

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Hradec Králové 2007

Martina Kochová

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

PREDISPOZIČNÍ FAKTORY VZNIKU ALERGIÍ
PODSTATA ATOPICKÉHO EKZÉMU

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Hradec Králové 2007

Martina Kochová

Děkuji vedoucímu bakalářské práce PharmDr. Petru Jílkovi, CSc. za cenné rady a připomínky, které mi při plnění zadané práce poskytl.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením pana PharmDr. Petra Jílka, CSc. za použití literatury uvedené v závěru práce.

Obsah

1	Cíl práce.....	6
2	Souhrn.....	7
3	Summary.....	8
4	Seznam použitých zkratek.....	9
5	Atopický ekzém.....	10
5.1	Projev atopického ekzému.....	10
5.2	Historie.....	10
6	Definice.....	11
7	Názvosloví.....	11
8	Incidence.....	12
9	Dědičnost.....	12
10	Rozlišení atopického ekzému podle věku.....	13
10.1	Kojenecký ekzém (eczema atopicum alumni – infantile).....	13
10.2	Dětský atopický ekzém (eczema atopicum infantile).....	13
10.3	Ekzém dospívajících (eczema atopicum juvenile – adolescentium).....	14
10.4	Ekzém dospělých (eczema atopicum adultorum).....	15
11	Etiopatogeneze.....	15
11.1	Imunitní změny.....	16
11.2	Anomálie v buněčné imunitě.....	19
11.2.1	Funkce Langerhansových buněk.....	19
11.2.2	Eozinofilie.....	20
11.3	Patologické působení imunitních mechanismů.....	20
11.4	Neurovaskulární změny.....	22
11.4.1	Vliv vegetativního nervového systému.....	23
11.5	Virové infekce.....	24
12	Diagnostika atopického ekzému.....	24
13	Projevy a průběh onemocnění.....	25
14	Prevence.....	27
14.1	Strava.....	27
14.2	Prostředí.....	27
14.3	Hygiena.....	27
14.4	Ostatní.....	27
15	Terapie.....	28
15.1	Zevní léčba.....	28
15.2	Vnitřní léčba.....	28
15.3	Fyzikální léčba.....	29
15.4	Psychologický přístup.....	29
16	Komplikace spojené s atopickým ekzémem.....	30
17	Použitá literatura.....	32

1 Cíl práce

Cílem mé práce je soustředit z dostupné literatury a z poznatků získaných současným studiem pohled na téma z hlediska všeobecného, praktického, imunologického a patologického.

Atopický ekzém je silně svědivé, velmi dlouho trvající zánětlivé kožní onemocnění, které má dědičný charakter, je často spojený s rodinným výskytem astmatu a senné rýmy. Přesná a jednoznačná příčina atopického ekzému však dosud nebyla zjištěna. Vyskytuje se ve všech věkových kategoriích, ale nejčastěji v dětském věku. Klinický obraz pacienta se mění během roku několikrát, ale nikdy není záruka totálního vyléčení. Je třeba, aby pacient se naučil s ekzémem žít tak, aby mu co nejméně vadil v běžném životě.

Z tohoto pohledu byla tato práce zpracována za použití literatury uvedené v závěru.

2 Souhrn

Atopie je vrozený sklon ke vzniku reakce přecitlivělosti I. typu, která se projevuje chorobami jako je astma, senná rýma a ekzém.

Onemocnění atopickým ekzémem je chronické nebo chronicky recidivující infekční zánětlivé onemocnění kůže, silně svědící, dědičně podmíněné.

Atopie je druh alergické reakce zprostředkovaná IgE a vyplavením některých látek (např. histaminu) způsobujících zvýšenou propustnost cév, zúžení průdušek, tvorbu otoků aj. Látka způsobující alergii vstupuje do organismu přirozenou cestou (vdechnutím, požitím) a reakce se může projevovat na místech vzdálených od místa vstupu alergenu. Při tomto druhu alergie existují značné vrozené dispozice.

V naší populaci neustále přibývá lidí s atopickým ekzémem. Důvodem je nárůst alergenů, větší psychické vypětí, více znečištěné ovzduší, větší příměstské aglomerace s více obyvateli apod. Dědičná zátěž u dětí z rodičů s atopickou anamnézou je poměrně velká. I když atopický ekzém je nazýván ekzémem dětského věku, může člověka provázet celý život.

Dědičná dispozice k atopickému ekzému se projevuje odchýlnými imunitními reakcemi, neurovaskulárními změnami i reakcemi na virózy. Etiopatogeneze atopického ekzému není dosud vysvětlena. Jde o dědičné onemocnění, u kterého jsou známy jen některé odchylky, nikoliv podstata.

3 Summary

Atopy is an innate proneness to the emergence of reaction of type I squeamishness, which manifests by diseases as asthma, hay fever, and eczema.

Atopic eczema is hereditarily conditioned a chronic or chronically relapsing infectious inflammatory skin disease, strongly itching.

Atopy is a kind of allergic reaction mediated by IgE and certain substances in blood (e.g. histamine), causing higher vessel permeability, bronchial tubes contraction, swelling etc. Substance, which brings about the allergy, enters an organism by natural way (inspiration, consumption) and the reaction may manifest even far away from the place of the allergen entry. This kind of allergy has a considerable hereditary predisposition.

In our population, there is a constantly increasing number of people with atopic eczema. The reason for it is an accumulation of allergens, greater mental strain, more polluted atmosphere, more inhabitants in bigger suburban agglomerations etc. Hereditary disposition in children of parents with atopic anamnesis is substantially great. Even though atopic eczema is termed eczema of the children's age, it may accompany a whole human lifespan.

Hereditary disposition for atopic eczema manifests by different immune responses, neurovascular alterations, and different reactions to viral infections. Etiopathogenesis of atopic eczema has not been explained yet. To date, there is known only some anomalies, but not the nature of the disease.

4 Seznam použitých zkratek

Ig	imunoglobulin
PRIST	paper radio-immuno-sorbent test
RAST	radio-allergo-sorbent test
IL	interleukin
T _H	pomocný lymfocyt
Fc _ε R	receptor pro Fc fragment IgE
Ag	antigen
C	komplement
SRS-A	pomalou reagující substance A
BK-A	bazofilní kalikrein
PAF	faktor aktivující krevní destičky
ECF-A	faktor působící chemotakticky na eozinofily
NCF-A	faktor působící chemotakticky na polymorfonukleáry

5 Atopický ekzém

5.1 Projev atopického ekzému

Atopie je vrozený sklon ke vzniku reakce přecitlivělosti I. typu, která se projevuje chorobami jako je astma, senná rýma a ekzém.

Atopický ekzém se projevuje jako akutní zánětlivá dermatóza. Akutní ekzém má celou řadu příčin. Může to být následek kontaktní alergické reakce, reakce na léky, ale také může jít o atopický zánět, tj. dědičné onemocnění neznámé etiologie. Atopie je hypersenzitivita na alergeny zevního prostředí podmíněná genetickými změnami.

