

Težka oblika atopijskega dermatitisa kot izziv za zdravljenje

Severe form of atopic dermatitis as a therapeutic challenge

Janja Golobič, Gašper Markelj

Izvleček

Atopijski dermatitis (AD) je najpogostejša kronična vnetna bolezen kože v otroštvu. Za bolezen so značilne ponavljajoče se ekcematoidne srbeče kožne spremembe, ki so posledica kombinacije genetske nagnjenosti in dejavnikov okolja (1–2). Največkrat se pojavi že v prvem letu starosti in navadno poteka v blagi obliki. Včasih je zaradi intenzivnosti bolezni potrebno zdravljenje s sistemskimi imunosupresivnimi zdravili (1–3,7).

V prispevku predstavljamo primer 8-letnega dečka s težko obliko atopijskega dermatitisa, ki ga ni bilo mogoče obvladovati z lokalnim zdravljenjem. Ob zdravljenju s ciklosporinom in doseženi željeni terapevtski ravni zdravila se je bolezen umirila, število bakterijskih superinfekcij in okužb z virusi *Herpes simplex* pa se je zmanjšalo.

Z dolgotrajnim zdravljenjem AD smo učinkovito umirili kožno vnetje in zdravljenje s ciklosporinom uspešno ukinili.

Ključne besede: atopijski dermatitis, srbenje, ocenjevanje aktivnosti bolezni, okužbe kože, ciklosporin.

Abstratct

Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic inflammatory skin disease of childhood. The disease is characterized by recurrent eczematoid itchy skin lesions caused by a combination of genetic predisposition and environmental factors (1-2). The disease usually appears in the first year of life and its course is generally mild, although occasionally, due to the intensity of the disease, treatment with systemic immunosuppressive drugs is required. (1-3, 7).

In this paper, we present the case of an 8 - year - old boy with severe atopic dermatitis that could not be controlled with local therapy. With cyclosporin treatment at the desired therapeutic level of the drug, the disease subsided, and the number of bacterial superinfections and herpes simplex virus infections decreased.

With long-term treatment, good attenuation of skin inflammation was achieved and cyclosporin treatment was successfully discontinued.

Key words: atopic dermatitis, pruritus, assessment of disease activity, skin infections, cyclosporin.

Uvod

Atopijski dermatitis (AD) je najpogostejša kronična vnetna bolezen kože, za katero je značilno ponavljanje ekcematoidnih srbečih kožnih sprememb (1–6). Patogeneza še ni dokončno pojasnjena, najverjetneje pa gre za kombinacijo barierne disfunkcije, imunske disregulacije in mikrobiološke disbioze. Eden vzrokov bolezni je okvara kožne epidermalne pregrade, ki je zgrajena pretežno iz filagrina (3–5). Približno 30–50 % bolnikov s težkim AD ima mutacijo v genu za filagrin, kar preko motene diferenciacije keratinocitov povzroči motnjo zaščitne funkcije lipidnega sloja epidermisa. S tem pride do povečane prepustnosti kože za izgubo vode, hkrati pa je skozi ranljivo kožo omogočen tudi večji vdor alergenov, mikroorganizmov in iritantov (4,5,6). Koža postane suha in zelo srbeča. Praskanje kože in povečan stik alergenov z imunskimi celicami v koži povzroči degranulacijo mastocitov s pretiranim sproščanjem različnih citokinov Th2, predvsem IL4, IL5 in IL13 (2,4–6). Ti interlevkini povzročijo tudi povečano sintezo protiteles IgE (1). Posledica je začarani krog srbenja in praskanja, ki vzdržuje nastalo vnetje, da postane kronično (1–3). Omenjeni interlevkini so preko imunske disregulacije odgovorni tudi za zmanjšano tvorbo protektivnih protimikrobnih peptidov v koži, hkrati pa imajo bolniki z AD tudi moteno funkcijo prirojenega imunskega sistema. Ta je v koži pomembna prva vrsta obrambe pred različnimi mikroorganizmi, zato večkrat pride do bakterijskih superinfekcij, predvsem z bakterijami (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), virusi (*Herpes simplex*, *Molluscum contagiosum*) in glivami. Mutacije v genih za filagrin razgalijo fibronektin in fibrinogen v koži, ki sta vezavni mesti za bakterije *S. aureus*. S tem je omogočeno pretirano razraščanje patogenih bakterij, prostor na koži za komenzalne bakterije pa se zmanjšuje. *S. aureus* ima tudi sposobnost izločanja različnih proteaz, ki dodatno okvarjajo kožno pregrado in povzročajo poškodbo kože (3–6).

