

Profilaktyka i leczenie atopowego zapalenia skóry u dzieci, młodzieży i dorosłych



Prof. dr hab. med. Wojciech Silny
Przewodniczący Sekcji Alergologicznej PTD

Kierownik Katedry i Kliniki Dermatologii
Uniwersytetu Medycznego Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Prof. dr hab. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytetu Medycznego Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



WSTĘP

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą nawrotową zapalną chorobą skóry, dotyczącą naskórka i skóry właściwej, która cechuje się wybitnym świądem, typowym umiejscowieniem i charakterystyczną morfologią zmian. Często obserwuje się współistnienie innych chorób atopowych u chorego lub jego rodziny.

Atopowe zapalenie skóry jest uwarunkowane genetycznie, jednak na jego wystąpienie i przebieg ma wpływ wiele czynników środowiskowych. Do głównych czynników środowiskowych, które oddziałują na ustrój człowieka zaliczamy:

- klimat,
- zanieczyszczenie środowiska,
- alergeny pokarmowe,
- alergeny powietrzno pochodne,
- czynniki psychiczne i sytuacje stresowe.

Uwarunkowania genetyczne

- zidentyfikowano kilka genów (nie ma jednego tzw. genu atopii) odpowiedzialnych za poszczególne ogniwia łańcucha reakcji alergicznej,
- mutacje genów odpowiedzialnych za kodowanie filagryny (końcowe różnicowanie się keratynocytów w korneocyty),
- zaburzenia dojrzewania ciałek lamelarnych,
- zmniejszone uwalnianie zawartości lipidowej do przestrzeni międzykomórkowych,
- zaburzenia w składzie lipidów w obrębie *stratum corneum*,
- zaburzona aktywność deacylazy sfingomielinowej (ograniczenie produkcji ceramidów),
- zwiększona aktywność proteaz serynowych (warunkujących korneodesmolizę) oraz zmniejszona ekspresja ich inhibitorów,
- zwiększona ekspresja wtórnych proteaz (chymaza mastocytarna).

Uwarunkowania środowiskowe

- klimat
- zanieczyszczenie środowiska
- alergeny pokarmowe
 - mleko i jego przetwory,
 - jajo kurze,
 - soja i orzeszki ziemne,
 - białka ryb,
 - mąka pszenna i żytnia.
- alergeny powietrzno pochodne (najważniejsze):
 - roztocza kurzu domowego,
 - pyłki roślin (traw i zbóż, chwastów i drzew),
 - pochodzenia zwierzęcego (koty, psy, zwierzęta laboratoryjne i hodowlane),
 - pochodzenia bakteryjnego,
 - pochodzenia grzybiczego.
- czynniki psychiczne i sytuacje stresowe

Patomechanizm AZS

Typ alergiczny (około 80% przypadków)

- odpowiedź IgE – zależna na alergeny pokarmowe i powietrzno-pochodne,
- obecność swoiście uczulonych limfocytów T (odpowiedzi typu komórkowego).

Typ niealergiczny (około 20% przypadków)

- niedobór delta 6-desaturazy,
- wzrost zawartości neuropeptydów w skórze,
- obniżenie zawartości ceramidów w skórze,
- uszkodzenie bariery naskórkowej,
- pobudzenie komórek tłuszcznych i makrofagów.

Kryteria rozpoznania AZS

Większe:

- świąd,
- przewlekły, nawrotowy przebieg choroby,
- wywiad atopowy u chorego i/lub członków rodziny,
- typowa morfologia i umiejscowienie zmian skórnych.

Mniejsze:

- wczesny początek objawów,
- podwyższone surowicze stężenie IgE (atopia),
- nietolerancja wełny,
- nietolerancja wybranych pokarmów,
- wyniki dodatnich testów punktowych,
- nawracające zakażenia skóry,
- nawrotowe zapalenia spojówek,
- rogowacenie mieszkowe (*keratosis pilaris*),
- suchość skóry (*xerosis*),
- wyprysk rąk (stóp),
- wyprysk sutków,
- łupież biały (*pityriasis alba*),
- zapalenie czerwieni wargowej (*cheilitis*),
- biały dermografizm,
- świąd skóry po spoceniu,
- przebarwienie skóry wokół oczu,
- zaostrzenia po stresie,
- stożek rogówki (*keratokonus*),
- zaćma,
- objaw Dennie-Morgana (fałd oczny),
- przedni fałd szyjny,
- rumień twarzy.



