

# Epidemiologija kožnih bolezni

## Epidemiology of skin diseases

Aleksej Kansky

**Povzetek:** Podatkov o prevalenci kožnih boleznih v raznih deželah, ki bi bili zbrani ob doslednem upoštevanju epidemioloških kriterijev skoraj ni, dostopne informacije so večinoma prirejene. na podlagi poročil v strokovnih revijah, oziroma prijavljanju primerov. boleznih, kolikor je to obvezno. Zbiranje informacij je odvisno od prizadevnosti posameznikov, zato so podatki le okvirni.

V prispevku smo skušali zbrati relevantne podatke o infekcijah z meticilin rezistentnim zlatim stafilokokom, lajmski boreliozni, garjah, kontaktnem alergijskem dermatitisu, sistemskem eritematoznem lupusu, vulgarnem pemfigusu, luskavici, nekaterih spolno prenosljivih okužbah, o dedni palmoplantarni keratodermiji in eritropoetski protoporfiriji. Problematiko naštetih bolezni sem skušal celovito predstaviti, kar se mi zdi pomembnejše od pretiranega navajanja nezanesljivih števil.

**Ključne besede:** Kožne bolezni, epidemiologija, piodermije, boreliozna, alergijske, avtoimunske, luskavica, spolno prenosljive, dedne

### Uvod

Epidemiologija proučuje pogostnost pojavljanja, vzroke, okoliščine, ki privedejo do nastanka, in način širjenja bolezni, pa tudi njihovo preprečevanje. Prvotno so epidemiološki pristop uporabljali le za nalezljive bolezni, sedaj tudi pri proučevanju drugih bolezni. Podatke o pogostnosti boleznih zbirajo v raznih deželah na različne načine, redko pri tem dosledno upoštevajo epidemiološke principe, kot so pregled celotne populacije ali izbor reprezentativnih vzorcev. Podatki so zato pretežno okvirni, kar velja tudi za prevalenco posameznih bolezni. Podatke o bolnikih pošiljajo zdravstveni delavci v ta namen izbranim ustanovam. V mnogih državah je prijavljanje posameznih bolezni sicer obvezno, vendar je očitno, da je v veliki meri odvisno od prizadevnosti posameznikov. Vrsta okoliščin vpliva na pomanjkljivo prijavljanje: pomanjkanje časa pri ambulantnem delu, še nepreverjena diagnoza, nedomiselnih obrazci za prijavljanje, pomisleki zaradi kršitve tajnosti osebnih podatkov, strah pred možnimi odškodninskimi tožbami in drugo.

Za enega prvih epidemioloških prispevkov o kožnih boleznih velja poročilo J. Linda o skorbutu iz leta 1753 (1)

### Nalezljive kožne bolezni

Gnojne kožne bolezni (piodermije) so postale zaradi boljših higienskih razmer v razvitih deželah pri sicer zdravih dokaj redke, zaradi dostopnosti antibiotikov niso problematične. Skrb vzbuja širjenje infekcij z zlatimi stafilokoki odpornimi na meticilin (MRSA), predvsem v bolnišnicah in domovih oskrbovancev, v zadnjem času se pojavljajo tudi v domačih okoljih (community acquired MRSA). V kliničnem centru v Ljubljani je bilo leta 2004 ugotovljenih 52 izolatov MRSA (2).

Infekcije z virusi iz skupine *herpes virusov* se razlikujejo po kliničnih znakih in po pogostosti (3). Infekcije s *Herpes simplex virusom*, (tip 1 pretežno v ustih), ter tip 2 (pretežno na spolovilu) so pogoste. Poročajo, da so v Ameriki pri 15% belih moških in 20% žensk ter 35% temnopoltih moških ter 55% temnopoltih žensk v krvi našli protitelesa proti HSV 2 (4). Drugi virusi iz te skupine so: *Varicella-zoster virus*,

*Cytomegalovirus ter Humani herpesvirusi 6-8*. Taki podatki kažejo, da je infekcija s HSV razmeroma pogosta spolno prenosljiva bolezen.

