

Atopická dermatitida, I. část – etiopatogeneze, atopický pochod

doc. MUDr. Jarmila Čelakovská, Ph.D.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK, Hradec Králové

Atopická dermatitida spolu s bronchiálním astmatem a alergickou rýmou patří do tzv. atopických onemocnění. Atopická dermatitida je chronické silně svědivé zánětlivé onemocnění kůže. V etiopatogenezi tohoto onemocnění se uplatňuje genetická predispozice, abnormální imunitní reakce a defekt kožní bariéry. Na průběh onemocnění mají vliv faktory zevního prostředí (alergeny potravinové a inhalační, infekční agens, mechanické a chemické podněty), vnitřní vlivy (hormonální vlivy, stres). Zájem o toto onemocnění neustále vzrůstá, a to pro jeho stoupající prevalenci a pro nepříznivé ovlivnění kvality života.

Článek shrnuje současné poznatky o atopické dermatitidě a atopickém pochodu. Podává přehled o etiopatogenezi atopické dermatitidy a zabývá se významem potravinové a inhalační alergie.

Klíčová slova: atopická dermatitida, atopický pochod, závažnost onemocnění, potravinová alergie, inhalační alergie, hygienická hypotéza.

Atopic dermatitis, part I – ethiopathogenesis, atopic march

Atopic dermatitis together with bronchial asthma and allergic rhinitis belong to the so-called atopic diseases. Atopic dermatitis is a chronic, itchy, inflammatory skin disease. Genetic predispositions, abnormal immune response and skin barrier defect are implicated in the etiopathogenesis of this disease. The course of the disease is influenced by environmental factors (such as food and inhalation allergens, infectious agents, mechanical and chemical stimuli), internal influences (hormonal influences, stress). Interest in this disease is steadily increasing, due to its increasing prevalence and adversely affecting the quality of life. The article summarizes current knowledge about atopic dermatitis and the atopic march. It gives an overview of the etiopathogenesis of atopic dermatitis, deals with the importance of food and inhallant allergy.

Key words: atopic dermatitis, atopic march, severity of atopic dermatitis, food allergy, inhallant allergy, hygiene hypothesis.

Atopická onemocnění, atopický pochod

Atopická dermatitida (AD) spolu s bronchiálním astmatem a alergickou rýmou patří do tzv. atopických onemocnění. Atopická dermatitida je chronické silně svědivé zánětlivé onemocnění kůže. V etiopatogenezi tohoto onemocnění se uplatňuje genetická predispozice, abnormální imunitní reakce a defekt kožní bariéry. Na průběh onemocnění mají vliv faktory zevního prostředí (alergeny potravinové a inhalační, infekční agens, mechanické a chemické podněty), vnitřní vlivy (hormonální vlivy,

stres) (1, 2). Zájem o toto onemocnění neustále vzrůstá, a to pro jeho stoupající prevalenci a pro nepříznivé ovlivnění kvality života. Prevalence v západních zemích je v dětském věku 10–20 %, u dospělých 1–3 %. Atopická dermatitida byla původně považována zvláště za onemocnění dětského věku při nerovnováze mezi Th2 odpovědí a vystupňovanou IgE odpovědí na alergeny zevního prostředí. Dnes je AD hodnocena jako dlouhodobé onemocnění s různou klinickou manifestací a expresivitou, kde má ústřední roli porucha epidermální bariéry (3). Porucha kožní bariéry s sebou nese poruchy hydratace, repa-

race a pohotovost k nespecifickému zánětu; je zde vyšší náchylnost k bakteriální kolonizaci a virovým infekcím. Porucha kožní bariéry vzniká následkem genetického defektu pro filagrin, involucrin a lorikrin (4). Tento genetický defekt také zvyšuje riziko vzniku bronchiálního astmatu u pacientů s AD a zvyšuje také riziko vzniku alergické rýmy jak u pacientů s AD, tak také bez AD. Na průběh onemocnění mají vliv faktory zevního prostředí (zvláště alergeny potravinové a inhalační). Abnormální exprese epidermálních proteinů způsobených alergeny Th2-typu bílkoviných cytokinů může zvýšit riziko sensibilizace

INZERCE

na tyto alergeny a přispět tak k rozvoji atopické dermatitidy. Th2 cytokiny jako IL-4 a IL-5 hrají klíčovou roli jak v sensibilizaci, tak při rozvoji alergického zánětu kůže. V poslední době byla popsána role také dalších cytokinů včetně IL-16, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, IL-33, IL-35 a TSLP (thymus stromal lymphopoetin). IL-31 prodlužuje přežívání hematopoetických buněk, stimuluje tvorbu prozánětlivých cytokinů a je v současnosti považován za hlavní patogenetický faktor pruritu u AD (1). V imunopatogenezi kožního zánětu se podílí IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IFN- γ a TGF- β .