Postępowanie diagnostyczne

I. Badanie podmiotowe:

- wczesny początek objawów chorobowych,
- świąd skóry,
- obciążenie osobiste i rodzinne alergią atopową,
- sezonowość objawów lub występowanie całoroczne,
- przewlekły i nawrotowy przebieg choroby,
- objawy alergii innych narządów poza skórą.

II. Badanie przedmiotowe:

- kryteria większe i mniejsze rozpoznania wg Hanifina i Rajki,
- nasilenie procesu chorobowego,
- objęcie procesem chorobowym innych narządów poza skórą.

III. Badania dodatkowe:

- testy punktowe,
- oznaczenie as IgE,
- oznaczenie c IgE,
- inne badania immunologiczne i alergologiczne.

Fazy atopowego zapalenia skóry

Faza	Charakter objawów	Lokalizacja zmian
Okres niemowlęcy – do 2 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> • świąd, • ostry stan zapalny skóry, • obficie sączące zmiany grudkowo-wysiękowe, łatwo ulegające wtórnemu zakażeniu, • nadżerki, strupy, • włosy cienkie, matowe, łamliwe i przerzedzone, • naderwane płatki uszne, • „polakierowane policzki”. 	<ul style="list-style-type: none"> • głównie twarz i odsiebne części kończyn, • okolica płatków usznych, • w postaciach ciężkich rozsiane ogniska zapalne w obrębie tułowia oraz innych okolic ciała.
Okres dzieciństwa – do 12 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> • świąd, • suchość skóry, • zmiany rumieniowo-grudkowe typu wyprysku, przechodzące stopniowo w wykwit z lichenizacją, • dobrze odgraniczone zmiany o charakterze „pieniążkowatym.” 	<p><u>zmiany zwiastujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złuszczenie opuszek palców rąk, podszew, <p><u>forma ograniczona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doły łokciowe, podkolanowe, • twarz, • odsiebne części kończyn, <p><u>forma uogólniona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie okolice ciała.
Okres młodzieńczy i wieku dorosłego	<ul style="list-style-type: none"> • świąd, • nacieki zapalne ze znaczną lichenizacją, • liczne przeczasy, nadżerki, strupy, • przewlekłe zmiany, nieostro odgraniczone, z przewagą lichenizacji, rozsiane lub dotyczące całej skóry, • błyszczące, „polakierowane” płytki paznokciowe. 	<ul style="list-style-type: none"> • wszystkie okolice ciała, • do 30-40 r.ż. często przewaga zmian w zgięciach, • rzadko zmiany typu <i>prurigo</i> (w wieku dojrzałym).

Leczenie

A. Profilaktyka

B. Miejscowe

C. Ogólne

D. Uzupełniająca

A. Profilaktyka

- **Pierwotna – gdy stwierdzono w wywiadzie obciążenie atopią, brak jest objawów klinicznych**
 - ❖ przedłużenie karmienia piersią do 4–6 miesięcy,
 - ❖ zakaz palenia tytoniu w ciąży (palenie czynne i bierne),
 - ❖ ograniczenie ekspozycji na silne alergeny powietrzno pochodne (np. roztozczowe),
 - ❖ rola mieszanek mlekozastępczych – nie udowodniona,
 - ❖ rola diety eliminacyjnej u matki – nie potwierdzona,
 - ❖ probiotyki.
- **Wtórna – obecność pierwszych objawów klinicznych**
 - ❖ konieczna właściwa pielęgnacja skóry dziecka,
 - ❖ eliminacja uczulającego alergenu lub ograniczenie ekspozycji (jeśli ustalono związek objawów z ekspozycją na alergen),
 - ❖ poradnictwo zawodowe,
 - ❖ unikanie czynników drażniących.
- **Dodatkowa – stan pełnoobjawowy**
 - ❖ zapobieganie rozwojowi objawów klinicznych ze strony innych narządów prócz skóry (leki przeciwhistaminowe, badanie ETAC, immunoterapia swoista).

