

Epidermální bariéra a její význam u zdravé a atopické kůže

MUDr. Stanislava Polášková

Dětská kožní ambulance, Dermatovenerologická klinika VFN UK Praha

Článek pojednává o významu epidermální bariéry (EB) pro funkci kůže a pro vznik atopické dermatitidy (AD). Upozorňuje na nezralost epidermální bariéry u dětí. Zmiňuje faktory, které se podílejí na hydrataci epidermis a v imunologické ochraně proti zevním vlivům. Zdůrazňuje roli epidermální bariéry při vzniku atopické dermatitidy, při které se klíčovým bodem poruchy EB jeví porucha filagrinu. Defekt filagrinu mimo jiné v kombinaci se sníženými defenziny vede ke změně mikrobiomu a sklonu k bakteriálním infekcím. Vysvětluje působení *St. aureus* v patogenezi AD. Pro účinnou léčbu AD je nezbytná obnova funkce EB vhodnými emolienciemi a lokálními protizánětlivými přípravky.

Klíčová slova: epidermální bariéra, morfologické znaky kůže nedonošenců, novorozenců a dospělých, funkce epidermální bariéry, hydratace epidermis, přirozené hydrofilní faktory, filagrin, lipoidní dvojvrstvy, imunologická ochrana, atopická dermatitida, mikrobiom, *Staphylococcus aureus*, cerageniny.

Epidermal barrier and its significance in healthy and atopic skin

The paper discusses the importance of epidermal barrier (EB) to the function of the skin and to the genesis of atopic dermatitis (AD). It highlights the immaturity of EB in children. It is mentioned factors, which involved in the epidermal hydration and in immunological defense of external influences. It focuses to the role of EB in AD. It is confirmed, that the key point of the damaged EB is the defected filagrin. Defected filagrin in combination with the reduced level of defensins leads to the change of microbioma and to the tendency to bacterial infection. It explains the influence of *St. aureus* in pathogenesis of AD. For the effective treatment of AD is necessary to restore EB using the suitable emollients and topical anti-inflammatory substances.

Key words: epidermal barrier, morphological characters of the skin in premature and mature newborns and adults, function of EB, epidermal hydration, nature hydrophilic factors, filagrin, lipidic bilayers, immunological defense, atopic dermatitis, microbioma, *Staphylococcus aureus*, ceragenins.

Dermatol. praxi 2015; 9(1): 19–20

Kůže je důmyslným orgánem, který tvoří přechod mezi zevním a vnitřním prostředím a jehož hlavní funkcí je ochrana vnitřního prostředí před nejrůznějšími vlivy – před vlivy klimatickými, před působením chemikálií, bakterií, virů a plísň. Kromě toho má funkci sekreční, metabolickou, termoregulační, imunologickou a depotní. K plnění všech

funkcí je zapotřebí součinnosti všech složek kůže a jejich neporušenost. Výsadní postavení má epidermis, a to především vrstva rohová, která tvoří první a důležitou bariéru v kontaktu kůže se zevním prostředím – jedná se o **epidermální bariéru**.

Zvláště významná je epidermální bariéra u dětí. Z anatomických odlišností kůže novoro-

zence vyplývá, že novorozenecká kůže má epidermální bariéru nedostatečnou a postupně si obranné funkce buduje současně se zráním kůže (tabulka 1). Do určité míry plní funkci epidermální bariéry u novorozence vernix caseosa. U nedonošených novorozenců je funkce epidermální bariéry za donošenými opožděná asi o 2–3 týdny, u ne-

Tabulka 1. Srovnání morfologických znaků kůže nedonošenců, zralých novorozenců a dospělých

	Nedonošení	Zralí novorozenci	Dospělí
Tloušťka celé kůže	0,9 mm	1,2 mm	2,1 mm
Povrch epidermis	„želatinový“ vernix	vernix caseosa	suchý
Tloušťka epidermis	20–25 µm	40–50 µm	více než 50 µm
Tloušťka stratum corneum	4–5 µm/5–6 vrstev bb.	9–10 µm/15 a více vrstev bb.	9–15 µm/15 a více vrstev bb.
Melanocyty	početné, částečně zralé melanozomy	počet bb. podobný jako u mladých dospělých, snížená produkce melaninu	počet bb. se snižuje s věkem, produkce melaninu je individuální
Dermoepidermální junkce	počet a velikost hemidesmozomů je menší – chabé spojení	podobné dospělým, ale méně pevné spojení	pevné spojení
Pars papillaris dermis Hranice s pars reticularis Velikost svazků kolagenních vláken Buněčná denzita	nezřetelná malá vysoká	nezřetelná malá vysoká	zřetelná malá vysoká
Pars reticularis dermis Hranice s podkožím Velikost kolagenních svazků Buněčná denzita	zřetelná malá vysoká	zřetelná střední střední	zřetelná velká nízká
Elastická vlákna	tenká, nezralá, nízkého počtu	menší, nezralá, síťovitě uspořádaná	široká v pars reticularis, síťovitě uspořádaná
Tela subcutanea	méně vyvinutá tuková vrstva	dobře vyvinutá tuková vrstva	dobře vyvinutá tuková vrstva

donošenců s velmi nízkou porodní váhou až o 8 týdnů. Osídlování kůže kožní mikroflórou probíhá postupně a odlišně podle způsobu porodu.

