

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY (AZS)

Prof. dr hab. med. Piotr Kuna
Klinika Pneumonologii i Alergologii,
Katedra Medycyny Wewnętrznej,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny UM w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Paweł Górski
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Piotr Kuna

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, której towarzyszy wybitny świąd i charakterystyczny obraz zmian skórnych. Atopowe zapalenie skóry silnie łączy się z alergicznymi chorobami dróg oddechowych, takimi jak astma i alergiczny nieżyt nosa i stąd pochodzi nazwa triada alergiczna. U 80% dzieci z AZS rozwijają się w starszym wieku wymienione wyżej choroby atopowe, a szczególnie astma oskrzelowa (1).

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne wskazują, że 10-15% populacji w krajach zachodnich, w różnych okresach życia, ma objawy atopowego zapalenia skóry (2). W Polsce AZS występuje u 4,7% dzieci między 3 a 18 rokiem życia i 1,4% dorosłych, ale w dużych miastach, takich jak Warszawa czy Łódź choroba ta dotyka odpowiednio 9,5% i 9,1% osób (3). Od wielu lat toczy się dyskusja czy AZS jest chorobą alergiczną, czy też chorobą zapalną skóry występującą u chorych z chorobami alergicznymi dróg oddechowych. Wyniki badań naukowych z ostatnich dziesięciu lat przemawiają za tym, iż AZS jest w istocie chorobą alergiczną bardzo zbliżoną w etiologii do astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa, ale obejmującą inny obszar układu immunologicznego, tak zwany SALT (*skin associated lymphoid tissue*) (4).

Patogeneza

Jedną z głównych cech AZS jest genetyczna skłonność do atopii. Atopia jest dziedzicznie uwarunkowaną predyspozycją do nadmiernej syntezy przeciwciał IgE w odpowiedzi na kontakt z alergenem powszechnie występującym w środowisku. Skłonność do atopii jest cechą dominującą i jeśli występuje u obojga rodziców, to szansa pojawienia się atopii u dziecka wynosi 70%. Badania rodzin atopowych wykazały, iż poszczególne choroby atopowe mają tendencję do stałego występowania w obrębie rodziny i tak czasami dominuje AZS, a czasami astma lub alergiczny nieżyt nosa. Badania nad dziedziczeniem AZS wykazały, iż wśród bliźniąt jednojajowych ryzyko wystąpienia tej choroby u obojga wynosi 72%, ale wśród bliźniąt dwujajowych tylko 23%. Powyższa obserwacja sugeruje, iż na rozwój choroby wpływają czynniki środowiskowe, takie jak alergeny, zanieczyszczenie powietrza, wody, żywności, infekcje wirusowe i bakteryjne oraz substancje chemiczne powszechnego użytku.

Badania wycinków skóry chorych z AZS pozwoliły prześledzić ewolucję zmian skórnych w tej chorobie i ustalić, które komórki i mediatory pełnią kluczową rolę w patogenezie AZS. Badania histologiczne wycinków skóry pobranych od chorych z AZS wykazują niespecyficzne zmiany różniące się w zależności od stopnia zaawansowania zmian. **Ostre zmiany charakteryzują się:**

- śródskórkowymi pęcherzykami, obrzękiem międzykomórkowym (spongiozą) w obrębie naskórka
- okołowołniczkowymi naciekami komórkowymi w skórze właściwej, składającymi się z limfocytów i monocytów
- komórkami tucznyymi zawierającymi niewielką ilość ziarnistości (jak po degranulacji)
- powiększonymi i zawierającymi duże jądra komórkami śródłonka naczyniowego w powierzchniowych splotach włósczkowych

Przewlekłe zmiany cechują się:

- hiperplazją naskórka
- nadmiernym rogowaceniem i włóknieniem, obecnym we wszystkich warstwach skóry
- zwiększoną liczbą komórek tucznych i komórek Langerhansa w skórze
- demielinizacją nerwów w skórze

Demielinizacja może być rezultatem działania toksycznych białek eozynofilowych i niektórych cytokin, np. TNF-alfa. Obserwuje się ponadto nacieki komórkowe, składające się głównie z makrofagów oraz wyraźnie pobudzone i przerośnięte komórki śródłonka naczyniowego w splotach włósczkowych. Zatem obraz histopatologiczny jednoznacznie pokazuje proces zapalny z udziałem wielu komórek układu immunologicznego typowych dla zapalenia alergicznego. Obraz zmian zapalnych w skórze bardzo przypomina zmiany zapalne znajdowane w ścianie oskrzeli u chorych na astmę.

