

ATOPIJSKI DERMATITIS KAO KLINIČKI IZAZOV

Marija Davidović

Atopijski dermatitis (AD) je hronična, inflamatorna kožna bolest čije su osnovne karakteristike eritem, svrab i suva koža. Bolest se najčešće javlja kod odojčadi i male dece, tako da se u oko 70% slučajeva ispoljava pre 5. godine života. Prevalenca AD povećala se dva do tri puta u toku poslednjih trideset godina u industrijski razvijenim zemljama, tako da se AD danas smatra zdravstvenim problemom od šireg društvenog značaja.

AD je kompleksna, multifaktorijska bolest koja je rezultat interakcije genetskih faktora i faktora okoline. Iako patogeneza AD nije u potpunosti razjašnjena zna se da T-helper ćelije imaju centralnu ulogu. Karakteristična je predominacija Th-2 tipa ćelijskog odgovora na alergene, za razliku od normalnih individua, gde dominira Th-1 tip ćelijskog odgovora.

Bolest ima hroničan tok, sa remisijama i egzacerbacijama, a klinička slika varira u zavisnosti od uzrasta bolesnika i težine bolesti.

Ne postoji lek za AD, a adekvatna kontrola bolesti podrazumeva kombinaciju mera prevencije i individualizovani terapijski pristup. Konvencionalna terapija obuhvata, pre svega upotrebu emolijena da bi se obezbedila adekvatna hidratacija kože. Topikalni kortikosteroidi i dalje su vodeći lekovi u kontroli egzacerbacija AD. Upotreba ovih lekova je, međutim, ograničena na intermitentnu i kratkotrajnu primenu zbog njihovih poznatih neželjenih efekata, kao što je atrofija kože. Tacrolimus i pimecrolimus su nesteroidni, topikalni imunomodulatori koji predstavljaju bezbednu i veoma efikasnu terapiju za srednje teške i teške slučajeve AD. *Acta Medica Medianae* 2005;44(2): 79–85.

Ključne reči: atopijski dermatitis, Th ćelije, kortikosteroidi, topikalni imunomodulatori

Zdravstveni centar u Leskovcu

Kontakt: Marija Davidović
Zdravstveni centar
16000 Leskovac
Srbija i Crna Gora
Tel. : 016/212-869

Uvod

Atopijski dermatitis (AD) je hronična, inflamatorna, pruriginozna kožna bolest koja najčešće počinje u prvoj godini života, ali može perzistirati ili se čak i prvi put pojaviti u odraslo doba. Ova bolest rezultat je interakcije prijemčivih gena, faktora okoline, farmakoloških abnormalnosti i defekata kožne barijere, kao i imunoloških poremećaja (1).

Definicija AD ima mnogo, ali ni jedna u potpunosti ne oslikava ovu kompleksnu bolest, koja još uvek predstavlja zagonetku za lekare. Dakle, idealna definicija za AD ne postoji, a za to ima najmanje dva razloga (2):

Prvo, nepostojanje jednog objektivnog i patognomoničnog znaka pomoću kojeg bi se razlikovali bolesnici sa AD od onih bez ove bolesti;

Drugo, visok stepen heterogenosti bolesnika sa AD. Heterogenost se uglavnom odnosi na:

1. imunološke parametre,
2. konkomitantnu atopsku bolest, i
3. težinu bolesti.

Imunološki parametri – U koži i perifernoj krvi bolesnika sa AD opisan je veliki broj imunoloških abnormalnosti, od kojih svakako centralnu ulogu ima prisustvo IgE antitela. Kod oko 70 % bolesnika sa AD mogu se naći povišene serumske koncentracije ukupnih ili nekih specifičnih IgE, kao i pozitivni prick testovi na neke alergene. Međutim, oko 30% bolesnika sa AD ima normalne koncentracije ukupnih i specifičnih IgE u serumu kao i negativne prick testove. Postavlja se pitanje da li ove dve grupe bolesnika imaju istu bolest. Neki autori zastupaju stanovište da bolesnici bez povišenih ukupnih IgE nemaju atopsku dijatezu, pa samim tim ni AD, već tzv. atopiformni dermatitis.

