

13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικού Κολλεγίου Παιδιάτρων

Ξενοδοχείο «Portaria Hotel»
Πορταριά Πηλίου 13-15/9/2019

Ατοπική δερματίτιδα και ύπνος

Τάλια Τσιβτανίδου - Κάκουρου

Πρόεδρος επιστημονικής επιτροπής της European
Society of Pediatric Dermatology (ESPD)

τ. πρόεδρος και μόνιμο μέλος του Δ.Σ. ESPD

Σύγκριση συμφερόντων: όχι

Ατοπική δερματίτιδα

- Χρόνια φλεγμονώδης, κνησμούδης
δερματοπάθεια
- Υφέσεις, εξάρσεις
- Επίπτωση: 15-30% των παιδιών
- Διαταραχή ύπνου

Δείκτης αξιολόγησης ατοπικής δερματίτιδας, AΔ , (scorad index)

Παράμετροι που καθορίζουν τη βαρύτητα της AΔ

- έκταση των βλαβών
- τύπος των βλαβών
- αίσθημα κνησμού
- διαταραχή ύπνου

.....

- Δείκτης ανταπόκρισης της AΔ σε θεραπεία είναι η βελτίωση του ύπνου

Ατοπική δερματίτιδα και ύπνος

- Διαταραχή ύπνου : δεύτερος σε σειρά παράγοντας μετά τον κνησμό που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα

(Clin Exp Dermatol 2008;33(6):705-9)

Ατοπική δερματίτιδα και ύπνος

- Ποιότητα ζωής των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα: **Επιβαρυσμένη** σε σχέση με αυτή των παιδιών με άλλα χρόνια νοσήματα (π.χ. ψωρίαση, χρόνια κνίδωση, νεφρική νόσος, άσθμα, ινοκυστική, επιληψία, σακχαρώδης διαβήτης)

(Br J Dermatol 2006;155:145-51)

Συνήθη προβλήματα ύπνου σε ασθενείς με ΑΔ

- Δυσκολία να κοιμηθούν όταν ξαπλώσουν
- Διακοπτόμενος ύπνος
- Δυσκολία να σηκωθούν το πρωί
- Υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας

(Int. J. Mol. Sci. 2016; 17: 462; doi:10.3390/ijms17040462)

Διαταραχή ύπνου: Επιπτώσεις στα παιδιά με ΑΔ

- Διαταραχή συμπεριφοράς
- Καθυστέρηση και διαταραχή στις νευρογνωστικές λειτουργίες (*π.χ. λόγος*)
- Υπερδραστηριότητα με έλλειψη προσοχής (*attention deficit hyperactivity disorder*)
- Δυσκολία στη συγκέντρωση
- Αυξημένη επίπτωση κατάθλιψης (*σχεδόν διπλάσια σε σχέση με μάρτυρες 6.5% vs 3.4%*)
- Αυξημένη επίπτωση ατυχημάτων στο σπίτι
- Πονοκέφαλος, Επιληψία
- Κοντό ανάστημα

*(J Allergy Clin Immunol 2018; 142: 1033-1040
JAMA Dermatol 2015;151:401-9)*

ΑΔ: συννοσηρότητα

- **A) Διαταραχή λεκτικής λειτουργίας : ↑ στα παιδιά με ΑΔ vs μάρτυρες**
- Ο βαθμός δυσλειτουργίας σχετίζεται με τη βαρύτητα της ΑΔ και έμμεσα με διαταραχή ύπνου → η ΑΔ δρα και ως αρνητικός ανεξάρτητος παράγοντας στη νευρογνωστική λειτουργία

- **B) Επιληψία**
- Τα μονοπάτια φλεγμονής που εμπλέκονται στα αλλεργικά νοσήματα ενεργοποιούν τον εγκέφαλο και συμβάλλουν στην εκδήλωση επιληψίας → συννοσηρότητα

(Clin Dermatol. 2017 ; 35(4): 360–366)

Διαταραχή ύπνου στα παιδιά με ΑΔ : Επιπτώσεις και οικογένεια

- Η ποιότητα ύπνου δεν επηρεάζει μόνο τα παιδιά με την ΑΔ αλλά σε μεγάλο ποσοστό τους γονείς και τα αδέρφια τους (63-64%)
- Γονείς με παιδιά με χρόνια νοσήματα : ↑4-8 φορές η πιθανότητα να κοιμούνται < 6 ώρες το βράδυ σε σχέση με όσους φροντίζουν υγιή παιδιά
- Χρόνια έλλειψη ύπνου: αρνητική διάθεση, αυξημένο αίσθημα κόπωσης και κακή απόδοση στη δουλειά