Obraz kliniczny

Rozpoznanie AZS opiera się na stwierdzeniu charakterystycznych objawów klinicznych zaproponowanych przez Hanifina i Rajkę (5). **Rozpoznanie AZS można postawić po stwierdzeniu 3 z 4 głównych objawów.** Są to:

- świąd skóry
- typowa morfologia i lokalizacja zmian (w zależności od wieku chorych)
 - w okresie niemowlęcym i wczesnym dzieciństwie policzki i kończyny po stronie wyprostnej
 - w okresie dojrzewania i u dorosłych okolice zgięciowe dużych stawów, skóry karku, stopy
- przewlekły nawracający przebieg (okresy zaostrzeń trwające zazwyczaj 6 tygodni)
- w wywiadzie cechy atopii u pacjenta lub w rodzinie

Oprócz objawów głównych, wyróżniono też dodatkowe kryteria diagnostyczne, które mogą ale nie muszą być obecne u chorego. Stwierdzenie 3 i większej liczby tych cech ma znaczenie uzupełniające rozpoznanie (tabela 1).

Tabela 1. Dodatkowe kryteria diagnostyczne stosowane w rozpoznaniu AZS

- suchość skóry
- zwiększona podatność skóry na zakażenia, w szczególności gronkowcem złocistym
- rogowacenie przymieszkowe
- dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami
- wczesny początek choroby

- podwyższone stężenie całkowitego IgE w surowicy
- skłonność do niespecyficznego stanu zapalnego skóry dłoni i stóp
- rybia łuska
- zapalenie brodawek sutkowych
- zapalenie czerwieni wargowej
- nawrotowe zapalenie spojówek
- objaw Dennie-Morgana (dodatkowy fałd skórny poniżej dolnej powieki)
- stożek rogówki (keratoconus)
- przednia zaćma
- przebarwienie powiek i skóry wokół oczu
- łupież biały
- świąd podczas pocenia się
- pogrubienie fałdów na szyi
- nietolerancja wełny
- biały dermografizm
- rumień twarzy
- zaostrzenia choroby pod wpływem zdenerwowania i emocji
- nietolerancja niektórych pokarmów

Atopowe zapalenie skóry jest formą egzemy występującej głównie w okresie dzieciństwa. Leung, powołując się na Rajkę podaje, iż u 50% chorych z AZS pierwsze objawy pojawiają się przed ukończeniem pierwszego roku życia, dalsze 30% zgłasza początek choroby pomiędzy 1 a 5 rokiem życia, pozostałe 20% zaczyna chorować po 5 roku życia (4). Chociaż początek AZS może także mieć miejsce w wieku dojrzałym, występuje to jednak dość rzadko i zawsze należy wówczas różnicować taką zmianę z kontaktowym zapaleniem skóry lub chłoniakiem. U około 80% dzieci cierpiących na AZS w późniejszym wieku rozwija się astma oskrzelowa i/lub alergiczny nieżyty nosa. U większości chorych objawy skórne ustępują w miarę jak nasilają się dolegliwości ze strony układu oddechowego. Powyższa obserwacja jest zgodna z poglądem, iż kliniczna ekspresja chorób alergicznych wiąże się, z jednej strony, z uczulającym działaniem alergenów na określone narządy, a z drugiej strony z kompartmentalizacją komórek immunologicznie kompetentnych w tych narządach.

Lokalizacja i rodzaj zmian zależy w znacznej mierze od wieku chorego, stąd **w naturalnym przebiegu AZS można wyróżnić trzy fazy choroby**, przebiegające z charakterystycznym rozmieszczeniem zmian skórnych, są to:

- wyprysk atopowy wczesnego dzieciństwa (do 2 roku życia)
- wyprysk atopowy późnego dzieciństwa (do 12 roku życia)
- wyprysk atopowy okresu młodzieńczego i osób dorosłych

