

Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii

Dokument zatwierdzony przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Streszczenie

Sposób leczenia chorego na AZS zależy zarówno od wieku pacjenta, nasilenia objawów skórnych, subiektywnych (świąd, bezsenność), rozległości stanu zapalnego skóry, jak i rodzaju alergenów, na które chory jest uczulony. Ma to znaczenie w profilaktyce i ewentualnie przy podejmowaniu decyzji o immunoterapii swoistej.

W okresie remisji należy stosować właściwą pielęgnację suchej skóry atopowej, poprzez jej intensywne nawilżenie i natłuszczenie oraz przy użyciu emolientów doprowadzić do odbudowania ciągłości warstwy rogowej naskórka. Zapobiega to wzmożonej penetracji alergenów powietrzno pochodnych przez skórę chorego.

W przypadku AZS o łagodnym przebiegu zalecany jest pimekrolimus (szczególnie u dzieci) oraz kortykosteroidy o najsłabszej mocy, stosowane metodą przerywaną.

W AZS o średnim nasileniu zaleca się zewnętrżnie inhibitory kalcyneuryny – takrolimus i pimekrolimus lub glikokortykosteroidy z 4.–5. grupy klasyfikacji. W razie współistnienia zakażenia bakteryjnego podaje się ogólnie antybiotyki, w przypadku zakażenia wirusem herpes – acyklowir ogólnie przez 5–7 dni, a w przypadku zakażenia grzybiczego stosuje się odpowiednie leczenie przyczynowe.

Ciężka postać AZS stanowi wskazanie do leczenia cyklosporyną.

W obrębie twarzy, fałdów, oczodołów korzystniejsze jest stosowanie preparatów pimekrolimus lub takrolimus, natomiast w przypadku zajęcia tułowia i kończyn, poza zgięciem, polecane są kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego w ciężkich przypadkach AZS stosuje się leczenie, jak w odmianach o lżejszym przebiegu.

We wszystkich przypadkach w okresie zaostrzenia stanu zapalnego skóry stosuje się leki przeciwhistaminowe II generacji lub na krótki czas I generacji, w celu osiągnięcia m. in. sedacji. Następnie wskazana jest kontynuacja leczenia preparatami przeciwhistaminowymi II generacji. Stosowane są też leki uspokajające.

Definicja

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawrotową, zapalną chorobą skóry, dotyczącą naskórka i skóry właściwej, która cechuje się silnym świądem, typowym umiejscowieniem i charakterystyczną morfologią zmian, współistniejącą z innymi chorobami atopowymi u chorego lub jego rodziny.

Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym, na wykonaniu testów punktowych z alergenami pokarmowymi i powietrzno pochodnymi oraz oznaczeniu stężenia całkowitych oraz antygenowo swoistych IgE w surowicy krwi. Główne objawy chorobowe i wyniki badań dodatkowych zostały zebrane w kryteria większe i kryteria mniejsze:

Kryteria większe

- świąd
- przewlekły nawrotowy przebieg choroby
- wywiad atopowy u chorego
- typowe umiejscowienie zmian skórnych

Kryteria mniejsze

- wczesny początek zmian
- podwyższone IgE
- nietolerancja wełny
- nietolerancja pokarmu
- dodatnie testy skórne
- wyprysk rąk

Patomechanizm

W przebiegu choroby odgrywają rolę zarówno czynniki immunologiczne – I i IV mechanizm reakcji alergicznej, jak i czynniki niealergiczne

Czynniki warunkujące objawy atopowego zapalenia skóry

A. GENETYCZNE

Badania Larsena z 1986 r. bliźniąt chorych na AZS wykazały współwystępowanie zachorowań w 72–86% przypadków bliźniąt monozygotycznych i 21–23% dzygotycznych, wskazując na silne znaczenie podłoża genetycznego. Jednak mimo licznych badań prowadzonych przez wiele ośrodków oraz coraz doskonalszych metod badawczych podłoża genetycznego chorób, dotychczas nie zidentyfikowano tzw. *genu atopii*, który byłby bezpośrednio odpowiedzialny za transmisję fenotypową chorób należących do kręgu atopii czy zaburzeń immunologicznych, będących podstawą konstytucji atopowej. Zidentyfikowano na razie kilka genów odpowiedzialnych za poszczególne ogniwa łańcucha reakcji alergicznej.

