

Dr hab. med. Radosław Śpiwak

Instytut Dermatologii, w Krakowie

Postępowanie w wyprysku atopowym – miejsce leczenia przeciwbakteryjnego

Wyprysk atopowy (atopowe zapalenie skóry) stanowi jedną z najczęstszych chorób skóry. W populacji polskich absolwentów średnich szkół zawodowych obecność aktywnego wyprysku atopowego stwierdzono u 2,9%, zaś występowanie tej choroby kiedykolwiek w przeszłości – u 3,7% [1]. Mimo że wyprysk atopowy nie jest chorobą bakteryjną, to uderza częste współwystępowanie zakażenia lub kolonizacji gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) w tej chorobie. Obecność gronkowca złocistego stwierdza się w zmianach skórnych u bez mała 100% chorych na wyprysk atopowy, podczas gdy w populacji generalnej jest on obecny na skórze 5-30% osób [2, 3]. Wykazano korelację między liczebnością gronkowców w obrębie zmian wypryskowych a nasileniem stanu zapalnego [4]. Związek ten tłumaczy się reakcją komórek układu odpornościowego na toksyny wydzielane przez gronkowce. Toksyny te, określane mianem superantygenów, powodują nieswoistą aktywację komórek T, które inicjują proces zapalny w skórze. 65% szczepów gronkowca złocistego wyizolowanych ze zmian wypryskowych produkuje enterotoksyny o działaniu superantygenowym [5, 6]. Przytoczone obserwacje stanowią racjonalną podstawę dla stosowania leczenia przeciwgronkowcowego w wyprysku atopowym. Wyjaśniają też, dlaczego w nasilonym wyprysku skojarzenie słabego kortykosterydu i leku przeciwbakteryjnego daje nierzadko lepszy efekt leczniczy od silnego kortykosterydu w monoterapii [7].

Rola gronkowca złocistego w wyprysku atopowym – obserwacje kliniczne

Rola gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) w wyprysku atopowym (WA) jest przedmiotem dyskusji trwającej od kilku dekad [8]. Za znaczeniem tej bakterii w patogenezie wyprysku atopowego przemawiają obserwacje kliniczne. W jednym z londyńskich szpitali, kliniczne cechy zakażenia gronkowcowego stwierdzono u 28 spośród 30 pacjentów z nowo rozpoznany wypryskiem atopowym; u 27 chorych obecność gronkowca złocistego w ogniskach wyprysku potwierdzono mikrobiologicznie [7]. W klinice

dermatologicznej w Hanowerze, spośród 66 chorych na wyprysk atopowy, u 62 stwierdzono nosicielstwo gronkowca złocistego: u 51 chorych (77%) bakteria ta była obecna zarówno w ogniskach wyprysku, jak i w nozdrzach przednich, u siedmiu (11%) – wyłącznie na skórze, a u czterech (6%) – tylko w nozdrzach. Leczenie przeciwgronkowcowe nosicieli doprowadziło do znamiennego złagodzenia objawów wyprysku [9].

Rola gronkowca złocistego w wyprysku atopowym – patomechanizm

Jak wiadomo, zakażenie gronkowcem złocistym może powodować różnorodne stany chorobowe skóry, takie jak zapalenie mieszków włosowych (*folliculitis*), czyrak (*furunculus*) i czyrak gromadny (*carbunculus*), ropnie mnogie pach (*hidradenitis suppurativa*), ropnie mnogie niemowląt (*abscessus multiplices infantum*), czy w końcu liszajec pęcherzowy (*impetigo bullosa*). Choroby te nie przypominają jednak wyprysku atopowego ani obrazem klinicznym, ani przebiegiem. Wiadomo również, że wyprysk atopowy nie jest chorobą o etiologii bakteryjnej, lecz alergiczną chorobą zapalną, u której podłoża leży interakcja między czynnikami wrodzonymi (genotyp) a wpływami środowiska.

Jaka jest zatem rola gronkowca złocistego w patomechanizmie wyprysku atopowego? Odpowiedzi na to pytanie dostarczyli badacze duńscy, którzy wykazali, że do wywołania zmian wypryskowych nie jest konieczna obecność żywego gronkowca, lecz wystarcza zaaplikowanie

Obecność gronkowca złocistego stwierdza się w zmianach skórnych u bez mała 100% chorych na wyprysk atopowy, podczas gdy w populacji generalnej jest on obecny na skórze 5-30% osób.

