

Atopowe zapalenie skóry

Thomas Bieber, M.D., Ph.D.

Atopowe zapalenie skóry, inaczej wyprysk atopowy, jest powszechnie występującą chorobą skóry, często związaną z innymi chorobami atopowymi, takimi jak alergiczny nieżyt nosa czy astma.¹ Objawy kliniczne atopowego zapalenia skóry (ryc. 1) różnią się w zależności od wieku chorego. Często wyróżnia się trzy fazy choroby. W okresie niemowlęctwa pierwsze zmiany wypryskowe pojawiają się zazwyczaj na policzkach i owłosionej skórze głowy. Drapanie się, które zwykle rozpoczyna się kilka tygodni później, prowadzi do powstawania nadżerek pokrytych strupami. W dzieciństwie zmiany zajmują okolice zgięć stawowych, karku i grzbietowych powierzchni kończyn. W okresie dojrzewania i dorosłości obszary lichenifikacji zajmują okolice zgięć stawowych, a także głowy i szyi. Świąd, który utrzymuje się w ciągu dnia i nasila w nocy powoduje bezsenność i istotnie upośledza jakość życia chorych w każdej fazie choroby.

Do charakterystycznych cech atopowego zapalenia skóry należą przewlekły nawracający stan zapalny skóry, zaburzenie czynności bariery skórno-naskórkowej nasilające się w skórze suchej oraz nadwrażliwość na alergeny pokarmowe i środowiskowe wywołwana za pośrednictwem IgE.² Cechami histologicznymi ostrych plam i blaszek wypryskowych są obrzęk międzykomórkowy naskórka (spongioza) i wyraźny okołonaczyniowy naciek z limfocytów, monocytów, makrofagów, komórek dendrytycznych i pojedynczych eozynofili w skórze właściwej. W podostrych i przewlekłych ogniskach choroby, zlichenifikowanych i pokrytych przeczosami, naskórek jest pogrubiały, a jego górna warstwa ulega przerostowi.

Przedstawiono dwie hipotezy dotyczące mechanizmu atopowego zapalenia skóry. Jedna z nich zakłada, że pierwotnym uszkodzeniem jest zaburzenie immunologiczne, powodujące sensytyzację, w którym pośredniczy IgE, a dysfunkcja bariery nabłonkowej jest postrzegana jako wynik miejscowego stanu zapalnego. Według drugiej, wewnętrzne uszkodzenie komórek nabłonka prowadzi do dysfunkcji bariery, a aspekty immunologiczne są postrzegane jako epi-fenomen.

W tym artykule przeglądowym układam rozproszone elementy układanki w jedną spójną całość, podważam dominujące hipotezy i scalam wyniki ostatnich badań aby stały się implikacją dla postępowania klinicznego w atopowym zapaleniu skóry.

Epidemiologia atopowego zapalenia skóry

W ciągu ostatnich trzech dekad w krajach uprzemysłowionych częstość występowania atopowego zapalenia skóry wzrosła 2- lub 3-krotnie i wynosi 15-30% u dzieci i 2-10% u dorosłych.³ Ta choroba często stanowi preludium marszu alergicznego, do którego należy astma i inne choroby alergiczne. Atopowe zapalenie skóry często rozpoczyna się we wczesnym niemowlęctwie (tak zwana wczesna postać atopowego zapalenia skóry). Łącznie 45% przypadków atopowego zapalenia skóry ma początek w pierwszych sześciu miesiącach życia, 60% rozpoczyna się w pierwszym roku życia a 85% przed 5 rokiem życia. Ponad 50% dzieci ze zmianami w pierwszych dwóch latach życia nie wykazuje żadnych oznak nadwrażliwości związanej z IgE, ale uwrażliwiają się w czasie choroby.⁴ Nawet u około 70% dzieci występuje spontaniczna remisja przed dojrzewaniem. Choroba może również rozpoczynać się u dorosłych (tak zwana późna postać atopowego zapalenia skóry). U znacznej liczby takich cho-

Department of
Dermatology and Allergy,
University of Bonn, Bonn,
Niemcy.

Adres do korespondencji:
Dr Bieber, Department of
Dermatology and Allergy,
University Medical Center,
Sigmund-Freud-Str. 25, 53
105 Bonn, Niemcy,
thomas.bieber@
ukb.uni-bonn.de.

N Engl J Med
2008;358:1483-94.

Dermatologia po Dyplomie
2010;1(4):17-30



Rycina 1. Kliniczne, histologiczne i immunohistochemiczne cechy atopowego zapalenia skóry.

Zdjęcie A przedstawia początkowe zmiany w atopowym zapaleniu skóry o wczesnym początku zajmujące skórę policzków i skórę owłosioną głowy u 4-miesięcznego niemowlęcia. Zdjęcie B przedstawia klasyczne objawy kliniczne choroby na skórze twarzy i szyi u osoby dorosłej. Zdjęcie C przedstawia typowe przewlekłe zlichenifikowane zmiany w obrębie zgięć stawowych u osoby dorosłej. Zdjęcie D (barwienie hematoksyliną i eozyną) przedstawia typowe histologiczne cechy ostrych zmian, a strzałka wskazuje na obszar spongiozy w obrębie naskórka. Gwiazdka wskazuje wyraźny naciek okołonaczyniowy. Zdjęcie E (barwienie hematoksyliną i eozyną) przedstawia przewlekłe zmiany z pogrubieniem naskórka. Gwiazdka wskazuje wyraźny naciek okołonaczyniowy.

rych nie ma żadnych oznak sensytyzacji wywołanej za pośrednictwem IgE.⁵ Rzadsze występowanie atopowego zapalenia skóry w rejonach wiejskich w porównaniu z miejskimi sugeruje związek z „hipotezą higieniczną”, która głosi, że brak ekspozycji na czynniki infekcyjne we wczesnym dzieciństwie zwiększa podatność na choroby alergiczne.⁶ Ta koncepcja w odniesieniu do atopowego zapalenia skóry została w ostatnim czasie poddana w wątpliwość.^{3,7}

Genetyka atopowego zapalenia skóry

Wskaźnik zgodności występowania dla atopowego zapalenia skóry jest wyższy wśród bliźniąt monozygotycznych (77%) w porównaniu do dwuzygotycznych (15%).⁸ Astma alergiczna i alergiczny nieżyt nosa u rodziców wydają się być czynnikami o mniejszym znaczeniu w występowaniu atopowego zapalenia skóry u potomstwa, sugerując obecność genów swoistych dla atopowego zapalenia skóry.⁹

Analiza pełnej sekwencji genomu¹⁰ wskazała na kilka możliwych loci związanych z atopowym zapaleniem skóry: 3q21,¹¹ 1q21, 16q, 17q25, 20p¹² i 3p26.¹³ Rejon o najwyższym sprzężeniu zidentyfikowano na chromosomie 1q21 skupiającym rodzinę genów związanych z nabłonkiem, zwanych kompleksem różnicowania komórek nabłonka.¹⁴ Większość rejonów genowych związanych z atopowym zapaleniem skóry koresponduje z loci związanymi z łuszczycą, choć te choroby rzadko są ze sobą skojarzone. Ponadto, badania asocjacyjne genomu wykazały, że skany nie nakładają się z wariantami allelicznymi częstymi w astmie alergicznej,¹⁵ co jest spójne z danymi epidemiologicznymi.^{3,4,16}

Dla atopowego zapalenia skóry wyróżniono kilka genów kandydatów,^{9,17} w znacznej mierze zlokalizowanych na chromosomie 5q31-33. Wszystkie kodują cytokiny zaangażowane w regulację syntezy przeciwciał IgE: IL-4, IL-5, IL-12, IL-13 i czynnik stymulujący kolonie granulocytów-makrofagów (GM-CSF). Te i inne cytokiny są wytwarzane przez dwa główne typy limfocytów T. Limfocyty T pomocnicze typu 2 (Th2) wytwarzają interleukinę 4 oraz interleukiny 5 i 13, dwie cytokiny nasilające wytwarzanie IgE. Limfocyty T pomocnicze typu 1 (Th1) wytwarzają głównie interleukinę 12 i interferon- γ , które hamują wytwarzanie przeciwciał IgE i pobudzają wytwarzanie przeciwciał IgG (ryc. 2A). U chorych na atopowe zapalenie skóry zidentyfikowano mutacje wpływające na czynność regionu promotorowego chemokiny przyciągającej limfocyty RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted) (17q11) oraz polimorfizmy związane z nabyciem funkcji w podjednostce α receptora interleukiny 4 (16q12). Polimorfizmy genu kodującego interleukinę 18,¹⁸ która moduluje wzajemne oddziaływania Th1 i Th2 prowadząc do odpowiedzi typu Th1 (tak zwana polaryzacja przesunięcia w kierunku Th1) lub polimorfizmy genów kodujących receptory wrodzonego układu immunologicznego^{19,20} mogą mieć znaczenie w zaburzeniu równowagi między odpowiedzią typu Th1 i Th2 w atopowym zapaleniu skóry. U chorych na atopowe zapalenie skóry genetycznie uwarunkowana dominacja cytokin Th2 wpływa na dojrzewanie limfocytów B i rearanzację genów sprzyjających przejściu z klasy przeciwciał IgM do IgE.

