

Az atópiás dermatitisz

DR. HAJDU KRISZTINA, VÁNYAI BEATRIX, KATONA MELINDA, DR. SZEGEDI ANDREA

**Az atópiás dermatitisz az egyik leggyakoribb krónikus, gyulladásoos bőrbe-
tegség. A közlemény célja a betegség patomechanizmusával, diagnosztika-
jával, terápiájával kapcsolatos ismeretek, újdonságok összefoglalása.**

Az atópiás dermatitisz (AD) az ekcémák csoportjába tartozó, krónikus gyulladásoos bőrbetegség, mely a gyermekek akár 15–20%-át, a felnőttek 10%-át is érintheti.

PATOMECHANIZMUS

Az AD kialakulásában két fő tényező játszik szerepet: a bőr barrier károsodása és az immunrendszer eltérései. Mindkét károsodás bekövetkezhet genetikai és/vagy szerzett okokból.

A bőr barrier egyik legfontosabb feladata szervezetünk belső tereinek elhatárolása a külső környezettől. Ezenkívül megakadályozza különböző kórokozók (baktériumok, gombák, vírusok), kémiai hatások (allergének, toxikus vegyületek), fizikai hatások (mechanikai sérülés, UV sugárzás) bejutását a szervezetbe, valamint szabályozza testünk vízvesztését is.

A bőr barrier felépítő bármely struktúrfehérje genetikai vagy szerzett károsodása hozzájárulhat a betegség kialakulásához, azonban az egyik legismertebb ezek közül a filaggrin (FLG) fehérje hiánya. Az FLG génjében bekövetkező funkcióvesztő mutációk nagyon erősen predisponálnak az AD kialakulására. Tudjuk, hogy a fehérje csökkent termelését okozhatja az AD-re jellemző bőrgyulladás is, vagyis szerzetten is kialakulhat.

Bármely úton jöjjön is létre az FLG hiánya, nemcsak a barrier károsodik emiatt, hanem egyéb következményei is lesznek. Többek között magasabb lesz a bőrfelszín pH-ja is, ami kedvez patogén baktériumok, pl. a *Staphylococcus aureus* kolonizációjának, de egyes bőrben található enzimek aktivitását is növeli, melyek elősegítik a T-sejtek által mediált gyulladás erősödését. Emellett FLG-hiányos betegek körében megnő az asztma kialakulásának esélye is, hiszen a károsodott barrieren keresztül az allergének könnyebben szenitizálják szervezetünket.¹

A barrier károsodásán kívül a veleszületett és szerzett immunsejtek működésének eltérése is kimutatható AD-ben. A keratinociták által termelt citokin, a thymic stromal lymphopietin (TSLP) kulcsszereppel bír az AD-re jellemző bőrgyulladás kialakulásában. Számos környezeti trigger (mechanikai sérülés, *S. aureus* membrán, lipoproteinek) hatására termelődik, mely aktiválja a veleszületett immunitás sejtjeit (dendritikus sejtek, természetes ölüsejtek, hízósejtek). A TSLP által aktivált dendritikus sejtek pedig a naiv T-sejtek T helper 2 (T_{h2}) sejtekké való differenciálódását segítik elő. A T_{h2} sejtek olyan citokineket (IL-4, IL-13) kezdenek termelni, amelyek tovább károsítják a bőr barrieret.



DR. HAJDU KRISZTINA

Szakorvosjelölt, Debreceni Egyetem,
Bőrgyógyászati Tanszék és Bőrgyógyászati
Allergológiai Tanszék

A bőrben T_{h2}/T_{h22} típusú immunválasz mutatható ki AD-ben, valamint kisebb számban T_{h1} és T_{h17} sejtek is detektálhatók. Ez a T-sejt-mintázat mind a betegség akut, mind a krónikus fázisában jellemző, a korábban leírt T-sejt-váltás (T_{h2}-ről T_{h1}-re krónikus fázisban) ma már nem elfogadott elképzelés.²

