

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Atopický ekzém  
Žaneta Kadlecová

Bakalářská práce  
2018

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

Atopic eczema  
Žaneta Kadlecová

Bachelor work  
2018

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2017/2018

**ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**  
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Žaneta Kadlecová**  
Osobní číslo: **C14716**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Název tématu: **Atopický ekzém**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

**Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :**

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se atopického ekzému.
  2. V úvodu krátce popsat příčiny vzniku tohoto onemocnění a jeho charakteristiku.
  3. V další části se zaměřit na diagnostiku a možnosti léčby.
  4. V závěru krátce nastínit prevalenci v ČR a ve světě.
-

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Podle pokynů vedoucího bakalářské práce**

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**

Katedra biologických a biochemických věd


Datum zadání bakalářské práce: **27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

## **Prohlašuji:**

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Žaneta Kadlecová

## **Poděkování**

Ráda bych na tomto místě poděkovala paní Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za odborné vedení, ochotu, trpělivost a cenné rady při zpracování této bakalářské práce.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá onemocněním kůže zvaným atopický ekzém. Nejprve je zde popsána stavba kůže včetně charakteristiky jednotlivých vrstev a jejich funkcí. Následně jsou popsány charakteristické znaky atopického ekzému a jeho rozdělení podle věku. V dalších kapitolách se věnuje rizikovým faktorům vyvolávajícím nebo zhoršujícím atopický ekzém, diagnostice a léčbě. V závěru je shrnuta prevalence tohoto onemocnění.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

atopický ekzém, kožní bariéra, filagrin, pruritus, kortikoidy

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis deals with skin disease called atopic eczema. Firstly, there is a description of skin structure including the characteristics of the individual layers and their functions. Subsequently, the characteristics of atopic eczema and its distribution by age are described. In the following chapters, it deals with risk factors that cause or aggravate atopic eczema, diagnosis and treatment. In conclusion, the prevalence of this disease is summarized.

## **KEYWORDS**

atopic eczema, skin barrier, filagrin, pruritus, corticoids



## SEZNAM ZKRATEK

AE	atopický ekzém
CD4+	povrchové glykoproteiny T lymfocytů
CLA	kožní lymfocytární antigen (Cutaneous Lymphocyte Antigen)
DC	dendritické buňky (Dendritic Cells)
FcεRI	vysokoafinitní receptor pro IgE
HSV1	herpes simplex virus 1
IDEC	zánětlivé dendritické epidermální buňky (In-Flammatory Dendritic Epidermal Cells)
IFN	interferon
IgE	imunoglobulin E
IL	interleukin
KLK7	kalikrein 7
LC	Langerhansovy buňky (Langerhans Cells)
MC	mastocyt (Mast Cell)
Mφ	makrofág
PUFA	polynenasycené mastné kyseliny (PolyUnsaturated Fatty Acids)
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
TNF	tumor nekrotizující faktor (Tumor Necrosis Factor)
TSLP	thymický stromální lymfopoetin (Thymic Stromal Lymphopietin)

## **SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek 1 Stavba kůže .....	16
Obrázek 2 Lokalizace atopického ekzému podle věku.....	18
Obrázek 3 Atopický ekzém u dítěte.....	19
Obrázek 4 Atopický ekzém postihující krk, ruce, pod loketní jamku, podkolení jamku a nohy .....	19
Obrázek 5 Mechanismus imunologických dějů v kůži pacienta s AE.....	24
Obrázek 6 Bílý dermografismus .....	30

## **SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1 Přehled některých lokálních kortikoidů podle jejich účinnosti registrovaných v ČR .....	36
Tabulka 2 Přehled základních perorálních kortikosteroidních přípravků.....	38

# OBSAH

1	Úvod .....	13
2	Kůže.....	14
2.1	Anatomie kůže .....	14
2.1.1	Epidermis .....	14
2.1.2	Dermis.....	15
2.1.3	Hypodermis.....	15
3	Atopický ekzém.....	17
3.1	Typy atopického ekzému .....	18
3.1.1	Kojenecký atopický ekzém.....	18
3.1.2	Dětský atopický ekzém.....	18
3.1.3	Atopický ekzém dospívající a dospělých.....	19
3.2	Etiopatogeneze .....	20
3.3	Kožní bariéra.....	20
3.4	Filagrin .....	20
3.5	Mechanismus rozvoje atopického ekzému.....	22
3.5.1	Patogenní mechanismy u akutního a chronického AE .....	24
3.6	Faktory vyvolávající a zhoršující průběh atopického ekzému .....	25
3.6.1	Potravinové alergie .....	25
3.7	Diagnostika .....	27
3.7.1	Diagnostická kritéria.....	28
3.7.1.1	Základní kritéria .....	28
3.7.1.2	Méně charakteristická kritéria.....	28
3.7.2	Dermografismus.....	30
3.7.3	Diagnostika časných IgE zprostředkovaných reakcí .....	31
3.7.3.1	Stanovení hladiny IgE .....	31
3.7.3.2	Kožní prick testy (skin prick test) .....	31
3.7.4	Diagnostika pozdní přecitlivělosti atopického ekzému .....	32
3.7.4.1	Epikulární testy (atopy patch test).....	32
3.8	Léčba.....	32
3.8.1	Základní léčba.....	33
3.8.2	Lékařská léčba .....	35
3.8.2.1	Topické kortikosteroidy .....	35
3.8.2.2	Kalcineurinové inhibitory .....	36
3.8.2.3	Antihistaminika .....	37

3.8.2.4	Antiinfekční terapie.....	37
3.8.2.5	Cyklosporin A .....	37
3.8.2.6	Systémové glukokortikoidy .....	38
3.8.2.7	Antimetabolity.....	38
3.8.2.8	Interferon $\gamma$ .....	39
3.8.2.9	Fototerapie.....	39
3.8.2.10	Alergenová imunoterapie .....	39
3.8.3	Adjuvantní léčba (alternativní medicína) .....	39
3.8.4	Biologická léčba .....	40
3.9	Výskyt atopického ekzému .....	42
4	Závěr.....	43
5	Citovaná literatura .....	44

# 1 Úvod

Atopický ekzém (AE) patří mezi onemocnění s chronickým průběhem postihující převážně děti. Projevuje se nepříjemným svěděním a vznikem kožních lézí. Kůže pacienta s AE se vyznačuje abnormalitami kožní bariéry a komplexní imunitní dysregulací. Mezi charakteristické znaky patří změna syntézy lipidů, snížená hydratace kůže, snížená epidermální diferenciací a infiltrace T buněk [1].

V současnosti se čím dál více na vzniku AE podílejí vlivy environmentální. Lidstvo je stále častěji vystaveno chemickým látkám, ať už jsou to prostředky běžné osobní hygieny a kosmetika tak i potraviny obsahují konzervační látky, vonné látky, látky zlepšující chuť. V prostředí je člověk vystaven výfukovým plynům, průmyslovému prachu, kouři z tabáku, pesticidům a insekticidům. Také těžkým kovům, které se mohou uvolňovat z amalgámových výplní a zubních implantátů [1].

Život s AE má negativní vliv na kvalitu života. Zvláště u dětí způsobuje svědění nespavost. Kojenci jsou neklidní a pláčou. Spánkový deficit vede k únavě, změnám nálady, narušení psychocílní funkce dítěte. Ve škole tak dítě ztrácí pozornost a nezvládá se soustředit. Posměšky, šikádlení a šikanování od ostatních dětí vede k sociální izolaci a depresím. Dítě je také omezeno v řadě zájmových aktivit, sportů, dovolených. Musí klást důraz na výběr oblečení a často nemůže vlastnit domácí mazlíčky. Omezení nastává také při výběru povolání. Složitě léčebné režimy a zvýšená péče o dítě s AE může vést k vyčerpání rodičů [2].

## 2 Kůže

Kůže (*cutis, derma*) tvoří zevní obal, tedy rozhraní mezi vnějším a vnitřním prostředím, které chrání organismus před vnějšími vlivy. Představuje největší orgán lidského těla. Plocha kůže dospělého člověka dosahuje až 2 m<sup>2</sup>, váží 3-5 kg (bez tukové tkáně, s tukovou tkání až 20 kg), tloušťka kůže kolísá s věkem a pohybuje se mezi 1,2-2,1 mm. Liší se také podle místa na těle. Nejsilnější je na zádech, naopak nejtenčí je na očím víčku a penisu. Mírně kyselé pH kůže (4,2-5,6) je nutné pro udržení homeostázy epidermální propustné bariéry [3-5].

Kůže má celou řadu funkcí, patří mezi ně ochrana před vnějšími vlivy, jako jsou vlivy klimatické (UV záření), dále ochrana před působením chemikálií, bakterií, virů a plísní. Kromě obranných funkcí jsou také důležité funkce sekreční, metabolické, termoregulační, imunologické a depotní. Aby byla zajištěna správná funkce všech těchto systémů a obranných mechanismů, je nezbytná neporušenost kůže a souhra všech jejích složek [3-5].

### 2.1 Anatomie kůže

Kůži tvoří tři vrstvy: epidermis (zevní vrstva), dermis (střední vrstva), hypodermis (podkožní vazivo).

#### 2.1.1 Epidermis

Epidermidis (pokožka) je nej povrchnější vrstva kůže tvořená 5 vrstvami (*stratum basale, spinosum, granulosum, lucidum a corneum*). Skládá se z mnohvrstevného dlaždicového, na povrchu rohovatějšího, epitelu. Podílí se na mechanické odolnosti kůže a brání pronikání mikroorganismů. Nejpočetnějšími buňkami epidermis jsou keratinocyty. Na hranici epidermis s bazální membránou mají kubický tvar. Dělením se obnovují a část dceřiných buněk se diferencuje v keratinocyty. Při tom se buňky posouvají do vnitřních vrstev, oplošťují se, ztrácejí buněčné organely a v jejich cytoplazmě přibývá cytoskeletální bílkovina keratinu, jehož vlákna procházejí i mezibuněčnými spojeními. Dalším vývojem buňky postupně degradují a v podobě jemných keratinových šupinek se odlupují z povrchu těla. Díky pevnému propojení keratinocytů a tenkému filmu mazu na povrchu kůže, je tato vrstva pro vodu prakticky nepropustná [3-5].

Melanocyty se nacházejí v hlubších vrstvách epidermis. Dlouhými výběžky se dotýkají keratinocytů a předávají jim melanozomy, které obsahují melanin. Tento hnědočerný pigment absorbuje ultrafialové záření a chrání tak hlubší vrstvy kůže před jeho negativními účinky [3-5].

Langerhansenovy buňky se nachází v hlubších vrstvách epidermis. Patří mezi dendritické buňky a do kůže se dostávají migrací z kostní dřeně. Mezi keratinocyty mají mnoho výběžků. Zachycují pronikající látky s antigenními vlastnostmi a prezentují je lymfocytům. Při intenzivnějším ozáření kůže UV zářením zanikají a kůže se tak stává náchylnější k mikrobiální invazi [3-5].

Obranné reakce kůže zajišťují Gransteinovy buňky, které patří mezi antigenprezentující buňky [3-5].

