



- } ZDRUŽENJE SLOVENSkih H
DERMATOVENEROLOGOV
- } ALERGOLOŠKA IN
IMUNOLOŠKA SEKCIJA SZD
- } UNIVERZITETNA KLINIKA ZA
PLJUČNE BOLEZNI IN
ALERGIJO GOLNIK
- } DERMATOVENEROLOŠKA
KLINIKA, UKC LJUBLJANA

Zbornik
sestanka:
Alergijske
bolezni
kože

Ptuj, Hotel Mitra
12-13. februar 2010

Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne
bolezni in alergijo Golnik

Uredniki zbornika

Tanja Planinšek Ručigaj, Tomaž
Lunder, Mitja Košnik

Recenzenta

Nada Kecejl Leskovec, Mitja Košnik

Tehnični urednik

Robert Marčun

Organizacija srečanja

Sandi Luft, Robert Marčun

Ptuj, Hotel Mitra

12-13. februar 2010

CIP - Kataložni zapis o
publikaciji
Narodna in univerzitetna
knjižnica, Ljubljana

616.5 (082)

ALERGIJSKE bolezni kože
: zbornik sestanka, Ptuj,
12.-13.
februar 2010 / [uredniki
zbornika Tanja Planinšek
Ručigaj, Tomaž
Lunder, Mitja Košnik]. -
Golnik : Bolnišnica,
Klinika za pljučne
bolezni in alergijo, 2010

ISBN 978-961-6633-27-7

1. Planinšek Ručigaj, Tanja

249783808

Strokovno srečanje Združenja
slovenskih dermatologov in
Alergološke in imunološke sekcije
z naslovom *Alergijske bolezni kože*
so omogočili:

Beiersdorf

Lex

Schering Plough

Astra Zeneca

Bayer

Dr.Gorkič

Glaxo SmithKline

Ewopharma

IRIS

Janssen-Cilag

Krka

LKB

L'OREAL Slovenija

MSD

Nycomed

Oktal Pharma

Pharmagan

PROVENS

Alergijske bolezni kože

Strokovni odbor:

predsednik: Tomaž Lunder, Mitja Košnik,

člani: Vlasta Dragoš, Helena Rupnik, Maja Kalač Pandurovič, Marko Vok, Maja Zierkelbach, Nada Kecelj Leskovec, Mihaela Zidarn

Organizacijski odbor:

predsednik: Sandi Luft in Robert Marčun;

člani: Tanja Kmecl, Aleksandra Dugonik, Tanja Planinšek Ručigaj, Peter Kopač



ZDRUŽENJE SLOVENSКИH
DERMATOVENEROLOGOV

Program

	Petek, 12. 2 2010	
14:00	Tanja Planinšek Ručigaj, Mitja Košnik	Pozdravni govori
	Delovno predsedstvo	Tanja Planinšek Ručigaj, Mihaela Zidarn
14:10	Tomaž Lunder	Epikutano testiranje
14:25	Mitja Košnik	Pasti testiranja takojšnje preobčutljivosti
14:40	Vlasta Dragoš	Atopijski dermatitis in diferencialna diagnoza
14:55	Marko Vok, Maja Kalač Pandurovič	Idne reakcije
15:10	Helena Rupnik	Klasifikacija in diagnostika urtikarije - predstavitev zadnjih evropskih smernic
15:25	Nada Kecelj Leskovec	Zdravljenje urtikarije Satelitski simpozij Schering Plough
15:40	Mihaela Zidarn	Prizadetost kože pri alergiji za hrano
15:55	Mihaela Tršinar	Magistralna receptura v lekarniški zbornici Satelitski simpozij LEX
16:10		ODMOR S KAVO
	Delovno predsedstvo	Mitja Košnik, Tomaž Lunder
16:30	Tanja Kmecl	Diferencialna diagnostika medikamentoznih eksantemov
16:45	Peter Kopač	Celični in-vitro testi pri preobčutljivosti za zdravila
17:00	Aleksandra Dugonik, Bogdan Dugonik, Maja Kalač Pandurovič, Tim Kovše, Marko Vok	Zbiranje in analiziranje rezultatov epikutanih testiranj s pomočjo digitalnih orodij
17:15	Tomaž Lunder	Kontaktni dermatitis zaradi rastlin
17:30		Razprava
	Sobota, 13. 2 2010	
10:00	Maja Gabrič Zirkelbach	Analiza etioloških dejavnikov na delovnem mestu za razvoj kontaktnega dermatitisa med medicinskimi sestrami in zdravstvenimi delavci v Splošni bolnišnici Novo mesto
10:20	Katarina Šmuc Berger	Atopijski dermatitis in pregradna funkcija kože - pomen primerne nege Satelitski simpozij Beiersdorf
10:40	Blanka Zagoričnik Opara	Preobčutljivostne reakcije na UV žarke
11:00	Barbara Bajc, Ana Benedičič	Wells sindrom pri starejši bolnici: predstavitev primera
11:20		Satelitski simpozij

EPIKUTANO TESTIRANJE

Tomaž Lunder

Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana

Uvod

Epikutano testiranje je diagnostični postopek, pri katerem z aplikacijo alergenskega pripravka na omejen predel kože sprožimo pri kontaktno alergijsko senzibilizirani osebi lokalno alergijsko reakcijo - miniaturni ekcem. Metoda je temelj diagnostike kontaktnega alergijskega dermatitisa (eczema vulgare) in prvi pogoj uspešnega zdravljenja tega obolenja. Postopek testiranja je na videz preprost, vendar zahteva precej izkušenj. Epikutano testiramo bolnike s klinično diagnozo kontaktnega alergijskega dermatitisa, zaradi verifikacije diagnoze in opredelitve vzročnih alergenov, kot tudi bolnike s sekundarno ekcematizacijo drugih dermatoz; včasih se odločamo za to preiskavo tudi pri etiološko nejasnih primerih drugih ekcematoidnih dermatoz (1), kot tudi pri sumu na kontaktni alergijski stomatitis.

Metodologija

Izvedba epikutanega testiranja

Opisanih je bilo več tisoč snovi, ki lahko povzročijo kontaktno alergijsko preobčutljivost kože, vendar pa pri delu v alergoloških laboratorijih stalno srečujemo kakih 30 snovi, ki so vzročni alergen v približno polovici primerov (2). Najpomembnejše vzročne alergene skušamo zato razvrstiti v t.i. standardno serijo alergenov, s katero potem testiramo vse bolnike, napotene na epikutano testiranje. V alergološkem laboratoriju na Dermatovenerološki kliniki uporabljamo standardno lestvico alergenov, ki obsega 28 alergenov.

Bolnike dodatno (ciljano) testiramo z alergeni iz njihovega domačega ali delovnega okolja, na katere nas navedejo anamnestični podatki. Testiranje z vzorci, ki jih prinesejo bolniki, lahko dopolnimo s skupinami gotovih pripravkov alergenov (npr. alergeni v zobozdravstvu, barvila ipd.), ki jih izdelujejo specializirana podjetja.

Epikutano ne testiramo bolnikov, pri katerih z zdravljenjem še nismo dosegli umiritve kontaktnega alergijskega dermatitisa ali kateregakoli generaliziranega dermatitisa; bolnikov z dermatitisom na testnem predelu kože (od regresije dermatitisa do začetka testiranja naj minejo vsaj 3 tedni); bolnikov, ki so sistemsko zdravljeni s citostatiki ali kortikosteroidi (če dnevna doza presega 20 mg prednisona ali ekvivalentno dozo drugih kortikosteroidov); pacientov, pri katerih je minilo manj od 3 tednov od konca lokalne terapije testnega predela kože s kortikosteroidi; nosečnic (3).

Alergeni za epikutano testiranje morajo biti pripravljene v takih koncentracijah, da normalne kože ne dražijo in ne izzovejo toksičnih reakcij, po drugi strani pa morajo pri senzibiliziranih osebah izzvati alergijsko reakcijo. Koncentracije alergenov so določene empirično. Poleg njih je pomembna tudi podlaga, v kateri je alergen inkorporiran oziroma razredčen (npr. vazelin, voda, olivno olje, aceton, etanol).

Praviloma testiramo vselej na istem delu površine telesa, in sicer na interskapularni regiji hrbta. Kožo pred testiranjem očistimo. Alergenske pripravke nanesemo na posebne obliže in po vnaprej določenem zaporedju apliciramo na testno področje. Po 48 urah obliže odstranimo in odčitamo testne reakcije; ponovno kontrolo opravimo po 24 urah (72 ur po aplikaciji alergenov), po potrebi - v primeru zapoznelih reakcij - pa tudi kasneje. Nekateri avtorji priporočajo vključitev redne kontrole 5-7 dni po aplikaciji testnih snovi. Alergijske testne reakcije vrednotimo skladno s priporočili mednarodne raziskovalne skupine za kontaktni dermatitis (International Contact Dermatitis Research Group – ICDRG) po naslednji shemi (**Napaka! Zaznamek ni definiran.**) (tabela 1).

Tabela 1. Vrednotenje alergijskih reakcij pri epikutanem testiranju.

+/-	dvomljiva reakcija; blag eritem
+	šibko pozitivna reakcija; eritem, papule
++	močnejše pozitivna reakcija; eritem, papule, vezikule
+++	močno pozitivna reakcija; eritem, infiltracija kože, konfluirajoče vezikule

Alergijske testne reakcije moramo ločiti od toksičnih. Slednje se pojavljajo povečini pri uporabi prevelikih testnih koncentracij prinesenih (bolnikovih) vzorcev s slabo definirano kemično sestavo; zanje so značilni ostro omejeni eritemi, bule ali nekroze, ki v 24 urah po odstranitvi testnih obližev kažejo znake spontane regresije. Za alergijske reakcije sta po drugi strani značilni neostra omejenost in stopnjevanje intenzivnosti do 2. kontrole - 72 ur po aplikaciji (crescendo tip reakcije).

V posebnih primerih uporabljamo modificirane metode epikutanega testiranja, kot so npr. test z abrazijo, odprti test, fotoepikutani test in test s kontrolno skupino preiskovancev.

Analiza spreminjanja trendov alergijske kontaktne preobčutljivosti na pomembnejše alergene

Standardne serije, ki se uporabljajo v posameznih okoljih, se po sestavi lahko nekoliko razlikujejo v odvisnosti od stopnje industrializacije, življenjskih navad in standarda ljudi. Poleg tega se sestava lestvic spreminja z leti; opuščajo se alergeni, ki se vse manj uporabljajo v poklicu in vsakdanjem življenju in uvajajo novi, ki so se pojavili v bolnikovem okolju. Pri tem se opiramo na ugotovljene trende alergijske kontaktne preobčutljivosti v populaciji. Tako smo opravili retrospektivno analizo rezultatov epikutanega testiranja bolnikov Dermatovenerološke klinike UKC Ljubljana, ki so bili epikutano testirani v alergološkem laboratoriju klinike v obdobju od 1. 1. 1990 do 31. 12. 2004. Podatke smo analizirali s programom SPSS za Windows.

Rezultati epikutanega testiranja v obdobju 1990-2004

V proučevanem obdobju smo epikutano testirali 9220 bolnikov. Med njimi je bilo 7524 žensk (81,6%) in 1696 moških (18,4%). Med testiranimi bolniki je bilo 40% pozitivnih na enega ali več alergenov.

Med testnimi snovmi so bili bolniki najpogosteje kontaktno alergijsko senzibilizirani na nikelj, zmes dišavnih spojin, krom, kobalt, Perujski balzam, formaldehid, tiurame, parafenilendiamin, epoksi smole in na neomicin. Odstotek bolnikov, ki so imeli ob epikutanem testiranju pozitivne reakcije na omenjenih 10 najpogostejših alergenov, prikazuje tabela 2.

Tabela 2. Odstotki pozitivnih reakcij na 10 najpogostejših standardnih alergenov pri epikutano testiranih bolnikih (n = 9220) v letih 1990–2004.

alergen	% pozitivnih bolnikov
nikelj	18,4
fragrance-mix I	7,3
krom	6,4
kobalt	5,9
Peru balzam	5
formaldehid	4,6
thiuram-mix	2,8
parafenilendiamin	2,2
epoksi smola	1,5
neomicin	1,3

V omenjenem obdobju smo med 10 najpogostejšimi alergeni standardne serije ugotovili trende naraščanja pogostosti kontaktne alergijske preobčutljivosti na zmes dišavnih spojin ($p < 0,01$) in na Perujski balzam ($p < 0,001$). Obenem smo ugotovili trend upadanja kontaktne alergijske preobčutljivosti na kromate ($p < 0,05$) in na formaldehid ($p = 0,001$).

Diskusija

Naši rezultati epikutanega testiranja najpogostejših kontaktnih alergenov so podobni podatkom nekaterih drugih evropskih držav (4). Že v eni od preteklih epidemioloških raziskav smo ugotavljali naraščanje pogostnosti kontaktne alergijske preobčutljivosti naših pacientov na zmes dišavnih spojin (5), kar potrjuje tudi sedanja raziskava, in obenem ugotavljamo tudi naraščanje pogostosti senzibilizacije na Peru balzam kot drugega pokazatelja alergije na dišave. Oba pojava sta najverjetneje posledica večje izpostavljenosti našega prebivalstva kozmetičnim izdelkom, ki vsebujejo dišave. Menimo, da je ugotovljeno upadanje pogostosti kontaktne alergijske preobčutljivosti na kromate in formaldehid lahko posledica sprememb uporabljenih materialov in tehnoloških procesov, predvsem v gradbeništvu, kot tudi upadanja napotitev gradbenih delavcev na testiranje.

Ob vrednotenju testnih rezultatov moramo vselej upoštevati možnost lažno pozitivnih ali lažno negativnih reakcij. Najtežji del postopka epikutanega testiranja je vrednotenje relevantnosti testnih rezultatov za bolnika. Pozitiven epikutani test je relevanten takrat, kadar je na ta način ugotovljen alergen, ki je povzročil sedanje klinične znake kontaktnega alergijskega dermatitisa. Pogosto pa se zgodi, da se pozitiven test ne nanaša na trenutno obstoječi ekcem, ampak je odsev kontaktne alergijske preobčutljivosti, ki se je razvila v preteklosti, vendar še traja v subklinični obliki - sedanji ekcem pa je povzročil nek drug alergen, ki ga morda z anamnezo nismo evaluirali in zato ne testirali. Dodatne težave povzročajo zelo številne, kontaktnemu alergijskemu dermatitisu klinično povsem podobne dermatoze, ki se lahko razvijejo na istih področjih telesa, npr. na rokah. V takih primerih je diferencialna diagnoza zelo težka tudi za izkušenega dermatologa, ker imajo vse laboratorijske preiskave - skupaj z epikutanim testom - le relativno vrednost.

Literatura

1. Wahlberg JE, Lindberg M. Patch testing. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin J-P (eds.). Contact Dermatitis. 4th edition. Berlin: Springer Verlag, 2006: 365-90.
2. Bandmann HJ, Fregert S. Epicutantestung. Berlin: Springer Verlag, 1982: 4-14.
3. Cronin E. Contact dermatitis. Philadelphia: Lea Febiger, 1986: 9-29.
4. Uter W et al. The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006 – results of the European Surveillance system on Contact Allergies (ESSCA). Contact Dermatitis 2009; 1: 31-8.
5. Lunder T, Kansky A. Increase in contact allergy to fragrances: patch test results 1989-1998. Contact Dermatitis 2000; 43:107-9.

PASTI TESTIRANJA TAKOJŠNJE PREOBČUTLJIVOSTI

Mitja Košnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod

Imunski sistem se vedno odzove proti snovem, ki pridejo v telo, ne glede na to, ali so te snovi škodljive (na primer bakterije) ali ne (na primer hrana). V primeru neškodljivih snovi se praviloma aktivirajo limfociti, ki posredujejo imunsko toleranco, tvorijo se specifična protitelesa razreda IgG.

Precejkrat imunski sistem proti neškodljivim snovem tvori protitelesa razreda IgE. Vendar sama prisotnost specifičnih protiteles IgE (sIgE) še ne pomeni, da bo taka oseba tudi razvila alergijsko reakcijo. V populaciji ima nekaj procentov ljudi v krvi sIgE proti strupu čebel ali os, vendar alergijo razvije le 10-20% teh oseb. Specifična protitelesa IgE so ugotovili pri četrtnini krvodajalcev (1). Prisotnosti specifičnih protiteles IgE rečemo senzibilizacija, klinični reakciji na alergen pa alergija.

Alergijske bolezni potekajo po več mehanizmih (takojšnja preobčutljivost, citotoksična protitelesa, imunski kompleksi, celično posredovana preobčutljivost). Za vsak mehanizem moramo izbrati drugačen test.

Poleg alergijske obstaja tudi nealergijska preobčutljivost. Nekatere snovi so sposobne aktivirati mastocite neposredno preko specifičnih receptorjev ali preko fizikalnih lastnosti, torej brez posredovanja protiteles IgE. Bolnik ima simptome, ki so enaki kot pri alergijski bolezni, ob tem pa testi alergije ostanejo negativni.

Obstaja torej več vrst testov alergije. Katerega bomo uporabili in katere alergene bomo testirali, se lahko odločimo šele po podatkih, ki jih dobimo z anamnezo.

Korelacija med koncentracijo sIgE in težo bolezni

Za alergijsko reakcijo protitelesa IgE v krvi sploh niso pomembna. Pomembna so le protitelesa, ki so vezana na površino mastocitov in bazofilcev. Razmerje med količino na celice vezanih in prostih protiteles IgE je 1000:1. Zato teža alergijske bolezni ni odvisna od koncentracije sIgE, ampak predvsem od dveh lastnosti mastocitov, ki ju imenujemo občutljivost (pri kateri koncentraciji alergena se celice aktivirajo) in reaktivnost (koliko mediatorjev so sposobni sprostiti) in do neke mere od količine alergena, ki mu je bil bolnik izpostavljen (2). Koncentracija sIgE v izvidu laboratorijskega testa nam pove le verjetnost, da je sIgE dejansko prisoten (3). Šibko pozitivni rezultati testa so lahko posledica neke druge motnje, na primer velike koncentracije celotnih protiteles IgE, ki se nespecifično vežejo v testnem sistemu in povzročijo šibek signal (4). Če poenostavimo, za diagnostiko je dovolj, da vemo, ali je test alergije pozitiven ali negativen. Edino pri otrocih nam trend upadanja koncentracije specifičnih protiteles napoveduje, da bo alergija verjetno izzvenela.

Presejanje za alergijo

Statistično gledano je res, da ima skupina bolnikov z alergijskimi boleznimi takojšnje preobčutljivosti večje koncentracije celotnih IgE kot skupina zdravih oseb, ampak nobena mejna vrednost ne loči zdravih od alergičnih s klinično sprejemljivo zanesljivostjo. Visoke vrednosti cIgE lahko ugotovimo tudi pri nealergijskih boleznih (parazitoze, nekatere virusne okužbe (pertusus, EBV, CMV, AIDS), nefritisi, kronične jetrne bolezni, cistična fibroza, avtoimunske bolezni, limfomi, imunske pomanjkljivosti). Iskanje celotnih IgE torej ni uporabno v ta namen.

Drug pristop so multitesti, v katerih je mešanica pogostih alergenov, na primer Phadiatop®. Rezultat testa je lahko negativen ali pozitiven, vendar v nobenem primeru ne vemo, proti katerim alergenom. Če je rezultat pozitiven, naj bi izvedli natančno alergološko diagnostiko, če je rezultat negativen, pa naj bi z alergološko diagnostiko prenehali. Pri pozitivnem testu smo plačali test in vemo samo to, da je treba naročiti dodatne teste. Dejansko bi z enakim denarjem lahko izmerili 4-5 specifičnih protiteles IgE (npr. pri otrocih mleko, jajca, lešnike in arašide, pri odraslih pa pršico, cvetni prah trav, breze in mačko), s čimer bi že v prvem koraku postavili dokončno diagnozo pri 90% alergijskih oseb. Še bolj problematičen je negativen rezultat. Občutljivost testa z mešanico alergenov je manjša, kot občutljivost testov

za vsak alergen posebej, torej test lahko zgreši nekaj oseb, ki dejansko imajo alergijo za enega od alergenov, ki je vključen v test. Predvsem pa se je treba zavedati, da so nekateri bolniki preobčutljivi samo za alergene, ki jih ni v testu. Taki alergeni so na primer penicilin, strupi žuželk, poklicni alergeni. Pri sumu na take vrste alergijskih bolezni seveda multitesta sploh ne smemo uporabiti.

Ne prskaj se tam, kjer te ne srbi

Proizvajalci reagentov ponujajo obposteljne teste, ki naj bi jih naredil zdravnik v svoji ordinaciji. Ti testi imajo ponavadi nanešenih več alergenov (5-20). V kliničnem smislu uporaba teh testov naredi več škode kot koristi.

1. Rezultat testa je odvisen od natančnosti izvedbe, zato je rezultat v rokah izvežbanega laboranta velikokrat drugačen, kot če test naredi medicinska sestra.
2. Občutljivost teh testov je relativno majhna, zato precejkrat zgrešijo klinično pomemben alergen (3). Pokazali smo, da se je s takim testom pri bolniku z anafilaksijo po arašidu zgrešilo diagnozo, kar je seveda življenje ogrožujoča napaka.
3. Ker pri takem testu vedno dobimo rezultat za vse alergene, ki jih test ponuja, nas lahko morebiten pozitiven rezultat preseneti in odpre potrebo po dodatni diagnostiki (vsaj bolj poglobljeni anamnezi). Ugotoviti moramo, ali je dodaten pozitiven test klinično pomemben, ali gre za nepomembno senzibilizacijo, ali pa za napačno pozitiven rezultat, ki je največkrat posledica navzkrižne reaktivnosti.

Pri diagnostiki *in-vitro* imamo velikokrat problem zaradi navzkrižne reaktivnosti med alergeni. Navzkrižna reaktivnost pomeni, da protitelesa IgE, ki so nastala proti nekemu alergenu prepoznajo še nek drug alergen, ki je zaradi tridimenzionalne strukture podoben vzročnemu alergenu. K sreči je navzkrižna reaktivnost največkrat klinično nepomembna (5). Najpogostejši razlog navzkrižne reaktivnosti so protitelesa IgE, ki nastanejo proti ogljikohidratnim epitopom na alergenih rastlinskega izvora in na alergenih nižjih živalskih vrst (npr členonožci). Protitelesa IgE proti ogljikohidratnim epitopom torej res obstajajo, ampak so na srečo nefunkcionalna, torej ne aktivirajo mastocitov in nimajo kliničnega pomena. Problem nastane, če tega fenomena ne poznamo oziroma ne upoštevamo. Pri nekritičnem naročanju testov *in-vitro* lahko pri osebi alergični za cvetni prah dobimo lažno pozitivne rezultate tudi proti vsem testiranim prehranskim alergenom rastlinskega izvora. Kadar torej dobimo pozitiven rezultat pri testu, kjer tega ne pričakujemo, ta rezultat obravnavamo zelo skrbno v kontekstu klinične slike. Zato priporočilo bolniku, naj iz prehrane umakne neko živilo, nikoli ne sme temeljiti samo na osnovi slučajno ugotovljenega rezultata testa alergije. Posledice takih navodil se lahko pokažejo v obliki iatrogene anoreksije nivoze. Problemu navzkrižne alergije se bo dalo izogniti tako, da se bo za testiranje uporabljalo rekombinantne alergogene beljakovine, na katerih ne bo ogljikohidratnih epitopov. Navzkrižna reaktivnost veliko redkeje moti vrednotenje kožnih testov.

Kaj želimo kupiti in kaj kupimo?

Proizvajalci reagentov za testiranje alergije seveda na prvem mestu želijo čim več prodati. Kvaliteta je na drugem mestu. Imajo sicer sheme za standardizacijo alergenskih pripravkov, s katerimi naj bi se vzdrževala enaka biološka aktivnost pripravkov med pošiljkami. Ampak standardizacija kompleksnega biološkega materiala je zapletena. Neodvisne raziskovalne skupine so pokazale velike razlike med prisotnostjo nekaterih poglobljenih alergogenih epitopov med pripravki različnih proizvajalcev, celo do te mere, da v nekaterih alergenskih pripravkih sploh ni nekaterih ključnih epitopov! Drug problem je kontaminacija, npr prisotnost alergena pršice v alergenskem pripravku živalske dlake ali plesni, kar seveda ni presenetljivo, saj je pes v stiku s hišnim prahom, pršice pa uspevajo tudi na kulturah plesni.