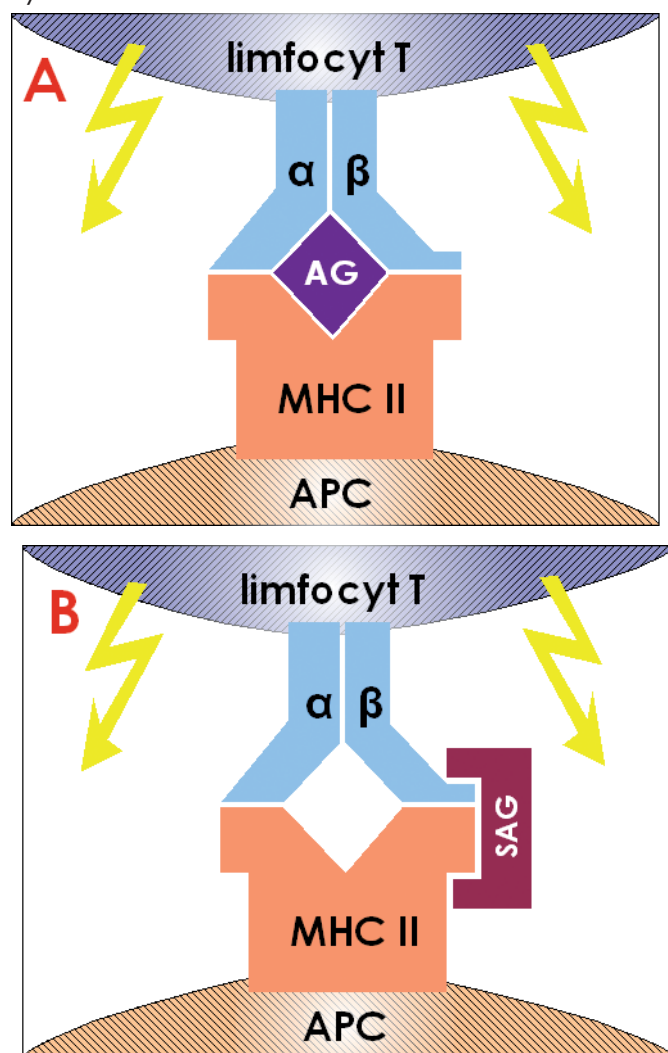
Adres do korespondencji:

Radosław Śpiwak
Instytut Dermatologii
31-312 Kraków, ul. Lentza 6/17
tel./fax (12) 636 00 51
email: Radoslaw.Spiwak@plusnet.pl

Data nadesłania artykułu: 05.05.2006 r.

Data przyjęcia artykułu do druku: 15.05.2006 r.

na skórę produktu tej bakterii – enterotoksyny B [10]. Ta gronkowca enterotoksyna należy do grupy substancji określanych mianem superantygenów, które od typowych antygenów różnią cechy bardzo istotne z biologicznego punktu widzenia [11]. Typowe antygeny ulegają wychwyceniu przez komórkę prezentującą antygen (APC), która przetwarza je i umieszcza w obrębie kompleksu zgodności tkankowej (MHC) klasy II na swojej powierzchni. W takiej formie antygen jest przedstawiany limfocytom T. W przypadku dopasowania przestrzennego antygeny, MHC II, oraz receptora limfocyta T (TCR), dochodzi do aktywacji tej komórki (ryc. 1 A). W pozostałych przypadkach limfocyt pozostaje niepobudzony. Oznacza to, że w przypadku wykrycia obecności obcego białka dochodzi do aktywacji i podziałów ściśle określonego, swoistego klonu limfocytów T.



Ryc. 1 A i B

Porównanie reakcji na klasyczne antygeny oraz na superantygeny.

