

Rola zakażeń w atopowym zapaleniu skóry

Peck Y. Ong, MD^{a,b}, Donald Y.M. Leung, MD, PhD^{c,d}

SŁOWA KLUCZOWE:

S. aureus, wyprysk opryszczkowy, wyprysk krowiankowy, superantygen, receptory toll-podobne, *Malassezia*

Atopowe zapalenie skóry (atopic dermatitis, AD) jest przewlekłą zapalną chorobą skóry, która u dotkniętych nią osób istotnie zwiększa zapadalność na inne choroby. Jej przebieg charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym oraz świądem, przerywanymi zaostrzeniami choroby oraz występowaniem zakażeń bakteryjnych.¹ W rezultacie dochodzi do zaburzeń snu, pogorszenia wydajności w szkole lub pracy oraz przerywania aktywności społecznych. Ponadto ciężkie atopowe zapalenie skóry jest obciążone ryzykiem wystąpienia rzadkich inwazyjnych zakażeń bakteryjnych, jak również wyprysku opryszczkowego (eczema herpeticum, EH), który może zagrażać życiu.^{2,3} Chociaż wyniki ostatnich badań dowiodły istotnej roli nieprawidłowości bariery skórnej,⁴ patogeneza choroby nie jest w pełni poznana. Nowsze dane również dostarczają informacji na temat ważnej roli odpowiedzi immunologicznej w patogenezie atopowego zapalenia skóry (tab. 1). Należy zwrócić uwagę, że u osób z nasiloną odpowiedzią alergiczną stwierdza się ciężkie zajęcie skóry oraz większą tendencję do występowania zakażeń w jej obrębie. Wyniki badań dostarczają dowodów wskazujących na rolę odpowiedzi immunologicznej w ekspresji choroby. Od dawna wiadomo, że wtórne zakażenie skóry jest związane z zaostrzeniem atopowego zapalenia skóry. W przebiegu choroby najczęściej występują zakażenia wywołane przez gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) oraz wirusy *Herpes simplex* (HSV). Nawet w przypadku braku klinicznych objawów zakażenia, zmiany skórne występujące u chorych z AD są zwykle skolonizowane przez *S. aureus*. Wiadomo również, że wspomniany patogen produkuje ogromne ilości czynników prozapalnych, których celem jest skórny układ immunologiczny.⁵ W tym artykule omówiono aktualne dane dotyczące podstaw genetycznych bariery skórnej, fenotypów immunologicznych oraz roli patogenów mikrobowych w przebiegu atopowego zapalenia skóry.

Znaczenie uszkodzenia bariery skórnej w patogenezie atopowego zapalenia skóry

Warstwa rogowa naskórka (stratum corneum, SC) jest ważną barierą chroniącą przed utratą wody ze skóry oraz przed wtargnięciem mikroorganizmów lub czynników drażniących. Na podstawie wyników badań dotyczących przelnaskórkowej utraty wody (transepidermal water loss, TEWL) wykazano, że u osób z atopowym zapaleniem skóry stwierdza się nieprawidłowości warstwy rogowej naskórka. Przelaskórkowa utrata wody z okolic, w których występują zmiany atopowe, jest istotnie większa niż w przypadku niezmiętej skóry atopowej, a także skóry zdrowej.^{6,7} Dowiedziono również, że TEWL w obrębie zdrowej skóry atopowej jest większa, a naskórek cieńszy niż w przypadku skóry zdrowej (12,2 vs 19,7 μm).⁸ Zwiększenie przelnaskórkowej utraty wody koreluje ze nasileniem atopowego zapalenia skóry.⁹ Wykazano, niedobory różnych białek i lipidów odpowiadających za funkcjonowanie bariery skórnej. Wśród nich należy wymienić: filagrynę, inwolukrynę, cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe oraz ceramidy.^{10,11} W ostatnim czasie dowiedziono, że uszkodzenie bariery skórnej ma podłoże genetyczne, co udo-

^aDivision of Clinical Immunology and Allergy, Childrens Hospital Los Angeles, 4650 Sunset Boulevard, MS #75, Los Angeles, CA 90027, USA

^bDepartment of Pediatrics, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA

^cDivision of Pediatric Allergy-Immunology, National Jewish Health, 1400 Jackson Street, Denver, CO 80206, USA

^dDepartment of Pediatrics, University of Colorado Denver, Denver, CO, USA

* Adres do korespondencji: Division of Pediatric Allergy-Immunology, National Jewish Health, 1400 Jackson Street, Denver, CO 80206, Stany Zjednoczone.