W wyprysku atopowym wczesnego dzieciństwa zmiany skórne pojawiają się zazwyczaj około 3 miesiąca życia i są na ogół ostre lub podostre. Początkowo są to wykwity rumieniowo-wysiękowe, czasem z nawarstwieniami strupów obejmujące policzki. Zmiany chorobowe mogą także obejmować podbrzusze, a u dzieci między 1 i 2 rokiem życia zewnętrzną część goleni i kolana. Pojawienie się wyprysku we wczesnym dzieciństwie jest, obok występowania cech atopii w rodzinie i płci żeńskiej, bardzo ważnym czynnikiem ryzyka rozwinięcia się pełnoobjawowego zespołu AZS i innych chorób atopowych. U około połowy dzieci, u

których AZS rozwinął się przed 1 rokiem życia zmiany ustępują w ciągu 2 lat, u pozostałych choroba przybiera formę przewlekłą. U dzieci po 2 roku życia w miarę trwania choroby zmiany umiejscawiają się głównie w zgięciach łokciowych i podkolanowych, na nadgarstkach, na karku i na twarzy. Wykwity mają charakter pęcherzykowo-grudkowy, są silnie swędzące i ulegają zliszajowaceni. Często dołączają się objawy wtórnego zakażenia. Najczęstszym patogenem jest gronkowiec złocisty. Wtórne infekcje wirusem opryszczki są rzadsze, ale mają ciężki przebieg. U osób po 12 roku życia z AZS istnieje duża skłonność do zliszajowacenia zmian skórnych. Węzły chłonne pachowe, pachwinowe i szyjne są często powiększone i mają charakter odczynowy. Charakterystyczna jest suchość i łamliwość włosów. Zmiany skórne mają skłonność do rozsiewu, a nawet uogólnienia (erythrodermia). Istnieje podgrupa chorych, starsze dzieci i dorośli, u których dochodzi do odwrócenia lokalizacji zmian i do zajęcia łokci, kolan, grzbietu dłoni, nadgarstków oraz stóp. Ta forma AZS ma szczególnie ciężki przebieg i jest bardzo oporna na leczenie.

Charakterystyka zmian skórnych

Zmiany skórne w AZS możemy podzielić na ostre, podostre i przewlekłe. Ostre zmiany mają charakter bardzo swędzących czerwonych grudek wysiękowych na podłożu rumieniowym. Towarzyszą im objawy wysiękowe, przeczosy i nadżerki. Zmiany podostre cechują się rumieniem, zadrapaniami, łuszczącymi grudkami lub strupami. Zmiany mają charakter rozsiany lub zlewny. Przewlekła choroba cechuje się pogrubieniem skóry i jej zliszajowaceni, rozdrapanymi i włókniejącymi grudkami i guzkami. Zazwyczaj AZS przebiega z okresami zaostrzeń i poprawy, dlatego obraz wszystkich trzech faz choroby może występować jednocześnie u tego samego chorego.

Jak już wspomniano na wstępie świad i charakterystyczne zmiany skórne to klasyczne cechy AZS. Powyższe objawy kliniczne z jednej strony wynikają z mechanizmu choroby, ale z drugiej strony stanowią też bodziec do rozwoju i pogłębiania się typowych zmian skórnych (np. świad skóry).

Świad skóry

Silny świad i nadwrażliwość skórna to główne cechy AZS. Świad nasila się zazwyczaj w godzinach wieczornych i nocnych, choć występuje także ze zmiennym nasileniem w ciągu dnia. Chorzy z AZS mają znacznie obniżony próg świadu i zwiększoną wrażliwość skóry na czynniki drażniące. Klinicznie potwierdzają to obserwacje wskazujące na zaostrzenie się świadu pod wpływem alergenów, suchego powietrza, pocenia się, wełny, detergentów i niektórych mydeł.

Suchość skóry

Sucha skóra jest typową cechą AZS i często współistnieje z rybią łuską. Suchość skóry staje się bardziej dokuczliwa w okresie zmniejszonej wilgotności powietrza. W porównaniu ze zdrową skórą, skóra w AZS ma zmniejszoną zdolność do wiązania wody, zwiększoną utratę wody przez naskórek i bardziej łamliwą warstwę rogowaczącą. Zaburzenia biochemiczne leżące u podłoża suchości skóry są do chwili obecnej nieznane, ale wskazuje się na zaburzenia metabolizmu lipidów i utratę niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych jako jedną z możliwości.