B. ŚRODOWISKOWE

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, zalicza się:

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

Warunki klimatyczne wpływają na chorych z AZS w dwojaki sposób. Przede wszystkim oddziałują bezpośrednio na skórę człowieka, wpływając na barierę skórno-naskórkową poprzez stopień wilgotności powietrza, temperaturę i nasłonecznienie. Ponadto warunki klimatyczne w dużym stopniu ustalają model rozwoju flory i fauny poszczególnych regionów oraz mogą określać rozwój potencjalnych alergenów.

Zanieczyszczenie środowiska ma znaczny wpływ na rozwój i częstość występowania chorób alergicznych. Skład i stopień tych zanieczyszczeń zależy głównie od rozwoju i rodzaju przemysłu w danym regionie. Związki chemiczne powstałe ze spalin, tworzyw sztucznych, pestycydów, herbicydów uszkadzają naturalne mechanizmy obronności ustroju i ułatwiają

przenikanie alergenów do organizmu człowieka. Stwierdzono, że w przypadku przekroczenia ustalonych norm zawartości poszczególnych związków chemicznych w środowisku może dochodzić do zaburzeń w funkcjonowaniu układu immunologicznego. Wydaje się, że u osób predysponowanych do rozwoju AZS zanieczyszczenia środowiska mogą mieć wpływ na wystąpienie pierwszych objawów chorobowych i przebieg schorzenia.

Alergeny pokarmowe. Wiele wyników badań wyraźnie wskazuje, że alergologia pokarmowa odgrywa ważną rolę w patomechanizmie AZS, szczególnie u małych dzieci. Mechanizm działania pokarmów opiera się zarówno na natychmiastowej reakcji, jak i na późnej fazie odpowiedzi IgE-zależnej. Za objawy i obraz kliniczny wydaje się być odpowiedzialna głównie druga faza reakcji. Poszczególni autorzy podają różną częstość występowania alergii pokarmowej u chorych na AZS, przeważnie mieści się ona w granicach 25–50% ogółu badanych. Najczęściej stwierdza się alergię na mleko i jego produkty, jajo kurze, ryby, soję, pszenicę i orzeszki ziemne. Z doświadczeń klinicznych wiadomo, że u większości dzieci chorych na AZS, u których stwierdza się alergię pokarmową, dochodzi do powstania tolerancji w zakresie alergenów pokarmowych, natomiast może rozwinąć się alergologia powietrzno pochodna.

Alergeny powietrzno pochodne. Kluczową rolę w patomechanizmie AZS odgrywają alergenologia powietrzno pochodne. Częstość stwierdzanej nadwrażliwości na nie jest różna, przeważnie mieści się w granicach 50–90% badanych chorych. Mechanizm nadwrażliwości jest IgE-zależny, a zmiany skórne mogą wystąpić natychmiast lub w formie opóźnionej reakcji, poprzez bezpośredni kontakt alergenu z powierzchnią skóry. Do głównych alergenów powietrzno pochodnych zalicza się:

1. Roztocza kurzu domowego

Roztocza kurzu domowego odgrywają dużą rolę w patomechanizmie chorób alergicznych, a szczególnie *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D.p.*) i *Dermatophagoides farinae* (*D.f.*). Ważne jest, że alergenologia Der p I i Der f I oraz Der p II i Der f II są niemal homologiczne pod względem sekwencji aminokwasów i wykazują krzyżową reaktywność z przeciwciałami IgE. Wykazano wiele dowodów na udział roztoczy kurzu domowego w patogenezie AZS, jak też poprawę stanu klinicznego chorych, wynikającą ze zmniejszenia ekspozycji na alergenologia roztocza.