Probiotyki

Aktywność biologiczna

- zapobieganie zakażeniom przewodu pokarmowego,
- utrzymywanie prawidłowej flory bakteryjnej,
- regulacja motoryki,
- prawidłowa przyswajalność składników pokarmowych,
- prawidłowa stymulacja odpowiedzi immunologicznej,
- ułatwienie produkcji IgA,
- prewencja rozwoju chorób alergicznych.

Mechanizm działania

- produkcja kwasów organicznych,
- obniżenie pH treści przewodu pokarmowego,
- hamowanie rozwoju bakterii chorobotwórczych (*Escherichia coli*, *Clostridium sp.*, *Salmonella sp.*),
- produkcja antybiotyków (acidofilina, bakteriocyna, lactobacillina, laktalina, rusina),
- ściśnięcie pokrywki kosmków jelitowych (izolacja).



Lactobacillus acidophilus



Escherichia coli



Lactobacillus casei



Salmonella sp.

B. Leczenie miejscowe

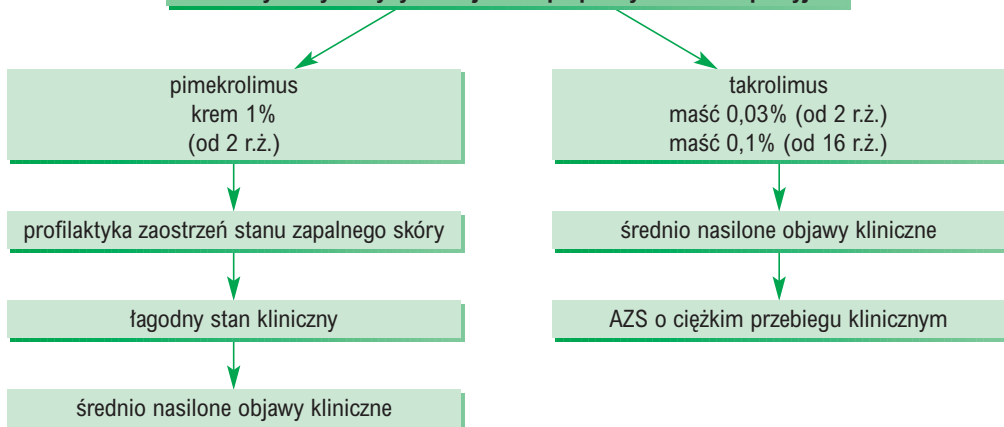
a. Leki przeciwzapalne

- glikokortykosteroidy,
- inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus),
- preparaty przeciwświądowe,
- preparaty przeciwwysiękowe,
- okłady.

Typowymi objawami niepożądanymi, występującymi przy długotrwałej terapii miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi są:

- zanik naskórka oraz skóry właściwej,
- teleangiektazje,
- rozstępy,
- hirsutyzm,
- zmiany przymieszkowe trądzikopodobne,
- pogarszanie zakażeń skóry,
- tachyfilaksja,
- efekt odstawienia (pogorszenie stanu miejscowego bezpośrednio po odstawieniu leku po długotrwałej terapii),
- alergia kontaktowa,
- objawy ogólne: rzadko, głównie u małych dzieci (zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej).

Inhibitory kalcyneuryny – miejscowe preparaty immunosupresyjne



b. Pielęgnacja skóry

Emolienty to preparaty nawilżające i natłuszczające, które stosuje się przynajmniej 4 x dziennie; czas ich działania wynosi maksymalnie 6 h.

Kąpiele z dodatkiem emolientów, olejów naturalnych lub mineralnych:

- powinny trwać 10–15 min.,
- woda powinna mieć temperaturę równą temperaturze ciała,
- nie dodaje się do kąpieli żadnych detergentów,
- można dodać środki miejscowo znieczulające np. 3% polidokanol,
- po delikatnym osuszeniu ciała (bez pocierania) stosuje się obojętne preparaty nawilżająco-natłuszczające (emolienty).