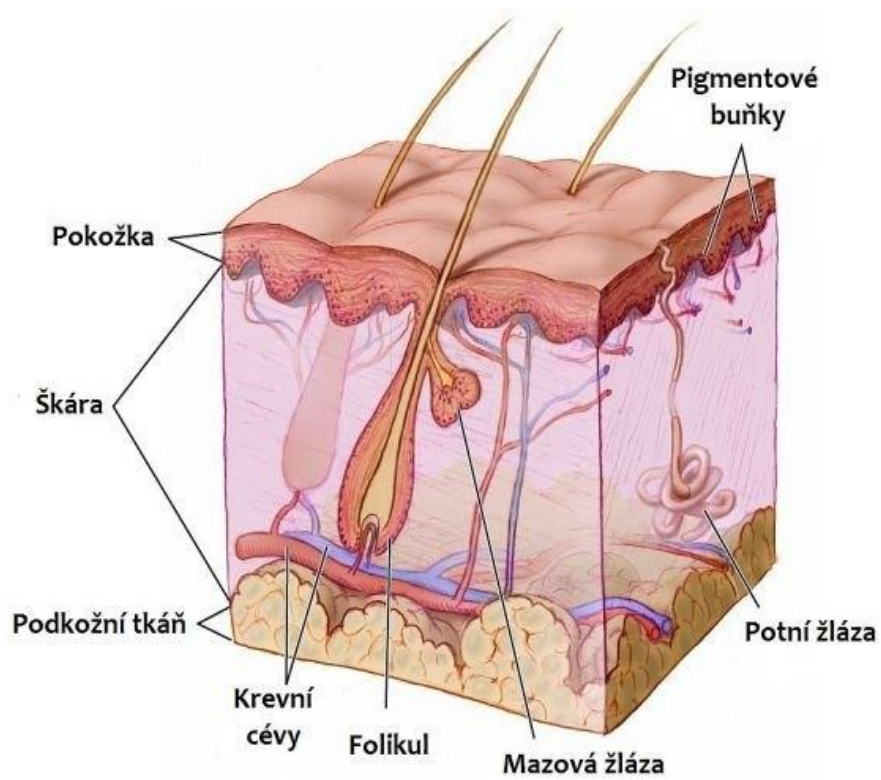
### **2.1.2 Dermis**

Dermis (škára) představuje vazivovou vrstvu obsahující elastická a kolagenní vlákna, která zajišťují mechanickou pevnost a pružnost kůže. Je prostoupena cévním a lymfatickým systémem čímž zajišťuje prokrvení a výživu kůže. Pokud dojde ke zvýšení teploty v prostředí, nebo člověk vykonává fyzicky náročnou práci, kožní vlasečnice se rozšíří (vazodilatace), kůže zčervená a teplo je vyzařováno do okolí. Naopak pokud dojde k ochlazení, kožní vlasečnice se smrští (vazokonstrikce) a teplo je zadržováno. V této vrstvě se nachází četné množství mechanoreceptorů (vnímání tlaku, dotyku, vibrací), termoreceptorů a receptorů bolesti. Směr mechanického namáhání kůže určuje směr vláken této vrstvy a směr vnitřního napětí [3-5].

### **2.1.3 Hypodermis**

Hypodermis (podkožní vazivo) je tvořena vazivem, na některých místech zprostředkovává spojení kůže s kostmi a svaly, na jiných místech zase umožňuje posuny kůže. Podkožní vazivo obsahuje tukovou tkáň, lymfocyty a makrofágy. Tuková tkáň se podílí na izolaci a mechanické odolnosti kůže, tvoří významnou energetickou rezervu. Rozložení tuku je vlivem činnosti žláz s vnitřní sekrecí odlišné u muže a ženy. V oblasti prsou, hýždí a boků se ukládá hlavně u žen, u mužů zejména v oblasti břicha [3-5].

Mezi kožní deriváty patří mazové a potní žlázy, nehty a vlasové folikuly, ze kterých vyrůstají vlasy a chlupy [3-5]. Stavba kůže je zobrazena na obrázku 1.



Obrázek 1 Stavba kůže [6]

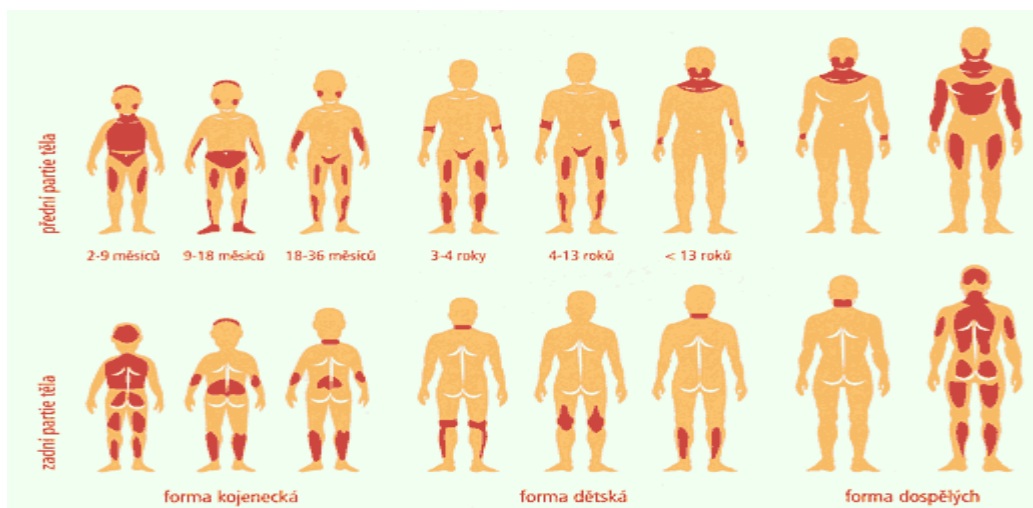


### 3 Atopický ekzém

Atopický ekzém, taktéž atopická dermatitida, je chronické neinfekční, zánětlivé velmi svědivé onemocnění kůže. Jedná se o vrozenou predispozici kůže k zánětlivé reakci, která přetrvává po celý život. Projevuje se jako typické epizodické onemocnění, kdy se střídá exacerbace (vzplanutí, která se mohou objevovat až dvakrát nebo třikrát do měsíce) a remise. Pouze v těžkých případech může probíhat nepřetržitě. Pečlivým dodržováním preventivních a léčebných opatření lze AE udržet v bezpříznakovém stádiu [7].

Slovo „atopie“ pochází z řeckého slova „atopos“ (podivný, nezvyklý). Znamená abnormální schopnost dlouhodobé produkce IgE (imunoglobulin E). Mezi takzvaná atopická onemocnění patří AE, alergická rýma a astma. Jejich společným znakem je zvýšená citlivost k cizorodým látkám, které se vyskytují v našem prostředí a do těla vnikají kůží, dýchacím systémem nebo trávicím traktem [8].

Z klinického hlediska je charakteristická triáda projevů: dermatitida (zánět kůže), xeróza (suchost), pruritus (svědění). Typickým a velmi nepříjemným projevem AE je úmorné svědění kůže. Kůže je suchá, mohou na ní vznikat prasklinky, čímž se otevírá brána pro vstup alergenů a jiných dráždivých látek. Vznikají pupence až ložiska ekzému, otok, zarudnutí, popřípadě mokvání. Narušená stavba a funkce kůže je doprovázená poruchami imunity. Klinický obraz je velmi rozmanitý a mění se v závislosti na věku pacienta. Rozlišujeme tři typy AE: kojenecký, dětský a dospělých. Na obrázku 2 jsou zobrazeny lokalizace AE v závislosti na věku. Podle průběhu můžeme rozdělit AE: mírný, středně těžký a těžký [9]. Pokud dochází ke zvýšení hladiny IgE v séru a senzibilizaci na vnější alergeny, jedná se o formu extrinsickou (IgE). V opačném případě, když nedochází ke zvýšení hladiny IgE v séru ani senzibilizaci, jedná se o formu intrinsickou (nealergickou, non IgE) [10].



**Obrázek 2 Lokalizace atopického ekzému podle věku [11]**

Zvláštním typem AE je frustní (lokalizovaný) AE. Od typických projevů AE se značně liší, a přesto bývá velmi často lékaři zaměňován za AE. Vyskytuje se na určitých ohraničených místech, například postihuje bříska palců rukou nebo nohou, oblast uší, rty, nos, oční víčka, zevní genitálie nebo prsní bradavky. Tato místa intenzivně svědí a kůže je v těchto lokalizacích suchá a zhrublá [12-14].

### 3.1 Typy atopického ekzému

#### 3.1.1 Kojenecký atopický ekzém

Kojenecká forma atopického ekzému (*eczema infantile*) se objevuje mezi 2.-4. měsícem života miminka. Silně svědící výsevy se objevují nejčastěji na tvářích, trupu a na nohách. Zprvu jako suché, zarudlé puchýřky nebo červené fleky, které později obvykle splývají do větších zarudlých lézí s nepřesným ohraničením. V důsledku svědění kůže může být dítě s AE neklidné a podrážděné. Pruritus se obvykle zhoršuje v noci a narušuje tak spánek dítěte [12-14].

#### 3.1.2 Dětský atopický ekzém

Dětský atopický ekzém (*eczema flexurarum*) začíná kolem 2. roku života dítěte. Záněty se projevují ve větší míře. Predilakční oblastí pro tuto fázi jsou loketní a podkolení jamky, šíje, krk, místa okolo kotníků, nártý a zápěstí. Je spojený s úporným svěděním a může být doprovázený zvětšenými lymfatickými uzlinami [12-14]. Na obr. 3 je znázorněn výskyt AE na tvářích a těle dítěte.



Obrázek 3 Atopický ekzém u dítěte [15]

### 3.1.3 Atopický ekzém dospívající a dospělých

Nastává v období adolescence a přetrvává do dospělosti. Zánětlivé projevy postihují obličej, flexury končetin, ale nejzávažněji bývá postižena horní část hrudníku, ramena, krk obličej a ruce (obr. 4). Kůže je ložiskovitě zhrublá a přetrvává nepříjemné svědění. Období zlepšení se střídá se vzplanutím. V dospělosti se často vyskytuje kontaktní alergická dermatitida spolu s přecitlivělostí na různé látky, nejčastěji na kovy [12-14].



Obrázek 4 Atopický ekzém postihující krk, ruce, pod loketní jamku, podkolení jamku a nohy [16]

## 3.2 Etiopatogeneze

AE je multifaktoriální onemocnění. Vzniká důsledkem interakce genetické predispozice a vlivem zevního prostředí, který určuje zejména kdy a v jaké míře se AE projeví. Nejedná se o formu dědičnosti Mendelovského typu. Působí zde řada genetických faktorů a jedná se tak o geneticky komplexní chorobu. Hlavní lokus, který se zde uplatňuje je 1q21, který lokalizuje komplex genů epidermální diferenciace, včetně filagrinu [17].

Dysfunkce kožní bariéry je hlavní patogenní faktor. Porušená kožní bariéra bývá zapříčiněna mutací genu pro filagrin, involucrin a lorikrin, které vedou k poškození keratinocytů a narušení kožní bariéry [18].

## 3.3 Kožní bariéra

Hlavní bariérou je povrchová vrstva epidermis. Buňky při prostupování do povrchových vrstev epidermis vylučují látky, které tvoří takzvané těsnění mezi buňkami. Tím zabraňují ztrátám vody a průniku škodlivin. Tento systém, který brání vnitřní prostředí, se nazývá kožní bariéra. Je tvořena převážně lipidy – ceramidy (50 %), cholesterol (25 %), mastné kyseliny (10 %) a několik dalších složek [19].

K poškození kožní bariéry dochází vlivem extrémních teplot (mrazy i horko), působením suchého vzduchu, chemických látek, častým mytím, ale i stárnutím. Důsledkem je ztráta vody a průnik škodlivin a alergenů. Dysfunkce kožní bariéry spolu s vlivy vnějšího prostředí a změnami imunitního systému vede k ekzematózní a svědicí pokožce, a to zejména v místech ohybu (loketní jamka, pod kolena, ...), ale i na dalších typických místech [20].

## 3.4 Filagrin

Filagrin je hlavní strukturální protein v *stratum corneum* (rohové vrstvě epidermis). Modifikuje několik funkcí pokožky včetně hydratace a regulace pH [21]. Prekurzorem filagrinu je profilagrin, který představuje hlavní složku granúl keratohyalinu v keratinocytech *strata granulosa*. Ten je dále diferenciován defosforylací a proteolýzou na filagrin. Jednou z funkcí filagrinu je tvorba nepropustné epidermální bariéry agregací keratinových mikrofibril již na úrovni *stratum granulosum* [22].