APC – komórka prezentująca antygen, MHC II – główny kompleks zgodności tkankowej klasy II, AG – antygen, SAG – superantygen, α – fragment zmienny łańcucha α receptora limfocyta T, β – fragment zmienny łańcucha β receptora limfocyta T



Ryc. 2

Siedmioletnia dziewczynka z nasilonym wypryskiem atopowym. Przeczysy na szyi powinny nasuwać podejrzenie kolonizacji gronkowcowej. Z archiwum Instytutu Dermatologii w Krakowie



Ryc. 3

Ręce i przedramiona tego samego dziecka. Rozsiane przeczysy w obrębie zmian wypryskowych pokryte zaschniętym żółtawym płynem wysiękowym nasuwają podejrzenie wyprysku zakażonego przez gronkowiec złocisty. Badanie mikrobiologiczne potwierdziło obecność gronkowca. Z archiwum Instytutu Dermatologii w Krakowie

W odróżnieniu od wyżej opisanej typowej sytuacji, superantygeny aktywują limfocyty T w sposób nieswoisty, tworząc swoiste „krótkie spięcie” między białkiem MHC II a łańcuchem β receptora limfocytu T (ryc. 1 B). W tej sytuacji dochodzi do nieswoistej aktywacji i podziałów licznych klonów limfocytów T, mimo, że miejsce prezentacji antygeny na MHC II pozostaje puste. W normalnych warunkach 5-10% wszystkich limfocytów posiada receptory zawierające łańcuch β , jednak w obecności superantygenów odsetek ten szybko rośnie na skutek ekspansji pobudzonych komórek. Pobudzone komórki produkują cytokiny, których efekt biologiczny uzewnętrznia się nasileniem wyprysku [12]. Przykładem cytokin o istotnym znaczeniu w patogenie wyprysku atopowego wydzielanych przez limfocyty T w odpowiedzi na superantygeny są interleukina 4 [13] i interleukina 13 [14]. Enterotoksyny gronkowcowe stymulują ponadto wydzielanie histaminy i leukotrienów – ważnych mediatorów zapalenia alergicznego [15].

Miejscowe leczenie przeciwgronkowcowe może polegać na stosowaniu maści lub kremów z zawartością antybiotyków lub substancji odkażających. W przypadku rozległych zmian korzystniejsze może okazać się stosowanie kąpeli z dodatkiem środków bakteriobójczych.

Rozpoznanie wyprysku zakażonego przez gronkowca złocistego

Zakażenie wyprysku gronkowcem złocistym można podejrzewać w przypadku obecności przeczosów (*excoriatio* – zdarcie naskórka na skutek drapania), sączenia oraz strupów zaschniętej wydzieliny. Obraz taki określany jest mianem impetiginizacji lub zliszajcowacenia i zwykle w takiej sytuacji stwierdza się znaczne ilości gronkowców w obrębie zmian [16]. Jednak w opinii Chu [7] obecność przeczosów na powierzchni grudek jest wskaźnikiem infekcji/kolonizacji gronkowcowej nawet przy nieobecności wysięku czy żółtawych strupów (rys. 2 i 3). Ostatecznego potwierdzenia zakażenia lub kolonizacji przez gronkowca złocistego dostarcza mikrobiologiczne badanie wymazu ze skóry. Typową metodą laboratoryjną jest hodowla na agarze z krwią, dostępne są również testy do szybkiej identyfikacji bakterii (test lateksowy, test aglutynacji, testy API). W razie potrzeby leczenia doustnego powinno być ono poprzedzone wykonaniem antybiogramu, ponieważ gronkowiec złocisty szybko uodparnia się na coraz to nowe antybiotyki doustne oraz miejscowe [17, 18]. Wskazane jest zbadanie obecności i w razie potrzeby eradykacja gronkowca złocistego z przedstonka nosa chorego, a niekiedy również badanie i leczenie osób z otoczenia chorego [9, 19].

Strategie postępowania leczniczego

W historycznej pracy z 1976 roku Wachs i Maibach [20] porównali skuteczność leczenia zakażonego wyprysku atopowego kortykosterydem, antybiotykiem oraz kombinacją obu tych leków, wykazując najwyższą skuteczność leczenia skojarzonego. Przyniesiona obserwacja pozostaje w mocy do dnia dzisiejszego. Leczenie zakażenia gronkowcowego zajmuje istotne miejsce w aktualnych zaleceniach postępowania w wyprysku atopowym [21, 22]. Miejscowe leczenie przeciwgronkowcowe może polegać na stosowaniu maści lub kremów z zawartością antybiotyków lub substancji od-

każających. W przypadku rozległych zmian korzystniejsze może okazać się stosowanie kąpeli z dodatkiem środków bakteriobójczych. W tabeli 1 wymieniono przykłady środków przeciwbakteryjnych stosowanych w miejscowym leczeniu zakażenia/kolonizacji gronkowcowej. Niekiedy konieczne jest leczenie doustne antybiotykiem, który powinien być dobrany na podstawie antybiogramu w związku z narastającą antybiotykoopornością gronkowców [23].

