



dr n. med. Magdalena Jałowska

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Wpływ rytmów rocznych na zmiany kliniczne w przebiegu AZS

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła i nawrotowa dermatoza zapalna, która może współistnieć z innymi IgE-zależnymi chorobami atopowymi: astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa oraz alergią pokarmową^[1]. Rozpoznanie opiera się na zaproponowanych w 1980 roku kryteriach diagnostycznych Hanifina i Rajki. Atopowe zapalenie skóry powstaje w wyniku złożonych interakcji genetyczno-epigenetyczno-środowiskowo-immunologicznych nakładających się na defekt bariery naskórkowej^[1]. W ostatnich latach obserwowany jest wzrost zachorowań na atopowe zapalenie skóry.

Najważniejszą cechą wyprysku atopowego jest napadowy świąd skóry prowadzący do powstania nadżerek i przeczosów. Ze względu na przebieg choroby wyróżnia się atopowe zapalenie skóry u niemowląt, dzieci i osób dorosłych. AZS w okresie niemowlęcym lokalizuje się głównie na bocznych powierzchniach policzków oraz w obrębie skóry owłosionej głowy, pod postacią plam rumieniowych i wykwitów grudkowo-pęcherzykowych. W okresie gdy dziecko zaczyna raczkować, kolana są szczególnie narażone na wystąpienie zmian skórnych. Skóra zakryta pieluszką pozostaje zwykle niezajęta. Zmiany skórne w okresie dzieciństwa obejmują głównie powierzchnie zgięciowe – dół łokciowy, podkolanowe, powierzchnie grzbietowe rąk i stóp oraz kark, policzki i powieki. Dzieci z AZS mają zwykle problemy

ze snem, co jest spowodowane intensywnym świądem. Atopowe zapalenie skóry w okresie dojrzewania i u dorosłych obejmuje głównie skórę powiek, czoła, skórę wokół ust, karku, szyi i górnej części klatki piersiowej, dół zgięciowy, obręcz barkową oraz grzbietowe powierzchnie rąk. Charakterystyczny jest brak występowania wykwitów skórnych w dołach pachowych. Objawy chorobowe najczęściej pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Obecnie uważa się, że 45% przypadków rozpoczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia^[1]. Szereg czynników może powodować zaostrzenia atopowego zapalenia skóry, między innymi stres, infekcje, alergeny, warunki mieszkaniowe (pleśń), dym tytoniowy oraz inne czynniki drażniące. Stwierdzono, że choroba ta występuje z różną częstotliwością w różnych

rejonach świata. Mają na to wpływ czynniki klimatyczne, takie jak temperatura, wilgotność, nasłonecznienie, wiatr i opady^[2]. Wysoka temperatura może być czynnikiem, który obniża próg świądowy i nasila świąd indukowany poceniem^[2]. Temperatura i wilgotność wpływają też na stężenie pyłków roślin. Często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry zaostrzenia pojawiają się zimą. Powodowane są one głównie przez czynniki nieimmunologiczne, takie jak niska ekspozycja na promieniowanie słoneczne. W Norwegii obserwuje się częstsze występowanie atopowego zapalenia skóry u pacjentów zamieszkujących regiony północne kraju w porównaniu do osób zamieszkujących na południu (23,6% do 12,7%)^[3,4]. Podobnie w Szwecji częstość występowania atopowego zapalenia skóry wśród dzieci 7-8-letnich jest większa na północy kraju w porównaniu z południem^[10]. U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry obserwuje się poprawę w okresie letnim. Promieniowanie ultrafioletowe ma działanie immunosupresyjne i przeciwzapalne. Obserwację tę wykorzystano w terapii atopowego zapalenia skóry, zwłaszcza o ciężkim i opornym na inne metody leczenia przebiegu. Dodatkowo promieniowanie UV indukuje produkcję witaminy D3, której niedobór prawdopodobnie może wpływać na ciężkość przebiegu atopowego zapalenia skóry. W leczeniu AZS są skuteczne wszystkie typy fototerapii: terapia naturalnym światłem, wąskopasmowym NB-UVB 311 nm, szerokopasmowym UVB (290-320 nm), UVA (320-400 nm) oraz UVA z zastosowaniem psoralenów^[1]. Najczęściej stosowaną formą terapii jest UVB. Fototerapię można stosować u dzieci powyżej 12. roku życia, natomiast PUVA-terapia zalecana jest od 18. roku życia. W badaniu Byremo i współpracowników wykazano statystycznie istotną poprawę stanu dermatologicznego ocenianą w skali SCORAD oraz znaczną poprawę jakości życia u dzieci