Následně je filagrin proteolyticky rozkládán na aminokyseliny a ty jsou deaminovány na polykarboxylové kyseliny (pyrrolidinkarboxylová a transurokanová) [23].

Největší genetická predispozice pro vznik AE byla prokázána při zvýšených ztrátách funkčních mutací genu profilagrinu, který kóduje důležitý bariérový protein filagrin [18]. Kromě toho pacienti s genetickou poruchou produkce/exprese filagrinu vykazují větší riziko vzniku alergických onemocnění, jako je astma [24,25], kontaktní ekzém [26] a alergie na latex [27].

Nedostatek filagrinu u pacientů s AE zapříčiňuje sníženou syntézu antimikrobiálních peptidů, jako jsou defensiny a katelicidiny. Antimikrobiální peptidy působí pouze na patogenní mikroorganismy a nepoškodí buňky lidského těla. Rozeznávají je podle stavby buněk. Bakteriální buňky mají v membránách fosfolipidy nesoucí záporný náboj (fosfatidylglycerol, fosfatidylserin a kardiolipin). Ty společně s dalšími povrchovými strukturami udávají celkově negativní náboj a tím elektrostaticky přitahují kationické antimikrobiální peptidy. Lidské (živočišné) buňky obsahují ve svých membránách převážně neutrální fosfolipidy (fosfatidylcholin, fosfatidylethanolamin) a cholesterol, který stabilizuje membránu. Antimikrobiální peptidy zanořují svou hydrofobní část do bakteriální membrány a narušují tím její integritu, což vede k úniku životně důležitých látek z buňky a jejich zániku. Další skupina antimikrobiálních peptidů neporušuje membránu, pouze přes ni přejdou dovnitř buňky a zablokují některý z metabolických procesů. Velmi důležité je, že bakteriální peptidy působí velmi rychle, a to v řádu desítek minut [28].

U pacientů s AE, kteří mají sníženou syntézu antimikrobiálních látek, je větší riziko kolonizace stafylokokem aureem (SA) a tak větší náchylnost ke vzniku recidivujících infekcí. Vlivem poškozené kožní bariéry může dojít také ke kolonizaci viry HSV1 (Herpes simplex virus 1) [27].

### **Stafylokové infekce**

SA („zlatý stafylokok“) byl prokázán v chronických kožních lézích AE u 90 % pacientů, a to ve vysoké hustotě (1-10 milionů na cm<sup>2</sup>). Zvýšené množství SA je i na klinicky zdravé kůži atopiků a to v důsledku nedostatku antimikrobiálních peptidů. Porušením kožní bariéry škrábáním tak snadno dojde k odhalení extracelulární matrice, která slouží k adhezi SA (fibronektin, kolagen, fibrinogen, elastin, lamin). SA je

schopen sekrece toxinů, jako je enterotoxin A a B, toxin syndromu toxického šoku, které slouží jako takzvané superantigeny. Tyto superantigeny aktivují T lymfocyty a makrofágy, zvyšují syntézu alergen specifických IgE a indikují rezistenci na glukokortikoidy [29].

### **Herpetický ekzém**

Herpetický ekzém je způsobený virem herpes simplex 1. Obvykle postihuje obličej a krk, ale může se vyskytovat i na ruce. Klinicky se u pacientů vyskytuje diseminovaná zřetelně monofonní erupce kopulovitých vezikulů. Puchýřky mohou mít červeno-fialovou až černou barvu, jsou bolestivé a svědí. Během dvou týdnů puchýřky obvykle vysychají a vytváří krusty. Mezi další příznaky patří horečka, zduřené lymfatické uzliny, celková nevolnost a malátnost. Může představovat život ohrožující infekci. Velmi důležitá je včasná diagnostika tohoto typu ekzému, aby se zabránilo těžkým komplikacím. K léčbě se používají acykloviry (antivirotika) pouze v těžkých případech jsou nutné systémové antivirové látky, popřípadě hospitalizace v nemocnici [30].

### **3.5 Mechanismus rozvoje atopického ekzému**

U atopického ekzému se vyskytuje zvýšená infiltrace T buněk, subtypů dendritických buněk, makrofágů, mastocytů, eozinofilů ale také různých cytokinů a chemokinů [31].

V důsledku ztráty funkčních mutací genu filagrinu, ale i v důsledku jiných na filagrinu nezávislých poškození kožní bariéry, dochází ke změnám hydratace pokožky a pH kůže. Zvýšená hodnota pH kůže zvyšuje aktivitu serinových proteáz (trombin, trypsin, granzym) a kalikreinů, což vede k degradaci korneodesmosomů a intracelulární adhezi, ale na druhé straně zmírňuje vedlejší aktivitu enzymů odpovědných za syntézu ceramidů [32]. Tyto mechanismy vedou ke zvýšené infiltraci Th-2 a vyšší penetraci alergenů skrze kůži [33].

U atopiků je rovnováha mezi Th-1 a Th-2 posunutá směrem k Th-2. Tyto buňky produkují cytokiny, které udržují atopický zánět a spolu s dalšími faktory zhoršují jeho průběh. Zvyšují se především při akutní fázi AE, naopak při chronickém AE jsou zvýšené především Th-1 [33,34].

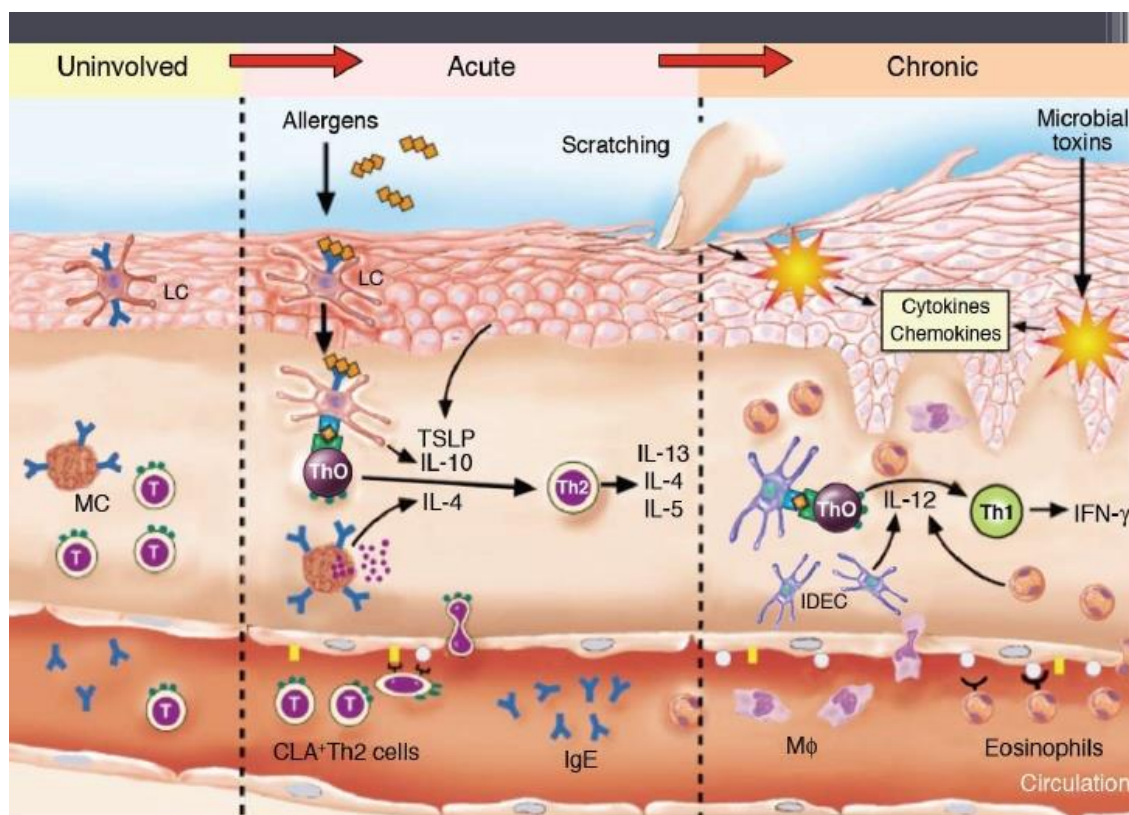
V kůži pacienta s AE byly zjištěny zvýšené hodnoty převážně Th-2 cytokinů IL-4, IL-13, IL-25, IL-33, ale také thymického stromálního lymfopoetinu (TSLP), který podněcuje Th-2 odpověď. Vysoká hladina cytokinů Th-2 zvyšuje serinovou proteázu kalikrein 7 (KLK7), což vede k dysfunkci kožní bariéry. Tumor nekrotizující faktor (TNF) spolu s Th-2 cytokiny (IL-4, IL-13, IL-31) zvyšují sekreci TSLP, keratinocytů a snižují produkci volných mastných kyselin s dlouhým řetězcem a esterů hydroxy ceramidů v kožní stavbě, čímž porušuje uspořádání lipidů [34].

Dendritické buňky (DC) jsou jedny z nejdůležitějších imunitních buněk v kůži, které zprostředkovávají Th-2 imunitní odpověď. Charakteristickým znakem epidermálních i dermálních dendritických buněk je u AE exprese vysokofinitivního receptoru pro IgE (FcεRI) na povrchu buněk. Exprese receptoru se zvyšuje se závažností kožních lézí a umožňuje buňkám zachytit IgE a IgE alergeny. Po vyvolání alergické reakce nebo zánětu v důsledku dalších spouštěcích faktorů se zvyšuje počet Langerhansonových-FcεRI + DC v epidermis i dermis. Zánětlivé DC jsou považovány za hlavní zesilovače alergické inflace na úrovni DC. Alergenová provokace subtypů zánětlivých DC zvyšuje uvolňování proinflamatorních cytokinů a chemokinů [31].

K poškození kožní bariéry dochází při škrábání. Otevírá se tak vstební brána různým cizorodým látkám, alergenům a mikroorganismům. Tyto antigeny jsou prezentovány Langerhansonovými buňkami T lymfocytům. Nastává diferenciací T lymfocytů do subtypu Th-2 a k nadprodukcii specifických IgE protilátek, které se váží na receptory pro IgE na eosinofilech, žírných, Langerhansonových a jiných antigenprezentujících buňkách. Dochází k senzibilizaci. Opakovaným kontaktem s alergenem se spouští reakce imunitní přecitlivělosti mediována IgE protilátkami, která aktivuje T lymfocyty. T lymfocyty jsou obsaženy v infiltrátu AE a to převážně populace CD4+ T lymfocytů. CD4 jsou povrchové glykoproteiny, které se vyskytují na vnější straně cytoplazmatické membrány T-lymfocytů, označují se tedy jako CD4+ T-lymfocyty [35]. Mechanismus imunologických dějů v kůži pacienta s AE je znázorněn na obrázku 5.

Zvýšené Th-2 cytokiny společně s TNF a IFN (interferon) poškozují funkci kožní bariéry. Vyvolávají apoptózu keratinocytů a zhoršují funkci těsných spojení a podporují odpověď Th-2 zvýšením exprese epiteliálních buněk TSLP [34].

Kolonizující patogeny, jako je *Staphylococcus aureus*, narušují funkci kožní bariéry uvolňováním virulenčních faktorů, které ničí keratinocyty a zvyšují zánět typu Th-2 [36].