Pri zgodnjem in zelo intenzivnem vnetju kože moramo izključiti morebitne druge bolezni, predvsem primarne imunske pomanjkljivosti (npr. Wiskott-Aldrichov sindrom, sindrom hiper-IgE itd.). Mlajši otroci z zmerno do težko obliko AD imajo lahko v 60–70 % tudi senzibilizacijo na beljakovine v hrani. Ob okvarjeni funkciji kože kot pregrade pride do vdora beljakovin v spodnje plasti kože in tvorbe protiteles IgE, a samo pri 2–4 % otrok povzročijo tudi klinično sliko alergije na hrano. Ob jasno izraženi klinični sliki takojšnje alergije (koprivnica/otekanje, bruhanje, bronhoobstrukcija) je smiselno, da povsem izključimo prehranske alergenove (3). Pri večini otrok z AD, ki nimajo klinične slike takojšnje alergije na hrano, poskrbimo za čimprejšnje uvajanje in redno uživanje mešane prehrane, vključno s potencialno alergeni živili (npr. arašidi, drevesnimi oreščki, jajci). Z ustreznim uvajanjem živil se vzpostavlja oralna toleranca in bistveno zmanjša verjetnost nastanka klinične alergije na hrano.

Dejavniki poslabšanja dermatitisa so različni, npr. suh zrak, čustveni stres, okužbe in inhalacijski alergeni (pršica hišnega prahu, pelodi, živalski epitel) (1–3).

Diagnosticiranje

Diagnozo AD postavimo na osnovi klinične slike. Glavna merila so srbenje, ekcem na predilekcijskih mestih, značilnih za določeno starost, ter kronični potek bolezni s poslabšanji in izboljšalnji (1,2).

Ključen in najbolj obremenjujoč element diagnoze je srbenje. Običajno je najbolj izrazito zvečer in ponoči ter pomembno poslabšuje kakovost spanja otroka in celotne družine (3,4,6). Razpored ekcematoidnih izpuščajev je različen glede na bolnikovo starost. Pri dojenčkih so največkrat prizadeti obraz in iztezne strani udov, koža pod plenico pa redko, saj plenica kožo varuje pred

pretiranim izhlapevanjem vode (1,3). Pri starejših otrocih se kožne spremembe pogosto preselijo v fleksorna področja ob velikih sklepih, predvsem v komolčne in kolenske kotanje (1,2).

Za oceno aktivnosti bolezni uporabljamo različna standardizirana merila ocenjevanja bolezni. Med bolj uporabljanimi je indeks SCORAD s šestimi objektivnimi kazalniki (eritem, edem/papule, rosenje/kraste, ekskoriacije, lihenifikacija, suha koža) in z dvema subjektivnima kazalnikoma (srbenje in motnje spanja), s katerimi ocenimo aktivnost bolezni (2,3). Na podlagi seštevka točk lahko spremljamo aktivnost bolezni in jo razdelimo v tri stopnje – blago, zmerno in težko. Glede na stopnjo bolezni se odločimo za različne pristope pri zdravljenju.

Zdravljenje

Zdravljenje blagega do zmernega AD temelji na ustrezni hidraciji kože, uporabi lokalnih protivnetnih sredstev in izogibanju sprožilcev bolezni. Primerne hidracije kože zagotovimo z oljnimi kopelmi ter večkratdnevni nanosom indiferentnega negovalnega mazila. Kožo umivamo z mili, ki ne vsebujejo dišav in konzervansov ter ne dražijo kože in sluznic. Pri poslabšanju uporabljamo lokalno protivnetno zdravljenje. Blaga poslabšanja lahko zdravimo z lokalnimi inhibitorji kalcinevrina, kot sta pimekrolimus in takrolimus, hujša poslabšanja pa z lokalnimi kortikosteroidnimi mazili, ki najbolj učinkovito odstranijo vnetje. Ob pogostih poslabšanjih se dobro obnese t. i. proaktiven način lokalnega zdravljenja, ko ob prvih znakih vnetja takoj uporabimo protivnetno mazilo, s čimer preprečimo zagon bolezni. Lahko se odločimo tudi za preventivno nekajkrat tedensko nanašanje inhibitorja kalcinevrina na predilekcijska mesta. Zaradi potencialnih lokalnih neželenih učinkov (atrofija kože, strije) dolgotrajne uporabe močnejših kortikosteroidov na koži obraza ali intertriginoznih področjih ne