5.2 Historie

Rok 1910 – Kreibich vysvětloval vznik ekzému ve spojitosti s inervací kožních cév. Měl na mysli atopický ekzém, neboť ekzém charakterizoval jako vazomotorickou reflexní neurózu vyvolanou podněty, které zasahují zakončení senzitivních nervů v kůži.

Rok 1923 – Coca a Cooke zavedli pojem atopie.

Rok 1925 – Coca a Groove – charakterizovali reaginy u atopie.

Rok 1929 – Waizer – propagoval termín atopický ekzém

Rok 1923 – Sulzberger a spol. navrhli název atopická dermatitida, kterou upřesnili jako klinickou jednotku.

Rok 1948 – Morgan popsal infraorbitální zbytky u atopického ekzému.

Rok 1957 – Hill – vysvětloval atopickou erythrodermii jako kombinaci atopického ekzému a seboroické dermatitidy.

Rok 1963 – Coombs a Gell – stanovil reakční typ I u atopického ekzému.

Rok 1966 – Ishizaha a spol. – zjistili, že reaginy u atopického ekzému jsou totožné s imunoglobulinem E (IgE).

Rok 1968 – Szentivanyi – vypracoval teorii o bloádě beta-receptoru u atopického ekzému.

(Beneš J. a spol.; Špičák V., Panzner P.)

6 Definice

Onemocnění atopickým ekzémem je chronické nebo chronicky recidivující infekční zánětlivé onemocnění kůže, silně svědící, dědičně podmíněné. Představuje nejčastější dermatózu dětského věku.

Začíná obvykle v raném dětství (jen zřídka v pozdějším věku). S přibývajícím věkem projevů ubývá. U kojenců a malých dětí se nemoc projevuje ekzémem, u starších dětí a dospělých se projevuje převážně lichenifikací (*zhrubění kůže*) a ragádami (*trhlinkami*). Faktory, které vyprovokují onemocnění jsou zevní i vnitřní. Mohou se kombinovat a sčítat. Úplné vyhojení je těžko uskutečnitelné.

(Novotný F. a spol.)

7 Názvosloví

Názvosloví prodělalo bohatý vývoj. Nakonec se otázka zúžila, zda používat název atopický ekzém nebo atopická dermatitida. Pokud ekzémem bychom nazývali alergický proces a dermatitidou nealergický proces, je blíže pravdě název atopický ekzém.

Pojem atopie (z řeckého slova *atopos*) znamená něco neobvyklého, abnormálního, něco mimo běžnou lokalizaci. Atopie dnes se chápe jako vrozená alergie, na rozdíl od získané. Pojem alergie je stav přecitlivělosti organismu na určitou látku – alergen (pyl, prach, peří, srst, některé potraviny, léky aj.).

Atopie je druh alergické reakce zprostředkovaná imunoglobulinem E a vyplavením některých látek (např. histaminu) způsobujících zvýšenou propustnost cév, zúžení průdušek, tvorbu otoků aj. Látka způsobující alergii vstupuje do organismu přirozenou cestou (vdechnutím, požitím) a reakce se může projevovat na místech vzdálených od místa vstupu alergenu. Při tomto druhu alergie existují značné vrozené dispozice. Provokující látky se dříve nazývaly *atopeny*, nyní se běžně označují jako *alergeny*. Mezi atopické choroby, kromě atopického ekzému, se řadí alergické rýmy, senná horečka, alergické bronchiální astma a alergická konjunktivitida (*zánět spojivek*).

(Novotný F. a spol.)

8 Incidence

Je to počet onemocnění vztažený na určitý počet obyvatel. Atopická onemocnění se objevují v dětské populaci v 15 %, v celé lidské populaci kolem 2 %. Atopickým ekzémem jsou nejvíce postiženi kojenci 9 %, děti do dvou let 7 % a 4 % dětí do sedmi let. V dospělosti činí incidence 0,09 %. Výskyt atopického ekzému přepočtený na všechny věkové kategorie činí 0,7 % . V dětském věku je alergickým ekzémem více postiženo chlapců než dívek. Naproti tomu vcelku převládá mírně ženské pohlaví. Děti narozené na podzim trpí atopickým ekzémem častěji než děti narozené na jaře a začátkem léta. V naší populaci neustále přibývá lidí s atopickým ekzémem. Důvodem je nárůst alergenů, větší psychické vypětí, více znečištěné ovzduší, větší příměstské aglomerace s více obyvateli, a tedy s větší možností přenosu virových onemocnění dýchacích cest, které mají za následek provokaci atopického ekzému.

9 Dědičnost

Typ dědičnosti není u atopického ekzému přesně určen. Uvádí se autozomálně dominantní nebo recesivní. Autozomální dědičnost chorob znamená, že geny jsou umístěny na autozomech, jejichž dědičnost není ovlivněna pohlavím. Recesivní dědičnost chorob znamená, že účinek určitého genu se projeví jen tehdy, je-li v příslušném genovém páru stejná varianta tohoto genu - alela. Je-li gen uložen na autozómu, je k přenosu recesivně dědičné choroby nutný výskyt dané alely u obou rodičů.

Vedle genové účasti přistupují u atopického ekzému i externí provokační vlivy, které vyvolávají jak alergické, tak nealergické reakce. Výše hladiny IgE v krvi je více závislá na zevních než na vnitřních faktorech.

Charakteristický vývoj klinického obrazu od jeho vzniku v dětství až do dospělosti dává atopickému ekzému rysy systémového onemocnění. Obvykle bývá atopický ekzém provázen rodinným výskytem astmatu nebo senné rýmy. Sklon k těmto třem chorobám, pro které se používá jednotící název atopie, je dědičný. Předpokládá polygenní dědičnost (*způsob dědičnosti choroby, který není podmíněn jediným genem, nýbrž několika geny, z nichž každý má jen částečný účinek na vyjádření daného znaku*) s dominantní expresí nosného genu. Genetický podklad je neznámý.

Má-li jeden z rodičů atopickou anamnézu, je pravděpodobnost v postižení dětí

60 %. Při atopické zátěži obou rodičů se pravděpodobnost postižení dětí zvyšuje na 80 %. U neatopických rodičů je tato pravděpodobnost 19 %. Atopická anamnéza může některou generaci přeskočit.

(Novotný F. a spol., Čáp P., Průcha M.)

10 Rozlišení atopického ekzému podle věku

10.1 Kojenecký ekzém (eczema atopicum alumni – infantile)

Začíná zpravidla ve třetím měsíci života. Postižení mužského pohlaví mírně převyšuje. První projevy jsou na tvářích případně na čele. Eflorescence (*výkvětek*) je symetrická a může se rozšířit po celém obličejí a krku až na ušní boltce a do kštic. Postižení jiných míst těla je nepravidelné.

