

Andrzej Kazimierz JAWOREK¹
 Dominka DUDEK²
 Krystyna SZAFRANIEC³
 Magdalena JAWOREK⁴
 Joanna SUŁOWICZ¹
 Adam ZALEWSKI⁵
 Anna WOJAS-PELC¹

Depresja jako istotny problem kliniczny wśród pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry – przegląd najnowszych doniesień

Depression as an important clinical issue among atopic dermatitis patients – an overview of most current reports

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. Anna Wojas-Pelc

²Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. Dominka Dudek

³Katedra Epidemiologii i Badań Populacyjnych, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków
 Kierownik:
 Prof. dr hab. Andrzej Pająk

⁴Zakład Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. Tadeusz S. Gaździk
⁵Studenckie Kolo Naukowe Dermatologii

Dodatkowe słowa kluczowe:

atopowe zapalenie skóry
 depresja
 psychodermatologia
 serotonina

Additional key words:

atopic dermatitis
 depression
 psychodermatology
 serotonin

Atopowe zapalenie skóry (AZS), ze względu na częstość występowania, złożoną etiopatogenezę oraz różnorodne manifestacje kliniczne stanowi obecnie istotny problem diagnostyczny. Na obraz choroby składa się wiele objawów, z których najistotniejszym jest świąd skóry. Dermatozie tej nierzadko współtowarzyszą także inne jednostki chorobowe, zarówno z kręgu schorzeń atopowych (astma oskrzelowa, alergie pokarmowe), jak również tych nieatopowych. Są to przede wszystkim choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby infekcyjne, nowotworowe czy też zaburzenia psychiczne. Coraz częściej podkreśla się fakt współistnienia AZS z depresją czy schorzeniami nerwicowymi. Badacze z całego świata analizując zależność występującą między tymi schorzeniami, stwierdzili, że zarówno zaburzenia stanu emocjonalnego mogą prowadzić do zaostrzenia przewlekłego stanu zapalnego skóry, jak również zaostrzenia AZS mogą powodować zwiększoną tendencję do występowania, między innymi, stanów depresyjnych. Wskazuje to na konieczność kontroli i poświęcenia szczególnej uwagi psychicznemu aspektowi zdrowia pacjentów z AZS.

Wstęp

Atopowe zapalenie skóry (AZS; Wyprysk atopowy; WA, ang. *atopic dermatitis*; AD) to przewlekła, nawrotowa dermatoza zapalna, cechująca się obecnością zmian skórnych o morfologii wyprysku i typową, uzależnioną od wieku pacjenta lokalizacją. Pojawianiu się wykwitów na skórze zawsze towarzyszy świąd, który to najczęściej poprzedza wystąpienie zmian skórnych (ang. *cardinal symptom*, *hallmark symptom*). AZS stanowi obecnie najczęstszą zapalną chorobę skóry. Może ono poprzedzać rozwój lub też współistnieć z innymi schorzeniami atopowymi (w patogenezie których przeważa I typ reakcji alergicznej wg Gella i Coombsa) takimi jak: alergicznym nieżytom nosa i spojówek, astmą oskrzelową i alergią pokarmową, co określane jest powszechnie jako „marsz atopowy” [1,2]. Pomimo wielu lat badań etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry pozostaje wciąż

Atopic dermatitis (AD) due to its frequency, complex etiopathogenesis and heterogenous clinical manifestations is currently a significant clinical issue. AD's clinical picture consists of many various symptoms. Pruritus is the most important of them. This dermatosis is often accompanied by other disorders, both atopic (bronchial asthma, food allergies) and non-atopic, such as cardio-vascular diseases, infectious diseases, malignancies or finally – mental disorders. The attention is increasingly drawn to the fact that AD coexists often with depression or neurotic disorders. Researchers around the world while analyzing correlation between those conditions concluded that mental disorders can lead to chronic skin inflammation's exacerbations as well as these exacerbations may cause increased tendency to depressive conditions. It points to the need for monitoring and paying particular attention to mental health aspects of AD patients.

nieznana i wydaje się być wynikiem złożonych interakcji genetyczno-epigenetyczno-środowiskowo-immunologicznych z nakładającym się, a być może nawet dominującym, defektem bariery naskórkowej [3]. Mimo wielu prób klasyfikacyjnych AZS pozostaje wciąż pewnym spektrum chorób (zespół chorobowy). Pojęcie fenotypu atopowego zapalenia skóry wpisuje się w krąg tzw. medycyny spersonalizowanej, która zakłada, że bodźce zewnętrzne (pochodzące ze środowiska) mogą indukować różnorodne objawy kliniczne (fenotypy), które z kolei rozwijają się wskutek odrębnych procesów patofizjologicznych (endotypów) w różnych podmiotach (genotypach) [4].