Z epidemiološkega stališča je zelo zanimiva okužba z *garjami* (*scabies*). Znano je, da se epidemije pojavljajo občasno, nekateri omenjajo presledke med epidemijami 15-30 let. V Angliji so se garje razširile tik pred in med 1. in 2. svetovno vojno ter ponovno okoli 1965. leta (5). Tudi na dermatološki kliniki v Baslu so ugotavljali številne bolnike med obema svetovnima vojnama ter nato okoli 1975 leta (6). V Jugoslaviji je pričelo število primerov naraščati po hudem potresu v Skopju 1963., doseglo vrhunec okoli 1970. leta. Zanesljivi so podatki iz Slovenije, kjer je Ministrstvo za zdravje uvedlo obvezno prijavljanje primerov garj leta 1968. Leta 1972. so zabeležili 8646 primerov, ponovni vrh je bil 1982. leta s 4412 primeri. (7). Epidemiološko je pomembna lokalizacija garj na podplatih pri dojenčkih in majhnih otrocih, kar je lahko spregledati.

*Lajmska boreliozna*. Čeprav so zdravniki že dolga leta sumili, da bolezen prenašajo klopi, je šele leta 1982 uspela izolacija spirohete iz inficiranega klope, v čast odkritelju jo imenujejo *Borrelia burgdorferi* (BB). Znanih je več sevov borelij, v Evropi *B. Garini* in *B. Afzelii*, v ZDA pa *BB sensu stricto*. Borelije so razširjene zlasti po srednji in severni Evropi, tudi pri nas, redkeje v južni Evropi. Proučevanje v letih 1988-90 je pokazalo, da je boreliozna pogosta v gozdnih predelih severne in srednje Hrvaške, redka pa v Istri in Dalmaciji z izjemo porečja reke Krke. Od skupno 965 primerov kožnih sprememb so bili: 907 eritema migrans, 42 limfocitomi in 16 kronični atrofični akrodermatitis (8). V Sloveniji je bilo po podatkih Inštituta za varovanje zdravja v letu 1997 zabeleženo 3096 primerov Lajmske boreliozne, kar je največje število letno (9).

Po piku okuženega klope se povprečno po 2-3 tednih (nekaj dni do 3 mesecev) se pojavi v predelu pika pordela koža (erythema migrans, EM), ki se širi v obliki obroča; spremljajo ga lahko glavobol, bolečine v sklepih, meningizem ter pareza obraznega živca (n.facialis). Podatek o piku klope, omenjeni eritem in porast specifičnih imunoglobulinov G in M, so pomembni parametri za ugotavljanje zgodnjega obdobja bolezni.

## Preobčutljivostne (alergične) kožne bolezni

Kontaktna alergična preobčutljivost je dokaj zapleten proces, ki povzroči na koži akutno ali kronično vnetje (dermatitis). *Kontaktni alergijski dermatitis (KAD)* dokazujemo z epikutanim testiranjem, pri tem uporabljamo standardizirane substance. Na število pozitivnih testov pri testiranju neke populacije vplivajo različni dejavniki: indeks senzibilizacije, ki je značilen za posamezni alergen, njegova koncentracija, čas izpostavljenosti, stanje kože, narava tehnološkega procesa in še drugi. Vpliv gospodarskih in političnih dejavnikov prikazuje študija iz bivše vzhodne Nemčije (Rostock). Odstotki pozitivnih epikutanih testov so se v obdobjih 1996-2000 napram obdobju 1986-90 precej spremenili. Pozitivni testi na nikelj sulfat so se zmanjšali od 19,9% na 13,6%, na kobaltove soli od 14,2 na 7,8% ter na kromate od 10,1 na 6,2%. V istem času se je povečalo število pozitivnih testov na volnene alkohole z 2,2 na 5,9% in na tetrametiltiuram disulfid z 2,0 na 5,7% (10). Tabela 1