e-mail: leungd@njhealth.org

Immunol Allergy Clin N Am 30 (2010) 309–321

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(2):17-26

Tabela. Aktualne dane dotyczące roli infekcji w atopowym zapaleniu skóry

Mutacje genu filagryny utwierdzają ekspresję IgE na modelu mysim²⁰

Polimorfizm genetyczny receptorów toll-podobnych może prowadzić do dysregulacji cytokin i rozwoju stanu zapalnego w przebiegu atopowego zapalenia skóry⁴⁵⁻⁴⁷

Pojawienie się sugestii o roli nieklasycznych superantygenów gronkowcowych (SEE i SEG-SEQ) oraz metycylinoopornego gronkowca złocistego w patogenezie atopowego zapalenia skóry^{5,58,59}

Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry i obecnością swoistych IgE lub chorujący na inne choroby atopowe, w tym astmę oskrzelową oraz alergię pokarmową są obciążeni większym ryzykiem wstąpienia wirusowego zakażenia skóry⁶⁷

W patogenezie atopowego zapalenia skóry mogą być zaangażowane geny wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, w tym geny dla receptora leukotrienowego B4 (LTB4R), orsomukoidu 1 (*ORM1*), receptora (F2R) dla II czynnika koagulacji (trombina), składowej C9 dopełniacza (C9), białka wiążącego lipopolisacharydy (LBP) oraz białka 1 bogatego w powtórzenia leucytowe (NLRP1)⁷⁴

wodniono wykazując silny związek między mutacją genu filagryny a atopowym zapaleniem skóry.⁴ Dwie mutacje (R501X i 2282del4) w obrębie genu filagryny (*FLG*) prowadzące do utraty funkcji są związane z wystąpieniem atopowego zapalenia skóry w dzieciństwie, zwłaszcza u pacjentów, u których choroba wystąpiła przed 2 r.ż.¹² U 21,3% tych pacjentów występuje mutacja co najmniej jednego allelu genu *FLG*, w porównaniu z 15,8% pacjentów, u których nie ma związku między mutacją a wczesnym początkiem choroby, i 9,5% osób zdrowych.¹² Dane te zostały również przełożone na pacjentów z rzadszymi mutacjami genu kodującego filagrynę, takimi jak: R2447X, S3247X, 370delG i 3673delC.¹³ Wykazano również, że u dorosłych z mutacją *FLG*, u których choroba rozpoczęła się we wczesnym okresie życia, jest ona oporniejsza na leczenie.¹⁴ W przypadku obecności mutacji genu filagryny atopowe zapalenie skóry jest wyraźnie związane z czynnikami zewnętrznymi (tj. w surowicy pacjentów stwierdza się podwyższone stężenie całkowitych IgE i (lub) obecność swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom wziewnym lub pokarmowym) oraz z rozwojem alergicznego nieżyty nosa i astmy.¹⁵⁻¹⁹ Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnim czasie na modelach mysich z użyciem homozygot z mutacją ramki odczytu genu filagryny, podobnej do występującej w genie filagryny ludzkiej, potwierdziły związek między uwrażliwieniem IgE a *FLG* w AD.²⁰ Wspomniany model mysy ułatwia uwrażliwienie skóry na alergeny, co prowadzi do produk-

cji swoistych IgE. Mimo jasności związku między *FLG* a atopowym zapaleniem skóry rola genu w modyfikacji odpowiedzi immunologicznej u osób z atopowym zapaleniem skóry nie została określona. Należy zwrócić uwagę, że u co najmniej 40% nosicieli mutacji genu filagryny nie występują objawy atopowego zapalenia skóry.⁴ W rzeczywistości mutacje wspomnianego genu były pierwotnie wykryte w przypadku rybiej łuski będącej stanem przebiegającym z suchością skóry, ale bez zapalenia lub zakażenia.²¹ Wskazuje to, że w patogenezie atopowego zapalenia skóry muszą być zaangażowane dodatkowe czynniki.