w wieku 4-13 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, które przez 4 tygodnie mieszkają w słonecznym, subtropikalnym klimacie w porównaniu do dzieci z atopowym zapaleniem skóry, które w tym samym czasie mieszkają w Norwegii^[6]. Niezależnie od spadku punktów w skali SCORAD i poprawy jakości życia u tych dzieci zaobserwowano również spadek kolonizacji skóry przez *S. aureus* oraz spadek zużycia miejscowych glikokortykosteroidów. W badaniu Weiland i wsp. wykazano mniejszą częstość występowania wyprysku atopowego wśród dzieci zamieszkujących strefy geograficzne okołorównikowe^[7]. Obecnie przypuszcza się, że suplementacja witaminą D może poprawiać przebieg atopowego zapalenia skóry u dzieci zamieszkujących obszary geograficzne o niskiej ekspozycji na promienie słoneczne, w szczególności u dzieci, u których przebieg atopowego zapalenia skóry pogarsza się zimą. W randomizowanym badaniu Carlosa i wsp. z podwójną ślepą próbą, w którym podawano dzieciom z AZS witaminę D w dawce 1000 IU dziennie przez miesiąc, odnotowano istotną statystycznie poprawę^[8]. W badaniu Peroniego i wsp. wykazano związek między stopniem nasilenia objawów skórnych w przebiegu AZS a stężeniem kalcydiolu w surowicy krwi. U pacjentów z łagodnymi objawami choroby stężenie kalcydiolu było wyższe (36,9 ng/mL) niż u osób będących w znacznie bardziej zaawansowanym stadium choroby^[9]. Przy stężeniu 27,5 ng/ml obserwowano umiarkowane nasilenie objawów, natomiast przy stężeniu kalcydiolu 20,5 ng/ml występowały ciężkie objawy AZS^[9]. W randomizowanym badaniu Amestejani i wsp.^[10] z podwójnie zaślepioną próbą i z użyciem placebo, w którym uczestniczyło 60 osób w wieku powyżej 14. roku życia chorujących na AZS, już po 2-miesięcznej suplementacji witaminy D zaobserwowano korzystny wpływ tej terapii u pacjentów zarówno z łagodnym i umiarko-

wanym, jak i ciężkim przebiegiem atopowego zapalenia skóry. Doustna dobową dawkę witaminy D wynosiła 1600 IU i stosowana była jako leczenie uzupełniające terapię glikokortykosteridami miejscowymi, lekami przeciwhistaminowymi oraz emolientami. Wyjściowy poziom witaminy D wynosił 9,8 ng/ml, a po zakończonej terapii około 22,1 ng/ml. Informacje o wpływie witaminy D3 na przebieg atopowego zapalenia skóry są jednak niejednoznaczne. Istnieją badania sugerujące, że witamina D3 może powodować przesunięcie równowagi immunologicznej w kierunku odpowiedzi związanej z limfocytami Th2^[11]. Miejscowe preparaty kalcypotriolu stosowane w atopowym zapaleniu skóry działają drażniąco, wywołując rumień i obrzęk w miejscu aplikacji, mogą przyczyniać się do pogorszenia stanu bariery naskórkowej. Back i wsp. stwierdzili zwiększone ryzyko wystąpienia atopowego zapalenia skóry w 6. roku życia u dzieci, które przyjmowały w okresie niemowlęcym ponad 13,1 µg dziennie witaminy D (w porównaniu do grupy dzieci, w której podaży witaminy D była mniejsza)^[12].