Ponieważ sucha i łuszcząca się skóra jest objawem zarówno atopowego zapalenia skóry, jak i rybiej łuski zwykłej, najczęstszego dziedzicznego autosomalnie dominującego zaburzenia keratynizacji, możliwe jest częściowe nakładanie się podłoża genetycznego obu chorób. Po wyróżnieniu zlokalizowanego na chromosomie 1q21.3 genu dla filagryny (*FLG*) kodującego kluczowe białko w różnicowaniu naskórka; jako związanego z rybią łuską zwykłą,²¹ u Europejczyków chorych na atopowe zapalenie skóry zidentyfikowano kilka mutacji typu utraty funkcji,²²⁻²⁵ a inne charakterystyczne mutacje opi-

sano u Japończyków.^{25,26} Mutacje genu *FLG* występują głównie w atopowym zapaleniu skóry o wczesnym początku i wskazują na skłonność do rozwoju astmy. Nie wykazano związku między zmutowanym genem *FLG* a alergicznymi chorobami dróg oddechowych przebiegającymi bez atopowego zapalenia skóry. Ponieważ mutacje *FLG* rozpoznaje się jedynie u 30% Europejczyków chorych na atopowe zapalenie skóry, istotne mogą być warianty genetyczne innych elementów naskórka, takich jak tryptaza warstwy rogowej czy nowy kolagen naskórkowy.^{27,28}

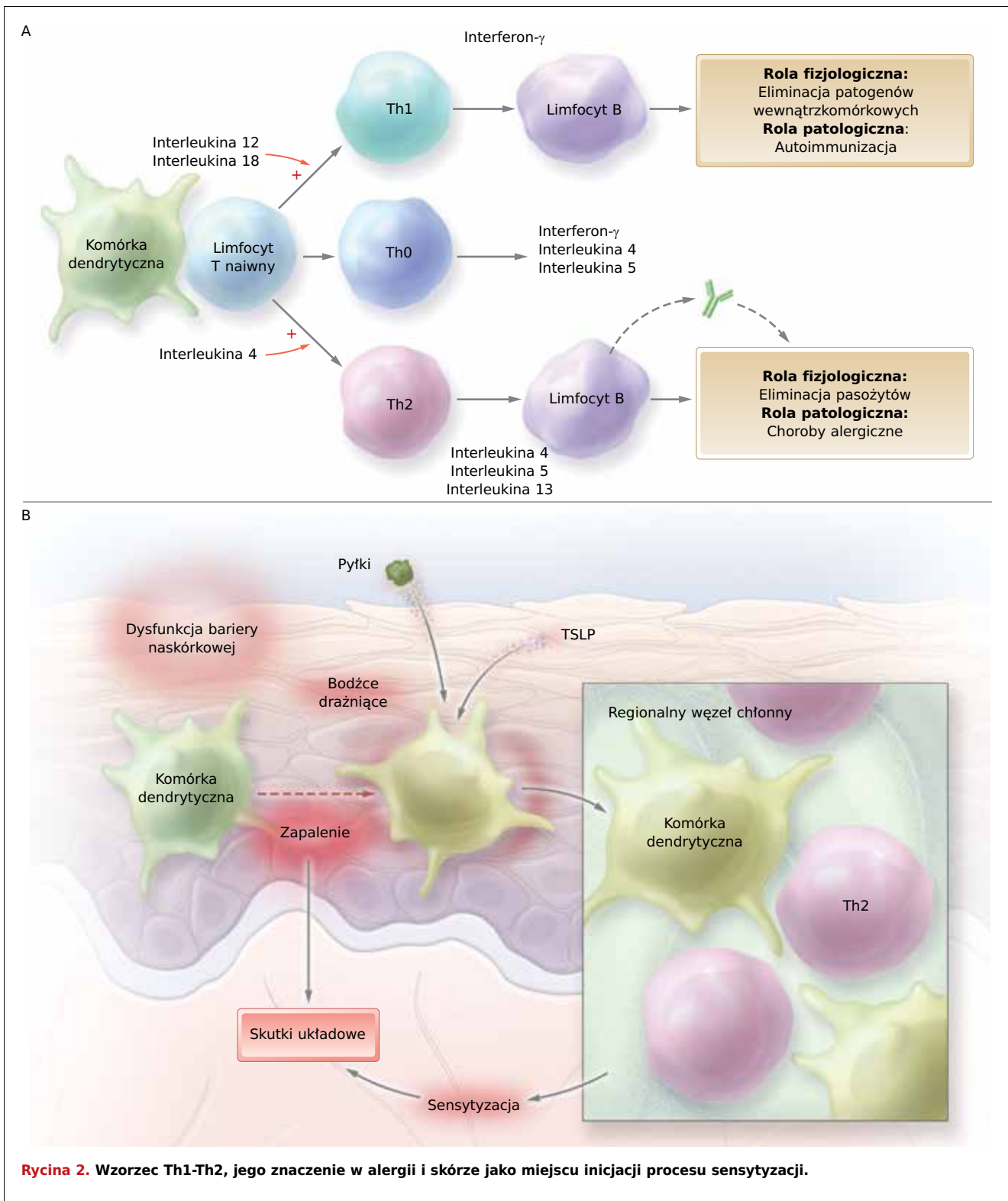
Atopowe zapalenie skóry jest złożoną chorobą genetyczną, która wynika z interakcji typu gen-gen i gen-środowisko. Jej problem wyłania się w kontekście dwóch głównych grup genów: kodujących białka strukturalne naskórka i innych nabłonków oraz kodujących główne elementy układu immunologicznego.

Czynność barierowa skóry

BARIERA FIZYCZNA

Nieuszkodzona bariera naskórkowa jest warunkiem czynności skóry jako bariery fizycznej i chemicznej. Bariera samą w sobie jest warstwa rogowa, struktura górnych warstw naskórka przypominająca cegły połączone zaprawą murarską.²⁹ Zmiana czynności bariery powodująca zwiększoną przeznaskórkową utratę wody jest cechą charakterystyczną atopowego zapalenia skóry. Lipidy międzykomórkowe zrogowaciałych warstw naskórka są wytwarzane przez ciała lamelarne, które powstają w wyniku egzocytozy keratynocytów górnych warstw naskórka. Zmiany w ceramidach skóry, które są wtórne do zmian pH warstwy rogowej, mogą zaburzać dojrzewanie ciałek lamelarnych i uszkadzać barierę naskórkową.³⁰ Na uszkodzenie bariery naskórkowej u chorych na atopowe zapalenie skóry składają się prawdopodobnie także zmiany w ekspresji enzymów uczestniczących w utrzymywaniu delikatnej równowagi struktur adhezyjnych naskórka.^{27,31}

To, czy zmiany w naskórku są pierwotne, czy wtórne do stanu zapalnego, pozostawało niejasne do momentu, kiedy badania immunohistochemiczne³² i genetyczne wykazały istotne znaczenie mutacji *FLG* w atopowym zapaleniu skóry. *FLG* uczestniczy w budowie cytoszkieletu keratynowego, ponieważ stanowi matrycę do powstawania zrogowaciałej koperty. Produkty rozpadu filagryny współodpowiadają ponadto za zdolność wiązania wody przez warstwę rogową.³³ W atopowym zapaleniu skóry zidentyfikowano genetyczne odmiany filagryny, które nie mają zdolności do rozpadu proteolitycznego,²² ale również inne genetycznie uwarunkowane zmiany w naskórku (np. w białkach zrogowaciałej koperty, takich jak inwolukryna i lorykryna) lub kompozycji lipidów mo-



Rycina 2. Wzorzec Th1-Th2, jego znaczenie w alergii i skórze jako miejscu inicjacji procesu sensytyzacji.