Na počátku je v raném dětství dítě s AD bez sensibilizace – intrinsická fáze, poté dochází k sensibilizaci na alergeny potravin a zevního prostředí – extrinsická fáze, a nakonec dochází k sensibilizaci na autologní proteiny a vzniku autoimunity – autoimunitní fáze.

Rozvoj atopických onemocnění od AD v časném dětství k rozvoji alergické rýmy a bronchiálního astmatu se nazývá atopický pochod (atopic march) (5). V současné době je pouze málo informací o faktorech, které zvyšují riziko vzniku astma bronchiale a alergické rýmy u dětí s AD; výsledky některých studií naznačují, že význam má IgE sensibilizace. Studie na zvířatech prokázaly, že defekt kožní bariéry může vést k systémové sensibilizaci na alergeny – kožní buněčné cytokiny jako thymic stromal lymphopoetin (TSLP), IL-33, a IL-25 mohou řídit přechod od AD k astmatu a potravinové alergii. Je odhadováno, že bronchiální astma se vyvine u jedné třetiny pacientů s AD a alergická rýma u dvou třetin pacientů s AD (6). Eosinofilní zánět bronchiální sliznice a zvýšená bronchiální pohotovost jsou klíčovými patofyziologickými faktory u astmatu. U pacientů s AD je zvýšená bronchiální pohotovost, aniž by bylo bronchiální astma diagnostikováno; dokonce se uvádí, že zvýšená bronchiální pohotovost a mírná forma bronchiálního astmatu zůstávají často nerozpoznány (7). Rizikové faktory pro zvýšenou bronchiální pohotovost a vznik bronchiálního astmatu nejsou ještě zcela objasněny, ale je pravděpodobné, že zvýšené riziko s sebou nese pozitivní rodinná anamnéza, časný vznik AD, těžká forma AD a mnohočetná IgE sensibilizace. Časový průběh atopických onemocnění je zajímavý, protože nás může informovat o možných iritačních faktorech z okolního prostředí a o možném „časovém oknu“, kdy je možno rozvoji atopických onemocnění zabránit. U pacientů s atopickou dermatitidou trvá určitou dobu (dokonce roky), než symptomy naznačující

astma bronchiale jsou skutečně diagnostikovány. Je proto důležité zkrátit toto období, protože časná farmakologická intervence může modifikovat průběh atopického pochodu a dokonce předejít rozvoji bronchiálního astmatu u pacientů s časnou manifestací atopie, zejména tedy u pacientů s atopickou dermatitidou. Časně dětství je považováno za klíčové období při prevenci atopického pochodu a adolescence je dalším klíčovým obdobím pro prevenci rekurencí (8).

Atopická onemocnění bývají většinou spojena se zvýšenou hladinou celkového IgE (9). Teorie popisující atopická onemocnění jako vysoce IgE dependentní přetrvávala dlouhou dobu, ale určitá skupina pacientů trpící těmito chorobami má hladinu celkového IgE v normě. To vedlo k vytvoření pojmu tzv. intrinsitní, nealergická forma atopických onemocnění; mechanismy vedoucí k této formě onemocnění jsou stále předmětem výzkumu, což vede k otázce, jaká je přesně role IgE (10). Obecně se atopická onemocnění dělí na dvě formy – extrinsitní, alergická forma, která je spojena se sensibilizací k inhalačním a potravinovým alergenům, a intrinsitní, nealergická forma, u které není patrná sensibilizace k těmto alergenům, a která je spojena s nízkou hladinou celkového IgE v séru. Dle posledních studií však neexistuje shoda v definici intrinsitní formy; je však zřejmé, že obě formy vykazují specifické klinické a imunologické znaky. Někteří autoři uvádí, že rozlišení mezi intrinsitní a extrinsitní formou není možné, protože intrinsitní forma může časem přejít v extrinsitní formu. Hypotézu o dynamickém vztahu mezi těmito formami podporují údaje zabývající se hodnocením AD při rozvoji respiračních alergických chorob. Zatím nejsou studie zabývající se zhodnocením, jaká je pravděpodobnost vzniku dalších atopických chorob u pacientů s hladinou celkového IgE ≤ 200 IU/ml (9, 10).