»Testi alergije«, ki to niso

Proizvajalci reagentov želijo prodajati tudi teste, ki merijo imunski odziv in ne alergije. Pojavljajo se ideje, da bi pri bolnikih z nespecifičnimi težavami merili specifična protitelesa IgG proti živilom in tako dokazali, da so težave povzročene s hrano. Vendar je dejstvo, da vsi ljudje tvorijo specifična protitelesa IgG in tudi specifične limfocite T proti živilom. Zato je ugotovitev pozitivnega testa specifičnih IgG ali limfocitov T označevalec izpostavljenosti in ne

označevalec preobčutljivosti. Ti testi imajo svoje mesto le pri raziskavah, nikakor pa ne v klinični diagnostiki.

Ali je rešitev?

Testi alergije so (podobno kot kirurški skalpel) učinkovito orodje, vendar nevarno orožje, če so v rokah zdravnika, ki ne pozna podrobnosti te laboratorijske metode in ni večč diagnostike redkih oziroma kompleksnih alergijskih bolezni.

1. Določitev slgE naj se naroči v enem od laboratorijev, ki uporabljajo verificirane metode in so vključene v shemo zunanlega preverjanja kakovosti.
2. Diagnostična vrednost kožnih vbodnih testov je večja od diagnostične vrednosti testov in-vitro, vendar skriva vrsto problemov značilnih za biološke teste in-vivo. Za njihovo izvedbo je potrebno precej veččine in tudi ocena pozitivnosti oziroma negativnosti je dobra le v rokah izkušenega strokovnjaka. Kožni testi se (sicer redko) lahko zapletejo s sistemsko alergijsko reakcijo, zato njihovo izvajanje sodi v alergologovo ordinacijo (6).

Povdarki

- Test alergije ni nadomestek za jemanje anamneze. Rezultat testa alergije je le v pomoč pri etiološki diagnostiki.
- Pozitivni testi alergije še ne pomenijo, da je preiskovanec bolan.
- Negativen rezultat testa nikakor ni zagotovilo, da bo bolnik alergen (npr zdravilo) prenesel brez zapleta.

Literatura

1. Johansson SG, Nopp A, Florvaag E, Lundahl J, Söderström T, Guttormsen AB, Hervig T, Lundberg M, Oman H, van Hage M. High prevalence of IgE antibodies among blood donors in Sweden and Norway. *Allergy*. 2005;60:1312-5.
 2. Kosnik M, Silar M, Bajrovic N, Music E, Korosec P. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy*. 2005 Nov;60(11):1401-6.
 3. Stapel SO, Kleine-Tebbe J. Allergy testing in the laboratory. In: Kay AB ed. *Allergy and allergic diseases*. 2nd edition. Wiley-Blackwell 2008: 1346-67.
 4. Zidam M, Silar M, Vegnuti M, Korosec P, Kosnik M. The specificity of tests for anti-beta-lactam IgE antibodies declines progressively with increase of total serum IgE. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(9-10):353-6.
 5. Kosnik M, Ulcar Kostic S, Silar M. Are there regional differences in diagnostic tests accuracy for oral allergy syndrome? *Allergy*. 2004;59:888.
- Šuškovič S, Košnik M, Šorli J. Priporočila za izvedbo in vrednotenje kožnih testov alergije. *Zdrav Vestn* 1995;64:151-3.

ATOPIJSKI DERMATITIS: KLINIČNA SLIKA, DIFERENCIALNA DIAGNOZA IN VODENJE

Vlasta Dragoš

Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana

Uvod

Atopijski dermatitis (AD) je v razvitem svetu vse bolj pogosta, kronična, močno srbeča dermatitoza dojenčkov, otrok, mladostnikov in odraslih (1,2). Pogosteje se pojavlja pri osebah, kjer so v družini druge atopijske bolezni: astma, alergijski nahod ali alergijsko vnetje oči. Do 80 % otrok z atopijskim dermatitisom pozneje v življenju lahko razvije eno od alergijskih bolezni dihal (3).

Za nastanek AD poleg imunološke disfunkcije z neravnovesjem v delovanju Th1 in Th 2 limfocitov in posledično zvišanih IgE, je vse več dokazov o pomembni vlogi filagrina pri vzdrževanju kožno pregradne homeostaze (4). Pri hudih in kroničnih oblikah bolezni so ugotovili tudi zvišane vrednosti IgE proti različnim avto-antigenom v koži, ki dodatno prispevajo k vzdrževanju kroničnih vnetnih procesov v koži (5).

V prvih letih življenja so bolniki z atopijskim dermatitisom pogosteje senzibilizirani za prehranske alergene: kravje mleko, jajca, pšenična moka, soja in arašidi. Pri bolnikih, ki so senzibilizirani za jajčni beljak, atopijski dermatitis praviloma traja dalj časa in ima hujši potek (6), pozneje se pojavi še senzibilizacija za pršico hišnega prahu. Na patogenetsko dogajanje dodatno vplivajo še nekateri superantigeni, predvsem stafilokok (7). Manjši delež bolnikov z AD ima enako klinično sliko bolezni, vendar so vrednosti specifičnih IgE normalni.

Klinična slika AD v različnih starostnih obdobjih

Za atopijski dermatitis so značilne simetrično razporejene, neostro omejene ekcematoidne spremembe z rdečino, mehurčki in rosenjem v akutni fazi vnetja ter buncicami, lihenifikacijo, krastami in luščenjem v fazi kroničnega vnetja. Nekateri bolniki imajo blago izraženo bolezen, ki spontano izzveni do 10. leta starosti (8). Kadar koli so možna poslabšanja, ki prizadenejo kožo celega telesa. Koža bolnikov z atopijskim dermatitisom je dovzetna za bakterijske, glivične in virusne okužbe, ki spremenijo osnovno klinično sliko bolezni. Za AD v vseh starostnih obdobjih je značilno močno izraženo srbenje.

AD se večinoma prične okoli tretjega meseca starosti s prizadetostjo kože po licih, kjer so neostro omejena pordela ekcematoidna žarišča z erozijami, rosenjem, krastami in luščenjem. Spremembe so tudi na čelu, lasišču, zgornjem delu trupa in po okončinah. Koža pod plenici in v gubah je zdrava.

V obdobju do četrtega leta starosti prevladujejo žarišča po distalnih delih okončin. Zaradi dolgotrajnega praskanja se pojavi tudi lihenifikacija. Inverzna oblika bolezni z ekcematoidnimi spremembami po komolcih in kolenih nakazuje neugoden potek bolezni.

Šolski otroci, mladostniki in odrasli bolniki imajo vnetna žarišča v komolčnih in kolenskih jamah, po dorzalnih delih rok, nog in prstih. V adolescenci in pri odraslih je še dodatno vneto koža vratu, vek in obraza. Pogosto je vneto koža pod mečicami uhljev.

Za prepoznavanje AD sta Hanifin in Rajka (9) izdelala natančna merila z glavnimi in pomožnimi znaki bolezni s katerimi si pomagamo pri diagnozi. Bolnik mora imeti najmanj tri glavne in tri pomožne znake atopijskega dermatitisa. Med pomožnimi znaki atopijskega dermatitisa so tudi popolnoma samostojne kožne bolezni, ki jih ne smemo zamenjati za atopijski dermatitis, če niso izpolnjena druga priporočena merila.

Glavni znaki bolezni so pruritus, značilna morfologija in razporeditev eflorescenc, kronični oziroma kronično ponavljajoči se dermatitis in druge atopijske bolezni pri bolniku ali njegovi družini.

Pomožni znaki bolezni so suha koža, kožne razpoke pod ušesnimi mečicami, ihtioza, pilarna keratoza, hiperlinearna koža dlani, dvojna spodnja veka, zvišane vrednosti celokupnih in specifičnih IgE, pozitivni vbodni testi za prehranske ali/in inhalacijske alergene, kronični dermatitis dlani in podplato, nagnjenost h kožnim infektom (bakterije, virusi, glivice), preobčutljivost za hrano in volno, poslabšanje ob stresih, pityriasis alba, srbenje kože ob potenju.

Diferencialna diagnostika atopijskega dermatitisa

Številne kožne bolezni imajo različno srbeča pordela žarišča podobna AD. Za prepoznavanje vseh možnih diferencialno diagnostičnih bolezni je ključno dobro klinično znanje iz specialne dermatologije. Na kratko bomo opisali nekatere pogoste dermatološke bolezni, ki jih ne smemo zamenjati za atopijski dermatitis.

Seboroični dermatitis se pojavi že v prvih tednih življenja in se uvršča med bolezni, ki jih je v tem starostnem obdobju moramo ločiti od atopijskega dermatitisa..

Lokalizacija sprememb po obrazu in čelu, za ušesi in na lasišču je enaka kot pri atopijskem dermatitisu. Pojavljajo se živordeče in z rumenkastimi luskami pokrite zlivajoče se lehe, spremembe praviloma ne srbijo. Koža drugih delov telesa ni ne suha ne luščeča. Seboroični dermatitis se pri dojenčkih redno pojavlja v gubah in z vneto kožo pod plenico ter v popku (10). Pojavlja se tudi v obdobju pubertete in med 20. in 50. letom starosti, zlasti pri moških. Pordela in luščeča žarišča so v lasišču, po obrazu in prsnem košu.

Iritativni kontaktni dermatitis nastane po stiku kože s primarno dražečo snovjo in povzroča vnetje na mestu stika. Žarišča so ostro omejena od zdrave kože in se kažejo kot rdečina, mehurčki, mehurji ali celo nekroza. Stopnja vnetja je odvisna od stopnje toksičnosti snovi, ki je vnetje povzročila. Na žarišču so monomorfne eflorescence, srbenje je manj izrazito kot pri atopijskem dermatitisu. Vnetje se umiri, ko preneha vpliv škodljive snovi.

Alergijski kontaktni dermatitis poteka z neostro omejenimi ekcematoidnimi spremembami na mestu stika kože z ekcematogeno snovjo. Prizadene odrasle, redkeje otroke. Ob prvem stiku kože s tako snovjo je bolnik brez težav, saj faza nastajanja preobčutljivosti poteka brez kliničnih znakov. Ob ponovnem stiku se pri preobčutljivi osebi pojavi akutno vnetje z zamikom, ki je značilen za alergijski kontaktni dermatitis. Snovi, ki najbolj pogosto povzročajo kontaktni ekcem so nikelj, krom, neomicin, dišave v negovalnih preparatih in druge snovi, s katerimi pride koža v stik (11).

Numularni ekcematoidni dermatitis se pojavi po izteznih delih zgornjih in spodnjih okončin. Za kovanec velika žarišča so iz mehurčkov, bunčic in krast ter bolnika srbijo. Mnogokrat vzroka bolezni ne moremo ugotoviti, lahko se pojavijo po preboleli okužbi, večinoma ni povezan z atopijo.

Asteatotični dermatitis ali zimski ekcem prizadene otroke in odrasle s suho in občutljivo kožo v zimskih mesecih, ko je zaradi nizkih temperatur tudi v okolju manj vlage. Po izteznih delih spodnjih in zgornjih okončin se pojavijo blago pordela in luščeča žarišča z razpokano kožo. Srbenje je blago, bolnike spremembe bolj pečejo. Povzročajo ga ostanki dražečih snovi iz zunanega okolja.

Lichen ruber planus je izjemno srbeča eritemoskvamozna dermatosa, ki se pojavi pri odraslih, redkeje pri otrocih. Značilne so rdečkasto-lividne ploščate zlivajoče gladke bunčice in plošče po fleksornih delih zgornjih in spodnjih okončin z belkastimi lisami v sredini. Redkejša je eksantemska oblika, kjer so spremembe po koži celega telesa. Značilne belkaste mrežaste spremembe so še na ustni sluznici in po spolovilu.

Dermatitis herpetiformis Dühring (DHD) srbeča bulozna dermatosa z mehurčki in lehami po eksteznih delih okončin, trupu in glutealnih delih. Pojavlja se pri bolnikih z glutensko enteropatijo. Poleg značilne klinične slike potrebujemo za dokončno diagnozo histološko in imunohistološko preiskavo kože svežega mehurčka. Pri odkrivanju bolnikov z DHD nam pomagajo pozitivni izvidi antigliadinskih in antiendomizijskih protiteles ter tkivne transaminaze, vendar negativni izvid teh preiskav ne izključujejo v celoti DHD.

Garje se zaradi razširjenih srbečih bunčic in močno izraženega srbenja hitro zamenja za alergijsko povzročen izpuščaj. Srbeče bunčice so razporejene v parih, lokalizirane so po lateralnih delih trupa, v pregibih, po spodnjemu delu trebuha, zapestjih in gležnjih. Pri dojenčkih in majhnih otrocih so bunčice tudi po obrazu in lasišču, bolezen poteka veliko bolj eksudativno kot pri starejših bolnikih. V tem obdobju so značilne tudi gosto posute gnojne bunčice po dlaneh in podplatih. Srbež je najbolj izrazit zvečer v topli postelji. Pomemben je podatek o podobnih težavah pri drugih članih družine. Pri bolnikih, ki se zelo veliko umivajo, bolezen težko prepoznamo ali dokažemo.

Vodenje bolnikov z atopijskim dermatitisom

Vodenje in zdravljenje bolnikov z atopijskim dermatitisom je izziv za izkušenega dermatologa, saj je AD terapevtsko ena od bolj zahtevnih kožnih bolezni. Priporočila za obravnavo so povzeta po mednarodnih, dodali smo jim še priporočila za obravnavo na različnih ravneh (12,13)

Ob prvem pregledu ocenimo stopnjo vnetja in razsežnost sprememb, na osnovi kliničnih kriterijev in dodatnih laboratorijskih preiskav potrdimo diagnozo bolezni.

Bolnik naj dobi pisna navodila o naravi in poteku bolezni z vsemi možnimi sprožilnimi dejavniki ter navodila o dnevni osnovni negi s katero pomembno ohranjamo zadostno pregradno delovanje kože. Sprožilni dejavniki so tako dražeče snovi iz okolja, kot tudi bakterijska, virusna, glivična okužba ali kolonizacija ter alergeni (alimentarni /inhalacijski)

V obdobju pubertete moramo upoštevati še vlogo *Malassesia furfur*.

Pri ambulantni dermatološki obravnavi naj prvemu pregledu sledita še dva kontrolna pregleda za oceno uspešnosti zdravljenja. Sledijo kontrolni pregledi na 3-6 mesecev, kjer ocenimo razumevanje narave bolezni in obvladovanje poslabšanj. Bolnišnično obravnavo na dermatološkem oddelku potrebujejo bolniki s pogostimi poslabšanji, prizadeto več kot 50% površine kože in bolnikih z razširjeno, sekundarno okuženo obliko bolezni.

Bolnike z atopijskim dermatitisom in dokazano senzibilizacijo za alimentarne in/ali inhalacijske alergene obravnava tim: osebni zdravnik, dermatolog, alergolog, dietetik in psiholog.

Zaključek

Za kvalitetno strokovno obravnavo bolnikov z atopijskim dermatitisom moramo dobro poznati specialno dermatologijo in upoštevati vse možne diferencialno diagnostične kožne bolezni. Pestrost kliničnih slik atopijskega dermatitisa, ki se ne spreminja le s starostnimi obdobji, ampak ob dodatnih okužbah, predstavlja poseben diagnostični in predvsem terapevtski izziv. Interpretacija pozitivnih izvidov alergoloških testov ob neznačilni klinični sliki mora biti še posebno kritična in ni mogoča brez kliničnih dermatoloških izkušenj. Pozitivni izvidi nikakor niso zadosten kriterij, da ima bolnik modno bolezen razvitega sveta. Pri težkih oblikah bolezni sodelovanje različnih strok pomembno prispeva k obravnavi in tako vpliva na uspešno obvladovanje poslabšanj atopijskega dermatitisa.

Literatura:

1. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118: 209-13.
2. Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000;55:205-13.
- 3 Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: Retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006: 765-71.
4. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(5):437-46.
5. Mittermann I, Aicberger KJ, Bunder R, et al. Autoimmunity and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:367-71.
6. Graham Brown RAC. Atopic dermatitis: predictions, expectation and outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2001: S61-3.
7. Leung DYM. Atopic dermatitis and the immune system: the role of superantigens and bacteria. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45: S13-6.
8. Turner JD, Schwartz RA. Atopic dermatitis. A Clinical challenge. *Acta dermatovenerologica APA* vol 15,2006:59-68.
9. Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 763-89.
10. Yates MV, Kerr REI, MacKie RM. Early diagnosis of infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis-clinical features. *Br Jour Dermatol* 1983;108:633
11. Lunder T. Posebnosti v prepoznavi alergijskega kontaktnega dermatitisa na rokah. In: *IV Kogojevi dnevi. Zbornik predavanj*. Dermatovenerološka klinika Ljubljana, Ljubljana 1996: 105-12.
12. Ellis C, Luger T, Abeck D et al. International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148 (Suppl 63):3-10.
13. Dragoš V. Bolnik z atopijskim dermatitisom : klinična slika, diagnostika, diferencialna diagnostika in lokalno zdravljenje. V: MAČEK, Vasiliija (ur.). *Astma pri otroku. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2007, str. 152-163*

IDNE REAKCIJE

MarkoVok¹, Maja Kalač Pandurovič²

¹ Zasebna dermatološka ambulanta, Izola

² Zasebna dermato- alergološka ambulanta, Maribor

Uvod

S pojmom idne reakcije označujemo kožne reakcije, ki so verjetno posredovane imunsko. Pogosto gre za akutno nastale kožne reakcije pri različnih okužbah ali neinfekcijskih vnetnih stanjih. V idnih reakcijah, ki so nastale zaradi okužbe kože, ne gre za diseminacijo okužbe, saj običajno povzročitelja v idih ne dokažemo. Takšne reakcije označujemo z imeni, ki so izpeljana iz naziva povzročitelja kot npr. dermatofitid, kandidid, bakterid, pedikulid. Pojem idnih reakcij vključuje številna klinična stanja različnih vzrokov, ki se izražajo z različnimi kliničnimi slikami.

Patogeneza idnih reakcij ni popolnoma jasna. Predvideva se, da ima IV tip pozne alergijske preobčutljivosti zaradi podobnosti z ne takojšnjimi preočitljivostnimi reakcijami zaradi zdravil in alergijskim kontaktnim dermatitisom, poglavitno vlogo v nastanku idnih reakcij.

Obravnava vseh teh stanj presega okvirje tega prispevka, zato se bomo v prispevku omejili le na nekatera najpogostejša.

Ko govorimo o idnih reakcijah ne moremo mimo ekcema in njegove sekundarne diseminacije, saj mnoge idne reakcije prištevamo k ekcemom.

Ekcem je vnetna kožna reakcija, ki jo povzročajo številni zunanji in notranji dejavniki bodisi posamezno ali v kombinaciji. Neredko lahko pri istem bolniku vidimo sočasno ali zaporedno prisotnost dveh ali več vrst ekcema.

V histološki sliki se ekcem manifestira s spongiozo, različno stopnjo akantozе in povrhnjim perivaskularnim limfocitnim infiltratom. Klinična slika vključuje srbež, rdečino, luščenje, papule in vezikule. Z nazivom ekcem označujemo številne tako eksogene kot endogene povzročene kožne bolezni (slika 1).

Eksogeni ekcemi

Iritativni dermatitis

Alergijski kontaktni dermatitis

Fotoalergijski kontaktni dermatitis

Polimorfna fotodermatoza

Infektivni dermatitis

Dermatofitidi

Postravmatski ekcem

Endogeni ekcemi

Atopijski dermatitis

Seboroični dermatitis

Asteatotični ekcem

Numularni ekcematoidni dermatitis

Kronični superficialni dermatitis (Parapsoriza v majhnih plakih)

Pityriasis alba

Ekcem rok

Hipostazični dermatitis

Juvenilna plantarna dermatoza

Slika 1. Razdelitev nekaterih najpogostejših oblik ekcema

Pomembna značilnost ekcema je nagnjenost k sekundarni razširitvi na mesta, ki so oddaljena od primarnega žarišča. Do diseminacije lahko pride ne glede na čas trajanja ekcema, običajno ob ponovnem poslabšanju primarnega žarišča. Za klinično sliko je značilen perakutni izbruh diseminiranih papulovezikuloznih žarišč, ki se lahko zlivajo v plake; včasih

so to rdeče makule ali urtike. Izpuščaji so običajno simetrični. Potek sekundarnih sprememb je odvisen od poteka primarnega žarišča.

Če primarna lezija ostaja vneta, se sekundarne spremembe širijo in včasih generalizirajo. Pri manjšem številu bolnikov pride tudi do razvoja eritrodermije, ki se nato samoobnavlja.

Obstajajo štiri osnovni mehanizmi sekundarne diseminacije:

1. Zunanji stik – razširitev stika z alergenom na področja, ki običajno niso v stiku z alergenom.
2. Sistemski vnos alergena (preko ust, dihal, intravensko, transkutano).
3. Pogojna iritacija kože. Neko omejeno vnetje kože, povzroča generalizirano iritacijo kože na mestih, ki so oddaljena od primarno vnetega mesta. Obstajajo številni dokazi, da so pacienti z ekcemom v primerjavi z zdravimi osebami, občutljivejši na primarna dražila. Ta preobčutljivost v času remisije ekcema izgine.
4. Preobčutljivost za mikroorganizme ali njihove produkte (pozitivna reakcija na bakterijske antigene, trihofitinski test).

Prevalenca idnih reakcij ni znana. V klinični praksi se najpogosteje srečujemo z **idnimi reakcijami pri bolnikih s hipostazičnim dermatitisom in ulkusi** na spodnjih okončinah. Po nekaterih poročilih naj bi se idne reakcije pojavljale pri 37% bolnikov, če pa imajo zraven še kontaktni dermatitis pa celo pri dveh tretjinah teh bolnikov.

Dermatofitidi se pojavljajo ob glivičnih okužbah kože. Klinična slika je lahko raznolika. Najpogostejše so vezikule na rokah in nogah. Pri mikozi stopal so pogoste dishidroziiformne spremembe na dlaneh.

Pogosti so tudi diseminirani papulozni izpuščaji. Dermatofitidi lahko posnemajo pityriasis rosea.

Pustulozni bakterid ni popolnoma opredeljena dermatosa. Značilen je pojav sterilnih pustul na rokah in stopalih najpogosteje ob bakterijskem respiratornem infektu zgornjih dihal. Po antibiotičnem zdravljenju spremembe izginejo.

Tuberkulidi. Čeprav patogeneza tuberkulidov ni jasna, danes na tuberkulide gledamo kot na obliko prave postprimarne tuberkuloze zaradi tega, ker je v večini žarišč z verižno reakcijo s polimerazo možno dokazati DNK bacilov tuberkuloze.

Numularni ekcematoidni dermatitis je bolezen neznanega vzroka. Možno vlogo naj bi imela bakterijska kolonizacija lezij s stafilokoki, tudi v odsotnosti kliničnih znakov infekcije. Opisani so primeri kontaktnega iritativnega in alergijskega dermatitisa, ki so se manifestirali s klinično sliko numularnega ekcematoidnega dermatitisa. Nekoliko pogosteje se pojavlja pri alkoholikih.

Za bolezen so značilna okrogla ali ovalna, od zdrave kože ostro omejena žarišča premera 2 do 5 cm. Lahko je le eno žarišče, navadno jih je več po trupu in okončinah. V akutni fazi so žarišča pordela, pokrita s papulami, vezikulami, ekskoriacijami in luskami ter rosijo, v kronični pa so bolj suha, luščeča.

Dermatitis papulovesiculosa je obolenje podobno numularnemu ekcematoidnemu dermatitisu pri katerem se posejane papule, vezikule, erozije in krastice pojavljajo posamezno in ne zbrane v žarišču.

Ekudativni mutiformni eritem je bolezen z značilno klinično sliko, kjer prevladujejo vzbrsti z lividno rdečim zunanjim kolobarjem, nekoliko svetlejšim notranjim kolobarjem ter lividno rdečo sredino. Sprememba spominja na kokardo ali tarčo. Pri hujših oblikah se pojavljajo mehurji.

Predilekcijska mesta so iztezne strani udov, posebno hrbtišča rok, pa tudi dlani in podplati. Prizadete so lahko tudi vse sluznice. Hujše oblike z hudo prizadetimi sluznicami in splošnimi znaki imenujemo sindrom Stevens- Johnson. Kot etiološki dejavniki so opisane številne virusne, bakterijske in glivične okužbe, cepiva, alergije za zdravila, kontaktne alergijske

reakcije, neoplastične bolezni, vnetni revmatizem, nosečnost, sarkoidoza, terapija z rentgenskimi žarki. Kljub temu v okoli 50% vseh primerov ostaja sprožilni dejavnik neznan.

