

## PERUT I SEBOROIČNI DERMATITIS- ČESTI DERMATOLOŠKI PROBLEMI

Seboroični dermatitis i perut su česta dermatološki problemi koji zahvataju seboroične regije tela. Smatra se da je u osnovi isto stanje, i da oba problema dele mnoge zajedničke karakteristike, odgovaraju na slične terapijske modalitete, a razlikuju se samo u lokalizaciji i intenzitetu kliničkih simptoma.

Perut se javlja samo na sklapu (kapilicijumu) i karakteriše se svrabom, kao i pojavom kože koja se ljušti, bez vidljive inflamacije. Seboroični dermatitis (SD) se javlja na skalpu, kao i na koži lica, retroaurikularno, koži gornjeg dela grudi u vidu ljuštenja kože, deskvamacije, inflamacije i svraba, a često je prisutan i jasno ograničeni eritem. Skvame su kod SD i peruti obično beličaste do žućkaste, a mogu biti masne ili suve.

Procenjeno je da od peruti i SD, samostalno ili u kombinaciji boluje polovina odraslog stanovništva. Uprkos tako visokoj prevalenci, njihova etiologija nije u potpunosti razjašnjena. Različiti faktori iz unutrašnje i spoljašnje sredine, kao što su sebacealna sekrecija, površina kože, kolonizacija kože, individualna prijemčivost i interakcija između ovih faktora učestvuju u njihovom nastanku. Genetske, biohemijske studije, kao i istraživanja na animalnim modelima obezbeđuju dublje sagledavanje patgenetskih mehanizama i peruti i SD, nudeći strategije za efikasniji tretman.

## EPIDEMIOLOGIJA

SD je česti dermatološki problem širom sveta. Njegova incidenca ima pik u tri različita perioda života, i to: u prva tri meseca života, tokom puberteta, a u odraslom dobu, između 40. i 60. godine. Kod novorođenčadi do trećeg meseca života, SD se javlja na kapilicijumu (temenjača), licu i predelu peleni. Incidenca mu može biti do 70%. Kod adolescenata i odraslih promene zahvataju i kapilicijum, ali i druge seboroične regije lica, gornjeg dela grudnog koša, a mogu zahvatiti i aksile i prepone. Incidenca kod odraslih je 1 do 3%, sa čestim javljanjem kod muškaraca i to u svim uzrastnim grupama, sugerišući eventualnu povezanost SD sa hormonima, kao što su androgeni. Nema razlike u pojavljivanju SD u odnosu na različite etničke grupe.

Veća je prevalenca SD kod imunokompromitovanih pacijenata, kao što su oboleli od AIDS-a, transplantiranih pacijenata i pacijenata sa limfomima. Incidenca kod HIV pacijenata se kreće od 30 do 83%, a ova pojava eventualno može ukazati na ulogu deficita imunog sistema u etiopatogenezi SD.

SD je takođe često udružen sa neurološkim i psihijatrijskim bolestima, hroničnim alkoholnim pankreatitisom, C virusnim hepatitisom i sa nekim kongenitalnim poremećajima kao što je Daunov sindrom.

U poređenju sa SD, pojava peruti je češća i zahvata 50% odrasle populacije širom sveta. Takođe je češća kod muškaraca. Perut počinje u pubertetu, dostiže najveću incidencu i težinu kliničkih

simptoma u dvadesetim godinama, i manje je prisutan kod osoba iznad pedeset godina. Incidenca peruti varira i među različitim etničkim grupama (najređi je kod Kineza).

SD se obično prezentuje kao dobro ograničeni eritemni plakovi sa masnim žućkastim skvamama koji se javljaju u različitim regijama tela koje su bogate lojnim žlezdama, kao što su kapilicijum, retroaurikularna aregija, lice (nazolabijalne brazde, gornja usna, kapci i obrve). Distribucija lezija je obično simetrična. SD ima sezonski karakter, češće se javlja/intenzivira u zimskim mesecima, i obično poboljšava u letnjim. Treba napomenuti da pogoršanja SD mogu biti povezana i sa stresom i poremećajem sna.