Starost	IgE	Odmerek ciklosporina per os (mg/kg/TT/dan)	Raven ciklosporina	AD
1,5 leta	7016		/	/
3 leta	21500		/	težak
3,5 leta	22467	4,3	/	težak
4 leta	57650		30,3	zmeren
4 leta 6 mesecev	76769		44,5	zmeren
4 leta 7 mesecev	110649	7	55,6	zmeren
5 let	164361	6,5	56,7	zmeren
5,5 leta	50799		/	blag
6,5 leta	18085	6,5	112,6	blag
8 let	24094	5,8	52,4	blag
9,5 leta	27918	4	49,3	blag

TABELA 1. VREDNOST IGE, ODMEREK CIKLOSPORINA, PRERAČUNAN NA TELESNO TEŽO, RAVEN CIKLOSPORINA IN INTENZIVNOST KLINIČNE SLIKE ATOPIJSKEGA DERMATITISA.
Legenda: AD – atopijski dermatitis, TT – telesna teža.

TABLE 1. IGE VALUE, CYCLOSPORIN DOSE BASED ON BODY WEIGHT, CYCLOSPORIN LEVEL, AND THE INTENSITY OF ATOPIC DERMATITIS.

priporočamo. Ob prisotnosti nočnega srbenja lahko poskusimo s peroralnim antihistaminikom pred spanjem, ki pa pogosto nima pomembnejšega učinka (1,6–8).

Ob sekundarnih bakterijskih okužbah svetujemo kopeli z antiseptikom (npr. hipermanganom ali oktenidinom) ter uporabo lokalnih ali sistemskih antibiotikov. Okužbe z virusi *Herpes simplex* zdravimo z aciklovirjem, pri blagih okužbah *per os*, sicer parenteralno (6).

Pri težkih oblikah AD, ko s pravilnim lokalnim zdravljenjem nismo umirili vnetja, pridejo v poštev sistemska imunosupresivna zdravila. Zdravilo prve izbire je ciklosporin A (9), ki zavre aktivnost kalcinevrina in s tem v limfocitih T prepisovanje genov za citokine, ki so glavni posredniki vnetja (1,7).

V zadnjih letih so razvili številna nova zdravila, med njimi tudi monoklonsko protitelo dupilumab, ki inhibira IL-4 in IL-13. S tem zavira Th2 posredovan vnetni odziv v koži in tudi zmanjšuje srbenje (10). Nova zdravila so razvili tudi v skupini inhibitorjev JAK, ki zavirajo znotrajcelične signalne poti vnetnih citokinov ter s tem prekomeren imunski odziv in vnetje kože. Njihova prednost je, da delujejo zelo hitro in protivnetno ter blokirajo srbenje. Na voljo so v topikalni in tudi v peroralni obliki (11).

Prikaz primera

Danes 8-letni deček se je rodil donoščen po normalno potekajoči nosečnosti. Tri tedne je bil polno dojen, kasneje pa hranjen z prilagojenimi mlečnimi formulami. Prvi znaki AD so se pojavili pri starosti en mesec in so se hitro stopnjevali, zato so ga zaradi izrazitih kožnih težav prvič sprejeli v bolnišnico že pri treh mesecih. Že zelo zgodaj so svetovali hranjenje z ekstenzivimi hidrolizati. Pri petih mesecih so ugotovili senzibilizacijo na beljakovine kravjega mleka in jajc, kasneje tudi na

arašide in drevesne oreščke. Provokacijska testa s krvjim mlekom in z arašidi sta bila negativna. Zaradi številnih bakterijskih superinfekcij kože je dlje prejemal profilaktično zdravljenje s trimetoprimom/sulfametoksazolom. Pri starosti 14 mesecev so ga ob prvi okužbi kože z virusom *Herpes simplex* zdravili z aciklovirjem. Med drugim in tretjim letom starosti je prebolel še devet dodatnih okužb z virusi *Herpes simplex* in trikrat prejemal parenteralno zdravljenje. Ob pogostih herpesvirusnih okužbah kože smo uvedli tudi profilaktično zdravljenje z aciklovirjem.

Zaradi hude in zgodnje oblike AD smo opravili genetsko testiranje, s katerim nismo potrdili mutacij v nekaterih genih, povezanih z zgodnjimi oblikami dermatitisa. Opravili smo tudi biopsijo kože, ki je bila v skladu z diagnozo AD.