Rycina A przedstawia zależność różnicowania limfocytów T pomocniczych od rodzaju komórki dendrytycznej, mikrośrodowiska lub obu tych czynników. W czasie prezentacji antygeny naiwne limfocyty T są poddawane działaniu interleukin 12 i 18 lub interleukiny 4, które prowadzą do polaryzacji odpowiedzi immunologicznej odpowiednio w kierunku Th1 lub Th2. Limfocyty Th1 wytwarzają interferon- γ , podczas gdy komórki Th2 produkują interleukinę 4, 5 i 13. Limfocyty Th0 wytwarzają zarówno cytokiny syntetyzowane przez Th1, jak i Th2, prawdopodobnie w odpowiedzi na mniej wybiórcze sygnały polaryzacji. Oba typy limfocytów pomocniczych odgrywają odmienne role fizjologiczne i przypuszcza się, że w normalnych warunkach utrzymywana jest delikatna równowaga między Th1 a Th2. Silna przewaga Th2 prowadzi jednak do stanów patologicznych, takich jak nadmierne wytwarzanie IgE i choroby alergiczne. Rycina B przedstawia stan zapalny powstały bez pośrednictwa IgE. Dysfunkcja bariery naskórkowej, drażniące bodźce mechaniczne lub zjawiska, w których pośredniczą limfocyty T bez udziału IgE, prowadzą do początkowej reakcji zapalnej, której towarzyszy zmiana czynności rezydujących komórek dendrytycznych. Te komórki są również wystawione na działanie miejscowej cytokiny, limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP) oraz mediatorów pochodzących z pyłków. W wyniku tego komórki dendrytyczne wędrują do regionalnych węzłów chłonnych i wywołują swoistą dla alergenu polaryzację odpowiedzi immunologicznej w kierunku Th2. Reakcja zapalna może mieć również istotne skutki układowe dla nabytej odpowiedzi immunologicznej, faworyzując rozwój sensytyzacji wywoływanej za pośrednictwem IgE.

gą powodować dysfunkcję bariery naskórkowej.¹⁴ Leżący u podstaw choroby stan zapalny może zmieniać ekspresję genów biorących udział w czynności bariery naskórkowej,³⁴ co umożliwi zwiększone wnikanie alergenów środowiskowych przez naskórek^{35,36} i, w połączeniu ze światłem, sprzyja stanowi zapalnemu i sensytyzacji.^{36,37}

WRODZONY UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Komórki nabłonka zlokalizowane na pograniczu skóry i środowiska zewnętrznego są pierwszą linią obrony wrodzonego układu immunologicznego.³⁸ Są one wyposażone w różne struktury czuciowe, do których należą receptor toll-like (TLR),³⁹ lektyny typu C, receptory Nod-like (nucleotide-binding oligomerization domain) i białka rozpoznające peptydoglikany.⁴⁰ U człowieka opisano co najmniej 10 różnych receptorów toll-like, które wiążą się ze strukturami bakteryjnymi, grzybów (w obu przypadkach ze ścianą komórkową) i wirusowymi (DNA i RNA z tak zwanymi motywami cytozyna-fosforan-guanidyna [CpG]) i innymi strukturami drobnoustrojów zwanymi wzorcami molekularnymi związanymi z patogenem. Pobudzenie komórek nabłonka za pośrednictwem TLR indukuje wytwarzanie defenzyn i katelicyn – rodzin peptydów przeciwdrobnoustrojowych.

Skóra wytwarza katelicynę LL-37, ludzkie β -defenzyny HBD-1, HBD-2 i HBD-3 oraz dermicydynę. Śro-

dowisko zapalne zapoczątkowane przez IL-4, 13 i 10 zmniejsza ilość peptydów antymikrobowych w skórze chorych na atopowe zapalenie skóry.⁴⁰⁻⁴³ Dlatego postępowanie w przypadku infekcji skóry u tych chorych jest trudne. Zarówno skóra zmieniona, jak i wolna od zmian jest obficie skolonizowana przez takie bakterie, jak *Staphylococcus aureus* lub grzyby np. *Malassezia*. Chorzy na atopowe zapalenie skóry są predysponowani do rozwoju eczema herpeticum i eczema vaccinatum ze względu na zmniejszone wytwarzanie katelicyny, która ma potencjalnie działanie przeciwwirusowe.^{44,45}

Immunopatologiczne mechanizmy atopowego zapalenia skóry

POCZĄTKOWE MECHANIZMY ZAPALENIA SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry o wczesnym początku zwykle pojawia się bez wykrywalnej sensytyzacji, w której pośredniczy IgE.⁴ U niektórych dzieci, w większości dziewczynek, takie uwrażliwienie nie pojawia się nigdy.⁵ Początkowe mechanizmy, które indukują zapalenie skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry są nieznane. Może to być drapanie się indukowane neuropeptydami, drażnieniem lub światłem, które powoduje uwolnienie cytokin prozapalnych z keratynocytów lub wywoływane za pośrednictwem limfocytów T, niezależne od IgE, reakcje na alergeny, obecne w uszkodzonej barierze naskórkowej lub w pożywieniu (tak zwane atopowe zapalenie skóry wrażliwe na pokarmy). Alergenowo-swoiste IgE nie są jednak warunkiem, ponieważ testy płatkowe pokazują, że alergeny powietrzno-pochodne zaaplikowane pod opatrunkiem wywołują dodatnią reakcję bez obecności alergenowo-swoistych IgE.

MIEJSCE INICJACJI PROCESU SENSYTYZACJI

U chorych na atopowe zapalenie skóry o wczesnym początku, sensytyzacja wywołwana za pośrednictwem przeciwciał IgE często występuje kilka tygodni lub miesięcy po pojawieniu się zmian skórnych,⁴ co sugeruje, że skóra jest miejscem, w którym dochodzi do uwrażliwienia. W modelach zwierzęcych powtarzająca się ekspozycja naskórka na albuminę jaja kurzego prowadzi do powstania przeciwciał IgE swoistych dla albuminy jaja kurzego, rozwoju alergii oddechowej i zmian wypryskowych w miejscu aplikacji.⁴⁸ Podobne zjawiska zachodzą prawdopodobnie u ludzi (ryc. 2B).

Dysfunkcja bariery naskórkowej jest warunkiem penetracji alergenów wielkocząsteczkowych zawartych w pyłkach, roztoczach kurzu domowego, drobnoustrojach i pożywieniu. Częsteczki zawarte w pyłkach i niektórych alergenach znajdujących się w pożywieniu prowadzą do wzmocnienia przewagi limfocytów Th2 przez komórki dendrytyczne.^{49,50} W skórze występują liczne

limfocyty T (10^6 limfocytów T pamięci na cm^2 powierzchni ciała), a ich liczba prawie dwukrotnie przekracza liczbę limfocytów we krwi.^{51,52} Ponadto, keratynocyty w atopowym zapaleniu skóry wytwarzają wysokie stężenia limfopoetyny zrębu grasicy podobnej do interleukiny 7, która daje sygnał komórkom dendrytycznym do polaryzacji odpowiedzi immunologicznej w kierunku limfocytów Th2.⁵³ Przez indukcję wytwarzania dużej ilości cytokin, takich jak GM-CSF lub chemokiny, rozprzestrzeniony stan zapalny skóry może wpływać na nabytą odpowiedź immunologiczną,⁵⁴ zmieniając fenotyp krążących monocytów,⁵⁵⁻⁵⁷ oraz zwiększać wytwarzanie prostaglandyny E_2 ⁵⁸ w atopowym zapaleniu skóry. Wszystkie te zachodzące w skórze zjawiska dostarczają sygnałów potrzebnych do silnie wyrażonej polaryzacji w kierunku limfocytów Th2, co czyni skórę punktem wyjścia dla sensytyzacji atopowej oraz możliwym źródłem bodźców potrzebnych do wywołania sensytyzacji alergenowej w płucach lub jelicie. Rozwój uwrażliwienia i atopowego zapalenia skóry u biorców szpiku po wszczępieniu hematopoetycznych komórek macierzystych od dawcy z chorobą atopową⁵⁹ potwierdza znaczenie układu hematopoetycznego jako czynnika dodatkowego do genetycznie uwarunkowanego defektu bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry.

Antygenowo-swoiste IgE na komórkach tucznych i granulocytach zasadochłonnych są głównym elementem rozpoznawczym dla alergenów. Może być to również narzędzie do wywołania tolerancji swoistej dla alergenów lub mechanizmów przeciwwzpalnych,⁶⁰ ale czy takie zdarzenia leżą u podstawy samoistnych remisji atopowego zapalenia skóry, pozostaje przedmiotem dalszych badań.