Nodozni eritem najpogostejše povzročajo streptokokne angine, redkeje sarkoidoza, tuberkuloza, zdravila in razne druge okužbe. Značilno je pojavljanje bolečih vozlov na sprednji strani goleni, redkeje zadaj in po izteznih straneh stegen ter podlahti.

Dishidroza je stanje pri katerem se po dlaneh in/ali stopalih ter po lateralnih straneh prstov rok akutno ali recidivantno pojavljajo številne drobne vezikule. V večini primerov vzroka dishidroze ne odkrijemo. Ugotavljajo, da se pogosteje pojavlja pri atopikih. Lahko jo povzročajo nekatera primarna kontaktna dražila. Alergijski kontaktni dermatitis se lahko pojavlja v obliki dishidroze. Omenili smo že dishidroziiformni dermatofitid na rokah pri mikozi stopal. Izključiti moramo tudi glivično okužbo.

Pri obravnavi bolnika z idno reakcijo poskušamo vedno ugotoviti primarni vzrok. Zdravljenje je v prvi vrsti usmerjeno k odpravi vzroka in kadar je to uspešno, posledično izginejo tudi idi. Ide, kot take zdravimo simptomatsko s protivnetnimi zdravili.

Čeprav je koncept idnih reakcij zapleten in nejasen, se z omenjenimi in številnimi drugimi podobnimi stanji, ki jih v prispevku nismo obravnavali, srečujemo v naši dermatološki praksi vsakodnevno. Pričakujemo, da bodo nove imunološke, mikrobiološke, molekularne in druge raziskave v prihodnosti pripomogle k novim spoznanjem, ki bodo doprinesla k boljšemu razumevanju idnih reakcij in predvsem uspešnejšemu zdravljenju bolnikov s tovrstnimi težavami.

Literatura

1. Rook's textbook of Dermatology – 7th. ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004.
2. Kansky et al. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2002.
3. Evans M P, Bronson D. Id reactions (autoeczematization). Emedicine Feb 2009. Dosegljivo na www.emedicine.medscape.com.
4. Torres M J, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: Pathogenesis and diagnostic tests. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009; 19(2): 80-90.

DEFINICIJA, KLASIFIKACIJA IN DIAGNOSTIKA URTIKARIJE - PREDSTAVITEV ZADNJIH EVROPSKIH SMERNIC

Helena Rupnik

Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana

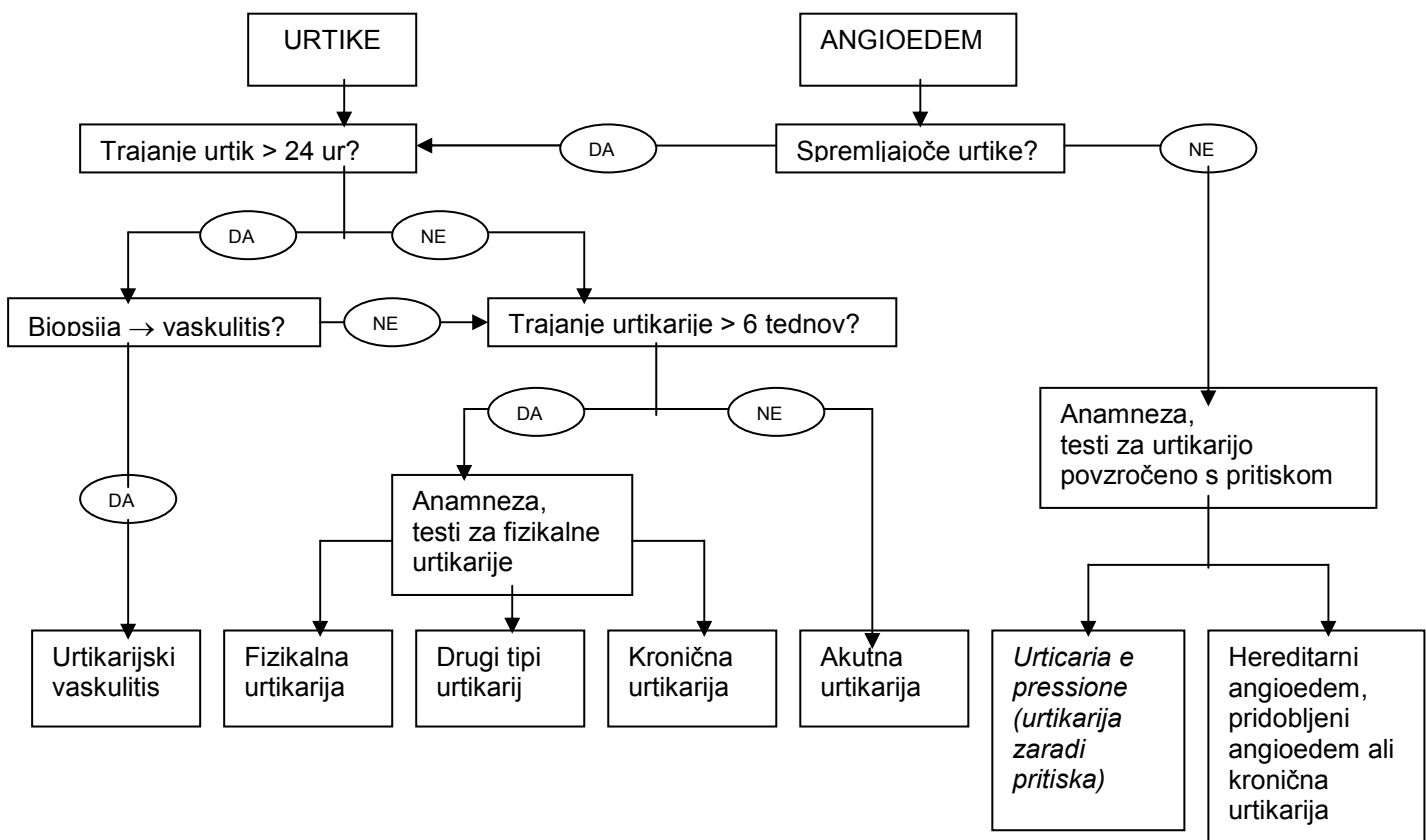
Uvod

Smernice z naslovom: »EAACI/GA²LEN/EDF/WAO* guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria« so nastale leta 2008 pod okriljem štirih mednarodnih strokovnih organizacij dermatologov in alergologov, objavljene pa so bile leto dni kasneje (1). Temeljijo na smernicah iz leta 2000 in 2004 (2, 3) ter objavah v strokovni literaturi in na mednarodnih alergoloških kongresih v letih 2004-2008. Sprejete so bile skupaj s smernicami za zdravljenje urtikarije (4).

Definicija

Z diagnozo »urtikarija« označujemo raznoliko skupino bolezni, ki imajo skupen reakcijski vzorec na koži – urtika in/ali angioedem. Urtika se pojavi nenadno, ponavadi je obdana z refleksnim eritemom in jo spremlja srbenje; izgine v 1-24 urah. Pri angioedemu se edem nahaja nekoliko globlje kot pri urtiki (v spodnjem delu usnjice in podkožju), pogosteje kot srbenje ga spremlja bolečina, lahko zajame tudi sluznice, običajno izzveni počasneje kot urtika (v 72 urah) (1).

Diferencialna diagnoza urtikarije (1)



Klasifikacija urtikarije

Urtikarijo delimo na več podtipov glede na trajanje (manj ali več kot 6 tednov) in sprožilne dejavnike (tabela 1).

Pri posameznem bolniku lahko opazamo dva ali celo več podtipov urtikarije (1).

Zaradi drugačnih patogenetskih mehanizmov urtikarije pigmentose, urtikarijskega vaskulitisa, familiarne urtikarije na mraz in angioedema zaradi prirojenega ali pridobljenega pomanjkanja inhibitorja C1 esteraze ne prištevamo v skupino urtikarij (1).

Tabela 1. Klasifikacija urtikarije glede na trajanje in sprožilne dejavnike (1)

Tip	Podtip	Definicija
Spontana urtikarija	Akutna (spontana) urtikarija	Urtike in/ali angioedem se pojavljajo spontano, urtikarija traja < 6 tednov
	Kronična (spontana) urtikarija*	Urtike in/ali angioedem se pojavljajo spontano, urtikarija traja > 6 tednov
Fizikalna urtikarija	<i>Urticaria e frigore</i> (u. zaradi mraza)	Sprožilec: hladni predmeti, zrak, tekočine, veter
	<i>Urticaria e pressione</i> (u. zaradi pritiska)	Sprožilec: vertikalni pritisk (pojav urtik 3-12 ur po delovanju pritiska)
	<i>Urticaria e calore</i> (u. zaradi toplote)	Sprožilec: toplota
	<i>Urticaria solaris</i> (solarna urtikarija)	Sprožilec: UV in/ali vidna svetloba
	<i>Urticaria factitia</i> (urtikarija fakticija)	Sprožilec: mehanska strižna sila (pojav urtik po 1-5 minutah)
	<i>Urticaria vibratoria</i> (vibratorna urtikarija)	Sprožilec: vibracije (npr. pnevmatsko kladivo)
Drugi tipi urtikarij	<i>Urticaria aquagenica</i> (akvarena urtikarija)	Sprožilec: voda
	<i>Urticaria cholinergica</i> (holinergična urtikarija)	Sprožilec: povečanje temperature jedra telesa (ob fizičnem naporu, uživanju začinjene hrane)
	Kontaktna urtikarija	Sprožilec: stik s kontaktnimi alergeni
	Urtikarija/anafilaksa povzročena s telesnim naporom	Sprožilec: telesni napor

Aktivnost bolezni

Pri fizikalni in holinergični urtikariji ter pri urtikariji/anafilaksi povzročeni s telesnim naporom ocenjujemo aktivnost bolezni tako, da določimo najmanjšo jakost dražjaja, ki sproži nastanek urtik (»prag«) – npr. kritična temperatura in čas stimulacije, ki je potreben za nastanek urtik pri urtikariji na mraz. Določitev »praga« omogoča spremljanje aktivnosti bolezni in odgovora bolnika na zdravljenje (1).

Pri akutni in kronični spontani urtikariji predlagajo enoten sistem za oceno aktivnosti bolezni - UAS (*Urticaria Activity Score*), ki temelji na opazovanju ključnih simptomov in znakov (pruritus in urtike), je validiran in enostaven za uporabo (tabela 2). Primeren je tudi za oceno aktivnosti bolezni s strani bolnikov. Vsoto UAS sedmih zaporednih dni bi morali uporabljati v vsakdanji klinični praksi kot orodje za spremljanje aktivnosti bolezni in odgovora na zdravljenje. Uporaba enotnega sistema bi oljšala tudi primerjanje rezultatov kliničnih študij iz različnih centrov (1).

Tabela 2. Ocena aktivnosti bolezni (UAS – Urticaria Activity Score) (1)

Ocena	Urtike	Pruritus
0	Brez	Brez
1	Malo (<20 urtik / 24 ur)	Blag (ni moteč)
2	Srednje veliko (20-50 urtik / 24 ur)	Zmeren (moteč, vendar ne moti normalnih dnevnih aktivnosti ali spanja)
3	Veliko (> 50 urtik / 24 ur ali velika področja urtik, ki se zlivajo)	Močan (moti normalne dnevne aktivnosti ali spanje)

Vsota UAS: 0-6.

Vzroki urtikarije

Med najpomembnejše vzroke kronične spontane urtikarije prištevamo akutne in kronične okužbe, nealergijske preobčutljivostne reakcije na hrano in zdravila (psevdoalergije) in avtoaktivnost (vključno z avtoaktivnostjo, ki je posredovana s protitelesi, ki so usmerjena proti IgE receptorjem na mastocitih) (1).

Diagnostika urtikarije

Kronična spontana urtikarija ni bolezen, ki bi bolnika življenjsko ogrožala, je pa zanj močno obremenjujoča, poleg tega je tudi pomemben generator stroškov v zdravstvu.

Obravnava bolnika z urtikarijo obsega natančno anamnezo, klinični pregled in osnovne laboratorijske preiskave, s katerimi izključimo morebitne sistemske bolezni. Dodatne preiskave so potrebne pri bolnikih, ki imajo dolgotrajen ali težji potek urtikarije (1).

Od vseh diagnostičnih postopkov je najpomembnejša anamneza, ki mora vsebovati tudi podatke o morebitnih sprožilnih dejavnikih (1):

1. Začetek bolezni
2. Pogostost pojavljanja in trajanje urtik
3. Dnevne variacije
4. Pogostejše pojavljanje urtik med vikendi, potovanji, počitnicami
5. Velikost oblika, razporeditev urtik
6. Pridružen angioedem?
7. Simptomi (srbenje, bolečina)
8. Družinska in osebna anamneza glede urtikarije in atopije
9. Osebna anamneza glede alergij, okužb, internističnih in drugih bolezni
10. Psihosomatske in psihiatrične bolezni
11. Kirurški implantati ali zapleti med operacijo
12. Gastrointestinalne težave (odvajanje blata, flatulenca)
13. Pojav urtik ob delovanju fizikalnih dejavnikov ali ob naporu
14. Zdravila (NSAR, injekcije, cepljenja, hormonska terapija, odvajala, supozitoriji, kapljice za oči ali ušesa, »domača« zdravila)
15. Povezava s hrano
16. Povezava z menstrualnim ciklusom
17. Kajenje
18. Vrsta dela, ki ga bolnik opravlja
19. Hobiji
20. Stres
21. Ocena vpliva urtikarije na kvaliteto življenja
22. Dosedanja terapija in odgovor na terapijo

Klinični pregled bolnika naj obsega tudi test za dermografizem, pred katerim je potrebno ukiniti antihistaminike za vsaj 2-3 dni (1).

Osnovne in dodatne preiskave so navedene v tabeli 3.

Tabela 3. Preiskave pri pogostejših podtipih urtikarije (1)

Tip	Podtip	Priporočene osnovne preiskave	Dodatne preiskave (za ugotavljanje sprožilnega dejavnika na katerega sumimo na podlagi anamneze ali izključitev diferencialno diagnostičnih možnosti)
Spontana urtikarija	Akutna spontana urtikarija	/	Nobena preiskava (razen, kadar so v anamnezi trdni dokazi za npr. alergijo)
	Kronična spontana urtikarija*	<ul style="list-style-type: none"> • SR/CRP, DKS • Opustitev nekaterih zdravil (npr. NSAR) 	Preiskave za <ul style="list-style-type: none"> • Okužbe (npr. H.pylori) • Alergije tipa I • Funkcionalna protitelesa • Ščitnične hormone in protitelesa • Testi za fizikalne urtikarije • Dieta z nizko vsebnostjo psevdoalergenov za 3 tedne • Triptaza • Kožni test z avtolognim serumom • Biopsija kožnih sprememb
Fizikalna urtikarija	<i>Urticaria e frigore</i>	Provokacijski test z mrazom (ledena kocka, hladna voda, mrzel veter), določitev »praga«	<ul style="list-style-type: none"> • SR/CRP, DKS • krioproteini
	<i>Urticaria e pressione</i>	Test s pritiskom (0,2-1,5 kg/cm ² za 10 in 20 minut)	/
	<i>Urticaria e calore</i>	Provokacijski test s toplo vodo, določitev »praga«	/
	<i>Urticaria solaris</i>	Test z UV in vidno svetlobo različnih valovnih dolžin	Izključitev drugih fotodermatoz
	<i>Urticaria factitia</i>	Test za dermatografizem	SR/CRP, DKS
Drugi tipi urtikarij	<i>Urticaria aquagenica</i>	Mokra oblačila telesne temperature za 20 minut	/
	<i>Urticaria cholinergica</i>	Provokacijski test s fizično obremenitvijo in vročo kopeljo	/
	Kontaktna urtikarija	Kožni vbodni / epikutani test (odčitavanje po 20 minutah)	/
	Urtikarija/anafilaksa sprožena z naporom	Provokacijski test s fizično obremenitvijo +/- hrano	/

*EAACI - European Academy of Allergology and Clinical Immunology

GA²LEN - Global Allergy and Asthma European Network

EDF - European Dermatology Forum

WAO - World Allergy Organisation

Preobčutljivost tipa I je redko vzrok kronične spontane urtikarije pri bolnikih, ki imajo simptome skoraj vsak dan; moramo pa nanjo pomisliti pri bolnikih z intermitentnimi simptomi. Diagnoza v tem primeru temelji na provokacijskem testu, ki sledi ustrezni eliminacijski dieti.

Pri bolnikih s perzistentnimi simptomi je **psevdoalergija na hrano ali aditive** v hrani verjetnejši vzrok urtikarije kot preobčutljivostna reakcija tipa I. V tem primeru diagnoza temelji na enostavnem dietnem protokolu (1).

Pogostost in relevantnost **okužb** pri nastanku kronične spontane urtikarije se močno razlikuje pri različnih skupinah bolnikov in v različnih geografskih predelih. Kronične okužbe z bakterijami, virusi, paraziti in glivami (npr. *H. pylori*, streptokoki, stafilokoki, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, hepatitis virusi, norovirus, parvovirus B 19, *Anisakis simplex*, *Entamoeba* spp., *Blastocystis* spp.) so povezovali s kronično spontano urtikarijo, vendar natančnih priporočil glede okužb zaenkrat še ni (1).

Smernice odsvetujejo obsežne in drage presejalne programe.

V prejšnjih smernicah so svetovali presejalne teste za maligne bolezni, ki pa zaradi pomanjkanja dokazov o povezavi kronične urtikarije z neoplazmami v novih smernicah niso več priporočeni (1).

Edina širše dostopna preiskava za avtoaktivnost je **kožni test z avtolognim serumom**, ki pa je nespecifičen (dokažemo prisotnost snovi v serumu, ki povzročajo sproščanje histamina, ne vemo pa, za katere snovi pravzaprav gre). Klinične raziskave so pokazale relativno visoko pogostost pozitivnega kožnega testa z avtolognim serumom pri ljudeh, ki nimajo kronične urtikarije, vendar je splošno prepričanje, da pri zdravih ljudeh in bolnikih, ki nimajo kronične urtikarije, ni tipičnega odgovora z urtiko in refleksnim eritemom (1).

Izvedba kožnega testa z avtolognim serumom je podrobno opisana v priporočilih EAACI in GA²LEN, ki so bila objavljena leta 2009. Potrebna je previdnost, da ne pride do zamenjav serumov (5).

Rutinske priskave pri bolnikih s fizikalno urtikarijo obsegajo **provokacijske teste**, s katerimi ugotovimo podtip fizikalne urtikarije in določimo »prag« oz. jakost dražljaja, ki sproži pojav urtik. Slednje nam pomaga pri ocenjevanju aktivnosti bolezni in uspešnosti zdravljenja. Žal za večino podtipov fizikalne urtikarije nimamo na voljo validiranega orodja za izvedbo provokacijskega testa (razen dermatografometra za *urticario factitio* in *urticario e pressione* in naprave TempTest[®] za *urticario e frigore in urticario e calore*) (1,6).

Literatura:

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Gimenez-Arnau AM et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*, 2009; 64:1417–1426.
2. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Kobza-Black A, Maurer D, Stingl G et al. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6:123–127.
3. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM et al. EAACI/ GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316–320.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Gimenez-Arnau AM et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: Management of urticaria. *Allergy*, 2009; 64:1427–1443.
5. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid- Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64:1256–1268.
6. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau AM, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1715-21.

PRIZADETOST KOŽE PRI ALERGIJI ZA HRANO

Mihaela Zidarn

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod

Bolniki in tudi zdravniki pogosto posumijo, da je vzrok kožnega izpuščaja hrana. Pri otrocih je alergija za hrano povezana z atopijskim dermatitisom v do 60% bolnikov. Težji kot je atopijski dermatitis, večja je verjetnost, da je alergija za hrano eden od možnih sprožilnih dejavnikov. Pri odraslih je bila ta povezava le redko kdaj ugotovljena. Pri urtikariji, ki je ne spremljajo drugi znaki anafilaksije, je pri odraslih hrana le izjemoma etiološko povezana z nastankom izpuščaja. Nekateri avtorji menijo, da pri bolnikih s kronično urtikarijo lahko dosežemo izboljšanje z dieto, ki ne vsebuje psevdoalergenov.

Atopijski dermatitis in hrana

Eden od možnih sprožilnih dejavnikov pri atopijskem dermatitisu so alergeni v hrani. Obstaja povezava med težo atopijskega dermatitisa in alergijo za hrano. Hill in Hosking sta ugotovila, da ima 12% otrok z blagim atopijskim dermatitisom alergijo za hrano, medtem ko ta pogostnost naraste na 69% pri težkem atopijskem dermatitisu. (1) Raziskave pri odraslih niso pokazale jasne povezave med alergijo za hrano in atopijskim dermatitisom.

Diagnostika suma alergije za hrano se pri bolniku z atopijskim dermatitisom začne z natančno anamnezo. Iščemo morebitno povezavo med zaužito hrano in poslabšanjem kožne simptomatike, ki je lahko akutna ali kronična, vpletajo se lahko še dodatni dejavniki, kot je alkohol in napor.

Naslednji korak so kožni vbodni testi. Nekateri proteini v hrani se med pripravo alergenskih ekstraktov razgradijo, zaradi tega je testiranje potrebno izvesti z vbodno vbodno metodo, to velja predvsem za sadje in zelenjavo. Pozitivna napovedna vrednost kožnega testa za hrano je 50% v primerjavi s provokacijskimi testi. Negativna napovedna vrednost pa presega 95%. Kadar kožni testi niso izvedljivi uporabljamo določitev slgE protiteles. Metoda je manj senzitivna in tudi manj specifična kot kožni testi. Za otroke so za najpogostejše alergene v hrani ugotavljali koncentracijo slgE, nad katero je pozitivna napovedna vrednost več kot 95%, da je otrok dejansko alergičen za ta alergen. Vendar različne študije objavljajo različne vrednosti slgE protiteles za isti alergen. Nad to vrednostjo provokacijski testi niso potrebni, vendar zaenkrat še ni jasnega konsenza glede točne vrednosti slgE za različne alergene.

Naslednja stopnja je eliminacijska dieta, ki jo svetujemo, če so bili kožni testi ali slgE protitelesa za alergene v hrani pozitivna. Pri težkem atopijskem dermatitisu ev. lahko poskusimo z eliminacijsko dieto tudi kadar so testi negativni. Svetujemo izogibanje najpogostejšim alergenom. Vsaka hrana lahko teoretično povzroči alergijsko reakcijo, vendar so za 90% potrjenih reakcij za hrano odgovorni: mleko, jajca, soja, pšenična moka, arašidi, oreščki in ribe pri otrocih ter arašidi, oreščki, ribe in morska hrana pri odraslih. V kolikor se bolnik striktno drži diete in se simptomi umirijo je naslednja stopnja provokacijski test. Pri dieti je pomembno, da se bolniki izogibajo tudi skritim alergenom. V primeru, da dieta ni imela učinka v treh tednih, najverjetneje alergeni v hrani niso pomembni sprožilci atopijskega dermatitisa pri tem bolniku. Zaradi tega nadaljna eliminacijska dieta ni potrebna.

Provokacijski testi niso potrebni pri jasni anamnezi anafilaktične reakcije in pozitivnih alergoloških testih. V vseh ostalih primerih pa naj dietna prepoved nikoli ne temelji samo na podlagi pozitivnih testov alergije. Provokacijskih testov se tudi pri atopijskem dermatitisu ne sme izvajati v domačem okolju. Možno je, da po obdobju eliminacije pride tudi do anafilaktične reakcije ob provokaciji z alergenom, ki je prej le poslabševal atopijski dermatitis. V kolikor s provokacijskim testom potrdimo preobčutljivost za alergen v hrani je potrebno striktno izogibanje alergena.

Akutna urtikarija in hrana

Urtikarija je del sistemske preobčutljivostne reakcije. Hrana je vzrok anafilakse v 35% do 55% pojasnjenih anafilaktičnih reakcij. (2) Za anafilaksijo je značilno, da so poleg urtikarije in angioedema prisotni tudi simptomi drugih organskih sistemov. Kadar je vzrok hrana se pogosto težave začnejo v ustih, z srbežem ustne votline, otekanjem ustnic. Prisotni so še

drugi simptomi in znaki anafilakse, kot je tahikardija, bolečine v trebuhu, napenjanje, bruhanje, driska, občutek cmoka v grlu, spremenjen glas, hripavost, dušenje, kašelj, stiskanje v prsih, omotica, slabost, kolaps.