Epidemiologia

Polskie Towarzystwo Alergologiczne szacuje w liczbach bezwzględnych liczbę chorych na AZS Polaków pomiędzy 1,5-2,5 mln [5]. W badaniu ECAP (Epidemiologia

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 03.10.2018
 Zaakceptowano: 02.11.2018

Adres do korespondencji:
 Dr med. Andrzej Kazimierz Jaworek
 Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
 ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków
 e-mail: andrzej.jaworek@uj.edu.pl

Chorób Alergicznych w Polsce) przeprowadzonym w latach 2006-2008 częstość występowania AZS oszacowano na 3,91% wszystkich ankietowanych (ok. 23 000 osób), natomiast ilość ta wzrosła do 6,5% po przeprowadzeniu badania przez lekarzy specjalistów [6]. W opublikowanym w 2018 roku badaniu ankietowym Barbarot i wsp. [7] obejmującym analizę populacji dorosłych (18-65 lat) ze Stanów Zjednoczonych (ok. 20 000 respondentów) oraz Kanady, Japonii, Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii oraz Wielkiej Brytanii (po ok. 10 000 respondentów) oszacowano występowanie atopowego zapalenia skóry na od 2,1% w Japonii aż do 8,1% we Włoszech.

Wart podkreślenia jest fakt, że zachorowalność na WA rośnie wśród osób dorosłych [7].

Współchorobowość

Wraz z rosnącą populacją pacjentów rośnie także częstość współwystępowania WA z szeregiem innych (niż atopowe) schorzeń, wśród których dominują infekcje skóry (np. wyprysk ospopodobny Kaposiego, *eczema coxsackium*, *eczema molluscatum*), schorzenia układu sercowo-naczyniowego (wzrost ryzyka otyłości, nadciśnienia tętniczego oraz udarów niedokrwiennych), nowotwory (szczególnie kontrowersyjne jest współwystępowanie chłoniaków skóry) oraz budzące w ostatnim czasie coraz większe zainteresowanie zaburzenia psychiczne [8,9].

Depresja wśród pacjentów z AZS

Związek AZS z układem nerwowym był podkreślany przez licznych badaczy. Już sama nazwa schorzenia: *prurigo diathesiques* (Besnier), rozsiary *neurodermatitis* (Brocq) i Jacquet) – termin wciąż preferowany przez dermatologów niemieckich – wiązały to schorzenie skóry z osobami „nerwicowymi” [10]. W latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku Ahmar i wsp. [11] opisując profil psychologiczny pacjentów chorujących na AZS powiązali współistnienie tego schorzenia z objawami depresji lęku. Obecnie ocenia się, że aż 30-40% pacjentów ze schorzeniami skóry wymaga opieki psychiatrycznej lub psychologicznej, a psychodermatologia jest jedną z najszybciej rozwijających się współcześnie części dermatologii [12,13]. Do schorzeń neuropsychiatrycznych związanych z AZS zalicza się: zaburzenia nerwicowe, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD; *attention-deficit hyperactivity disorder*), autyzm oraz najczęściej wymieniane depresja i tendencje samobójcze [9]. AZS jako problem psychodermatologiczny pozycjonowane jest w dwóch kategoriach chorobowych – jako schorzenie zaostżane przez czynniki emocjonalne (grupa tzw. *psychophysiological disorders*) oraz jako dermatoz, której objawy i następstwa (świąd, zaburzenia snu, wyjątkowo nieestetyczne zmiany skórne) wywołują wtórne problemy psychiczne (grupa tzw. *secondary psychiatric disorders*) [13].

W badaniach Faulstich i wsp. [14] oceniono, że zaostżania AZS poprzedzone są sytuacjami stresowymi aż u 70% pacjen-

tów. Potwierdzają to także polskie badania Chrostowskiej-Ptak i wsp. [15] przeprowadzone w grupie 89 chorych (30 mężczyzn i 50 kobiet) z użyciem skal oceny świądu (VAS, ang. *Visual Analogue Scale* i *4-Item Itch Questionnaire*), jakości życia (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*), depresyjności (BDI, ang. *Beck Depression Inventory*) oraz przeżywania stresu (*Social Readjustment Rating Scale* i *Stres Self-assessment Scale*), które wykazały istotną statystycznie zależność pomiędzy przeżywanym stresem, a zaostżeniem choroby. Co więcej stwierdzono, iż nasilenie świądu korelowało także ze stopniem depresyjności (zwłaszcza wśród kobiet) oraz istotnie wpływało na jakość życia ankietowanych. Ponadto pacjenci z objawami depresji (20 osób; BDI \geq 12 punktów) zgłaszali bardziej nasilony świąd w porównaniu z resztą badanej grupy. Zaobserwowano także, iż badane DLQI korelowało pozytywnie z okresami wolnymi od świądu.