**01.
ÁBRA**

Az atópiás dermatitisz csecsemőkori (a), gyermekkori (b) és felnőttkori (c) klinikai képe. A fotók a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Tanszékének fotógyűjteményéből származnak

**KLINIKAI JELLEMZŐK**

Az AD-nek három klinikai szakaszát különböztetik el: a csecsemőkori, a gyermekkori és a felnőttkori fázist. Mindegyik fázisnak típusos jeleit és lokalizációit különböztetjük meg, de átfedések is lehetségesek.³

A csecsemőkori formát eritémás, nedvező plakkok jellemzik, melyek főként az orcákon jelennek meg, gyakran az egész arc, valamint a hajas fejbőr is érintett. Amennyiben a tünetek kiterjedtek, érinthetik a törzset, a végtagok feszítő felszínét és a farpofákat is (1.a ábra). Gyermekkorban már kevésbé jellemzők az exszudatív tünetek, inkább a bőrszárazság, lichenifikált papulák és plakkok láthatók. A tünetek jellegzetes lokalizációban jelennek meg, a kézfejen, lábfejen, csuklón, könyökhajlatban, térdhajlatban. Az arcon inkább a periorbitális és periorális érintettség a jellemző (1.b ábra).

A felnőttkori AD prevalenciája a fejlett országokban ma már a 15–30%-ot is elérheti, így a néhány évtizeddel ezelőtt csak gyermekkori, kinőhető betegségnek gondolt AD-re ma már élethossziglan fennálló betegségként tekintünk. A gyermekkoron túl is perzisztáló tünetekre számos tényező hajlamosíthat. A már kezdetektől is súlyos klinikai forma, az elsősorban nyakra-arcra lokalizált tünetek, az FLG-mutáció, a fényérzékeny bőrtípusok, atópiás betegség a családban, női nem, más atópiás betegségek (allergiás rinitisz, asthma bronchiale) az anamnézisben. Az öregedéssel kapcsolatos hormonális változások, az immunrendszer szenescenciája is befolyásolja a tünetek megjelenését.⁴

A felnőttkori AD klinikai formái jóval változatosabbak. A tünetek száraz, hámló eritémás papulákból, nagy, lichenifikált

plakkokból állnak, de előfordulhatnak prurigós göbcsék is. Nedvezés, pörkösödés csak bakteriális felülfertőződés esetén alakul ki. A tünetek predilekciós helyei leginkább a fej, nyak, felső végtagok, hát, a kéz- és a lábfej dorzális felszíne (1.c ábra).

A betegség súlyossága a Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) meghatározásával állapítható meg. A SCORAD felosztható objektív és szubjektív részre. Az objektív részben hat tünet (eritéma, nedvezés/pörkösödés, lichenifikáció, exkoriáció, bőrszárazság, ödéma) intenzitását (0–3 pont) és kiterjedését (a 9-es szabály alapján) tartalmazza. A szubjektív rész a beteg által panaszolt viszketés és alvászhiány mértékét (0–10 pont) méri. A maximális pontszám 103, 25 pont felett közepesen súlyos, 50 pont felett súlyos betegségről beszélünk.⁵

DIAGNOSZTIKA

Az AD diagnózisának felállítása mindig a klinikai kép alapján történik. A klinikai tünetek leírására ma is a Jon Hanifin és Rajka György által kidolgozott kritériumrendszert használják.⁶ Az eredeti kritériumrendszert revideálta az American Dermatological Association, így esszenciális tünet a viszketés, valamint az életkorra jellemző megjelenés és lokalizációjú ekcéma (mindkettőnek teljesülnie kell), a fontos jellemzők közé pedig a korai kezdet, az egyéni és családi atópiás anamnézis, és a bőrszárazság tartozik. Járulékos jellemzők az arci sápadtság, pityriasis alba faciei, ichtiózis, tenyéri hiperlinearitás, keratosis pilaris, periorbitális elváltozások, fehér dermografizmus, lichenifikáció, exkoriáció jelenléte.⁷ A diagnózis felállításához fontos a pontos anamnéziszfelvétel, melyhez az 1. táblázatban található kérdések segítséget jelenthetnek.⁸