Podatki o pogostosti kožnih spememb se razlikujejo, opazujemo jih najpogosteje na rokah, Snovi, ki pogosto sprožajo KAD pri nas so nekatere kovine (nikelj, krom), sestavine nekaterih rastlin (primule, peteršilj, sezam), dišave, ki jih dodajajo kozmetičnim proizvodom oziroma zdravilom za lokalno uporabo ( ), barvila (difenilendiamin), detergenti in še številne druge snovi. Neredko so prizadeti pripadniki določenih poklicev. Precej izpostavljeni so zidarji, frizerke, kozmetičarke, zaposleni pri predelavi gume in drugi poklici. Odkar so dostopni cementi brez kroma ter zaprti tehnološki procesi v gradbeništvu, se je število ljudi preobčutljivih na krom, precej zmanjšalo. Tudi zaradi stalnih tehnoloških izboljšav se podatki o prevalenci KAD spreminjajo

Epidemiološki podatki o *atopijskem dermatitisu* se precej razlikujejo, navajajo pogostost od 2 do 20%. Dednost je pomembna, očitno gre za poligenski način prenosa, klinična slika se spreminja tudi s starostjo prizadetega; na pojav simptomov vplivajo tudi psihične težave in stresne situacije. Pri večini bolnikov so povišani IgE, kožne spremembe se večkrat izmenjujejo z astmatičnim bronhitisom. Kljub številnim raziskavam ostaja še kar precej nerešenih problemov.

## Avtoimunske kožne bolezni

Značilnost avtoimunskih bolezni je, da se pojavijo v krvnem serumu protitelesa, ki se odlagajo tudi v tkivih in so usmerjena proti sestavinam lastnih celic in tkivnih struktur. Takemu učinku se pridruži podobno delovanje imunskih limfocitov. Na kratko bi predstavil dve hudi avtoimunske bolezni, ki močno prizadeneta kožo in celotni organizem.

*Sistemska eritematozni lupus* je huda splošna, še vedno težko ozdravljiva bolezen, prizadene poleg kože še ledvice, sklepe, srce, krvne in druge organe. Zanesljivih podatkov o prevalenci ni, pred desetletji so ugotavljali v New Yorku letno 10 do 14 primerov na milijon prebivalcev, ženske pogosteje kot moški, črnci 2-3 krat pogosteje od svetlopoltih (11,12). V Italiji (Ferrara) so ugotovili prevalenco 57,9/100 000 prebivalcev ter letno incidenco med 2,01 in 2,6/100 000 (13) Za nastanek bolezni je zelo pomembna genetska zasnova ob sodelovanju dejavnikov iz okolja, predvsem antigenov ob infekcijah, zdravlil, UV sevanje in drugih. Odkar so bili uvedeni zanesljivejši

laboratorijski testi kot so določanje protiteles proti jedrom celic (antinuklearni faktor) in dvovijačni DNA, direktna imunofluorescenca kože in še drugi, je bolezen lažje prepoznati.

*Pemphigus vulgaris* je druga huda, težko ozdravljiva avtoimunska, bolezen, značilni so mehurčki na koži. Poznamo več inačic, ki se med seboj nekoliko razlikujejo po klinični sliki in laboratorijskih testih. Pogosteje se pojavi v poljedelskih ter vlažnih gozdnih predelih kot v mestnih okoljih, obolijo skoraj izključno odrasli. Natančnih podatkov o prevalenci ni. Znano je, je bolezen pogosta v Braziliji v predelu tropskih gozdov, v urbanih okoljih je se pojavi redkeje. Dokaj zanesljivi so podatki iz Hrvaške, ker so diagnozo preverjali v imunološkem laboratoriju dermatološke klinike na Šalati. V letih 1974-85 je bilo ugotovljenih 146 primerov, povprečno po 12 letno (14). Zaradi prizadetosti desmosomov, so pretrgani stiki med epidermalnimi celicami v prizadeti koži (akantoliza), pemfigusna protitelesa so v epidermisu razporejena v obliki satovja, dokažemo jih tudi v krvnem serumu.