Podatność osób z atopowym zapaleniem skóry na zakażenia

Inną przewlekłą chorobą, w której występuje uszkodzenie bariery skórnej, jest łuszczyca. Na podstawie wyników oceny TEWL wykazano, że w łuszczycy i atopowym zapaleniu skóry zaburzenia bariery naskórkowej są porównywalne.⁶ W przebiegu AD dochodzi jednak do wtórnych zakażeń bakteryjnych i wirusowych, które w łuszczycy obserwuje się niezwykle rzadko.²² Może być to związane z niedoborami cząsteczek biorących udział w obronie immunologicznej gospodarza. Wykazano, że w atopowym zapaleniu skóry w obrębie zmian skórnych niedobór sfingozydów, będących lipidami skórnymi o aktywności skierowanej przeciw *S. aureus*, który nie występuje w zdrowej skórze.²³ Stwierdzono również zmniejszenie zawartości dermicyny, peptydu przeciwdrobnoustrojowego (antimicrobial peptide, AMP), produkowanego przez ekrynne gruczoły potowe.²⁴ Ponadto dowiedziono, że w porównaniu z łuszczycą w atopowym zapaleniu skóry występuje niewystarczająca liczba dwóch głównych klas AMP – β -defenzyn i katelicyn (LL-37), będących elementami wrodzonej odporności skórnej.^{25,26} Istotną rolę w występującej w przebiegu AD podatności na zakażenia, poza zbyt słabą obroną pierwszej linii skierowanej przeciwko patogenom mikrobowym, może odgrywać także odpowiedź nabyta. Wskazuje się, że składniki ściany komórkowej *S. aureus* są czynnikami nasilającymi produkcję limfopoetyny zrębu grasicy (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) przez komórki epitelialne, w tym keratynocyty.²⁷ Ta cytokina zwiększa produkcję chemokin związanych z limfocytami Th2, CCL17 i CCL20, przez makrofagi i komórki dendrytyczne, prowadząc do nasilonego nacieku z limfocytów Th2, ze wzrostem stężenia cytokin Th2 – interleukiny 4 (IL-4) i interleukiny 13 (IL-13). Ułatwiają one przyczepienie *S. aureus* do skóry atopowej.²⁸ IL-4 i IL-13 hamują również ekspresję filagryny, przyczyniając się do późniejszego uszkodzenia bariery naskórkowej.²⁹ Obie interleukiny hamują także keratynocytową ekspresję AMP.^{25,26} Wykazano, że hamują one również ekspresję ludzkiej β -defen-

zyny 3, która jest główną defenzyną w obronie przeciwko *S. aureus*, raczej przez hamowanie mobilizacji AMP w keratynocytach niż przez supresję ekspresji genu.³⁰ Interleukina 17 (IL-17) jest cytokiną wytwarzaną przez limfocyty T zdolną do nasilenia ekspresji AMP w keratynocytach.³¹ W porównaniu ze zmianami łuszczycowymi w przebiegu AD dochodzi do zmniejszenia ekspresji IL-17, co może wpływać na zmniejszenie ekspresji AMP w atopowym zapaleniu skóry.³² Cytokiny produkowane przez limfocyty Th2 mogą dalej hamować keranocytową ekspresję tej cytokiny,³³ prowadząc do zmniejszenia ekspresji AMP w atopowym zapaleniu skóry w porównaniu z łuszczycą.

Również czynniki środowiskowe mogą odgrywać rolę w nasileniu kolonizacji skóry przez *S. aureus* w przebiegu AD. W środowisku domowym pacjentów z cięższą postacią choroby stwierdza się większą liczbę bakterii.³⁴ Mechanizm rekolonizacji zmian skórnych u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry przez gronkowca złocistego został poparty wynikami badań przeprowadzonych technikami molekularnymi wskazującymi, że w tej grupie chorych oraz w ich bliskim otoczeniu występują te same szczepy *S. aureus*.^{35,36} Ponadto, leki miejscowe skażone wspomnianą bakterią mogą stanowić źródło ponownej kolonizacji skóry pacjentów z AD.³⁷

Rola gronkowca złocistego w atopowym zapaleniu skóry

Wiadomo, że u ponad 90% chorych na atopowe zapalenie skóry stwierdza się kolonizację *S. aureus*, w porównaniu z 10% osób zdrowych.³⁸ Ciężkość AD koreluje z ilością patogenu w obrębie zmian skórnych.³⁹ Wykazano, że antybiotyki działające przeciw gronkowcowi złocistemu powodują złagodzenie objawów w przebiegu choroby.⁴⁰ Powyższa informacja potwierdza tezę o roli *S. aureus* w patogenezie atopowego zapalenia skóry. Zbyt mała ekspresja AMP sugeruje obecność w atopowym zapaleniu skóry wrodzonego uszkodzenia odporności nabytej.⁴¹ Gronkowiec złocisty jest wykrywany przez receptory rozpoznające składowe patogenów, będące elementem wrodzonej odporności immunologicznej. Jednymi z najlepiej poznanych w tej grupie są receptory toll-podobne (TLR). Receptor TLR2 jest związany z rozpoznawaniem składników ściany komórkowej (kwas lipoteichojowy i być może peptydoglikan) Gram-dodatnich bakterii, w tym *S. aureus*.⁴² Ahmad-Nejad i wsp.⁴³ wykazali, że polimorfizm R735Q receptora toll-podobnego występuje w podgrupie osób chorujących na atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu. Stosując model, w którym transfekcji poddaje się ludzkie embrionalne komórki nerkowe 293 (HEK-23 cells), wykazali, że polimorfizm TLR2 jest związany z istotnym zmniejszeniem ekspresji jądrowego czynnika κ B (NF- κ B),