KOMÓRKI DENDRYTYCZNE

Komórki dendrytyczne naskórka w atopowym zapaleniu skóry mają na swojej powierzchni IgE i wykazują ekspresję jej receptora o wysokim powinowactwie (FcεRI).⁶²⁻⁶⁴ Komórki dendrytyczne o pochodzeniu plazmacytoidalnym,⁶⁵ mające potencjalną aktywność przeciwwirusową przez wytwarzanie interferonu-α prawie nie występują w zmianach skórnych.⁶⁶ Z drugiej strony, obecne są dwie populacje mieloidalnych komórek dendrytycznych: komórki Langerhansa i zapalne komórki dendrytyczne naskórka.⁶⁷ W atopowym zapaleniu skóry, ale nie w innych schorzeniach, na obu typach komórek stwierdza się wysoką ekspresję receptora FcεRI. Komórki Langerhansa występują w skórze prawidłowej, ale zapalne komórki dendrytyczne tylko w skórze objętej stanem zapalnym. Pochłaniają one alergeny, a następnie prezentują je limfocytom Th1 i Th2, a prawdopodobnie również limfocytom T regulatorowym.⁶⁰ Po związaniu IgE przez FcεRI, komórki Langerhansa wytwarzają interleukinę 16, która przyciąga limfocyty CD4+ do skóry.⁶⁸ Oprócz interleukiny 16, komórki Langerhansa wytwarzają tylko niewielką ilość chemokin i nie wytwarzają

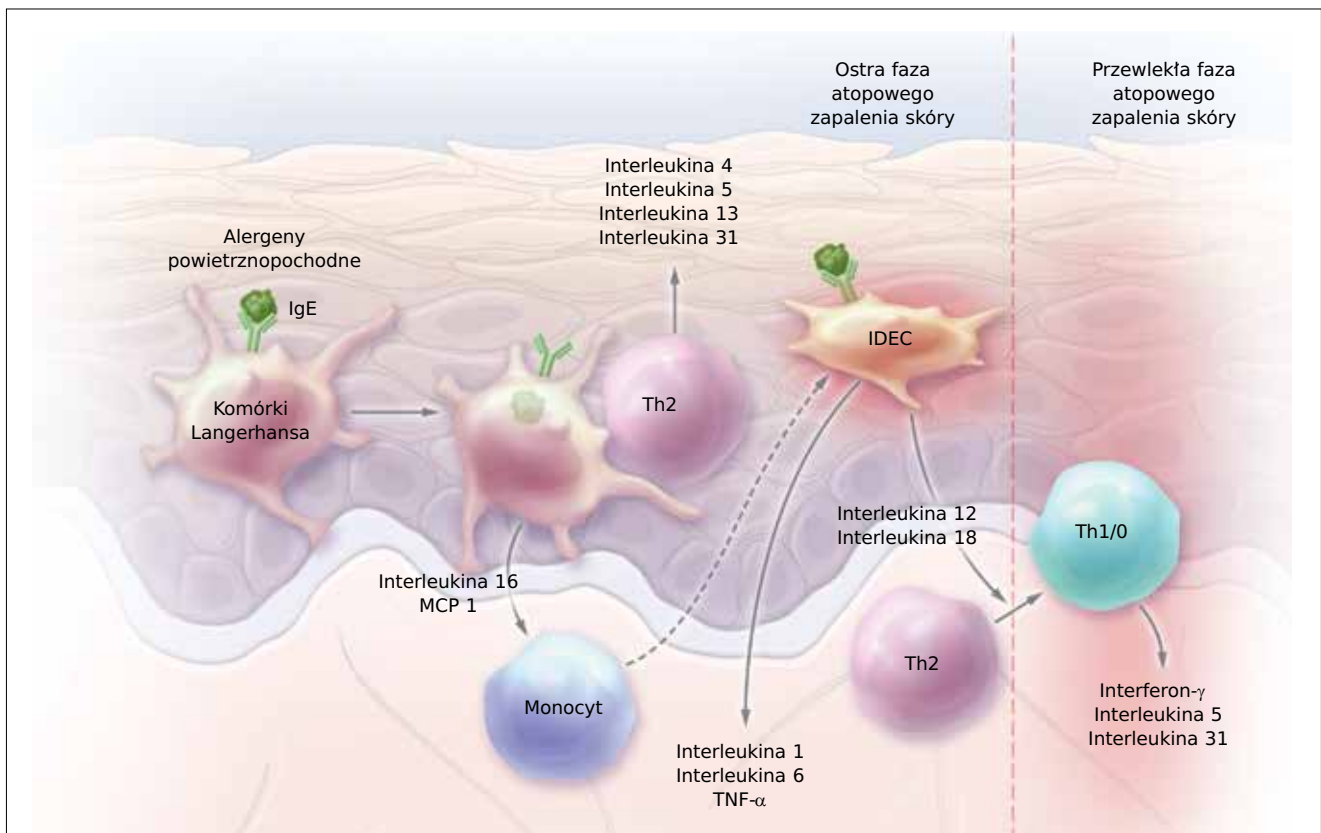
żadnych cytokin prozapalnych.⁶⁹ Po przyłączeniu alergenu, komórki Langerhansa prowadzą do polaryzacji odpowiedzi immunologicznej w kierunku Th2 na drodze nieznanego mechanizmu, a zapalne komórki dendrytyczne naskórka prowadzą do polaryzacji w kierunku Th1 przez wytwarzanie interleukin 12 i 18 oraz uwalnianie cytokin prozapalnych. W atopowych testach płatkowych, 72 godziny po ekspozycji na alergen, do naskórka wnika duża liczba zapalnych komórek dendrytycznych naskórka. W tych komórkach i w komórkach Langerhansa, dochodzi do nasilenia ekspresji receptora FcεRI.⁷⁰

DWUFAZOWA CHOROBA WYWOŁYWANA ZA POŚREDNICTWEM LIMFOCYTÓW T

Alergenowo-swoiste limfocyty CD4+ i CD8+ można wyizolować ze skóry chorych na atopowe zapalenie skóry. Stan zapalny w przebiegu atopowego zapalenia skóry postępuje dwufazowo: początkowa faza Th2 poprzedza fazę przewlekłą, w której dominują limfocyty Th0 (łącznie pewne cechy limfocytów Th1 i Th2) i Th1 (ryc. 3).⁷¹ Cytokiny wytwarzane przez limfocyty Th2 – interleukiny 4, 5 i 13 przeważają w ostrej fazie, a w przewlekłej następuje wzrost stężenia interferonu-γ, interleukin 12 i 5 oraz GM-CSF. Te zmiany są charakterystyczne dla przewagi limfocytów Th1 i Th0. Limfocyty Th0 mogą się różnicować zarówno w kierunku Th1, jak i Th2, w zależności od tego, jakie cytokiny przeważają w środowisku. Zwiększona ekspresja mRNA dla interferonu-γ w limfocytach Th1 następuje po wzroście ekspresji IL-12, co współistnieje z występowaniem zapalnych komórek dendrytycznych w skórze. U chorych na atopowe zapalenie skóry w obrębie niezmienionej skóry między zaostrożeniami występuje umiarkowany naciek, wyraźnie sugerujący obecność rezydualnego stanu zapalnego.⁷³

Rekrutacja limfocytów T w skórze jest sterowana przez złożoną sieć mediatorów biorących udział w przewlekłym stanie zapalnym. W tym procesie biorą udział chemokiny wytwarzane w komórkach skóry w czasie homeostazy i w stanie zapalnym.^{74,75} Komórki stanu zapalnego i keratynocyty w zmianach skórnych wykazują wysokie stężenia chemoatraktantów,⁷⁶⁻⁷⁸ a limfopoetyna zrębu grasicy pochodząca z keratynocytów stymuluje komórki dendrytyczne do wytwarzania chemokiny TARC/CCL17 (Th2-cell-attracting thymus and activation-regulated chemokine). W ten sposób, jak sugerowano w badaniach *in vitro*, komórki te mogą wzmacniać i utrzymywać na tym samym poziomie odpowiedź alergiczną i wytwarzanie limfocytów T cytotoksycznych produkujących interferon-γ.⁷⁹ Interferon-γ wytwarzany przez limfocyty Th1 bierze udział w apoptozie keratynocytów wywołanej przez receptor śmierci komórkowej Fas.⁸⁰

Badano również rolę limfocytów T regulatorowych w atopowym zapaleniu skóry. Dla tych komórek charakterystyczne są wysokie wartości ekspresji łańcucha α re-



Rycina 3. Ostra i przewlekła faza atopowego zapalenia skóry wywołanego za pośrednictwem IgE i limfocytów T.