Hygienická hypotéza a atopická dermatitida

V současné době se stále více uplatňuje v etiopatogenezi AD i význam kožního a střevního mikrobiomu. Dochází ke změnám tohoto mikrobiomu v důsledku snížené expozice mikrobiálních antigenů; souvisí s tím také časté podávání antibiotik a používání antimikrobiálních mýdel. Tato snížená expozice je považována za rizikový faktor pro rozvoj atopických onemocnění. Potenciálně negativní účinky mikrobiální deprivace ve včasném dětství

byly doposud sledovány zvláště v souvislosti s výskytem astmatu a polinózy, ale byly zanedbávány dermatologické aspekty. Ve studii ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) bylo zjištěno, že čím vyšší je hygienická úroveň, například čím častěji se dítě myje, o to vyšší je riziko vzniku atopické dermatitidy. Toto zjištění nemusí bezpodmínečně souviset s redukcí mikrobiální zátěže, stejně tak se uplatňuje zvýšená iritace atopicky preformované kůže a z toho vyplývající častější přechod do klinicky manifestní formy (11). Sledoval se také vliv chovu domácích zvířat na expresi onemocnění a získané údaje svědčily o protektivním účinku. Dle Špičáka původní myšlenky hygienické hypotézy o vlivu snížení mikrobiálního břemene v raném věku zůstávají zařazeny mezi možné důvody nárůstu alergenové senzibilizace, ale nikoliv prevalence alergických onemocnění. V současnosti se rozporuplně ukazuje, že astma a alergie výrazně stoupá i u dětí žijících v městských aglomeracích v chudých a hygienicky velmi špatných podmínkách („inner-city asthma“). Výsledky dosavadních studií, podporující myšlenky hygienické hypotézy, vyžadují další výzkum, který by přesněji definoval jednotlivé složky prostředí v jejich kvalitě, množství a síle i hodnocení doby jejich působení (12).

Zvýšené množství *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) se nachází u více jak 90 % ložisek AD. *S. aureus* se dále podílí na udržování kožního zánětu produkcí superantigenů, které stimulují aktivaci T buněk a makrofágů. Většina pacientů s AD má pozitivní specifické IgE protilátky proti stafylokovým superantigenům, jejich výše koreluje se závažností AD. Zvýšená vazba *S. aureus* na kůži je pravděpodobně způsobena zánětem při AD, dále při škrábání ložisek, kdy dochází k porušení kožní bariéry. Signifikantně vyšší vazba *S. aureus* byla zaznamenána v ložiscích AD s převahou Th2 následkem exprese fibronectinu, který je produkován při přítomnosti IL-4. Kůže postižená AD obsahuje také nižší množství antimikrobiálních peptidů potřebných pro obranu proti bakteriálním, virovým a plísňovým infekcím (11, 12).

Reakce na potraviny u pacientů s atopickou dermatitidou

U pacientů s atopickou dermatitidou se mohou projevit reakce na potraviny (food hypersensitivity reaction – FH) stejně jako obecně v populaci, z nichž významněji a častěji se však projevuje potravinová alergie a potravinová intolerance. Potravinové alergie jsou reakce zprostředkované

imunitním mechanismem (13). Potravinové intolerance jsou vyvolané neimunitním mechanismem, jde o nežádoucí reakce na potraviny, které mají příčiny enzymové nebo farmakologické a jsou tedy neimunologicky podmíněné. Patří sem získané deficity střevních enzymů – např. deficit laktázy, a histaminoliberační účinky některých potravinových mediátorů. Prevalence potravinové intolerance je téměř totožná s prevalencí potravinové alergie – kolem 3 %. Potravinová alergie postihuje převážně děti trpící AD a představuje spíše přechodný fenomén z důvodu nástupu tolerance na tyto potraviny. U dospělých pacientů s AD jsou studie zabývající se vlivem potravin na průběh AD i z tohoto důvodu řídké, a přesná data o výskytu potravinové alergie u této skupiny pacientů nejsou k dispozici (14).

Obecně se uvádí, že u většiny dospělých pacientů s AD se na exacerbacích onemocnění podílí spíše alergeny inhalační než potravinové. U pacientů s AD, kteří trpí alergií na inhalační alergeny, je však vhodné pátrat po možných provokačních faktorech i v jejich jídelníčku. V rámci zkřížené alergie s inhalačními alergeny dochází k výskytu jak kožních, tak celkových reakcí, nejčastěji po požití různých druhů ovoce, zeleniny, koření a ořechů.