Morfologicky tvoří epidermální bariéru celá rohová vrstva, bariérově zaměřená je především stratum disjunctum. **Základními funkcemi epidermální bariéry** jsou regulace průniku zevně působících látek, podílí se na imunologické funkci kůže a v ochraně proti UV záření. Průniku látek ze zevního prostředí se epidermální bariéra brání mechanicky – celistvostí, elasticitou. Základním předpokladem bariérové funkce je hydratace a povrchový mírně kyselý kožní film. Na **hydrataci** se podílí *povrchový kožní film, přirozené hydrofilní faktory* (NFH – natural hydrophilic factors), tvořené během rohovatění z filagrinu, *lipoidní dvojvrstvy* (ceramidy, cholesterol), lokalizované ve str. granulosum a disjunctum, během keratinizace se stávají pojítkem korneocytů. Vodu v epidermis váže i *hyaluronan sodný*. **Imunologickou ochranu** proti nežádoucím zevním vlivům zajišťuje buněčná imunita pomocí Th1-lymfocytů, Langerhansových buněk, keratinocytů a melanocytů. U kožních nemocí se v epidermis odehrává řada imunologických i neimunologických zánětlivých reakcí. **Proti UV záření** je epidermální bariéra vybavena kyselinou urokanovou v povrchovém kožním filmu, částečným odrazem světla povrchem kůže, tloušťkou rohové vrstvy, znesnadněným průnikem světla skrze str. granulosum, produkcí cytokinů a eikosanoidů keratinocyty ve str. spinosum a melanocyty, které mají na ochraně před UV zářením nejvyšší podíl.

Nejviditelnějším klinickým projevem poruchy EB je xeróza – suchá kůže, subjektivně doprovázená svěděním. Může se jednat o projev *ichtyózy* – vrozené poruchy rohovatění. Může být přítomna již při porodu nebo vzniknout v prvních měsících života. Klinické projevy se liší podle typu poruchy rohovatění. Ke xeróze dochází během života působením fyzikálních faktorů (např. UV zářením a klimatickými změnami) i chemických faktorů (povrchově aktivních látek). Ve vyšším věku je suchá kůže navíc projevem fyziologického stárnutí.

Epidermální bariéra je zásadní nejen při ochraně kůže, ale je důležitým faktorem při vzniku různých kožních onemocnění, u dětí především **atopické dermatitidy**. Atopická dermatida je nejčastějším dětským kožním onemocněním a její incidence neustále stoupá (u dětí se uvádí kolem 20 %). Jedná se o onemocnění s multifaktoriální etiologií. Onemocnění vzniká spolupůsobením genetických a zevních faktorů.

V patogenezi se mimo to kombinuje porucha epidermální bariéry, poruchy imunity a častější kožní infekce. Není jasné, jakou měrou se jmenované faktory na vzniku AD podílejí.

Na poruchu epidermální bariéry jako na klíčový moment se zaměřuje „*outside-in*“ hypotéza, která považuje poruchu epidermální bariéry za prvotní. Porušená epidermální bariéra vytváří podmínky pro zánětlivé reakce imunologického i neimunologického původu. Zvýšená tvorba IgE a Th2 odpověď se považují spíše za sekundární (epifenomén). Naproti tomu „*inside-out*“ hypotéza tvrdí, že AD je primárně cykiny řízeným onemocněním s reaktivní epidermální hyperplazií.