Na zarudlé kůži se tvoří drobné pupínky až vezikuly (*puchýřky*). Vezikuly mohou praskat, vznikají mokravé plochy bez přesného ohraničení. Po zaschnutí se tvoří krusty (*strupy*) žluté barvy. Proces silně svědí. Škrábáním se projev zhoršuje. Může dojít k druhotnému zhnisání. Po zklidnění akutní fáze se kůže stává suchou, deskvamuje (*odlupuje se*), může mít i trhlínky. Podle charakteru eflorescencí lze odlišit suchý a exsudativní typ. Suchý typ bývá u dětí hubených, exsudativní u dětí pastózních. Někdy dochází u dětí ke kombinaci více druhů ekzémů.

Kojenecký ekzém se vyvíjí na dispozičním základě. Rodinná anamnéza bývá pozitivní na výskyt atopických chorob. Tyto choroby jsou provokovány celou řadou vnějších a vnitřních faktorů. Z potravin na prvním místě je laktalbumin kravského mléka a vaječný bílek, pšeničná mouka, citrusové plody. Z vnějších faktorů jde o tření prádlem, vlněnými látkami i igelitem, zapaření a moč. Největší roli hraje škrábání, protože kůže silně svědí. Zhoršení se dostavuje po prodělání virového onemocnění. Dítě je plačtivé, nevrle, špatně spí. Bez příčiny se dostavuje recidiva. Do jednoho roku může dojít k úplnému zhojení, ale často se ekzém opakuje do dvou let i někdy déle.

10.2 Dětský atopický ekzém (eczema atopicum infantile)

Do této skupiny řadíme děti od batolete do čtrnácti let. S přibývajícím věkem postupně ubývá exsudativní charakter ekzému. Proces se stává chronickým. Postižená místa zůstávají hrubá. Kůže nemocných dětí je suchá, vlasy jemné.

Místa nejčastěji napadána tímto chorobným procesem už nejsou tváře, ale krční oblast, hřbety rukou, nártý, flexorové partie končetin, někdy i hýždě a zadní krajina stehen. V tomto věku u dětí s atopickým ekzémem není vzácností zánět nehtového lůžka, nealergická dermatóza projevující se malými bílými skvrnami, které se špatně pigmentují (pitiriasis simplex alba) nebo jsou zvýrazněny rýhy kolem úst, očních víček, na dlaních a chodidlech. Při respiračních a gastrointestinálních onemocněních může dojít u atopiků ke zlepšení ekzémů, ale po odeznění opět dojde k recidivě. U atopických dětí se často zjistí střevní paraziti, zejména při zvýšení eozinofilii. Eozinofilie je zvýšení počtu eozinofilních granulocytů, které mají význam v obraně proti parazitům a při alergii.

Zhoršení atopického ekzému se dostavuje obvykle na jaře a na podzim. V létě se stav zlepšuje. Chlad vadí, pobyt na slunci prospívá. K provokačním činitelům patří alergenů (pyl, prach, peří, roztoči aj.). Pobyt ve vlhkém prostředí, styk s hrubými předměty (písek), časté mytí (mýdla), propocení. U školních dětí nastává zhoršení ekzémů v období zkoušek.

10.3 Ekzém dospívajících (eczema atopicum juvenile – adolescentium)

Jen málo případů atopického ekzémů přetrvává z dětského věku do puberty. Avšak u těch nemocných, u kterých přetrval do pubertálního věku, dochází k novým projevům zásluhou hormonálních vlivů. Zhoršení se dostavuje u dívek v době menstruace. Na loktech a kolenou se tvoří nesvědící, papulozní, světle červené eflorescence, jejichž seskupení nemá přesné ohraničení. U dospívajících převládá symetrická, flexurální lokalizace v loketním ohbí, zákolení, zápěstí, krčních záhybech, na šiji, ale také bývají postiženy horní části hrudníku, ramena a hřbety rukou. Solárně provokovaný atopický ekzém postihuje z větší části dívky.

Barva atopické kůže se mění do hnědošeda. Tento barevný tón je výrazný a typický v okolí očí (halonované oči). Nehty se lesknou, vlasy jsou suché bez lesku, u žen se objevuje temporální alopecie (*spánková plešatost*), naopak u mužů vrůstají vlasy více do čela.

V adolescentním věku jsou intenzivnější astmatické záchvaty a jarní senná rýma. Při zhoršení astmatu kožní projevy ustupují a naopak při zhoršení ekzému se zlep-

šují respirační potíže.

Při volbě povolání musí atopik zvážit psychickou náročnost, prašnost, vlhkost a teplotu pracovního prostředí, mechanické a chemické dráždění kůže, snášenlivost slunečního záření.

10.4 Ekzém dospělých (eczema atopicum adultorum)

Atopický ekzém provází jen malou část populace vyššího věku. Klinický obraz se buď ztotožňuje s obrazem u dospívajících nemocných nebo je omezen na solitární (*osamocený*), jako ekzém rukou, prsních bradavek, očních víček, šíje apod.

Ložiska atopického ekzému u dospělých jsou více ohraničená, převládá lichenifikace, kůže je vrásčitá, stařecká, pigmentovaná. Projevy v obličeji zpravidla nelichenifikují.

Atopický ekzém dospělých nemusí mít vždy v anamnéze ekzém kojenecký nebo dětský. Může se poprvé objevit až v dospělosti.

Jako příčiny atopického ekzému dospělých ustupují do pozadí potraviny. Jen ojediněle se prokáže provokace po skořici, hořčici, mořských rybách, čokoládě, ořechách, sojových produktech, ale zdaleka se již nejedná o bílkoviny. Ani inhalační alergeny nejsou již provokujícími faktory. Spíše přicházejí v úvahu změny klimatu s výkyvy teploty ovzduší, prochlazení, zapocení, respirační virózy a hlavně nervové vypětí. U žen dochází často ke zhoršení před menstruací. V graviditě mnohdy ekzém mizí. Atopický ekzém rukou u dospělých může být komplikován kontaktním alergickým ekzémem.

Vztahy atopického ekzému k interním chorobám jsou individuální a vzácné. Souvislost se uvádí s vředovou nemocí žaludku a dvanáctníku, která souvisí s psychikou, dále zácpa, nefritida, hepatitida a oční změny. Při AIDS se atopický ekzém podstatně zhoršuje. Zvýšená incidence maligních kožních ani interních nádorů nebyla u nemocných atopickým ekzémem pozorována.

(Beneš J. a spol.; Novotný F. a spol.; Šťáva Z., Jirásek L., Schwank R., Trapl J.)

11 Etiopatogeneze

Etiopatogeneze je příčina a souhrn procesů, které jsou odpovědí organismu na

poškození, a které vedou ke vzniku nemocí a jejich projevů.