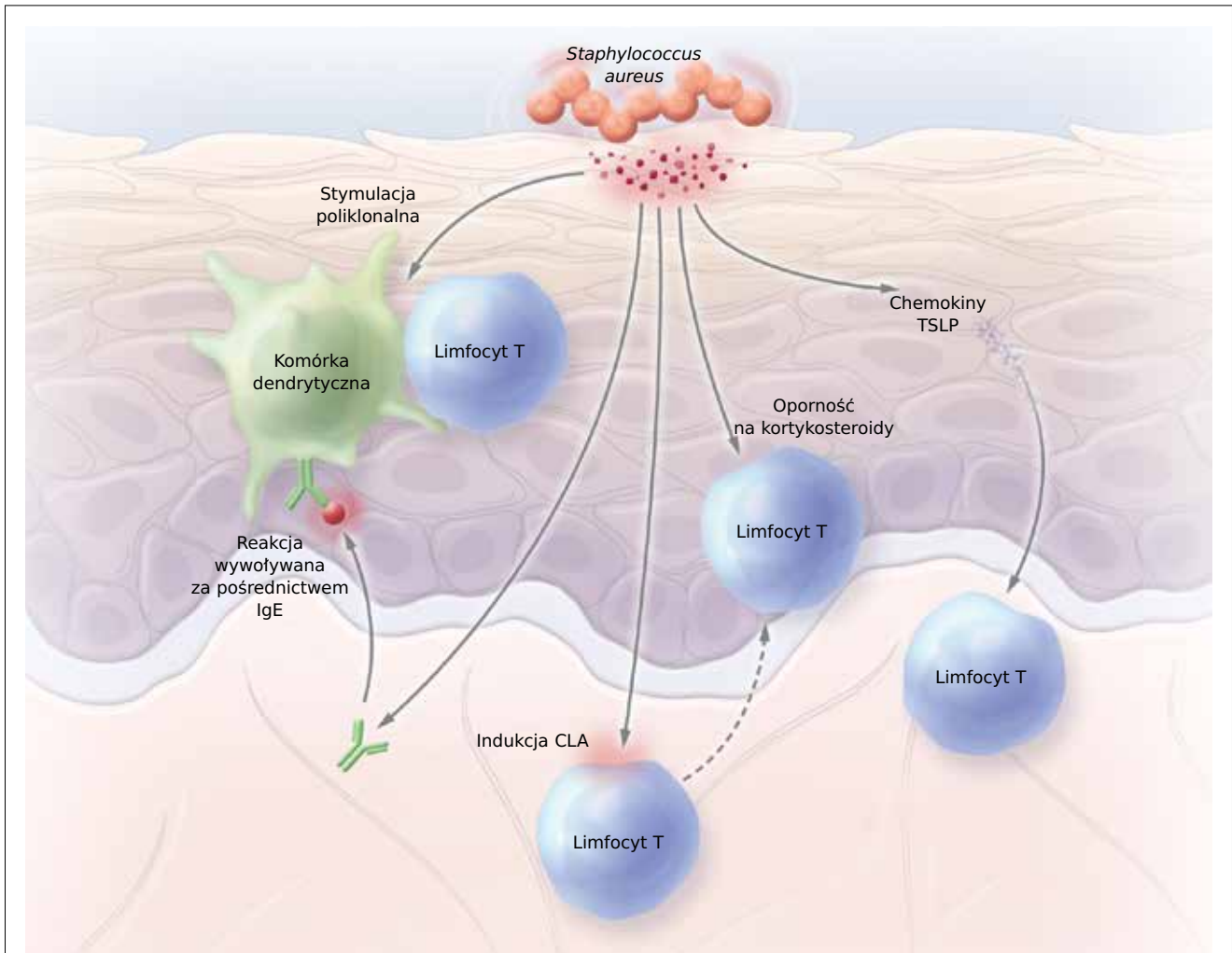
W fazie ostrej atopowego zapalenia skóry komórki Langerhansa są pobudzone przez połączenie alergenów ze swoistymi IgE i receptorem Fc ϵ RI. Wytwarzają one białko MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1) i interleukinę 16. Peptydy pochodzące z alergenu są prezentowane limfocytom T przez komórki Langerhansa, które indukują odpowiedź typu Th2. Po migracji do skóry, zgromadzone monocyty różnicują się do zapalnych komórek dendrytycznych naskórka (inflammatory dendritic epidermal cells, IDEC) i wytwarzają prozapalne cytokiny: interleukiny 1 i 6 oraz czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α). Wydzielanie interleukin 12 i 18 przez te komórki ma znaczenie w przejściu z odpowiedzi Th2 na Th1/0, co prowadzi do przewlekłej fazy choroby.

ceptora interleukiny 2 (CD25) i czynnika transkrypcyjnego (FOXP3). W atopowym zapaleniu skóry występuje zwiększona pula krążących limfocytów T regulatorowych,⁸² ale zmiany skórne są pozbawione czynnościowych limfocytów T regulatorowych. Złożoność limfocytów T regulatorowych nie jest jeszcze w pełni poznana, a ich znaczenie w regulacji przewlekłej choroby zapalnej skóry jest trudne do ustalenia.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Supresja wrodzonego układu immunologicznego skóry przez zapalne środowisko atopowego zapalenia skóry tłumaczy kolonizację skóry przez *S. aureus* u ponad 90% chorych.⁸³ Ta cecha odgrywa rolę w sensytyzacji alergicznej i stanie zapalnym (ryc. 4). Drapanie się zwiększa wiązanie *S. aureus* ze skórą, a zwiększona ilość ceramidazy pochodzącej ze *S. aureus* może pogłębiać defekt bariery skórnej. Enterotoksyny *S. aureus*⁸⁴ nasilają stan zapalny w atopowym zapaleniu skóry i powodują

powstawanie przeciwciał IgE swoistych dla enterotoksyny, co koreluje z ciężkością choroby.⁸⁵ Te enterotoksyny łączą się bezpośrednio z II klasą cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej i łańcuchem β receptora limfocytów T w celu wywołania zależnej od antygeny proliferacji limfocytów T. Powodują również zwiększenie ekspresji receptora zasiedlania skóry CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) na limfocytach T i wytwarzaniu chemokin wywodzących się z keratynocytów, rekrutujących limfocyty T. Przez indukcję kompetytywnej izoformy β receptora glikokortykosteroidowego w komórkach jednojądrowych, enterotoksyny biorą udział w powstawaniu oporności na miejscowe leczenie kortykosteroidami. Enterotoksyny *S. aureus* również indukują ekspresję ligandu białkowego indukowanego glikokortykosteroidami, związaną z receptorem czynnika martwicy nowotworów na komórkach prezentujących antygen, co prowadzi do zahamowania czynności supresyjnej limfocytów T regulatorowych.⁸⁶



Rycina 4. Różne drogi prowadzące do sensytyzacji i stanu zapalnego wywołanego przez *Staphylococcus aureus*.

S. aureus i jego produkty dostarczają bodźców, które prowadzą do sensytyzacji i stanu zapalnego na drodze kilku mechanizmów. Ceramidaza pochodząca z *S. aureus* zwiększa przepuszczalność warstwy rogowej a enterotoksyny będące superantygenami pobudzają limfocyty T niezależnie od alergenu. *S. aureus* indukuje ekspresję receptora zasiedlenia skóry CLA (cutaneous lymphocyte-associated antygen) na limfocyty T. Enterotoksyny *S. aureus* indukują i nasilają wydzielanie chemokin wywodzących się z keratynocytów, limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP) i interleukiny 31. Te substancje biorą udział w oporności limfocytów T na kortykosteroidy i zmieniają czynność limfocytów T regulatorowych. IgE swoiste dla *S. aureus* wytwarzane w układzie immunologicznym może wiązać się z receptorami FcεRI na komórkach dendrytycznych i inicjować reakcję za pośrednictwem IgE na ten drobnoustrój.