W wielu badaniach obejmujących zarówno populację dorosłych jak i dzieci wykazano istotnie częstsze występowanie zaburzeń depresyjnych u pacjentów z AZS w stosunku do osób bez objawów tej choroby [16-21,30-32]. Potwierdzone zostało to między innymi w badaniu prospektywnym obejmującym 12 058 fińskich dzieci urodzonych w roku 1966 (tzw. *Northern Finland 1966 Birth Cohort*), które od momentu urodzenia do 31 roku życia były obserwowane pod kątem ewentualnych objawów atopii (dodatni wynik testu punktowego na przynajmniej 1 z 3 alergenów i objawy choroby atopowej) oraz objawów depresji [21,22].

Także w ramach badania *Korean National Health and Nutrition Examination Survey* (KNHANES) przeprowadzonego w latach 2008 – 2013 w populacji liczącej 37 578 osób, u pacjentów z AZS stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie objawów depresji, zaburzeń nerwicowych i tendencji samobójczych niż w pozostałej grupie analizowanych osób [32]. Również badanie prospektywne autorów tajwańskich, które obejmowało grupę 8 208 chorych (powyżej 12 roku życia) z rozpoznany atopowym zapaleniem skóry oraz populację kontrolną obserwowanych w latach 1998-2008 i ponownie w 2011 roku wykazało znacząco zwiększone ryzyko (6,5%) rozwinięcia się zaburzeń depresyjnych u pacjentów z AZS w porównaniu do grupy kontrolnej [16]. Potwierdzają to także doniesienia Yu i Silverberga [30] analizujące 34 613 pacjentów pod kątem wywiadu w kierunku depresji, które określiły większą częstość jej występowania u chorych z AZS (26,9%) niż u osób zdrowych (13,1%). Na ich podstawie stwierdzono także, iż w USA jeden na trzech pacjentów chorujących na AZS prezentuje pojedyncze objawy depresji, a jeden z trzech spełnia pełnoobjawowe rozpoznanie tej choroby i wymaga opieki psychiatry. Znacznie wyższy odsetek depresji i zaburzeń nerwicowych, bo aż 57% i 48% stwierdzono natomiast w badaniu autorów indyjskich. Obejmowało ono populację 81 dorosłych pacjentów z AZS (45 kobiet i 36 mężczyzn,

średnia wieku odpowiednio 36 i 34 lata), a oceny dokonano przy użyciu skal PHQ-9 (ang. *Patient Health Questionnaire*; Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta) i Gad-7 (ang. *Generalized Anxiety Disorder Questionnaire*) [22].

Co ciekawe, u pacjentów cierpiących na choroby z kręgu schorzeń atopowych, inne niż AZS, nie obserwowano zależności pomiędzy występowaniem tych schorzeń a objawami depresji [16,30].

Ryzyko wystąpienia depresji rośnie także ze stopniem nasilenia ciężkości zmian w przebiegu atopowego zapalenia skóry [17-19]. Kim i wsp. [17] używając wystandardyzowanej skali EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) do oceny stopnia nasilenia AZS stwierdzili, iż objawy depresji były szczególnie mocno wyrażone w grupie pacjentów z objawami średnio-ciężkiego i ciężkiego AZS [17]. Podobne wyniki uzyskano także badając populację obejmującą 75 tysięcy pacjentów ze Stanów Zjednoczonych [18]. Także w grupie dzieci i nastolatków obserwowano zwiększone ryzyko depresji, rosnące wraz ze stopniem nasilenia zmian, które wynosiło odpowiednio 7,2% versus 14,1% w grupach z odpowiednio średnim i ciężkim przebiegiem AZS [19].

Wydaje się także, iż wiek oraz płeć pacjentów z AZS wpływa na ryzyko pojawienia się depresji. Wykazano częstsze jej występowanie w grupie dorosłych pacjentów: 7,56% niż w grupie osób niepełnoletnich: 4,26%, tj 1,42/1000 osób vs 0,2/1000 [16]. Zaobserwowano także, iż statystycznie częściej problemy o charakterze depresji jak i zaburzeń nerwicowych dotyczyły kobiet niż mężczyzn [20-22], one także znacznie częściej zgłaszały tendencje samobójcze, 22,2% versus 8,3% [22]. Mimo iż u mężczyzn z AZS ryzyko pojawienia się depresji było wyższe niż w grupie kontrolnej, to obserwowano je dopiero w przypadku występowania u nich choroby o ciężkim nasileniu [20,21].

Wagę problemu zaburzeń psychicznych u chorych z atopowym zapaleniem skóry podkreśla także obserwowany w tej grupie chorych problem zwiększonych tendencji samobójczych w porównaniu do populacji ogólnej [16,23-27]. Istotny wydaje się być fakt, iż obecność myśli samobójczych w grupie chorych z AZS była wielokrotnie wyższa (18,9%) w porównaniu do chorych z rozpoznany wypryskiem kontaktowym (5,8%), pokrzywką (6,3%) oraz osobami z grupy kontrolnej (6,8%) [25].