(J Pediatr Psychol 2016;41:643-50)

Πολυϋπνογράφημα ή πολυσωματογραφική μελέτη ύπνου

- Gold standard για εργαστηριακή αντικειμενική αξιολόγηση του ύπνου

Polysomnogram

- **Poly**: πολύς
- **Somnus** : ύπνος
- **Gram**: γράφειν

Polysomnogram

Πολυϋπνογράφημα



Ακτιγραφία (actigraphy)

- Το παιδί σε πλήρη δραστηριότητα
- Διάρκεια : 2 εβδομάδες
- Πληροφορίες για ύπνο, (διάρκεια και ποιότητα)



Ακτιγραφία: μελέτες σε παιδιά με ΑΔ

- Παιδιά με ΑΔ κοιμούνται κατά μέσο όρο 46 λεπτά λιγότερο από τους μάρτυρες
(*J Am Acad Dermatol 2004;50:33-40*)
- Οι διαταραχές του ύπνου σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου και επισυμβαίνουν τις πρώτες τρεις ώρες που ξαπλώνει το παιδί
(*Br J Dermatol 2006;154:629-35*)

Παθογένεια διαταραχής ύπνου σε παιδιά με ΑΔ

- Πολυπαραγοντική
- Άμεση συσχέτιση: κνησμός και το ξύσιμο
- Αποτέλεσμα κακών συνηθειών που αποκτούνται κατά τη διάρκεια των εξάρσεων
- ✓ 60% των παιδιών με ΑΔ έχουν διαταραχή ύπνου
- ✓ 83% παιδιών με ΑΔ στις φάσεις έξαρσης
(*Pediatr Adolesc Med 2005;159:745-50*)

Κιρκαδιανός ρυθμός

Μελατονίνη: απαραίτητη για τη ρύθμιση του κιρκαδιανού ρυθμού

Κιρκαδιανός ρυθμός : ενδογενές ρολόι που εποπτεύει μείζονες φυσιολογικές λειτουργίες (ανοσολογική λειτουργία, παραγωγή κυτοκινών, έκκριση κορτιζόλης, φυσιολογία του δέρματος)

Μελατονίνη

- Ορμόνη
- Παράγεται κυρίως στην επίφυση αλλά και σε άλλους ιστούς (πχ αμφιβληστροειδής, γαστρεντερικό σύστημα, δέρμα)
- Δέρμα (και υποδοχείς μελατονίνης)
 - Κερατινοκύτταρα, μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα, Natural killer cells
- ↑ επίπεδα στο αίμα : 2.00-4.00
ή
12.00 - 3.00 το πρωί
- Προοδευτική μείωση και χαμηλά επίπεδα στη διάρκεια της ημέρας

(*Pediatrics* 2014;134(2):e397-405)

Κιρκαδιανός ρυθμός και δέρμα

- Ροή αίματος
- Παραγωγή σμήγματος
- Πολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων
- Φλεγμονή

(Pediatric Dermatology. 2018;35:152–157)

- Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως **IL-1b, IL-2, TNF-a, IFN-g, και IL-6**, είναι αυξημένες το βράδυ και γενικά προάγουν τον ύπνο
- Οι **IL-4 και IL-10** παράγονται μόλις ξυπνήσει κάποιος και εμποδίζουν τον ύπνο
- Οι **IL-4, IL-33, IL-13, IL-31** είναι αυξημένες στην ατοπική δερματίτιδα
- **IL-31**: διεγείρει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα. Η ίδια και οι υποδοχείς της υπερεκφράζονται στο πάσχον από ΑΔ δέρμα. Κύριος παράγων κνησμού

