v atopickom zápale, je preto účinne inhibovaná produkcia prozápalových cytokínov IL-4 a IL-13, ktoré sú definované ako Th2 cytokíny, podieľajúce sa na vzniku atopickej dermatitídy. Odporúčaná úvodná dávka u dospelých pacientov je 600 mg subkutánne s následnou udržiavacou dávkou 300 mg každý druhý týždeň, predpokladaná odpoveď by sa mala dostaviť po 16 týždňoch od zahájenia liečby. Podľa najnovších štatistík je dupilumab pomerne dobre tolerovateľný. Najčastejšie popisovaným nežiaducim účinkom je konjunktivitída mierneho až stredného stupňa s dobrou odpoveďou na liečbu. Liečbu dupilumabom je možné kombinovať s topickými kortikosteroidmi, avšak často to vzhľadom na veľmi dobrý efekt liečby nie je nutné [23].

JAK-inhibítory

Malé molekuly JAK inhibítorov s krátkym polčasom rozpadu a rýchlym nástupom účinku predstavujú pre pacienta výhodu najmä v možnosti perorálneho podávania. Podstatou účinku je väzba na JAK väzobné miesto pre adenosíntrifosfát, zabránenie fosforylácie a inhibícia signalizácie [24].

Upadacitinib

Upadacitinib je perorálny selektívny a reverzibilný JAK1 inhibítor, indikovaný na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy atopickej dermatitídy u dospelých

a dospievajúcich pacientov nad 12 rokov s prítomnosťou terapeutickú odpoveď po 12 týždňoch používania. Štandardne používanou dávkou je 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne v závislosti od stavu pacienta. U pacientov nad 65 rokov a dospievajúcich nad 12 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg je odporúčaná dávka 15 mg denne. Pred zahájením liečby je nutné absolvovať vyšetrenia vrátane RTG hrudníka, kontrola renálnych parametrov, skríning na hepatitídy, HIV a tuberkulózu. Medzi najčastejšie popisované nežiaduce účinky patrí zvýšený výskyt infekcie horných dýchacích ciest a tvorba akné [25, 26].

Baricitinib

Baricitinib je perorálny selektívny a reverzibilný JAK1 a JAK2 inhibítor, indikovaný u pacientov so stredne ťažkou formou atopickej dermatitídy. Nástup účinku sa hodnotí po 8 týždňoch liečby, pri nastavení štandardnej dávky 4 mg jedenkrát denne. Dávka 2 mg jedenkrát denne je vhodná u starších pacientov vo veku nad 75 rokov, ale aj u pacientov s dobrým efektom na liečbu pri dosiahnutí trvalej kontroly aktivity ochorenia pri pôvodnej dávke 4 mg, s možnosťou postupného znižovania. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí zvýšenie LDL cholesterolu, zvýšené riziko infekcie horných dýchacích ciest a bolesť hlavy. Pred zahájením liečby je potrebné absolvovať vyšetrenie RTG hrudníka, kontrolu renálnych parametrov, skríning na hepatitídy, HIV a tuberkulózu [25, 27].

Abrocitinib

Abrocitinib je perorálny selektívny a reverzibilný JAK1 inhibítor, s potvrdeným účinkom pri liečbe stredne ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých pacientov. Hodnotenie odpovede na liečbu je možné po 24 týždňoch užívania. Odporúčaná úvodná dávka je 200 mg jedenkrát denne, u pacientov starších ako 65 rokov sa odporúča začať s dávkou 100 mg jedenkrát denne, počas liečby je možné dávku redukovat alebo zvyšovať podľa tolerancie a účinnosti, maximálna možná dávka je 200 mg denne. Najčastejšie nežiaduce účinky počas liečby sú bolesť hlavy, nauzea a výskyt prejavov akné. Počas liečby je odporúčané pravidelné monitorovanie krvného obrazu, vrátane hemoglobínu a lipidov. Pred zahájením liečby je nutné absolvovať vyšetrenia vrátane RTG hrudníka, kontrolu renálnych parametrov, skríning na hepatitídy, HIV a tuberkulózu [25, 28].

Záver

Atopická dermatitída je veľmi častým ochorením v dermatovenerologickej praxi, s neustále stúpajúcou incidenciou. Cieľom liečby je predovšetkým zlepšenie kvality života pacienta, preto je u každého jedinca dôležitý najmä individuálny prístup a tiež multidisciplinárna spolupráca dermatológa, alergológa, klinického imunológa, psychológa a mnohých ďalších odborov.

Literatúra

1. Wollenberg A, et al. Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018 May, 32 (5): 657-682.
2. Barbarot S, et al. *Allergy*. 2018, 73 (6): 1284-1293.
3. Sandilands A, et al. Prevalency and rare mutations in geneencoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1770-1775.
4. Bieber T, Paller AS, Kabashima K, et al. Atopic dermatitis: patho-mechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *JEADV*. 2022; 36(9): 1432-1449.
5. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the skin and gut in atopic dermatitis (AD): understanding the pathophysiology and finding novel management strategies. *J Clin Med*. 2019; 8(4): 444.
6. Berger A. Th1 and Th2 response: what are they? *BMJ*. 2000, 321:424.
7. He H, Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2019; 20(2): 181-192.
8. Ferreira S, et al. Selective JAK1 inhibitor for the treatment of atopic dermatitis: focud on upadacitinib and abrocitinib. *Am I Clin Dermatol*. 2020; 21: 783-798.
9. Hoffjan S, Stemmer S. *Arch Dermaol Res* 2015, 307: 659-670.
10. Schmiedbergerová R. Eczema atopicum. *Pediatr. praxi* 2005; 4: 145-150.
11. Čapková Š, Špičák V, Vosmík F. Atopický ekzém. Galén 2009 (čtvrté, přepracované vydání).
12. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, et al. New insights into the phenotypes of atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1): 46-55.
13. Shalom G, Dreier J, Kridin K, et al. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(9):1762-1767.
14. Drucker AM, et al. American Academy of Dermatology guidelines. Comorbidities associates with atopic dermatitis in adults. *I Am Acad Dermatol*. 2022 Jun; 86 (6): 3555-3556.
15. Benáková N, a kol. *Moderní farmakoterapie v dermatologii*, ISBN 978-80-7345-653-5, Maxdorf 2020.
16. Dinkloh A, Worm M, Geier J, et al. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK, 2006-2011. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(6): 1071-1081.
17. Eichenfield LD, Hanifin JM, Beck LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003; 111(3): 608-616.
18. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1045-1060.
19. Litvik R. Nové možnosti léčby atopické dermatitidy. *Remedia* 2018; 6(28): 596-598.
20. Chromej, I. Bratislava: Dali Banská Bystrica, 2007; 240.
21. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur. Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(9): 1409-1431.
22. Murphy LA, Atherton DJ. Azathioprin as a treatment for severe atopic eczema in children with partial thiopurine methyltransferase deficiency. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 531-534.
23. Saini S, Pansare M. New Insights and Treatments in Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(5): 1021-1033.
24. Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, et al. Selective JAKiins: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019; 33(1): 15-32.
25. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European Guideline, (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur. Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(9): 1409-1431.
26. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (MEASURE-UP 1 and MEASURE-UP, 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trails. *Lancet*. 2021; 397(10290): 2151-2168.
27. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and safety of Baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(12): 1333-1343.
28. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE)REGIMEN phase 3 trial. *J Am. Acad Dermatol*. 2021; 86(1):02343-4.