Gupty i wsp. [23] używając skali CRSD (ang. *Carroll Rating Scale for Depression*), w grupie pacjentów z AZS (146 osób ze średnią i średniociężką chorobą) wykazali, iż aż 2,1 % chorych raportowało aktywne tendencje samobójcze, a 2,7% dodatkowo zgłaszało pragnienie śmierci. Wyższe ryzyko wykazano w innym badaniu, gdzie aż 16% pacjentów z AZS zgłaszało tendencje samobójcze, które to znacznie częściej obserwowane były u kobiet (22,2%) niż u mężczyzn (8,3%) [22]. Kolejne badanie w którym potwierdzono zwiększoną częstotliwość tendencji samobójczych wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

przeprowadzili w 2009 r. autorzy niemieccy [26]. Obejmowało ono 62 dorosłych pacjentów z AZS oraz 62 przedstawicieli grupy kontrolnej (wiek 21-59 lat), a oceny ryzyka dokonano przy użyciu skali HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) oraz skali oceny ryzyka samobójstwa Pöldingera. Co więcej, ustalono, że podobnie jak w przypadku depresji [17-19], wyniki korelują pozytywnie z nasileniem objawów choroby skóry [26]. Obserwacje te zostały potwierdzone w kolejnym doniesieniu tej samej grupy badaczy opublikowanym w 2017 roku. Grupa obejmowała 181 chorych z AZS, 67 członków grupy kontrolnej, (średnia wieku 28 lat), a narzędzia badawcze rozszerzono dodatkowo o skalę DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), natomiast do samooceny nasilenia zmian skórnych pacjenci używali skali PO-SCORAD (ang. *Patient-Oriented SCORAD*). Dodatkowo do oceny satysfakcji dermatologicznej użyto w badaniu skali SSQ (ang. *Skin Satisfaction Questionnaire*). Uzyskane wyniki wykazały bardzo wysokie ryzyko zachowań samobójczych wśród pacjentów z AZS. Aż 21,3% ankietowanych zgłaszała tendencje samobójcze, z czego u prawie 4% tj. siedmiu chorych tendencje te zostały ocenione jako wysoco zagrożające. Jako czynniki ryzyka zachowań samobójczych autorzy wymienili: objawy depresyjne, nasilenie zmian skórnych, młody wiek pacjentów oraz brak wsparcia ze strony rodziny. Podobnie jak w poprzednim doniesieniu potwierdzono pozytywną korelację pomiędzy nasileniem zmian skórnych, a wskaźnikami depresji, lęku oraz tendencjami samobójczymi [27]. Związek ten wykazano także w badaniu japońskich badaczy obejmującym grupę aż 6748 chorych na atopowe zapalenie skóry (wiek 15-49 lat), w którym tendencje samobójcze oceniano odpowiednio na 19,6% (n=1783) u osób z ciężkim AZS (21,67% kobiet and 17,27% mężczyzn) oraz 6% ze średnim nasileniem choroby [28].

Wart podkreślenia jest fakt, że typowe dla atopowego zapalenia skóry problemy związane ze świądem skóry oraz deprywacja snu u chorujących dzieci, a co z tym związane, także u ich rodziców, mają również wpływ na występowanie myśli samobójczych, w tym dotyczących samobójstwa rozszerzonego. Taki zamiar korelował dodatnio ze stopniem nasilenia zmian skórnych i deklarowało go 0,11% rodziców dzieci z miernie nasilonym AZS, 0,35% rodziców dzieci ze średnio nasilonym AZS i aż 3,28% rodziców dzieci z bardzo nasilonym AD (ogólne populacyjne ryzyko samobójstwa rozszerzonego w Japonii oszacowano na 0,03%) [28].

Ponadto w badaniu Egeberg i wsp. [24] obejmującym grupę 7663 pacjentów Juńskich z rozpoznaniem AZS obserwowanych w latach 1997-2011 stwierdzono statycznie wyższy procent samobójstw dokonanych w porównaniu do populacji 37 924 dopasowanych członków grupy kontrolnej. Zupełnie inne wyniki prezentuje badanie Prabhakara i wsp. [29] dotyczące 2674 osób, które popełniły samobójstwo w Stanach Zjednoczonych w latach

2000-2013. Wykazało ono bowiem, iż AZS obecne było jedynie u 18 spośród 619 samobójców u których obserwowano zmiany skórne.