2. Alergenologia pyłku roślin

Dużą rolę w patomechanizmie AZS odgrywa nadwrażliwość na alergenologia pyłku roślin. Z punktu widzenia alergologii najważniejsze są pyłki roślin wiatropylnych, których średnica wynosi 20–60 μm i które mogą być przenoszone na duże odległości przez wiatr. Alergenologia pyłku traw i zbóż wykazują podobieństwo antygenowe, są często przyczyną wystąpienia i zaostrzenia objawów skórnych u chorych na AZS. Spośród alergenów pyłku chwastów na szczególną uwagę zasługuje bylica, babka i komosa. Z alergenów pyłku krzewów i drzew występujących w Polsce należy wymienić leszczynę, olchę, brzozę, buk, grab, jesion, dąb, topolę, wierzbę i drzewa iglaste. Pod względem alergogenności i przyczyny występowania objawów chorobowych najwyższe znaczenie kliniczne mają alergenologia pyłku leszczyny, olchy i brzozy. Pyłek drzew iglastych jest produkowany w olbrzymiej ilości, ale jego aktywność antygenowa, wg większości autorów, jest niewielka lub nie występuje w ogóle, ze względu na pokrywający ziarna płaszcz woskowy.

3. Alergenologia pochodzenia zwierzęcego

Źródłem alergenów pochodzenia zwierzęcego są zwierzęta domowe, hodowlane i

laboratoryjne. W przypadku chorych na AZS szczególną uwagę poświęca się alergenom kotów i psów. Obecność substancji o właściwościach alergenów stwierdza się w sierści, naskórku, wydzielinach i wydalinach.

4. Alergeny pochodzenia bakteryjnego lub grzybiczego

W związku z zaburzeniami immunologicznymi zachodzącymi w ustroju chorych na AZS, skóra pacjentów ulega łatwo zakażeniom bakteryjnym, wirusowym i grzybiczym. Szczególnie dużo uwagi poświęca się w literaturze roli *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum orbiculare*, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum* i *Alternaria alternata* w patogenezie AZS. Ponadto powyższe drobnoustroje są dobrze znane jako źródło superantygenów.

Czynniki psychosomatyczne. Na podstawie wieloletnich obserwacji i badań stwierdzono, że znaczenie czynników psychicznych w patomechanizmie AZS jest duże. Zaobserwowano, że wszelkie sytuacje stresowe w znacznym stopniu wpływają na pogorszenie objawów chorobowych. Niezwykle ważny jest klimat emocjonalny, wyznaczony przez stabilność rodziny, stosunki pomiędzy rodzicami, rodzicem a dzieckiem, relacjami pomiędzy rodzeństwem, stosunkami w szkole, a później w pracy.

Fazy choroby

Zmiany w atopowym zapaleniu skóry mają charakter wypryskowy ze znaczną tendencją do lichenizacji. W różnych okresach wiekowych u tego samego pacjenta zmiany skórne mają odmienną lokalizację, a nawet inny obraz kliniczny. W związku z tym w przebiegu atopowego zapalenia skóry można wyróżnić 3 fazy:

A. I okres, niemowlęcy – do 2. roku życia. Klinicznie często przebieg ostry, zmiany wysiękowe, umiejscowienie z predylekcją do twarzy i głowy. Przewaga czynników pokarmowych. Ryzyko rozwoju astmy w tym okresie.

B. II okres, późnego dzieciństwa – do ok. 12. roku życia. W części przypadków samoistna remisja. Już w 3.–5. roku życia rozwój alergii na alergeny powietrzno pochodne. Rozwój alergicznego nieżyty nosa i astmy.

C. III okres, młodzieńczy i wieku dorosłego. U dzieci częściej zmiany ogniskowe zlokalizowane z lichenizacją. U dorosłych zmiany raczej o charakterze grudkowo-wypryskowym.