Konkomitantna atopaska bolest – AD je po pravilu vrlo često povezana sa drugim atopskim bolestima, kao što su: bronhijalna astma, alergijski rinitis, IgE posredovana urticaria i IgE posredovane reakcije u gastrointestinalnom traktu. Međutim, zapažena je velika heterogenost među bolesnicima sa AD: neki nemaju

pozitivnu niti porodičnu, niti ličnu anamnezu u smislu atopске dijetaze, dok drugi imaju još neku atopsku bolest ili familijarnu predispoziciju za atopске poremećaje.

Težina bolesti – Među bolesnicima sa AD postoji širok spektar simptoma počev od najblažih, minornih formi u vidu lako eritemnih ili bledih pitirijaziformnih plaža, pa sve do teških oblika bolesti koji se manifestuju generalizovanim, iznurujućim dermatitom, sa čestim komplikacijama koji narušavaju život bolesnika u svim aspektima. Da li ova dva primera predstavljaju ekstremne slike iste bolesti, samo na suprotnim stranama kontinuuma, ili se možda radi o bolesnicima obolelim od različitih bolesti?

Epidemiologija

U toku poslednjih trideset godina prevalenca AD u industrijski razvijenim zemljama porasla je dva do tri puta, tako da se AD danas smatra zdravstvenim problemom od šireg društvenog značaja (3). U zapadnom svetu od AD obolelo je između 10 i 20% dece a od 1 do 3% odrasle populacije, dok je prevalenca znatno niža u poljoprivrednim, manje razvijenim zemljama (npr. Kina, istočna Evropa i ruralna Afrika). Takođe prevalenca varira gledano regionalno ili po etničkim grupama, što samo ukazuje da mnogi faktori determinišu ekspresiju AD.

Neki faktori rizika udruženi su sa povećanom prevalencom AD (4), kao npr.:

1. mala porodica – mali broj članova porodice,
2. viši standard i obrazovanje,
3. migracija iz ruralne u urbanu sredinu,
4. povećana starost majke,
5. povećana težina na rođenju,
6. povećana upotreba antibiotika (western life style),
7. porodična istorija bolesti i konkomitantna atopska bolest,
8. ekspozicija kravljem mleku u prvim mesecima života...

Triger faktori iz okoline, kao što su alergeni, infekcije, stres i iritansi imaju, takođe, veoma važnu ulogu, jer oni utiču na povećanje rizika od razvoja AD i mogu izazvati razbuktavanje lezija kod prijemčivih osoba. Aeroalergeni kao životinjska perut, dlake, polen, plesni i grinje (kućne prašine) predstavljaju najpoznatije i verovatno najvažnije atopске trigere. Takođe, postoje dokazi da alergije na hranu (mleko, žumance jajeta, kikiriki, riba...) igraju ulogu trigera za AD kod neke dece. Dalje, koža bolesnika sa AD sklona je kolonizaciji mikroorganizmima, naročito stafilokokus aureusom, bakterijom koja može značajno uticati na tok bolesti, direktno izazivanjem inflamacije preko bakterijskih toksina, poznatih kao superantigeni (3), kao i kroz ponavljane superinfekcije. Iritansi mogu biti još važniji od alergena kao trigeri inflamacije kod AD. Naročito su važni: niska vlažnost vazduha, ekscesivna upotreba sapuna koji dodatno isušuju kožu, vunena odeća, tvrda voda itd. jer indirektno povećavaju vulnerabilnost kože, a direktno izazivaju iritativni dermatitis.