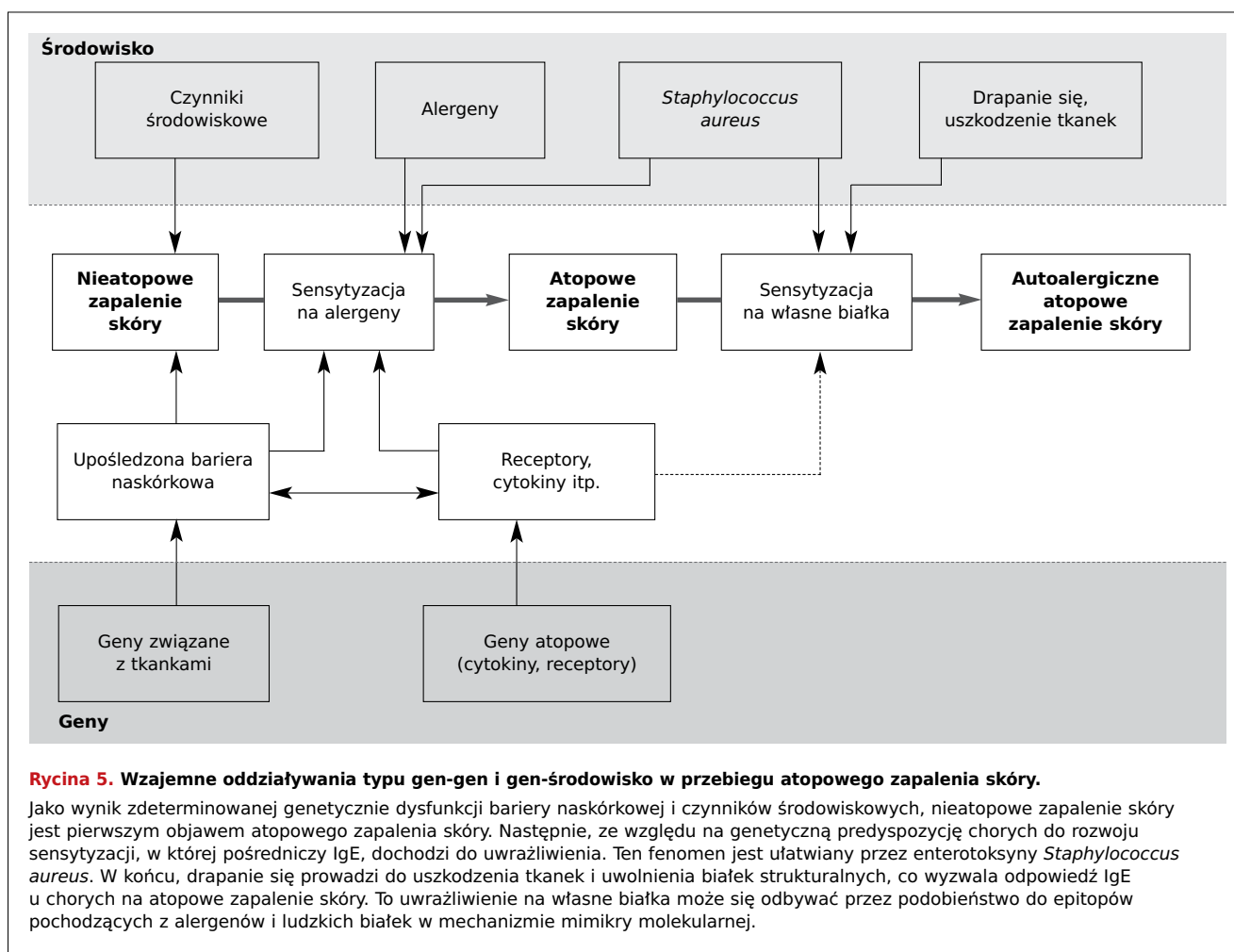
MECHANIZM ŚWIĄDU

Najważniejszym objawem atopowego zapalenia skóry jest utrzymujący się świąd, który upośledza jakość życia chorych. Nieskuteczność leków przeciwhistaminowych kłóci się ze znaczeniem histaminy w wywoływaniu świądu związanego z atopowym zapaleniem skóry.⁸⁷ Świąd wywołują neuropeptydy, proteazy, kininy i cytokiny. Interleukina 31 jest cytokiną wytwarzaną przez limfocyty T zwiększającą przeżycie komórek hematopoetycznych i pobudzającą wytwarzanie cytokin stanu zapalnego przez komórki nabłonka. Jest ona silnie pruritogenna.⁸⁸⁻⁹⁰ Zarówno interleukina 31, jak i jej receptor ulega-

ją nadmiernej ekspresji w zmienionej skórze. Ponadto, wytwarzanie interleukiny 31 jest zwiększone przez ekspozycję na egzotoksyny gronkowcowe w warunkach *in vitro*. Te odkrycia obsadzają interleukinę 31 w roli głównego czynnika prowadzącego do powstawania świądu w atopowym zapaleniu skóry.

Zjawiska autoimmunologiczne w atopowym zapaleniu skóry

Oprócz przeciwciał IgE skierowanych przeciwko alergenom pokarmowym i powietrznopochodnym, surowice



Rycina 5. Wzajemne oddziaływania typu gen-gen i gen-środowisko w przebiegu atopowego zapalenia skóry.

Jako wynik zdeterminowanej genetycznie dysfunkcji bariery naskórkowej i czynników środowiskowych, nieatopowe zapalenie skóry jest pierwszym objawem atopowego zapalenia skóry. Następnie, ze względu na genetyczną predyspozycję chorych do rozwoju sensytyzacji, w której pośredniczy IgE, dochodzi do uwrażliwienia. Ten fenomen jest ułatwiany przez enterotoksyny *Staphylococcus aureus*. W końcu, drapanie się prowadzi do uszkodzenia tkanek i uwolnienia białek strukturalnych, co wywołuje odpowiedź IgE u chorych na atopowe zapalenie skóry. To uwrażliwienie na własne białka może się odbywać przez podobieństwo do epitopów pochodzących z alergenów i ludzkich białek w mechanizmie mimikry molekularnej.

chorych na ciężkie atopowe zapalenie skóry zawierają IgE skierowane przeciwko białkom keratynocytów i komórkom śródbłonna, takim jak dysmutaza ponadtlenkowa manganu i białka wiążące wapń.^{91,92} Stężenia auto-przeciwciał IgE w surowicy korelują z ciężkością choroby. Drapanie się prawdopodobnie uwalnia wewnątrzkomórkowe białka keratynocytów. Te białka mogą być podobne do struktur drobnoustrojów, co w mechanizmie mimikry molekularnej powoduje powstawanie auto-przeciwciał IgE.⁹³ U około 25% dorosłych chorych na atopowe zapalenie skóry występują przeciwciała IgE skierowane przeciwko własnemu białkom.⁹⁴ U tych chorych cechami charakterystycznymi choroby są atopowe zapalenie skóry o wczesnym początku, nasilony świąd, nawracające bakteryjne zakażenia skóry i wysokie stężenia IgE w surowicy. Ponadto, przeciwciała IgE przeciwko własnemu białkom są wykrywane u chorych na atopowe zapalenie skóry już od pierwszego roku życia.⁹⁴ Niektóre autoalergeny w skórze są także silnymi induktorami odpowiedzi typu Th1.⁹² Przeciwciała IgE w atopo-

wym zapaleniu skóry mogą być wytwarzane przez alergeny środowiskowe, ale przeciwciała IgE skierowane przeciwko autoantygenom w skórze mogą utrzymywać alergiczny stan zapalny. Z tego powodu atopowe zapalenie skóry wydaje się stać na granicy między alergią a zjawiskami autoimmunologicznymi.

Jednocząca hipoteza

Jedną z klasyfikacji rozróżnia postać atopowego zapalenia skóry związaną z IgE (tj. prawdziwe atopowe zapalenie skóry, wcześniej nazywane zewnątrzpochodnym) od postaci niezwiązanej z IgE (nieatopowe zapalenie skóry, wcześniej nazywane wewnątrzpochodnym).⁹⁵ Ten rozdział sugeruje, że nieatopowe i atopowe zapalenie skóry są dwiema różnymi chorobami. Ponieważ suchość skóry jest ważnym objawem w obu chorobach, a brak sensytyzacji, w której pośredniczy IgE, może być jedynie przejściowy, istnieje potrzeba połączenia tych rozbieżnych hipotez. Nowe spojrzenie wynika z ostatnio doko-

nanych odkryć, według których naturalny przebieg atopowego zapalenia skóry składa się z trzech faz (ryc. 5). Fazą wstępną jest nieatopowa postać zapalenia skóry występująca we wczesnym niemowlęctwie, kiedy jeszcze nie doszło do uwrażliwienia. Następnie, u 60-80% chorych, czynniki genetyczne wpływają na indukcję sensytyzacji wywoływanej za pośrednictwem przeciwciał IgE na alergeny pokarmowe, środowiskowe lub oba typy – jest to przejście we właściwe atopowe zapalenie skóry. W trzeciej fazie, drapanie się uszkadza komórki skóry, które uwalniają autoantygeny indukujące powstawanie autoprzeciwciał IgE u znacznej części chorych na atopowe zapalenie skóry.

Implikacje kliniczne

Ponieważ bariera skórna i przewlekły stan zapalny są charakterystyczne dla atopowego zapalenia skóry, długoterminowe postępowanie kliniczne powinno kłaść nacisk na prewencję, intensywną i dobraną indywidualnie pielęgnację skóry, redukcję kolonizacji bakteryjnej przez stosowanie miejscowych lotionów zawierających środki antyseptyczne, takie jak triklosan i chlorheksydyna, i – co najważniejsze – kontrolowanie stanu zapalnego przez systematyczne stosowanie miejscowych kortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny. U dzieci, przed i po rozpoznaniu sensytyzacji, w której pośredniczy IgE, korzyści powinno dać zapobieganie ekspozycji na alergeny. Aktualne leczenie atopowego zapalenia skóry jest czynne (leczenie zaostżeń), ale postępowanie powinno włączać wczesne i aktywne działania prowadzące do skutecznej i ciągłej kontroli stanu zapalnego skóry i kolonizacji *S. aureus*. Wykazano, że taka strategia jest skuteczna w redukcji liczby zaostżeń.⁹⁶ Zastosowana we wczesnym niemowlęctwie powinna potencjalnie pomóc w zmniejszeniu późniejszej sensytyzacji na antygeny środowiskowe i powietrzno pochodne.