Role epidermální bariéry u vzniku AD je nezpochybnitelná a potvrzená novodobým výzkumem. Souvisí s ní porucha hydratace, reparace a sklon k zánětům. K defektu bariéry dochází v důsledku poruchy terminální keratinizace a poruch ve složení kožních lipidů. EDC lokus (epidermal differentiation complex) je na chromozomu 1q21 a je tvořen více než 60 geny, které kódují nejdůležitější proteiny v procesu terminální diferenciace a kornifikace. Jedná se o inhibitory serinové proteázy, Kazalova typu 5 (SPINK5), lorikrin (LOK), involucrin a filagrin (FLG). **Filagrin** (filamenty-agregující protein) je klíčovým proteinem v kornifikaci a hydrataci epidermis. Mutace FLG předznamenává riziko vzniku AD, její tížba a sklon k atopickému terénu. Defekt FLG vede ke *zvýšení pH, dochází k aktivaci serinové proteázy a změnám mikrobiální kolonizace kůže*. Kůže atopiků má výrazně snížené *defenziny* – přirozené antimikrobiální peptidy, což v kombinaci s poruchou epidermální bariéry vede ke změnám „**mikrobiomu**“ a zvýšenému sklonu atopické kůže k bakteriálnímu i virovým infekcím. Termín „mikrobiom“ byl použit poprvé v r. 2001 a je definován jako „ekologická komunita komenzálů, žijících v symbióze s patogenními mikroorganismy a společně osídlujících kožních povrch“ (kožní ekosystém) (7). Byly nalezeny rozdíly v mikrobiomu zdravé a nemocné kůže. U AD je vysoká kolonizace kůže *Staphylococcus aureus*, a to i mimo ložiska dermatitidy. Osídlení je důsledkem Th2 cytokinů, IL-4 a IL-13, které ovlivňují epidermální bariéru, buněčnou imunitu a snižují defenziny. *St. aureus* má v patogenezi AD několik rolí. Indukuje sekreci toxin-specifických IgE, aktivuje bazofily, zvyšuje proteázovou aktivitu (tím je porušena bariérová integrita), přes IL-6 snižuje expresi FLG a přímo aktivuje eozinofily. Stafylokokový exotoxin indukuje IL-22 a IL-31 a tím se podílí u AD na chronickém zánětu. Jedním z cílů při léčbě AD je snížení osídlení *Staphylococcus aureus*. K tomu je využíváno dezinfekčních koupelí (hypermangan, triclosan), antimikrobiálních mastí (mucirocinum, acidum fusidicum), případně i perorálních antibiotik, oblékání do tkanin s antibakteriálním účinkem (s příměsí stříbra). Základem je ale **obnova funkce epidermální bariéry** emolienciemi a lokálními protizánětlivými přípravky (lokálními kortikosteroidy

a topickými imunomodulátory). Emoliencia se k obnově EB používají řadu let. Díky technologickým postupům jsou neustále zdokonalovány tak, aby jejich účinek byl co nejširší, tedy nejen aby zamezila ztrátám vody a zabránila průniku škodlivých látek ze zevního prostředí, ale zároveň aby zmírňovala svědění, urychlovala regeneraci pokožky a na rozškrábaných místech působila antibakteriálně. Dobrý hydratační a regenerační účinek má dexpanthenol, antimikrobiální efekt má např. chlorhexidin. Díky nové lipidové lamelární technologii krémy vyráběné touto metodou účinněji obnovují EB. Lipidy v nich obsažené zapadají přesně do poškozených částí EB. Nadějí jsou *cerageniny* (CSAs – cationic selective antimicrobials). Jedná se o syntetické malé molekuly se silným baktericidním, fungicidním a virucidním účinkem. Mají podobný účinek jako přirozené antimikrobiální peptidy. Chemicky se skládají ze sterolu, aminokyselin a dalších složek. Jejich pozitivní elektrostatický náboj reaguje s negativním nábojem buněčných membrán bakterií, plísňů a virů a narušením jejich membrán je usmrcuje. Kromě účinku antimikrobiálního mají i efekt protizánětlivý a imunomodulační. Jako součást extern nemají riziko toxicity ani rezistence.

Porušená epidermální bariéra se stává rizikovým faktorem pro vznik tzv. atopického pochodu – do kůže pronikají alergeny ze zevního prostředí (např. prach) a dochází k systémové senzibilizaci, popř. i vzniku autoimunity.

Závěr

Z uvedeného vyplývá, jak je v léčbě AD důležité zachování nebo obnova funkce epidermální bariéry. Základem zůstávají vhodně vybraná emoliencia, která by měla být používána denně, podle stavu kůže i několikrát. Pro atopiky volíme emoliencia bez parfému, dobře roztíratelná, rodiči jsou preferována emoliencia kosmeticky přijatelná, nezanechávající stopy na oblečení a cenově dostupná. Ideálem je jejich, alespoň mírný, protizánětlivý účinek a úprava mikrobiomu.

Nové poznatky o epidermální bariéře přinášejí nejen další objasňování patofyziologie kožních nemocí, ale přispívají k vývoji nových kauzálních externích léčebných přípravků.

Převzato a upraveno z Pediatr. praxi 2014; 15(4): 210–212.

Literatura

1. Benáková N. Ekzémy a dermatitidy. Praha: Maxdorf Jessenius. 3. rozšířené vydání, 2013.
2. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin Barrier and Immune Dysregulation in Atopic Dermatitis: An Evolving Story with Important Clinical Implications. J. Allergy Clin Immunol. 2014; 1–8.

3. Hanifin JM. Evolving concepts of pathogenesises in atopic dermatitis and other eczemas. J Invest Dermatol 2009; 129: 320–322.
4. Kozáčíková Z, Vašků V. Genetika atopické dermatitidy. Česko-slovenská dermatologie 2011; 86(2): 90–96.
5. Polášková S. Kožní projevy u novorozenců. Referátový výběr 2005; 3: 7–12.
6. Záhejský J. Bariérová funkce kůže z pohledu klinické praxe. Dermatol. pro praxi 2007; 1: 8–11.
7. Lederberg J, McCray AT. Ome sweet omics – a genealogical treasury of words. Scientist 2001; 15: 8.

MUDr. Stanislava Polášková

*Dětská kožní ambulance,
Dermatovenerologická klinika
VFN UK Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
polaskova.s@centrum.cz*