Zakażenia skóry w AZS

Chorzy z AZS mają skłonność do bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych zakażeń skóry. Skóra ponad 90% chorych z AZS jest skolonizowana koagulazo-dodatnimi szczepami gronkowca złocistego. Infekcje gronkowcowe w AZS mają charakter powierzchniowy, pojawienie się głębokich ropni powinno nasunąć podejrzenie zespołu Hyper-IgE lub zaburzeń odporności o innym typie. Powierzchniowa grzybica skóry występuje kilkakrotnie częściej. Szczególnie często spotyka się zakażenia drożdżakiem *Pityrosporum ovale*. Najczęściej spotykane zakażenia wirusowe u chorych z AZS to opryszczka, brodawki, ospa i mięczak zakaźny.

Badania dodatkowe z uwzględnieniem diagnostyki immunologicznej

Podstawą rozpoznania atopowego zapalenia skóry jest stwierdzenie u pacjenta co najmniej 3 z 4 głównych klinicznych cech choroby oraz 3 lub większej liczby cech mniejszych opisanych w poprzednim rozdziale. W chwili obecnej nie ma badań laboratoryjnych, które w jednoznaczny sposób mogą potwierdzić rozpoznanie AZS, aczkolwiek u 80% chorych występuje znacznie podwyższony poziom całkowitych IgE, obecność swoistych IgE w surowicy krwi przeciwko alergenom inhalacyjnym, pokarmowym i eozynofilia we krwi obwodowej. W diagnostyce AZS istotnym zadaniem dla lekarza jest potwierdzenie cech atopii i diagnostyka towarzyszących chorób atopowych, takich jak astma oskrzelowa czy alergiczny nieżyt nosa. W przypadkach wątpliwych bardzo ważna jest diagnostyka chorób wymagających różnicowania z AZS.

Testy skórne wykonywane są w celu wykrycia na jakie alergeny chory może być uczulony. Należy pamiętać, iż dodatni wynik testu skórniego nie świadczy jednoznacznie, iż określony alergen pokarmowy lub wziewny jest odpowiedzialny za objawy choroby. Żeby uznać związek przyczynowy między wynikami testu a chorobą objawy kliniczne powinny korelować z narażeniem na określony alergen.

Ostatnio wprowadzono do diagnostyki AZS **testy płatkowe**. Idea zastosowania testów płatkowych do badania roli alergenów w patogenezie AZS została zaczerpnięta z podobnych badań wykonywanych w alergii kontaktowej np. na nikiel.

Badanie całkowitego IgE u chorych na atopowe zapalenie skóry jest badaniem, które wnosi istotne informacje pomocne w diagnostyce i różnicowaniu choroby. Prawidłowy poziom IgE w surowicy krwi nie wyklucza jednak alergii ani atopowego zapalenia skóry. Poziom IgE nie koreluje także z objawami chorobowymi ani z liczbą alergenów na które jest uczulony chory.

Różnicowanie AZS z innymi chorobami skóry

Według Rudzkiego chorobą najczęściej myloną z AZS jest wyprysk, rzadziej pomyłki dotyczą świerzbu, neurodermitu i świerzbiączki objawowej. Najważniejszymi odmianami wyprysku są wyprysk kontaktowy, wyprysk podudzi, wyprysk pieniążkowy, wyprysk modzelowaty, wyprysk potnicowy i inne niesklasyfikowane postacie wyprysku. **Rozpoznanie wyprysku** ustala się na podstawie stwierdzenia

- wielopostaciowości ewolucyjnej
- występowania grudki wysiękowej jako wykwitu pierwotnego
- przewlekłego nawracającego przebiegu
- występowania świądu
- ustępowania bez pozostawienia śladu

- występowania u części chorych alergii kontaktowej
- obrazu histologicznego, w którym widoczny jest stan gąbczasty naskórka i tworzenie się pęcherzyków śródskórnymi

Różnicowanie pomiędzy AZS i wypryskiem opiera się przede wszystkim na całkowitym obrazie chorobowym, a szczególnie na odmiennej lokalizacji zmian skórnych. Zazwyczaj brak jest cech atopii w wywiadzie i brak defektu ektodermalnego u chorych z wypryskiem.