Akutno urtikarijo največkrat povzročajo okužbe, predvsem pri otrocih.(3)

Izjemoma se lahko alergija za hrano kaže samo z urtikarijo z ali brez angioedema. V teh primerih ločimo alergijo za hrano od drugih vzrokov urtikarije predvsem na podlagi časovnega poteka. Pri alergiji za hrano se težave vedno pojavijo po obroku. V teh primerih urtikarija nastane zaradi sproščanja histamina iz mastocitov, ki so jih aktivirala na njih vezana IgE protitelesa, ki so se ob stiku z alergenom navzkrižno povezala. Gre torej za tip I. alergijske reakcije. Pri tem tipu preobčutljivosti se simptomi pojavijo kmalu po izpostavitvi alergenemu. Pogosto se urtike pojavijo v nekaj minutah po izpostavitvi alergenemu v hrani, običajno do 20 minut po obroku, redko se simptomi pojavijo kasneje, praktično nikoli pa po več kot 60 minutah, izjemoma do 2 uri po obroku. Na povezavo urtikarije s hrano torej mislimo samo takrat, ko se simptomi pojavijo vedno znotraj 60 minut po obroku. Če bolnik navaja pojave urtikarije preko noči ali zjutraj, preden zaužije prvi obrok lahko zanesljivo izključimo hrano kot vzrok urtikarije. Bolniki alergični za hrano so običajno alergični za enega ali nekaj sorodnih alergenov in pogosto sami ugotovijo povezavo med pojavom simptomov in zaužito hrano. Akutna urtikarija brez anafilakse, pogosto traja več dni. Urtikarija po hrani običajno traja le nekaj ur.

Ocenjujejo, da 15-20% oseb vsaj enkrat v življenju doživi epizodo akutne urtikarije, od tega 28 do 62% bolnikov nekaj dni pred začetkom simptomov urtikarije preboleva virusno okužbo, najpogosteje zgornjih dihal. (4)

V analizi primerov akutne urtikarije je Zuberbier navedel, da je 63% bolnikov sumilo, da je vzrok urtikarije hrana, vendar so le pri enem od 109 bolnikov ugotovili dejansko vzročno povezavo s hrano. (5) V drugi epidemiološki študiji Aoki s sodelavci ni našel nobenega primera alergije za hrano pri 50 bolnikih z akutno urtikarijo. (6) Nekateri avtorji so v preteklosti poročali o večji pogostnosti. Alergija za hrano naj bi povzročala do 20% primerov akutne urtikarije.(7)

Kronična idiopatska urtikarija in hrana

Kronična urtikarija je izjemno redko alergijska. Na alergijski vzrok posumimo iz anamneze, kadar se urtikarija pojavlja vedno znotraj 60 minut (običajno 20 minut) po obroku. Dokončno jo potrdimo z alergološkimi preiskavami. Kronično urtikarijo nekateri avtorji povezujejo z preobčutljivostjo za psevdoalergene. Glede te teme v literaturi med različnimi avtorji ni soglasja. Tudi raziskave na to temo poročajo o precej različnih rezultatih, deloma je to tudi posledica različnih pristopov. Nekateri avtorji povsem zanikajo možnost alergije za hrano in psevdoalergije za dodatke v hrani kot možen vzrok ali poslabševalec kronične idiopatske urtikarije.(8) Zuberbier s sodelavci pa je ugotovil, da se 50% bolnikom urtikarija izboljša z dieto brez psevdoalergenov. (9) Podobne ugotovitve je kasneje potrdil še Pigatto s sodelavci. (10) Posledično najdemo tudi v smernicah različna navodila. BSACI smernice svetujejo poskus diete brez salicilatov samo pri tistih bolnikih, pri katerih se urtikarija poslabša po nesteroidnih antirevmatikih in so odzivni na zdravljenje z antagonistami levkotrienov. Diete brez drugih aditivov v hrani pa ne svetujejo. Smernice EAACI svetujejo dietni poskus z hrano brez psevdoalergenov za 2-3 tedne. Bolniki, pri katerih s tem dosežemo izboljšanje, naj nadaljujejo z enako dieto 3-6 mesecev. (11) Kot najpogostejši psevdoalergen je naveden paradiznik zaradi vsebnosti aromatskih spojin. Drugi možni psevdoalergeni so še aditivi, konzervansi, barvila. Tudi sveže sadje vsebuje aromatske ogljikovodike. Bolnikom s kronično idiopatsko urtikarijo svetujemo dietni poskus. Tri tedne naj se držijo diete brez psevdoalergenov. Če v treh tednih dosežemo pomembno izboljšanje, je potreba nadaljnja obravnava. Sicer lahko naprej uživa običajno hrano. Ker ne gre za tip I. preobčutljivostne reakcije, se ne bojimo anafilakse. Zaradi tega lahko diagnostiko izvajamo ambulantno. Bolniku svetujemo, da ponovno uvede v prehrano po eno vrsto svežega sadja na teden. Na ta način lahko postopoma izluščimo možen psevdoalergen. Ker je vpliv hrane na pogostnost pojavljanja urtik včasih subjektivno pogojen, lahko dokončno potrdimo psevdoalergijsko preobčutljivost samo z dvojno slepim provokacijskim testom s hrano (DBPCFC). Izvajamo ga s tako obliko hranila, kot je običajni način uživanja (surovo, kuhano) hranila. Kadar je možno

damo bolniku kapsule s hranilom ali konzervansom ter kapsule, ki vsebujejo placebo. Kadar ni možno hranila pripraviti vnaprej, v kapsulah, moramo poskrbeti za ustrezno maskiranje hranila, da bolnik ne prepozna hranila po okusu in teksturi. Za optimalno oceno testa je najbolje izvajati test s tremi placebo in tremi verum provokacijami. Vedno naj bo vmes vsaj dva dni pavze. Bolnik naj vodi dnevnik simptomov. Če je le možno, naj v času izvajanja testa ne jemlje antihistaminika ali drugih protialergijskih zdravil. Kadar to ni mogoče naj vodi dnevnik porabe zdravil, predvsem tistih, ki jih jemlje po potrebi.

Kadar dokažemo alergijski vzrok ali psevdoalergijski poslabševalec je seveda osnovni terapevtski ukrep izogibanje alergenu ali psevdoalergenu.

Kontaktna urtikarija in hrana

Do kontaktne urtikarije pride na mestu stika hrane in kože . Lahko je imunsko ali neimunsko pogojena. Pri imunsko pogojeni kontaktni urtikariji ugotovimo slgE protitelesa za proteinski alergen v hrani. Neimunsko pogojeno urtikarijo najpogosteje povzročajo kisline v paradižniku in citrusih. Je nenevaren pojav in ne napreduje v sistemsko reakcijo, kar je pri imunsko pogojeni kontaktni urtikariji možno.

Kontaktna urtikarija je pogosta pri kuharjih in obdelovalcih hrane. V primeru zaužitja iste hrane pogosto nimajo težav.

Kontaktni alergijski dermatitis in hrana

Večinoma je kontaktni dermatitis posledica senzibilizacije za male molekule kot je nikelj. Pri predelovalcih hrane je možen kontaktni alergijski dermatitis, ki je posledica proteinskega alergena v hrani. Do kožne simptomatike pride 2-3 dni po izpostavitvi alergenu v hrani.

Literatura

1. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:421-7.
2. Lieberman P et al The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practise parameter, *JACI* 2005; 115: 483-523
3. *Montreux P, Leaute –Labreze C, Legrain – Lifermann V, et al. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. Arch Dermatol*1998;134:319-23.
4. Zuberbier T Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-1234
5. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Czarnetzki BM. Acute urticaria – clinical aspects and therapeutical responsiveness. *Acta Derm Venerol (Stockh)*1996;76:295-297.
6. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: hystory and natural course of 50 patients. *J Dermatol* 1994;21:73-77.
7. Champion RH, RobertsSO, Carpenter RG et al. Urticaria and angi-oedema. Review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97.
8. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *JACI* 2004;114:465-74.
9. ZuberbierT et al Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484-487.
10. Pigatto PD, Valescci RH: Chronic urticaria: A mystery. *Allergy* 2000;55:306-308.
11. ZuberbierT et al EAACI/GA2LEN guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61:321-331

DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA MEDIKAMENTOZNIH EKSANTEMOV

Tanja Kmecl

Dermatovenerološki oddelek, Splošna Bolnišnica Celje

Uvod

Medikamentozne eksanteme lahko zamenjamo za številne druge bolezni ali pa druge bolezni zamenjamo za medikamentozne eksanteme. Dobro poznavanje različnih vzorcev medikamentoznih eksantemov in njihovih diferencialnih diagnoz je v veliko pomoč kliniku pri postavitvi pravilne diagnoze pri bolniku z nedavno nastalim eksantemom. Pravilna diagnoza je pomembna, saj so eksantemi lahko znak življenjsko nevarnih bolezni ali začetka epidemije. Ob sumu na medikamentozni eksantem je potrebna čimprejšnja identifikacija in ukinitiv zdravila, ki je sprožilo reakcijo, saj v nasprotnem primeru vedno pride do perzistence in poslabšanja kožnih sprememb.

V predstavitvi so predstavljeni različni vzorci medikamentoznih eksantemov, njihova diferencialna diagnoza ter pristop k bolniku z eksantemom.

MEDIKAMENTOZNI EKSANTEM	DIFERENCIALNA DIAGNOZA
Makulopapulozni medikamentozni eksantem	<ul style="list-style-type: none">▪ Ošpice (morbilli, rubeola)▪ Rdečke (rubella)▪ Exanthema subitum (roseola infantum)▪ Erythema infectiosum▪ Infekcijska mononukleozna▪ Akutni retroviralni sindrom (ARS)▪ Acrodermatitis papulosa eruptiva infantilis (Giannotti-Crosti sy)▪ Asymmetric Periflexural Exanthem of Childhood (APEC)▪ Škrlatinka▪ Sifilis - sekundarni▪ Sindrom akutne febrilne mukokutane limfadenopatije (Mb.Kawasaki)▪ Enteroviroze▪ Inf. z respiratorni virusi▪ Hepatitis A, B in C▪ Inf. z M.pneumonie▪ Salmoneloza▪ Rocky Mountain spotted fever▪ Meningokokcemija▪ Toksični šokovni sindrom (TSS)▪ Stafilokokni 'scalded skin' sindrom (SSSS)▪ Garje (scabies)▪ Trombidiaza▪ Ušivost - oblačilna (pediculosis vestimentorum)▪ Toksokariaza▪ Toksoplazmoza▪ Pityriasis rosea▪ Psoriasis guttata▪ Pityriasis lichenoides chronica (parapsoriasis guttata)▪ Parapsoriasis digitiformis (dermatitis superficialis chronica, small patch parapsoriasis)▪ Hematogeni alergijski kontaktni dermatitis▪ Urtikarija - v fazi regresije▪ Strophulus infantum (prurigo simplex acuta infantum, urticaria papulosa infantum)▪ Mucinoza - folikularna▪ Miliaria rubra▪ Akne - poklicne▪ Folikulitisi▪ Miliji - eruptivna oblika▪ Siringiomi - eruptivna oblika▪ Ksantomi - eruptivna oblika▪ Graft versus host disease (GVHD) - akutna oblika▪ Sillova bolezen (juvenilni revmatoidni artritis)

MEDIKAMENTOZNI EKSANTEM	DIFERENCIALNA DIAGNOZA
Simetrični z zdravili povezani intertriginozni fleksoralni eksantem (SDRIFE)/ Baboon sy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intertrigo (dermatitis simplex intertriginosa) ▪ Dermatitis intertriginosa candidamyctica ▪ Tinea cruris ▪ Eritrazma ▪ Perianalni streptokokni dermatitis ▪ Bulozni imperigo pod plenico ▪ Alergijski kontakni dermatitis ▪ Seboroični dermatitis ▪ Inverzna psoriza ▪ Hailey-Hailey disease (familiarni kronični benigni pemfigus) ▪ Pemfigus vegetans ▪ Acanthosis nigricans ▪ Darier disease ▪ Acrodermatitis enteropatica ▪ Histiocitoza ▪ Nekrolitični migratorni eritem (Glucagonom sy)
Fotoalergijski in fototoksični medikamentozni dermatitis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fototoksični in fotoalergijski kontakni dermatitis ▪ Dermatitis solaris ▪ Polimorfna fotodermatoza ▪ Solarna urtikarija ▪ Aktinični retikuloid ▪ Porfirije - eritropoetska, PCT ▪ Pelagra ▪ SCLE, SLE
Urtikarija	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Urtikarija - drugi vzroki ▪ Urtikarijski vaskulitis ▪ Erythema annulare centrifugum (Darier) ▪ Erythema elevatum et diutinum ▪ Erythema gyratum perstans ▪ Erythema marginatum (Erythema annulare rheumaticum) ▪ Erythema chronicum migrans - diseminirana oblika ▪ Erythema exudativum multiforme (EEM) ▪ Bulozni pemfigoid - urtikarijska oblika ▪ Mastocitoza ▪ Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP) ▪ Akutna febrilna nevtrofilna dermatoza (Sweet sy) ▪ Makulopapulozni medikamentozni eksantemi ▪ Stillova bolezen (juvenilni revmatoidni artritis) ▪ Serum sickness like reaction ▪ Schnitzler sy ▪ Hipereosinofilni sy
Angioedem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angioedem - drugi vzroki ▪ Hereditarni angioedem ▪ Akutni alergijski ali iritativni kontakni dermatitis ▪ Urtikarija zaradi pritiska ▪ Recidivantni erizipel ▪ Cellulitis ▪ Herpes zoster ▪ Granulomatozni heilitis (Melkerson-Rosenthal sy) ▪ Dermatomiozitis ▪ Limfedem ▪ Venski edem

MEDIKAMENTOZNI EKSANTEM	DIFERENCIALNA DIAGNOZA
Fiksni medikamentozni eksantem (FDE)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recidivantni herpes ▪ Aftozni stomatitis ▪ Pemfigus vulgaris ▪ Sifilis – primarni efekt ▪ Balanitis plasmocelularis (Zoon balanitis) ▪ Balanitis erosiva circinata ▪ Nespecifični blanitis ▪ Erythroplasia Queyrat ▪ Psoriasis inversa ▪ Erythema chronicum migrans ▪ Postinflamatorna hiperpigmentacija ▪ Opekline - kemične ▪ Dermatitis artefacta ▪ Lichen planus pigmentosus
Steven-Johnsonov sy (SJS) Toksična epidermalna nekroliza (TEN) Erythema exudativum multiforme major (EEMM) Generaliziran bulozni fiksni medikamentozni eksantem (GBFDE) /bulozni medikamentozni eksantemi/	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) ▪ Stafilokokni 'scalded skin' sindrom (SSSS) ▪ Graft versus host disease (GVHD) - akutna oblika ▪ Opekline ▪ Fototoksične reakcije ▪ Eritrodermije - primarne, sekundarne ▪ Pemfigus vulgaris ▪ Bulozni pemfigoid ▪ Linearna IgA dermatoza ▪ Herpes gestationis ▪ Epidermolysis bullosa acquisita ▪ Dermatitis herpetiformis Duhring (DHD) ▪ Akutna febrilna nevtrofilna dermatoza (Sweet sy) ▪ SLE, SCLE, DLE - bulozne oblike ▪ Pseudoporfirija, PCT ▪ EEM - drugi vzroki ▪ Hand food mouth disease ▪ Behcetova bolezen ▪ Hipersenzitivni (levkocitoklastični) vaskulitis

MEDIKAMENTOZNI EKSANTEM	DIFERENCIALNA DIAGNOZA
Akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) /pustulozni medikamentozni eksantem/	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pustulozna psoriaza ▪ Subkornealna pustuloza Sneddon Wilkinson ▪ Impetigo herpetiformis ▪ IgA pemfigus, pemfigus foliaceus ▪ Akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweet sy) ▪ Erythema exudativum multiforme (EEM) ▪ Toksična epidermalna nekroliza (TEN) ▪ Stafilokokni 'scalded skin' sindrom (SSSS) ▪ Drug reaction with eosinofilia and systemic symptoms (DRESS) ▪ Folikulitisi (S.aureus, Pityrosporum, P.aeruginosa, eosinofilni) ▪ Acne vulgaris ▪ Miliaria rubra ▪ Herpes zoster – diseminiran ▪ Norice (varicella) ▪ Kandidoza ▪ Reiterjev sy
Hipersenzitivni (levkocitoklastični) vaskulitis /purpurični medikamentozni eksantem/	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipersenzitivni vaskulitis - drugi vzroki ▪ Trombocitopenična purpura ▪ Pigmentne purpurne dermatoze ▪ Wegenerjeva granulomatoza ▪ Churg Strauss sy ▪ Poliarteritis nodosa ▪ Krioglobulinemični vaskulitis ▪ Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Mb. Mucha Habermann) ▪ Ecthyma ▪ Pyodema gangrenosum - površinska diseminirana oblika ▪ Meningokokcemija ▪ Rocky Mountain spotted fever

Literatura:

1. Jackson SM, Nesbitt LT. Differential Diagnosis for the Dermatologist. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2008.
2. Scherer K, Bircher A. Adverse drug reactions and the skin - from trivial to fire signal. Internist 2009; 50(2): 171-178.
3. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. Toxicology 2005; 209: 123-129.
4. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff. Cutaneous reactions to Drugs in Children. Pediatrics 2007; 120: 1082-1096.
5. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. American Journal of Clinical Dermatology 2003; 4(8): 561-72.
6. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? Contact dermatitis 2004; 51: 297-310.
7. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapin RP. Dermatology. Mosby Elsevier 2008: 287-316.
8. Marko PB, Rejc-Marko J. Diferencialna diagnoza medikamentoznih eksantemov. Dermatološki dnevi 2003: 101-112.
9. Čizman M. Akutne infekcijske izpuščajne bolezni. Med razgl 1990; 29: 475-490.

CELIČNI *IN-VITRO* TESTI PRI PREOBČUTLJIVOSTI ZA ZDRAVILA

Kopač Peter, Šilar Mira

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uvod

Neželene reakcije po zdravljenju se pojavljajo približno pri 7 % ljudi v splošni populaciji. Pri 15 % vseh neželenih reakcij gre za preobčutljivost. Klinična slika je lahko zelo raznolika in različno težka. Isto zdravilo lahko povzroči reakcijo prek različnih mehanizmov, ki še niso dokončno razjasnjeni.

Skladno s klinično sliko so po Coombsu in Gellu reakcije razdeljene glede na mehanizem v 4 skupine: tip I- takojšnja preobčutljivost posredovana z IgE protitelesi (anafilaksa, urtikarija, angioedem). Tip II posredovan z IgG citotoksičnimi protitelesi (imunske citopenije po zdravljenju in transfuzijske reakcije). Tip III z imunskimi kompleksi (vaskulitis, purpura, serumska bolezen) in tip IV, ki je odvisen od T limfocitov (kontaktna preobčutljivost, makulopapulozni izpuščaji, bulozni in pustulozni eksantemi, za organ specifične reakcije npr. intersticijski nefritis).

Za diagnostiko preobčutljivostnih reakcij po zdravljenju se uporabljajo kožni vbodni, intradermalni, krpčni in *in vitro* testi. Za dokončno potrditev je pogosto treba opraviti oralno provokacijsko testiranje, ki pa je časovno zamudno, lahko tvegano in pri težje potekajočih preobčutljivostnih reakcijah kontraindicirano. Celični *in vitro* testi so zato obetajoče orodje v diagnostiki preobčutljivosti za zdravila. Raziskovalni rezultati so ponovljivi in primerljivi, vendar se moramo pri vrednotenju zavedati njihovih omejitev. *In vitro* test lahko dokaže le senzibilizacijo, ki je rizični faktor za preobčutljivost za zdravila in ni nujno, da se sklada s klinično sliko. Klinično je treba upoštevati še sodejavnike, kot so presnova v jetrih, druga zdravila ter kronična in akutna obolenja v času reakcije.

Optimalni čas za izvedbo testov je od 6 tednov do 6 mesecev od reakcije. V nekaterih primerih (predvsem pri beta-laktamskih antibiotikih) lahko senzibilizacija z leti izzveni. Obstajajo pa tudi primeri dokazane *in vitro* senzibilizacije 12 let po preobčutljivostni reakciji in brez vmesnega stika z zdravilom.

Celični testi pri takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah

Glavne efektorske celice reakcij, ki potekajo po I tipu so bazofilci in mastociti, ki na svoji površini izražajo specifična IgE protitelesa. Za razliko od mastocitov, ki so v tkivih, so bazofilci prisotni v periferni krvi in tako lažje dostopni za testiranje. Če alergen prečno poveže dve IgE protitelesi na površini bazofilca, ga aktivira in bazofilec degranulira. Med degranulacijo se na površini izrazijo specifični proteini – aktivacijski markerji (CD 63, CD 203c), ki jih lahko z metodo aktivacije bazofilcev (BAT), kvantitativno dokažemo (pretočna citometrija).

BAT s proteinski alergeni (pelodi, strupi kožekrilcev, lateks, alergeni pršice, psa in mačke) je standardiziran in ima visoko senzitivnost in specifičnost. To pa ne velja za BAT za zdravila, ker so zdravila majhne molekule, ki same težko povežejo dva receptorja na bazofilcih. V telesu delujejo kot hapteni. Šele ko se več majhnih molekul zdravila veže na proteinski nosilec, se sproži aktivacija. Občutljivost BAT je pri majhnih molekulah NSAID, beta-laktamski antibiotiki nizka (30-50 %), višja je pri večjih molekulah, kot so mišični relaksanti (50-90 %). Specifičnost je v vseh primerih visoka 80-100 %. (1)

Celični testi pri kasnih preobčutljivostnih reakcijah

IV tip preobčutljivosti se glede na glavne efektorske celice in mehanizme razdeli v 4 podskupine. Pri tipu IVa so to efektorske celice in citokini odziva Th1 (npr: kontaktni dermatitis), pri tipu IVb pa odziva Th2 (npr: DRESS). Pri tipu IVc je v ospredju citotoksičnost (npr SJS, TEN). Pri tipu IVd pa so končne efektorske celice nevtrofilci, ki povzročajo sterilno vnetje (npr. pustularni eksantem). Za vrednotenje celičnih testov je treba razumeti mehanizme reakcij.

Test limfocitne transformacije (LTT)

LTT je trenutno edini standardiziran test za diagnostiko kasne preobčutljivosti. Metoda temelji na vrednotenju prisotnosti spominskih T limfocitov, specifičnih za zdravilo. Po šestdnevni inkubaciji perifernih mononuklearnih krvnih celic v raztopini osumljenega zdravila specifični spominski T limfociti proliferirajo. Sedmi dan se v raztopino doda radioaktivni timidin, ki se vgradi v novo sintetizirano DNA. Vsebnost radioaktivnega označevalca se določi s posebnim čitalcem. Rezultat se primerja z negativno kontrolo in izrazi kot stimulacijski indeks (SI). Test je pozitiven, če je $SI > 2$ ($SI > 3$ za beta-laktamske antibiotike).

LTT izraža reaktivacijo in proliferacijo spominskih celic, prisotnih v pacientovi krvi. Visoko število prekurzorskih celic (in s tem visoka vrednost SI) ni nujno povezano s težo klinične slike. LTT se je izkazal kot dobro diagnostično orodje pri makulopapuloznem izpuščaju, pustularnem in buloznem eksantemu, DRESS in celo pri zelo težkih, z IgE povzročenih anafilaksijah. Občutljivost testa je 60-70 % (pri antiepileptikih celo 95-100 %), specifičnost pa 85-93 %. (2)

LTT ima kar nekaj slabosti, ki omejujejo širšo uporabo. Dolgotrajna inkubacija zahteva sterilni način dela in poznavanje dela s celičnimi kulturami. Radioaktivni medij, oprema in varnostni postopki so cenovno neugodni.

Vrednotenje aktivacije limfocitov z označevalcem CD69

Nekaj ur po stimulaciji se na površini senzibiliziranih limfocitov izrazijo specifični proteini - zgodnji označevalci aktivacije (CD25, CD69, CD71). Z metodo pretočne citometrije jih je lahko zaznati in ovrednotiti na različnih subpopulacijah limfocitov. Trenutno največ obeta merjenje označevalca CD69, saj se začne izražati zelo hitro (že po 4 urah, maksimum pa doseže po 48 urah) in obilno. Raziskave so pokazale zelo visoko specifičnost predvsem v diagnostiki makulopapuloznega izpuščaja, DRESS in SJS, vendar pa zelo nizko občutljivost (20 %). Poteka več različnih študij modifikacij tega testa za izboljšanje senzibilnosti, tudi v našem laboratoriju za imunologijo in klinično genetiko. (3)

Merjenje citokinov

Citokini se začnejo izločati že po 2 urah stimulacije z antigenom. Izmerimo jih lahko v različnih vzorcih, tudi v supernatantu celičnih kultur, z metodo ELISA ali CBA (pretočni citometer). Najbolj občutljiva pa je meritev nivoja izražanja genov za citokine prek izolacije mRNA, kar raziskujemo tudi v Lab. za klinično imunologijo in molekularno genetiko, Golnik. Citotokinski profili se močno razlikujejo glede na mehanizem reakcije in glede na zdravilo. Sočasno merjenje različnih citokinov odziva Th1 in Th2 izboljša senzitivnost in specifičnost preiskave. Študije merjenja kombinacije citokinov IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10-, IL-13 pri kasnih kožnih reakcijah, povzročenih z antibiotiki, so pokazale 60-80 % občutljivost in 80-100 % specifičnost. (4,5)

Vrednotenje citotoksičnosti

Citotoksični T limfociti so glavne efektorske celice pri kasni preobčutljivosti tipa IVc, kot so bulozni in pustularni eksantemi, pa tudi delno pri makulopapuloznem izpuščaju. Mehanizem celičnega ubijanja poteka po treh poteh: z izločanjem granul napolnjenih s perforinom in grancimom, z aktivacijo Fas receptorjev in z izločanjem citokinov, kot so TNF- α in IFN- γ .