V etiopatogenezi atopického ekzému se uplatňuje několik faktorů:

- přecitlivělá a přesušená pokožka – transepidermální ztráty tekutin jsou zvýšené, souvisí se změněným metabolismem nenasycených mastných kyselin
- imunopatologie – nadprodukce IgE, zvýšená produkce specifického IgE proti četným alergenům, zvýšená produkce IL – 4 a IL – 5 lymfocyty Th 2, labilita bazofilů k degranulaci, predispozice pokožky k infekci zlatým stafylokokem.
- Autonomní nervová dysbalance – odchylky v reaktivitě autonomního nervového systému (bílý dermografismus, blednutí končetin, pomalé zahřívání pokožky, zvýšená piloerекce = napřímení vlasu)
- Poruchy metabolismu nenasycených mastných kyselin – atopičtí pacienti mají snížený metabolismus kyseliny linolenové, odlišný obsah lipidů v kůži pacientů
- Psychosomatické faktory – vliv psychiky na stav pacientů s atopickým ekzémem – stresem vyprovokovaný atopický ekzém souvisí s neuroproteiny

Dědičná dispozice k atopickému ekzému se projevuje změnami imunitních reakcí, suchostí kůže a zvýšenou reaktivitou na podněty zevního a vnitřního prostředí. Problematiku lze soustředit do několika okruhů, které se mohou prolínat:

- odchýlné imunitní reakce
- anomálie v buněčné imunitě
- neurovaskulární změny
- patologické působení imunitních mechanismů
- virové reakce

11.1 Imunitní změny

Imunitní změny se promítají jak do humorálních, tak do buněčně zprostředkovaných procesů.

U atopického ekzému je vysoká hladina IgE v krvi. Zvýšená hladina je u těch pacientů, kteří vedle atopického ekzému trpí zároveň sennou rýmou nebo bronchiálním astmatem. U kojenečích dětí s atopickým ekzémem se výrazně neprojevuje zvýšená

hladina IgE, u živených uměle se tato tendence projevuje. Protilátky IgE lze prokázat testem RAST, který určuje specifické protilátky IgE proti určitým alergenům a testem PRIST, který stanoví celkové množství IgE v krevním séru. Nezvýšená hladina IgE neznamena ještě, že nejde o atopický ekzém.

Intradermální testy s respiračními a nutritivními alergeny jsou u atopického ekzému často pozitivní. Jako alergeny přicházejí v úvahu proteiny nebo glykoproteiny vdechované (domácí prach, chlupy, šupiny, spory hub, roztoči, pyl a další). Potravinové alergeny jsou na druhém místě (kravské mléko, vaječný bílek, pšeničná mouka, maso, citrusové plody, čokoláda aj.).

Příčinou atopie nejsou primárně alergeny, ale odlišná reaktivita atopiků. U většiny atopiků je relativně vysoká koncentrace IgE v séru. Významnou roli hrají vrozené dispozice.

Vyšší tvorbu IgE u atopiků lze vysvětlit tak, že lymfocyty T mají dvě řady T_{H1} a T_{H2} . Tyto buňky produkují odlišné cytokiny, které mají odlišné biologické důsledky působení. T_{H1} lymfocyty podporují činnost monocytů, makrofágů i cytotoxických lymfocytů, a tím zesilují odpověď vůči nitrobuněčným parazitům (viry, mykobakteria). Naopak cytokiny buněk T_{H2} napomáhají především protilátkové odpovědi, a tím podporují imunitu proti extracelulárním parazitům (bakterie, prvoci, červi). Mezi T_{H1} a T_{H2} buňkami existuje antagonismus: cytokiny T_{H1} buněk tlumí buňky T_{H2} a naopak. Za fyziologických podmínek jsou děje řízené T_{H1} a T_{H2} buňkami v dynamické rovnováze. Vychýlení této rovnováhy může být příčinou některých chorob. U atopického ekzému je na alergeny přehnaná reakce T_{H2} typu s nadprodukcí IgE. U atopiků existuje tedy převaha buněk T_{H2} nad T_{H1} buňkami. V okamžiku protilátkové odpovědi vůči danému antigenu se tvoří více IgE a vytváří se dispozice k atopické reakci.

Antigen (alergen) je rozeznán receptorem příslušného lymfocytu B, který po potvrzení druhým signálem tvoří specifické protilátky, nejprve ve třídě IgM. Následuje změna genu pro těžké řetězce imunoglobulinu tzv. izotypový přesmyk. Po izotypovém přesmyku začíná tvořit lymfocyt B protilátky jiné třídy, které ovšem reagují se stále stejným antigenem. Díky izotypovým přesmykům se tedy syntetizují protilátky všech tříd, nejvíce ovšem IgG a IgA. Přesmyk ve prospěch IgE nastává u neatopiků jen zříd-

ka, proto koncentrace IgE v séru jsou nepatrné. U atopiků je izotypový přesmyk ve prospěch IgE častější. Koncentrace protilátek IgE je 10 až 100 krát vyšší.

Ústředními efektorovými buňkami atopických reakcí jsou žírné buňky (mastocyty). Žírné buňky jsou rozptýleny zejména ve sliznicích, podslizničním pojivu, v kůži a podkoží. Na povrchu žírných buněk je celá řada receptorů např. receptor pro F_c fragment IgE ($F_{ce}R$) a receptor pro fragmenty komplementů C3a a C5a (anafylatoxiny). Receptory zprostředkují aktivaci mastocytu (žírné buňky). Anafylatoxiny působí přímo, $F_{ce}R$ vyvolávají aktivaci tehdy, pokud je na nich vázán IgE a pokud alespoň dvě molekuly takto vázaného IgE jsou přemostěny alergenem. IgE vázaný na povrch žírné buňky slouží jako specifický receptor pro antigen (reaguje pouze s tím antigenem, který vyvolal jeho tvorbu). Pro žírné buňky je typický vysoký obsah granul a schopnost tato granula rychle uvolňovat. Granula žírných buněk obsahují biologicky účinné látky, nejdůležitější je histamin. Po přemostění IgE následuje rychle degranulace žírné buňky a vylití obsahu granulu do okolí, kde se uplatní účinky histaminu. Histamin uvolněný ze žírných buněk působí především na hladkou svalovinu cév. Cévy dilatují (*rozšíření*), zvyšují svoji permeabilitu (*propustnost*), což se projevuje erytémem (*zčervenáním*), edémem (*otok*) a poklesem krevního tlaku. V bronších dochází ke konstrikcí (*zúžení*), edému epitelu a zvýšené tvorbě hlenu. Vše dohromady zmenšuje průsvit bronchů a zhoršuje dýchání. Histamin uvolněný do kůže vyvolává kopřivku a svědění, žlázy v nose a spojivky tvoří velké množství tekutiny, což se projeví jako alergická rýma. Mobilita střev se působením histaminu zvyšuje.

Degranulace žírné buňky nastává několik sekund po kontaktu s alergenem. Po degranulaci začíná ještě syntéza prostaglandinů (*látky, podobné hormonům, vznikají ve všech orgánech těla, na rozdíl od hormonů je netvoří specializované buňky, nepřenášejí se krví, účinkují místně a různí se podle typu orgánu, v němž se tvoří*) a leukotrienů (*látky vznikající z arachidonové kyseliny činností enzymů lipooxygenázy. Jsou uvolňovány bílými krvinkami jako účinné mediátory při alergických reakcích*), které vznikají chemickou přeměnou kyseliny arachidonové.

Uvedené látky jsou biologicky velmi účinné. Působí asi pět hodin po podráždění a průběh reakce se zpravidla zhoršuje.