Zarys etiopatogenezy depresji ze szczególnym uwzględnieniem roli 5-HT

Współczesny model patogenezy depresji oparty jest o tzw. hipotezę monoaminergiczną, ze szczególnym uwzględnieniem dysfunkcji w zakresie neuroprzekaznictwa serotonergicznego, dopaminergicznego, noradrenergicznego oraz acetylocholinergicznego. Depresja związana jest między innymi ze spadkiem stężenia serotoniny (5-hydroktryptamina; 5-HT) i noradrenaliny. Coraz więcej dowodów przemawia także za obecnością zapalenia i aktywacji układu immunologicznego w depresji, z towarzyszącym podwyższeniem poziomów wykładników laboratoryjnych stanu zapalnego (m.in. białko C-reaktywne, haptoglobina, interleukina 1 [IL-1], IL-6, IL-8, IL-18, czynnik martwicy nowotworów [kachektyna]). Cytokiny zapalne posiadają zdolność do modulowania syntezy, uwalniania i gospodarowania monoaminami [33,34]. Znaczenie ww. czynników w patogenezie choroby potwierdza obniżenie ich poziomów w trakcie terapii lekami p/depresyjnymi. Okazuje się także, iż pomimo, że stan zapalny w przebiegu AZS dotyczy głównie skóry, to cytokiny prozapalne związane z atopową kaskadą zapalenia mogą przenikać również przez barierę krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*; BBB) (szczególnie w przypadkach tzw. nieszczelności BBB) [35]. I tak na przykład, zgodnie z hipotezą kynureninową depresji wzrost poziomu kachektyny powoduje hiperaktywację indoloamino-2,3-dioksygenazy (IDO) obecnej w mikrogleju, astrocytach i neuronach, co skutkuje nadmiernym katabolizmem tryptofanu, będącego źródłem serotoniny, w neurotoksyyczną kynureninę (KYN) [36].

Kolejna hipoteza patofizjologii depresji związana jest z zaburzeniami aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*; HPA), czyli tzw. osi stresu. Jej efektem końcowym jest wzrost poziomu kortyzolu oraz adrenaliny będące wynikiem wzrostu wydzielania kortykoliberyny [CRF] oraz kortykotropiny [ACTH] przez komórki podwzgórza i przysadki. Oś stresu ma charakter adaptacyjny tj. fizjologicznie ulega wyciszeniu poprzez działanie pętli sprzężeń zwrotnych. W przypadku przedłużającej się sytuacji stresowej obserwowane są następstwa hyperkortyzolemii i utrzymującej się aktywacji układu immunologicznego. W badaniach laboratoryjnych potwierdzono, że kortykoliberyna pobudza uwalnianie cytokin prozapalnych przez keratynocyty, które stymulują miejscowy stan zapalny w skórze [37]. Buske-Kirschbaum i wsp. [38] analizując stężenie kortyzolu, ACTH oraz katecholamin przed oraz po zadziałaniu czynnika stresowego stwierdzili istotnie obniżony poziom ACTH i kortyzolu oraz podwyższony poziom katecholamin w grupie chorych na AZS.

Badania sugerują także, iż serotonina poza udziałem w etiopatogenezie depresji

odgrywa także rolę w powstawaniu świądu. Wykazano, że jej śródskórna aplikacja wywołuje świąd u myszy [39], a wprowadzona do skóry przy użyciu jontoforezy może odpowiadać za zmniejszenie do histaminy świąd w obrębie zmian skórnych u pacjentów z AZS [40].

W 2013 roku Rasul i wsp. [41] opublikowali wyniki badania w którym wstrzyknięto śródskórnie 50 µg 5-HT w skórę przedramienia u 25 pacjentów z AZS oraz u 25 ochotników (jako kontroli pozytywnej użyto histaminy oraz buforu – kontrola negatywna). Świąd wywołany przez 5-HT pojawił się istotnie statystycznie szybciej niż po iniekcji histaminy w obu badanych grupach.