Weiss i wsp. badali wpływ rytmów rocznych i zmienności pór roku na występowanie zaostrzeń stanu dermatologicznego w takich chorobach jak atopowe zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry i trądzik^[13]. Autorzy zaobserwowali pogarszanie się przebiegu AZS w chłodnych, zimowych miesiącach i właśnie wówczas chorzy wymagali bardziej zintensyfikowanego leczenia z wykorzystaniem glikokortykosteroidów miejscowych. W badaniu Uenshi i wsp. badano wpływ pór roku na występowanie zaostrzeń zmian skórnych w przebiegu atopowego zapalenia skóry. Badanie przeprowadzono wśród 682 japońskich pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w wieku od 3 do 30 lat. U 452 (tj. 66%) zaobserwowano sezonowe pogarszanie się zmian skórnych. Ogólna częstość występowania zaostrzeń na wiosnę, lato, je-

sień i zimę wynosiła odpowiednio 25%, 19%, 11% i 36%. Zaostrzenia atopowego zapalenia skóry w okresie wiosennym wynikają najprawdopodobniej z nasilonego pylenia drzew i traw. Natomiast dodatkowo do czynników wywołujących zaostrzenia w okresie zimowym – obok niskiego nasłonecznienia – zaliczyć można sezon grzewczy sprzyjający rozwojowi roztoczy. O tej porze roku więcej czasu przebywa się w zamkniętych, ogrzewanych pomieszczeniach, gdzie powietrze ma wysoką temperaturę i małą wilgotność, co znacznie wpływa na przesuszenie skóry. W okresie jesienno-zimowym ubrania są znacznie cieplejsze, niekiedy przegrzewające ciało, zaś pocenie często nasila świąd skóry. Kramer i wsp. mówią o występowaniu dwóch odmian atopowego zapalenia skóry: atopowego zapalenia skóry, które ulega zaostrzeniu latem oraz atopowego zapalenia skóry, w którym pogorszenie stanu dermatologicznego obserwuje się zimą^[14]. Pomimo korzystnego wpływu promieniowania ultrafioletowego w leczeniu atopowego zapalenia skóry istnieje grupa pacjentów, u których wykwity skórne w przebiegu ulegają zaostrzeniu pod wpływem promieniowania UV^[15]. Dodatkowo w okresie letnim występuje bardzo wysokie stężenie *Cladosporium* i *Alternaria*, które wpływają niekorzystnie na stan dermatologiczny skóry u chorych na AZS.

Wśród czynników środowiskowych zaostrzających przebieg atopowego zapalenia skóry (oprócz zmienności sezonowej) należy wymienić przede wszystkim alergeny powietrzno-pochodne i pokarmowe, czynniki drażniące, mikroorganizmy oraz stres. Wydaje się, że niektóre czynniki środowiskowe, takie jak duża liczba starszego rodzeństwa, dorastanie na wsi, infekcje pokarmowe, mogą zmniejszać ryzyko rozwoju chorób atopowych lub mogą powodować łagodniejszy przebieg atopowego zapalenia skóry (np. odpowiednie nasłonecznienie).