białka 10 indukowanego interferonem oraz IL-8.⁴⁴ Dowiedziano, że produkcja IL-8 w której pośredniczy TLR2, jest wyraźnie zmniejszona w monocytach pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których występuje polimorfizm TLR2 R735Q.⁴⁴ Z drugiej strony monocyty chorych wydzielają znacząco więcej IL-6 i IL-12 w porównaniu z pacjentami z TLR2 typu dzikiego.⁴⁵ Hasanejad i wsp.⁴⁶ wykazali, że u chorych z AZS produkcja IL-1 β , w nasileniu której pośredniczy receptor TLR2 oraz produkcja TNF α zachodząca przy udziale monocytów są wyraźnie zmniejszone. Dysregulacja produkcji cytokin, będąca rezultatem uszkodzeń receptorów toll-podobnych, może w tej grupie chorych prowadzić do rozwoju stanu zapalnego.⁴⁵ W ostatnim czasie stwierdzono, że również inny rodzaj polimorfizmu TLR2, A-16934T, może być związany z ciężkim przebiegiem choroby.⁴⁷

Także składnik ściany komórkowej *S. aureus*, alfa toksyna, może prowadzić do rozregulowania odpowiedzi immunologicznej w przebiegu atopowego zapalenia skóry. Rozpowszechnienie występowania szczepów gronkowca złocistego produkujących toksynę waha się od 30 do 60%, a jej obecność wiąże się istotnie z zewnątrzopochodnym AD.⁴⁸ Wykazano, że alfa toksyna może indukować cytotoxycytność keratynocytów oraz apoptozę limfocytów.^{49,50} Toksyna pobudza również limfocyty T do produkcji interferonu gamma (IFN γ), prowadząc do rozwoju przewlekłego atopowego zapalenia skóry.⁴⁹ Innym produktem gronkowców, który często ma związek z patogenezą choroby, są ich enterotoksyny (superantygeny).

Rola superantygenów gronkowcowych w atopowym zapaleniu skóry

Superantygeny są prezentowane przy udziale cząsteczek MHC II komórek prezentujących antygen w celu aktywacji limfocytów T. Te antygeny wiążą się bezpośrednio z powszechnymi zmiennymi łańcuchami β ($\nu\beta$) receptorów limfocytów T, co prowadzi do poliklonalnej aktywacji tych komórek. Klasyczne toksyny gronkowcowe to: enterotoksyna gronkowcowa A (staphylococcal enterotoxin, SE), SEB, SEC, SED oraz toksyna zespołu wstrząsu toksycznego 1 (toxic shock syndrome toxin 1, TSST-1). Około 50% gronkowców złocistych wyizolowanych od pacjentów z atopowym zapaleniem skóry wydziela superantygeny.⁵¹⁻⁵³ Ich bezpośrednia aplikacja na zdrową skórę oraz niezmienną skórę atopową powoduje rumień, a u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry zaostrożenie zmian skórnych.⁵⁷ Wyniki niedawnych badań poświęconych klasycznym i nieklasycznym superantygenom (SEE i SEG-SEQ) wykazały, że co najmniej 80% *S. aureus* izolowanego od pacjentów z AD wytwarza superantygeny.⁵⁸ W tej grupie pacjentów stwierdza się

średnio osiem różnych superantygenów przypadających na jedną izolację gronkowca.^{58,59} Opisywano, że pacjenci, u których przebieg choroby jest ciężki i którzy są leczeni glikokortykosteroidami, są żywicielami szczepów gronkowca produkujących znacznie większe ilości superantygenów przypadających na organizm w porównaniu z ogólną populacją chorych na atopowe zapalenie skóry.⁵⁹ Wspomniane superantygeny, w tym SEB, SEC, TSST-1 oraz SEI-Q, są również związane z gronkowcem metycylooopornym (metycillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), mogącym być dodatkowym czynnikiem wnikającym umiarkowane i ciężkie postaci atopowego zapalenia skóry.⁶⁰