Po izlitju citotoksičnih granul se na površini limfocita izrazi označevalec CD107a, ki je sicer prisoten na notranji strani vezikla. Prisotnost grancima lahko potrdimo s prilagojeno metodo ELISA, izražanje CD107a pa lahko izmerimo s pretočnim citometrom. Prisotnost specifičnih citotoksičnih limfocitov je bila dokazana tako v prizadeti koži, kot v periferni krvi pacienta med reakcijo in po reakciji. Ker ta test ne temelji na dokazu specifične proliferacije (kot LTT), temveč specifične citotoksičnosti, ima teoretično lahko večjo senzitivnost pri določenem mehanizmu reakcij. Zaenkrat pa ni večjih študij, ki bi opredelile njegovo senzitivnost in specifičnost. (3)

Zaključek

Preobčutljivost za zdravila se izraža preko patofizioloških mehanizmov, ki niso vsi dokončno razjasnjeni in zahtevajo izvedbo različnih celičnih testov. Le te je včasih težko klinično vrednotiti in so zaenkrat predvsem raziskovalni. Veliko obeta kombinacija več metod: meritev izražanja celičnih aktivatorjev, citokinov, znotrajceličnega barvanja označevalca p38 MAPK, ki fosforilira med aktivacijo, razvoj neimunogenega proteinskega nosilca, ki bi lahko *in vitro* vezal molekule zdravila in seveda razvoj genetskih preiskav. Za vse to pa je predpogoj združevanje raziskovalnih centrov, ker je potrebno za izvedbo študij vključiti v raziskave večje število pacientov.

Literatura

- 1) Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG.: The basophil activation test in immediate-type drug allergy, *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009 Aug;29(3):555-66.
- 2) Beeler,A.;Pichler,W. : In vitro Tests of T-Cell-Mediated Drug Hypersensitivity, Pichler WJ (ed): *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007, pp 380-390
- 3) Lochmatter P, Zawodniak A, Pichler WJ. :In vitro tests in drug hypersensitivity diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009 Aug;29(3):537-54.
- 4) Martin M, Wurpts G, Ott H, Baron JM, Erdmann S, Merk HF, Sachs B.: In vitro detection and characterization of drug hypersensitivity using flow cytometry. *Allergy.* 2010 Jan;65(1):32-9.
- 5) Lochmatter P, Beeler A, Kawabata TT, Gerber BO, Pichler WJ.: Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN-gamma in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy.* 2009 Sep;64(9):1269-78.

ZBIRANJE IN ANALIZIRANJE REZULTATOV EPIKUTANIH TESTIRANJ S POMOČJO DIGITALNIH ORODIJ

Aleksandra Dugonik ¹, Bogdan Dugonik ², Maja Kalač Pandurovič ³, Tim Kovše ², Marko Vok ⁴

¹ Dermatološki oddelek, Univerzitetni klinični center, Maribor

² Fakulteta za elektrotehniko, informatiko in računalništvo, Maribor

³ Zasebna dermato- alergološka ambulanta, Maribor

⁴ Zasebna dermatološka ambulanta, Izola

Pomen epikutanih testiranj v diagnostiki in zdravljenju alergijskega kontaktnega dermatitisa (AKD)

Alergijski kontaktni dermatitis (AKD) predstavlja 4 do 7 % vseh dermatoz obravnavanih v dermatoloških ambulantah [1], kar ga uvršča med dokaj pogosta dermatološka obolenja.

AKD je v zelo redkih primerih fatalno obolenje, osnovni princip zdravljenja je iskanje, dokazovanje potencialnega kontaktnega alergena in preprečevanje ponovnega stika z njim. Neuspešnost pri diagnosticiranju kontaktnega alergena vodi v pogoste recidive AKD. Prizadetost okolju izpostavljene kože rok, obraza pri AKD in obolevanje v dokaj zgodnjem življenjskem obdobju vodi v razvoj dodatnih psihosomatskih težav, socialno izključenost iz okolja, predvsem pa v pogoste in dolge izostanke z dela.

Za diagnostiko in dokazovanje AKD se uporabljajo epikutani ali ti. krpični testi. V Evropi je za osnovno testiranje priporočena uporaba petindvajsetih najpogostejših kontaktnih alergenov, ki predstavljajo ti. »Standardno evropsko serijo kontaktnih alergenov«.

Tudi za odčitavanje rezultatov (vrednotenje pozitivne testne reakcije) je priporočena uporaba kriterijev Mednarodne raziskovalne skupine za kontaktni dermatitis (ICDRG).

Dokaz kontaktne preobčutljivosti na specifični kontaktni alergen s standardnih serij oz. s pacientovega delovnega ali domačega okolja v veliki meri pripomore k uspešnemu zdravljenju in preprečevanju recidivov bolezni pri posamezniku.

Zbiranje in statistično vrednotenje rezultatov epikutanega testiranja skozi daljše časovno obdobje za določeno populacijo omogoča oblikovanje ti. epidemioloških kazalcev AKD.

Večletna epidemiološka slika je osnova za oblikovanje splošnih preventivnih ukrepov za zmanjšanje kontaktne senzibilizacije na specifični alergen v nekem okolju (npr. danska uredba o dodajanju železovega sulfata v cement, ki je zmanjšala delež kontaktnih alergij na krom pri gradbenikih, evropska uredba o prepovedi uporabe niklja v bižuteriji ali označevanje kozmetičnih izdelkov, ki so brez dodatkov dišav ti. »Fragrance free izdelki«) [2].

Statistično obdelavo in interpretacijo rezultatov epikutanih testiranj izvajajo praktično vse države (občasno regije) razvitega sveta.

Ob tem pa so se oblikovale tudi različne projektne skupine, kjer se združujejo podatki večjih področij npr. za Severno Ameriko »North American Contact Dermatitis Group« in »American Society of Contact Dermatitis«, za Evropo »International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG), »European Society of Contact Dermatitis (ESCD)«, »European Surveillance System on Contact Dermatitis (ESSCA)«, za področje nemško govorečega dela Evrope pa »Deutschen Kontaktallergien Gruppe (DKG)« in »Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)«.

V omenjenih projektih gre za združevanje rezultatov epikutanih testiranj več dermato- alergoloških centrov (slika 1), ki zberejo podatke/ rezultate 10.000 do 20.000 testiranih oseb letno [3]. Podatki se s pomočjo različnih programskih orodij (npr. WinAllDat/ESSCA) zberejo v statističnem centru, ki nato opravi retrospektivno analizo za različno dolga obdobja (letna, petletna poročila) za celotno standardno serijo. Preko deležev pozitivnih reakcij za posamični kontaktni alergen se določijo najpogostejši kontaktni alergeni v nekem okolju,

njihov trend upadanje/naraščanja skozi leta, prav tako je možna primerjava rezultatov več regij/držav med seboj.

Table 1. Participating ESSCA departments in 2005/2006 with patient numbers

Region	Department	Shorthand	Allergen supplier(s) [§]	Number of patients	Number of consultations [§]	Percentage positive to ESS
West	Amersham	UK-01	HT, CH	1038	1061	41,6
	Nottingham	UK-02	HT, CH	926	926	45,2
	Oxford*	UK-04	HT, CH	372	372	42,2
	Sheffield	UK-05	HT, CH	808	808	42,0
	Dundee	UK-07	HT, CH	919	919	35,9
	Leeds	UK-08	HT, CH	1537	1537	36,8
	Aberdeen	UK-09	HT, CH	605	605	62,5
	Bristol	UK-10	HT, CH	613	613	44,5
	Liverpool	UK-11	HT, CH	618	618	49,5
	Middlesbrough*	UK-12	HT, CH	240	240	59,6
	Swansea	UK-30	HT, CH	344	344	44,5
	Cardiff	UK-31	HT, CH	584	584	36,8
			8604	8627	43,1	
South	Barcelona	ES-01	HT, CH	751	755	43,5
	Napoli	IT-01	CH	708	708	36,1
	Padova	IT-02	CH	895	895	52,7
	Padova Ped.	IT-03	CH	648	648	30,6
	Pordenone	IT-06	CH	431	431	41,1
				3240	3240	41,5
Central	Groningen	NL-01	TT	784	793	41,8
	Amsterdam-VU	NL-02	HT, CH	1558	1582	42,7
	Basel	CH-42	TT, HT	517	535	47,3
	Bern*	CH-56	HT	110	112	56,5
	Graz	AT-25	HT	660	660	50,9
	Dortmund	DE-01	HT	593	602	31,1
	Göttingen	DE-03	HT	258	261	37,1
	Kiel	DE-06	HT	470	472	48,8
	Jena	DE-12	HT	672	696	40,4
	Erlangen	DE-24	HT	683	744	50,1
			6305	6457	43,7	
Northeast	Helsinki	FI-01	HT, CH	296	297	42,1
	Lahti	FI-02	CH	465	465	50,3
	Kuopio	LT-01	HT	242	242	46,3
	Lodz	PL-01	CH	608	608	39,1
			1611	1612	44,0	

*HT = Trolab™ (Almirall-Hermal, Reinbek, Germany). CH = Chemotechnique Diagnostics™ (Malmö, Sweden), TT = True test®.

§Consultation is the presentation of a patient for patch testing, possibly multiply during a period.

*2006 only.

Slika 1. V ESSCA sodelujoči dermato-alergološki oddelki v letu 2005/2006 s številom testiranih oseb v tem obdobju [3].

Rezultat omenjenih projektov so tudi študije, ki poskušajo definirati povezavo AKD z različnimi demografskimi dejavniki kot so starost, spol, pridružene bolezni (atopijski dermatitis, bronhialna astma), regija prizadete kože (dermatitis rok, spodnjih okončin, obraza ...) oziroma z zunanji dejavniki (poklic).

V ta namen se v študijah največkrat uporablja ti. MOAHLFA index (tabela 1), v katerem je združeno sedem glavnih demografskih dejavnikov z verjetnim vplivom na AKD. Zaradi statističnega vrednotenja so tudi ti v največji možni meri standardizirani (npr. za atopijski dermatitis - kriteriji po Hanifinu in Rajki).

Tabela 2. MOAHLFA indeks – indeks demografskih dejavnikov z možnim vplivom na AKD

Demografski dejavnik	MOAHLFA indeks
spol	Male
poklic	Occupational dermatitis
atopijski dermatitis, (alergijska) bronhialna astma	Atopic dermatitis, Hay fever or (alergic bronchial) asthma
dermatitis rok	Hand dermatitis
dermatitis spodnjih okončin	Leg dermatitis
dermatitis obraza	Face dermatitis
starost	Age 40+

Analiza podatkov večjih podatkovnih zbirk je v zadnjih dvajsetih letih narekovala večkratno spreminjanje oziroma prilagajanje »standardne serije kontaktnih alergenov« z vključevanjem novih substanc, spreminjanjem standardnih koncentracij in testnih vehiklov [4].

Analize npr. IVDK so prav tako pokazale, da z uporabo standardne serije uspemo diagnosticirati zgolj 42 % vseh kontaktnih alergenov [4], kar je oblikovalo priporočilo po večkratni uporabi specialnih standardnih serij, kot tudi testiranja s specifičnimi kontaktno alergogenimi snovmi, s katerimi se pacient srečuje v svojem okolju.

Najnovejši cilj projektov (IVDK) pa je osredotočen v iskanje genetskih vzrokov, ki bi lahko prispevali k oblikovanju fenotipa z izraženo kontaktno preobčutljivostjo [5].

Izvajanje in vrednotenje rezultatov epikutanih testiranj v Sloveniji

Epikutano testiranje se v Sloveniji, kot diagnostična metoda pri AKD s strani dermatologov, uporablja že več desetletij.

Trenutno testiranje opravljamo v treh alergoloških ambulantah v sklopu bolnišničnih dermatoloških oddelkov (Ljubljana, Maribor, Celje) ter v treh zasebnih dermatoloških ambulantah v Mariboru, Izoli in Novem mestu. Na Dermatološki kliniki v Ljubljani je za potrebe opredeljevanja AKD kot s poklicem pridobljene dermatoze organizirana tudi subspecialistična Ambulanta za poklicna obolenja kože.

Statistično vrednotenje rezultatov epikutanih testiranj izvajajo zgolj nekatere bolnišnične ambulante, največkrat za potrebe letnih poročil in načrtovanje nadaljnjega dela, v manjši meri za raziskovalno delo.

Do danes dermatologi v Sloveniji nismo uspeli vzpostaviti skupne zbirke podatkov z rezultati epikutanih testiranj.

V letu 2007 smo Dugonik, Kalač in Vok poskušali opraviti analizo večje zbirke podatkov epikutanih testiranj v Sloveniji.

Retrospektivno smo analizirali rezultate 5126 pacientov, ki so v obdobju 2000-2007 opravili epikutano testiranje v eni od treh dermato–alergoloških ambulant v Mariboru in Izoli.

Za zbiranje podatkov smo s pomočjo programa Excel oblikovali tabelo, statistično obdelavo pa smo opravili z računalniškim programom za statistiko SPSS 15.0. Z obdelavo podatkov smo želeli določiti osnovne značilnosti testne skupine (spol, starost), delež pozitivnih reakcij na testiranca, delež pozitivnih reakcij za posamični kontaktni alergen standardne serije, ob tem pa ovrednotiti še trend naraščanja/upadanja teh deležev v obravnavanem sedemletnem obdobju.

Ugotovili smo, da je bila povprečna starost naših testirancev 41,69 let ($\pm 14,7$), 2286 (46,6 %) testirancev je imelo dokazano eno ali več pozitivnih reakcij ali v povprečju 1,8 pozitivnih

reakcij na testiranca.

1787 (78,2 %) žensk in 498 (21,79 %) moških je imelo eno ali več pozitivnih reakcij, kar nakazuje statistično signifikantno razliko med spoloma pri testirancih z vsaj eno pozitivno reakcijo ($p \leq 0.01$), ki pa je nismo dokazali med starostnimi skupinami po dvajset let, kamor so bili razvrščeni testiranci po svoji starosti v letu, ko so opravili testiranje.

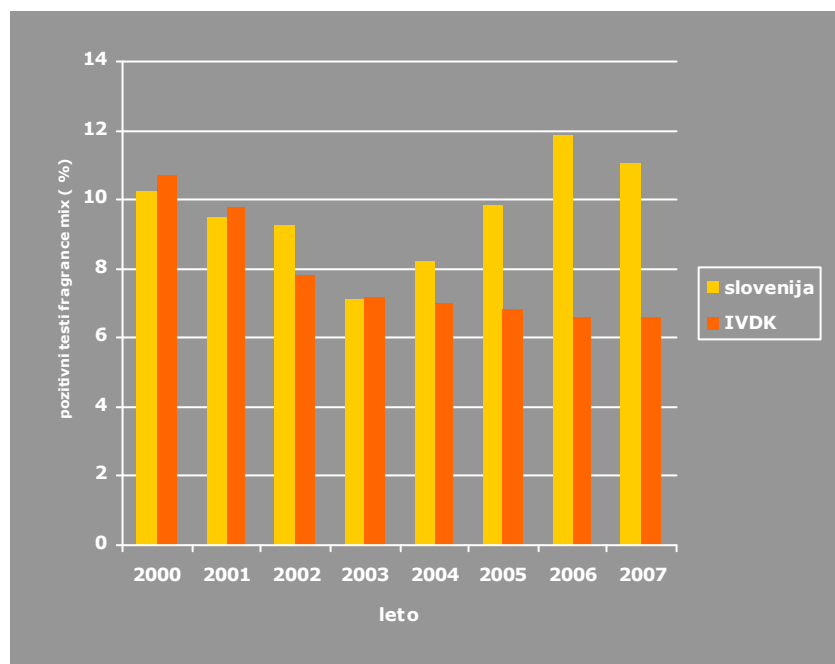
Največji delež pozitivnih reakcij v testirani populaciji je imel nikelj (21,5 %), sledil je kobalt (11,7 %), mešanica dišav (9,7%), krom (7,7 %) in Peru balzam (6,3 %).

Opazili smo kontinuirano naraščanje deleža pozitivnih reakcij na kobalt, krom in mešanico dišav, pri niklju pa se je v 2006 in 2007 nakazal trend upadanja.

Med številnim publikacijami s področja epidemiologije AKD smo poiskali rezultate podobno zastavljenih raziskav, pri čemer smo najpogosteje uporabili objave rezultatov IVDK (zbira in statistično vrednosti rezultate epikutanih testiranj, ki se izvajajo štiridesetih dermatoloških ambulantah v Nemčiji, Avstriji in Švici), ki so po našem mnenju glede na geografsko lego in slog življenja testiranih oseb najbolj primerljivi z našimi rezultati.

Zgolj osnovna primerjava rezultatov pa nam je odprla povsem nova vprašanja in dileme vrednotenja rezultatov, kot je npr. primerjava trenda pozitivnih reakcij na mešanico dišav med »Slovenijo« in IVDK, kjer se do leta 2003 kažejo primerljivi trendi (upadanje), v nadaljnjem štiri letnem obdobju pa sta trenda pa povsem različna (tabela 2).

Tabela 2. Primerjava deleža kontaktnih alergij na Fragrance mix v Sloveniji z rezultati z IVDK v obdobju 2000-2007



Oblikovanje programa za digitalno zbiranje podatkov epikutanih testiranj v Sloveniji

Zgoraj omenjeni poskus statističnega vrednotenja rezultatov pridobljenih v sedmih letih v treh dermatoloških ambulantah nam je nakazal smernice za nadaljnje delo, prav tako pa je k sodelovanju pritegnil še ostale dermatologe, ki se ukvarjajo z epikutanim testiranjem v Sloveniji. Nakazal nam je tudi možne zaplete pri ustvarjanju podatkovne zbirke kot je npr. ločeno zbiranje in shranjevanje podatkov v datotekah Excel, njihovo združevanje in

preurejanje v datoteke uporabne v programu SPSS. Ob vključevanju več ambulant lahko postane zbiranje in združevanje podatkov zapleteno, nekompatibilno, poveča se možnost napak, predvsem zaradi napačno vnesenih, podvojenih ali manjkajočih podatkov v sled »prepisovanja« iz pisne dokumentacije za več let nazaj.

Rešitev naštetih zapletov vidimo v uporabi sodobnejših digitalnih tehnologij. Slednje nam omogočajo vnos podatkov v različnem času in prostoru, prenos le teh preko spleta in zbiranje na enem mestu/računalniku. Ustvari se varna podatkovna zbirka, ki omogoči tako lokalno kot oddaljeno vrednotenje podatkov. Podobno kot smo podatke statistično obdelali s SPSS-om, jih lahko sedaj neposredno preko spleta, pri čemer pa je fleksibilnost statističnih parametrov poenostavljena, kar poenostavi delo z zbirko podatkov. Vsak uporabnik (pooblaščen za vnos in pregled podatkov) lahko neposredno preveri podatke o vnesenih pacientih in jih statistično ovrednoti z izbiro osnovnih parametrov npr. spremljanje deleža pozitivnih reakcij na določen alergen za neko obdobje ali z dodatnimi parametri npr. spolom, starostjo, poklicem ...

Uporaba in odzivnost spletne zbirke je veliko večja kot statistično orodje SPSS.

Rezultate statistične obdelave podatkov je mogoče izpisati tudi v grafični obliki.

Največja skrb pri vnosu na daljavo je posvečena varnosti podatkov. Vsak uporabnik se mora identificirati z dodeljenim uporabniškim imenom in geslom. Program predvideva tudi uvoz podatkov iz drugih že obstoječih elektronskih zbirk podatkov npr. zbirk v Excelu, prav tako pa je možna omejitev zgornjega števila dnevnega vnosa podatkov za posamezno uporabniško ime, kar povečuje natančnost in ažurnost vnosa. Omejevanje dnevnega vnosa podatkov prav tako preprečuje morebitno večjo škodo na zbirki podatkov, ki bi nastala ob morebitnem nepooblaščenem vdoru in vnosu podatkov v podatkovno zbirko.

Program za daljinsko digitalno obdelavo podatkov je trenutno še v fazi razvoja. V letošnjem letu ga bomo poskusno vključili v več dermatoloških ambulant, ki izvajajo epikutano testiranje.

V kolikor se bo program izkazal prijazen do uporabnika, oziroma bo nudil nemoteno in pravilno zbiranje podatkov, bomo v letu dni na slovenskem nivoju ustvarili podatkovno zbirko s podatki 2000 testiranih oseb.

Možnost dodatne statistične obdelave bo omogočila primerljivost z rezultati drugih epidemioloških študij v Evropi in svetu, morebitno vključevanje v evropske projekte s področja epidemiologije AKD, predvsem pa jasno epidemiološko sliko AKD v Sloveniji.

Literatura

- [1] Machova A, Dastychova E, Kostalova D et al. Common contact sensitizers in the Czech Republic. Patch test results in 12,058 patients with suspected contact dermatitis. *Contact dermatitis* 2005; 53:162-166
- [2] Wolfgang Uter, Alike Ludwig, Bernd-Rüdiger Balda, Axel Schnuch, Annette Pfahlberg, Torsten Schäfer, H. -Erich Wichmann and Johannes Ring. The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based data. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004; 57: 627-632
- [3] Uter W, Ramsch C, Aberer W, Ayala F, Balato A, Beliauskienė A, Fortina AB et al. The European baseline series in 10 European countries, 2005/2006 – results of European Surveillance system on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis* 2009; 1:31-38
- [4] Schnuch A, Uter W. Epikutantestung mit der DKG-standardserie- ein Rückblick. *Allergologie* 2009; 32:262-272
- [5] Schnuch A, Uter W. Die epidemiologische analyse der kontaktallergien. *Allergologie* 2009; 32:250- 255

KONTAKTNI DERMATITIS ZARADI RASTLIN

Tomaž Lunder

Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana

Uvod

Kontaktni dermatitis je eno najpogostejših dermatoloških obolenj. Med možnimi vzročnimi dejavniki, ki so vpleteni v njegov nastanek, srečujemo tudi različne rastline, s katerimi imajo pacienti kontakt na delovnem mestu ali v prostem času. Etiologija in patogeneza teh oblik kontaktnega dermatitisa je kompleksna. Številne vrste rastlin, množica spojin, ki jih vsebujejo, kot tudi možnost sočasne izpostavitve pacientov različnim rastlinam otežkočajo proučevanje te vrste kontaktnega dermatitisa. Zdravnik praviloma ni obenem botanik, niti kemik, prav tako pa v realnih okoliščinah večinoma ni izvedljivo raziskovanje pacientovega okolja na kraju samem, da bi odkrili najverjetnejši vzrok dermatitisa (1).

V širšem smislu lahko zaradi dotika kože z rastlinami nastanejo številne kožne reakcije (2):

1. takojšnje reakcije:

- neimunološke oblike kontaktne urtikarije (npr. po stiku s koprivami),
- z IgE posredovana kontaktna urtikarija,
- proteinski kontaktni dermatitis;

2. iritativni kontaktni dermatitis:

- zaradi mehanskega draženja,
- zaradi kemijskega draženja;

3. alergijski kontaktni dermatitis:

- akutna, subakutna, kronična oblika,
- dermatitis, podoben EEM, ter atipični dermatitis,
- aerogeni kontaktni dermatitis;

4. fotodermatitis (fitofotodermatitis):

- fototoksična oblika,
- fotoalergijska oblika.

V prispevku se osredotočamo na alergijski kontaktni dermatitis, iritativni kontaktni dermatitis ter proteinski kontaktni dermatitis zaradi rastlin; pri kontaktni urtikariji v osnovi ne gre za dermatitis, fitofotodermatitis pa zaradi svojske patogeneze in umeščenosti v problematiko fotodermatologije odstopa od konteksta tega prispevka.