Efektorové buňky a mediátory u atopických reakcí

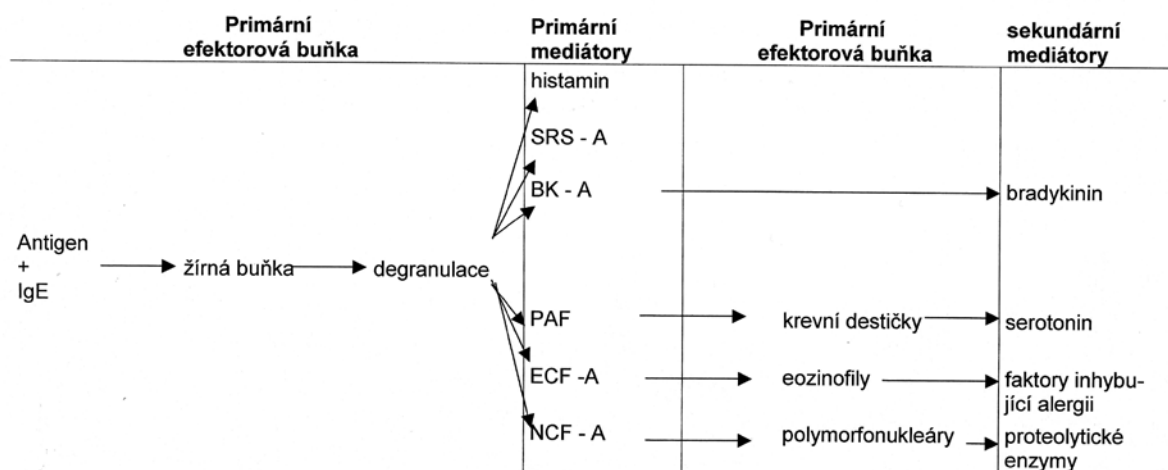


Schéma je z použité literatury Novotný F. a spol. Ekzémová onemocnění v praxi. Praha: Grada Avicium, 1993. s. 134

11.2 Anomálie v buněčné imunitě

Buňkami zprostředkované imunitní reakce jsou zeslabené. Počet T lymfocytů v periferní krvi bývá u atopického ekzému snížen a počet nulových buněk zvýšen. Porucha T lymfocytů způsobuje virózy (herpes simplex, varicella - neštovice), superinfekci stafylokoky a streptokoky, tinea (*plísňové onemocnění kůže*). Ke zvýšené incidenci kožních infekcí u atopického ekzému přispívá snížená sekrece potu a mazu a vyšší pH kožního povrchu.

11.2.1 Funkce Langerhansových buněk

U atopického ekzému není jednoznačně prokázána. Jejich úloha se uplatňuje tam, kde jsou pozitivní epikutánní (*na povrchu kůže*) testy (na kovy, na inhalační alergeny). V takovém případě Langerhansovy buňky vážou na svém povrchu molekuly

IgE.

U atopického ekzému se zjišťuje snížení chemotaxe neutrofilních leukocytů v případech, kde probíhala infekční choroba. Tam také byla zjištěna vysoká hladina IgE.

11.2.2 Eozinofilie

Zvýšení počtu eozinofilů nemá souvislost s rozsahem atopického ekzému a hladinou IgE v krvi. U atopiků je větší eozinofilní reakce na stres. Eozinofilie může souviset s defektní funkcí T lymfocytů. U dětí s atopickým ekzémem se nacházejí často střevní paraziti, proto může být u atopiků zvýšená hladina eozinofilních granulocytů. Léčba anthelmintiky (*léky na choroby způsobené parazitujícími červy - roupy, tasemnicemi, škrkavkami*) má zlepšující vliv na průběh atopického ekzému.

11.3 Patologické působení imunitních mechanismů

Přecitlivělost I. typu je přecitlivělost časného typu, kde atopii způsobuje překotná degranulace žírných buněk a bazofilů.

Působení mediátorů uvolněných při degranulaci mastocytů a bazofilů působí řadu alergických onemocnění. Celý děj lze rozdělit do šesti po sobě následujících fází:

- inadekvátní produkce protilátek IgE
- jejich navázání na žírné buňky a bazofily
- přemostění navázaných protilátek antigenem
- degranulace žírných buněk nebo bazofilů
- působení uvolněných mediátorů na hladké svaly, endotelie, žlázy
- vznik příznaků v postiženém orgánu

Na následujícím schématu je znázorněn původ senzibilizovaného slizničního mastocyty.

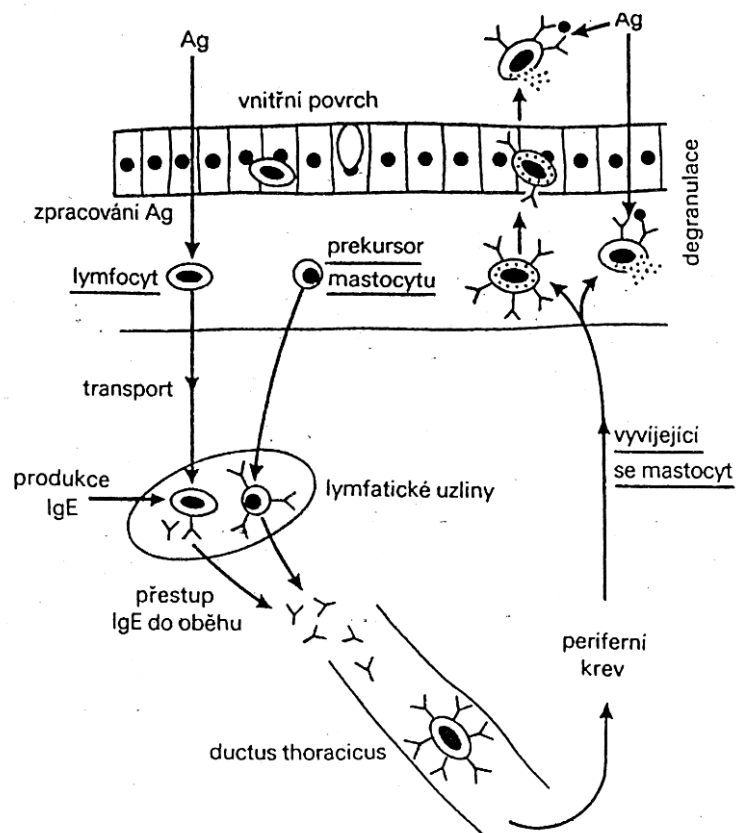


Schéma je z použité literatury Beneš J. a spol. Alergologie. Praha: Avicem zdravotnické nakladatelství, 1986. s. 100.