Cílem diagnostického postupu při hodnocení potravinové alergie je odhalit provokující potraviny, která je zodpovědná za obtíže nemocného a sestavit účinnou a po nutriční stránce plnohodnotnou eliminační dietu. Diagnostika potravinové alergie spočívá ve správném zhodnocení anamnestických údajů, zhodnocení sérových specifických IgE protilátek (sIgE), kožních prick testů (skin prick test – SPT) a popřípadě atopických epikutánních testů (atopy patch test – APT). Součástí vyšetřovacího postupu je eliminační, popřípadě diagnostická hypoalergenní dieta, která vychází z těchto výsledků vyšetření. Za zlatý standard je v diagnostice potravinové alergie považován dvojité slepý, placebem kontrolovaný expoziční test (DBPCFC – double blind, placebo controlled food challenge). V klinické praxi je však snadněji proveditelný otevřený expoziční test s podezřelou potravinou (OET). V poslední době je možno kromě sIgE na zdroj alergenu také vyšetřit molekulární alergenové komponenty pomocí vyšetřovací metody molekulární komponentové diagnostiky (component resolved diagnostic – CRD). Tato metoda dokáže upřesňovat a dokonale specifikovat sensibilizaci k alergenovému zdroji. CRD velmi úzce souvisí

s principy zkřížené alergie – nejčastěji mezi potravinovými a inhalačními alergeny. CRD může pomoci v rozplétání složitých imunologických vztahů u polysensibilizací. Má zásadní význam ve výběru vhodných pacientů pro specifickou imunoterapii. CRD pomáhá identifikovat různé klinické fenotypy potravinové alergie, snižuje počet zbytečných diet a posuzuje reálné riziko zkřížených reakcí (15).

Pylově asociovaná potravinová alergie

U pacientů senzibilizovaných na pylové alergeny se často rozvíjí IgE odpověď na zkříženě reagující potravinové alergeny. Uvádí se, že 50–70 % pacientů se slizničními příznaky na pylu břízy také vykazuje okamžité příznaky po podání potravin zkříženě reagujících s pylem břízy. K těmto potravinám patří zvláště jablko, lískový ořech, mrkev a celer; tyto potraviny indukují alergické symptomy jako orální alergický syndrom (OAS), urtikarii, angioedém, rinokonjunktivitidu, asthma, nebo dokonce anafylaktický šok. Ačkoliv kravské mléko, vejce, pšeničná mouka a sója jsou častými alergeny u dětí s atopickou dermatitidou, potraviny zkříženě reagující s pylem mají větší význam u dospělých. Senzibilizace na inhalační alergeny se běžně rozvíjí od 3.–4. roku věku, ale některé děti jsou senzibilizovány na pylu již mnohem dříve během prvních měsíců života. Děti s inhalační alergií senzibilizované na pyl břízy často trpí okamžitými příznaky po podání zkříženě reagujících potravin (16).

Inhalační alergeny

Inhalační alergeny mají schopnost pronikat do epidermis a zhoršovat průběh atopické dermatitidy těmito způsoby: proteolytickou enzymovou aktivitou, aktivací receptorů PAR-2 (proteinase-activated receptors-2) a vazbou s IgE, což vede k prohloubení zánětu.

Nejvyšší hladiny sIgE u pacientů s AD jsou zaznamenány právě na roztoče. Data se však neshodují v tom, zda alergeny roztočů mají hlavní význam skrz přímý kontakt s kůží pacienta nebo skrz inhalaci a absorpci v dýchacích cestách. Hlavními druhy roztočů jsou *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* – hlavními alergeny u těchto druhů jsou skupiny 1 alergenů: Der p 1 a Der f 1. Tyto alergeny jsou proteolytické enzymy přítomné ve fekálních částicích roztočů. Primárním zdrojem hlavního alergenu koček, Fel d 1, jsou mazové žlázy kůže; Fel d 1 je přenášen do

vzduchu, kde zůstává rozptýlen po dlouhou dobu. U psů jsou hlavní alergeny přítomné ve slinách, v epidermálních šupinách a v moči. Domácí prach zahrnuje alergeny z prachu roztočů (Der p 1, Der f 1), zvířat (Can f 1 od psů, Fel d 1 od koček) (17). Co se týče peří, to obsahuje směs organického prachu – kousky peří, kůže, potravin, exkretů, bakterie a endotoxiny. Plísňe (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* a *Aspergillus* species) jsou významným zdrojem molekul alergenů zahrnující různé molekulární struktury včetně enzymů, toxinů, složek buněčných stěn a vysoce konzervovaných zkříženě reagujících proteinů. Plísňe jsou velmi běžné v prostředí a expozice inhalačním plísňovým alergenům je téměř stálá během celého roku. Plísňe také mohou kolonizovat lidské tělo a mohou poškodit dýchací cesty produkcí toxinů, proteáz, enzymů a dalších organických složek. Při alergii na plísňe se uplatňují reakce typu I, II, III a IV; spektrum alergických příznaků na plísňe jsou rýma, astma a atopická dermatitida. Velká část pacientů s alergií na plísňe má sensibilizaci také na pylu a potraviny (18).