A betegség súlyosságának vagy az allergiás szenzitizációnak a meghatározásához, a barriert ért károsodás mértékének vizsgálatához kiegészítő laboratóriumi vizsgálatokat (vérkép, szérum-laktát-dehidrogenáz, összes és specifikus IgE a szérumban), allergológiai vizsgálatokat (prick teszt, atópia patch teszt, epikután teszt), és bőrbarrier-vizsgálatokat (transzepidermális vízvesztés, FLG-mutáció, stratum corneum és szérum-TSLP meghatározása) végezhetünk. Fontos megemlíteni, hogy ezek a kiegészítő adatokat szolgáltató vizsgálatok nem szükségesek a diagnózis felállításához, a diagnózist a klinikai kép és az anamnézis alapján állítjuk fel.⁸

DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA

Az AD diagnosztizálása a változatos klinikai megjelenés miatt olykor bőrgyógyász számára is kihívást jelent, hiszen sok más gyakori bőrbetegség merülhet fel a differenciáldiagnózisban.

A szeborreás dermatitist, főleg csecsemők esetében, sokszor nehéz elkülöníte-

ni az AD-től. A csecsemőkori szeborreás dermatitisz a hajas fejbőrt, az arcot, az axilláris és az inguinális régiót érintheti. Az elkülönítést könnyíti, hogy kiterjedt szeborreás dermatitisz esetén a pelenka alatti terület is érintett lehet, míg AD-ben nem. AD-re jellegzetesek a száraz hámlással kísért, eritémás papulák, plakkok, míg szeborreás dermatitiszben inkább zsírosan hámló, lazacvörös papulák, plakkok jellemzők. Szeborreás dermatitisz esetén exkoriáció nyomait nem látjuk, mivel az érintett terület nem vagy csak enyhén viszket.³

01. TÁBLÁZAT ▼

Az atópiás dermatitisz diagnózisának felállításához elengedhetetlen a pontos anamnéziszfelvétel, melyhez a táblázatban szereplő betegekhez, illetve a beteg gyermekek szüleihez intézett hasznos kérdések találhatók

Fontos kérdések az atópiás dermatitisz (AD) diagnózisának felállításához

- ▶ Mikor és melyik területeken indult az ekcéma?
- ▶ Van-e más atópiás betegsége a betegnek vagy a családtagjainak (ekcéma, asztma, szénanátha)?
- ▶ Hol viszket a bőr? Viszket-e a ruhával fedetlen testrészekben?
- ▶ Tud-e a beteg aludni éjszaka? Mennyire viszket a bőre?
- ▶ A stressz (pl. betegség, megfázás esetén), háziállatokkal való érintkezéskor a tüneteket?
- ▶ Mutatnak-e a bőrtünetek évszakos változásokat? Télen, hidegben romlanak, vagy nyáron, a szabad levegőn tartózkodáskor, pollenek hatására?
- ▶ Vannak-e olyan ételek, amelyek fogyasztásakor vagy akár a velük való érintkezéskor fellángolnak vagy romlanak a tünetek?
- ▶ Jellemző-e a nedvező, pörkkel fedett, felül-fertőzött bőrtünetek megjelenése?
- ▶ Milyen gyakran alkalmaz a beteg emollienskezelést?

Gáspár K, Szegedi A, 2017⁸ nyomán

A pszoriázis, mely leggyakrabban a 20–30 és az 50–60 éves korosztályt érinti, de bármely életkorban előfordulhat, szintén hasonlíthat AD-re. A kontaktdermatitisz elemi jelenségei hasonlóak az AD-éihez, azonban a tünetek éles széle, típusos elhelyezkedése, valamint az anamnézis segíthet a kórformák elkülönítésében. A rühesség, hasonlóan az AD-hez, eritémás, exkoriált papulákkal jár, a betegek kifejezett viszketésről panaszkodnak. Ilyenkor a rövid anamnézis, a lakótársak hasonló panaszai, az éjszaka erősödő viszketés, a tenyéri, talpi, genitális tünetek a szkábiesz diagnózisát erősítik meg.