W przypadkach „typowych”, leczenie zakażonego wyprysku polega na naprzemiennym stosowaniu miejscowego antybiotyku i sterydu przez 2 tygodnie, a następnie kontynuacji leczenia samym sterydem przez kolejne 2 tygodnie [7]. Przykładem bardzo rozbudowanego podejścia terapeutycznego podali Breuer i wsp. [9], którzy zastosowali u swoich chorych kombinację doustnej cefaleksyny, maści z chlorheksydyną na zmiany wypryskowe oraz skórę niezmienną, maści z mupirocyną do nosa oraz codziennych kąpeli w roztworze nadmanganianu potasu. Leczenie według tego schematu doprowadziło do znamiennej redukcji objawów wyprysku mierzonych za pomocą skali SCORAD. W przypadku braku poprawy lub wręcz zaostrzenia wyprysku w trakcie leczenia zewnętrznego należy wziąć pod uwagę możliwość kontaktowego uczulenia na stosowane leki

Tabela 1.
Przykładowe środki przeciwbakteryjne stosowane w miejscowym leczeniu wyprysku atopowego

Substancja czynna	Postaci i stężenie substancji	Zastosowanie
Mupirocyna	Maść 2%, krem 2%	2-3 razy dziennie na zmienioną chorobowo skórę, nie dłużej niż 10 dni
Kwas fusydowy	Maść 2%, krem 2%	2-3 razy dziennie na zmienioną chorobowo skórę, nie dłużej niż 7 dni
Neomycyna	Aerozol 0,5%	2-3 razy dziennie na zmienioną chorobowo skórę
Nadmanganian potasowy	Roztwór 0,05-0,1%	Okłady lub kąpiele 1-2 razy dziennie
Chlorheksydyna	Maść 0,5-1%, żel 1%, krem 1%, aerozol 0,5%, roztwór 0,5-1%	2-3 razy dziennie na zmienioną chorobowo skórę lub kąpiele 1-2 razy dziennie
Chlorchinaldin	Maść 0,3%	2-3 razy dziennie na zmienioną chorobowo skórę

zewnątrzne [24]. Na przykład, na skutek powszechnego stosowania preparatów miejscowych neomycyny około 2% dzieci jest uczulone na ten antybiotyk [25].

Podsumowanie

Leczenie przeciwegronkowcowe zajmuje szczególne miejsce w strategii leczenia wyprysku atopowego. Wykazano związek między zakażeniem (kolonizacją) skóry a nasileniem zmian wypryskowych. Działania zmierzające do usu-

nięcia gronkowców ze skóry prowadzą do poprawy stanu klinicznego chorych, a ponadto zwiększają efektywność podstawowego leczenia kortykosterydami. Obecność zakażenia gronkowcowego należy podejrzewać zawsze, nawet przy braku cech klinicznych infekcji, ponieważ bakterię tę wykrywa u zdecydowanej większości chorych. W związku z szybkim rozwojem antybiotykooporności, leczenie powinno być poprzedzone analizą wrażliwości na rozważane leki gronkowca wyhodowanego ze skóry.

Streszczenie

Obecność gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) stwierdza się w zmianach skórnych u większości chorych na wyprysk atopowy. Mimo że wyprysk atopowy nie jest dermatozą bakteryjną, wykazano korelację między liczebnością gronkowców w obrębie zmian wypryskowych a nasileniem stanu zapalnego. Powiązanie to tłumaczy się reakcją układu odpornościowego na toksyny wydzielane przez gronkowce. Obserwacje kliniczne pokazują, że leczenie przeciwegronkowcowe stanowi istotny element postępowania w wyprysku atopowym i może redukować zapotrzebowanie na kortykosterydy. Niniejszy artykuł omawia mechanizm działania superantygenów gronkowcowych, objawy kliniczne oraz strategie postępowania leczniczego w zakażonym wyprysku atopowym. Przegląd Alergologiczny, 2006, 3(2), 19-23

Słowa kluczowe: wyprysk atopowy, atopowe zapalenie skóry, gronkowiec złocisty, leczenie