AD se može javiti kod bolesnika svih uzrasta, ali je ipak najčešći kod dece. Tipično, AD se javlja u toku prve godine života, sa oko 70% slučajeva ispoljavanja pre pete godine života. Približno 40 do 60% dece sa simptomima AD izleći se u ranoj adolescenciji, dok se kod 25 do 40% slučajeva javljaju relapsi i u adolescenciji, a kod oko 30 do 55% razvija se ekcem na šakama. Neki od prediktora perzistentne bolesti su: rana pojava bolesti, široko rasprostranjene promene, konkomitantna astma ili polenska kijavica itd.

Genetika

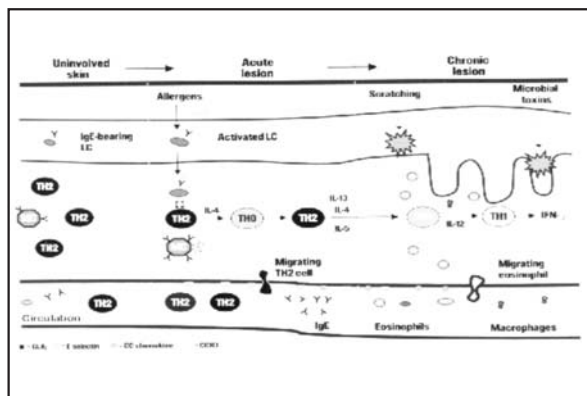
Postoje jaki dokazi da su genetski faktori veoma važni za predispoziciju za AD o čemu govore mnoge blizanačke, porodične i udružene studije, ali do sada nije ustanovljen jasan model nasleđivanja. Prihvaćeno je da je AD kompleksna, multifaktoriijelna bolest koja je rezultat interakcije između nepoznatog broja gena i faktora okoline, ali njihov relativan odnos nije precizno određen. Maternalna atopija daje veći rizik za razvoj AD nego paternalna; razlozi za to su još uvek nejasni. Mada još uvek nije precizno određeno kako se bolest nasleđuje, jasno je da je u pitanju poligeniski oblik nasleđivanja, gde je uključeno više gena na različitim lokusima. Velika Oksfordska studija iz 1988.g.(5) ukazala je na signifikantnu vezu između atopije i hromozoma (ch) 11q13. Subsekventno su identifikovana dva potencijalno kandidatna gena u regionu 11q13:1. gen za CD20, molekul uključen u β ćelijsku diferencijaciju, 2. Fcε₂RI-β - β podjedinica visoko afinitetnog IgE receptora.

Takođe se pominje MCC gen (mast cell chymase gene) na ch14q11, koji predstavlja prvi gen sa dokazanom asocijacijom sa AD, ali ne i sa IgE, astmom ili rinitisom. Interesantan je i SPINK 5 gen (LEKTI) koji je odgovoran za genski defekt u Netherton-ovom sindromu. Do sada nije pokazana združenost ovog oboljenja i gena glavnog kompleksa tkivne histokompatibilnosti (HLA) (10).

Imunopatogeneza AD

Iako patogeneza AD nije u potpunosti razjašnjena zasigurno se zna da T helper limfociti (ThL) imaju centralnu ulogu u patogenezi AD. Kod bolesnika sa AD zapažen je povećan broj cirkulišućih ThL, a prosečan nivo T ćelijske aktivacije je abnormalno visok, što vodi pojačanoj produkciji inflamatornih citokina koji su odgovorni za razvoj imunih i inflamatornih odgovora viđenih kod AD. Karakteristično je da kod bolesnika sa AD postoji neuravnoteženost aktivnosti specifičnih klonova ThL, sa predominacijom Th 2 tipa ćelijskog odgovora na alergene, za razliku od normalnih individua gde dominira Th1 tip ćelijskog odgovora. Patološka aktivacija Th 2 ćelija vodi pojačanoj produkciji IL4, IL5 i IL13, što ima za posledicu nakupljanje drugih tipova imunih ćelija u leziju i razvoj akutnih lezija kod AD. Za razliku od akutnih, u hroničnim lezijama AD dominira Th 1 ćelijska aktivnost (7).