**Obrázek 5 Mechanismus imunologických dějů v kůži pacienta s AE [37]**

(LC-Langerhansonovy buňky, MC-mastocyty, TSLP-thymický stromální lymfopoetin, CLA-kožní lymfocytární antigen, IDEC-zánětlivé dendritické epidermální buňky, Mφ-makrofág)

### 3.5.1 Patogenní mechanismy u akutního a chronického AE

V akutní fázi AE velké množství vtrhnutých alergenů prostřednictvím poškození kožní bariéry stimuluje žírné buňky k degranulaci a uvolňování zánětlivých mediátorů jako je histamin, PGD2 (prostaglandin D2), IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  a IL-31. Poškozené epiteliální buňky uvolňují TSLP, což vede k neustálému zvyšování zánětu typu Th-2. V odpovědi na invazivní alergeny a antigeny, kožní LC (lymfoidní buňky) a keratinocyty uvolňují zánětlivé cytokiny, včetně IL-12 a IL-18 stejně jako chemokiny k přilákání dalších imunitních buněk, jako jsou makrofágy, bazofily, eosinofily a neutrofilů stejně tak T buňky. Ačkoliv Th-1, Th-2, Th-17 a Th-22 koexistují u akutního AE, odpověď typu Th-2 přispívá hlavně k patogenezi akutního AE zprostředkovaného zánětem kůže typu 2. Odpověď Th-1, Th-2, Th-17 a Th-22 se podílejí na patogenezi chronického AE. Proinflační cytokiny, jako jsou IL-12 a IL-18, sekretované kožními



dendritickými buňkami, podporují aktivaci Th-1. IFN- $\gamma$  sekretovaný Th-1 buňkami indikuje apoptózu keratinocytů, zatímco aktivace Th-2 indukuje remodelaci kůže a tloušťku chronické kůže u AE [35].

### 3.6 Faktory vyvolávající a zhoršující průběh atopického ekzému

Faktory vyvolávající a zhoršující průběh AE jsou především:

- špatná životospráva,
- suchá pokožka (nedostatečná ochranná bariéra kůže, nedostatečné promazávání emolienecmi, škrábání),
- dráždivé látky a častý kontakt s nimi (časté mytí vodou, mýdla, saponáty, prací a čisticí prostředky, dezinfekční látky, chlor, kontakt s vlnou, pískem, hlínou),
- kontaktní a vzdušné alergeny (prach, roztoči, pyl, peří, zvířecí alergeny, srst, plísňe),
- potravinové alergeny a potraviny zvyšující hladinu histaminu v těle (citrusové plody, kiwi, ananas, mango, rybíz, angrešt, jahody, maliny, ostružiny, ořechy, mandle, semínka, mák, fiky, čokoláda, kyselé zelí, nakládaná zelenina, koření, mléko, vejce, ryby a další),
- infekce mikroorganismy (bakteriální infekce – nejčastěji *Staphylococcus aureus*, virová onemocnění horních cest dýchacích, plísňové infekce – především kvasinky),
- ostatní vlivy (růst zoubků, očkování, stres, hormonální změny, menses, psychické změny, horko a pocení, klimatické změny, nízká vlhkost vzduchu, vlněné a neprodyšné oblečení, dráždivé chemické látky v pracovním prostředí, rukavice) [38].

#### 3.6.1 Potravinové alergie

Potravinová alergie se vyskytuje nejčastěji v dětství a raném dětském věku. Až 8 % dětí má nežádoucí potravinové reakce v prvním roce života. Výskyt potravinových alergií se v jednotlivých zemích liší a je pravděpodobné, že je ovlivněn kulturními a genetickými faktory. U dětí způsobuje 90 % potravinových reakcí těchto 7 potravin: kravské mléko, vejce, arašídý, sójové boby, pšenice, ryby a ořechy. U většiny dětí se rozvíjí tolerance k těmto potravinám do 3 let, s výjimkou arašídů a ořechů. U dospělých

je tento typ IgE zprostředkované hypersenzitivity mnohem méně častý. Mezi hlavní potravní alergeny u dospělých patří arašídy, ořechy, ryby a mořské plody [39,40].

Bylo zjištěno více než 50 potravinových alergenů. Bílkoviny s vysokým obsahem proteinů jsou považovány za více alergenní. Molekulární vlastnosti proteinů potravin určují alergenní vlastnosti. Většina potravinových alergenů jsou glykoproteiny rozpustné ve vodě, které jsou odolné vůči zpracování vařením a trávením [39,40].

Klinické projevy související s užitím potravinových alergenů mohou vzniknout bezprostředně po podání nebo během 24-48 hodin po podání. Z tohoto hlediska můžeme identifikovat 3 typy potravinových reakcí: okamžité, s odstupem času a pozdní. Okamžité reakce jsou obvykle zprostředkované IgE a objevují se do několika minut. Mezi projevy řadíme ústní alergie, angioedém, kopřivka k bronchospasmu nebo anafylaktický šok. Pro potravinové alergie, které se projevují s odstupem času (během 1-24 hodin) jsou charakteristické gastrointestinálními příznaky, včetně zvracení a průjmu. Nejsou senzibilizované prostřednictvím IgE. Poslední skupina potravinových alergií má pozdní nástup symptomů a to během 24 hodin až 5 dní. Po senzibilizaci kravským mlékem dochází ke vzplanutí AE a k senzibilizaci IgE [39,40].

### **Kravské mléko**

Kravské mléko obsahuje 30-35 g/l bílkovin. Z toho 20 % tvoří syrovátka a 80 % kasein. Kasein je považován za hlavní alergen. Sirovátkový protein beta-laktoglobulin je velmi odolný vůči žaludečním kyselinám, což pravděpodobně souvisí s jeho alergenními vlastnostmi. Téměř 80 % mléčných alergií se objevují u dětí do 3 let a je téměř neobvyklá u starších dětí a dospělých [41].

### **Vejce**

U dětí s AE je senzibilizace ke kuřecím vejcím velmi běžná. Až u 50 % případů se tento typ alergické reakce projevuje v raném dětství. Bílek obsahuje albuminovou frakci a je více alergenní než žloutek. Z dalších alergenů obsahuje bílek ovalbumin, ovomucin a lysozym. Glykoprotein ovomucin je považován za hlavní alergen bílku. Dříve byl hlavním alergenem vajec ovalbumin [42].

### **Arašídny**

Jednou z nejvíce alergenních potravin jsou právě arašídny, jejichž hlavním alergenem je protein Ara h 1. Alergie na arašídny obvykle přetrvává do dospělosti. Podílí se na potravinové anafylaxi, která může zřídka končit fatálně [43].

### **Sójoyé boby**

U pacientů s AE se alergie na sóju objevuje častěji než u zdravé populace. Až 15 % novorozenců s IgE zprostředkovanou alergií na kravské mléko je citlivých také na sójoyé boby [44].

### **Ryby**

Hlavním senzibilizačním faktorem u pacientů s alergií na ryby je protein Gad c 1 (parvalbumin), nacházející se u tresky obecné. Tento protein váže vápník nalezený u ryb a jiných obratlovců [45].

### **Mořské plody**

Oproti měkkýšům (ústřice, hřebenatky) jsou více alergenní korýši (krevety, kraby, langusty). Hlavním alergen krevet je tropomyosin (Pen a 1) [39].

Mezi další velmi časté potraviny vyvolávající nebo zhoršující AE patří čokoláda, kakao, mák, citrusy a tropické ovoce, rajčata, papriky, zelí, nakládaná zelenina, koření a příliš kořeněná jídla, víno. Pacienti s AE by se jim měli vyvarovat [46].

## **3.7 Diagnostika**

Neexistuje žádný laboratorní marker nebo test, který by odhaloval AE. Diagnóza závisí pouze na posouzení klinických projevů. Lékař posuzuje pacienta na základě podrobného rozhovoru, rodinné anamnézy, identifikace zhoršujících faktorů, pečlivého vyhodnocení klinických projevů a klinických alergologických testů. Důležité je sledovat, které faktory AE zhoršují a popřípadě se jim vyvarovat [47].

Projevy atopické dermatitidy spadají do mnoha biomedicínských oborů a přitahují tak výzkumný zájem alergologů, imunologů, genetiků a pediatrů. Diagnostická kritéria jsou důležitá nejen pro stanovení ale i pro vyloučení atopické dermatitidy.

Podle praktických zkušeností, sugescí jednotlivých osob a diskuzí během těchto sympozií bylo sestaveno několik diagnostických kritérií [47].

### **3.7.1 Diagnostická kritéria**

#### **3.7.1.1 Základní kritéria**

Stanovení pevné diagnózy atopické dermatitidy vyžaduje přítomnost alespoň tří těchto základních kritérií.

- Pruritus  
Svědění je jeden ze základních znaků atopické dermatitidy. Jestliže u pacientů nedošlo ke svědění nelze stanovit diagnózu atopické dermatitidy.
- Lichenifikace  
Vyskytuje se u kožních zánětlivých onemocnění, která mají chronický průběh (při pruritu). Je to zhrublá kůže obvykle na místech, kde dochází ke škrábání.
- Chronicky recidivující průběh  
Atopická dermatitida je specifická svým chronickým průběhem, kdy se střídají dva specifické stavy: vzplanutí a remise. V extrémních případech se může recidiva objevit i několik let po remisi.
- Atopická historie  
Osobní – patří sem alergická respirační onemocnění, která se vyskytují u téměř 50 % pacientů.  
Rodinní příslušníci – zhruba 70 % pacientů s AE má v rodině někoho, kdo vykazuje příznaky atopie [47].

#### **3.7.1.2 Méně charakteristická kritéria**

Kromě tří základních charakteristik by se měly u pacienta projevovat i tři méně specifické nebo relativně vzácné znaky, které však pomáhají vyloučit například kontaktní dermatitidu, u níž se mohou také vyskytovat tři základní charakteristiky (pruritus, lichenifikace, rodinná anamnéza) [47]. Mezi méně charakteristická kritéria patří:

- Xeróza (abnormálně suchá kůže způsobená nedostatkem vody)
- Ichtyóza (geneticky vrozené onemocnění kůže, kdy je porušena keratinizace)
- Okamžité kožní testy

Bylo prokázáno, že 80 % pacientů s AE reaguje na kožní antigenní testy. Tyto testy jsou však nespecifické a vyžadují vysokou kvalitu a koncentraci antigenu. Nezbytná je řádná standardizace.

- Zvýšená hladina IgE v séru  
Jedná se o nespecifický test, neboť hladina tohoto laboratorního ukazatele může být zvýšená i u jiných chorobných stavů.
- Nástup v raném věku  
Až u 50 % pacientů se první příznaky objeví do 5 let věku.
- Kožní infekce  
V důsledku porušené kožní bariéry mohou vznikat například stafylokokové infekce či jiné pustulární léze. Ty indikují sníženou buněčně zprostředkovanou imunitu včetně zhoršené chemotaxe monocytů a polymorfonukleárů.
- Dermatitida na ruku  
Studie ukázaly, že 70 % pacientů s AE má ekzém na ruku. U 1/3 pacientů byly prvním místem výskytu AE právě ruce.
- Bradavčitý ekzém
- Zánět rtu
- Opakující se konjunktivitida (obvykle koexistuje s alergickou rýmou)
- Dennie-Morganův záhyb  
Je to záhyb (rýha, drobná linka) pod dolním víčkem, který vzniká v důsledku edému způsobeného AE.
- Keratokonus  
Nemoc postihující rohovku. Rohovka má pravidelný kulovitý tvar. Při tomto onemocnění se na určitém místě vyklene, což vede ke zhoršení vidění.
- Šedý zákal
- Kruhy pod očima
- Bledý a zčervenalý obličej
- Pityriasis alba  
Na kůži se projevují jako malé kulaté nebo oválné bílé skvrny. Často se objevuje u pacientů s tmavší kůží po pobytu na slunci.
- Záhyby na krku
- Svědění při pocení

Dochází k němu jak z fyzické námahy, tak ze stresu či nadměrného tepla. Příčinou může být také nošení neprodyšného oblečení nebo použití nevhodné kosmetiky (emoliencí).