## Druge pogostejše kožne bolezni

Luskavica (psorijaza) je pogosta kožna bolezen. Proučevanje kažejo, da je v zapadni in severni Evropi prevalenca 1-2% (15), tudi novejša raziskava, v katero je bilo v Angliji (Združeno kraljestvo) vključenih 114 521 preiskovancev, je ugotovila prevalenco 1,5% (16). Večja je v predelih, kjer so ljudje v teku stoletij živeli izolirano, npr. na otočju Faroe 2,84 (1) ali 2,8 na otoku Visu (17) še ni uspelo ugotoviti, Za nastanek bolezni je pomembna dednost, očitno gre za poligenski način dedovanja, pravih vzrokov kljub številnim raziskavam še ni uspelo ugotoviti. Omenjajo osem genskih lokusov: najpomembnejši je interval 300 kb v predelu kromosoma 6p21.3, označen kot PSORS1, drugi so PSORS2 na kromosomu 17q, PSORS3 na kr. 4q, PSORS5 na 3p, PSORS6 na 19p, PSORS7 na 1p ter PSORS8 na 16q12-13 (18). Drugi dejavniki (sprožilci) psorizae so infekcije, predvsem v obliki žarišč, alkoholizem, psihični stres ali nepravilnosti v delovanju endokrinih žlez. Pri raziskavi na področju Celja smo ob upoštevanju epidemioloških kriterijev pri pregledu 317 ljudi (reprezentančni vzorec) ugotovili prevalenco 1,18% (19).

## Spolno prenosljive okužbe

Spolno prenosljive okužbe (SPO) so bile verjetno v človeški populaciji prisotne že v starem veku, vendar zanesljive dokumentacije ni. Občasno je prihajalo do množičnih izbruhov, znana je epidemija sifilisa v Evropi ob koncu 15. stoletja, ki so jo verjetno po povratku izzvali Kolumbovi mornarji (20). Dokumentirane so številne infekcije s sifilisom med in tik po prvi svetovni vojni, med svetovno gospodarsko krizo v letih 1829-30 ter med in po 2. svetovni vojni. V vzhodni Evropi se je pojavila prava epidemija sifilisa po razpadu Sovjetske zveze začeni z letom 1992., ko je razpadel gospodarski in zdravstveni sistem. V Rusiji se je incidenca povečala od 4,3 v letu 1989 na 277 v 1997. letu, v Latviji od 23,7 v letu 1993 na 24 v 1996.letu. (21). Podobne so bile razmere tudi v Belorusiji, kjer je incidenca narasla leta 1996 na 209 (22). Razmere so se v manjši meri odrazile tudi v deželah srednje Evrope, Češki, Avstriji in v manjši meri tudi v Sloveniji, kjer je bil incidenca sifilisa 0,5/100 000 prebivalcev. Zanimivo je, da epidemije sifilisa neredko spremljajo epidemije garij, kar smo opazovali tudi v Sloveniji (23)

V Sloveniji je bila v preteklih razmeroma visoka incidenca infekcij s klamidijami, pri ženskah med 12,7 in 14,7 ter pri moških med 8,4 in 11,3/100 000 prebivalcev (24)

Najhujša med SPO je vsekakor okužba z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV). V strokovni dermatološki literaturi je bila prvič omenjena 1979 leta, ko so pri imunsko oslabeledih homoseksualcih v ZDA opazovali primere oportunističnih infekcij s *Pneumocystis carinii* ter Kaposijevega sarkoma (25). Izgleda, da je bolezen že prej obstajala v tropskih predelih, se je pa nato izredno hitro širila po Ameriki in Evropi. Ocenjujejo, da je v Evropi približno 200 000 HIV pozitivnih oseb in skoraj 30 000 obolelih za aidsom, S sistematičnimi preventivnimi ukrepi Svetovne zdravstvene organizacije in zdravstvenih oblasti v posameznih državah je predvsem v Severni Ameriki ter v večjem delu Evrope uspelo epidemijo zajezi. Tudi prognoza obolelih se je v zadnjih letih izboljšala zaradi uvedbe bolj učinkovitega zdravljenja kar pa na žalost ni mogoče trditi za države bivše Sovjetske zveze, kjer so razmere še vedno kritične. Posebno težke so razmere v nekaterih afriških državah ter v Jugovzhodni Aziji.