Kolejne badanie tych samych autorów przeprowadzono w grupie 28 pacjentów (18 kobiet i 10 mężczyzn) [42]. Przy użyciu metod immunohistochemicznych oceniano ekspresję 5-HT, receptora 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz presynaptycznego transportera serotoniny (ang. *serotonin transporter*; SERT) w obrębie biopsji pobranych ze skóry zdrowej pośladka oraz z wykwitów skórnych. Ekspresja receptora 5-HT_{1A} była wyższa w obrębie wycinków pobranych z wykwitów skórnych (najwyższa w szczytowej części naskórka oraz na powierzchni komórek podobnych do mastocytów w skórze właściwej), natomiast receptora 5-HT_{2A} w obrębie biopsji pobranych ze skóry zdrowej (najwyższa w obrębie błony podstawnej). Ekspresja SERT była wyższa w obrębie zmian o charakterze AZS. Wart podkreślenia jest fakt, że stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy stopniem nasilenia depresji (skala *Montgomeryego-Asberga*, MADRAS; średni wynik 8,0 ± 6,5), a ekspresją receptora 5-HT_{1A} oraz odwrotną – w zakresie ekspresji receptora 5-HT_{2A}. Kolejna pozytywna korelacja dotyczyła ekspresji 5-HT_{2A} w skórze zdrowej i stopnia nasilenia choroby (SCORAD; średni wynik 42,3 ± 11,5). Natomiast autorzy badania podkreślili brak związku pomiędzy ekspresją badanych białek, a stopniem nasilenia świądu skóry mierzonego u pacjentów (skala VAS; średni wynik 5,2 ± 2,4). Kolejne interesujące badanie cytowanej grupy dotyczyło ekspresji receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2A} w mózgowiu myszy prezentujących objawy zbliżone do AZS tzw. *NC/Nga atopic-like mice*; myszy „atopowe”. Badaną populację podzielono na grupy: myszy „atopowe” poddane działaniu czynnika stresowego (*stressed eczematous*; SE), myszy „atopowe” nie poddane działaniu stresu (*non-stressed eczematous*; NSE) oraz myszy z grupy kontrolnej poddane działaniu czynnika stresowego (*stressed control*; SC). Najwyższą ekspresję receptora 5-HT_{1A} wykazano na komórkach Purkiniego w grupie NSE, najniższą natomiast w grupie SC. Ekspresja receptora 5-HT_{1A} różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy badanymi grupami zwierząt. Podobnie istotnie statystycznie w badanych grupach różniła się ekspresja receptora 5-HT_{2A} w (najwyższa u myszy SE, najniższa w grupie SC). Autorzy pracy wskazują, że prawdopodobne jest, iż przewlekły stan zapalny skóry może wpływać na funkcje mózdzku poprzez układ serotonergiczny [43].

Leczenie depresji u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

Leki przeciwdepresyjne można podzielić na kilka grup w zależności od mechanizmu ich działania oraz budowy chemicznej (Tab. I) [48].

W 2017 roku ukazała się praca Eskelanda i wsp. [49] w której podsumowano całość wiedzy na temat użycia leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dermatologicznych. W grupie chorych na AZS zwrócono uwagę na pozytywne działanie 5% doksepiny aplikowanej miejscowo oraz bupropionu (wybiórczy inhibitor zwrotnego wychwytu neuronalnego noradrenaliny i dopaminy) w dawce 150 mg lub 300 mg/dobę jako ewentualnych możliwych opcji terapeutycznych. Linnet i wsp. [50] wykazali natomiast szczególnie korzystny efekt psychoterapii dynamicznej zarówno na stan psychiczny, jak i na stopień nasilenia zmian skórnych w grupie 16 chorych na AZS (analogiczną liczbę osób stanowiła grupa kontrolna).

Potwierdzono także pozytywne efekty użycia tandospironu (TC; agonista receptora 5-HT_{1A}) u pacjentów z AZS [44,45]. W badaniu Kawana i wsp. [45] w grupie 20 chorych (14 mężczyzn i 6 kobiet, średnia wieku ok. 30 lat) podawano TC w dawce 3 x 10 mg/dzień przez okres 4 tygodni (grupę kontrolną stanowiło 17 pacjentów). Stan psychiczny pacjentów był analizowany w oparciu o skalę POMS (ang. *Profile of Mood States*) oraz skalę VAS dotyczącą przeżywanego stresu i bezsenności. Stopień nasilenia zmian skórnych oceniano w oparciu o skalę SCORAD. Autorzy stwierdzili istotne statystyczne obniżenie

wyników zarówno POMS jak i SCORAD w grupie chorych poddanych leczeniu TC, a obniżenie obydwu badanych parametrów korelowało ze sobą. Ponadto w badaniu Shimody i wsp. [46] przeprowadzonym na myszach potwierdzono, że TC podawany dootrzewnowo w dawce 10 mg/kg m.c. istotnie statystycznie obniża stopień wywołanej stresem degranulacji mastocytów, która to odpowiada m. in. za nasilenie objawów AZS poprzez udział w rozwoju neurogennego stanu zapalnego skóry czy też indukcji świądu. Lonne-Rahm i wsp. [47] wykazali w biopsjach skórnych pobranych z wykwitów u 11 chorych na AZS zwiększoną ilość mastocytów z receptorami dla 5-HT, które, odgrywając istotną rolę nie tylko jako komórki związane z reakcją nadwrażliwości typu I, ale także wpływają na przebieg choroby działając modulująco na limfocyty T, w zależności od fazy choroby.

Ciekawym kierunkiem we wspomaganiu leczenia przewlekłych chorób zapalnych wydaje się być stosowanie probiotyków. Badania na modelach zwierzęcych i ludzkich wskazują na pozytywne, przeciwzapalne efekty przywracania prawidłowej mikrobioty jelitowej prezentującej się jako m. in. spadek osoczowych stężeń cytokin takich jak: IL-1 β , TNF- α czy IL-6 czy normalizacja funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowej w reakcji na stres. Uwzględniając zapalną teorię patogenezy depresji, probiotyki są interesującą propozycją terapeutyczną zarówno w leczeniu jak i prewencji tego schorzenia. Naukowcy wciąż starają się poznać dokładny mechanizm ich działania, a zagadnienie z pewnością wymaga dalszej eksploracji [35].