Slika 1 opisuje bifazičan oblik ekspresije citokina u toku progresije AD. Naime, nakon ekspozicije alergenima oni penetrišu kroz već oštećenu kožu, gde dolaze u kontakt sa antigen prezentujućim ćelijama (APC), koje na svojoj površini imaju vezane IgE. APC se kod atopičara nalaze u povećanom broju u epidermu i dermu i imaju hiperstimulatorni antigen prezentujući kapacitet (8). One prezentuju minimalne koncentracije obrađenog antigena Th 2 limfocitima, što konsektivno dovodi do njihove aktivacije i pojačane produkcije IL4, IL5 i IL13. Interleukini 4 i 13 su jedini citokini koji indukuju transkripciju ϵ exona, time potpomažući sintezu IgE. Ovi citokini takođe indukuju ekspresiju vaskularnog adhezionog molekula (VCAM-1). IL5 igra ključnu ulogu u razvoju, aktivaciji i preživljavanju eozinofila; dakle, citokini sekretovani od Th2 imaju tendenciju da podrže humoralni imunitet, posebno preko IgE i eozinofiliju. Dodatno, specifični alergeni se vezuju sa alergen specifičnim IgE na mastocitima u koži, što dovodi do njihove degranulacije i oslobađanja histamina i drugih medijatora inflamacije, što sve ukupno dovodi do razvoja akutnih lezija (eritem, papule, vlaženje).



Slika 1

Progresija bolesti rezultira razvojem hroničnih lezija kroz brojne procese. Eozinofili, makrofagi dendritične ćelije i druge ćelije koje su privučene inicijalnim Th2 ćelijskim odgovorom u akutnu leziju sada i same počinju da proizvode citokine, kao što je IL12, koji inhibiraju dalji Th2 odgovor, a samim tim favorizuju prelaz na Th1 tip ćelijskog odgovora. Takođe, češanje i oslobađanje mikrobnih toksina, kao što je stafilokokni endotoksin, vodi daljoj produkciji citokina i drugih inflamatornih medijatora koji favorizuju Th1 tip imunog odgovora, koji sada dominira u hroničnim lezijama. Svi ovi procesi dovode do razvoja lihenifikacije, epidermalne hiperplazije i dermalne fibroze, što su karakteristike hroničnih kožnih lezija kod AD.

Klinička slika AD

AD se ispoljava širokim spektrom kliničkih manifestacija, od minornih formi, kao što je pityriasis alba (suve, depigmentovane plaže), ili izolovanog ekcema na šakama, pa sve do major formi sa eritrodermijom, gde je veći deo kože tela zahvaćen jako eritemnim, inficiranim i ekzorovanim lezijama.

Kardinalni znaci bolesti – svrab, raš i xerosis su samo najbitniji deo širokog spektra kliničkih manifestacija, koje variraju od bolesnika, do bolesnika, zavisno od težine bolesti. Akutne lezije obično se manifestuju u vidu jako pruriginoznih, eritemnih plaža, dok se hronične lezije karakterišu lihenifikacijom i zadebljanjem kože. Sekundarne virusne, bakterijske i gljivične infekcije su česte i ponekad vrlo ozbiljne komplikacije AD.

Klinička slika i topografija promena variraju u zavisnosti od uzrasta bolesnika.

Kod odojčadi, tipično se javljaju pruriginozne, eritemne plaže na konveksnim stranama obraza, kapilicijumu, a često i na ekstenzornim stranama ekstremiteta. Kod starije dece i odraslih AD najčešće zahvata fleksorne strane ekstremiteta, posebno kubitalne i poplitealne jame. Tipično, bolest ima hroničan tok sa remisijama i egzacerbacijama.