Działanie emolientów

- natłuszczanie skóry i regeneracja płaszcza tłuszczowego,
- dostarczenie lipidów międzykomórkowych (TEWL),
- nawilżanie i wiązanie wody w skórze (mocznik, kwas mlekowy),
- łagodzenie świądu.

Składniki emolientów

- substancje o działaniu przeciwzapalnym (np. allantoina, tokoferol, bisabolol, olej z wiesiołka i ogórecznika),
- substancje nawilżające (np. gliceryna, euceryna, mocznik, sorbitol, glikol etylenowy, mleczan sodu),
- substancje natłuszczające (np. wazelina, parafina, wosk karnauba, masło Shea, oleje roślinne, lecytyna),
- inne – witaminy, środki odkażające i przeciwświądowe.

Warto zapamiętać:

- nie istnieje jeden, idealny emolient (maść, krem, emulsja itp.), który spełniałby wymogi preparatu zewnętrznego w leczeniu wszystkich przypadków chorych na AZS
- przy doborze odpowiedniego emolientu bierzemy pod uwagę:
 - ❖ stadium choroby,
 - ❖ lokalizację zmian chorobowych,
 - ❖ rozległość zmian skórnych,
 - ❖ czas trwania choroby,
 - ❖ stopień nasilenia stanu zapalnego skóry,
 - ❖ wiek chorego.

C. Leczenie ogólne

- leki przeciwhistaminowe,
- leki uspokajające/sedatywne,
- leki immunosupresyjne:
 - ❖ cyklosporyna,
 - ❖ glikokortykosteroidy (rzadko),
 - ❖ metotreksat,
 - ❖ azatiopryna,
- antybiotyki,
- immunoterapia swoista
(jedyna dostępna obecnie metoda wpływająca na naturalny przebieg choroby).

Immunoterapia swoista znajduje zastosowanie jedynie w wybranych przypadkach atopowego zapalenia skóry. Jej skuteczność została wykazana w przypadku:

- IgE – zależnej alergii powietrzno pochodnej (roztocza kurzu domowego, alergen pyłku roślin, alergen zarodników pleśni, alergen pochodzenia zwierzęcego itp.),
- dodatnich wyników skórnych testów punktowych z ww. alergenami,
- obecności w surowicy chorych antygenowo swoistych IgE skierowanych przeciwko ww. alergenom,
- zaostrzenia stanu zapalnego po ekspozycji na ww. alergen,
- zgodności pomiędzy wywiadem, stanem klinicznym oraz wynikami badań alergicznych,
- stosowania u dzieci powyżej 5 r.ż.

O powodzeniu immunoterapii swoistej decyduje prawidłowy dobór pacjentów, składu szczepionek oraz przewlekłe (5 lat) i systematyczne prowadzenie leczenia.

D. Leczenie uzupełniające

- psychoterapia, poradnictwo zawodowe,
- leczenie immunosupresyjne
 - ❖ PUVA,
 - ❖ UVB,
 - ❖ wąskopasmowe UVB,
 - ❖ PUVA w połączeniu z kąpielami.



Kąpiele z dodatkiem emolientów



Immunoterapia swoista

Leki zalecane w postaci lekkiej

- **pimekrolimus** (szczególnie u dzieci),
- **glikokortykosteroidy** (GKS) o najsłabszej mocy: hydrokortyzon i prednisolon (głównie wg receptury aptecznej) lub GKS zarejestrowane do stosowania u dzieci, np. propionian flutikazonu czy pirośluzan mometazonu, metodą przerywaną; nierekomendowane na twarz i fałdy skóry,
- właściwa **pielęgnacja skóry**,
- **szkolenie chorych** dorosłych i rodziców chorego dziecka.