Poza zdolnością do bezpośredniej aktywacji limfocytów T superantygeny indukują również powstawanie skierowanych przeciwko nim swoistych IgE.⁶¹ Stwierdzono korelację między wrażliwymi na swoiste superantygeny przeciwciałami IgE a ciężkością atopowego zapalenia skóry.⁶² Rozpowszechnienie wspomnianych przeciwciał w przypadku różnego nasilenia choroby od 50 do 80% ciężkiego atopowego zapalenia skóry,^{51,61} w 60% umiarkowanego AD oraz w 40% łagodnych postaci AD.⁶³ Nie występują one u osób zdrowych.⁶¹ Połączenie swoistej immunoglobuliny klasy E z odpowiednim superantygenem prowadzi do aktywacji bazoofilów,⁶¹ które mogą mieć zasadnicze znaczenie w inicjowaniu stanu zapalnego pośredniczonego IgE.⁶⁴

Rola skórnych infekcji wirusowych w atopowym zapaleniu skóry

Osoby z atopowym zapaleniem są również podatniejsze na wirusowe zakażenia skóry.²² Wyprysk opryszczkowy (eczema herpeticum, EH), który jest wywołany zakażeniem HSV, może zagrażać życiu. W przebiegu zakażenia występuje gorączka, ogólne złe samopoczucie oraz uogólnione pęcherzyki.³ Mogą wystąpić takie powikłania jak: zapalenie rogówki i spojówki, wiremia, zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu lub wtórna posocznica bakteryjna. Innym stanem zagrożenia życia mogącym występować w przebiegu atopowego zapalenia skóry jest wyprysk krowiankowy (eczema vaccinatum, EV), który rozwija się w wyniku szczepienia przeciwko ospie prawdziwej. Po eradykacji jej wirusa w latach 70. XX wieku w 1972 roku zaprzestano jednak rutynowych szczepień w populacji ogólnej, a w 1990 roku personelu wojskowego. Ze względu na zagrożenie bioterroryzmem wprowadzono jednak program rządowy mający na celu ponowne szczepienie wybranych pracowników wojska oraz ochrony zdrowia. Od tego czasu w Stanach Zjednoczonych zgłoszono jeden przypadek EV. Objawy wystąpiły u dziecka chorego na atopowe zapalenie skóry, którego ojciec został zaszczepiony 21 dni wcześniej.⁶⁵ Konieczne było podjęcie postępowania ratującego życie, w tym włączenie

terapii eksperymentalnej z wykorzystaniem Emergency Investigational New Drug Application (forma uzyskania pozwolenia od FDA na włączenie terapii niestandardowej – przyp. tłum.). Opisany przypadek odzwierciedla znacznie zrozumienia mechanizmów zakażenia wirusem krowianki (vaccinia virus, VV) w przebiegu atopowego zapalenia skóry, aby możliwe było rozpoznanie pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia EV i stworzenie nowego sposobu ich leczenia. Ze względu na rzadkie pojawianie się tego rodzaju odpowiedzi i jej podobieństwo do EH^{65,66} uznano, że zrozumienie mechanizmów choroby w EH jest owocne.

W badaniu National Institute of Allergy and Infectious Diseases sponsorowanym przez wielośrodową Atopic Dermatitis and Vaccinia Network (ADVNI) Beck i wp.⁶⁷ wykazali ostatnio, że podgrupa pacjentów z atopowym zapaleniem skóry jest szczególnie podatna na wystąpienie wyprysku opryszczkowego. U tych osób atopowe zapalenie skóry ma cięższy przebieg, stwierdza się więcej krążących eozynofiliów, większe stężenie IL-17 w surowicy, częściej występuje u nich astma oraz swoiste IgE skierowane przeciwko alergenom oddechowym i pokarmowym w porównaniu z pacjentami chorymi na atopowe zapalenie skóry, u których nie doszło do rozwoju EV. Ponadto pacjenci, u których wystąpił wyprysk krowiankowy, są podatniejsi na wtórne zakażenia bakteryjne wywołane przez *S. aureus*. Obserwacja kliniczna, zgodnie z którą pacjenci z zewnątrzpochodnym atopowym zapaleniem skóry są bardziej podatni na zakażenia wirusowe, pozostaje spójna z wynikami badań laboratoryjnych, w których stwierdza się, że IL-4 oraz IL-13 hamują ekspresję przez keratynocyty katelicyny, inaczej LL-37, AMP który charakteryzuje się silną aktywnością antywirusową przeciwko HSV lub VV.^{68,69} Zakażenia wirusowe mogą dalej nasilać powstawanie TSLP przez TLR3, który zwiększa liczbę cytokin Th2 w obrębie zmian skórnych w przebiegu atopowego zapalenia skóry, prowadząc w ten sposób do dalszej podatności na rozsiew choroby wirusowej.⁷⁰ Wykazano również, że IL-4 i IL-13 hamują keratynocytową ekspresję białka S-100 A11 wiążącego wapń (S100A11).⁷¹ Hamowanie ekspresji prowadzi do ograniczenia ekspresji IL-10R2, receptora dla IFN- λ , cytokiny mającej aktywność przeciw VV.⁷²