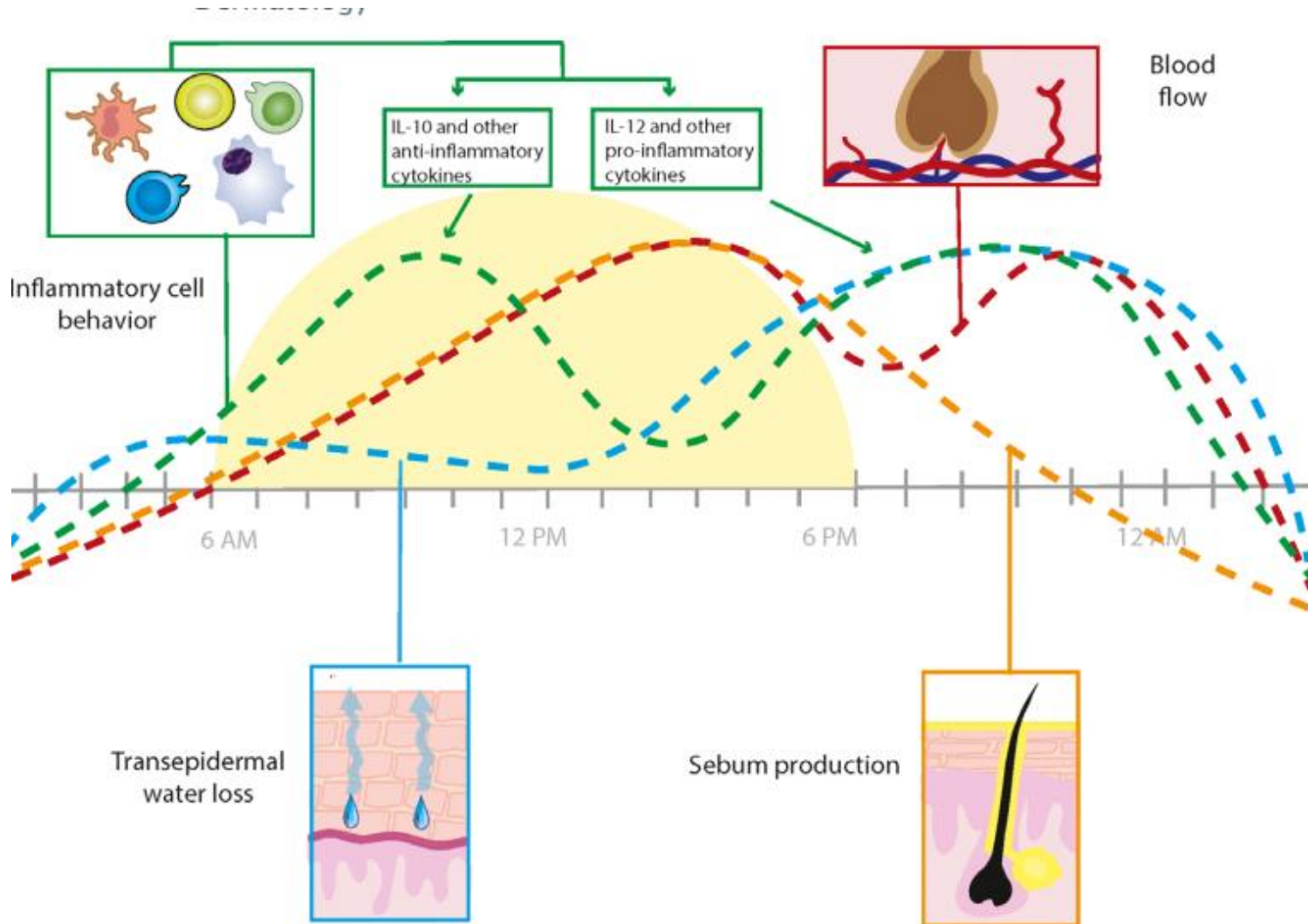
Κιρκαδιανός ρυθμός. Δέρμα

- ↑ Ροή αίματος / αγγειοδιαστολή : το βράδυ πριν τον ύπνο
- Παραγωγή σμήγματος : ↓ το βράδυ → επηρεάζεται ο επιδερμικός φραγμός
- ↑ διαδερμική απώλεια νερού → ↑ είσοδος ερεθιστικών ουσιών από το περιβάλλον στο δέρμα και αυξημένη ευαισθησία στα αλλεργιογόνα π.χ. ακάρεα
- → κνησμός

(*Pediatric Dermatology. 2018;35:152–157*)

Κιρκαδιανός ρυθμός. Δέρμα

Pediatric Dermatology. 2018;35:152–157



Κιρκαδιανός ρυθμός. Κορτιζόλη

- Κορτιζόλη: βρίσκεται στο υψηλότερο επίπεδο της το πρωί, και στο χαμηλότερο επίπεδο της το βράδυ με την έναρξη του ύπνου
- → Η αντιφλεγμονώδης της δράση το βράδυ βρίσκεται στο ναδίρ και συμβάλλει στην παρουσία κνησμού