Klinični spekter kontaktnega dermatitisa zaradi rastlin

Proteinski kontaktni dermatitis

Termin proteinski kontaktni dermatitis sta vpeljala N. Hjorth in Y. Roed-Petersen leta 1976 (3). Danes ga opredeljujejo kot obliko kontaktnega dermatitisa, ki ga povzroči stik kože z beljakovinami in ki je po mehanizmu nastanka bodisi posledica draženja, bodisi posledica alergijske reakcije tipa I ali IV (4). Njegova klinična slika je lahko povsem enaka klinični sliki drugih oblik kontaktnega dermatitisa. Večkrat se izraža v obliki kroničnega dermatitisa rok in podlahti, ob stiku z vzročno snovjo pogosto nastane kratkotrajna epizoda kontaktne urtikarije, ki ji sledi po nekaj urah ali dnevih poslabšanje dermatitisa. Sprožijo ga lahko živila rastlinskega izvora kot so čebula, krompir, korenje, peteršilj, solata, špinača, kumara, paradižnik, paprika, pa tudi sadje in začimbe. Poleg tega so med pogostejšimi vzročnimi snovmi ribe, raki, školjke, meso, živalske tekočine (npr. slina, kri), itd.

Iritativni kontaktni dermatitis

- Zaradi mehanske iritacije: možni vzrok so poškodbe z bodicami ali trni rastlin (npr. kaktusi), ali pa mikrolezije kože z drobnimi bodicami (npr. *Opuntia ficus-indica*) ali koničastimi kristali kalcijevega oksalata v nekaterih eksotičnih sadežih ter užitnih rastlinah, kot tudi nekaterih okrasnih rastlinah. Značilni primer slednjih je *Dieffenbachia* spp., ki lahko izzove urtikarielni dermatitis po stiku s poškodovano rastlino, ali hud edem ustne sluznice in grla v

primeru žvečenja stebela ali listov. V manjši meri so kristali kalcijevega oksalata tudi v steblih, listih in čebulicah narcis, v čebulicah hiacint, kot tudi v listih filodendrona.

- Zaradi kemijske iritacije: poleg že opisanega iritativnega delovanja kristalov kalcijevega oksalata so v nekaterih rastlinah obenem prisotni proteolitični encimi, ki izzovejo draženje: *Dieffenbachia* spp., ananas; v strokih česna so prisotni tiocianati. V odvisnosti od intenzitete vzročne nokse se iritativni kontaktni dermatitis lahko razvije bodisi v akutni, bodisi v kronični obliki.

Alergijski kontaktni dermatitis

Povzroči ga lahko stik z rastlinami več botaničnih družin:

- *Anacardiaceae*: nekatere vrste bršljanov, ki uspevajo v ZDA (npr. *Toxicodendron radicans*, *Toxicodendron rydbergii*), in sorodne rastline so v tamkajšnji populaciji eden od pogostejših povzročiteljev kontaktnega dermatitisa, ki lahko poteka v hudi obliki, lahko v obliki, ki je podobna *Erythema exsudativum multiforme*.

- *Asteraceae (Compositae)*: med njimi najdemo predstavnice okrasnih rastlin (npr. krizanteme, sončnice, dalije), divjih rož, zeli oz. plevelov (npr. marjetice, kamilica, arnika, regrat, divji pelin), kot zelenjave (npr. endivija, solata, artičoke). Poglavitni alergeni v njih so seskviterpen laktoni. Poznanih je več kot 1300 vrst teh spojin. Nekaj najpomembnejših je zajetih v testnem pripravku, ki je vključen v evropski standardni seriji kontaktnih alergenov. Posledični alergijski kontaktni dermatitis se pogosto izrazi v obliki aerogenega kontaktnega dermatitisa (ang., airborne contact dermatitis), za katerega je značilna prizadetost odkritih delov kože, zlasti na obrazu in vratu. Za razliko od fotodermatitisa je v tem primeru prizadeta tudi koža pod brado, na zgornjih vekah in za uhlji. Alergene snovi so najverjetneje prisotne v prašnih delcih odmrlih rastlin, deloma v cvetnem prahu in dlačicah rastlin. Pri bolnikih se kasneje pogosto razvije tudi fotosenzitivnost.

- *Alstromeriaceae* in *Liliaceae*: čebulice tulipanov, kot tudi različni deli lilij vsebujejo šibko alergene spojine, ki pa lahko povzročijo poklicno kontaktno alergijo pri vrtnarjih in cvetličarjih.

- *Primulaceae*: *Primula obconica* vsebuje močan kontaktni allergen primin.

- *Myrtaceae*: v olju rastline *Melaleuca alternifolia* so številne alergogene spojine.

Diagnostični postopek

Poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda je pri sumu na alergijski kontaktni dermatitis potrebno epikutano testiranje, pri katerem poleg standardne serije kontaktnih alergenov testiramo tudi dele osumljenih rastlin. Pri tem se lahko poslužujemo različnih modifikacij epikutanih testov, predvsem testov z abrazijo in testov z rabo različnih površin delov osumljenih rastlin, katerim so bili izpostavljeni pacienti ob nastajanju bolezni.

Pri sumu na proteinski kontaktni dermatitis zaradi rastlin poleg standardne metode kožnega vbodnega testiranja nekateri avtorji priporočajo tudi t.i. prick-prick test z rabo svežih delov osumljenih rastlin ali njihovih izvlečkov, ob testiranju kontrolne skupine zdravih prostovoljcev. Po potrebi so potrebni tudi in vitro testi alergije tipa I.

Literatura

1. Benezra C, Ducombs G, Sell Y, Fousereau J. Plant contact dermatitis. Toronto: B.C.Decker Inc., 1985: 353 str.
2. Le Coz CJ, Ducombs G. Plants and plant products. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin J-P (eds.). Contact Dermatitis. 4th edition. Berlin: Springer Verlag, 2006: 751-800.
3. Hjorth N, Roed-Petersen Y. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. Contact Dermatitis 1976; 2: 28-42.
4. Hannuksela M. Protein contact dermatitis. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin J-P (eds.). Contact Dermatitis. 4th edition. Berlin: Springer Verlag, 2006: 345-8.

ANALIZA ETIOLOŠKIH DEJAVNIKOV NA DELOVNEM MESTU ZA RAZVOJ KONTAKTNEGA DERMATITISA MED MEDICINSKIMI SESTRAMI IN ZDRAVSTVENIMI DELAVCI V SPLOŠNI BOLNIŠNICI NOVO MESTO

Maja Gabrič Zirkelbach

DERMIS specialistična dermatološko alergološka ambulanta d.o.o., Novo mesto

UVOD

Kontaktne dermatitisi

Nastanejo kot odziv kože na zunanje dejavnike. Pojavijo se na mestu kontakta z vzročno snovjo. Reakcije delimo na:

- nealergijske reaktivne kožne bolezni (akutni in kronični iritativni kontaktni dermatitis),
- alergijske kožne bolezni (alergijski kontaktni dermatitis) (1,2).

40% vseh poklicnih obolenj predstavljajo obolenja kože (3). Kontaktni dermatitisi predstavljajo kar 90-95% poklicnih dermatoz (4,5). Med njimi prevladuje iritativni kontaktni dermatitis (70-80%), sledi mu alergijski kontaktni dermatitis (20-25%) in kontaktna urtikarija (<5%) (6). Med poklicne dermatoze sodijo še nekatere infekcijske bolezni kože (poklicne dermatomikoze, bacilarne dermatoze (antraks itd.) ter acne oleinica (po stiku z mineralnimi olji) in acne picea (po stiku s katranom). Profesionalna stigmata pa niso profesionalne bolezni kože v pravem pomenu, temveč so le znak nekaterih poklicnih opravil (obarvanja kože, las ali nohtov, fizikalno povzročene tiloze in keratoze, tetoviranja ipd.) (7).

Kar 70% zaposlenih v zdravstvu naj bi po podatkih iz literature imelo vsaj 1× težave v smislu kontaktnega dermatitisa na koži rok (8); raziskava, ki so jo opravili na Švedskem, pa je razkrila, da kar 2,2% zaposlenih v bolnišnicah da odpoved zaradi kontaktnega dermatitisa na rokah (9). Prevalenca kontaktnega dermatitisa na rokah je med negovalnim osebjem v bolnišnicah bistveno večja kot prevalenca med ostalimi zaposlenimi v bolnišnicah (10).

Iritativni kontaktni dermatitis (IKD) se razvije zaradi nealergijskega vnetnega odziva kože na dražeče zunanje dejavnike. IKD je veliko pogostejši kot alergijski kontaktni dermatitis. Delimo ga na akutni IKD (kadar je koža izpostavljena obilnatim iritantom) in kronični IKD (vzročni dejavnik je blažji in deluje dalj časa).

Večina poklicnih dermatitsov na rokah sodi v skupino kroničnih iritativnih dermatitsov. Kronični iritativni kontaktni dermatitis (KIKD) ali dermatitis detritiva se razvije zaradi ponavljajočega se, več tednov ali mesecev trajajočega stika kože z zunanjimi fizikalnimi vplivi ali s snovmi, ki same po sebi oziroma zaradi nizke koncentracije ob enkratnem stiku še ne povzročijo bolezenskih sprememb (11).

Na razvoj IKD vplivajo tako eksogeni kot endogeni dejavniki. Od eksogenih dejavnikov so pomembne kemijske značilnosti vzročne snovi (kemijska struktura, pH), koncentracija, trajanje stika z njo, način ekspozicije, reakcija pa je odvisna tudi od tega, s katerim delom telesa pride snov v kontakt in od dodatnih mehaničnih (pritisk, drgnjenje, abrazija kože) in klimatskih (temperatura, vlažnost okolice) dejavnikov. Od endogenih dejavnikov pa so pomembni predvsem tip kože (tip I je bolj občutljiv kot tip IV), prisotnost atopijskega in/ali alergijskega kontaktnega dermatitisa ali starosti (koža starejših je občutljivejša) (10,12,13,14,15,16).

Alergijski kontaktni dermatitis (AKD) ali ekcema vulgare je kronična, recidivantna dermatoz, ki se razvije po stiku senzibilizirane osebe z ekcematogeno snovjo. Ocenjujejo, da ima okoli 10 odstotkov dermatoloških bolnikov AKD, pogosto pa je ta dermatoz tudi poklicno obolenje. Največkrat se pojavi samostojno, neredko pa je zaplet drugih dermatoz zaradi senzibilizacije na spojine, ki so prisotne v zdravilih za lokalno uporabo ali domačih zeliščnih pripravkih (1,2,6,7).

Alergeni in dražeče snovi, ki se uporabljajo v zdravstvu

Dražeče snovi v zdravstvu

Mila povzročijo denaturacijo proteinov stratum korneuma, spremenijo intercelularne lipide, zmanjšajo kohezijo korneocitov in njihovo sposobnost vezanja vode (19).

Večina alkoholnih razkužil vsebuje izopropanol, etanol, n-propanol ali kombinacijo dveh od naštetih snovi. Njihov antimikrobni učinek se odraža v sposobnosti denaturacije proteinov. Etanol ima nekoliko manjši dražilni učinek na kožo v primerjavi z izopropanolom in n-propanolom (20). Številne druge antimikrobne substance so sestavine antimikrobnih mil in razkužil. Najpogosteje se uporabljajo: klorheksidin, kloroksilenol (paraklorometaksilenol), heksaklorofen, kvarterne amonijeve spojine (benzalkonijev klorid, cetrimid) triklosan in jod ter jodofori (povidon-jodid, ipd.) (21). Glutaraldehid se uporablja za sterilizacijo številnih medicinskih inštrumentov, na kožo pa deluje kot močan iritans in možen alergen (22,23).

Najpogostejši alergeni v zdravstvu

Eden najpogostejših vzrokov AKD pri zaposlenih v zdravstvu so dišave, konzervansi in druge sestavine v detergentih, razkužilih in negovalnih emulzijah za roke (zmes aromatičnih snovi, benzalkonijev klorid, parabeni, propilen glikol, benzoil alkohol, stearil in izostearil alkohol, Euxyl K 400, itd.) (24).

Kot vzročne alergene med zaposlenimi v zdravstvu z AKD pogosto najdemo tudi zdravila, predvsem dermatike. Pogosta je senzibilizacija na antibiotike (neomicin, gentamicin, kloramfenikol, bacitracin, senzibilizacija na penicilin pa se ponavadi razvije po ponavljajočem se stiku z njim ob pripravi za parenteralno aplikacijo), lokalne antihistaminike, lokalne anestetike (benzokain, prokain,...) in sestavine zdravilnih podlag ter konzervanse (perujski balzam, parabeni, lanolin, heksaklorofen, resorcinol, itd.). Zaradi stalnega nošenja rokavic iz naravnega lateksa pa se zaposleni pogosto senzibilizirajo tudi na alergene v gumi (tiurami, karbamati, tiazoli, itd.) (25,26,27). V zadnjih letih postaja pomemben alergen thiomersal. To je konzervans, ki ga najdemo v cepivih, nekaterih kozmetičnih izdelkih, kapljicah za nos, pa tudi v alergenih za kožne vboodne teste.

Rokavice iz naravnega lateksa

Lateks je naravni mlečni sok kavčukovca. V postopku izdelave rokavic mu z namenom izboljšanja elastičnosti in obstojnosti izdelkov dodajo akceleratorje (tiurame, karbamate, tiazole, itd.), antioksidante (substuirane fenole, itd.), stabilizatorje, barvila, itd. (28,29). Sledi proces izpiranja rokavic, s katerim se odstranijo ostanki teh kemikalij in proteinov lateksa. Do nedavnega so po rokavicah v zadnji fazi razpršili smukec, da so preprečili zlepljanje in zagotovili gladko površino.

Talk ali smukec je magnezijev silikat, prah rudninskega izvora, in je v človeškem organizmu neresorbilen. Ostanki talka v kirurških ranah so privedli do nastajanja granulomov in adhezij, pojavil pa se je tudi sum, da je kancerogen. Tako so že od leta 1947 številni proizvajalci rokavic uporabljali kot lubrikant modificiran koruzni škrob, ki se v organizmu resorbira in razgradi. Ko pa so ugotovili, da škrob adsorbira proteine lateksa, ki se na prašnih delcih nato širijo po prostoru in predstavljajo možno pot za senzibilizacijo in razvoj alergijske reakcije I tipa po Coombsu in Gellu, se je njegova uporaba pričela opuščati (30,31). Škrob sam po sebi praviloma ni alergogen, deluje pa kot vektor za prenos alergena! Z absorbtivnim delovanjem tudi močno osuši kožo rok, drobni delci škroba pa nato še dodatno abrazivno delujejo na kožo, kar ima za posledico okvaro zaščitnega roženega sloja kože in moteno barierno funkcijo. Vse to pripomore k razvoju IKD ter posledično tudi AKD (31,32).

Alergijska reakcija zgodnjega tipa za proteine lateksa

Manifestacija alergijskih reakcij za proteine lateksa variira od kontaktne urtikarije, alergijskega rinokonjunktivitisa, astme, do življenjsko ogrožujoče anafilaktične reakcije (30). Pri zdravstvenih delavcih v nekaterih evropskih državah se je prevalenca senzibilizacije, ugotovljena s kožnimi vbodnimi testi, gibala od 2,8 do 12,5% (33,34,35,36).

Klinični simptomi alergije se ne pojavijo pri vseh osebah, sezibiliziranih za lateks (37).

RAZISKAVA

Povabilu za sodelovanje v študiji se je odzvalo 151 zdravstvenih tehnikov in medicinskih sester s srednjo, višjo in visoko izobrazbo. Njihova delovna doba je bila od 0 do 35 let. Preiskovanci so prihajali iz različnih oddelkov in specialističnih ambulant, in so se razlikovali po izpostavljenosti iritantom in alergenom na delovnem mestu.

Udeleženci raziskave so izpolnili vprašalnik, ki je zajel splošne podatke, podatek o delovni dobi, že znani atopiji ali kontaktni alergiji, o pogostosti umivanja rok, uporabi razkužil ter nošenju rokavic pri delu.

53 udeležencev študije se je odzvalo povabilu na alergološko testiranje. Opravili smo epikutani alergološki test s standardno serijo alergenov in rokavicami ter vbodni alergološki test z alergenom lateksa.

Epikutano testiranje smo izvedli po mednarodno standardiziranem postopku. Testne snovi standardne serije alergenov proizvajalca Hermal (Reinbek, Nemčija) smo nanесли na interskapularni predel hrbta s testnimi obliži Curatest proizvajalca Lohman-Rauschen (Neuwied, Nemčija). Odstranili smo jih po 48 urah in označili testna polja.

Testne reakcije smo ovrednotili 48 in 72 ur po nanosu alergenov.

Epikutano testiranje z rokavicami smo opravili z in brez abrazije. Na testne obliže smo nanесли koščke rokavic, ki so jih preiskovanci nosili pri delu. Pri vseh smo testirali rokavice z in brez smukca. Pri testu z abrazijo smo pred nanosom testnih obližev odstranili del stratum korneuma z večkratnim potegom lepilnega traku po testnem mestu. Tako smo izboljšali penetracijo alergenov v epidermis.

Za diagnostiko alergijske reakcije I tipa po Coombsu in Gellu za proteine lateksa pa smo po epikutanem testiranju opravili tudi kožne vbodne teste z nestandardiziranim komercialnim alergenom lateksa ALK ABELLO (Hoersholm, Danska) v treh naraščajočih koncentracijah (1, 10, 100 HEP).

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 151 preiskovancev, zdravstvenih tehnikov in medicinskih sester s srednjo, višjo in visoko izobrazbo, zaposlenih v Splošni bolnišnici Novo mesto. 83 (54,97%) jih je imelo težave s kožo rok, 68 (45,03%) pa jih je bilo brez težav ($t=1,448$).

Med skupinama preiskovancev s težavami in brez njih ni bilo signifikantne razlike v delovni dobi.

Statistična analiza rezultatov raziskave je pokazala pomembno večji delež alergikov v skupini preiskovancev, ki so imeli težave s kožo rok. V pogostosti umivanja rok ni bilo pomembne razlike med skupinama, pogostost uporabe razkužila pa je med preiskovanci s težavami večja. Vse udeležence preiskave smo povprašali tudi o pogostosti nošenja rokavic na delovnem mestu. Analiza podatkov je pokazala signifikantno razliko med skupino z in brez težav. V slednji je bilo bistveno manj tistih, ki nosijo rokavice vsak dan več kot 1 uro. Rezultati naše analize se ujemajo z ugotovitvijo, da dolgotrajno znojenje pod rokavicami in mehanično draženje kože s smukcem pripomore k razvoju kontaktnega dermatitisa.

Med testiranimi preiskovanci je imela le 1 oseba pozitiven kožni vbodni test na lateks. Preiskovanka je bila znan atopik z respiratornimi simptomi. Težave v smislu kontaktne urtikarije oziroma Quinckejevega edema je imela le po posegu pri zobozdravniku na ustnicah, med delom na oddelku (predvsem ob menjavi rokavic) pa je navajala pojav vodenega izcedka iz nosu in kihanje, sicer pa razpoke in luščenje na koži rok.

10 (18,9%) testiranih preiskovancev je imelo pozitiven izvid krpičnega testa s standardno serijo alergenov. Med alergeni standardne serije je bil na prvem mestu po pogostosti nikelj, kar sovпада z rezultati testiranj v splošni populaciji. Pri nikomer nismo dokazali senzibilizacije na kemikalije, ki se uporabljajo v proizvodnji gume. Tudi test z rokavicami iz lateksa, z in brez smukca, ki smo ga opravili z in brez abrazije, je bil pri vseh testirancih negativen.

ZAKLJUČEK

Osebam z znano atopijo ali kontaktno alergijo se odsvetuje delo v zdravstvu. Vsi zaposleni v zdravstvu morajo prejeti ustrezna navodila glede primerne higiene, zaščite in nege kože. Bolnišnice naj bi vsem zaposlenim omogočile uporabo rokavic brez smukca in kvalitetnih razkužil z dodanimi negovalnimi snovmi.

LITERATURA

1. Lunder T. Alergijske in reaktivne kožne bolezni. In: Kansky et al. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2002: 137-44.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatology. Second, Completely revised edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000:458-84, 515-7.
3. Milkovič-Kraus S. Najčešče profesionalne bolezni kože. In: Bolezni kože in delovno okolje 1999. Zbornik predavanj: 63-69.
4. Peate WF. Occupational Skin Disease. Am Fam Physician 2002; 66: 1025-32.
5. Diepgen TL, Kanerva L. Occupational skin-disease data in Europe. International Archives of Occupational and Environment Health 2003; 76:331-8.
6. Nixon R, Frowen K, Moyle M. Occupational dermatoses. Australian Family Physician 2005; 34: 327-333.
7. Fettich J. Reaktivne, alergijske in intolerančne bolezni kože. In: Fettich J, Betetto M : Mala dermatovenerologija. 3 ed. Ljubljana: »Mihelač«, 1993 :143-7.
8. Smith DR, Leggat PA. Occupational hand dermatitis among health care workers. J Environ Dermatol. 2005; 12: 29-39.
9. Nilsson E, Bäck O. The importance of anamnestic information of atopy, metal dermatitis and earlier hand eczema for the development of hand dermatitis in women in wet hospital work. Acta Derm Venereol (Stockh). 1986; 66: 45-50.
10. Stingeni L, Lapomarda V, Lisi P. Occupational hand dermatitis in hospital environments. Contact Dermatitis. 1995; 33: 172-6.
11. Lunder T. Iritativni in toksični kontaktni dermatitis. In: Bolezni kože in delovno okolje 1999. Zbornik predavanj: 39-44.
12. Coenraads PJ, Diepgen TL. Risk for hand dermatitis in employees with past or present atopic dermatitis. Int Arch Occup Environ Health. 1998; 71: 7-13.
13. Nilson EJ, Knutsson A. Atopic dermatitis, nickel sensitivity and xerosis as risk factors for hand eczema in women. Contact Dermatitis. 1995; 33: 401-6.
14. Skudlik C, Dulon M, Wendeler D et al. Hand eczema in geriatric nurses in Germany- prevalence and risk factors. Contact dermatitis.2009;60: 136-43.
15. Soter K, Salomon J, Horanin M et al. Atopy as the main predisposing factor to hand dermatitis in hospital staff: A preliminary self-assessment questionnaire study. Environ Dermatol. 2001; 8: 163-6.
16. Meding B, Swanbeck G. Predictive factors for hand eczema. Contact Dermatitis. 1990; 23: 154-61.
17. Lunder T. Alergijski kontaktni dermatitis. In: Bolezni kože in delovno okolje 1999. Zbornik predavanj: 45-50.
18. Lunder T. Proučevanje izbranih spojin kot možnih ekcematogenih snovi pri bolnicah z rosaceo. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2000:109 strani.
19. Tupker RA. Detergents and cleansers. In: van der Valk PGM, Maibach HI, et al. The Irritant Contact Dermatitis Syndrom. New York, NY: CRC Press,1996.
20. de Haan P, Meester HHM, Bruynzel DP. Irritancy of alcohols. In: van der Valk PGM, Maibach HI et al. The Irritant Contact Dermatitis Syndrome. New York, NY: CRC Press, 1996.
21. Ayliffe GAJ et al. Hand disinfection: a comparison of various agents in laboratory and ward studies. J Hosp Infect. 1988;11: 226-43.
22. Schnuch A et al. Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentric study. Br J Dermatol 1998; 138: 467-76.
23. Shaffer MP, Belsito DV. Allergic contact dermatitis from glutaraldehyde in health-care workers. Contact Dermatitis 2000; 43:150-6.
24. Schnuch A et al. Contact allergies in healthcare workers-results from the IVDK. Acta Derm Venereol. 1998; 78: 358-63.
25. Lunder M, Lunder T. Eczema vulgare zaradi zdravil. In: III. Kogojevi dnevi 1993. Zbornik predavanj: 53-63.
26. Godina K. Alergijske bolezni kože pri zaposlenih v zdravstvu. In: IV. Kogojevi dnevi 1996. Zbornik predavanj:141-8.
27. Milkovič-Kraus S. Najčešče profesionalne bolezni kože. In: Bolezni kože in delovno okolje 1999. Zbornik predavanj: 63-70.
28. Knudsen BB et al. Allergologically relevant rubber accelerators in single-use medical gloves. Contact Dermatitis. 2000; 43: 9-15.
29. Bhargava K, White IR, White JML. Thiuram patch test positivity 1980-2006: incidence is now falling. Contact dermatitis. 2009; 60: 222-3.
30. Mandelc-Grom M. Alergija za lateks. In: Bolezni kože in delovno okolje 1999. Zbornik predavanj: 51-61.
31. Edelstam G, Arvanis L, Karlsson G. Glove powder in the hospital environment-consequences for healthcare workers. Int Arch Occup Environ Health. 2002; 75: 267-71.
32. Brehler R, Voss W, Muller S. Glove powder affects skin roughness, one parameter of skin irritation. Contact Dermatitis. 1998; 39: 227-30.
33. Turjanmaa K, Alenius H, Makinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosno T. Natural rubber latex allergy. Allergy 1996; 51: 593-602.
34. Liss GM, Sussman GL, Deal K, Brown S, Cividino M, Siu S et al. [1997]. Latex allergy: epidemiological study of hospital workers. Occup Environ Med 54: 335-342.
35. Sussman GL, Beezhold DH [1995]. Allergy to latex rubber. Ann Intern Med 122: 43-46.
36. Kelly KJ, Sussman G, Fink JN [1996]. Stop the sensitization. J Allergy Clin Immunol 98(5): 857-858.
37. Warshaw EM. Latex allergy. J Am Acad Dermatol 1998; 39 (1): 1-24.