Antigen, který prostoupil epitelem, spustí aktivaci lymfocytu B. Ten dosáhne lymfatické uzliny, kde se produkuje IgE. Mastocyt, jehož prekursor (*předchůdce*) přichází stejnou cestou, se při průchodu spádovou uzlinou obalí vyprodukovanou protilátkou. Volná protilátka i senzibilizované mastocyty vstoupí do oběhu hrudním mízovodem, který ústí do žilního systému, je dopravena periferní krví do cílové sliznice. Imunoglobulin E, který má o jednu doménu delší těžké řetězce než ostatní imunoglobuliny, se touto doménou váže na specifický receptor buněčné membrány bazofilů a žírných buněk. Žírné buňky s navázanou protilátkou IgE putují na místo, z něhož pocházejí, a nakonec vystupují v cílové tkáni.

Alergen, kterému se podaří přemostit dvě molekuly IgE zakotvené vedle sebe

v membráně žírné buňky spustí degranulaci. Aktivita žírné buňky je ovládána souhrou intracelulárních iontů Ca^{2+} . Efekt uvolněných mediátorů je závislý na jejich lokální koncentraci. Tyto uvolněné mediátory z různých buněk způsobují spasmus hladkých svalů, otok z vazodilatace nebo zvýšenou sekreci hlenu.

Sérová koncentrace imunoglobulinu

Normální hodnoty sérové koncentrace IgE

Koncentraci IgE se udává v $\mu\text{g/l}$. Jedinci různých populací mají různé střední hodnoty sérové koncentrace IgE. Koncentrace je vyšší zvláště tam, kde je vyšší výskyt některých parazitárních onemocnění – jako výraz hereditárně (*dědičně*) zvýšené odolnosti. Kromě toho je sérová koncentrace IgE silně závislá na věku a pohlaví. Od téměř nulových hodnot u novorozenců dosahuje maxima mezi 10 – 15 lety a to 70 – 200 $\mu\text{g/l}$, mezi 20 – 30 lety klesne na 30 $\mu\text{g/l}$ a dále se nemění. U mužů je koncentrace IgE v séru průměrně dvakrát vyšší než u žen.

Význam stanovení sérové koncentrace IgE

Nejvýznamnější využití se rýsuje v profylaxi alergií. Podle koncentrace IgE v pupečnickové krvi lze ihned po porodu vytipovat děti náchylné k vývoji atopické alergie. Novorozenci, jejichž koncentrace IgE v pupečnicku je vyšší než 1 $\mu\text{g/l}$, by měli být krmeni výhradně mateřským mlékem. Stanovení sérového IgE se nejčastěji využívá při rozhodování o atopickém původu rýmy, astmatu, dermatitidy, nesnášenlivosti některých potravin apod.

Každá atopie nemusí mít zvýšenou koncentraci celkového IgE v séru. O vyjádření atopie rozhoduje počet a distribuce žírných buněk a bazofilů, hustota jejich receptorů pro IgE, množství histaminu uvolnitelného podnětem, jeho degradace eozinofily, způsob, jak je alergen resorbován sliznicí, či kůží apod. Není tedy přímá shoda mezi koncentrací IgE a přítomností atopie.

11.4 Neurovaskulární změny

Blokáda beta-adrenergických receptorů způsobuje excetabilitu (*podráždění*) kůže. Škrábání nebo tření kůže jako reakce na svědění má u atopického ekzému snížený práh. Je diskutováno, co je primární. Vyrážka, která svědí, nebo svědění, po kterém se objeví vyrážka?

Jsou-li blokovány beta-receptory, vystupuje na druhé straně abnormální citlivost alfa-adrenergických receptorů, což vede k vazokonstrikci malých cév v kůži. Při tom se projeví snížení c AMP v buňkách a hladina c AMP v krevním séru je vyšší. To má za následek zvýšenou produkci mediátorů zánětů a některých prostaglandinů.

11.4.1 Vliv vegetativního nervového systému

Na atopický ekzém má vliv i psychika - neurodermitis. Neurovegetativní nevyrovnanost vede k vazokonstrikci periferních cév. Tato cévní reakce se projeví nejvíce ve floridním (*aktivním*) stadiu, u neléčených nemocných a při kombinaci s jinými atopickými chorobami.

Bílý dermografismus

je výraznější na kůži postižené než na kůži klinicky zdravé. U atopiků převládá před běžným červeným dermografismem.

Porucha termoregulace

Chladový erytém (*červené zbarvení kůže způsobené rozšířením krevních cév a zvýšeným prokrvením*) má prodloužený čas. Teplota kůže prstů je snižena. V chladu se stávají prsty dříve fialovými. Kůže rychle vybledne, ale barva kůže se po ohřátí normalizuje pomalu. Z toho vyplývá, že se atopický ekzém zhoršuje v chladu, exacerbuje (*nové vzplanutí chronické choroby*) na jaře a na podzim a naopak teplé ovzduší vede ke zlepšení.

Porucha termoregulace je centrální, lokalizovaná v hypothalamu. Abnormálně reaguje centrálně zapojený neurovegetativní reflexní oblouk.

Prodloužení nočního kortizolového minima

Kortizol je steroidní hormon kůry nadledvin. Jeho hladina v krvi se mění v průběhu dne. Nejvyšší je dopoledne, nejnižší v noci. Vyplavuje se při stresu. Atopici vykazují prodloužení nočního kortizolového minima, a o to je strmější vzestup na ranní kortizolové maximum.

Dráždivost na fyzikální a chemické impulsy

Kůže atopika vykazuje zvýšenou dráždivost. Při mechanickém dráždění se dostaví pilomotorická reakce. Tření, zřejmě z podráždění žírných buněk provokuje svědění a škrábání vyvolá projev ekzému. Kůže atopika je hrubší.

Alkalirezistence a neutralizační schopnost

je u atopika snižena. Atopik špatně snáší tuková rozpouštědla, saponáty a mýdla.

11.5 Virové infekce

Virózy provokují atopický ekzém, snižují funkci T lymfocytů a ovlivňují vzestup hladiny IgE. Poškození T lymfocytů vede k vzestupu hladiny IgE a naopak dodáním nepoškozených lymfocytů nastane pokles hladiny IgE.

Virózy, především virózy horních cest dýchacích, představují sekundární provokující faktor. Vzniká porucha T lymfocytů a tím se snižuje rezistence k dalším virózám. Průběh viróz bývá ovlivněn také psychickým stavem.

U atopiků se vyskytuje oploštělá glykemická křivka, anémie, kolísavý krevní tlak a snížená hladina zinku v krevním séru.

(Beneš J. a spol.; Novotný F. a spol.; Vokurka M.; Mačák J., Mačáková J.; Silbernagl S., Lang F.)

12 Diagnostika atopického ekzému

Diagnóza atopického ekzému se opírá především o klinický obraz, rodinnou a osobní anamnézu. Stanovení diagnózy často vyžaduje delší pozorování. Pro atopický ekzém není žádné laboratorní a funkční vyšetření specifické.