AZS ma tendencję do nasilania się zimą i wiosną. Analizując wpływ rytmów rocznych na przebieg atopowego zapalenia skóry można zauważyć, że zdecydowanie częściej pogorszenie stanu dermatologicznego pojawia się zimą i w tym właśnie okresie pacjenci wymagają bardziej zintensyfikowanego leczenia z wykorzystaniem glikokortykosteroidów miejscowych i inhibitorów kalcyneuryny. Wpływa na to zarówno zmniejszona ilość promieniowania UV docierająca w tej porze roku do powierzchni ziemi, a także początek pylenia drzew (olchy – pylenie rozpoczyna się w lutym, leszczyny – pylenie zaczyna się w trzeciej dekadzie stycznia) oraz okres grzewczy i związane z nim nasilenie alergii na roztocza. Czynniki drażniące, na które narażeni są w tym okresie chorzy, mogą zarówno nasilać istniejące zmiany jak i prowokować powstanie nowych. Dlatego, poza prawidłowym leczeniem, tak ważna jest szczególna pielęgnacja skóry atopowej w tym okresie – stosowane regularnie emolienty są w stanie wydłużyć okres remisji AZS – dobrze nawilżona i natłuszczona skóra łatwiej wytrzyma wpływ wahań temperatury, zmiennej pogody lub ogrzewania. Należy tu również zaznaczyć, że zgodnie ze wszystkimi rekomendacjami, stosowanie emolientów jest podstawą terapii AZS, gdyż aktywnie uczestniczą one w procesie leczenia poprzez swoje właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne. Dane z ostatnich lat wskazują na korzystny wpływ emolientów w profilaktyce pierwotnej AZS. Szczególnie istotne wydaje się być stosowanie emolientów u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku atopii^[6]. Zaostrzenie stanu dermatologicznego u chorych z atopowym zapaleniem skóry obserwuje się również w okresie wiosennym, co jest związane z rozpoczynającym się pyleniem wielu roślin i dużą ilością alergenów wziewnych w powietrzu.

Piśmiennictwo:

1. Nowicki R., Trzeciak M., Wilkowska A. i wsp. Atopowe zapalenie skóry-aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Postep Derm Alergol* 2015;XXXII(4): 1-11.
2. Wilkowska A., Nowicki R. Atopowe zapalenie skóry -etiopatogeneza i leczenie. *Aesthetica* 9; 2015: 66-72.
3. Steen-Johnsen J, Bolle R, Holt J, BenanK, Magnus P. Impact of pollution and place of residence on atopic disease-samong schoolchildren in Telemark County, Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:192-199.
4. Dotterud LK, Kvammen B, Bolle R,Falk ES. A survey of atopic diseases among school children in Sor-Varanger community. Possible effects of subarcticclimate and industrial pollution from Russia. *Acta Derm Venereol* 1994; 74:124-128.
5. Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B,Aberg N. Allergic rhinoconjunctivitis,eczema, and sensitization in two areaswith differing climates. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:208-215.
6. G. Byremo, G. Rod, K. H. Carlsen Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy* 2006:1403-1440.
7. Weiland S, Husing A, Strachan D, Rzehak P. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children *Occup Environ Med.* 2004 Jul; 61(7): 609-615.
8. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger Kh, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):831-835.
9. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol.* 2011, 164(5):1078-82.
10. Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, Karami M, Alinia H, Kamrava SK, Shamspour N, Ghalehbaghi B, Behzadi AH. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol.* 2012 Mar;11(3):327-30.
11. Schaubert J, Gallo RL. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol.* 2008 Aug;17(8): 633-9.
12. Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol.* 2009;89(1):28-32.
13. Weiss SC., Rowell R, Krochmal L. Impact of seasonality on conducting clinical studies in dermatology. *Clinics in Dermatology* 2008; 26:565-569.
14. Silcocks P., Williams HC. A scientific look at seasonality of symptom severity in atopic dermatitis. *Jurnal of investigative dermatology* 2005, 3:1124.
15. Elisabeth G. Richard, MD Stephen M. Purcell, DO Photosensitive Atopic Dermatitis Exacerbated by UVB Exposure *Cutis.* 2017;100(3): 180-184.
16. I-modulia® w badaniach klinicznych — zastosowanie emolientów u chorych na atopowe zapalenie skóry. Joanna Narbutt, Aleksandra Lesiak. *Forum Dermatologicum*2016, tom 2, nr 4, 139-143.