Konsensus kriterijumi koje su postavili Hanifin i Rajka 1980.god. i dalje predstavljaju kamen temeljac glavnih kliničkih kriterijuma za AD (Tabela 1). Da bi se postavila klinička dijagnoza AD potrebno je da najmanje tri major i tri minor kriterijuma budu pozitivni. Ovi kriterijumi su međutim neprikladni za epidemiološke studije jer su glomazni i kompleksni. Zbog toga su nastale brojne obrade ovih kriterijuma u pokušaju da se dobije validnije oruđe za procenu ove bolesti. Britanska radna grupa od 16 lekara (UK working party 1994.god.) razvila je tzv. UK kriterijume koji su mnogo prostiji i lakši za upotrebu (Tabela 2).

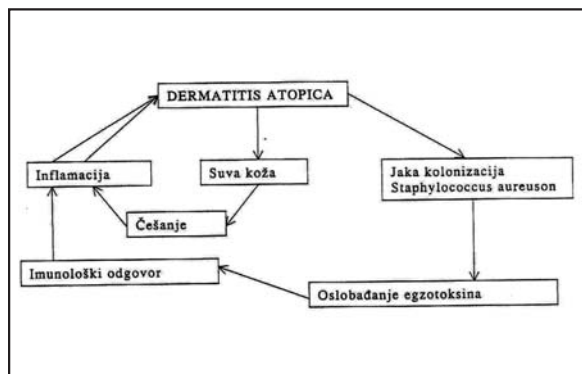
Dijagnoza AD

Dijagnoza AD uglavnom se postavlja na osnovu gore navedenih kliničkih kriterijuma. Ne postoje laboratorijski testovi kojima se može definitivno postaviti dijagnoza AD. Kod mnogih bolesnika sa AD dokazana je imunološka disfunkcija u smislu povišenih ukupnih i nekih specifičnih IgE u serumu, eozinofilije u perifernoj krvi, pozitivnih RAST testova ili patch testova, ali to nije slučaj kod svih bolesnika. Na osnovu toga moguće je izdvojiti najmanje dve grupe bolesnika sa AD (1):

1) extrinsic AD (70–90% slučajeva) gde je AD udružen sa senzibilizacijom na alergene iz okoline i povišenom koncentracijom IgE u serumu;

2) intrinsic AD (preostalih 10–30% slučajeva) gde nije moguće utvrditi vezu sa klasičnom atopskom dijatezom. To je podgrupa bolesnika sa AD koji imaju normalnu koncentraciju IgE u serumu i negativne patch testove. Za takve slučajeve Bos (9) predlaže uvođenje termina atopiformni dermatitis, s obzirom da oni imaju dermatitis sa mnogim karakteristikama pravog AD, ali nisu atopičari. Ovaj termin, međutim još nije zaživeo i o tome se vode brojne polemike (10,11).

Nedavno rađena studija u Italiji (12) ukazuje da se bolesnici sa klinički manifestnim AD mogu podeliti čak u četiri grupe prema imunopatogenetskom mehanizmu: prva grupa obuhvata bolesnike sa IgE posredovanim mehanizmom (koji su imali pozitivne prick testove i povišene koncentracije serumskih IgE, a negativne patch testove), druga grupa bolesnika sa



Slika 2. Dvostruki circulus viciosus u reakcijama kože kod atopijskog dermatitisa

ćelijski posredovanim mehanizmom (koji su imali pozitivne patch testove, a nisu imali povišene koncentracije IgE u serumu, niti pozitivne prick testove); treća grupa bolesnika je imala oba mehanizma (dakle pozitivne i prick i patch testove i povišene IgE) i četvrta grupa bolesnika gde nije bilo moguće dokazati ni jedan ni drugi mehanizam (normalne koncentracije IgE u serumu, negativni testovi).

Terapija AD

Kurentna terapija u najvećoj meri je simptomatska i usmerena protiv tri osnovna elementa bolesti: suvoće kože, svraba i superinfekcije (8), koji čine dvostruki circulus vitiosus.