Základní vyšetření jsou:

- stanovení hladiny IgE v krvi – u atopiků zvýšení
- eozinofilie – u atopiků zvýšení
- bílý dermatografismus – u atopiků po působení tupým předmětem na kůži se objeví bílá čára
- výbledový test s acetylcholinem a s estery kyseliny nikotinové

- histaminový test – nadměrné uvolňování histaminu při alergických reakcích způsobuje zúžení průdušek při astmatu
- intradermální testy s inhalačními a potravinovými alergeny – vpichy do kůže při zjišťování alergií

U těžkých případů, které vyžadují hospitalizaci, se provádí některá klinická a laboratorní vyšetření, která mohou odhalit další patologické souvislosti:

- interní vyšetření (bronchiální astma, gastroenteritida)
- oční vyšetření (katarakta) otorinolaringologické vyšetření (fokální ložiska)
- bakteriologické vyšetření z krku, nosu, stolice
- parazitologické vyšetření
- stolice
- glykémie, jaterní testy, krevní tlak, vyšetření hladiny zinku v krvi, potní zkouška
- imunologické testy
- PRIST (paper radio – immuno – sorbent test), RAST (radio – allergeo – sorbent test)

(Špičák V., Panzner P.)

13 Projevy a průběh onemocnění

Popsaný obraz není vždy pravidlem. Všechny projevy silně svědčí. Vedle ekzematózních a prurigózních změn jeví nemocní s atopickým ekzémem řadu fakultativních znaků: popelavá bledost obličeje, postranní prořidnutí obočí, zvýraznění infraorbitální (*podočnicové*) rýhy, cheilitida (*zánět rtů*), rozrýhování kolem rtů, rýhy na dlaních a ploskách, mamární ekzém, kožní infekce, intolerance potravin, léků, vlny, organických rozpouštědel, reakce na léčivá séra, včelí a vosí štípnutí, na inhalační, prachové, pylové a mikrobiální alergeny.

Pruritus je charakteristický příznak. Má tak nízký práh, jako žádná jiná svědivá dermatóza. Bývá záchvatovitý, krutý, vyvolává kritické psychické stavy s rozškrábáním do krve. Porušuje vnímání emocí, chladu a tepla.

Onemocnění nemá pravidelný průběh, některá fáze se může přeskočit, s přibývajícím věkem ubývá exudativních změn a nastupuje lichenifikace. Ve všech obdobích se střídají remise (*vymizení příznaků a projevů onemocnění, nikoliv nemoci samotné*) exacerbace (*nové vzplanutí nemoci*), šíření závislosti na nejrůznějších endogenních (vč. psychických) a exogenních vlivech v důsledku sníženého prahu vůči nim a zvýšené pohotovosti uvolňovat mediátory (látky účastníci se alergické reakce - histamin, serotonin, leukotrieny).

Atopická dermatitida bývá provázena úchylkami v imunitě buněčné a humorální a paradoxními fyziologickými reakcemi.

Pro nemocné atopickým ekzémem je typická hluboká nedostatečnost funkce tlumivých lymfocytů T 8, jejímž důsledkem je mimo jiné hyperimmunoglobulinemie E. Imunoglobuliny E jsou namířeny proti bakteriálním, plísňovým, pylovým, prachovým alergenům. Je nepravděpodobné, že by se IgE významně podílely na kožních změnách u atopického ekzému, neboť ten je onemocněním ekzematózním a nikoliv urtikariální reakcí (*kopřivka*), typickou pro imunitní odpověď zprostředkovanou IgE. Proto zvýšená sekrece IgE je sekundárním následkem poruchy regulační funkce tlumivých lymfocytů T 8.

Porucha buněčné imunity, kromě poruchy tlumivých lymfocytů T 8 se dále projevuje poruchou fagocytózy neutrofilů, makrofágů a poruchou chemotaxe neutrofilů. Tím lze vysvětlit příčinu snížené odolnosti kůže vůči bakteriálním, mykotickým a virovým infekcím.

K poruchám kožní fyziologie patří snížená aktivita mazových žláz a odlišné cévní reakce. Pocit sníženého pocení nezpůsobuje snížená aktivita potních žláz, ale zvýšené vstřebávání potu rohovou vrstvou kůže, která je funkčně méněcenná.

Etiopatogeneze atopického ekzému není vysvětlená. Jde o dědičné onemocnění, u kterého jsou známy jen některé odchylky, nikoliv podstata.

Citace: „Atopická dermatitida je projevem určité abnormality terčového orgánu (kůže) jako důsledek jejího metabolického nebo biochemického defektu determinovaného geneticky.“ (Beneš J. a spol. Alergologie. Praha: Avicem zdravotnické nakladatelství, 1986. s. 307).

14 Prevence

14.1 Strava

Je třeba, co nejdéle kojit. Je-li dítě na umělé výživě, zkoušet pozvolna mléčné produkty, nebo používat takové produkty, ze kterých byly alergogenní bílkoviny odstraněny. Kravské mléko je nevhodné.

Zelenina je třeba malým dětem podávat postupně (mrkev, zralá jablka, banány). Postupně je nutno zařazovat rýži, brambory a vařené nebo dušené hovězí maso. Pekařské produkty mají být celozrnné - jde o dostatek vláknin pro peristaltiku střev. Pozornost se musí věnovat obilným bílkovinám. Pak je vhodné zařadit i bezlepkovou dietu. Strava atopika má obsahovat dostatek minerálií (vápníku, hořčíku, zinku) a vitamínů. Doporučují se i houby.

Nevhodná je čistě vegetariánská nebo makrobiotická dieta (na rostlinné bílkoviny bývá častá alergie). U žen s dědičným atopickým ekzémem se zahajuje potravinová prevence v těhotenství.

14.2 Prostředí

Vyloučit prašné prostředí, styk s vlnou, hedvábím, silonem, peřím, srstí zvířat, pilinami, prachem z obilí, skelnou vatou, syrovým masem, pylem rostlin. Nechovat domácí zvířata a ptáky. Pokoj nemá mít čalouněný nábytek, koberce, záclony, závěsy, dečky apod. Používat se mají molitanové matrace. Hračky nemají být látkové. Má být zachováno nekuřácké prostředí. Vadí příliš horké prostředí, vlhký a plesnivý byt.

14.3 Hygiena

Při koupeli používat mýdlo omezeně, nekoupat se často, před koupelí promazat kůži olejem nebo bahnem z Mrtvého moře. Po koupeli používat mastné krémy. Věnovat pozornost duševní hygieně - dostatek spánku, rekreace, pozvolné slunění.

14.4 Ostatní

Při záchvatu svědění odvrátit pozornost od škrábání hrou, prací, chladem a dotykem v místě svědění. Je dobré provádět dechová cvičení.

(Novotný F.; Čapková Š., Špičák V., Vosmík F.)

15 Terapie

Léčba atopického ekzému musí být kompletní. Zevní léčení se doplňuje vnitřním. Stejně důležité jsou fyzikální léčebné metody, dietní opatření a psychoterapie.

15.1 Zevní léčba

Řídí se podle stádia, formy, rozsahu a věku nemocného.

- Kortikosteroidní preparáty jsou vhodné k překonání kritických obtíží, krátkodobě aplikovat a na malé plochy
- Dehtové preparáty - hodí se na subakutní a chronické stavy - aplikace ve formě pasty nebo masti.
- Keratolytika - jako je kyselina salicylová a urea ve vazelině. Mohou se kombinovat s kortikosteroidy, dehty a antiseptiky.
- Antimikrobiální preparáty zahrnují účinné substance a barviva, brání pomnožení mikrobů.