- Nesnášenlivost vlny

- Perifolikulární zvýraznění

Onemocnění, které postihuje vlasový nebo chlupový folikul. Nejčastěji je způsobené stafylokokem.

- Potravinové alergie

Jsou velmi časté u dětí s atopickou dermatitidou.

- Zhoršení stavu AE při stresu a změnách životního prostředí

- Bílý dermografismus a zpožděné zbledání [47].

### 3.7.2 Dermografismus

Dermografismus je tzv. „psaní na kůži“, kdy po mechanickém poškrábání kůže tvrdým, ale tupým předmětem, dojde na kůži k reakci, která je jiná u osob se zdravou kůží než u osob s abnormální citlivostí kůže [48].

Bílý dermografismus (vazokonstrikční) je charakteristický právě u osob s AE. Na kůži se objevuje po 9-27 sekundách po podnětu jako bílá kapela a ustupuje pozvolna [48]. Bílý dermografismus je ukázán na obrázku 6.



Obrázek 6 Bílý dermografismus [49]

Červený dermografismus (vazodilatační) je výsledkem fyziologické kožní reakce na podráždění. Zprvu se objevuje mírné zbledání, které do 10 sekund přejde v červené zbarvení. Zčervenání přetrvává několik minut až hodin [48].

Plastický dermografismus (transsudační – dochází k pronikání tekutiny z krve do tkání) je projevem kontaktní kopřivky, kdy v místě mechanického podráždění dojde k mírnému vyvýšení (vzniku pupenů) [48].

### **3.7.3 Diagnostika časných IgE zprostředkovaných reakcí**

#### **3.7.3.1 Stanovení hladiny IgE**

Zvýšená hladina celkového IgE v krvi bývá u 80 % pacientů s AE. Poukazuje na atopii spíše jako takovou než na atopický ekzém a koreluje se slizniční atopií (alergická rýma/konjunktivitida, alergické astma). V diferenciálním krevním obrazu bývá zvýšený počet eozinofilů, a to zejména u rozsáhlejšího AE [50].

Imunoglobulin E se podílí na alergické reakci hypersenzitivity typu I. Lidé, u kterých dochází k rozvoji symptomů po vystavení alergenům, začnou produkovat IgE specifický pro daný alergen, který vyvolává kaskádu reakcí [50].

Alergickou reakci nevyvolává volný IgE v séru, ale ta část protilátky IgE, která je navázána prostřednictvím vysokoafinitních receptorů na žírných buňkách nebo bazofilech. Hladina volných IgE je prakticky stejná jako hladina vázaných IgE. Vyšetření specifických protilátek IgE se provádí pomocí automatického přístroje (např. Immuno CAP 250) ze séra pacienta. Tento analyzátor využívá metodu fluorescenční imunoanalýzy. Výsledky mohou být uváděny v kvantitativní podobě (IU/ml) nebo semikvantitativně (RAST třída, tříd 1 až 6). Fyziologické hodnoty jsou do 0,35 IU/ml (třída 0) [50].

#### **3.7.3.2 Kožní prick testy (skin prick test)**

Skin prick test (SPT) je spolehlivou metodou k diagnostice IgE zprostředkovaných reakcí u pacientů s rinokonjunktivitidou, astmatem, kopřivkou, anafylaxií, AE. Provádí se při podezření na alergii na potraviny nebo léky. Alespoň 10 dnů před provedením tohoto tesu je nezbytné vysadit veškeré léky potlačující alergické reakce, včetně systémových a lokálních kortikosteroidů (alespoň 3 týdny před vyšetřením). Vyšetření by se nemělo podstupovat, pokud v místě testování probíhá akutní ekzém, nebo pokud má pacient horečku. Provádí se na přední straně předloktí, které se před provedením testu musí očistit (dezinfikovat). Následně se nakapou na předem označená místa nebo v předem stanoveném pořadí kapky roztoků, které obsahují specifické alergeny. V místě kapky se lancetkou s velmi krátkým hrotem naruší kůže a po 1 minutě se kapky odsají

tamponem. Výsledky se odečítají za 15 minut. Při tomto testu je nutné provádět i pozitivní a negativní kontrolu, aby byla zajištěna správnost testu. Negativní kontrola vylučuje přítomnost dermatografismu, který by způsobil obtížnou interpretaci výsledků. Pozitivní kontrola nám ukazuje, že dochází k uvolňování histaminu, tedy aplikace testu byla provedena správně. Pozitivní reakce se projeví zčervenáním a vznikem pupenu o průměru  $\geq 3$  mm [51].

### **3.7.4 Diagnostika pozdní přecitlivělosti atopického ekzému**

#### **3.7.4.1 Epikulární testy (atopy patch test)**

Nejčastěji se provádí na kůži zad, pomocí speciální hliníkové nebo plastové komůrky obsahující alergen. Tato komůrka se přilepí na záda, kde se nechá připevněná po dobu 72 hodin. Odečet se provádí za 24 a 72 hodin. Pozitivní reakce se projeví zčervenáním a vznikem papul. I v tomto případě je nutné před vyšetřením vysadit všechny léčebné medikamenty [52].

## **3.8 Léčba**

Atopický ekzém je chronické zánětlivé onemocnění kůže, které se projevuje manifestně, kdy dochází ke vzplanutí nebo ústupu zjevných příznaků. Léčba pacienta by měla probíhat individuálně podle věku pacienta, závažnosti, rozsahu a rozložení lézí AE. Abychom udrželi AE pod kontrolou, je důležité dodržovat, kromě hlavní farmakologické terapie, i další preventivní opatření, abychom zabránili vzplanutí nemoci. Důležitá je kožní hydratace, identifikace a odstranění zhoršujících faktorů, zmírnění pruritu a dostatečná informovanost pacientů. Rozlišujeme 3 typy léčebných opatření: základní, lékařská a adjuvantní [53].

Základem léčby AE je znalost spouštěcích a zhoršujících faktorů. Potravinové alergeny zhoršují AE zvláště u dětí a mohou být spouštěcím faktorem závažného AE, zhoršeného ukončením léčby [53].

Mezi testy na potravinové alergie patří vyšetření kožních pricků, kontrola hladiny specifického sérového IgE, radioalergosorbentní testy a testy imunoCAP. Negativní výsledky vylučují alergeny. Pozitivní výsledky vyžadují klinickou korelaci a potvrzení kontrolou a eliminací potravin. Po vynechání rizikových potravin po dobu 4-6 týdnů, následuje jejich podání, aby se potvrdilo, zda jsou skutečně příčinou vzplanutí AE. Nápomocné pro vynechání potravinových alergenů je vedení jídelního deníku příjmu



potravy a vzniku symptomů. Dodržování vyvážené a kvalitní stravy je ale nezbytné. AE související s potravinami může časem ustoupit [54].

Na rozdíl od potravinových alergií se citlivost na vzdušné alergeny zvyšuje s věkem. Senzitivita na inhalační alergeny, mezi které patří roztoči, pyly, srst zvířat a plísně se vyskytuje častěji u pacientů se středně těžkým nebo těžkým průběhem AE. Roztoči jsou nejčastějším alergenem u pacientů s AE. Z celé domácnosti se jich vyskytuje nejvíce v lůžku, zejména v matracích a polštářích. Proto je vhodné povlékat matrace, polštáře a přikrývky do protiroztočových povlaků. Lůžkoviny by se měly prát každých 14 dní na teplotu min. 60 °C. Z obytných místností by se měly odstranit koberce, záclony a závěsy. Měla by se zajistit správná teplota a vlhkost ovzduší větráním. Přetopené místnosti vedou k vysušování pokožky [55,56].

U pacientů s AE se stále častěji vyskytuje alergická kontaktní dermatitida. Nejčastějšími kontaktními alergeny jsou: nikl, neomycin, aromatické látky, formaldehyd, lanolin a gumárenské chemikálie (antioxidanty). U těchto pacientů dochází v místě kontaktu s alergenem ke svědění, zčervenání a vyrážce [57].

### **Psychologická podpora**

Deprese, úzkost, porucha pozornosti s hyperaktivitou to vše může provázet pacienty s AE. Emoční stres vyvolává nebo zhoršuje svědění pokožky. Pacienti by se měli uvolnit a návštěva psychologické poradny by jim k tomu měla dopomoci. Relaxace, změna chování a blízký vztah k přírodě jsou přínosné zvláště u pacientů s neustálou potřebou se škrábat [58].

#### **3.8.1 Základní léčba**

Používáním emoliencií snížíme suchost pokožky a tím dojde většinou i ke zlepšení pruritu. Také je potřeba vyvarovat se rizikovým faktorům.

- **Hydratace**

Atopický ekzém je charakterizován narušením kožní bariéry s xerózou. Suchou kůži je nutné pravidelně hydratovat. Mutace genu filagrinu, která se často vyskytuje u pacientů s AE, je spojena se snížením funkce přírodních zvlhčujících faktorů. Pravidelná hydratace kůže může pomoci pokožce zadržet vodu, zlepšit bariérovou funkci a zmírnit pocit svědění [59].

Emoliencia jsou krémy a masti, které mají hydratační, zvláčňující a změkčující efekt. Emoliencia obsahují humektanty, hydratační hydrokopolické látky, které zvyšují pronikání aktivních složek emoliencií do kůže (glycerin, propylenglykol). Moisturizéry slouží jako zvlhčující látky (laktát, urea, pyrrolidonkarbonová kyselina) a látky lipidového charakteru (ceramidy). U emoliencií platí pravidlo čím mastnější, tím účinnější. Důležité je aplikovat jen takové množství, které se rychle vstřebá. Nadměrné množství brání pokožce dýchat tudíž je nevhodné. Pravidelné promazávání emoliencií může snížit riziko vzniku AE a nutnost používání topických steroidů [60,61].

Doporučuje se koupání v teplé vodě po dobu 5-10 minut, aby se z těla odstranily šupiny (zrohovatělá kůže), pot, dráždivé látky a alergeny. Vhodné je používat koupelové a sprchové oleje, které vytváří na povrchu okluzivní film navíc mají některé i dezinfekční protibakteriální charakter. Lidé s AE by měli při sprchování/koupání používat nedráždivá, mírně kyselá mýdla a měli by se vyhnout přílišnému drhnutí kůže. Důležité je, aby byly co nejdříve po umytí aplikovány emoliencia [60,61].

Kůže by se měla promazávat alespoň dvakrát denně, a to i na nepostižených místech. Existuje několik druhů zvlhčovačů, vodiček, krémů a mastí. Typ zvlhčovače se volí podle sezóny, preferencí pacienta a příznaků. V létě je vhodnější používat vodičky oproti mastím. Lidé s AE by se měli vyvarovat konzervačním látkám a vonným složkám, které mohou stav kůže zhoršovat. Proto je velmi důležité, aby byli pacienti dostatečně informováni o všech možnostech a vhodných metodách léčby a kožní hydratace [62].

Mokrý obvaz může podpořit transepidermální penetraci topických glukokortikoidů a obnovu kožní bariéry, zvláště při akutním stavu. Po odstranění mokrého obvazu musí být pokožka okamžitě hydratována emoliencií. V případě výskytu kožních lézí, mohou mokré obvazy snížit riziko infekcí. Obvaz také chrání pokožku před poškrábáním [63].

Lidé s AE mají abnormálně citlivou pokožku oproti běžné populaci. Důležité je vyhnout se dráždivým látkám, jako jsou mýdla, chemikálie, oblečení z vlny nebo nylonu, abnormálními teplotám. Podráždění mohou také způsobovat parfémované změkčovače tkanin (aviváže), vlna nebo nylon, který neabsorbuje pot. Doporučuje se používat hladké světlé oděvy z materiálu jako je bavlna. Nové oděvy by měly být před prvním použitím vyprané. Dvojité oplachování napomáhá odstranit prací prostředky. Důležité je udržování příjemné teploty a vlhkosti. Mírné sportovní aktivity jsou důležité

pro uvolnění stresu, ale sporty, které mohou vyvolat intenzivní pocení nebo teplo, by měly být omezeny. Opalovací krém je nutný k prevenci spálení kůže, ale je třeba pečlivý výběr správného produktu, který ve svém složení neobsahuje dráždivé látky [64].