Podsumowanie

Przedstawione dane wskazują na konieczność zwiększenia klinicznej czułości w zakresie rozpoznawania depresji w grupie dorosłych pacjentów z AZS, potwierdzając konieczność traktowania w sposób holistyczny każdego chorego z objawami tej choroby. Wskazują także na potrzebę ewentualnej konsultacji pacjentów, zwłaszcza z ciężkimi i nawrotowymi manifestacjami choroby przez zespół terapeutyczny (posiadający stosowne doświadczenie w zakresie psychodermatologii). Włączenie do leczenia psychoterapii czy też doustnych leków przeciwdepresyjnych sprzyja bowiem zarówno poprawie stanu psychicznego jak i zmian skórnych u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Potwierdza to istotne znaczenie wpływu układu nerwowego na przebieg choroby, co zostało podkreślone także w najnowszych wytycznych leczenia AZS sygnowanych przez Europejską Akademię Dermatologii i Wenerologii [51].

Piśmiennictwo

1. Leung DY, Guttman-Yassky E: Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 769-779.
2. Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387: 1109-1122.
3. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, Sokolowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H. i wsp.: Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Postep Dermatol Alergol*. 2015; 32: 239-249.
4. Jaworek AK, Wojas-Pelc A: Fenotypy kliniczne atopowego zapalenia skóry. *Przegl Dermatol*. 2018; 105: 273-284.
5. Kruszewski J: Definicja, epidemiologia i genetyka atopowego zapalenia skóry. [w:] *Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych*. Gliński W, Kruszewski J. (red.) *Medycyna Praktyczna Warszawa*. 2012; 11-13.
6. Wojas O, Samoliński B, Krzych-Fałta E: Epidemiologia chorób alergicznych. [w:] *Alergologia*. Kompendium. Pawliczak R. (red.) *Termedia Wydawnictwa Medyczne Poznań*. 2018: 95-102.
7. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L. et al: Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018; 73: 1284-1293.
8. Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP: Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma. *Curr Dermatol Rep*. 2017; 6: 35-41.
9. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K. et al: Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 18-25.
10. Jaworek AK, Wojas-Pelc A: Historia atopowego zapalenia skóry – przegląd wybranych zagadnień od starożytności do współczesności. *Przegl Dermatol*. 2017; 104: 336-347.
11. Ahmar H, Kurban AK: Psychological profile of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1976; 95: 373-377.
12. Korabel H, Dudek D, Jaworek A, Wojas-Pelc A: Psychodermatologia: psychologiczne i psychiatryczne aspekty dermatologii. *Przegl Lek*. 2008; 65: 244-248.
13. Yadav S, Narang T, Kumaran MS: Psychodermatology: a comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79: 176-192.

Tabela I
Grupy leków przeciwdepresyjnych [48].
Groups of antidepressants [48].

Grup leków przeciwdepresyjnych	Przykłady leków
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	Amitrypylina Imipramina Doksepina Komipramina Opipramol
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI; ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>)	Citalopram Escitalopram Fluoksetyna Fluwoksamina Paroksetyna Sertralina
Leki o podwójnym mechanizmie działania: leki blokujące wychwyt zwrotny serotoniny oraz noradrenaliny SNRI; ang. <i>serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors</i> NaSSA ang. <i>noradrenergic and specific serotonergic antidepressants</i>	Wenlafaksyna Milnacipran Duloksetyna Mirtazepina
Leki działające selektywnie na receptory adrenergiczne (NaRI; <i>noradrenalin reuptake inhibitors</i>)	Reboksetyna
Inhibitory monoaminoooksydazy	Moklobemid
Antagoniści receptorów serotoninowych i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SARI ang. <i>serotonin antagonist and reuptake inhibitors</i>)	Trazodon
Leki o innym mechanizmie działania	Tianeptyna Agomelatyna Wortiooksetyna Bupropion