V Sloveniji je epidemiološka situacija razmeroma ugodna, tudi zaradi preventivnega delovanja med mladimi. Na infekcijski kliniki je evidentiranih 170 HIV pozitivnih bolnikov, od katerih se jih 140 zdravi, tipični AIDS so opazovali pri 48. Med bolniki izstopajo homoseksualci in narkomani, povečuje se tudi število heteroseksualno usmerjenih bolnikov (26)

## Genetsko pogojene bolezni

Vzporedno z razvojem molekularne biologije skokovito naraščajo podatki o dednih boleznih. Molekularni genetiki spoznavajo, da je razmeroma malo povsem monogenih bolezni in ugotavljajo jih je več pri katerih sodelujejo poleg dominantnega še drugi geni, zato pridobiva epidemiološki pristop tudi v genetiki ponovno veljavo. Na kratko bomo prikazali dve v Sloveniji dobro proučeni genodermatozi.

*Dedne palmoplantarne keratoderije* smo pri nas precej dobro proučili. Ugotovili smo da rodovine bolnikov izvirajo iz hribovitih zaselkov in vasi, kje so prebivalci v teku stoletij živeli izolirano ter tam tudi izbirali življenjske partnerje, tako da je določena stopnja krvnega sorodstva zelo verjetna (27). Dodatne raziskave in statistična analiza so pokazale, da je bilo ugotovljenih 170 primerov, kar pokaže visoko prevalenco za Slovenijo 8,3/100 000 prebivalcev. Značilne so zelo velike lokalne prevalence po posameznih krajih, med 1664 in 13636 (28). Tabela 2. Segregacijska analiza je pokazala sicer avtosomalno dominantni način dedovanja, vendar je bilo bolnikov le 34,4%, kar je precej manj od pričakovanih 50%. Izgleda, da so poleg dominantnega gena vključeni še dodatni faktorji.

*Eritropoetsko protoporfirijo (EPP)* označuje zelo povečana koncentracija protoporfirina (PP) v eritrocitih, kar povzroča hudo preobčutljivost bolnikov na UV sevanje, predvsem UVA. Vzrok je genetsko pogojena zmanjšana aktivnost encima ferokelataze, ki vgrajuje železo v PP. Raziskave kažejo, da je en alel mutiran, drugi pa manj aktiven (23). V raznih državah so ugotovili kar nekaj rodbin s to boleznijo, vendar podatkov o prevalenci ne zasledimo. Haeger Aronsonova je prva opozorila na avtosomalno dominanten način dedovanja (27). Poleg preobčutljivosti na svetlobo so značilne povečane vrednosti PP v eritrocitih.

V Sloveniji smo doslej odkrili 35 bolnikov, od katerih jih je 5 že umrlo zaradi istočasne okvare jeter. Bolnikom s porfirijami poslabšajo stanje nekatere snovi kot barbiturati, estrogeni, alkohol, in še druge. Po do sedaj ugotovljenih podatkih je prevalenca EPP 1,75/100 000 prebivalcev (28)