### **3.8.2 Lékařská léčba**

#### **3.8.2.1 Topické kortikosteroidy**

Jedny z nejúčinnějších farmaceutických přípravků k léčbě atopického ekzému jsou právě topické steroidy. Pochází z přirozeně se vyskytujících kortikosteroidů (hydrokortizonu), které se tvoří v kůře nadledvin. Mají protizánětlivé a imunosupresivní účinky, inhibují proliferaci fibroblastů, syntézu kolagenu a lokální vazokonstrikci. Potlačují svědění a snižují riziko vzniku infekce. Požívají se lokálně v malém množství, neboť mají řadu vedlejších účinků. Mezi potenciální vedlejší účinky patří tvorba strií, kožní atrofie (ztenčení kůže), periorální dermatitida, akné roseace, snížení funkce nadledvin [65,66].

Jsou vydávány pouze na lékařský předpis. Lékaři by měli při výběru vhodných topických steroidů zohledňovat věk pacienta, závažnost onemocnění, rozsah a umístění lézí. Silné steroidy se používají při vzplanutí AE, s ustupujícími symptomy by se měla snižovat síla steroidů a také frekvence aplikování. Lékaři by měli řádně informovat pacienty o vedlejších účincích topických steroidů a zdůraznit jim důležitost aplikování silných steroidů pouze při akutních velmi svědivých stavech. Dlouhodobé používání steroidů vede ke snížení jejich účinnosti, proto by se neměly aplikovat déle než dva týdny [65,66]. Některé lokálně užívané kortikoidy v léčbě AE u dětí jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1 Přehled některých lokálních kortikoidů podle jejich účinnosti registrovaných v ČR [67]**

Název přípravku	Léková forma	koncentrace	Intenzita účinku	Aplikace u dětí
Hydrocortison mast	Hydrocortison acetat	1%	slabé	ne déle než 14 dní
Afloderm krém, mast	Alcomatasonum dipropionas	0,5 mg v 1 g		od 3 měsíců
Elocom krém Locoid (Crrerlo emulze)  Mast, krém, lipokrém, roztok Triamcinolon eml., sol., krém Advantan krém, mléko, mastný krém	Mometasoni furoas  Hydrocortisoni butyras Triamcinoloni acetonidum Methylprednisoloni aceponas	0,1 %  0,1 % 0,1 % 0,1 %	středně silné	Od 2 let Neaplikovat na větší oblasti Pro děti  Věková hranice neurčena Od 12 let Od 4 měsíců do 3 let aplikovat uvážlivě, možnost rizika vstřebání
Elocom mast	Mometasoni furoas mast	0,1 %	silné	Od 2 let
Beloderm mast, krém	Bethametasoni dipropionas	0,05 %		Od 12 let
Dermovate krém, mast	Clobetasoli propinas	0,05 %	velmi silné	Kontraindikace do 1 roku

### 3.8.2.2 Kalcineurinové inhibitory

Mezi inhibitory kalcineurinu patří nesteroidní takrolimus a pimecrolimus. Váží se a inhibují účinek proteinu kalcineurinu podílející se na aktivaci T-buněk. T-buňky produkují cytokiny, které indukují zánět a vedou ke vzplanutí atopického ekzému. Takrolimové masti se mohou používat pouze u osob starších 2 let. Působí

protizánětlivě, jsou mírnější než kortikoidové masti a nemají téměř žádné vedlejší účinky. Jsou proto vhodné pro ošetření atopického ekzému v obličejové části [68].

### **3.8.2.3 Antihistaminika**

Histamin je přirozeně se vyskytující nízkomolekulární amin syntetizovaný z L-histidinu enzymem histidin-dekarboxyláza. Vyskytuje se v těle (převážně v kůži, plicích, střevech, mozku, míše a dalších tkáních) a nadměrně se uvolňuje při alergické reakci. V kůži se uvolňuje téměř výhradně ze žírných buněk. Vyvolává kožní vazodilataci, edém a pruritus [69].

Histamin generuje své účinky vazbou na receptory v tkáních. Existují 4 typy histaminových receptorů: H1, H2, H3, H4. Dermatologické účinky histaminu se vyskytují hlavně v H1 receptoru. H1 receptor zvyšuje propustnost cév, nachází se především v hladkém svalstvu a na nervových zakončeních [69].

Antihistaminika se podávají perorálně. Dočasně uvolňují pocit svědění, vyvolaný histaminem. Ovšem pruritus u AE může být způsoben i jinými mediátory, než je histamin. Sedativní antihistaminika (hydroxyzin, chlorfeniramin) zbraňují škrábání během spánku, kdy se pocit svědění zvyšuje a pacient se nevědomky škrábe. Nežádoucími vlastnostmi antihistaminik je, že způsobují ospalost a mohou narušovat schopnost řízení auta u dospělých a schopnost učit se u dětí [10,69].

### **3.8.2.4 Antiinfekční terapie**

Atopický ekzém často komplikují infekce bakterií, virů a hub. Velmi častým patogenním mikroorganismem je *Staphylococcus aureus*. V případě lokálních infekcí je vhodná aplikace kyseliny fusidové nebo mupirocinové. Při rozsáhlých infekcích je nutné použití cefalosporinů nebo penicilinů rezistentních na penicilinázu. Výběr antibiotik by měl být založen na výsledku stanovení citlivosti bakterií k danému antibiotiku [70].

### **3.8.2.5 Cyklosporin A**

Tento cyklický polypeptid patří mezi imunomodulátory, které obecně působí na T buňky. Váže intracelulární cyklofilin a inhibuje transkripci cytokinů. Užívá se při těžkých refrakterních formách AE u dětí i dospělých. U pacientů užívajících

cyklosporin hrozí riziko poškození ledvin nebo jater a hypertenze. Cyklosporin A se doporučuje podávat déle, než je základní tříměsíční léčba, aby nedošlo k recidivám [71].

### 3.8.2.6 Systémové glukokortikoidy

Perorálně podávané systémové glukokortikoidy potlačují AE pouze dočasně, proto se používají ke zmírnění příznaků při akutním vzplanutí nikoliv pro léčbu chronických forem AE. Příklady systémových glukokortikoidů včetně délky účinku jsou znázorněny v tabulce 2. Používají se pouze krátkodobě a v odolných případech. Mezi vedlejší účinky systémových glukokortikoidů patří ztenčení kůže, oslabení kostí, vysoký krevní tlak, vysoká hladina cukru v krvi, infekce, katarakta (šedý zákal) [64].

**Tabulka 2 Přehled základních perorálních kortikosteroidních přípravků [72]**

Nechráněný INN název	Název léčivého přípravku	Obsah účinné látky v 1 tbl (mg)	Délka účinku (hod)
hydrokortison	hydrocortison	10	8-12
prednison	prednison	5 nebo 20	12-24
methylprednisolon	medrol	4 nebo 16 nebo 32	12-24
triamcinolon	triamcinolon	4	24-48
dexamethason	Dexamethason, fortecortin	0,5 4	24-36 24-36

### 3.8.2.7 Antimetabolity

Pro léčbu refrakterních typů AE se používá metotrexát, azathioprin a mykofenolát mofetil.

Metotrexát je antimetabolit kyseliny listové. Inhibuje syntézu zánětlivých cytokinů a buněčnou chemotaxi. Má antiproliferační a imunomodulační vlastnosti. Účinek nastupuje po 4-8 týdnech. Nemá tak výrazný léčebný efekt, ale za to méně nežádoucích léčebných účinků do budoucna. Purinovým analogem je azathioprin, který má protizánětlivé a antiproliferační účinky. Mykofenolát je inhibitor purinové biosyntézy. Blokuje proliferaci B a T lymfocytů. Po požití se hydrolyzuje na svou aktivní formu kyselinu mykofenolovou [73,74].

### **3.8.2.8 Interferon $\gamma$**

Snižuje hladinu IgE a počet buněk Th2 přesmykem Th2 odpovědi na Th1 odpověď. Je zde určitá korelace mezi snížením klinické závažnosti a snížením celkového počtu eozinofilů. V počáteční fázi této léčby mohou nastat vedlejší příznaky připomínající chřipku, jako je bolest hlavy, horečka [75].

### **3.8.2.9 Fototerapie**

Sluneční světlo může být prospěšné pro léčbu AE. Obecně platí, že UVA o vlnové délce 340-400 nm se používá pro akutní těžké léze a úzkopásmové UVB s vlnovou délkou 311 nm se používá u chronických forem AE. Je zde riziko vzniku kožních malignit jako je erytém, spálení kůže, pruritus (může být vyvolaný zpotením při pobytu na slunci), zvýšená pigmentace kůže a její rychlejší stárnutí [64].

### **3.8.2.10 Alergenová imunoterapie**

Subkutánní (podání alergenu injekcí) a sublingvální (podání alergenu ústy) imunoterapie je další léčbou AE, ačkoliv účinky této terapie byly pozorovány převážně u pacientů s alergickou rýmou a astmatem. Má podobný mechanismus jako očkování. Pacientovi se podává pravidelně po určité době alergen, tělo si tak proti němu vytváří protilátky a navozuje snášenlivost alergenu [64].

## **3.8.3 Adjuvantní léčba (alternativní medicína)**

Tento typ terapie by měl být zaveden jako podpůrná léčba, pokud symptomy AE jsou nekontrolovatelné základní terapií.

- Primorse olej (pupalkový olej): Obsahuje esenciální nenasycenou mastnou kyselinu gama-linolovou, která má příznivé protizánětlivé účinky. Je vhodné ji užívat večer před spaním.
- Omega 3: Pozitivní vliv na léčbu AE má snížení příjmu omega-3-polynenasycených mastných kyselin (PUFA) a zvýšení příjmu omega-6-PUFA. Nedostatek omega-6-PUFA způsobuje kromě ekzému i jiné kožní vyrážky, zhoršené hojení ran, růstovou retardaci a anémii. Zatímco hlavním zdrojem omega-3-PUFA jsou zejména ryby a mořské plody, zdrojem omega-6-PUFA jsou rostlinná semínka a rostlinné oleje, např. slunečnicový, olivový, řepkový, sezamový, dýňový, světlicový, sójový a další.

- Probiotika: Působí na střevní mikroflóru a umožňují tak lepší využití vitamínů, vápníku a laktózy. Snižují riziko vzniků střevních infekcí. Zlepšují prokrvení střev a peristaltiku. Existují ve formě výživových doplňků, ale do těla je můžeme přijímat i konzumací mléčných výrobků. Typickou potravinou obsahující probiotika jsou jogurty. Mezi mléčné bakterie působící jako probiotika řadíme: *Streptococcus thermophilus*, bifidobakterie, laktobacily (*Lactobacillus acidophilus*). Prebiotika jsou nestravitelné zbytky potravy. V trávicím traktu zajišťují podmínky pro přežití a optimální množení probiotických bakterií. Nejužitečnějším prebiotikem je inulin. První prebiotikum, se kterým se v životě setkáváme je mateřské mléko. Oba jsou známí utvářením a modulací pomocných T-lymfocytů aktivací imunomodulátorů. Zmírňují příznaky AE [76].
- Čínská bylinná medicína: Je stále více vyhledávána pacienty s AE. Bylo prokázáno, že téměř 42 % pacientů s AE vyzkoušelo nějaký druh alternativní medicíny (homeopatie, bylinná léčiva).
- Perorální podání vitamínu D zlepšuje AE [64].

#### 3.8.4 Biologická léčba

V současnosti se používá léčba monoklonálními protilátkami, které jsou namířené proti konkrétním zánětlivým cytokinům, imunokompetentním buňkám nebo protilátkám (IgE).