A dermatitis herpetiformis Duhring, a gluténszenzitív enteropátia bőrmanifestációja esetén is kifejezett viszketésről panaszkodnak a páciensek, a tünetek főleg a végtagok feszítő felszínén jelennek meg. A diagnózis felállításában a bőrbioopszia lehet segítségünkre. Ritkább kórképek, mint a hiper-IgE-szindróma vagy egyes genodermatózisok (pl. FLG-mutáció következtében kialakult ichtyosis vulgaris) is hasonló bőrtünetekkel járhatnak, mint az AD.^{8,9}

TERÁPIA

LOKÁLIS KEZELÉS

Az AD bázisterápiáját az emolliensek jelentik. A bőrpuhító, bőrnugtató kezelés javítja a bőr barrier funkcióját, fokozza a gyulladáscsökkentő lokális készítmények hatását, csökkenti a lokális kortikoszteroid iránti igényt, csökkenti a fellángolások számát. A hidratálókat legalább naponta kétszer kell alkalmazni. Az emolliensek tartalmazhatnak vazelint, glicerint, ureát. Az ureáról fontos megjegyezni, hogy irritációt okozhat, ezért gyermekek esetében háttérbe szorult a használata, inkább a glicerint tartalmazó externákat javasolják. Irritív hatású lehet gyermekek esetében a propilénglikol, valamint egyéb allergizáló hatású növényi fehérjék (pl. mogyoró, zab, búzakivonat) használata is.

A bőr tisztítása is kulcsfontosságú. Langyos, 27–30 °C-os vízben való 5 perces fürdés, az utolsó 2 percében fürdőolaj hozzáadásával, segít megakadályozni a bőr kiszáradását. A tisztálkodáshoz szappan és tusfürdők helyett jobb szintetikus detergenset használni, emolliens fürdőolajokkal.

Az emollienskezeléssel együtt a lokális gyulladáscsökkentők használata az AD terápiájának fő eszköze. A lokális kortikoszteroidok nemcsak akut fellángoláskor hatásosak, hanem segítenek a tünetmentes periódusban is, a fellángolások megelőzésében. Erősség alapján négy csoportot különítünk el: enyhe (I), közepesen erős (II), potens (III) és szuperpotens (IV) szereket. Akut fellángolás esetén potens szerek napi egyszeri alkalmazását ajánljuk 3–6 napig. Enyhe betegségaktivitás esetén elegendő a heti 2–3-szori alkalmazás megfelelő bázisterápiával. A lokális szteroid alkalmazásának mértékegysége az ujjhegy egység (fingertip unit). Egy egység az az 5 mm-es tubusnyíláson át kinyomható mennyiség, amely a mutatóujj tenyéri, disztális végpercének redőjétől az ujjbegyig ér. Egy egységnyi szteroiddal egy felnőtt a testének kb. 2%-át tudja bekenni. Nedvező, erodált tünetek esetén kezdetben hígított szteroidokkal átítatott nedves pakolást, kötést célszerű alkalmazni pár napig, legfeljebb 2 hétig. Régebben a gyulladás szanálódásával a lokális szteroid készítményt is leállították. Ma már a proaktív szemléletet fogadjuk el, vagyis a leggyakrabban érintett bőrrégiókban kis dózisú gyulladáscsökkentő kezelés alkalmazását javasoljuk hetenként kétszer.¹⁰