Gao i wsp.⁷³ wykazali, że wystąpienie wyprysku opryszczkowego w przebiegu atopowego zapalenia skóry jest istotnie związane z mutacjami *FLG*. Częstość występowania R501X *FLG* była trzy razy większa u chorych z atopowym zapaleniem skóry i EH niż u chorych, u których nie stwierdzono wystąpienia EH. Wyniki te dotyczyły Europejczyków i Amerykanów.⁷³ W przeprowadzonym niedawno badaniu poświęconym indukcji zmian transkrypcyjnych przez VV w obrębie skóry niezmięnionej pochodzącej od osób z atopowym zapaleniem skóry, łuszcycą oraz od osób zdrowych, wykorzystano metodę mikromacierzy.⁷⁴ Próbki skóry były

w warunkach *in vivo* poddane działaniu cząstek obojętnych albo VV; następnie przeprowadzono ontologiczną analizę genów. Stwierdzono, że wśród genów, których ekspresja uległa zmianie w przebiegu swoistej atopowej odpowiedzi na VV, największe zmiany w stopniu nasilenia ekspresji dotyczą genów odpowiadających za gojenie się ran oraz odpowiedź obronną. Wykazano, że w materiale pochodzącym od pacjentów z atopowym zapaleniem skóry ekspresja genów związanych z odpowiedzią wrodzoną, w tym genów dla receptora leukotrienowego B4 (LTB4R), orsomonokidu 1 (ORM1), receptora (F2R) dla II czynnika koagulacji (trombina), składowej C9 dopełniacza (C9) oraz białka wiążącego lipopolisacharydy (LBP), uległa ograniczeniu, inaczej niż u osób zdrowych lub chorujących na łuszczycę. Powyższe informacje potwierdzono w doświadczeniach przeprowadzonych z użyciem metody PCR w czasie rzeczywistym. Ponadto, ograniczenie ekspresji genów uczestniczących we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, *ORM1*, *TLR4* oraz genu dla białka 1 NACHT bogatego w powtórzenia leucytowe (*NLRP1*) związane jest z ciężkością atopowego zapalenia skóry. Przynajmniej dwa geny, *TLR4* i *NLRP1*, stanowią, odpowiednio, receptory powierzchniowe komórek i receptory wewnątrzkomórkowe rozpoznające składowe patogenów drobnoustrojowych.

Stwierdzono, że w przypadku zmian ostrych w przebiegu atopowego zapalenia skóry dochodzi do zwiększonej ekspresji IL-17 w porównaniu ze zmianami przewlekłymi.^{75,76} Patera i wsp.⁷⁷ jako pierwsi zauważyli, że IL-17 zwiększa wirulencję VV. Dowiedziono, że w przypadku mysiego modelu atopowego zapalenia skóry wzrost ekspresji IL-17 jest związany z niedoborem filagryny⁷⁸ i odpowiada za szerzenie się VV w obrębie zmian atopowych.⁷⁹ Może to być spowodowane hamowaniem przez IL-17 aktywności komórek NK przeciwko VV.⁸⁰

Rola grzybów w atopowym zapaleniu skóry

Początkowo wiedza na temat roli grzybów w atopowym zapaleniu skóry pochodziła z obserwacji wskazujących na kolonizację grzybami *Malassezia*. To, czy u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry kolonizacja wspomnianym grzybem jest większa niż u osób z grupy kontrolnej, budzi kontrowersje. Wynikają one z różnic w zakresie metod pobierania próbek, technik hodowli oraz identyfikacji różnych gatunków. Sugita i wsp.,⁸¹ stosując techniki molekularne (nested i real time PCR), wykazali, że kolonizacja *Malassezia* jest częsta zarówno u chorych na atopowe zapalenie skóry, jak i u osób zdrowych, wskaźnik wykrywalności wynosił odpowiednio 100% i 78%. Badacze stwierdzili, że wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry 7 razy częściej dochodzi do zajęcia głowy, a 10 razy częściej do kolonizacji szyi w porównaniu z kończynami i tułowiem.⁸²