Summary

The presence of *Staphylococcus aureus* in skin lesions is very frequent among people with atopic eczema. Despite the fact that atopic eczema is not an infectious dermatosis, correlation was demonstrated between the density of the bacteria in skin lesion and the intensity of inflammation. This coincidence is explained by the reaction of the immune system to immunotoxins produced by *S. aureus*. Clinical experience teaches us that antibacterial treatment against *S. aureus* is one of the key factors in the therapy of atopic eczema as it can reduce the need for corticosteroids. This article discusses mechanisms of action of staphylococcal superantigens, along with clinical signs and therapeutic strategies in infected atopic eczema. Przegląd Alergologiczny, 2006, 3(2), 19-23

Key words: atopic eczema, atopic dermatitis, staphylococcus aureus, therapy

Piśmiennictwo

1. Śpiewak R, Góra A, Horoch A, Dutkiewicz J. Atopy, allergic diseases and work-related symptoms among students of agricultural schools: first results of the Lublin Study. *Ann Agric Environ Med.* 2001; 8: 261-267.
2. Aly R. Bacteriology of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92 (Suppl): 16-18.
3. Hauser C, Wüthrich B, Matter Li i wsp. Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis. *Dermatologica.* 1985; 170: 35-39.
4. Williams REA, Gibson AG, Aitchison TC i wsp. Assessment of contact plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1990; 123: 493-501.
5. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H i wsp. Evidence for a disease promoting effect of Staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 814-819.
6. McFadden JP, Noble WC, Camp RD. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol.* 2000; 128: 631-632.
7. Chu T. Audit of new referrals with atopic dermatitis over a two-month period. (w): Round Table Series 61. Managing Staphylococcus aureus in eczema. Hobbs R (red). Royal Society of Medicine Press, London 1999: 7-14.
8. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM: Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974; 90: 525-530.
9. Breuer K, Haussler S, Kapp A, Werfel T. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 55-61.
10. Strange P, Skov L, Lisby S i wsp. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact skin or intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 27-33.
11. Leung DY, Hauk P, Strickland I i wsp. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol.* 1998; 139 (Suppl 53): 17-29.
12. McFadden J. Superantigenic Staphylococcus aureus and its role in atopic eczema. (w) Round Table Series 61. Managing Staphylococcus aureus in eczema. Hobbs R (red). Royal Society of Medicine Press, London 1999: 15-21.
13. Jahreis A, Beckheinrich P, Hausteil UF. Effects of two novel cationic staphylococcal proteins (NP-tase and p70) and enterotoxin B on IgE synthesis and interleukin-4 and interferon-gamma production in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 680-687
14. Lehmann HS, Heaton T, Mallon D, Holt PG. Staphylococcal enterotoxin-B-mediated stimulation of interleukin-13 production as a potential aetiologic factor in eczema in infants. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004; 135: 306-312.
15. Wehner J, Neuber K. Staphylococcus aureus enterotoxins induce histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2001; 145: 302-305.
16. Noble WC. Skin bacteriology and the role of Staphylococcus aureus in infection. *Br J Dermatol.* 1998; 139(Suppl 53): 9-12.

17. Shah M, Mohanraj M. High levels of fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* in dermatology patients. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 1018-1020.
18. Al-Saimary IE, Bakr SS, Al-Hamdi KE: *Staphylococcus aureus* as a causative agent of Atopic Dermatitis/ Eczema Syndrome (ADES) and its therapeutic implications. *Internet J Dermat.* 2005; 3: 2.
19. Hon KL, Lam MC, Leung TF i wsp. Clinical features associated with nasal *Staphylococcus aureus* colonisation in Chinese children with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Ann Acad Med Singapore.* 2005; 34: 602-605.
20. Wachs GN, Maibach HI. Co-operative double-blind trial of an antibiotic/corticoid combination in impetiginized atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1976; 95: 323-328.
21. Leung DY, Nicklas RA, Li JT i wsp. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93(3 Suppl 2): S1-S21.
22. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC i wsp. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 391-404.
23. Berger-Bachi B, McCallum N. State of the knowledge of bacterial resistance. *Injury.* 2006; 37(Suppl 2): S20-S25.
24. Śpiewak R. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry u dzieci. *Nowa Medycyna.* 2001; 8(109): 23-26.
25. Śpiewak R. Allergische Kontaktdermatitis im Kindesalter. Eine Übersicht und Meta-Analyse. *Allergologie.* 2002; 25: 374-381.