## Reference

- Barzilai DA, Freiman A, Dellavalle RP et al. Dermoepidemiology. J Amer Acad Dermatol 2005;52: 559-73.
- Müller-Premru M, Gubina M. Epidemiological typing of methicillin resistant staphylococcus aureus isolates from surgical wounds and other sites of patients in the Medical Centre in Ljubljana. Acta Dermatoven Alp Pannon Adria 2004; 13(2): 35-40.
- Marin J, Keše D, Potočnik M in Rogl Butina M. Laboratory diagnosis of herpesviruses. ibidem; 2000;9(3): 119-24.
- Rogl Butina M. Genital herpes, ibidem 2000;9(1):3-9.
- Burns DA. Diseases caused by arthropods and other noxious animals. Scabies. In Rook A. At al. Textbook of Dermatology. Champion et al Editors, 5th ed., Blackwell, Oxford, 1992, 1300-8.
- Momcuoglu Y, Ruffli Th. Dermatologische Entomologie. Perimed Fachbuch, D-8520 Erlangen, p. 146.
- Kralj B, Kansky A, Žgavec B, Kraigher A. Scabies in Slovenia during the 1971-98 period. Acta Derm Alp Pannon Adr. 1997; 6(1):197.
- Kansky A. Lyme disease is spreading to the South-East. Skin manifestations in Croatia 1988-90. ibidem 1992;1: 93-5.
- Sočan M, Kraigher A. Epidemiologija prijavljenih primerov Lymške borelioze v Sloveniji. V: Lymška borelijoza v Sloveniji, Zbornik predavanj, F. Strle urednik, Ljubljana, 2000
- Heise H, Meinert U, Laskowski J Geier J. Die Entwicklung des Allergenspektrums in Einzugsgebiet der Uni-Hautklinik Rostock nach 1990. HAUT 2002;13:246-50.
- Siegel M, et al. J.A. Publ Health 1964;54:34-
- Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. An Rheum Dis 2006; Apr 20 (Epub ahead of print)
- Govoni M, Castellino G, Bosi S et al. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of north Italy. Lupus 2006;15(2): 110-3.
- Mustać-Gotovac M, Kansky A, Milavec-Puretić V. Epidemiology of Pemphigus vulgaris in Croatia in the 1974-85 period. Acta Derm Lug 1988;15: 73-8.
- Baker H. Psoriasis. V Rook A et al: Textbook of Dermatology, 4th ed, Blackwell, Oxford 1986
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB et al. Prevalence and treatment of psoriasis in United Kingdom: a population based study. Arch Dermatol 2005;141(12): 1537-41.
- Vidović R, Stipić V, Bakalić D et al. Psoriasis: a study of prevalence on the island of Vis. Acta Derm Lug 1988;(15): 147-51.
- Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exper Dermatol 2001; 26: 321-5.
- Arzenšek J, Kansky A, Godina K et al. Epidemiologija psoriaze v celjski regiji Zdrav Vestn 1984;53: 409-10.
- Kopp W, Meyerdorfer S. Commercial sex – past and present. Acta Dermatoven Alp Pannon Adria 2003;12: 47-52.
- Rubins A, Gutmane R, Rubins S et al. Epidemiology of syphilis in Latvia. Acta Dermatoven Alp Pannon Adr 1999;8(2):59-62
- Pankratov OV, Saluk YV, Klimova LV. Epidemiology of syphilis in pregnant women and congenital syphilis in Belarus. Ibidem 2006;15(1):35-8.
- Kansky A, Vegnuti M, Potočnik M. Epidemiological trends of scabies and syphilis in Slovenia. Ibidem 2000;9: 105-9.
- Klavž I, Rogelj T. Prijavljeni primeri SPO v Sloveniji. III. Dermatološki dnevi. Maribor 11.-12. november 2005: 47-53.
- Gelmann EP, Popovic M, Blayney B et al. Proviral DNA of a retrovirus, Human T-cell leukemia virus, in two patients with AIDS. Science 1983;220 (May): 862-4.
- Tomažič J. Klinika za nalezljive in vročinske bolezni KC, Ljubljana, ustno sporočilo.
- Kansky A, Arzenšek J, Rode M, Strojjan J. Karatoderma palmoplantaris of the Unna-Thost type in Slovenia. Acta Derm Venereol (Stockh) 1974;64:140-43.
- Miljković J, Kansky A, Vidmar G. Hereditary diffuse palmoplantar keratoderma in Slovenia: epidemiologic foci in remote rural areas. Wien Klin Wochenschr 2006; 118, Suppl 1:
- Haeger Aronson B, Krook G. Erythropoietic protoporphyria. A study of known cases in Sweden. Acta Med Scand 1966;179: suppl 445: 48-55.
- Kansky A et al. Eritropoetska protoporfirija pri prebivalcih Slovenije. III. Dermatološki dnevi. Maribor 11.-12. november 2005: 47-53.