Z kolei Baroni i wsp.⁸³ dowiedli, że *Malassezia furfur* może za pośrednictwem TLR2 indukować ekspresję AMP i IL-8 w obrębie keratynocytów. Selander i wsp.⁸⁴ wykazali, że w aktywacji mastocytów przez *Malassezia sympodialis* rolę odgrywa zarówno droga zależna, jak i niezależna od TLR2. Udowodnili oni, że ten drobnoustrój indukuje uwalnianie leukotrienów cysteinowych przez mastocyty nieuważliwione IgE. U myszy pozbawionych genów dla TLR2 i MyD88, będącą cząsteczką adaptorową w większości szlaków przebiegających z udziałem TLR, dowiedli, że degranulacja mastocytów uwrażliwionych IgE oraz uwalnianie chemokiny MCP-1 są niezależne od TLR2 i MyD88, podczas gdy produkcja IL-6 zależy od szlaku TLR2/MyD88.⁸⁴ Wyniki są zgodne z rezultatami naszego badania, które wskazują na znaczenie innego niż TLR receptora rozpoznającego patogeny – Mincle – w rozpoznawaniu *Malassezia* przez układ immunologiczny gospodarza.⁸⁵ We wspomnianym badaniu wykazano również, że *Malssezia* aktywuje odpowiedź zapalną makrofagów przez Mincle.⁸⁵

Malassezia indukuje również produkcję swoistych przeciwciał IgE u chorych na atopowe zapalenie skóry. Spotyka się je jedynie u pacjentów z AD, ale nie wśród chorych na alergiczny nieżyt nosa, pokrzywkę lub alergiczne kontaktowe zapalenie skóry.⁸⁶ Swoiste przeciwciała IgE skierowane przeciwko *Malassezia*, występują zdecydowanie częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w obrębie zmian lokalizujących się na głowie i szyi, w porównaniu do innych lokalizacji (100 vs 14%).⁸⁷ Częstość występowania, jak również stopień uwrażliwienia wspomnianych immunoglobulin zależy od wieku pacjenta i ciężkości choroby. U dorosłych z atopowym zapaleniem stężenie swoistych IgE skierowanych przeciwko *Malassezia* jest wyższe niż u dzieci.⁸⁸ Z kolei w grupie dzieci tego rodzaju immunoglobuliny występowały częściej u dzieci starszych niż młodszych.⁸⁹ Niemniej jednak małe dzieci z ciężkim AD oraz nawrotowymi się zmianami sączącymi są szczególnie narażone na rozwój swoistych IgE skierowanych przeciwko *Malassezia*.⁹⁰

Ten grzyb może również wpływać na stan zapalny występujący w atopowym zapaleniu skóry przez odporność komórkową i pośredniczoną przez IgE autoimmunizację. Również u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry spowodowanym czynnikami wewnętrznymi istotnie częściej stwierdza się dodatnie wyniki atopowych testów płatkowych dla *M. sympodialis* w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną (38 vs 0%).^{86,91} Epitopy *M. sympodialis* wiążące IgE, mogą reagować krzyżowo z dysmutazą nadtlenkową zawierającą mangan, stanowiącą ludzki autoantygen IgE.⁹² Może to stanowić wyjaśnienie zdolności dysmutazy nadtlenkowej zawierającej mangan do indukowania reakcji wypryskowych u pacjentów uwrażliwionych *M. sympodialis*.⁹³

Rola innych patogenów mikrobowych w atopowym zapaleniu skóry

Również paciorkowce beta-hemolizujące grupy A stanowią czynnik sprawczy zakażeń skóry występujących w atopowym zapaleniu skóry.⁹⁴ Ich następstwem są objawy ciężkiego AD,⁹⁵ a w ich przebiegu może dojść do rozwoju powikłań: zapalenia kłębuszków nerkowych, nadciśnienia tętniczego oraz zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii.⁹⁶ Wirus mięczaka zakaźnego (*molluscum contagiosum*, MC) należy do rodziny wirusów ospy. Powoduje wystąpienie zmian skórnych o typie grudek o barwie zbliżonej do koloru skóry. Wszyscy pacjenci z atopowym zapaleniem skóry są obarczeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia większej liczby zmian w przebiegu zakażenia.⁹⁷ Tego rodzaju wykwyty mogą prowadzić do powstania zniekształcających zmian.⁹⁸ Również pacjenci z wypryskiem opryszczkowym są narażeni na zakażenie wirusem mięczaka zakaźnego.⁶⁷