Zmiany przed i po leczeniu

Leki zalecane w postaci średnio-nasilonej

- leki immunomodulujące do stosowania zewnętrznego (inhibitory kalcyneuryny) – **takrolimus** lub **pimekrolimus**,
- GKS z 2 i 3 grupy klasyfikacji europejskiej lub do 4–5 grupy klasyfikacji amerykańskiej,
- **fototerapia**: PUVA lub UVB po uzyskaniu poprawy zastosowanych metod zalecanych dla postaci lekkiej,
- **leki przeciwhistaminowe** (Tab. 1 i 2),
- **immunoterapia swoista** (w wybranych przypadkach).



Farmakoterapia



Immunoterapia swoista

Leki zalecane w postaci ciężkiej

- **cyklosporyna A** – 3–4 mg/kg m.c. w 2 dawkach podzielonych przez okres 1–2 miesięcy. Przy osiągnięciu stanu średnio-ciężkiego przejście na inną metodę leczenia, np. PUVA lub kontynuacja leku z redukcją dawki cyklosporyny A do połowy.
- **GKS ogólnie** – metylprednisolon i prednisolon 0,5–1 mg/kg m.c. przez 4–5 dni. Po uzyskaniu poprawy zaleca się stosowanie schematu dla średniego nasilenia choroby; silne GKS można stosować zewnętrznie na ograniczoną powierzchnię nie przekraczając 30 g/tydz., zalecane jest leczenie naprzemienne lub leczenie prowadzone równoległe dodatkowo z dwoma aplikacjami emolientów na dobę. Ewentualnie można stosować takrolimus na twarz i zgjęcia.
- **leki przeciwhistaminowe** (Tab. 1 i 2),
- **antybiotyki**,
- **immunoterapia swoista** (w wybranych przypadkach).

Tab. 1A. Klasyczne leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H₁ stosowane u dzieci i młodzieży

Substancja czynna	Postacie leku	Dawkowanie
Antazolina	amp. 0,1 g/2 ml	4–7 r.ż. – 25 mg/dz. i.m. 8–14 r.ż. – 50 mg/dz.
Cyproheptadyna	syrop 2 mg/5 ml tabl. 4 mg	2–6 r.ż. – 2–4 mg 3–4 x dz. 6–12 r.ż. – 4 mg 3 x dz.
Klemastyna	tabl. 1 mg syrop 1 mg/10 ml amp. 2 mg/2 ml	1–3 r.ż. – 0,25–0,5 mg 2 x dz. 3–6 r.ż. – 0,5–1,0 mg 2 x dz. >12 r.ż. – 1–2 mg co 8–12 h
Dimetynden	kaps. retard 4 mg krople 1 mg/1 ml żel i emulsja 0,1%	1 m.ż. – 1 r.ż. 0,15–0,5 mg 3 x dz. 1–3 r.ż. – 0,5–0,75 mg 3 x dz. 3–12 r.ż. – 0,75–1 mg 3 x dz. >12 r.ż. – 1–2 mg 3 x dz.
Hydroksyzyna	syrop 10 mg/5 ml	6 tydz.ż.–1 r.ż. – 2,5 mg 2 x dz. 1–5 r.ż. – 5 mg 2–3 x dz. >5 r.ż. – 10 mg 2 x dz.
Ketotifen	syrop 1 mg/5 ml tabl. 1 mg	7 m.ż.–3 r.ż. – 0,5 mg 2 x dz. > 3 r.ż. – 1 mg 2 x dz.
Prometazyna	krople 20 mg/1 ml syrop 1 mg/1 ml amp. 50 mg/2 ml	> 2 r.ż. 1 mg/kg m.c. 3–4 dz. p.o. lub 1 mg/kg m.c. na dobę i.m.

Tab. 1B. Klasyczne leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H₁ stosowane u dorosłych.

Substancja czynna	Postacie leku	Dawkowanie
Antazolina	amp. 0,1 g/2 ml	i.m. 200–300 mg/dz.
Cyproheptadyna	tabl. 4 mg	4 mg 3 x dz.
Ketotifen	tabl. 1 mg	1 mg 2 x dz.
Klemastyna	tabl. 1 mg amp. 2 mg/2 ml	1 mg co 8–12 h
Dimetynden	kaps. 4 mg żel i emulsja 0,1%	1 mg 3 x dz.
Hydroksyzyna	tabl 10 mg, 25 mg draż. 10 mg, 25 mg amp. 100 mg/2 ml	10–50 mg 2 x dz. 10–20 mg 2 x dz. 100–200 mg jednorazowo i.m.
Prometazyna	draż. 10 mg, 25 mg amp. 50 mg/2 ml	25–50 mg/dobę i.m.