SINDROM WELLS PRI STAREJŠI BOLNICI: PREDSTAVITEV PRIMERA

Barbara Bajc, Ana Benedičič

Dermatovenerološki oddelek, Splošna Bolnišnica Celje

UVOD

Eozinofilni celulitis (sindrom Wells) je redka vnetna kožna bolezen, opisana kot nenormalen eozinofilni odgovor na različne entitete (1, 2). Lahko je povezan s preobčutljivostnimi odzivi (3, 4, 5, 6), po piku insektov (7), stiku z osatom (8), okužbami (9), karcinomi (10), mieloproliferativnimi boleznimi (11), prava etiologija bolezni pa doslej še ni pojasnjena.

V poročilu predstavljamo 80-letno dementno bolnico s histološko sliko eozinofilnega celulitisa ter klinično sliko anularnih in serpinginoznih urtikarijskih žarišč na koži trupa in proksimalnih okončin, ki se niso odzivala na sistemsko zdravljenje z dapsonom in metilprednizolonom, so pa popolnoma izginila po ukinitvi mirtazapina in haloperidola.

V podatkovni bazi PubMed smo našli 147 referenc na temo sindrom Wells. Bolezen je redka, zato ne moremo govoriti o smernicah, ki bi nas vodile pri zdravljenju. Obstajajo zgolj poročila o posameznih primerih in ukrepih.

KLINIČNI PRIMER

80-letna dementna oskrbovanka doma starejših občanov, ki je imela precej obsežno sistemsko redno terapijo, je bila napotena v dermatološko ambulanto zaradi eritematoznih žarišč na koži, ki so se pojavljala že mesec dni. Na trupu in deloma na proksimalnih delih okončin je imela anularne, mestoma serpinginozne, rožnate eriteme do širine 1 cm, z infiltriranimi palpabilnimi robovi in centralnim bledenjem. Žarišča se bistveno niso premikala. Na koži obraza jih ni bilo.

Med ambulantno obravnavo je bila z izvidi laboratorijskih preiskav izključena možnost vnetnega dogajanja. V juliju 2009 so bile vrednosti hemograma v mejah normale, v diferencialni krvni sliki so bili ves čas zvišani nevtrofilci in znižani limfociti. Negativni so bili presejalni tumorski testi (CA 19-9, CA125, CA 72.4) in HIV Ag/Pt. Negativni so bili tudi presejalni testi na sistemske bolezni veziva (ANA Hep 2, anti-ds-DNA, komplement C3, C4, LEC, ščitnična protitelesa).

S histopatološkim pregledom vzorca prizadete kože je bila 14. 7. 2009 postavljena diagnoza eozinofilni celulitis (sindrom Wells).

Glede na potrjeno aktivnost encima glukoza 6-fosfat dehidrogenaza je bolnica jemala dapson v odmerku 50 mg dnevno, vendar do izboljšanja v dveh mesecih ni prišlo. Zato je bila 29. 9. 2009 hospitalizirana zaradi dodatnega zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi v nadzorovanem okolju, kar je bilo potrebno zaradi osnovne bolezni (demenca). Po uvedbi metilprednizolona 24 mg dnevno ni bilo izrazitejšega poslabšanja demence z izjemo občasnih večernih zmedenosti. Kljub dvotirnemu zdravljenju z dapsonom in metilprednisolonom ni bilo nikakršnega izboljšanja na koži, zato smo v konziliarnem dogovoru s psihiatrom ukinitvi dve zdravili (haloperidol in mirtazapin), za kateri so v literaturi pogostejši podatki o povezavi s spremembami kože, značilnimi za celulitis (2). Uvedeno je bilo nadomestno zdravljenje demence z risperidonom in kvetiapiinom.

Po zamenjavi je ob sicer rednem jemanju ostalih zdravil (lansoprazol, fozinopril, indapamid, cetirizin, natrijev metamizolat, rivastigmin, biperiden, risperidon, sertralin) in ob jemanju dapsona ter metilprednizolona po nekaj dneh prišlo do regresije eritema in nato popolnega izginotja sprememb na koži. Ker se po ukinitvi metilprednizolona in dapsona ob rednem jemanju ostalih zdravil spremembe na koži niso ponovile, menimo, da sta bili z nastajanjem sprememb povezani zdravili haloperidol in mirtazapin.

PRIMERI IZ LITERATURE

Eozinofilni celulitis je po podatkih iz literature v povezavi z zdravili dokaj redek. Tudi na spletu poročajo le o osamljenih primerih eozinofilnega celulitisa v povezavi z zdravili. Opisani so trije primeri generalizirane kožne reakcije s histološko sliko »plamenastih figu« (ang. »flame figures«) po zdravljenju z 2-klorodeoksiadenozinom. Po ukinitvi navedene kemoterapije in po sistemskem kortikosteroidnem zdravljenju so spremembe izzvenele (3). V primeru 49-letne bolnice z eritematoskvamoznimi plaki, ki so nastali po zdravljenju karcinoma dojke s kobaltom, so spremembe izginile po ukinitvi kobalta in zdravljenju z lokalnimi kortikosteroidi (4).

Po cepljenju dečka proti hepatitisu B in s kombiniranim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju v razmaku 13 dni se je pojavil eozinofilni celulitis roke. Obe cepivi sta vsebovali tiomersal. Kožne spremembe so izginile po lokalni uporabi mometazon furoat kreme. Krpično testiranje je pokazalo preobčutljivost na tiomersal (5).

Zanimiv je primer Wellsovega sindroma pri deklici, ki se je pojavil takoj po rojstvu s podkožnimi noduli na trupu in lasišču. Pri šestih mesecih sta se pojavila značilna oteklina in eritem. Spremembe so začele izginjati v nekaj tednih po nastanku, vendar so se še večkrat ponovile. Vzrok pojava so pripisali dejstvu, da je otrokova mati med nosečnostjo uživala velike količine »domaćih zdravil«, železa in vitaminov (6).

V literaturi poročajo o primeru pojava eozinofilnega celulitisa po piku čebele, ki je zajel para-artikularno mišičje in mišično ovojnico. Prizadetost globljih struktur so dokazali z ultrazvokom in računalniško tomografijo. Kožne spremembe so izginile takoj po uvedbi sistemskih kortikosteroidov, sklepna gibljivost se je obnovila več tednov kasneje (7).

Pri 67-letnem bolniku se je razvil generalizirani eozinofilni celulitis po stiku z osatom, kožne spremembe so izzvenele po zdravljenju s sistemskim kortikosteroidom (8).

Eozinofilni celulitis se pojavlja v povezavi z okužbami: ponavljajoči se eozinofilni celulitis ob okužbi z virusom herpes simpleks tip 2 je izginil ob protivirusnem zdravljenju (9).

Poročajo o primerih pojava eozinofilnega celulitisa ob različnih malignih obolenjih: poleg primerov pri dveh bolnikih s ploščatoceličnim karcinomom in enem bolniku z nazofaringealnim karcinomom je opisan tudi primer ob adenokarcinomu kolona, ki je nazadoval po resekciji širokega črevesa (10). Eozinofilni celulitis v povezavi z angioimunoblastno limfadenopatijo je izginil po kemoterapiji in transplantaciji matičnih celic (11).

Pri zdravljenju eozinofilnega celulitisa poleg odstranitve osnovnega vzroka poročajo tudi o uspešnem simptomatskem zdravljenju z različnimi zdravili: pri 35-letni bolnici s ponavljajočimi se vnetnimi figuriranimi in pogosto anularnimi lezijami na trupu in proksimalnih delih okončin so kožne spremembe izzvenele po podaljšanem zdravljenju s hidroklorokinom (12). Pri 72-letnem bolniku, pri katerem je prihajalo do ponovite kožnih sprememb ob zniževanju odmerka sistemskih kortikosteroidov, so spremembe izginile po peroralnem zdravljenju s takrolimusom (13).

RAZPRAVA

Sindrom Wells, ki ga je prvi opisal Wells leta 1971 kot ponavljajoč granulomatozni dermatitis z eozinofilijo, je redka vnetna dermatoza, ki jo označujejo klinični polimorfizem, značilni, a nespecifični histopatološki vzorci, pogosto kroničen ali ponavljajoč potek in nestalen odziv na zdravljenje (14).

Patogeneza je neznana, povezujejo ga z lokalnim preobčutljivostnim odzivom na različne sprožilne dejavnike. Sprožitelji so lahko zdravila, piki insektov, okužbe in infestacije ter

mieloproliferativne bolezni (1). Možen vzrok je intoleranca na zdravila, ki povzroči eozinofilno reakcijo s posledičnim sproščanjem eozinofilnih granul. Te imajo toksičen učinek na kolagen dermisa in povzročijo fagocitno reakcijo ter tvorbo histiocitnih granulomov (15).

Klinično poteka bolezen v dveh fazah. Zgodnja (akutni eozinofilni celulitis) traja le nekaj dni in se klinično kaže z eritemom, zvišano temperaturo, občutljivim lokaliziranim edemom in infiltracijo, ki spominja na panikulitis. Pozna faza (granulomatozni dermatitis z eozinofilijo) traja tedne in zanjo so značilni urtikariji podobni eritemi, delno anularni eritemi in čvrsta infiltracija, ki vodijo v atrofijo (15).

V laboratorijskih izvidih se lahko kaže eozinofilija v krvi in kostnem mozgu, pozneje levkocitoza in redkeje trombocitoza. Lahko se pojavi zvišana sedimentacija (15).

Histološko sta v dermisu in podkožju vidna edem in infiltrat, v katerem prevladujejo eozinofilci in nevtrofilci. Infiltrat je razporejen predvsem okrog žil in adneksov brez znakov vaskulitisa. Značilno je, da kolagen v dermisu žariščno razpade. V teh področjih je več celičnega drobirja, ki razmeji predele fibrinoidne nekroze in tvori t.i. plamenaste figure (angl. »flame figures«). V okolici žarišč fibrinoidne nekroze se razvije granulomska reakcija z epiteloidnimi celicami ter celicami velikankami tujkovega in Langerhansovega tipa (15).

Pri naši bolnici je bil izvid histopatološke preiskave v skladu z zgoraj opisanimi značilnostmi sindroma Wells (npr. eozinofilni vnetni infiltrat, plamenaste figure, odsotnost znakov vaskulitisa).

Bolezen je kronična, poteka mesece in leta z redkimi spontanimi izboljšanja (15). Za začetno zdravljenje uporabljajo peroralne glukokortikoide, ki v odmerkih prednizolonskega ekvivalenta 10 - 80 mg dnevno običajno izboljšajo klinično sliko v nekaj dneh. Večina bolnikov dobro prenaša zniževanje odmerka v času enega meseca. Ob poslabšanju je možna ponovitev zdravljenja, pri bolnikih, ki ne reagirajo, pa so koristne druge vrste zdravljenja. Opisujejo posamične primere izboljšanj z uporabo minociklina, dapsona, griseofulvina in antihistaminikov. Tudi po uporabi ciklosporina so bili primeri ozdravitve brez ponovnih izbruhov v 10-mesečnem obdobju sledenja.

Naša bolnica ob značilni klinični in histološki sliki eozinofilnega celulitisa ni imela tipičnih laboratorijskih izvidov. Razen kožne simptomatike v heteroanamnezi ni bilo podatkov o prizadetosti drugih organskih sistemov. Ob pregledu je bila afebrilna, neprizadeta, brez bolečin v sklepih in srbenja kožnih sprememb, vendar pa moramo upoštevati, da so bile njene zaznave omejene zaradi demence in številnih zdravil, ki jih je jemala. Z nizkimi odmerki metilprednizolona in dapsona nismo dosegli izboljšanja, šele po ukinitvi dveh zdravil je prišlo do hitre in klinično popolne remisije, ki še vedno traja.

Med zdravili, ki jih je jemala naša pacientka, smo v literaturi našli opisane primere celulitisa v 1-10 % pri haloperidolu (antipsihotik), ki je povzročil celulitis, eritem (< 1 %) (2) in mirtazapinu (antidepresiv), alergij. reakcija (1 %), celulitis, eritem (1-10 %). Celulitis bi morda lahko povzročal tudi rivastigmin: alergijska reakcija (1 %), celulitis (1 %) (2).

ZAKLJUČEK

Pri bolnici s histološko potrjenim sindromom Wells so anularni in serpinginozni eritemi popolnoma izginili po ukinitvi dveh zdravil. Klinične spremembe se pred tem niso odzivale na zdravljenje z nizkimi odmerki dapsona in metilprednizolona, hitro in klinično popolno pa so se izboljšale v nekaj dneh po ukinitvi haloperidola in mirtazapina.

LITERATURA

1. Stetson CL, Leiferman KM. Eosinophilic Dermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology 2nd ed. Elsevier 2008: 373-378.
2. Litt J. Z. Litt's Drug eruption reference manual including drug interaction 14th edition 2008 Jan: 264, 272.
3. Rossini MS, de Souza EM, Cintra ML, Pagnano KB, Chiari AC, Lorand-Metze I. Cutaneous adverse reaction to 2-chlorodeoxyadenosine with histological flame figures in patients with chronic lymphocytic leukaemia. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Sep;18 (5): 538-42.

4. Ferreli C, Pinna AL, Atzori L, Aste N. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): a new case description. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999 Jul; 13(1): 41-5.
5. Koh KJ, Warren L, Moore L, James C, Thompson GN. Wells' syndrome following thiomersal-containing vaccinations. *Australas J Dermatol.* 2003 Aug; 44(3):199-202.
6. Garty BZ, Teinmesser M, David M, Gayer S, Danon YL. Congenital Wells syndrome. *Pediatr –Dermatol.* 1997 Jul- Aug; 14(4): 312-5.
7. Zioczower M, Zur Nedden D, Helweg G, Knapp R, Fritsch P. Eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) with involvement of para-articular muscles and fascia. *Hautarzt.* 1994 Aug; 45(8): 551-3.
8. Shodo M, Mizuhashi K, Kimura T. A case of eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome). *Arerugi.* 2004 Oct; 53(10): 1079-83.
9. Ludwig RJ, Grundmann-Kollmann M, Holtmeier W, Wolter M, Glas J, Podda M, Kaufmann R, Zollner TM. Herpes simplex virus type 2-associated eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome). *J Am Acad Dermatol.* 2003 May; 48(5 Suppl): S60-1.
10. Hirsch K, Ludwig RJ, Wolter M, Zollner TM, Hardt K, Kaufmann R, Boehncke WH. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) associated with colon carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005 Jul; 3(7): 530-1.
11. Renner R, Kauer F, Treudler R, Niederwieser D, Simon JC. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) in association with angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87(6): 525-8.
12. Dereure O, Guilhou JJ. Eosinophilic-like erythema: a clinical subset of Wells' eosinophilic cellulitis responding to antimalarial drugs? *Ann Dermatol Venereol.* 2002 May; 129(5 Pt 1): 720-3.
13. Ohtsuka T. Oral tacrolimus treatment for refractory eosinophilic cellulitis. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Dec; 34(8): 597-8.
14. Caputo R, Marzano VA, Vezzoli P, Lunardon L. Wells Syndrome in adults and children. *Arch Dermatol.* 2006;142: 1157-61.
15. Simon JC. Diseases with eosinophilia. In: Burgdorf WHC Plewig G Wolff HH Landthaler M. Braun Falco's dermatology 3rd ed. Springer 2009: 566-8.

SATELITSKI

SIMPOZIJI

ZDRAVLJENJE URTIKARIJE

Nada Kecelj Leskovec

Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana

Povzetek

Akutna urtikarija velikokrat poteka po mehanizmu takojšnje preobčutljivosti, medtem ko kronična urtikarija skoraj nikoli. Namen zdravljenja urtikarije je popolno izboljšanje znakov in simptomov. V prvi vrsti skušamo ugotoviti in če je mogoče odstraniti vzroke ali sprožilne faktorje, v drugi vrsti pa zdraviti simptome urtikarije.

Osnovno simptomatsko zdravljenje urtikarije so novi nesedativni H1 antihistaminiki druge generacije. Nemalokrat je potrebno pri kronični urtikariji dnevni odmerek zvišati na 2- do 4-krat, če običajna doza ni učinkovita. Za najtežje oblike kronične urtikarije svetujemo multidisciplinarno obravnavo, kjer se poleg nesedativnih H1 antihistaminikov druge generacije odločamo še za druge možnosti zdravljenja.

Abstract

Acute urticaria often go with immediate hypersensitivity mechanism, while chronic urticaria almost never. The purpose of urticaria therapy is absolute improvement of clinical signs and symptoms. In first line we try to identification and if it is possible to eliminate the cause and triggers, in second line we treat the symptoms of urticaria.

The basic symptomatic treatments of urticaria are new nonsedating H1 antihistamines of second generations. Frequently, we have increase the daily dose to 2- to 4- fold, if standard dosing is not effective for chronic urticaria. For the difficulties forms of chronic urticaria we advise multidisciplinary approach with other options of therapy.

Ključne besede: urtikarija, zdravljenje

Uvod

Urtikarija prizadene 20% populacije, 50% je atopikov. Na koži se pojavijo prehodne urtike, ki praviloma ne trajajo več kot 24 ur. Urtikarija je akutna, če traja do 6 tednov in kronična, če traja dlje in se pojavi vsaj dvakrat na teden. Pri 40% bolnikov z urtikarijo je pridružen angioedem. Če so urtike na enem mestu prisotne več kot 24 ur moramo pomisliti na urtikarijski vaskulitis (1).

Urtika je od nekaj milimetrov do nekaj centimetrov velika, ostro omejena, rožnata, srbeča kožna sprememba nad nivojem kože, praviloma nepravilne oblike, ki jo povzroči edem v zgornjem sloju kože. Angioedem nastane, če pride do podobne reakcije tudi v gobjih plasteh kože in na sluznicah(1,2).

Akutna urtikarija velikokrat poteka po mehanizmu takojšnje preobčutljivosti, medtem ko kronična urtikarija skoraj nikoli.

Preobčutljivost takojšnjega tipa oz. I tipa alergijske reakcije po Coombsu in Gellu, poteka po IgE mehanizmu. Alergijska reakcija nastane pri senzibilizirani osebi v prvi uri po stiku z alergenom. Senzibilizirana oseba je tista, ki je že prišla v stik z določenim alergenom. Po kontaktu z alergenom se specifični IgE močno namnožijo in z vezavo na eozinofilce sproščajo vnetne mediatorje, ki povzročajo razširitev in povečano prepustnosti kapilar in venul v zgornjem sloju kože. Običajno zadostujejo manjše količine alergena, da nastane urtikarija (3).

Psevdoalergija je neimunološki tip preobčutljivosti. Psevdoalergeni so različne snovi, ki povzročijo nastanek simptomov in znakov podobnim alergijskim boleznim na neimunološki način, npr. na farmakološki način. Te snovi niso zmožne vzbuditi tvorbe protiteles ali senzibilizacije limfocitov, temveč aktivirajo mastocite s farmakološkimi mehanizmi. Za nastanek psevdoalergije so potrebne večje količine psevdoalergena, senzibilizacija ni

potrebna. Alergološka diagnostika je negativna. Zanesljivi diagnostični test, ki nam je na razpolago, je oralni provokacijski test (4).

Zdravljenje

Namen zdravljenja urtikarije je popolno izboljšanje znakov in simptomov. V pri vrsti skušamo ugotoviti in če je mogoče odstraniti vzroke ali sprožilne faktorje, v drugi vrsti pa zdraviti simptome urtikarije (5). Ugotavljanje vzrokov urtikarije velikokrat ni mogoče, saj je lahko okužba vzrok, sprožilni faktor ali pa je prisotna nepovezano z urtikarijo.

V primeru preobčutljivosti za hrano svetujemo dieto. Odstranitev alergena, ki aktivira mastocite po I tipu, povzroči izboljšanje urtikarije po 1 do 2 dneh, medtem ko je pri psevdoalergiji potrebna dieta brez psevdoalergenov vsaj 3 tedne, nekateri pa celo svetujejo za 3-6 mesecev (tuna, sir, alkohol, paradižnik, oreščki, čokolada)(5). Fizikalne urtikarije lahko deloma preprečimo z zmanjšanjem vzrokov iz okolja (pritisk, temperatura, napor). Pri solarni urtikariji svetujemo izogibanje in zaščito pred soncem. Če odkrijemo spremljajoče bolezni, zdravimo le te (gastritis in okužba s *H. pylori*, refluksni ezofagitis, okužba žolčnika in žolčnih vodov, bakterijske okužbe nasofarinksa, črevesne okužbe). Kadar sumimo, da je zdravilo (antibiotik, analgetik) povzročitelj urtikarije le-tega ukinemo ali zamenjamo. Pri kronični urtikariji je pomembno odstraniti poslabševalce (aditivi v hrani, psihični stres, aspirin, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci angiotenzinove konvertaze, okužbe, estrogeni hormoni) (2).

Osnovno simptomatsko zdravljenje akutne in kronične urtikarije so neseedativni H1 antihistaminiki druge generacije, ki ne potrebujejo metabolizma v jetrih za pridobitev svoje aktivne oblike in nimajo kardiotoksičnih učinkov pri sočasnem jemanju ketokonazola ali eritromicina. To sta predvsem desloratidin ali levocetirizin (5).

Pri kronični urtikariji svetujemo neseedativne H1 antihistaminike druge generacije prejemati stalno in ne samo ob poslabšanju simptomov (6). Nema lokrat je potrebno dnevni odmerek zvišati na 2- do 4-krat (2,7). Pri priporočenih dozah H1 antihistaminikov druge generacije so stranski učinki primerljivi s placebom, pri zviševanju doze za 4- krat pa je sedacija pomembno večja pri levocetirzinu v primerjavi z desloratidinom, istočasno pa je zmanjševanje simptomov pri težjih oblikah urtikarije ob zviševanju dnevnega odmerka bolj učinkovito pri desloratadinu kot levocetirzinu (5). Raziskave, kjer so dnevni odmerek desloratidina dvignili tudi za 9-krat, niso ugotovljale pomembnih stranskih učinkov (7,8). Neseedativni H1 antihistaminiki druge generacije zmanjšajo učinek histamina na krvne žile in živce, poleg tega pa imajo tudi protivnetno delovanje, katerega mehanizem še ni popolnoma pojasnjen (5).

Pri zdravljenju kronične urtikarije veljajo enaka priporočila tudi za otroke. Zaradi čim večje varnosti in pomanjkanja kontrolnih študij pri nosečih in doječih ženskah svetujemo za zdravljenje kronične urtikarije v prvi vrsti loratidin in morda še desloratidin. Pri zviševanju doze pri nosečnicah svetujemo previdnost(5).

Antihistaminik je učinkovit tudi pri nekaterih oblikah fizikalne urtikarije (dermografizem, takojšnja urtikarija zaradi pritiska, urtikarija zaradi mraza), medtem, ko se holinergijska in zapoznela urtikarija zaradi pritiska boljše odzoveta na zdravljenje z antihistaminiki s sedativnimi učinki (hidroksizin), kjer izkoriščamo tudi psihotropni učinek.