Διαταραχή ύπνου στα παιδιά με ΑΔ. Αντιμετώπιση

Γενικά μέτρα

- Το παιδί να βρίσκεται στο κρεβάτι του και να σηκώνεται το πρωί συγκεκριμένη ώρα
- Να αποφεύγει να κάθεται στον υπολογιστή και την τηλεόραση τις δύο τελευταίες ώρες προτού πάει για ύπνο (ιδιαίτερα το μπλε φως καταστέλλει την έκκριση μελατονίνης)
- Να κοιμάται σε ήσυχο σκοτεινό περιβάλλον κατά το δυνατόν ελεύθερο αλλεργιογόνων

Χρονοθεραπεία

- Χρονοθεραπεία : η πρακτική να δίνουμε το φάρμακο σε συγχρονισμό με τον κίρκαδιανό ρυθμό της νόσου ή του συμπτώματος
- Διαταραχή επιδερμικού φραγμού και
↑ στοιχεία φλεγμονής ατοπικού δέρματος το βράδυ : → το δέρμα να ενυδατώνεται πριν τον ύπνο και να χορηγούνται τοπικά αντιφλεγμονώδη για καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα

A) Μέτρα πρόληψης ατοπικής δερματίτιδας

- Νερό μπάνιου χλιαρό (27-30° C)
- Διάρκεια μπάνιου έως 5 λεπτά
- Υποκατάστατο σαπουνιού
- Υδρόφιλο λάδι στο νερό του μπάνιου
- Ενυδάτωση του δέρματος
 - Κρέμες, αλοιφές
- Ρούχα βαμβακερά
- Υγρό απορρυπαντικό, όχι μαλακτικό
- Λιτό δωμάτιο, κατάλληλος αερισμός / υγρασία
- Τροφές χωρίς συντηρητικά και χρωστικές
- Αποφυγή στρεσογόνων ερεθισμάτων

B) Θεραπευτική αντιμετώπιση ατοπικής δερματίτιδας

Σχήμα χορήγησης τοπικού κορτικοειδούς

Σχήμα προοδευτικής μείωσης

Πρωί – βράδυ

π.χ. 5 ημέρες

Πρωί

5 ημέρες

Τοπικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

Τοπικοί ανασταλτές καλσινευρίνης

Ενδείξεις χορήγησης

Όταν χρησιμοποιείται κορτικοστεροειδές

✓✓ >10 ημέρες/μήνα πρόσωπο

ή/ και

✓ >15 ημέρες/μήνα σώμα, άκρα

ή/ και

✓ Μηνιαία ποσότητα κορτικοειδούς > 15 gr βρέφη,
> 30 gr παιδιά, >60-90gr έφηβοι και ενήλικες

(JEADV 2018; 32: 657–682)

Στόχος Θεραπείας με τοπικό ανασταλτή καλσινευρίνης

- Μείωση συχνότητας στη χρήση τοπικών κορτικοειδών
- Επίτευξη μακροχρόνιου ελέγχου της νόσου

Τοπικοί ανασταλτές καλσινευρίνης

- ▶ Tacrolimus ointment (0.03% για παιδιά, 0.1% για ενήλικες)
- ▶ Pimecrolimus cream (1.0%)

Ένδειξη χορήγησης σε παιδιά > 2 χρονών (EMA)

Νέα τοπικά αντιφλεγμονώδη για αντιμετώπιση ατοπικής δερματίτιδας

A) Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-4

- **Crisaborole** : FDA (14/12/2016), EMEA 1/3/2018)
 - Αντιμετώπιση ήπιας/ μέτριας ατοπικής δερματίτιδας
 - Ηλικία: >2 ετών
- **OPA-15406 and E6005** (κλινικές δοκιμές)

B) Αναστολείς Janus kinase (JAK)

- **Tofacitinib** (κλινικές δοκιμές)

(J Am Acad Dermatol 2016; 75: 494–503

J Am Acad Dermatol 2016; 75: 297–305. Br J Dermatol 2016; 175: 902–11)

Υποτροπιάζουσα ΑΔ . Αντιμετώπιση

J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 729–747

Ann Dermatol 2012; 24: 253–260.