Tab. 2A. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji stosowane u dzieci i młodzieży

Substancja czynna	Postacie leku	Dawkowanie
Azelastyna	0,1% aerozol do nosa krople do oczu 0,5 mg/1 ml	>6 r.ż. – 2 x dz. po jednej aplikacji do każdego nozdrza 1 kropla 2 x dz. do każdego oka
Cetyryzyna	tabl. 10 mg krople 10 mg/1 ml (10 kropli = 5 mg) roztwór doustny 1 mg/1 ml (1 łyżeczka = 5 mg) lek dozwolony od 13 m.ż.	1–2 r.ż. – 2,5 mg 1 x dz. 2–6 r.ż. – 5 mg/dz. 6–12 r.ż. – 5–10 mg/dz. >12 r.ż. – 10 mg 1 x dz.
Dezloratadyna	tabl. 5 mg syrop 0,5 mg/1 ml	12 m.ż.–6 r.ż. – 1,25 mg 1 x dz. 7–12 r.ż. – 2,5 mg 1x dz. >12 r.ż. – 5 mg 1 x dz.
Feksofenadyna	kaps. 120 mg i 180 mg	>12 r.ż. – 120 mg lub 180 mg 1 x dz.
Lewocetyryzyna	tabl. 5 mg roztwór doustny 0,5 mg/1 ml	>6 r.ż. – 5 mg 1 x dz. 2–6 r.ż. – 2 x 2,5 mg
Loratadyna	tabl. 10 mg syrop 1 mg/1 ml	2–12 r.ż. i <30 kg m.c. 5 mg 1 x dz. 2–12 r.ż. i >30 kg m.c. 10 mg 1 x dz. >12 r.ż. – 10 mg 1 x dz.
Mizolastyna	tabl. 10 mg	>12 r.ż. – 10 mg 1 x dz.

Tab. 2B. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji stosowane u dorosłych

Substancja czynna	Postacie leku	Dawkowanie
Cetyryzyna	tabl. 10 mg	10 mg 1 x dz.
Dezloratadyna	tabl. 5 mg	5 mg 1 x dz.
Feksofenadyna	kaps. 120 mg i 180 mg	120 mg lub 180 mg 1 x dz.
Lewocetyryzyna	tabl. 5 mg	5 mg 1 x dz.
Loratadyna	tabl. 10 mg	10 mg 1 x dz.
Mizolastyna	tabl. 10 mg	10 mg 1 x dz.

Tab. 3. Miejscowo działające glikokortykosteroidy

Klasyfikacja wg Stoughtona	
Grupa I: bardzo silne	Propionian klobetazolu krem i maść 0,05% Dipropionian betametazonu maść 0,05%
Grupa II: silne	Dipropionian betametazonu krem 0,05% Halcyonid krem 0,1% Pirośluzan mometazonu maść 0,1% Dezoksymetazon krem, żel i maść 0,25%
Grupa III: silne	Amcynonid krem 0,1% Flucynonid krem 0,05% Propionian flutikazonu maść 0,05% Walerianian betametazonu 0,025% Dezoksymetazon krem 0,05%
Grupa IV: średnio silne	Pirośluzan mometazonu krem i płyn 0,1% Acetonid triamcynolonu krem 0,1% Acetonid fluocinolonu maść 0,025% Walerianian hydrokortyzonu krem 0,2%
Grupa V: średnio silne	Propionian flutikazonu krem 0,05% Dipropionian betametazonu płyn 0,01% Acetonid triamcynolonu płyn 0,01% Maślan hydrokortyzonu krem 0,1%
Grupa VI: średnio silne	Acetonid fluocinolonu płyn i krem 0,01%
Grupa VII: słabe	Wszystkie preparaty zawierające hydrokortyzon, deksametazon i metyloprednizolon