##### Léčba anti-CD20 buněk

Rituximab obsahuje chimérickou monoklonální protilátku, která působí proti povrchovým receptorům CD20 blokující B lymfocyty. B lymfocyty zprostředkovávají specifickou protilátkovou imunitní odpověď. Může mít tedy pozitivní účinek na nástup AE [77].

##### Anti-IgE

Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka. Váže se na lidský imunoglobulin E, tím blokuje jeho interakci s vysoko afinitním receptorem FcεRI. Nedochozí tak k aktivaci, degranulaci a uvolňování mediátorů podílejících se na patogenezi AE. U pacientů s AE může dojít ke zlepšení, ale v některých případech nemusí být pozorovány žádné změny nebo může dojít dokonce ke zhoršení [77].



### **Anti-IL-4 receptor terapie**

Inhibitor signalizace IL-4 receptorů Pitrakinra brání vazbě IL-4 a IL-13 na alfa receptorový komplex IL-4. Používá se obvykle k léčbě astmatu. Další protilátkou proti receptoru IL-4 je dupilumab, který se používá při léčbě AE [77].

### **Anti-TNF $\alpha$ terapie**

V současnosti se používá protilátka proti TNF $\alpha$ , jako je adalimumab nebo infliximab, v léčbě psoriózy. Při použití u AE nebyly pozorovány žádné kladné účinky [77].

### **Anti-IL-5 terapie**

Hraje klíčovou roli při diferenciaci a aktivaci eozinofilů. Ve vyšších koncentracích bývá nacházen v kožních lézích a krvi pacientů s AE. Mepolizumab snižuje počet eozinofilů v krevním oběhu [77].

### **Anti-IL-6 receptory terapie**

Tvoří se v kůži při zánětu. Má silné pleiotropní protizánětlivé účinky. K léčbě se používá protilátka proti receptoru IL-6 tocilizumab [77].

### **Anti-IL-31 terapie**

Produkují ho Th-2 lymfocyty, žírné buňky a keratinocyty. Jeho exprese je zvýšená u pacientů s AE. Protilátky anti-L-31 mají silné protizánětlivé účinky [77].

### **Anti-TSLP terapie**

Thymový stromální lymfopoetin je tvořený a produkován převážně keratinocyty. Patří mezi cytokiny IL-17. Jeho exprese je zvýšená u pacientů s AE. Zablokování receptoru TSLP by mohlo mít léčebné účinky na AE, proto je neustále prověřován v klinických studiích [77].

U kojenců a batolat doporučují lékaři k dlouhodobému ošetření atopických lézí, na prostřídání s kortikoidy, barevné a bílé pasty. Zejména zinkovou, taninovou, endiaronovou, dehtovou nebo ichtyolovou pastu. Jsou to velmi účinné látky, mají tužší konzistenci, tudíž se špatně roztírají. Pasta kůži intenzivně vysušuje, proto se nanáší pouze v tenké vrstvě a jen na postižená místa [78].

Pacientům s AE se doporučuje také vysokohorský pobyt, pobyt u moře nebo v lázních jako jedny z doplňkových léčebných možností. Přímořský pobyt zajišťuje výborné podmínky pro hojení AE, působením soli z mořské vody na kůži, sluněním, přímořským podnebím a inhalací aerosolu z mořské vody [78].

V extrémních případech, pokud nebyla úspěšná žádná z možných terapií, může být pacient hospitalizován v nemocnici. Optimální délka hospitalizace je 5 až 7 dní. Během této doby je zajištěna intenzivní péče o pokožku a izolace pacienta od dráždivých látek, alergenů a stresu. Pokud jsou příčinou AE faktory vnějšího prostředí nebo nedodržování léčby obvykle se za těchto podmínek výrazně zlepší [78].

### **3.9 Výskyt atopického ekzému**

Prevalence AE zaznamenala za posledních 30 let celosvětový nárůst. V rozvinutých zemích dosahuje plató 10-20 %, zatímco v rozvojových zemích je stále nižší [79,80]. Z 60 % případů postihuje děti v raném dětském věku (během prvního roku života) a většinou přetrvává do dospělosti. Může se ale rozvinout v jakémkoliv věku, a to i u dospělých osob [20,79,80]. U 80 % dětí má onemocnění mírný průběh a až ze 70 % případů se onemocnění zlepší do pozdního dětství. Brzký a závažný nástup, rodinná anamnéza atopické dermatitidy a časná alergická senzitivizace (první setkání s cizorodou látkou/částicí) jsou faktory, které vedou k dlouhému průběhu onemocnění. Nedávné odhady prevalence u dospělých jsou kolem 10 %. Výsledky z pediatrického registru ukazují, že prevalence perzistujících onemocnění je vyšší u dospělé populace [79,81]. Celková prevalence AE ve střední Evropě je okolo 10 %, celosvětová 15-30 %. V České republice postihuje AE asi 16 % dětí do prvního roku života, 12 % dětí do 15 let a 3 % dospělých (starších 16 let) [82]. Častěji se vyskytuje u dívek než u chlapců [20].

## 4 Závěr

V této bakalářské práci jsem se zabývala, stále více rozšířeným onemocněním kůže, atopickým ekzémem. Charakteristickými znaky je suchá svědicí kůže, chronický průběh a multifaktoriální příčina. Vykytuje se nejčastěji u dětí v raném dětství. Podle věku pacienta s AE, jej můžeme rozdělit na kojenecký, dětský a dospělých.

V úvodních kapitolách je popsána stavba kůže včetně rozdělení na 3 základní vrstvy: epidermis, dermis, hypodermis. Kůže představuje největší plošný orgán lidského těla, zastává řadu funkcí a má významnou obranou úlohu.

Mezi hlavní patogenní faktory AE patří porušená kožní bariéry, genetická predispozice a mutace genu filagrinu. V důsledku porušené kožní bariéry je kůže náchylnější k invazi mikroorganismů, nejčastěji stafylokokem aureem.

Neexistuje žádný laboratorní parametr, který by přímo odhaloval AE. Diagnostika je vedle charakteristických zjevných příznaků založena na důkladném rozhovoru lékaře s pacientem. Lékař zjišťuje možné genetické predispozice v rodině a také faktory, které u pacienta vedou ke vzplanutí nebo zhoršení AE. Mohou se provádět kožní testy, ale ty odhalují hlavně potravinové a vzdušné alergenů.

V bakalářské práci jsou uvedeny různé formy léčby, a to od alternativní medicíny až po systémové glukokortikoidy, které mají řadu nežádoucích vedlejších účinků. Velmi důležité je předcházet vzplanutí AE. Pacienti by se měli vyhýbat vzdušným i potravinovým alergenům a kontaktu kůže s dráždivými látkami.

## 5 Citovaná literatura

- [1] Kim, K. Influences of Environmental Chemicals on Atopic Dermatitis. *Toxicological Research* [online]. 2015; 31(2): str. 89-96 [cit. 2018-06-24]. DOI: 10.5487/TR.2015.31.2.089. Dostupné z: [http://koreascience.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=DSHHBQ\\_2015\\_v3\\_1n2\\_89](http://koreascience.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=DSHHBQ_2015_v3_1n2_89).
- [2] Lewis-Jones, S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *International Journal of Clinical Practice* [online]. 2006; 60(8): str. 984-992 [cit. 2018-06-24]. DOI: doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x>.
- [3] Langmeier, M. a kolektiv. *Základy lékařské fyziologie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 8024725266.
- [4] Dylevský, I. *Základy funkční anatomie*. Olomouc: Poznání, 2011. ISBN 978-80-87419-06-9.
- [5] Kožní soustava a termoregulace [cit. 2018-06-02]. Dostupné online z: <https://eluc.kr-olomoucky.cz/verejne/lekce/225>.
- [6] Stavba kůže [cit. 2018-06-02]. Dostupné online z: <https://www.dixo.cz/kozni-zmeny/>.
- [7] Hanifin, JM., Cooper, KD., Ho Vc, Kang, S., Krafch, BR., Margolis, DJ., Schachner, LA., Sidbury, R., Whitmore, SE., Sieck, CK., Van Voorhees, AS. Guidelines of care atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2004; 50(3): str. 391-404 [cit. 2018-06-09]. DOI: [10.1016/j.jaad.2003.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.08.003). Dostupné z: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(03\)03055-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(03)03055-X/fulltext).
- [8] Benáková, N. Atopická dermatitida v roce 2009. *Čes-Slov Derm*, 2009, 84, č. 2, str. 65-86.
- [9] Reitamo, S., Luger, TA., Steinhoff, M. The clinical manifestations of atopic dermatitis. *Textbook of Atopic dermatitis*. London: Informa Healthcare. 2008; str. 1-12. ISBN: 1-84184-246-X.
- [10] Schmidt, P., Simon, D., Simon, HU., Akdis, CA., Wüthrich, B. Epidemiology, clinical features and immunology of the „Intrinsic“ type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*. 2001; 56: str. 841-849.

- [11] Atopický ekzém [cit. 2018-06-02]. Dostupné online z [http://rodina.cz/scripts/journal/article.ASP?id=86675&from\\_fid=7907&from\\_kid=15509](http://rodina.cz/scripts/journal/article.ASP?id=86675&from_fid=7907&from_kid=15509).
- [12] Harper, J., Oranje, A., Prose, N. Textbook of pediatric dermatology. Second edition. Blackwell Publishing. 2006. str. 112-127. ISBN 978-93-5152-083-2
- [13] Schachner, LA., Hansen, RC. *Pediatric dermatology*. 3rd edition. London. Mosby 2003. ISBN 0323026117.
- [14] Paller, AS., Mancini, AJ. Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. 3rd edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2006. ISBN 0-721-0498-6.
- [15] *A child with Atopic Eczema (also called atopic dermatitis): A parents' guide*. [cit. 2018-06-02] Dostupné online z <https://uichildrens.org/health-library/child-atopic-eczema-also-called-atopic-dermatitis-parents-guide>.
- [16] Atopický ekzém [cit. 2018-06-02] Dostupné online z <https://www.atopickadermatitida.cz/atopicky-ekzem/diagnoza/>.
- [17] Smith, FJD., Irvine, AD., Terron-Kwia-Towski, A., Sandilands, A., Campbell, LE., Zhao, Y., Liao, H., Evans, AT., Goudie, DR., Lewis-Jones, S., Arseculeratne, G., Munro, CS., Sergeant, A., O'Regan, G., Bale, SJ., Comton, JG., DiGiovanna, JJ., Presland, RB., Fleckman, P., McLean, WH. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature genetics*. 2006; 38: str. 337-342.
- [18] Irvine, AD., McLean, WH., Leung, DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365: str. 1315-1327.
- [19] The epidermal barrier. *Lancet*, 1987; 329 str. 1414.
- [20] Bieber, T. Atopic dermatitis. *New England Journal Medicine*. 2008; 358(14): str. 1483-1495.
- [21] Elias, PM., Schmuth, M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis atopic dermatitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 9(5): str. 437-446.
- [22] Gan, SQ., McBride, OW., Idler, WW., Markova, N., Steinert, PM. Organization, structure and polymorphisms of the human profilaggrin gene. *Biochemistry* 1990; 29(40): str. 9432-9440.