Προληπτική θεραπεία (proactive treatment)

- Ήπιας ή μέτριας ισχύος κορτικοστεροειδές
ή
- Ανασταλτής της καλσινευρίνης
- δύο ημέρες την εβδομάδα συνεχόμενες (weekend treatment) ή όχι
- Διάστημα: τουλάχιστον έξη εβδομάδες

Αντιϊσταμινικά

Αντιϊσταμινικά

- Όχι τεκμηριωμένες μελέτες για την αντικνησμώδη τους δράση
- Η οποιαδήποτε ανταπόκριση είναι καλύτερη με αντιϊσταμινικό πρώτης γενιάς π.χ. υδροξυζίνη σε σύγκριση με οποιοδήποτε αντιϊσταμινικό νεώτερης γενιάς.
- Χορήγηση για ηρεμιστική δράση

(JEADV 2018; 32: 657–682)

Ατοπική δερματίτιδα. Αντιϊσταμινικά πρώτης γενιάς

- Συχνή ανάπτυξη ανοχής
- Διακοπτόμενη χρήση
- Εναλλαγή με αντιϊσταμινικό της ίδιας γενιάς

(Pediatr Dermatol. 2018 ;35(4):428-33)

Ατοπική δερματίτιδα. Μελατονίνη ρος

- Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στο αντιϊσταμινικό, τότε χορηγείται μελατονίνη (όχι έγκριση από το FDA)

(Pediatr Dermatol. 2018 ;35(4):428-433)

Ατοπική δερματίτιδα και μελατονίνη

- Τα επίπεδα μελατονίνης και β ενδορφινών είναι χαμηλά σε έξαρση ΑΔ στα παιδιά

(Pediatr Allergy Immunol. 2007;18:679- 686)

Υψηλά επίπεδα μελατονίνης συνδυάζονται με μικρότερη διαταραχή ύπνου και ήπια ΑΔ

(Pediatrics. 2014;134:e397-e405)

Μελατονίνη: ενδείξεις χορήγησης σε παιδιά.

Int J Pediatr 2011; 2011: 892624

- Διαταραχή ύπνου σε παιδιά με ψυχιατρικές/νευρολογικές διαταραχές (*επιληψία, αυτισμός υπερδραστηριότητα με έλλειψη προσοχής*)
- Διαγνωστικές εξετάσεις που απαιτούν καταστολή
- Σε νεογνά για μείωση του *οξειδωτικού στρες που σχετίζεται με σηψαιμία, μειωμένη αναπνευστική λειτουργία, εγχειρητικό στρες*
- Ιδιοπαθής σκολίωση εφήβων
- Σε υγιή βρέφη στο γάλα για βελτίωση του νυκτερινού ύπνου (*τρυπτοφάνη 3.4 gr/100 g πρωτεΐνης*)

Ατοπική δερματίτιδα. Μελατονίνη

- Βελτιώνει το χρόνο έναρξης διάρκεια και ποιότητα ύπνου
- Έχει ασφαλές προφίλ
- Έχει ηρεμιστική, αντιοξειδωτική και ανοσοτροποποιητική δράση
- Δεν γνωρίζουμε ακριβώς τη δοσολογία και τη διάρκεια θεραπείας

(Cell Mol Life Sci. 2014;71:2997-3025)

Μελέτες σε παιδιά

- Υλικό μελέτης : παιδιά με ΑΔ ηλικίας 1-18 ετών
- Μελατονίνη p.o σε δόση 3 mg προτού ξαπλώσουν
- Διάρκεια: 4 εβδομάδες
- Βελτίωση δείκτη scorad σε σχέση με μάρτυρες
(*Pediatrics. 2014;134:e397-e405*)
- Υλικό μελέτης: παιδιά με ΑΔ ηλικίας 1-18 ετών
- Μελατονίνη p.o σε δόση 3 mg
- Διάρκεια: 4 εβδομάδες, διακοπή για 2 εβδομάδες, εναλλακτική αγωγή 4 εβδομάδες
- Μείωση έναρξης ύπνου (κατά 21.4 λεπτά)
- Βελτίωση στο δείκτη SCORAD: όχι στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αλλαγή στην έναρξη ύπνου.
- → Η μελατονίνη εκτός από τη θετική επίδραση στον ύπνο έχει και άλλες ιδιότητες, όπως ανοσορυθμιστικές και αντιοξειδωτικές (*JAMA Pediatr 2016 ;170(1):35-42*)

Διαταραχή ύπνου: σύμπτωμα ΑΔ ή συννοσηρότητα ??

Φαύλος κύκλος

Ατοπική δερματίτιδα



Κνησμός / ξύσιμο



Διαταραχή ύπνου

J Allergy Clin Immunol 2018; 142: 1033-1040

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

9^η Ημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Δερματολογίας



www.ped-derm.gr

Σάββατο 30 Νοεμβρίου 2019

Ώρα: 09:00-16:00

Αίγλη Ζαππείου - Αίθουσα Ολυμπία / Αθήνα

Θα χορηγηθούν μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης,
από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

**Είσοδος
Ελεύθερη**