Stopień ciężkości choroby

Przebieg AZS pod względem ciężkości dzieli się na:

- łagodny,
- średni,
- ciężki.

Obiektywna i precyzyjna ocena objawów podmiotowych, jak i przedmiotowych oraz rozległości stanu zapalnego skóry u chorych na AZS stanowi zwykle duży problem dla lekarzy klinicystów. Bywa również szczególnie trudnym zadaniem w przypadku wszelkich badań naukowych, gdzie do prawidłowego wnioskowania ocena wspomnianych parametrów musi być właściwa.

W ustaleniu ciężkości stosowane są różne wskaźniki oceny nasilenia i rozległości zmian skórnych, jak i nasilenia objawów subiektywnych

Profilaktyka

A. Pierwotna

- przedłużenie karmienia piersią do 3.–6. mies.,
- niepalenie tytoniu w ciąży,
- ograniczenie dużej ekspozycji na alergeny powietrzno pochodne, głównie roztocza kurzu domowego, gdy stymulacja kliniczna zmian jest udowodniona,
- rola mieszanek mlekozastępczych przy alergii na mleko nie jest do końca zbadana,
- rola ograniczenia alergenów u matki i dziecka nie jest potwierdzona.

B. Wtórna

- przy objawach konieczna pielęgnacja skóry

Tab. 3. Fazy choroby

Fazy atopowego zapalenia skóry	Charakter objawów	Lokalizacja zmian
okres niemowlęcy – do 2. roku życia	<ul style="list-style-type: none"> – świąd – ostry stan zapalny – obficie sączące zmiany grudkowo-wysiękowe, łatwo ulegające wtórnemu zakażeniu – nadżerki, strupy – włosy cienkie, matowe, łamliwe i przerzedzone – naderwane płatki uszne – policzki jakby polakierowane 	<ul style="list-style-type: none"> – głównie twarz i odsiebne części kończyn (<i>polakierowane policzki</i>) – owłosiona skóra głowy – okolica płatków usznych – w postaciach ciężkich rozlane ogniska na tułowiu, pośladkach (często współwystępuje pieluszkowe zapalenie skóry)
okres dzieciństwa – do 12. roku życia	<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 	<ul style="list-style-type: none"> A. zmiany zwiastujące <ul style="list-style-type: none"> – złuszczenie naskórka w obrębie opuszka palców rąk, podeszew B. forma ograniczona <ul style="list-style-type: none"> – doły łokciowe i podkolanowe – twarz – odsiebne części kończyn C. forma uogólniona <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, nieostro ograniczone zmiany z przewagą lichenizacji lub rozsiane, czasami dotyczące całej skóry – błyszczące płytki paznokciowe, jakby polakierowane 	<ul style="list-style-type: none"> – wszystkie okolice ciała – do 30.–40. roku życia często przewaga zmian w zgłębieniach – rzadko zmiany typu prurigo (w wieku dojrzałym)

- eliminacja alergenu, jeśli ustalono związek objawów z alergenem (np. naskórek i sierść kota),
- poradnictwo zawodowe,
- unikanie czynników drażniących.

C. Dodatkowa

- zapobieganie rozwojowi objawów klinicznych ze strony innych narządów (np. leki przeciwhistaminowe w programie ETAC, immunoterapia swoista),

- poradnictwo psychologiczne,
- szkoła atopii.