Podsumowanie

Najnowsze badania genetycznych i immunologicznych mechanizmów prowadzących do stanu zapalnego skóry w atopowym zapaleniu skóry doprowadziły do lepszego pojmowania przebiegu choroby i uwidoczniły kluczowe znaczenie czynności bariery naskórkowej i układu immunologicznego. Oba te czynniki biorą udział w uwrażliwieniu, w którym pośrednikiem są IgE, i powinny być rozważane jako główne cele leczenia. Nowe postępy skierowane swoiście na defekty molekularne warstwy rogowej powinny dostarczyć dobranej do potrzeb metody poprawy czynności bariery. Wczesne i aktywne postępowanie powinno poprawić wyniki i jakość życia chorych na atopowe zapalenie skóry.

Praca wspierana przez granty Niemieckiego Towarzystwa Badawczego i Sieci Atopowego Zapalenia Skóry i Szczepionek na Ospę Narodowego Instytutu Alergii i Chorób Zakaźnych.

Dr Bieber zgłasza otrzymywanie wynagrodzenia za konsultacje od firmy Novartis. Nie stwierdzono innych potencjalnych konfliktów interesów istotnych dla tego artykułu.

Dziękuję Doktor W. Burgdorf, M. Noethen i H. Williams za zapoznanie się z wcześniejszą wersją opracowania i pomocną dyskusję oraz wszystkim współpracownikom, kolegom i studentom, którzy wraz ze mną badali genetyczne i zapalne mechanizmy atopowego zapalenia skóry.

From the New England Journal of Medicine 2008; 358: 1483-94. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2008, 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-69. [Erratum, *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:724.]
2. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
3. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:209-13.
4. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
5. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-62.
6. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259-60.
7. Zutavern A, Hirsch T, Leupold W, Weiland S, Keil U, von Mutius E. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1301-8.
8. Schultz Larsen FV, Holm NV. Atopic dermatitis in a population based twin series: concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985;114:159.
9. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:24-34.
10. Palmer LJ, Cardon LR. Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet* 2005;366:1223-34.
11. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000;26:470-3.
12. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001;27:372-3.
13. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, et al. Atopic dermatitis – a total genome scan for susceptibility genes. *Acta Derm Venereol* 2004;84:346-52.
14. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004;4:978-88.
15. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13 Spec No 1: R43-R55.
16. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren R, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:150-8.
17. Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med* 2005;83:682-92.
18. Novak N, Kruse S, Potreck J, et al. Single nucleotide polymorphisms of the IL18 gene are associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:828-33. [Erratum, *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1319.]
19. Lange J, Heinzmann A, Zehle C, Kopp M. CT genotype of promotor polymorphism C159T in the CD14 gene is associated with lower prevalence of atopic dermatitis and lower IL-13 production. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 456-7.
20. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, et al. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:565-7.
21. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38:337-42.

22. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
23. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:214-9. [Errata, *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:724,922.]
24. Marenholz I, Nickel R, Rüschemdorf F, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:866-71.
25. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007;39:650-4.
26. Nomura T, Sandilands A, Akiyama M, et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:434-40.
27. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;123:62-6.
28. Söderhäll C, Marenholz I, Kerscher T, et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol* 2007;5(9):e242.
29. Proksch E, Jensen JM, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:134-44.
30. Schmid-Wendtner MH, Kortjng HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:296-302.
31. Hansson L, Bäckman A, Ny A, et al. Epidermal overexpression of stratum corneum chymotryptic enzyme in mice: a model for chronic itchy dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002;118:444-9.
32. Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, Taka-hashii M, Aisu K, Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch Dermatol Res* 1996;288:442-6.
33. Scott IR, Harding CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol* 1986;115:84-92.
34. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150-5.
35. Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci* 2006;43:159-69.
36. Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet* 2006;38:399-400.
37. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:3-21.
38. Braff MH, Gallo RL. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;306:91-110.
39. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol* 2007;7:179-90.
40. McGirt LY, Beck LA. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:202-8.
41. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
42. Rieg S, Steffen H, Seeber S, et al. Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin *in vivo*. *J Immunol* 2005;174:8003-10.
43. Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity* 2006;24:341-8.
44. Peng WM, Jenneck C, Bussmann C, et al. Risk factors of atopic dermatitis patients for eczema herpeticum. *J Invest Dermatol* 2007;127:1261-3.
45. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:836-41.
46. Ingordo V, D'Andria G, D'Andria C, Tortora A. Results of atopy patch tests with house dust mites in adults with "intrinsic" and "extrinsic" atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:450-4.
47. Kerschenlohr K, Darso U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:285-9.
48. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998;101:1614-22.
49. Traidl-Hoffmann C, Mariani V, Hochrein H, et al. Pollen-associated phyto-prostanols inhibit dendritic cell interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization. *J Exp Med* 2005;201:627-36. [Erratum, *J Exp Med* 2005;201:1347.]
50. Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, et al. The major glycoprotein allergen from *Arachis hypogaea*, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant *in vitro*. *J Immunol* 2006;177:3677-85.
51. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 2004;4:211-22.
52. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol* 2006;176:4431-9.
53. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3:673-80.
54. Denburg JA, van Eeden SF. Bone marrow progenitors in inflammation and repair: new vistas in respiratory biology and pathophysiology. *Eur Respir J* 2006;27:441-5.
55. Bratton DL, Hamid Q, Boguniewicz M, Doherty DE, Kailey JM, Leung DY. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor contributes to enhanced monocyte survival in chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1995;95:211-8.
56. Novak N, Kruse S, Kraft S, et al. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002;119:870-5.
57. von Bubnoff D, Scheler M, Hinz T, Matz H, Koch S, Bieber T. Comparative immunophenotyping of monocytes from symptomatic and asymptomatic atopic individuals. *Allergy* 2004;59:933-9.
58. Chan SC, Kim JW, Henderson WR Jr, Hanifin JM. Altered prostaglandin E2 regulation of cytokine production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1993;151:3345-52.
59. Hallstrand TS, Sprenger JD, Agosti JM, Longton GM, Witherspoon RP, Henderson WR Jr. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood* 2004;104:3086-90.
60. Bieber T. The pro- and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI). *Immunobiology* 2007;212:499-503.
61. Bruynzeel-Koomen C, van Wichen DF, Toonstra J, Berrens L, Bruynzeel PL. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1986;278:199-205.
62. Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, et al. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI). *J Exp Med* 1992;175:1285-90.
63. Wang B, Rieger A, Kilgus O, et al. Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via Fc epsilon RI. *J Exp Med* 1992;175:1353-65.
64. Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: Suppl 2: S171-S176.
65. Cao W, Liu YJ. Innate immune functions of plasmacytoid dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 2007;19:24-30.
66. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002;119:1096-102.
67. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996;106:446-53.
68. Reich K, Heine A, Hugo S, et al. Engagement of the Fc epsilon RI stimulates the production of IL-16 in Langerhans cell-like dendritic cells. *J Immunol* 2001;167:6321-9.
69. Novak N, Valenta R, Bohle B, et al. Fc epsilon RI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes *in vitro*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:949-57.
70. Kerschenlohr K, Decard S, Przybilla B, Wollenberg A. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:869-74.

71. Grewe M, Walther S, Gyufko K, Czech W, Schöpf E, Krutmann J. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1995;105:407-10.
72. Taha RA, Leung DY, Ghaffar O, Boguniewicz M, Hamid Q. *In vivo* expression of cytokine receptor mRNA in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:245-50.
73. Mihm MC Jr, Soter NA, Dvorak HF, Austen KF. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1976;67:305-12.
74. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:178-89.
75. Nomura I, Gao B, Boguniewicz M, Darst MA, Travers JB, Leung DY. Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis: a gene microarray analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:1195-202.
76. Morales J, Homey B, Vicari AP, et al. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14470-5.
77. Homey B, Alenius H, Muller A, et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med* 2002;8:157-65.
78. Gombert M, Dieu-Nosjean MC, Winterberg F, et al. CCL1-CCR8 interactions: an axis mediating the recruitment of T cells and Langerhans-type dendritic cells to sites of atopic skin inflammation. *J Immunol* 2005;174:5082-91. [Erratum, *J Immunol* 2005;174:8219.]
79. Gilliet M, Soumelis V, Watanabe N, et al. Human dendritic cells activated by TSLP and CD40L induce proallergic cytotoxic T cells. *J Exp Med* 2003; 197:1059-63.
80. Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000;106:25-35.
81. Ziegler SF. FOXP3: of mice and men. *Annu Rev Immunol* 2006;24:209-26.
82. Ou LS, Goleva E, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:756-63.
83. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:176-83.
84. Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:273-9.
85. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:119-24.
86. Cardona ID, Goleva E, Ou LS, Leung DY. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:688-95.
87. Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278-86.
88. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:411-7.
89. Paus R, Schmelz M, Biró T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 2006; c116: 1174-86.
90. Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:930-7.
91. Mittermann I, Aichberger KJ, Bänder R, Mothes N, Renz H, Valenta R. Autoimmunity and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:367-71.
92. Aichberger KJ, Mittermann I, Reininger R, et al. Hom s 4, an IgE-reactive autoantigen belonging to a new subfamily of calcium-binding proteins, can induce Th cell type 1-mediated autoreactivity. *J Immunol* 2005; 175:1286-94.
93. Schmid-Grendelmeier P, Flückiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1068-75.
94. Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:706-9.
95. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
96. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326:1367.