- [23] Scott, IR., Harding, CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Developmental Biology*. 1986; 115(1): str. 84-92.
- [24] van der Hulst, AE., Klip, H., Brand, PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 120(3): str. 565-569.
- [25] Hahn, EL., Bacharier, LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2005; 25(2): str. 231-246.
- [26] Carlsen, BC., Meldgaard, M., Hamann, D., Hamann, Q., Thyssen, JP., Meyer, DM., Gruninger, SE., Hamann, C. Latex allergy and fillagrin null mutation. *Journal of Dentistry*. 2011; 39(2): str. 128-132.
- [27] Benenson, S., Zimhony, O., Dahan, D., Solomon, M., Raveh, D., Schlesinger, Y., Yinnon, AM. Atopic dermatitis-a risk factor for invasive *Staphylococcus aureus* infection: two cases and review. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118(9): str. 1048-1051.
- [28] Wollenberg, A., Klein, E. Current aspects of innate and adaptive immunity in atopic dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy&Immunology*. 2007; 33(1-2): str. 35-44.
- [29] Capoluongo, E., Giglio, AA., Lavieri, MM., Lesnoni-La Parola, I., Ferraro, C., Cristaudo, A., Belardi, M., Leonetti, F., Mastroianni, A., Cambieri, A., Amerio, P., Ameglio, F. Genotypic and phenotypic characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated in subject with atopic dermatitis. Higher prevalence of exfoliative B toxin production in lesional strains and correlation between the markes of disease intensity and colonization density. *Dermatological Science*. 2001; 26: str. 145-455.
- [30] Wollenberg, A., Wetzel, S., Burgdorf, WH., Haas, J. Viral infection in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 112(4): str. 667-674.
- [31] Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 129(4): str. 879-886.
- [32] Briot, A., Deraison, C., Lacroix, M., Bonnart, C., Robin, A., Besson, C., Dubus, P., Hovnanian, A. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis – like lesions

- through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expressions in Netherton syndrome. *The Journal of Experimental Medicine*. 2009; 206(5): str. 1135-1147.
- [33] Kawasaki, H., Nagao, K., Kubo, A., Hata, T., Shimizu, A., Mizuno, H., Yamada, T., Amagai M. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *Journal of Allergy Clinical Immunology*. 2012; 129(6): str. 1538-1546.
- [34] Howell, MD., Kim, BE., Gao, P., Grant, AV., Boguniewicz, M., De Benedetto, A., Schneider, L., Beck, LA., Barnes, KC., Leung, DY. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 120(1): str. 150-155.
- [35] Werfel, T., Wittmann, M. Regulatory role of T Lymphocytes in atopic dermatitis. *Chemical Immunology and Allergy*. 2008; 94: str. 101-111.
- [36] Hirasawa, Y., Takai, T., Nakamura, T., Mitsuishi, K., Gunawan, H., Sut, H., Ogawa, T., Wang, XL., Ikeda, S., Okumura, K., Ogawa, H. *Staphylococcus aureus* extracellular protease causes epidermal barrier dysfunction. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010; 130(2): str. 614-617.
- [37] Atopic dermatitis [cit. 2018-06-03] Dostupné online z <https://www.slideshare.net/AllergyChula/atopic-dermatitis-mechanism-of-disease>
- [38] Čapková, Š. Jak pečovat o dítě s atopickým ekzémem. [cit. 2018-06-05] Dostupné online z <http://www.pediatricbrosch.cz/uploads/Informace%20ke%20sta%C5%BEen%C3%AD/Atopick%C3%BD%20ekz%C3%A9m.pdf>.
- [39] Samson, HA. Food allergy. Part1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999; 103(5): str. 717-728.
- [40] Lehrer, SB., Ayuso, R., Reese, G. Current understanding of food allergens. *Annals of the New Yrk Academy of Sciences*. 2002; 964: str. 69-85.
- [41] Host, A. Clinical course of cow's milk protein allergy and intolerance. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1998; 9(11): str. 48-52.
- [42] Boyano-Martinez, T., Garcia-Ara, C., Diaz-Pena, JM., Martin-Esteban, M. Prediction of tolerance on the basis of quantification egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002; 110(2): str. 304-309.

- [43] Sischerer, SH. Clinical update on peanut allergy. *Annals of Allergy, Asthma&Immunology*. 2002; 88(4): str. 350-561.
- [44] Zeiger, RS., Sampson, HA., Bock, SA., Burks, AW., Jr., Harden, K., Noone, S., Martin, D., Leung, D., Wilson, G. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *The Journal of Pediatrics*. 1999; 134(5): str. 614-622.
- [45] Swoboda, I., Bugajska-Schretter, A., Valenta, R., Spitzauer, S. Recombinant fish parvalbumins: candidates for diagnosis and treatment of fish allergy. *Allergy*. 2002; 57: str. 94-96.
- [46] Katta, R., Schlichte, M. Diet and dermatitis: Food triggers. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2014; 7(3): str. 30-36.
- [47] Hanifin, JM., Rajka, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*. 198; 92: str. 44-47.
- [48] Co je dermatografismus? Příčiny a léčba [cit. 2018-06-02]. Dostupné online z <https://cs.eastafricaspeakers.net/?p=1284>.
- [49] Bílý dermatografismus [cit. 2018-06-02]. Dostupné online z <http://dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/22-w/1531-white-dermographism->.
- [50] Roehr, Ch.C., Reibel, S., Ziegert, M., Sommerfeld, Ch., Wahn, U., Niggemann, B. Atopy patch test, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001; 107(3): str. 548-553.
- [51] Heinzerling, L., Mari, A., Bergmann, K.Ch., Bresciani, M., Burbach, G., Darsow, U., Durham, S., Fokkens, W., Gjomarkaj, M., Haahtela, T., Bom, A.T., Wöhrle, S., Maibach, H., Lockey, R. The skin prick test- European standards. *Clinical and Translational Allergy*. 2013; 3(1): 3.
- [52] Machovcová, A., Janoušková, G., Švarcová, K. Atopické epikutánní testy u atopické dermatitidy. *Pediatric pro praxi*. 2008; 9(4): str. 248-252.
- [53] Krakowski, AC., Eichenfield, LF., Dohil, MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics*. 2008; 122(4): str. 812-824.
- [54] Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy*. 2001; 56: str. 75-77.



- [55] Schafer, T., Heinrich, J., Wjst, M., Adam, H., Ring, J., Wichmann, HE. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999; 104(6): str. 1280-1284.
- [56] Jeong, KY., Park, JW., Hong, CS. House dust mite allergy in Korea: the most important inhalant allergen in current and future. *Allergy, Astma&Immunology Research*. 2012; 4(6): str. 313-325.
- [57] Fonacier, LS., Aquino MR. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2010; 30(3): str. 337-350.
- [58] Ring, J., Alomar A., Bieber, T., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., Gelmetti, C., Gieler, U., Lipozencic, J., Luger, T., Oranje, AP., Schäfer, T., Schwennesen, T., Seidenari, S., Simon, D., Ständer, S., Stingl, G., Szalai, S., Szepietowski, JC., Taïeb, A., Werfel, T., Wollenberg, A., Darsow, U. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2012; 26(8): str. 1045-1060.
- [59] Nemoto-Hasebe, I., Akiyama, M., Nomura, T., Sandilands, A., McLean, WH., Shimizu, H. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129(3): str. 682-689.
- [60] Sher, LG., Chang, J., Patel, IB., Balkrishnan, R., Fleischer, AB. Jr Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Dermato Venereologica*. 2012; 92(5): str. 455-461.
- [61] Eichenfield, LF., Tom, W.L., Berger, TG., Krol, A., Paller, AS., Schwarzenberger, K., Bergman, JN., Chamlin, SL., Cohen, DE., Cooper, KD., Cororo, KM., Davis, DM., Feldman, SROV., Hanifin, JM., Margolis, DJ, Silverman, RA., Simpson, EL., Williams, HC., Elments, CA., Block, J., Harrod, CG., Smith Begolka, W., Sidbury, R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71(1): str. 116-132.
- [62] Lee, JH., Jung, KE., Lee, YB., Kim, JE., Kim, HS., Lee, KH., Park, YM., Cho, SH., Lee, JY.. Use of emollients in atopic dermatitis: a questionnaire survey study. *Annals of Dermatology*. 2014; 26(4): str. 528-531.

- [63] Lee, JH., Lee, SJ., Kim, D., Bang, D. The effect of wet-wrap dressing on epidermal barrier in patients with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy Dermatology Venereology*. 2007; 21(10): str. 1360-1368.
- [64] Lee, J.H., Son, S.W., Cho, S.H. A Comprehensive Review of the Treatment of Atopic Eczema. *Allergy, Asthma&Immunogl Research*. 2016; 8(3): str. 181-190.
- [65] Friendlander, SF., Hebert, AA., Allen, DB., Fluticasone Pediatrics Safety Study Group. Safety of fluticasone propionate cream 0,05 % for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *Journal of American Academy of Dermatology*. 2002; 46(3): str. 387-393.
- [66] Bert-Jones, J., Damstra, RJ., Golsch, S., Livden, JK., VanHooteghem, O., Allegra, F., Parker, CA. *Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study*. *BMJ*. 2003; str. 326: 1367.
- [67] Duchovská, H. Správná léčba atopické dermatitidy v dětském věku. *Pediatric pro praxi*. 2013; 14(5): 310-314 [cit. 2018-06-03] Dostupné online z <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2013/05/10.pdf>
- [68] Hultsch, T., Kapp, A., Spergel, J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology*. 2005; 211(2): str. 174-187.
- [69] Simons, FE., Simons, KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 128(6): str. 1139-1150.
- [70] Ong, PY., Leung, DY. *The infectious aspect of atopic dermatitis*. *Immunology and Allergy Clinics North America*. 2010; 30(3): str. 309-321
- [71] Czech, W., Bräutigam, M., Weidinger, G., Schöpf, E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000; 42(4): str. 653-659.
- [72] Rudolf, K. *Léčba Kortikosteroidy a imunosupresiva v chronické léčbě*. *Praktické Lékárenství*. 2011; 7(5):228-231. Dostupné online z <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2011/05/01.pdf>.
- [73] Lyakhovitsky, A., Barzilai, A., Heyman, R., Baum, S., Amichai, B., Solomon, M., Shpiro, D., Trau, H. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-

- severe atopic dermatitis in adults. *Journal of the European Academy of Dermatology Venereology*. 2010; 24(1): str. 43-49.
- [74] Bert-Jones, J., Takwale, A., Tan, E., Barclay, G., Agarwal, S., Ahmed, I., Hotchkiss, K., Graham-Brown, RA. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *British Journal of Dermatology*. 2002; 147(2): str. 324-330.
- [75] Hanifin, JM., Schneider, LC., Leung, DYM., Ellis, ChN., Jaffe, HS., Izu, AE., Bucalo, LR., Hirabayashi, SE., Tofte, SJ., Cantu-Gonzales, G., Milgrom, H., Boguniewicz, M., Cooper, KD. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *American Academy of Dermatology*. 1993; 28(2): str. 189-197.
- [76] Baquerizo Nole, KL., Yim, E., Keri, JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *American Academy of Dermatology*. 2014; 71(4): str. 814-821.
- [77] Montes-Torres, A., Llamas-Velasco, M., Peéz-Plaza, A., Solano-López, G., Sánchez-Pérez, J. Biological treatment in Atopic Dermatitis. *Journal of Clinical. Medicine*. 2015; 4(4): str. 593-613.
- [78] Nevoralová, Z. *Atopický ekzém-teorie i praktické rady*. Pediatrie pro praxi. 2015; 16(2): str. 89-95.
- [79] Illi, S., von Mutius, E., Lau, S., Nickl, R., Gruber, C., Niggemann, B., Wahn, U., Multicenter Allergy Study Grup. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *Journal of Allergy Clinical Immunology*. 2004; 113(5): str. 925-931.
- [80] Garmhausen, D., Hagemann, T., Bieber, T., Dimitriou, I., Fimmers, R., Diepgen, T., Novak, N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*. 2013; 68(4): str. 498-506.
- [81] Margolis, JS., Abuabara, K., Bilker, W., Hoffstad, O., Margolis, DJ. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2014; 150: str. 593-600.
- [82] Čapková, Š., Špičák, V., Vosmík, F. *Atopický ekzém*. 3. vydání, Praha: Galén, 2005. ISBN 9788072626458.