Lokalna terapija:

- kupanje u ne mnogo toploj vodi uz upotrebu blagih, antiseptičkih kupki,
- svakodnevna aplikacija emolijentnih kremova, poželjno sa dodatkom ulja noćurka ili borača koji sadrže esencijalne masne kiseline, za negu suve kože,
- topikalni kortikosteroidi su u širokoj primeni zbog svog antiinflamatornog efekta i pozitivnog uticaja na smanjenje kolonizacije kože stafilokokom. Njihova upotreba mora biti strogo kontrolisana zbog poznatih neželjenih efekata koji su naročito pojačani kod dece i u određenim regijama tela (pregibi). Treba voditi računa o potentnosti upotrebljenog topikalnog steroida, osetljivosti tretirane regije, frekvenciji i dužini primene. Preporuka je da se odmah nakon postizanja poboljšanja pređe na intermitentni režim primene.
- sada se smatra da uloga infekcije ima veću važnost u patogenezi bolesti, pa treba češće koristiti antibiotike (fucidin, mupirocin).

Opšta terapija:

- U slučaju superinfekcije antibiotici (eritromicin, azitromicin, cefalosporini) ili virucidi (aciklovir).
- Antihistaminici, prvenstveno u cilju redukcije svraba mogu se primeniti sedativni ili nesedativni antihistaminici.
- Sistemski kortikosteroidi mogu se davati samo kod teških oblika AD, kratkotrajno, sa brzim smanje-

njem doze. Duža primena smatra se neosnovanom i štetnom.

• Kod bolesnika gde standardna terapija nije efikasna mogu se primeniti sistemski imunomodulatori (ciklosporin, interferon), sistemski IVIG, zatim fototerapija u vidu različitih modaliteta (UVA, UVB, PUVA).

Nove opcije u terapiji AD-inhibitori kalcineurina

Tacrolimus i derivat ascomycina pimecrolimus su topikalni imunomodulatori nesteroidnog karaktera koji predstavljaju novu paradigmu u lečenju teških i umerenih slučajeva AD, kao efikasna, dobro podnošljiva alternativa konvencionalnoj terapiji.

Tacrolimus je originalno izolovan u Japanu iz gljivicama slične (fungus-like) bakterije *Streptomyces tsukubaensis*, koja je otkrivena u uzorku zemlje sa planine Tsukuba. Po hemijskom sastavu to je makrolidni laktan sa jedinstvenim imunomodulatornim svojstvima. Takrolimus je potentni inhibitor T-ćelijske aktivacije (13).

Mehanizam dejstva takrolimusa zasniva se na sledećim činjenicama: U toku imunog odgovora karakterističnog za AD, aktivacija T ćelija se odvija u dva koraka. Najpre antigen-prezentujuće dendritične ćelije prezentiraju obrađeni antigen T ćelijama putem interakcije sa T-ćelijskim receptorima, a zatim se taj signal prenosi do T-ćelijskog nukleusa, što vodi aktivaciji nekoliko gena, uključujući i gen koji nosi šifru za sintezu interleukina 2 (IL-2) (14). Drugi korak je vezivanje tako sekretovanog IL-2 za odgovarajući receptor na T ćelijama, što dovodi do stimulacije T-ćelijske proliferacije i aktivacije. Tacrolimus blokira ovaj proces tako što onemogućava prenošenje signala u T-ćelijski nukleus. Naime, tacrolimus vezuje se za citoplazmatski protein FKBP-12, poznat i kao macrophilin-12 i sa njim gradi kompleks koji blokira aktivnost fosfataze zvane calcineurin. Blokada calcineurina onemogućava aktivaciju faktora transkripcije NFAT (nuclear factor of activated T cells). NFAT se sastoji iz dve subjedinice: jedna je fosfoprotein, prisutan u citoplazmi inaktivnih T ćelija (NFATc), a druga je u nukleusu (NFATn). Tacrolimus onemogućava defosforilaciju NFATc i njegovu translokaciju u nukleus. Posledica je nemogućnost transkripcije i sinteze brojnih citokina, pre svega IL-2, pa T ćelije ostaju neaktivirane, uprkos aktivacionim signalima iz dendritičnih ćelija. Tacrolimus takođe inhibira produkciju IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF i Interferona gama, koji svi igraju određene uloge u patogenezi AD.