Leczenie

U każdego chorego, bez względu na stopień ciężkości choroby, można stosować ogólnie leki przeciwhistaminowe, leki sedatywne oraz kompleksowe natłuszczenie skóry ze zmianami skórными, a w okresie bezobjawowym istotna jest pielęgnacja całej powierzchni skóry

Tab. 4. Terapia AZS

Ogólna	Miejscowa	Inne metody	Postępowanie pielęgnacyjne
- leki przeciwhistaminowe	leki przeciwzapalne	psychoterapia	podłoża maściowe
- leki sedatywne	- glikokortykosteroidy	fototerapia	dermokosmetyki o pH 5,5
- glikokortykosteroidy	- immunomodulatory	- PUVA	emolienty i kąpiele natłuszczające
- leki immunomodulujące, np. cyklosporyna A	(inhibitory kalcyneuryny)	- UVB	preparaty mocznika do 10%
- antybiotyki	- preparaty przeciwwysiękowe	- wąskopasmowe UVB	
- immunoterapia alergenowa	- okłady	- PUVA w połączeniu z kąpielami	

A. Leki zalecane w postaci lekkiej

- pimekrolimus (szczególnie u dzieci),
- glikokortykosteroidy (GKS) o najłagodniejszej mocy zarejestrowane do stosowania u dzieci, np. propionian flutikazonu czy pirośluzam mometazonu, metodą przerywaną; nierekomendowane na twarz i fałdy skóry,
- właściwa pielęgnacja skóry,
- szkolenie chorych dorosłych i rodziców chorego dziecka.

B. Postać średnio nasiloną

- leki immunomodulujące do stosowania zewnętrznego (inhibitory kalcyneuryny) – takrolimus lub pimekrolimus lub
- GKS z 2. i 3. grupy klasyfikacji europejskiej,
- fototerapia: PUVA lub UVB po uzyskaniu poprawy i obniżeniu wskaźników EASI do postaci lekkiej – schemat z punktu A,
- leki przeciwhistaminowe,
- immunoterapia alergenowa.

W razie towarzyszącego zakażenia:

- bakteryjnego – ogólnie antybiotyki, np. makrolidowe, chinolony lub cefalosporyny w tabletkach lub kapsułkach, a nie w syropie,
- herpes simplex – acyklowir
- grzybiczego – np. ketokonazol 0,2 przez 10 dni, mikonazol 2% krem.

C. Postać ciężka (stanowi wskazania do leczenia szpitalnego i terapii ogólnej):

Leczenie uzupełniające

- psychoterapia,
- poradnictwo rodzinne,
- poradnictwo stosowania leków zewnętrznych,
- doustnie – nienasycone kwasy tłuszczowe, m.in. kwas gamma-linolenowy, kwas linolowy.

Leczenie miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi

Klasyczne leczenie z wykorzystaniem miejscowych preparatów GKS to terapia ciągła, polegająca na codziennym stosowaniu leku 1 lub 2 razy dziennie. Obecnie, w celu redukcji potencjalnych objawów niepożądanych, rekomendowana jest tzw. terapia przerywana. Jej celem jest uzyskanie bardzo zbliżonego efektu klinicznego, jak przy leczeniu ciągłym, przy znacznej poprawie bezpieczeństwa. Terapia przerywana polega na miejscowym stosowaniu GKS na przemian z substancjami obojętnymi, zwanymi potocznie bazami, pod postacią kremów i maści. Zalecany sposób jej stosowania to aplikacja substancji czynnej co drugi dzień naprzemiennie z bazą (jednego dnia GKS, następnego baza). Można również stosować GKS przez 3 kolejne dni, bazę przez kolejne 3 dni i cały cykl powtarzać. W przypadku silniejszych preparatów GKS istnieje możliwość aplikowania GKS 3 razy w odstępach 12-godz. raz w tyg., a przez kolejne dni tygodnia uzupełniania leczenia preparatami obojętnymi; jeszcze inny schemat to tzw. weekendowe stosowanie GKS 2 razy w tyg., a w pozostałe dni utrzymywanie jedynie preparatów obojętnych. W przypadku szczególnej suchości skóry i konieczności odbudowy bariery naskórkowej, w pierwszej fazie leczenia powinno się stosować GKS raz dziennie i dodatkowo raz dziennie krem/maść obojętną oraz raz dziennie krem/maść z dodatkiem 5–10% mocznika.