Leczenie atopowego zapalenia skóry

Skuteczne leczenie atopowego zapalenia skóry jest trudne i wymaga systematyczności oraz zindywidualizowanego podejścia. Do chwili obecnej nie ustalono jednorodnych zasad postępowania. Wiadomo, że choroba charakteryzuje się różnorodnością kliniczną i etiopatogenetyczną. Stąd w chwili obecnej leczenie koncentruje się na unikaniu czynników zaostrzających zmiany skórne, zwalczaniu objawów choroby, w szczególności świądu skóry i jej suchości oraz zmniejszeniu nasilenia zmian zapalnych skóry. W ostatnich latach znacznie lepiej poznano mechanizmy immunologiczne leżące u podłoża choroby, co pozwoliło na zaproponowanie nowych metod leczenia.

Zastanawiając się nad wyborem sposobu leczenia należy kierować się objawami i cechami występującymi z różnym nasileniem u poszczególnych chorych (tabela 2).

Tabela 2. Objawy i cechy, które należy uwzględnić przy wyborze sposobu leczenia AZS

- wiek pacjenta
- dominujący charakter zmian skórnych o typie ostrym lub przewlekłym
- suchość skóry
- współistnienie zakażeń bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych
- nasilenie świądu skóry
- obecność przeczosów
- nadwrażliwość i nietolerancja pokarmowa
- wpływ alergenów wziewnych i kontaktowych
- wpływ środowiska zawodowego
- rola czynników psychosomatycznych
- współistnienie niedoborów lub zaburzeń immunologicznych
- rola alergii w wyzwalaniu objawów
- nasilenie zmian zapalnych skóry
- współistnienie innych chorób
- dotychczasowe leczenie

Wybór sposobu leczenia będzie zależał od przyczyn choroby, rodzaju zmian klinicznych i stopnia ich nasilenia. Mechaniczne drażnienie skóry, nawet tej nie zmienionej chorobowo, odgrywa istotną rolę w rozwoju zmian chorobowych. Stąd zwalczanie świądu jest niezmiernie ważną częścią leczenia, przy czym należy cały czas mieć na uwadze, iż jego przyczyną mogą być czynniki zewnątrz- i wewnątrzpochodne. Suchość skóry, ujawniająca się szczególnie wyraźnie w miesiącach zimowych, kiedy skóra jest narażona na zimne i suche powietrze, prowadzi do uszkodzenia warstwy rogowej skóry, co w konsekwencji zwiększa wrażliwość

na nieswoiste czynniki drażniące i nasila świąd. W miesiącach letnich, gorące i wilgotne powietrze zwiększa potliwość skóry, co także przekłada się na nasilenie świądu. Mechaniczne drażnienie skóry wywołane może być także noszeniem ubrań z wełny lub innych szorstkich materiałów, a także wieloma substancjami chemicznymi, szczególnie mydłami, detergentami czy też rozpuszczalnikami tłuszczu. Wszystkie one prowadzą do nasilenia świądu i zmian skórnych, ale udział tych czynników zależy od indywidualnej podatności na nie. Można spotkać chorych, którzy świetnie tolerują gorące i wilgotne powietrze i takich, którzy zdecydowanie lepiej czują się w miesiącach zimowych. Czynnikiem zaostrażającym AZS mogą być emocje, stres oraz alergeny wziewne, pokarmowe i kontaktowe. Przegląd czynników zwiększających świąd skóry pozwala lepiej zrozumieć dlaczego plan postępowania powinien być ustalany indywidualnie dla każdego chorego i uwzględniać między innymi unikanie specyficznych dla pacjenta czynników wywołujących chorobę. Często ustalenie tych czynników wymaga dłuższej obserwacji lub przeprowadzenia badań dodatkowych. Kolejną zasadą obowiązującą w postępowaniu u chorych jest rozpoczęcie leczenia od sposobów najbardziej prostych i bezpiecznych, a dopiero w razie ich nieskuteczności przechodzenie na wyższy poziom terapeutyczny. Ostatnio do leczenia atopowego zapalenia skóry wprowadzono nowe leki takrolimus i pimekrolimus. Jednak ich stosowanie ze względu na złożony wpływ na układ immunologiczny chorych powinno być prowadzone pod kontrolą specjalisty (6,7). Rozpoznanie choroby powinno być ustalone przez lekarza rodzinnego lub pediatrę, jednak szczegółowa diagnostyka i decyzja odnośnie doboru sposobu postępowania i leczenia powinna zostać oddana w ręce specjalisty dermatologa lub alergologa. Skuteczne leczenie zmian skórnych u chorych z AZS zmniejsza ryzyko progresji tej choroby w kierunku astmy oskrzelowej.