Ascomycin je, takođe, po hemijskoj strukturi makrolaktam, originalno izolovan iz gljivice *Streptomyces hygroscopicus* var. *ascomyceticus*. Pripada grupi imunosupresivnih, imunomodulatornih i antiinflamatornih agenasa. Do sada je sintetizovano više od 400 derivata ascomycina, koji su testirani u predkliničkim studijama; među njima je izabran SDZ ASM-981 ili pimecrolimus, zbog najboljeg sigurnosnog profila i efikasnosti (15).

Mehanizam dejstva pimekrolimusa je veoma sličan onome kod tacrolimusa: naime, pokazuje visok afinitet za macrophilin-12 sa kojim gradi kompleks koji dalje blokira aktivnost fosforilaze calcineurina. Dodatno, pimecrolimus smanjuje produkciju proinflammatoryh citokina od strane mastocita (kao npr. TNF- α), kao i IgE-indukovanih proinflammatoryh medijatora (npr. histamina) (16).

Tacrolimus i pimecrolimus se ne metabolišu u koži, a njihova apsorpcija kroz oštećenu kožu je minimalna, bez obzira na uzrast bolesnika, veličinu područja aplikacije i dužinu terapije. Koncentracije ovih lekova u plazmi su, ukoliko mogu da se detektuju, veoma niske, tranzijentne i nikada nisu udružene sa sistemskim neželjenim efektima. Iz sistemske cirkulacije tacrolimus i pimecrolimus se metabolišu u jetri, preko sistema citohroma, te ih iz tih razloga ne treba primenjivati kod bolesnika sa jako proširenim AD ili eritrodermijom, kao i istovremeno sa inhibitorima citohrom-oksidaaza, kao što su eritromycin, itraconazol, ketoconazol i diltiazem.

Najčešći neželjeni efekti tacrolimusa i pimecrolimusa su pečenje, žarenje, pruritus i eritem na mestu aplikacije, dakle lokalna iritacija na mestu primene, koja ima tendenciju postepenog slabljenja i gubi se

nakon sedam dana od početka terapije. Ređe se javlja folliculitis, acne, hiperestezija, herpes simplex infekcija itd. Ne izazivaju atrofiju kože, te su pogodni za primenu na licu, vratu, pregibima i očnim kapcima, a takođe ne postoji opasnost od supresije hipotalamo-hipofizo-adrenalne osovine kao kod steroida. Izvesna zabrinutost postoji u vezi sa lokalnom imunosupresijom kože, što teoretski povećava rizik za razvoj stanja koja se češće opisuju kod bolesnika sa T-ćelijskom supresijom, kao što su kožni tumori i virusne infekcije. U do sada sprovedenim kliničkim ispitivanjima incidenca tih oboljenja bila je slična kao kod placeba, ali su svakako potrebne dugoročne studije da bi se u potpunosti isključila ova veza.

Tacrolimus se proizvodi pod zaštićenim imenom Protopic, (Fujisawa) u dve koncentracije od 0,1% ung. za aplikaciju kod odraslih i 0,03% ung. za aplikaciju kod odraslih i dece preko dve godine starosti (17). Pimecrolimus se proizvodi pod zaštićenim imenom Elidel (Novartis) kao 0,1% krem, pogodan za aplikaciju kod dece i odraslih. Aplikuju se dva puta dnevno, u tankom sloju, a dužina terapije se određuje individualno. Pogodni su za kratkotrajnu, intermitentnu kao i dugoročnu terapiju. Trenutno nisu dostupni na našem tržištu.