Leki immunomodulujące stosowane miejscowo [14–18]

Leki te: pimekrolimus i takrolimus, stanowią nową generację leków miejscowych o działaniu immunomodulującym, przede wszystkim przeciwzapalnym. Oba leki zaliczane są więc do grupy preparatów określanych jako inhibitory kalcyneuryny.

W leczeniu inhibitorami kalcyneuryny zaleca się ich stosowanie 2 razy dziennie. Przy pierwszych aplikacjach mogą wystąpić objawy podrażnienia (świąd, pieczenie, zaczerwienienie), wynikające z masywnego wyrzutu neuropeptydów ze skórnych zakończeń nerwowych. Objawy te są jednak krótkotrwałe i przemijające. Już w ciągu pierwszych dni stosowania preparatów dochodzi do znacznej redukcji świądu, a następnie zmian skórnych. Pimekrolimus dostępny jest w postaci 1% kremu do leczenia zarówno zmian u osób dorosłych, jak i dzieci. W Polsce zarejestrowany jest do stosowania od 2. roku życia, a w niektórych krajach od 3. mies. życia. Preparat przeznaczony jest do leczenia zmian o klinicznie małym i średnim nasileniu; redukuje liczbę zaostrzeń atopowego zapalenia skóry oraz wpływa na zmniejszenie ich ciężkości.

Takrolimus występuje w postaci maści o dwóch stężeniach: 0,03% – przeznaczonej do leczenia dzieci oraz 0,1% – do kontrolowania zmian u osób dorosłych. Lek zalecany jest do stosowania w atopowym zapaleniu skóry o średnim i ciężkim obrazie klinicznym.

Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne wskazują na duży profil bezpieczeństwa leczenia zarówno preparatem pimekrolimus, jak i takrolimus. Bezpieczeństwo oraz skuteczność terapii preparatami tej grupy powoduje, że powinny być one szczególnie zalecane do stosowania u dzieci oraz na obszary skóry, takie jak twarz i fałdy skóry, gdzie miejscowe leczenie preparatami GKS związane jest ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ewentualnych działań niepożądanych.

Zasady pielęgnacji skóry

Właściwe zabiegi pielęgnacyjne skóry są podstawą leczenia AZS zarówno w fazie zaostrzenia zmian skórnych, jak i ich remisji. Pozwalają w większości na odtworzenie zaburzenia funkcjonowania bariery skóry. Preparaty nawilżające i natłuszczające (emolienty) powinny być stale stosowane co najmniej 2 razy dziennie (maksymalny czas ich działania wynosi 6 godz.). Znajdują one zastosowanie w prowadzeniu terapii naprzemiennej GKS, wykorzystywane są jako suplementacja miejscowego leczenia GKS czy miejscowymi preparatami immunomodulacyjnymi.

Wśród preparatów pielęgnacyjnych szczególne znaczenie mają te, które w składzie zawierają mocznik (5–10%), utrzymujący odpowiednie nawilżenie warstwy rogowej naskórka, czy brakujące komponenty naskórka, jak np. ceramidy lub różne inne tłuszcze.

Zalecane są również kąpiele lecznicze z dodatkiem czy to olejów naturalnych, czy mineralnych. Niekiedy do takich środków dodawane są miejscowe preparaty znieczulające, np. 3% polidokanol, mający za zadanie dodatkowo zmniejszać uporczywy świąd skóry.

Kąpiele powinny odbywać się w wodzie o temperaturze ciała, bez detergentów i trwać co najmniej 10–15 min. Zaleca się wysuszenie skóry bez pocierania i następowe (ok. 5 min po kąpielu) zastosowanie obojętnych preparatów nawilżająco-natłuszczających. Można również stosować kąpiele osłaniające, kąpiel krochmalową itp.

Ważne z punktu widzenia pielęgnacji jest używanie dermokosmetyków o pH 5,5, bez substancji o potencjalnym działaniu alergizującym i drażniącym, które wspomagają odtworzenie kwaśnego lipidowego płaszcza skóry.