K O M E N T A R Z



**Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Samochocki**
Katedra i Klinika Dermatologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Patogeneza atopowego zapalenia skóry (AZS) jest bardzo złożona. W majowym numerze (*Dermatologia po Dyplomie* 2010;1(3):20-30) opublikowaliśmy przedruk artykułu, w którym przedstawiono rolę dysfunkcji bariery naskórkowej w etiopatogenezie choroby. Teraz prezentujemy artykuł prof. Thomasa Biebera omawiający głównie zaburzenia dotyczące systemu immunologicznego w naskórku i skórze chorych na wyprysk atopowy. Są one związane z niewydolnością wrodzonego układu immunologicznego w obronie przeciw zewnętrznym czynnikom infekcyjnym, zaburzeniami równowagi między subpopulacjami limfocytów Th2 i Th0/Th1 i rozwojem IgE zależnej nadwrażliwości na alergeny powietrzno pochodne i pokarmowe, odpowiedzią autoagresyjną na własne białka i rolą immunostymulującą superantygenów bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. Autor przedstawił te trudne, częściowo nie w pełni wyjaśnione, procesy bardzo przystępnie a ich ilustracja załączonymi schematami ułatwia zrozumienie zachodzących zjawisk. Należy pamiętać, że opisane zjawiska nakładają się na siebie powodując pogłębianie się zachodzących procesów i rozwój kolejnych nieprawidłowości.

Doniesienia z piśmiennictwa wskazują, że oprócz subpopulacji limfocytów T ważną rolę w etiopatogenezie AZS odgrywają keratynocyty i komórki dendrytyczne. Keratynocyty stymulowane przez prozapalne cytokiny są źródłem chemokin i cytokin wpływających na liczbę i funkcję limfocytów Th1 lub Th2. Zwraca szczególnie uwagę rola białka thymic stromal lymphoprotein (TSLP). Ta proteina jest niewykrywalna w skórze zdrowej i w skórze chorych na AZS w okresie bezobjawowym. Jej ekspresja gwałtownie wzrasta w obrębie czynnych zmian AZS zarówno o charakterze ostrym, jak i przewlekłym. TSLP stymuluje nie tylko komórki dendrytyczne, ale także, synergicznie z IL-1 i TNF- α , komórki tuczne do wydzielania cytokin o profilu Th2. Wykazano także, że jest ona uwalniana przez komórki naskórka nie tylko pod wpływem czynników infekcyjnych, ale także pod wpływem działania cytokin prozapalnych oraz mechanicznego uszkodzenia kera-

tynocytów. Stwierdzono silny związek między stężeniem TSLP a stopniem dysfunkcji bariery naskórkowej. Wykazano również, że INF- γ indukuje Fas na keratynocytach, przez co czyni je podatnymi na apoptozę powodowaną przez nacieki z komórek T FasL+. Supresja aktywacji keratynocytów i apoptozy może być w przyszłości jednym ze sposobów leczenia AZS. Inną metodą przyszłości leczenia może być miejscowe blokowanie receptora dla plazminogenu (PAR2). Jego stymulacja powoduje bowiem zmniejszenie wydzielania ciałek lamelarnych, a to z kolei jest przyczyną niedoboru lipidów warstwy rogowej prowadzącej do dysfunkcji bariery naskórkowej.

Bardzo czytelnym i praktycznym podsumowaniem zagadnień przedstawionych w artykule jest zaproponowany przez Biebera schemat naturalnego przebiegu AZS. Potwierdza on bardzo ważną rolę, oprócz miejscowego i ogólnego leczenia przeciwzapalnego, postępowania profilaktycznego w terapii AZS, aby zapobiec przechodzeniu choroby w coraz cięższe jej postaci. Składa się na nie eliminacja czynników drażniących/alergizujących oraz pielęgnacja skóry. Wyprysk atopowy, u osób genetycznie predysponowanych do rozwoju choroby, może być prowokowany między innymi przez mydła i detergenty, twardą wodę, kosmetyki zawierające alkohol i środki ściągające, drażniące i obcisłe ubrania, szczególnie wełniane, pot, alergeny pokarmowe, roztocza kurzu domowego, pyłki roślin, chwasty, pleśnie, naskórek zwierząt, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze. Trzeba pamiętać, że wyniki natychmiastowych testów skórnych z alergenami pokarmowymi i powietrzno pochodnymi charakteryzują się u tych chorych wysoką czułością, ale niską swoistością. Dodatkowo ich interpretację mogą utrudniać zmiany w skórze atopowej a także wcześniejsze, przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami (GKS). U części chorych, przy ujemnych wynikach prób natychmiastowych, stwierdza się dodatnie wyniki atopowych prób kontaktowych wykonywanych z alergenami białkowymi. Charakteryzują się one wysoką swoistością przy niskiej czułości. Dlatego też interpretacja wyników testów musi być skorelowana ze szczegółowym wywiadem, a tam gdzie to możliwe – potwierdzona próbą ekspozycji. Należy także pamiętać, że u chorych na AZS istnieje szczególnie duże ryzyko rozwoju nadwrażliwości kontaktowej na hapteny, najczęściej na nikiel, substancje zapachowe, lanolinę i neomycynę. Ze względu na dysfunkcję bariery skórnej i układu immunologicznego już małe stężenia mogą wywołać reakcje miejscowe, których mechanizm nie jest do końca wyja-

śniony. Zmiany występują głównie jako wyprysk rąk, często w związku z ekspozycją w trakcie wykonywania nieprawidłowo dobranych zawodów – szczególnie takich, jak np. fryzjer, sprzątaczką, mechanik, frezer, pielęgniarka, lekarz specjalności zabiegowej, weterynarz.

Pielęgnacja skóry atopowej polega na kąpielach i miejscowym stosowaniu emolientów. Kąpiele zwiększają uwodnienie warstwy rogowej, usuwają z powierzchni skóry alergeny, środki drażniące i resztki naskórka. Zwiększają także przenikanie miejscowo stosowanych leków. Temperatura wody powinna wynosić 27-30°C a czas trwania kąpieli nie powinien przekraczać 5 min. Początkowo zmywamy ciało mydłem o pH około 6, ręką lub miękka, bawełnianą ściereczką. Czynność tą należy wykonywać bardzo delikatnie, aby dodatkowo nie podrażnić zmian. Ale właśnie mechaniczne oczyszczanie ma szczególnie istotne znaczenie i uważa się, że jest przydatniejsze w eliminacji z powierzchni ciała czynników infekcyjnych niż dodawanie do kąpieli antyseptyków. Natomiast na ostatnie dwie minuty dodajemy olejków kąpielowych aby uniknąć szybkiej utraty wody po kąpieli. Bezpośrednio po kąpieli, na lekko wilgotną skórę, dwa razy dziennie aplikujemy emolienty. Są one szczególnie przydatne w obrębie suchej, zlichenizowanej skóry. W przypadku zmian ostro zapalnych ich aplikacja może niekiedy do-

prowadzić do podrażnienia. Emolienty odbudowują barierę naskórkową i tworząc rodzaj bariery ochronnej zmniejszają przez naskórkową utratę wody, przez co zwiększają jej uwodnienie. Uzyskana w ten sposób poprawa wydolności bariery naskórkowej ogranicza penetrację czynników prowokujących stan zapalny skóry i jej świąd. W ten sposób dochodzi do przerwania błędnego koła AZS-świąd, drapanie, uszkodzenie naskórka, zwiększona penetracja, nasilenie stanu zapalnego, nasilenie świądu... Emolienty wspomagają także przenikanie GKS, co daje możliwość zmniejszenia aplikowanej dawki. Łącząc się natomiast z cząsteczkami GKS w przestrzeniach międzykomórkowych, które nie związały się ze swoistym receptorem kortykosteroidowym, zmniejszają ryzyko wystąpienia powikłań posteroïdowych. W związku z ważną rolą w prowokowaniu AZS przez toksyny gronkowcowe, które masowo kolonizują skórę w tej grupie chorych, niektóre emolienty zawierają dodatkowo substancje o działaniu przeciwbakteryjnym.

Przedstawione w artykule Biebera dane dotyczące złożonej etiopatogenezy AZS i wynikający z tego brak leczenia przyczynowego potwierdzają, że stwierdzenie Hanifina i Lobitza w jednej z publikacji z 1977 roku, iż „atopowe zapalenie skóry jest chorobą, która fascynuje a zarazem frustruje zarówno lekarzy, jak i badaczy” mimo upływu ponad 30 lat jest ciągle aktualne.