Bolezen je kljub optimalnemu lokalnemu zdravljenju ostala zelo aktivna. Deček je trpel za izrazitim nočnim srbenjem z zelo okrnjeno kakovostjo življenja. Pri starosti tri leta smo zato pričeli s sistemskim zdravljenjem s ciklosporinom.

Po štirih mesecih zdravljenja se je bolezen izboljšala le delno. Nočnih prebujanj je bilo manj, težave z vnetjem kože pa so vztrajale. Čeprav je redno prejemal protibakterijsko in protivirusno profilaktično zdravljenje, je prišlo do več bakterijskih superinfekcij kože in zagonov lokalne herpesvirusne okužbe. Vseskozi so vztrajale visoke vrednosti celokupnih protiteles IgE v krvi, ki so pri starosti 5 let dosegli najvišjo vrednost (približno 164.000), kar je sovpadalo z zagonom bolezni. Kljub zviševanju odmerkov ciklosporina celo nad priporočeno zgornjo mejo glede na telesno težo (5 mg/kg TT/dan), terapevtske ravni zdravila v krvi nismo uspeli povečati na željeno vrednost. Šele ko je zdravilo kratkotrajno prejemal parenteralno, s čimer smo uspeli doseči željeno terapevtsko raven (112,6 µg/l), se je bolezen dodatno umirila. Kasneje je prejemal višji odmerek zdravila

per os (tudi 7 mg/kg TT/dan). Po štirih letih zdravljenja s ciklosporinom in ob prilagajanju odmerka na ciljano terapevtsko raven je prišlo do zadovoljive umiritve vnetja v koži. S stalnimi laboratorijskimi kontrolami morebitnih neželenih učinkov zdravljenja nismo opazili. Z umiritvijo kožnega vnetja je bilo bistveno manj tudi bakterijskih in virusnih superinfekcij.

V starosti 7,5 leta je prebolel norice in se zdravil na kliniki za infekcijske bolezni. Parenteralno je prejemal aciklovir. Potek bolezni ni bil težak, zato zdravljenja s ciklosporinom med zdravljenjem noric nismo ukinjali.

Ob dolgotrajnem sistemskem imunosupresivnem zdravljenju so se kožni simptomi umirili. Deček srbenja ne navaja več in tudi noči prespi mirno. Po šestih letih smo se odločili, da sistemsko zdravljenje ukinemo. Ob zadnjem ambulantnem pregledu, po štirih mesecih brez sistema zdravljenja, je bolezen ob občasnem lokalnem protivnetnem zdravljenju pod dobrim nadzorom.

Razpravljanje

V prispevku prikazujemo potek zdravljenja pri bolniku s težko obliko AD s številnimi zapleti. Deček je bil eden prvih bolnikov v Sloveniji, pri katerem smo zaradi hude oblike AD uvedli sistemsko zdravljenje s ciklosporinom.

Huda oblika AD je zelo težka bolezen. Moti nočni počitek ter zahteva nego kože večkrat na dan in številne obiske pri specialistih. Glede na izsledke leta 2010 opravljene raziskave o neugodnem vplivu kožnih bolezni na življenjski slog se AD med kožnimi boleznimi uvršča na prvo mesto, saj huda oblika AD izrazito neugodno vpliva na kakovost življenja bolnikov (3).

Zdravljenje s ciklosporinom je v dveh tretjinah primerov zelo uspešno (9), a se moramo zavedati omejitev zdravila oz. neželenih učinkov. Predvsem

smo pozorni na tveganje pogostejših okužb (virusne, bakterijske, glivične, parazitske) in na toksični učinek na ledvice (merimo krvni tlak, spremljamo raven sečnine in kreatinina v serumu, analiziramo nativni urin) in jetra (spremljamo vrednosti jetrnih transaminaz) (7–9).

Trajanje zdravljenja s ciklosporinom ni točno določeno. Želimo si dober in hiter učinek zdravljenja, ustrezno umiritev kožnega vnetja in ob dobri lokalni negi tudi čimprejšnjo ukinitve sistema zdravljenja. V literaturi priporočajo 3- do 6-mesečno sistemsko zdravljenje oziroma sistemsko zdravljenje zgolj ob izrazitih poslabšanjih (12). V našem primeru je zdravljenje s ciklosporinom trajalo kar 6 let. Po začetnih težavah, ko s priporočenimi odmerki ciklosporina (3–5 mg/kg TT/dan) nismo dosegli ustrezne ravni zdravila (> 50 µg/l), pri kateri pričakujemo prve terapevtske učinke, smo postopno odmere zdravila zvišali nad priporočen največji odmerek, tj. do 7 mg/kg TT/dan. Šele ob zdravljenju z odmerki, višjimi od priporočenih, smo lahko vzdrževali željeno terapevtsko raven zdravila in dosegli izboljšanje bolezni. Zaradi možnega pojava neželenih učinkov smo redno opravljali krvne analize, a jih ob relativno nizkih terapevtskih ravneh zdravila v obdobju zdravljenja nismo opazili.