Kod novorođenčadi, SD se javlja na kapilicijumu (cradle cap, temenjača), a može se javiti i na licu, retroaurikularno, a pregibima i trupu, retko je generalizovan. Neka istraživanja nalaze incidencu čak 70% SD kod dece. Temenjača je najčešća klinička manifestacija, a kod dece SD je obično samo limitirajuće stanje, dok se kod odraslih radi o hroničnom, recidivantnom stanju koje se karakteriše eritematoznim plakovima, sa skvamama koje su velike i žute boje, masne ili suve i to na područjima koja su bogata lojnim žlezdama, kao što su lice (87,7%), kapilicijum (70,3%), gornji deo trupa (26,8%) donji i gornji ekstremiteti (1 do 2%). Svrab nije obavezna pojava, ali je često prisutan, pogotovu kada su promene lokalizovane na skalpu.

Kod imunosuprimiranih pacijenta, SD je često ekstenzivniji i intenzivniji, otporan na terapiju. Smatra se da je jedna od prvih kliničkih manifestacija AIDS-a i kod dece i kod odraslih.

Glavne diferencijalne dijagnoze seboroičnog dermatitisa i peruti uključuju psorijazu, atopijski dermatitis (u pedijatrijskoj populaciji), tineu capitis, rosaceu i sistemski lupus. Psorijaza se javlja na sličnim lokalizacijama kao SD, ali su tipične psorijatične lezije deblje i karakteristični su plakovi sa srebrnasto beličastim skvamama. Promene kod atopijskog dermatitisa se obično ne javljaju pre trećeg meseca starosti, dok se SD javlja ranije i ne zahvata iste regije.

## ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza seboroičnog dermatitisa nije u potpunosti razjašnjena, ali izgleda da postoji jaka asocijacija između kolonizacije kože gljivama iz roda *Malassezia*. Ovi organizmi su prisutni na koži obolelih osoba, i antifungalna terapija koja smanjuje njihov broj se pokazala efikasnom u terapiji seboroičnog dermatitisa. Pored poremećenog mikrobioma kože, u etiopatogenezi ulogu imaju i lojne žlezde koje su pod uticajem androgenih hormona, njihov sekret sa redukovanim sadržajem triglicerida i skvalena, kao i genetski uslovljena individualna prijemčivost osoba koje boluju od ovih stanja.

## Mikrobiom, seboroični dermatitis i perut

Više je dokaza za patogenu ulogu *Malassezie* za nastanak peruti i seboroičnog dermatitisa. Ova vrsta gljiva se najčešće nalazi na seboroičnim regijama tela, i neki istraživači su našli veći broj određenih vrsta na seboroičnim regijama tela, i to *Malassesia reicta* i *Malassezia globosa*. Pojava ovih podvrsta čak pozitivno korelira sa težinom kliničke slike. Takođe među brojnim preparatima za lečenje SD dosta je preparata sa antifungalnom aktivnošću koji pokazuju dobru efikasnost. Dokazano je i da *Malassezia* ima aktivne lipaze koje hidroliziraju trigliceride ljudskog sebuma kada se oslobađaju nezasićene masne kiseline, kao što su oleična i arahidonska. Ovi metaboliti uzazivaju aberantnu diferencijaciju keratinocita, što ima za rezultat abnormalnosti stratum corneum, a što vodi remećenju funkcije epidermalne barijere i započinjanju inflamatornog procesa. Takođe, arahidonska kiselina može sama biti izvor prostaglandina, koji su proinflamatorni medijatori. Oni izazivaju inflamaciju putem nakupljanja neutrofila i vazodilatacijom.

Ovakva istraživanja podržavaju patogenu ulogu *Malassezie* u nastanku peruti i SD, ali takođe postoje i jaki dokazi da je bitna i individualna predispozicija za interakciju domaćina sa gljivama.

Što se tiče bakterija koje takođe učestvuju u formiranju mikrobioma, na seboroičnim regijama su najprisutnije dve vrste i to *Propionibacterium acnes* i *Staphylococcus epidermidis*, dok na seboroično izmenjenoj koži, sa znacima SD postoji značajan porast bakterije *Staphylococcus epidermidis*. Ova istraživanja su važna jer pokazuju povezanost pojave peruti i seboroičnog dermatitisa na koži sa poremećenim mikrobiomom, a istovremeno nam mogu dati nove smernice za terapiju ovih stanja.