14. Faulstich ME, Williamson DA, Duchmann EG, Conerly SL, Brantley PJ: Psychophysiological analysis of atopic dermatitis. *J Psychosom Res.* 1985; 29: 415-417.
15. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepletowski JC: Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 239-242.
16. Cheng CM, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP. et al: Risk of developing major depressive disorder and anxiety disorders among adolescents and adults with atopic dermatitis: a nationwide longitudinal study. *J Affect Disord.* 2015; 178: 60-65.
17. Kim SH, Hur J, Jang JY, Park HS, Hong CH. et al: Psychological distress in young adult Males with Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e949.
18. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G: The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin.* 2016; 21: 1-7.
19. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL: Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 428-433.
20. Timonen M, Jokelainen J, Hakko H, Silvennoinen-Kassinen S, Meyer-Rochow VB. et al: Atopy and depression: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Mol Psychiatry.* 2003; 8: 738-744.
21. Timonen M, Jokelainen J, Silvennoinen-Kassinen S, Herva A, Zitting P. et al: Association between skin test diagnosed atopy and professionally diagnosed depression: a Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Biol Psychiatry.* 2002; 52: 349-355.
22. Mina S, Jabeen M, Singh S, Verma R: Gender differences in depression and anxiety among atopic dermatitis patients. *Indian J Dermatol.* 2015; 60: 211.
23. Gupta MA, Gupta AK: Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998; 139: 846-850.
24. Egeberg A, Hansen PR, Gislasen GH, Skov L, Mallbris L: Risk of self-harm and nonfatal suicide attempts, and completed suicide in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2016; 175: 493-500.
25. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, Mortensen JT, Wulf HC: Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84: 205-212.
26. Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, Milch WE: Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis. *Hautarzt.* 2009; 60: 641-646.
27. Dieris-Hirche J, Gieler U, Petrak F, Milch W, Te Wildt B. et al: Suicidal Ideation in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97: 1189-1195.
28. Kimata H: Prevalence of suicidal ideation in patients with atopic dermatitis. *Suicide Life Threat Behav.* 2006; 36: 120-124.
29. Prabhakar D, Peterson EL, Hu Y, Rossom RC, Lynch FL. et al: Dermatologic conditions and risk of suicide: a case-control study. *Psychosomatics* 2018; 59: 58-61.
30. Yu SH, Silverberg JI: Association between atopic dermatitis and depression in US adults. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 3183-3186.
31. Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T. et al: Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Dermatol.* 2018; 45: 390-396.
32. Lee SH, Lee SH, Lee SY, Lee B, Lee SH, Park YL: Psychological health status and health-related quality of life in adults with atopic dermatitis: A nationwide cross-sectional study in South Korea. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98: 89-97.
33. Zaburzenia nastroju (afektywne) [w]: Galecki P, Szulc A: Psychiatria. Edra Urban & Partner, Wrocław 2018.
34. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L. et al: A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010; 67: 446-457.
35. Park C, Brietzke E, Rosenblat JD, Musial N, Zuckerman H. et al: Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism? *Brain Behav Immun.* 2018; pii: S0889-1591(18): 30304-0.
36. Farzanfar D, Dowlati Y, French LE, Lowes MA, Alavi A: Inflammation: A contributor to depressive comorbidity in inflammatory skin disease. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018; 31: 246-251.
37. Connor CJ, Liu V, Fiedorowicz JG: Exploring the physiological link between psoriasis and mood disorders. *Dermatol Res Pract.* 2015; 2015: 409637.
38. Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Höllig H, Morschhäuser E, Hellhammer D: Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4245-4251.
39. Yamaguchi T, Nagasawa T, Satoh M, Kuraishi Y: Itch-associated response induced by intradermal serotonin through 5-HT2 receptors in mice. *Neurosci Res.* 1999; 35: 77-83.
40. Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A: Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. *Pain* 2006; 126: 16-23.
41. Rausl A, Nordlind K, Wahlgren CF: Pruritic and vascular responses induced by serotonin in patients with atopic dermatitis and in healthy controls. *Acta Derm Venereol.* 2013; 93: 277-280.
42. Rasul A, El-Nour H, Lonne-Rahm SB, Fransson O, Johansson C. et al: Serotonergic markers in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96: 732-736.
43. Rasul A, Johansson B, Lonne-Rahm SB, Nordlind K, Theodorsson E, El-Nour H: Chronic mild stress modulates 5-HT1A and 5-HT2A receptor expression in the cerebellar cortex of NC/Nga atopic-like mice. *Arch Dermatol Res.* 2013; 305: 407-413.
44. Hashizume H, Takigawa M: Anxiety in allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6: 335-339.
45. Kawana S, Kato Y, Omi T: Efficacy of a 5-HT1a receptor agonist in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 835-840.
46. Shimoda T, Liang Z, Suzuki H, Kawana S: Inhibitory effects of antipsychotic and anxiolytic agents on stress-induced degranulation of mouse dermal mast cells. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 531-536.
47. Lonne-Rahm SB, Rickberg H, El-Nour H, Mårin P, Azmitia EC, Nordlind K: Neuroimmune mechanisms in patients with atopic dermatitis during chronic stress. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22: 11-18.
48. Jarema M: Leczenie farmakologiczne depresji. [w:] Depresja w praktyce lekarza rodzinnego. Jaręma M. (red.) Termedia Poznań. 2016; wyd II: 113-137.
49. Eskeland S, Halvorsen JA, Tanum L: Antidepressants have anti-inflammatory effects that may be relevant to dermatology: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97: 897-905.
50. Linnert J, Jemec GB: Anxiety level and severity of skin condition predicts outcome of psychotherapy in atopic dermatitis patients. *Int J Dermatol.* 2001; 40: 632-636.
51. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M. et al: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 850-878.