Literatura

1. Leung YMD, Bieber T. Atopic dermatitis, *Lancet* 2003; 361:151–60.
2. Langeland T. Atopic dermatitis - definition and diagnostic criteria, *Atopy reports: Atopic dermatitis and Related Disorders*, Gardiner-Caldwell Communications Ltd. 2001; (1): 3–6.
3. Pavlović MD, Karadaglić R. Atopijski dermatitis, u: Karadaglić. *Dermatologija*, Beograd: Vojnoizdavački zavod, Versalpress, 2000;1278–321.
4. Williams HC. Epidemiology of Atopic dermatitis. *Clinical and experimental dermatology, special issue: Atopic dermatitis*, Blackwell Science 2000; (7) 522–9.
5. Coleman R, Trembath RC, Harper JI. Genetic studies of atopy and atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 1997; 136: 1–5.
6. Harper J. Gene loci for atopic eczema, *JEADV, Abstracts of the 12th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17 (3),9.
7. Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S1–12.
8. Paravina M. Atopijski dermatitis, u: Ljaljević j. gl ur. *Klinička imunologija*, Beograd ECPD 2002;651–64.
9. Bos JD. Atopiform dermatitis, *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 426–9.
10. Hanifin JM. Atopiform dermatitis: do we need another confusing name for atopic dermatitis? *British Journal of Dermatology* 2002;147: 430–2.
11. Eedy DJ, Graham-Brown RAC. Atopiform dermatitis: what is in a name? *British Journal of Dermatology* 2002;147:415–7.
12. Fabrizi G, Romano A, Vultaggio P, Bellegrandi S, Paganelli R, Venuti A. Heterogeneity of atopic dermatitis defined by the immune response to inhalant and food allergens. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 380–4.
13. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent, FK 506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol* 1987; 139: 1797–803.
14. Tocci MJ, Matkovich DA, Collier KA. The immunosuppressant FK 506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes. *J Immunol* 1989; 143: 718–26.
15. Zuberbier T, Chong SU, Grunow K, Guhl S, Welker P, Grassberger M, et al. The ascomycin macrolactam Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (2): 275–80.
16. Bernard LA, Bergman JN, Eichenfield LF. Pimecrolimus 1% cream (Elidel) for Atopic Dermatitis, *Skin Therapy Letter*, april 2002; (7) 4.
17. Thestrup-Pedersen K. Protopic in practice: when, where and how to use it? *JEADV Abstracts of the 12th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17(3) 9.

ATOPIC DERMATITIS AS A CLINICAL CHALLENGE

Marija Dakovic

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, inflammatory skin disease which is characterised by rash, pruritus and xerosis. The disease is most prevalent in infants and small children with about 70% of cases presenting before the age of 5. The prevalence of AD has increased two to three times during the past thirty years in industrially developed countries and, today, AD is considered to be a major public health concern.

AD is a complex, multifactorial disease resulting from interactions between genetic and environmental factors. Although the pathogenesis of AD is not completely clear, it is known that T-helper cells play the central role in it. Its characteristic is predomination of Th2-type response to allergens instead of the Th1 response which is predominant in normal individuals.

Disease runs a chronic course, with remissions and exacerbations, while clinical presentation varies among patients depending on age and disease severity.

There is no cure for AD, and an adequate disease control generally involves a combination of preventive measures and an individualised therapeutic approach. The conventional management includes the use of emollients to maintain the proper skin hydration. Topical corticosteroids are currently the mainstay of treatment to control disease flares. However the use of these agents is limited to intermittent and short-term treatment due to potentially adverse effects, such as skin atrophy. Tacrolimus and pimecrolimus are steroid-free topical immunomodulators, providing safe and effective treatment for moderate to severe AD. *Acta Medica Medianae 2005;44(2): 79–85.*

Key words: *atopic dermatitis, Th cells, corticosteroids, topical immunomodulators*