## Lojne žlezde i njihova aktivnost

Lojne žlezde su distribuirane na celom telu kod čoveka, izuzev na dlanovima i tabanima. Najjača je sekrecija sebuma na kapilicijumu, licu i grudima. Ona je pod uticajem hormona, i lojne žlezde se aktiviraju odmah nakon rođenja pod uticajem androgena majke. Ponovo se aktiviraju u pubertetu pod uticajem cirkulišućih androgena, rezultujući povećanom sekrecijom sebuma tokom adolescencije. Ova sekrecija je stabilna od 20. do 30. godine, a tada počinje da se smanjuje. Aktivna faza sekrecije sebuma je viša kod muškaraca i traje duže tokom života, održavajući se do 60. godine. Kod žena opada brzo nakon menopauze. Tako, postoji jaka pozitivna korelacija pojave peruti i seboroičnog dermatitisa sa aktivnošću lojnih žlezda. Mora se napomenuti da ovi pacijenti sa SD nekada mogu imati i normalnu sekreciju sebuma, a da osobe sa ekscisivnom sekrecijom sebuma ne moraju razviti seboroični dermatitis. Svi ovi nalazi ukazuju na to da bez obzira na jaku povezanost, sama produkcija sebuma nije samostalni uzrok pojave bolesti.

Pored produkcije sebuma, i njegov sastav, tj. njegove abnormalnosti u sastavu mogu igrati ulogu u razvoju seboroičnog dermatitisa, verovatno kao pogodna sredina za razvoj *Malassezie*. Kod pacijenata sa SD, redukovana je količina skvalena i triglicerida, a povišena količina

slobodnih masnih kiselina i holesterola. Povišeni nivoi slobodnih masnih kiselina i holesterola mogu biti rezultat degradacije triglicerida putem lipaze iz *Malassezie*, i dalje ovi metaboliti mogu promovisati njen rast dovodeći do razvoja inflamacije u koži.

### Individualna prijemčivost

Pored aktivnosti lojnih žlezdi i kolonizacije *Malassezijom*, postoje i drugi faktori koji takođe učestvuju u patogenezi seboroičnog dermatitisa. Integritet epidermalne barijere, imuni odgovor domaćina, neurogeni faktori i emocionalni stres, kao i faktori ishrane su faktori za koje je pokazano da igraju ulogu u individualnoj prijemčivosti za nastanak SD.

Integritet epidermalne barijere- Korenalni sloj, kao spoljašnji sloj epidermisa funkcioniše kao barijera prema spoljašnjoj sredini, štiti od gubitka vode i od ulaska mikroorganizama i drugih štetnih materija iz spoljašnje sredine. Sastoji se od nekoliko redova krajnje diferentovanih keratinocita, zvanih korneociti. Bilo koja promena u sastavu lipida, veličini ili obliku korneocita, promena njihovog broja, može voditi do alteracija u funkciji epidermalne barijere. Normalno, sebum utiče na intercelularnu organizaciju lipida i deskvamaciju. Kod peruti i SD, elektronskim mikroskopom su uočene strukturne abnormalnosti barijere uključujući prisustvo *Malassezie* intecelularno, promenu oblika korneocita i prekinute lipidne lamelarne strukture. Postoje studije koje podvlače važnost barijerne funkcije, njenog oporavka i održavanja u terapiji peruti i seboroičnog dermatitisa.

Imuni odgovor- I incidenca i težina kliničke slike SD su povežabni sa imunosupresijom, posebno kod pacijenata obolelih od AIDS-a. Kako nije nađena jasna razlika u nivoima *Malassezie* između pacijenata koji imaju ili nemaju SD u ovoj populaciji, verovatno je imuna ili inflamatorna reakcija predispozicija. Specifična uloga limfocitne aktivnosti je i dalje kontroverzna.

Genetski faktori- Genetska komponenta SD i peruti je do skoro bila podcenjena, ali u skorije vreme ima dosta animalnih i humanih studija koje su identifikovale nasledne dominantne i recesivne forme ovih stanja.