Če po 4 tednih zdravljenja, kljub zvišani dozi antihistaminika ni izboljšanja, lahko antihistaminik zamenjamo in/ali dodamo antagonist leukotrienskih receptorjev za 1-4 tedne. Sistemski kortikosteroidi, ki se sicer veliko uporabljajo pri zdravljenju alergijskih bolezni, se pri akutni ali kronični recidivantni urtikariji svetujejo samo za krajši čas (3 do 7 dni) (5). Za najtežje oblike kronične urtikarije svetujemo multidisciplinarno obravnavo. Poleg neseedativnih H1 antihistaminikov druge generacije zdravimo z dapsonom, ki ima tudi protivnetno delovanje, s fototerapijo z UVA ali UVB žarki, ki zmanjša število mastocitov v zgornjih delih dermisa. Funkcionalna avtoprotitelesa lahko zmanjšujemo s plazmaferezo, ciklosporinom, metotrexatom, azatioprimom, ciklofosfamidom, mikofenolat mofetilom, anti IgE in takrolimusom. Za slednji izbor terapij se hitreje odločamo pri najtežjih oblikah kronične urtikarije s pozitivnim intradermalnim testom z avtolognim serumom(9). Antagonisti tumor nekrotizirajočega faktorja α (TNF α) in parenteralnimi IgG (IVIG) se svetujejo kot zadnja terapija izbora samo v specializiranih centrih. Če poteka kronična urtikarija skupaj z

avtoimunim tiroiditisom, svetujemo zdravljenje z levotiroksinom po predhodnem posvetu s tireologom(10). Ker je potek urtikarije nepredvidljiv, oziroma so kadar koli možne spontane regresije, svetujemo na 3 do 6 mesecev ponovno oceno terapije (5).

Zaključek

Urtikarija je benigna bolezen, ki močno poslabša kakovost življenja. Akutna urtikarija je po navadi prehodna bolezen. Kronična urtikarija poteka v obliki izboljšanj in poslabšanj. Ker je resnost urtikarije zelo raznolika, svetujemo individualen pristop. Najprej skušamo odstraniti poslabševalne dejavnike in zdraviti spremljajoče bolezni. Večinoma zdravimo uspešno z zadnjo generacijo nesedirajočih antihistaminikov. Če ni uspeha, svetujemo zvišati odmerek antihistaminika do 4 krat, preden se odločamo za druga zdravljenja z več možnimi stranskimi učinki.

Literatura

1. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2006 Mar;61(3):316-20.
2. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2006 Mar;61(3):321-31.
3. Taylor SL, Hefle SL et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: How much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (1): 24-30.
4. Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B et al. Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Jan;7(1):70-7.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009 July;64:1427-1443.
6. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*. 2009 Apr;64(4):605-12.
7. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Mar;123(3):672-9.
8. Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine : a review. *Allergy* 2001;56 (suppl 65):7-13.
9. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GALEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009 Jul 24.
10. Mušič E. Tiroiditis in kronična urtikarija: pogled imunologa. In: Košnik M. Zbornik sestanka Kronična urtikarija in angioedem, Ljubljana, Medicinska fakulteta, 2. februar 2008. Ljubljana: Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2008, str. 16-18.

ATOPIJSKI DERMATITIS IN PREGRADNA FUNKCIJA KOŽE- POMEN PRIMERNE NEGE KOŽE

Katarina Šmuc Berger
Splošna bolnišnica Izola

UVOD

Alergijske bolezni kože so v razvitem svetu vse pogostejše. Njihova prevalenca narašča pri otroški in odrasli populaciji. V zadnjih letih se pojavljajo razmišljanja, ki tudi pojav prebčutljivosti za inhalatorne alergene povezujejo s senzibilizacijo preko kože. Pomemben vpliv na nastanek preobčutljivosti naj bi imela okvarjena pregradna funkcija kože, ki je lahko posledica genetskih mehanizmov ter negativnih vplivov okolja. S primernimi zaščitnimi in negovalnimi ukrepi lahko pregradno funkcijo kože izboljšamo ter na ta način omilimo poslabšanja atopijskega dermatitisa ter morebiti celo preprečimo razvoj nekaterih alergijskih mehanizmov.

ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis (AD) je kronična vnetna kožna bolezen s hitro naraščajočo prevalenco. V razvitih industrializiranih deželah opazimo skokovito povečevanje prevalence po 2. svetovni vojni in sedaj po nekaterih podatkih dosega do 20% pri otrocih in 10 % pri odraslih prebivalcih. Bolezen je multifaktorska. Na njen pojav vpliva zapletena interakcija med genetskim zapisom in dejavniki iz okolja. Med zunanjimi dejavniki so po eni strani pomembni alergeni, s katerimi se oseba tekom življenja senzibilizira, na drugi strani pa so pomembni nespecifični zunanji dejavniki, kot so tobačni dim ter industrijska onesnaženost zraka, ki delujejo kot spodbujevalci senzibilizacije in alergijskih bolezni(1). Pri genetskih dejavnikih pa gre za skupek strukturnih in funkcionalnih sprememb večih regij posameznih kromosomov (1,2).

AD je povezan s kožno hiperreaktivnostjo na dejavnike okolja, ki so za zdravo osebo povsem neškodljivi in nepomembni (3). Najpomembnejši vzroki za hiperreaktivnost so številne spremembe v kožnem in sistemskem imunskem odzivu predisponiranih oseb. Za »klasični« - ekstrinzični AD je značilna povečana sinteza celokupnih in specifičnih IgE protiteles proti pogostim inhalatornim in alimentarnim alergenom. Za takšno obliko zbolijo 70-80% odraslih pacientov z AD. Poznamo pa tudi oblike AD, ki so klinično sicer značilne, a so brez dokazljivo zvišanih koncentracij IgE protiteles oziroma senzibilizacije. To obliko imenujemo intrinzični atopijski dermatitis in je po mnenju nekaterih raziskovalcev pravzaprav »primarna« oziroma prehodna oblika AD, ki kasneje ob primernih stimulusih iz okolja ob oslABLjeni funkciji kožne bariere preide v ekstrinzični AD (3,4). Drugi avtorji pa so mnenja, da gre za povsem ločeno kožno obolenje. Najdemo jo pri 20-30% odraslih bolnikov z AD. Prav skokovito naraščanje prevalence ob sicer genetsko pogojeni bolezni je usmerilo raziskovalce v iskanje vzrokov in mehanizmov preko katerih zunanji dejavniki vplivajo na pojav bolezni.

AD najpogosteje izbruhne v zgodnjem otroštvu in je lahko začetek t.i. alergijskega »marša«, tekom katerega se pri posamezniku izrazita še astma in alergijski rinitis. Izraz atopijski marš opisuje naravno zaporedje alergijskih manifestacij, ki se prično z znaki AD in včasih sptomatike s strani prebavil in postopoma prehajajo v fazo kjer prevladuje sptomatika s strani dihal.

Dolgo časa je veljalo, da se neposredno prek kože senzibiliziramo le za kontaktne alergene kot so nikelj, guma, parfumi ter številni drugi kontaktni alergeni (3,5). Mehanizem kontaktne alergije poteka po IV. tipu alergijskih reakcij, njegove efektorske celice so senzibilizirani limfociti T. Raziskave zadnjih let pa kažejo, da je mogoča preko kože tudi senzibilizacija za inhalatorne alergene iz okolja (npr. antigeni pršice). Postopek senzibilizacije je omogočen v primeru motene barijerne funkcije kože, ki olajša kontakt tovrstnih alergenov z antigenprezentirajočimi Langerhansovimi celicami (APC) epidermisa in kasnejšo senzibilizacijo v limfnih vozlih (Th-2). Običajen dostop inhalacijskih in alimentarnih alergenov v kožo je sicer hematogena pot (6).

PREGRADNA FUNKCIJA KOŽE

Za delovanje pregradne funkcije kože je najpomembnejša ustrezna sestava rožene plasti. Korneociti, ki sestavljajo roženo plast, so tanke, ploščate celice, brez jeder in so tesno povezane s korneodezmosomi. Korneociti imajo posebno, zelo kompaktno, sestavo celične membrane. Med njimi pa se nahajajo medcelični lipidi, ki so razporejeni v dvoplastnih lamelah. Razporeditev korneocitov in med njimi ležečih slojev lipidov lahko primerjamo z zidom zgrajenim iz opek (korneociti) in malte (lipidne plasti) (7,8).

Epidermalni lipidi so maščobe, ki nastajajo v keratinocitih tekom njihove diferenciacije. V zgornjem delu str. granulosum se lipidi nabirajo v krogličasti strukturah- lamelarnih oz. Odlandovih telescih in se nato z eksocitozo sproščajo v str. korneum. Večji del epidermalnih lipidov predstavljajo proste maščobne kisline, ceramidi in holesterol. Glede na svojo hidrofobnost oz. hidrofilnost se lipidi razvrstijo v dvoslojne plasti, ki se tesno prilegajo med seboj. Taka razporejenost lipidov omogoča neprepustnost za vodo in hkrati fleksibilnost lipidne plasti.

Motnje v sestavi in delovanju gradnikov kožne bariere lahko povzročijo povečano prepustnost rožene plasti za vplive iz okolja. Dokazane so okvare v zorenju lipidnih telesc in posledična neustrezna sestava lipidne plasti pri pacientih z atopijskim dermatitisom (7,8).

Korneociti na površini kože se neprestano luščijo ter sproti nadomeščajo z novimi, ki nastajajo v procesu diferenciacije. Za proces luščenja je pomembna encimska razgradnja korneodezmosomov. Najpomembnejši encimi pri razgradnji korneodezmosomov so različne vrste proteaz (stratum corneum chymotryptic enzyme-SCCE, stratum corneum tryptic enzyme-SCTE ..), ki za svojo aktivnost potrebujejo ustrezen pH kože. Kadar je vrednost pH vrednost višja od fiziološke, je npr. SCCE (optimum ≥ 7.5) bolj aktivna in povzroča pospešeno luščenje korneocitov na površini. Pri bolnikih z atopijskim dermatitisom so proteaze zaradi genetsko pogojenih mehanizmov bolj aktivne, kar povzroča prezgodnji razpad korneodezmosomov in s tem manjšo trdnost in debelino gornjih slojev epidemalne strukture (5,7,8).

Za pospešeno luščenje korneocitov pa so v določenih okoliščinah pomembne še druge vrste proteaz. Sekundarne proteaze nastajajo ob vnetnem procesu v koži. Tako do sproščanja proteaz iz mastocitov pride npr. v vnetnem žarišču atopijskega dermatitisa, kar še dodatno poškoduje povezave med korneociti. Eksogene proteaze pa na kožo izločajo mikroorganizmi, npr. *Staphylococcus aureus*, ki s proteazami vpliva na korneodezmosome, hkrati pa z lipazami ovira oblikovanje lipidnih lamel.

IZHLAPEVANJE VODE SKOZI KOŽO (TEWL-transepidermal water loss)

Merilo učinkovitosti barierne funkcije kože je izmerjena količina izhlapele vode v določenem času oz. TEWL. S standardiziranim postopkom se izmeri količina izhlapele vode ($\text{g/m}^2/\text{h}$) kar omogoča kvantitativno primerjavavo učinkovitosti barierne funkcije pri različnih bolezenskih ali eksperimentalno povzročenih stanjih kože. TEWL pa lahko uporabimo tudi za oceno učinkovitosti uporabljenih lokalnih preparatov, ki smo jih uporabili z namenom izboljšanja pregradne funkcije kože (9).

Vrednost TEWL je močno zvišana na predelih kože z žarišči atopijskega dermatitisa, zvišana pa je tudi na neprizadetih predelih kože bolnika z atopijskim dermatitisom, kar kaže na moteno barierno funkcijo kože pri teh bolnikih (10).

Na vrednost TEWL lahko vplivamo z različnimi zunanjimi dejavniki, npr. detergenti ali abrazijo.

Reparacijski mehanizmi se aktivirajo že pri zvišanju vrednosti TEWL za 1%, v nekaj urah po spremembi je namreč mogoče zaslediti pospešeno sintezo lipidov v prizadetih predelih. Prizadeti koži pa lahko pomagamo tudi z lokalnimi preparati z ustrezno sestavo (11).

POMEN pH KOŽE TER VPLIV DETERGENTOV NA KOŽO

Med zunanjimi dejavniki, ki so pomembni za nastanek suhe kože velja poudariti tudi sodoben slog osebne higiene, ki pomeni vse večjo uporabo detergentov in mil za osebno nego ter vse pogostejše umivanje. V Veliki Britaniji so ocenili, da se je poraba mil in njim podobnih proizvodov v letih 1981-2001 povečala za 6 krat. Poraba vode za osebno higieno

pa v letih 1961-1998 za 5 krat. Ob tem so se spremenili tudi načini ogrevanja, klimatiziranja, izolacije in opreme bivališč ter delovnih prostorov, kar vse še dodatno negativno vpliva na kožno pregrado (5).

Že skoraj 100 let je znano, da ima poroženela plast kože kisli pH (12). Pomen kislega pH za učinkovito pregradno funkcijo kože pa spoznavamo šele zadnje desetletje. Povprečna vrednost pH pri zdravem moškem na podlahti je 5.4-5.9. Ob rojstvu je ta vrednost skoraj v nevtralnem območju (6.5), vendar že v nekaj dneh doseže svojo kasnejšo normalno vrednost.

Dolgo je veljalo, da je »kisli plašč« zunanega izvora npr.: mikrobnimi metaboliti na površini kože, proste maščobne kisline v izločkih lojnic ter produkti ekrinih žlez. V zadnjem času pa so dokazali, da je kisli pH pogojen tudi z notranjimi metabolnimi procesi kože ob zorenju keratinocitov.

Kisli plašč ima več pomembnih nalog:

- ima močan antimikrobni učinek, saj ščiti pred patogenimi mikrobi in omogoča adhezijo nepatogenih mikroorganizmov na kožo
- omogoča funkcionalno ravnovesje poroženele plasti, saj aktivira encime, ki sintetizirajo elemente kožne bariere ter omogoča procese njene hitre obnove
- omogoča optimalno delovanje encimov, ki sodelujejo pri luščenju korneocitov s površine str. corneuma

Delovanje številnih encimov na koži je odvisno od pH njihove neposredne okolice. Med njimi sta najpomembnejša že omenjena SCCE in SCCT, ki ob višjih vrednostih pH (≈ 7) povzročita degradacijo korneocitov celo v globljih slojih str. corneuma zdrave kože ter v vseh slojih str. corneuma obolele kože.

Kisli pH pa je pomemben tudi v encimatskem procesu zorenja lipidnih lamel, ki so strukturni element kožne bariere (5,7,8).

Sprememba pH kože v smeri kisló→nevtralnó torej povzroči pomembne funkcionalne in tudi strukturne spremembe v območju kožne bariere. Nevtralna pH-vrednost poroženele plasti ovira sintezo lipidov in slabi zaščitno funkcijo kože.

UČINEK SURFAKTANTOV NA MAŠČOBE NA KOŽI

Najpomembnejši zunanji dejavniki, ki vsakodnevno vplivajo na pH kože so mila in drugi detergenti. Umivanje rok z milom npr. zviša vrednost pH za 3 enote za obdobje pribl. 90 minut. Umivanje s čistilnimi izdelki z nevtralno (pH 7) ali alkalno pH-vrednostjo ($> \text{pH } 7$) lahko na ta način okvari zaščitni kislinski plašč. Detergenti opravljajo svojo čistilno funkcijo z emulzifikacijo maščob. Pri tem učinkujejo na eksogene in, žal, tudi endogene lipide kože. Na tak način surfaktanti poškodujejo kožo, povzročijo njeno luščenje, pokanje, hrapavost in so najpogostejši vzrok detritivnega dermatitisa. Negativni učinki surfaktantov na barierno funkcijo kože so dokazljivi tudi z merjenjem TEWL (8,9).

NARAVNI VLAŽILNI FAKTOR Naravno vlažnost v korneocitih vzdržujejo male higroskopske molekule, ki jih s skupnim imenom nazivamo naravni vlažilni faktor (Natural Moisturizing Factor-NMF) (8). Pravzaprav je NMF zelo raznolika skupina kemijskih snovi, ki skrbijo za ustrezen delež vlage v koži. Med najpomembnejšimi sestavinami NMF so: proste aminokisline, pirolidon karboksilna kislina (PCA), laktat, urea, elektroliti in minerali.

NASTANEK AMINOKISLIN IZ FILAGRINA

Zanimiv nastanek v tej skupini imajo proste aminokisline, ki nastajajo iz proteina filagrina, le-ta pa je pomemben sestavni del v membrani korneocitov. Filagrin in variacije njegovega genskega zapisa so trenutno pomembna tema številnih raziskav, saj preliminarne študije dokazujejo povezavo med različno izraženostjo gena za protein filagrin in moteno barierno funkcijo kože pri atopijskem dermatitisu (12,13,14). Ocenjujejo, da številni pacienti z

atopijskim dermatitisom pridobijo znižano izraženost teh genov zaradi vnetnih citokinov v žariščih atopijskega dermatitisa, kar vodi začaranega kroga nefunkcionalne bariere-vnetja-povečane permeabilnosti in senzibilizacije za alergene.

UPORABA PREPARATOV ZA VLAŽENJE KOŽE

Ob težavah s suho kožo, ki so lahko v okviru AD, kot so hrapavost, rdečina, zategovanje in razpokanost, posegamo po vlažilnih preparatih za kožo. Na tržišču so dostopni v številnih oblikah in z različnimi učinkovinami.

Z njihovo uporabo želimo doseči izboljšanje funkcije kožne bariere, povečati vsebnost vode v epidermisu, zmanjšati TEWL ter izboljšati videz in gladkost kože (15).

Sestavine vlažilnih preparatov lahko v grobem razdelimo v tri skupine:

- Humektanti: vlažilno delujejo tako, da pritegnejo in zadržujejo vodo v epidermisu. Med humektante prištevamo: glicerol, propilenglikol, sorbitol, urea, natrijev laktat, aminokislina, natrijeve soli pirolidonske kisline, hialuronska kislina, pantenol.
- Emoliensi: delujejo zaščitno in preprečujejo izsušitev kože, kar dosežejo s tvorbo enotnega filma na površini kože. Nadomeščajo naravne lipide, ki so prisotni v roženi plasti in spreminjajo izgled in gladkost kože, jo mehčajo in vlažijo.
- Okluzivi: mastne snovi, ki preprečujejo izhlapevanje vode. Tipična predstavnik sta vazelin in lanolin, ki na namazani površini ustvarita hidrofobno bariero in učinkovito zmanjšata TEWL. Okluzivi so za uporabnika zaradi mastnosti manj prijetni za uporabo.

Izbira preparata je običajno odvisna od porabnikove vrste težav in osebnih preferenc do posameznih oblik vlažilnih produktov. Uporabniki namreč običajno želijo imeti ob uporabi hitro učinkovitost izdelka, čim manj izgube časa ob mazanju in prijeten občutek ob uporabi.

Ugotovljeno je, da učinkovine, ki so koži tuje (vazelin, olja) sicer zmanjšajo TEWL, izboljšajo videz in občutek površine kože, vendar pa negativno delujejo na naravno obnovo strukturnih elementov kožne bariere. Učinkovine, ki pa so sicer naravni gradniki kožne bariere (npr.: urea, laktat, ceramidi, linolenska in linolna kislina, holesterol) pa ob eksogenem vlaženju omogočajo tudi učinkovito in pospešeno obnovo njene naravne sestave in funkcije. Med vse pomembnejše sestavine negovalnih preparatov namenjenih uporabi na koži z atopijskim dermatitisom tako prištevamo omega-6- maščobne kisline, ki učinkovito sodelujejo pri obnovi barierne funkcije kože (15,16).

Zdravljenje in nega kože pri AD

Ob splošnih ukrepih, izogibanju alergenom in medikamentoznem zdravljenju, ki so razloženi v drugih prispevkih, je bistvenega pomena za zdravljenje in preprečevanje poslabšanj AD primerna nega kože. S preprostimi postopki lahko preprečimo ali pa vsaj ublažimo izbruhe AD (17).

Primerna nega kože pomaga ohranjati in obnavljati oslABLJENO pregradno funkcijo kože (15,16).

Svetujemo umivanje z mili, ki imajo pH blizu vrednosti kislinskega plašča kože (pH 5.5), kljub temu bodimo pri umivanju zmerni. Izognimo se penečim kopelim in gelom, še posebej takšnim z dodanimi dišavami, barvili in eteričnimi olji. Po umivanju se je potrebno v nekaj minutah namazati s primernim negovalnim/vlažilnim preparatom, ki naj ima čimmanj dišav in konzervansov, vsebuje pa naj snovi, ki jih koža lahko »uporabi« za obnovo vlažnosti in oslABLJENE funkcije kože (urea, laktat, pantenol, polinenasičene maščobne kisline...). Pomembno je, da mazanje z negovalnimi preparati postane nekakšno dnevno pravilo tudi v obdobjih izboljšanj. Nega kože z AD mora biti še posebej intenzivna in disciplinirana v zimskem času in tudi sicer v hladnem in vetrovnem vremenu.

Ob redni uporabi indiferentnih- negovalnih preparatov je dokazano zmanjšana poraba kortikosteroidnih preparatov, pa tudi izbruhi boleznih so redkejši in blažji. Tovrstne preparate svetujemo zato tudi v obdobjih brez izrazitih kliničnih težav (18,19,20).

Ljudem z AD priporočamo tudi oljne kopeli, vendar le v času, ko koža ni vnetna, oziroma močnejše poslabšana (rosenje, ragade, mehurčki). Kopel lahko izvajamo s pomočjo

industrijsko pripravljenih oljnih kopeli, ki jih dodamo mlačni vodi za kopanje. Na ta način se vrhnja plast dodatno navlaži in namasti. Za podaljšanje učinka navlaženosti vrhnje plasti kože, je potrebno kožo, potem ko smo jo narahlo obrisali, v nekaj minutah namazati z mastnim negovalnim mazilo. Ob uporabi oljnih kopeli dodaten postopek mazanja običajno ni potreben.

ZAKLJUČEK

Vse bolj se zavedamo, da je barierna funkcija kože je zelo pomemben zaščitni dejavnik za ohranjanje homeostaze organizma. Pomembna je tako za zaščito pred osnovnimi kemijskimi in fizikalnimi dejavniki iz okolja, pa tudi za zaščito pred vstopom alergenov v epidermis in preko njega v proces imunske senzibilizacije. Prav zato moramo biti bolj pozorni na snovi, ki prihajajo v stik s kožo. Med njimi še posebej na mila, detergente, patogene mikroorganizme, inhalatorne alergene, pa tudi na preparate uporabljane za nego oziroma zdravljenje kože.

Najpogostejši dejavniki, ki negativno vplivajo na delovanje barierne funkcije so: genetski zapis, negativni dejavniki okolja (alkalne kemikalije, mehanska abrazija). Pozitivno pa na barierno funkcijo kože vplivamo s primerno izbiro čistilnih in negovalnih preparatov za vsakodnevno uporabo.

Atopijski dermatitis je vse pogostejša bolezen, ki jo povezujemo z dedno nagnjenostjo k tej bolezni ter vplivi okolja. Zaradi genetsko pogojenih nepravilnosti v funkciji in sestavi kožne bariere na katere še ne znamo vplivati, je zelo pomembno, da zmanjšamo vsaj zunanjo obremenitev s škodljivimi vplivi. Zato svetujemo izogibanje alkalnim milom, redno uporabo primernih negovalnih preparatov za obnovo in krepitev barierne funkcije kože ter seveda izogibanje alergenom.

LITERATURA:

1. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(2):252-62.
2. Akdis CA et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006;61(8):969-87.
3. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1337-43.
4. Kusel MM, Holt PG, de Klerk N, Sly PD. Support for 2 variants of eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(5):1067-72.
5. Cork MJ et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):3-21.
6. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6 Suppl):128-39.
7. Fartasch M. The nature of the epidermal barrier: structural aspects. *Adv Drug Deliv Rev.* 1996; 18: 273-82.
8. Forslind B, Engström S, Engblom J, Norlén L. A novel approach to the understanding of human skin barrier function. *J Dermatol Sci.* 1997;14(2):115-25.
9. Eberlein-König B et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Derm Venereol.* 2000;80(3):188-91.
10. Gupta J et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):725-730.
11. Chamlin SL et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):198-208.
12. Schade H, Marchionini A. Der Sauremantel der Haut.(nach Gaskettenmessung). *Klin Wochenschr.* 1928;7:12-4.
13. Baurecht H et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1406-12.
14. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):689-93.
15. Epstein HA. Anatomy of a moisturizer. *Skinmed.* 2004;3(5):279-80
16. Brown A, Butcher M. A guide to emollient therapy. *Nurs Stand.* 2005;19(24):68-75.
17. Lawton S. Skin barrier function and the use of emollients in dermatological nursing. *Br J Nurs.* 2007;16(12):712, 714, 716, 718-9.
18. Cork MJ, Danby S. Skin barrier breakdown: a renaissance in emollient therapy. *Br J Nurs.* 2009;18(14):872, 874, 876-7.
19. Thestrup-Pedersen K. Treatment principles of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(1):1-9.
20. Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1074-81.