Vliv psychiky na průběh onemocnění

Vztah mezi psychikou a kůží člověka je předmětem zájmu od dob Hippokrata. V posledních letech se spojení dermatos s psychosomatikou dostalo do všeobecného podvědomí a došlo v roce 1999 k založení psychodermatologie. Z psychologických faktorů se na zhoršení stavu kůže podílí hlavně potlačené negativní emoce, napětí, chronický stres, neřešené intrapsychické konflikty a patologické sociální vztahy či depresivita. Stres dle zkušeností je považován za další spouštěč vedoucí ke zhoršení kožního nálezu, ačkoliv mechanismy tohoto jevu nejsou uspokojivě vysvětleny. Je nicméně dáván do souvislosti s neurogenním zánětem. Byly prokázány zvýšené hladiny neuropeptidů jako substance P, neuropeptidiny (proteiny, které regulují přežití, proliferaci a diferenciaci neuronů, růst axonů, neurotransmisí a synaptické děje) v séru pacientů s pozitivní korelací s klinickými projevy AD (19).

Závěr

AD je komplexní a multifaktoriální onemocnění s významným dopadem na kvalitu života postižených pacientů a jejich rodin. Při správném pochopení etiopatogeneze tohoto onemocnění může lékař poskytnout komplexnější léčebný režim dle potřeby nemocného.

LITERATURA

1. Bieber T, Cork M, Reitamos S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012; 40: 969–975.
2. Torres T, Ferreira EO, Goncalo M, Mendes-Bastos P, Selo-res M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019; 32(9): 606–613.
3. Boguniewicz M, Leung D. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2001; 242: 233–246.
4. Howell M, Kim B, Gao P, Grant A, Boguniewicz M, Debenetti A. et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filag-grin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 150–155.
5. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014; 69(1): 17–27.
6. Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Rousseau R, Dybuncio A, et al. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 24–28.
7. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis-a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*, 2000, 55, 240–245.
8. Dai Y. Allergens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33(3): 157–166.
9. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(1): 86–88.
10. Folster-Holst R, Pape M, Buss YL, Christophers E, Weichen-thal M. Low prevalence of the intrinsic form of atopic dermatitis among adult patients. *Allergy* 2006; 61: 629–632.
11. Shertigg A, Golding J, et al.: Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. *Arch Dis Child* 2002; 87: 26–29.
12. Špičák V. Hygienická hypotéza - možnost nebo dogma? *Alergie* 2005; 3: 185–189.
13. Wassmann A, Werfel T. Atopic eczema and food allergy. *Chem Immunol Allergy* 2015; 101: 181–190.
14. Manam S, Tsakok T, Till S, Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(5): 423–9.
15. Dodig S, Čepelák I. The potential of component-resolved diagnosis in laboratory diagnostics of allergy. *Biochem Med* 2018; 15; 28(2): 020501.
16. Mittag D, Akkerdaas J, Balmer-Weber B, Vogel L, Wensing M, Becker W, Koppelman S, Knulst A, Helbing A, Hefle S, Van Ree R, Vieths S. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (6): 1410–1417.
17. Smallwood J, Ownby D. Exposure to dog allergens and subsequent allergic sensitization: an updated review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12(5): 24–28.
18. Cramer R, Grabani M, Rhyner C. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy* 2014; 69: 176–185
19. Ring J, Przybilla B, Ruzicka T. *Handbook of atopic eczema.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

předplatné časopisu Pediatrie pro praxi



MLADÍ LÉKAŘI

50% SLEVA
540 Kč

Fandíme mladým lékařům, a proto předplatitelé do 35 let získají 50% slevu.

Stačí jen při objednávce do poznámky uvést rok narození.



TIŠTĚNÝ ČASOPIS

6 čísel / rok
1 080 Kč

Přístup k aktuálnímu číslu na www.pediatriepropraxi.cz

Supplementa a odborné publikace

Aktuální informace o připravovaných kongresech



ELEKTRONICKÁ VERZE

6 čísel / rok
810 Kč

Elektronická verze se slevou 25 % k zakoupení na www.alza.cz/media

Čtěte nás na počítači nebo na mobilních zařízeních

OBJEDNÁVEJTE

na webu www.pediatriepropraxi.cz

e-mailem předplatne@solen.cz

telefonem 585 204 335