Neurogeni faktori i emocionalni stres- viša incidenca SD kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i sa neurolepticima izazvanim parkinsonizmom je dugo bila proučavana, posebno kod onih sa izraženom seborijom koja je obezbeđivala pogodno stanje za razvoj *Malassezie*. Bilateralna seborija se javljala kod pacijenata sa unilateralnim parkinsonizmom, sugerišući da su ove promene sebuma regulisane neuro-endokrinološki, pre nego samo neurološki. Postoje i dokazi za vezu između neuroloških trauma (mozak, kičmena moždina) i pojave seboroičnog dermatitisa. Facijalna nepokretnost kod ovih stanja može voditi ka akumulaciji sebuma, ali samo na oštećenoj strani. SD se takođe češće javlja kod depresivnih poremećaja i emocionalnog stresa, kao i kod osoba koje su na psihotropnim lekovima kao što su haloperidol i litijum.

Ostali faktori- Ishrana se, posebno u prošlosti optuživala za mogući etiološki faktor nastanka SD. Deficit cinka, kao i deficit riboflavina, piridoksina i niacina mogu se manifestovati promenama nalik seboroičnom dermatitisu.

## TERAPIJA

Terapija peruti i seboroičnog dermatitisa se fokusira ne samo na gubitak simptoma ovog stanja, nego i na pokušaj normalizacije funkcija i struktura kože i održavanje dugotrajne remisije bolesti. Terapija je najčešće lokalna i zavisi od lokalizacije, težine kliničke slike i uzrasta pacijenata. Takođe na izbor sredstava utiče i njihova efikasnost i brzina postizanja rezultata, nus pojave, kao i način i lakoća upotrebe. U nekim slučajevima rasprostranjenog SD, koji ne reaguje na lokalnu terapiju, može se upotrebiti i sistemska terapija.

Bazirani na trenutnom razumevanju patofiziologije nastanka ovih stanja, tretmani za seboroični dermatitis imaju razumljivu biološku osnovu. Keratolitici (sulfur i salicilna kiselina) pomažu da se ukloni spoljni sloj hiperproliferišućeg kornealnog sloja. Preparati katrana smanjuju stepen proliferacije kornealnog sloja, antifungalni preparati utiču na smanjenje Malassezie, dok antiinflamatorni preparati smanjuju inflamaciju. Mnogi od dostupnih tretmana imaju multiple efekte (antifungalni, antiinflamatorni, regulatorni), tako da mogu biti efikasni na različitim nivoima.

Tretman seboroičnog dermatitisa kod dece se sastoji primarno od upotrebe emolijenasa koji pomažu da se uklone skvame (ulja, vazelin...). One se nakon nanošenja emolijenasa mogu ukloniti blagim trljanjem peškirimama ili dečijim četkama.

Terapija seboroičnog dermatitisa i peruti u adolescenciji je ista kao i kod odraslih pacijenata, sa primarnim ciljem da se uklone klinički znaci oboljenja, eritem i skvame, kao i da smanje subjektivni simptomi u vidu svraba. Kako se radi o hroničnom stanju, neophodno je propisati i terapiju održavanja, koju je najbolje sprovoditi šamponima sa različitim aktivnim principima.

## Šamponi

Šamponi su osnov terapije peruti i nekomplikovanog seboroičnog dermatitisa, laki su za upotrebu i mogu duži vremenski održavati remisiju. Koriste se samostalno, ili kao prateća terapija uz drugu propisanu terapiju, bilo lokalnu ili sistemska. Mogu se klasifikovati u odnosu na njihov efekat i osnovne sastojke na različite grupe, ali se u današnje vreme proizvode i šamponi sa više aktivnih principa (keratolitički, antifungalni, antimikrobni). Oni mogu biti:

**Antiproliferativni:** bazirani su na preparatima katrana i njegovih derivata, imaju antimitotičko i citostatsko dejstvo izazivajući redukciju deobe ćelija u epidermu, što je uzrok formiranja skvama. Preparati katrana nekada mogu izazivati neželjene efekte u vidu kontaktnog dermatitisa, folikulitisa, pogoršanja postojeće psorijaze. Ostale supstance tog dejstva su selenium sulfat (1 i 2,5%) i cink pirition (1 i 2%)

**Antifungalni:** bazirani na ketokonazolu 2%, ciklopirox olamin 1%, i selenijum sulfidu i disulfidu i cink piritionu.

**Keratolitički:** bazirani na salicilnoj kiselini (2 do 6%), sa ili bez sulfura (2-5%) koji promovišu uklanjanje adherentnih skvama, labavljenjem veza između keratinocita od kojih se sastoje naslage, i posledično njihovo uklanjanje

**Antiinflamatorni:** sadrže kortikosteroide sa antiinflamatornim dejstvom, kao i nesteroidne antiinflamatorne supstance.