Z umiritvijo kožnega vnetja se je izboljšala tudi funkcija kože kot pregrade. Postopno je prišlo do manjšega števila bakterijskih superinfekcij in okužb z virusi *Herpes simplex*, znižala pa se je tudi močno povišana raven protiteles IgE v serumu.

Ob prebolevanju hujših okužb, npr. ko otrok potrebuje intravensko antibiotično ali protivirusno zdravljenje, svetujemo posvet z lečečim zdravnikom glede morebitne začasne ukinitve zdravljenja s ciklosporinom. Po naših izkušnjah prekinitve zdravljenja pri večini okužb ni potrebna. V našem primeru ciklosporina nismo ukinili niti ob prebolevanju noric, dečka pa smo hkrati zdravili z

aciklovirjem. Ob morebitni ukinitvi ciklosporina bi namreč lahko prišlo do zagona AD, kar bi potek noric morda še poslabšalo.

Zaključek

AD je kronična vnetna bolezen kože, ki v težjih oblikah pomembno vpliva na kakovost življenja otroka in celotne družine. S primerno nego kože in z ustreznim stopenjskim zdravljenjem lahko pri večini bolnikov dosežemo umiritev bolezni. Zdravljenje s ciklosporinom je učinkovito pri otrocih s težko obliko AD in je varno tudi ob odmerkih, ki so višji od splošno priporočenih. Poznati moramo morebitne neželene učinke zdravljenja in jih aktivno iskati. Opisali smo enega najtežjih primerov AD, ki smo jih obravnavali na našem oddelku. Deček je bil med prvimi otroki, ki smo jih uspešno zdravili s ciklosporinom.

V zadnjem letu so v Sloveniji na voljo tudi novejša biološka zdravila, ki se zdijo obetavne terapijske možnosti najtežjih oblik AD pri otrocih.

Literatura

1. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Atopic dermatitis. Nelson textbook of pediatrics. 20th edition. Philadelphia: Elsevier, 2016: 1116–21.
2. Koren Jeverica A. Atopijski dermatitis. V: Ciril Kržišnik s sodelavci. Pedrija. Ljubljana: DZS, 2014: 259–62.
3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016, 387: 1109–1022.
4. Patrick GJ, Archer NK, Miller LS. Whichway do we go? Complex interactions in atopic dermatitis pathogenesis. J Invest Dermatol 2021 Feb; 141(2): 274–84.
5. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? Journal of Investigative Dermatology 2009; 129: 14–30.
6. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2021; 126(1): 3–12.
7. Glines KR, Stiff KM, Freeze M, Cline A, Strowd LC, Feldman SR. An update on the topical and oral therapy options for treating pediatric atopic dermatitis. Expert Opin Pharmacother 2019; 20(5): 621–9.
8. Misery L, Fortina AB, El Hachem M, Chernyshov P, Von Kobyletzki L, Heratizadeh A et al. A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the ISAD/OPENED taskforce. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35(4): 787–96.
9. Roekvisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(2): 429–38.
10. Dosegljivo na: <https://www.dupixent.com/>, 13.3.2021.
11. Dosegljivo na: <https://nationaleczema.org/jak-inhibitors-research/>, 13.3.2021.
12. Dosegljivo na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.14888>, Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, 12.12.2021.

Janja Golobič, dr. med.

Zdravstveni dom Metlika,
Metlika, Slovenija

asist. Gašper Markelj, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za alergologijo,
revmatologijo in klinično imunologijo,
Pediatrična klinika Ljubljana,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Bohoričeva 20, Ljubljana, Slovenija
e-naslov: gasper.markelj@kclj.si

prispelo / received: 5. 7. 2021

sprejeto / accepted: 18. 12. 2021

Golobič J, Markelj G. Težka oblika atopijskega dermatitisa kot izziv za zdravljenje. Slov Pediatr 2022; 29(1): 37–41. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2022-1-06>.