Veškerá externa se aplikují jemně, vícekrát denně.

15.2 Vnitřní léčba

Je indikována na akutní nebo těžké případy.

- Antihistaminika - léky blokující účinek histaminu, mají sedativní a protisvědčivý efekt.
- Kalciové preparáty - hodí se pro akutní diseminované stavy (*roztroušené*)
- Sedativa, psychofarmaka, hypnotika – pro nemocné s potížemi nervovými a psychickými
- Antibiotika – při zvýšené teplotě
- Diuretika, vitamíny, homeopatické prostředky
- Byliny – využívají se k dlouhodobé podpurné léčbě většinou u chronických onemocnění. Při správné aplikaci jde o metodu velmi cennou, účinnou a příjemnou. Nežádoucí účinky jsou minimální. Problémem je získat ekologicky nezávadné byliny. K ošetření ekzému, protože mají protizánětlivé účinky, se

používá hojně měsíček lékařský, řepík lékařský a řebříček lékařský.

15.3 Fyzikální léčba

- Fototerapie – přírodní slunění, horské slunce (u dětí dávkovat opatrně)
- Buckyho paprsky – hraniční rentgenové paprsky (pro chronicky lichenifikované případy)
- Biolampa – polychromatický zdroj polarizovaného světla (na torpidní - přetrvávající beze změny, chronické stavy). Při použití biolampy dochází k tzv. biostimulačnímu efektu, tzn., že dochází na úrovni samotných buněk ve tkáni ke zpomalení chorobných a degenerativních procesů v buňkách při atopickém ekzému. Hodí se však jen k ozařování ložiskových forem ekzémů, protože dopadající světlo vytváří jen malou kruhovou stopu.
- Laser – je světlo, elektromagnetické vlnění. V kožním lékařství jsou nejlépe využitelné biostimulační lasery. Ozařování ložisek ekzému se osvědčují pouze u těch pacientů, kteří mají ohraničené formy onemocnění. Někdy se využívá i laserová akupunktura.
- Akupunktura a akupresura – u silně svědících případů
- Koupele a sprchy – potřít předem kůži mastným krémem, olejem, bahnem z Mrtvého moře
- Balneoterapie, klimatoterapie – pobyt v určitých lázních u jižního moře, vyšší zeměpisná poloha, změna prostředí

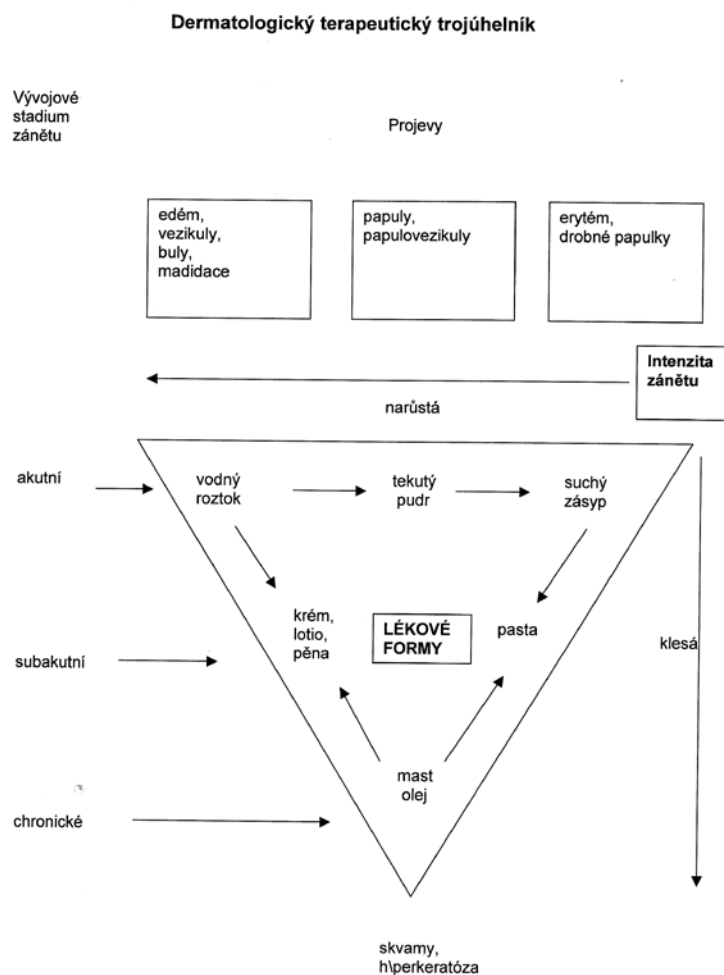
15.4 Psychologický přístup

rodičů i členů kolektivu je důležitý. Důležitý je výběr vhodného životního partnera a volba povolání. Nemocným atopickým ekzémem vyhovuje suché, bezprašné prostředí, nepřetápné, bez velkého duševního přetěžování.

Prognóza atopického ekzému je tím horší, čím později začne a je-li v kombinaci s respirační atopií. Na průběh onemocnění má vliv zdravé životní prostředí, duševní pohoda a vhodné pracovní zařazení.

(Novotný F. a spol.)

Schéma je z použité literatury Novotný F. a spol. Ekzémová onemocnění v praxi. Praha: Grada Avicem, 1993. s. 236



16 Komplikace spojené s atopickým ekzémem

- Bakteriální infekce
- Na pokožku pacientů s atopickým ekzémem působí zlatý stafylokok
- Virová infekce
- U pacientů s atopickým ekzémem je o něco zvýšená incidence kožní infekce viry herpes simplex
- Mykotická infekce

- Atopičtí pacienti mají mykotické projevy nejčastěji na dlaních, ploskách a nehtech (Čáp P., Průcha M.)

Použitá literatura

1. Beneš J. a spol.: Alergologie. Avicem zdravotnické nakladatelství, Praha 1986
2. Špičák V., Panzner P.: Alergologie. Galén, Praha 2001
3. Čáp P., Průcha M.: Alergologie v kostce. Triton, 2006
4. Štáva Z., Jirásek L., Schwank R., Trapl J.: Dermatovenerologie. Avicem zdravotnické nakladatelství, Praha 1977
5. Novotný F. a spol.: Ekzémová onemocnění v praxi. Grada Avicem, Praha 1993
6. Čapková Š., Špičák V., Vosmík F.: Atopický ekzém. Galén 3. vydání 2005
7. Vokurka M.: Praktický slovník medicíny. Maxdorf Praha 1995
8. Mačák J., Mačáková J.: Patologie. Grada Avicem Praha 2004
9. Silbernagl S., Lang F.: Atlas patofyziologie člověka. Grada Avicem, 2001
10. <http://www.ordinace.cz/clanek/atopicky-ekzem-atopicka-dermatitida/>
11. Australasian Journal of Dermatology (2002) 43, s. 247 - 254