Kombinacijom različitih aktivnih principa u jednom proizvodu mogu se postići bolji i brži efekti, sa najmanjom mogućnošću recidiva. Takođe je važno za upotrebu šampona koristiti odgovarajući za normalnu, masnu ili suhu kosu. Oni se obično koriste češće u fazama pogoršanja bolesti, ali je potrebno koristiti ih i za održavanje remisije. Pravilan odabir šampona sa određenim aktivnim supstancama je osnov dobre terapije i održavanja stanja kod osoba sa peruti i seboroičnim dermatitisom.

### Ostali lokalni preparati:

Lokalni antifungalni preparati iz grupe azola, alilaamina i benzilamina mogu biti korišćeni u raznim farmakološkim formama, kao što su losioni, kreme ili masti i uvek se koriste kod rekurentnog seboroičnog dermatitisa. Lekovi iz grupe azola su najčešće korišćeni antifungalni preparati (ketokonazol, itrakonazole, bifonazol). Njihov terapijski učinak se zasniva na inhibiciji sinteze zida gljiva preko dejstva na ergosterol. Ima istraživanja koja pokazuju i njihov antiinflamatorni efekat., što sve ukupno poboljšava njihovu efikasnost.

**Topikalni kortikosteroidi:** mogu se upotrebljavati u formi losiona, tonika za kosu, pena i šampona. Njihova upotreba rezultuje brzim povlačenjem simptoma (eritem, deskvamacija, svrab), ali pogoršanja su česta nakon prekidanja terapije. U terapiji seboroičnog dermatitisa koriste se nisko i srednje potentni kortikosteroidi. Oni treba da se koriste najkraće moguće vreme zbog nus pojava koje se mogu pojaviti tokom prolongirane upotrebe (atrofija kože, maljavost, perioralni dermatitis, telangiektazije...)

**Topikalni kalcineuronski inhibitori :** takrolimus i pimekrolimus imaju antiinflamatorno i imunomodulatorno dejstvo i dobra su alternativa topijskim kortikosteroidima. Njihov efekat je sličan efektu nisko potentnih lokalnih kortikosteroida, ali nemaju njihove nus pojave. Mogu se

koristiti 1 do 2 puta dnevno, dobro su tolerisani i koriste se kod upornih, rezistentnih formi . Takođe je značajno da remisija koja je postignuta traje duže nego nakon upotrebe topikalnih kortikosteroida.

Topikalni ne steroidni antiinflamatorni preparati: su topikalni preparati koji se mogu koristiti u terapiji SD i koji deluju primarno na inhibiciju rasta *Malassezia specijesa*, i ispoljavaju antiinflamatorno, keratolitičko i antioksidantno dejstvo. U ovu vrstu preparata spadaju piroctone olamine, bisabolol, lactoferin, gliciretinska kiselina. Ovi preparati su efikasni i dobro tolerisani.

Ostale terapijske opcije koje se pominju u literaturi, sporadično i na manjem broju pacijenata su metronidazole 1% gel, tacalcitol krem, topikalni litium sukcinat, benzoil peroksid itd.

Sistemska terapija:

U slučajevima ekstenzivnog seboroičnog dermatitisa i onog koji ne reaguje dobro na lokalnu terapiju, mogu se koristiti i sistemski antifungalni preparati različitih klasa, od kojih se najčešće koristi itraconazole, u trajanju od 1 do 2 nedelje.

Nekada, ali retko se u terapiji mogu koristiti i sistemski retinoidi i sistemski kortikosteroidi, kraće vreme, vodeći računa o njihovim neželjenim efektima.

Nutritienti

Brojni nutritienti kao što su esencijalne masne kiseline, vitamini A, E i D, vitamini B1, B2, B6, niacin i biotin, vitamin C, selen i zink mogu imati ulogu u terapiji seboroičnog dermatitisa. Cink može regulisati produkciju sebuma preko njegove anti androgene aktivnosti putem inhibicije 5 alfa reduktaze i samim tim može biti potencijalni terapijski modalitet za terapiju SD. Takođe može uticati na tok bolesti preko uticaja na epitelijalnu diferencijaciju, a i preko njegovih antiinflamatornih i antibakterijskih svojstava.