A lokális gyulladáscsökkentő szerek másik csoportja a kalcineurininhibitoroké. A tacrolimus és a pimecrolimus tartozik ide. Hosszú távon alkalmazva gyorsan csökkentik az akut tüneteket, csökkentik a fellángolások számát, hosszú időn keresztül tünetmentességet biztosíthatnak. A kalcineuringátlók használatakor nem alakulnak ki a kortikoszteroidokra jellemző mellékhatások, ezért ez a keze-

lés az olyan érzékeny bőrterületeken is alkalmazható, mint az arc, a genitáliák, a lágyékhajlat, a hónalj. A leggyakrabban jelentkező mellékhatás a csípő érzés, viszketés, kipirulás az alkalmazás helyén, de ezek pár napos használat után elmúlnak. Tacrolimus-kezelés során a *S. aureus* kolonizációjának csökkenését írták le. Használata mellett nem volt gyakoribb az eczema herpeticum kialakulása sem. Az FDA 2005-ben „fekete doboz” figyelmeztést adott ki a kalcineurininhibitorokra vonatkozóan, mivel szervátültetésen átesett betegek körében, szisztémás használat mellett megnövekedett számban észleltek limfoproliferatív betegségeket. Nagy betegszámú, hosszú távú vizsgálatok azonban ezt nem támasztották alá, lokálisan alkalmazva hosszabb távon is alig mérhető volt a szérum szintjük¹¹ (2. táblázat).

SZISZTÉMÁS KEZELÉS

Súlyos, kiterjedt, lokális kezelésre nem reagáló betegségben szisztémás kezelést is be kell állítani. A szisztémás szteroid haté-

konyan és gyorsan tudja csökkenteni a tüneteket, azonban csak rövid ideig, megfelelő dózisban alkalmazható. A ciklosporin hosszú távú szisztémás kezelés beállításakor választandó szer, melyet viszonylag kisebb dózisban (2,5–3 mg/ttkg, max. 5 mg/ttkg) alkalmazunk. Fontos a betegek vesefunkciójának gyakori ellenőrzése, valamint a rendszeres vérnyomás-ellenőrzés a gyógyszer szedése alatt. A methotrexat szintén hosszú távon alkalmazható immun-suppresszív szer, szintén kis dózisban (10–20 mg/hét) adható, megfelelő folsavpótlással. Szedése alatt fontos a vérkép, a májenzimek rendszeres ellenőrzése. Amennyiben hatástalanok azathioprin vagy mycophenolat-mofetil adásával is próbálkozhatunk.

Habár kisszámú és változó eredményű kutatás áll rendelkezésre, az allergénspecifikus immunterápia, ha nem is első vonalbeli terápiaként, de megpróbálható. Szenzitizált AD-betegek bőrtünetei fellángolhatnak az adott allergénnel való találkozás után. Az allergénspecifikus im-

02. TÁBLÁZAT

A lokális kezelés alkalmazási javaslatát atópiás dermatitiszben fellángolás esetén és tünetmentes periódusban proaktív terápiaként

Lokális terápia atópiás dermatitiszben (AD)

			Adagolási javaslat
Tünetmentes bőr			
▶ Bázisterápia	Emolliensek		Naponta 2-szer, folyamatosan
▶ Gyulladáscsökkentők	Kortikoszteroidok	Gyenge–szuperpotens	Heti 2–3-szor
	Kalcineurininhibitorok	Tacrolimus, pimecrolimus	Hetenként 2–3-szor
Akut fellángolás			
▶ Bázisterápia	Emolliensek		Legalább naponta 2-szer, folyamatosan
▶ Gyulladáscsökkentők	Kortikoszteroidok	Potens–szuperpotens	Naponta 1-szer 3–6 napig
	Kalcineurininhibitorok	Tacrolimus, pimecrolimus	Naponta 2-szer

Kinyó Á, 2017¹⁰ nyomán

munterápia az adott allergénre kialakuló szenzitivitást szünteti meg. Azokban az esetekben, amikor egyidejűleg rinitisz vagy asztma is fennáll, a légúti tünetek is csökkenthetők.

AD esetében is várható a biológiai terápiák a jövőben középsúlyos, súlyos betegség fennállásakor. Remélhetőleg egyedi méltányossági kérelemmel hamarosan elérhető lesz majd az interleukin-4-receptor- α -gátló dupilumab. Az IL-31-gátló nemolizumab a viszketés csökkentésében lehet jó hatásfokú, egyelőre az 1. fázisú vizsgálatai fejeződtek be. Az anti-TSLP tezepelumabot szintén 1. klinikai fázisban vizsgálják. A biológiai terápiák megjelenésével súlyos AD-ben szenvedő betegek számára nyílnak hatékonyabb kezelési lehetőségek.^{1,12}

ÖSSZEGZÉS

Ma már egyre több információnk van az AD patomechanizmusával kapcsolatban, köszönhetően a világszerte ezzel foglalkozó számos kutatásnak. Ezek eredményeként jelentek meg a közelmúltban új kezelési

elvek, terápiák, és a jövőben is egyre betegség-specifikusabb, célzott terápiák válnak majd elérhetővé.

A munka elvégzéséhez az OTKA K108421, a GINOP-2.3.2-15-2016-00050 és az EFOP-3.6.1-16-2016-00022 projektek nyújtottak segítséget. Utóbbiak az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósultak meg.



Levelezési cím:

hajdu.krisztina@med.unideb.hu

A szerzők munkahelye:

Dr. Hajdu Krisztina,¹ Ványai Beatrix,² Katona Melinda,³ Dr. Szegedi Andrea⁴

¹Szakorvosjelölt, ²orvostanhallgató, ³PhD-hallgató, ⁴PhD, tanszékvezető egyetemi tanár, Debreceni Egyetem, Bőrgyógyászati Tanszék és Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék



Irodalom:

1. Hajdu K, Szegedi A. Az atópiás dermatitis patomechanizmusa. *Bőrgyógy Vener Szle* 2017;93:195–201

2. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:65–76

3. Nagy G. Az atópiás dermatitis klinikai jellemzői gyermekkorban. *Bőrgyógy Vener Szle* 2017;93:209–216

4. Pónyai Gy. A felnőttkori atópiás dermatitis: epidemiológia, provokáló faktorok és prognózis, klinikai tünetek és differenciáldiagnózis. *Bőrgyógy Vener Szle* 2017;93:218–224

5. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007;157:645–648

6. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92:44–47

7. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The UK workin party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383–396

8. Gáspár K, Szegedi A. Az atópiás dermatitis diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája. *Bőrgyógy Vener Szle* 2017;93:225–230

9. Barrett M, Luu M. Differential diagnosis of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017;37:11–34

10. Kinyó Á. Lokális terápia atópiás dermatitisben. *Bőrgyógy Vener Szle* 2017;93:231–233

11. Varga E, Kemény L. A kalcineurin gátlók alkalmazása atópiás dermatitisben. *Bőrgyógy Vener Szle* 2017;93:235–239

12. Bata-Csörgő Zs. Az atópiás dermatitis szisztémás kezelése. *Bőrgyógy Vener Szle* 2017;93:240–242

A MAGYAR KÓRHÁZSZÖVETSÉG XXX. KONGRESSZUSA EGER, 2018. ÁPRILIS 24–27.

Szakmai témák:

Betegközpontú ellátás. A kórházi szolgáltatási színvonal javítása – ötletek és tapasztalatok

Betegbiztonság, kórházhigiéna

A jövő kórháza – technológiai, informatikai és egyéb újdonságok

Emberi erőforrás: szakdolgozói életpálya, képzések. Orvosképzés, rezidensképzés, migráció, életpálya

Egészségügyi kommunikáció, egészségértés. Jó gyakorlatok konfliktus és betegpanaszok kezelésére

Kórházi gazdasági ügyek: kontrolling, közbeszerzés, ellenőrzések tapasztalatai, költségvetés tervezés, előirányzatok és kötelezettségvállalási rendszer működési tapasztalatai, kórházi mutatók

Kórházi finanszírozás: várólisták, bértámogatások, béremelések hatása az intézményekre

Magánellátás – állunk vagy haladunk?

MKSZ Kongresszus anno és most – jubileumi előadások

„Közös Európa – közös humánerőforrás gondok – egyedi megoldások” kerekasztal

EESZT szimpózium

Családbarát kórházi működés és ellátás – szimpózium

Klinikai gyógyszerészet

Vaklícit itthon és az Unióban

További információ: <http://www.mkszkongresszus.hu>