Konsekwencje kliniczne

Odkrycie, że mutacje *FLG* stanowią czynnik predysponujący do rozwoju atopowego zapalenia skóry może prowadzić do powstania nowej klasyfikacji wyprysku. Choć w badaniach z użyciem mysiego modelu mutacji *FLG* dowiedziono, że ułatwia ona produkcję IgE, konieczne jest udowodnienie, czy odgrywa ona rolę w modyfikacji odpowiedzi immunologicznej u chorych na atopowe zapalenie skóry. Dalsze poznanie funkcji filagryny może przynieść rozwój terapii celowanej, np. przez zwiększenie ekspresji filagryny.⁹⁹ Takie podejście nie tylko może pomóc pacjentom z atopowym zapaleniem skóry, ale również zapobiec rozwojowi astmy, ponieważ wyniki wielu badań wskazują na związek między tą chorobą a mutacjami *FLG* u chorych na atopowe zapalenie skóry. Polimorfizm genetyczny układu immunologicznego pozostaje ważnym obszarem poszukiwań przyczyn rozwoju choroby. Coraz więcej dowodów sugeruje, że odporność wrodzona stanowi pierwotny element napędzający rozwój odpowiedzi nabytej. Polimorfizm genetyczny TLR2, który jest zasadniczym zewnątrzkomórkowym receptorem rozpoznającym składowe *S. aureus*, ilustruje potencjalną rolę odpowiedzi wrodzonej w definiowaniu fenotypu atopowego zapalenia skóry. To spostrzeżenie ma zasadnicze znaczenie, ponieważ wykazano, że produkty ściany gronkowca złocistego mogą prowadzić do wzrostu produkcji TSLP, kluczowej cząsteczki w następnej odpowiedzi Th2, na którą składa się synteza IL-4 i IL-13. Rola tych dwóch cytokin jest dobrze udokumentowana. Wykazano, że hamują one ekspresję AMP, filagryny oraz S100A11, które mają znaczenie w patogenezie atopowego zapalenia skóry. Z tego powodu IL-4 i IL-14

stanowią ważne cele terapeutyczne. Gronkowiec złocisty odgrywa liczne role w atopowym zapaleniu skóry: odpowiada za produkcję superantygenów, alfa toksyn, stymuluje receptory TLR gospodarza oraz powstawanie swoistych IgE. Ponieważ przewlekłe stosowanie antybiotyków prowadzi do rozwoju oporności bakterii, w tym MRSA, których rola w atopowym zapaleniu skóry wzrasta, potrzebne są nowe zalecenia terapeutyczne skierowane przeciwko gronkowcowi złocistemu.¹ W niedawnych badaniach wykazano, że kąpiele w wodzie z dodatkiem podchlorynu sodu prowadzą do znacznej poprawy zmian skórnych u dzieci z atopowym zapaleniem skóry, mimo że pacjenci pozostają nadal skolonizowani przez *S. aureus*.¹⁰⁰ Badania ADVN przyniosły istotne informacje dotyczące roli zakażeń wirusowych w atopowym zapaleniu skóry. Zidentyfikowanie podgrupy chorych z atopowym zapaleniem skóry, których cechuje większe prawdopodobieństwo wystąpienia wyprysku opryszczkowego, tj. tych o cięższym przebiegu choroby, u których doszło do wystąpienia jej objawów w młodym wieku, z nasiloną odpowiedzią Th2 i uczulonych na powszechne alergen, może pomóc wyłonić tych chorych, którzy są obarczeni wysokim ryzykiem EV. Te informacje mogą pomóc lekarzom w ocenie ryzyka i korzyści wiążących się z zaszczepieniem pacjenta przeciwko ospie, jeśli akty bioterroryzmu z użyciem wirusa ospy prawdziwej staną się rzeczywistością. Bezpośrednie badania poświęcone zakażeniom VV prowadzone w warunkach *in vitro* lub na modelu mysim są również pomocne w wyjaśnieniu mechanizmów zakażenia VV w przebiegu atopowego zapalenia skóry. Badania przeprowadzone przez Bin i wsp.⁷² oraz Grigoryev i wsp.⁷⁴ dostarczają dalszych informacji na temat genów, które mają zasadnicze znaczenie dla wrodzonej odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko VV. Z drugiej strony mogą one doprowadzić do ustalenia nowego postępowania terapeutycznego i zapobiegawczego w przypadku zakażenia VV pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, jak np.: ograniczenie ekspresji genów dla S100A11, IL-10R, ORM1, TLR4 lub NLRP1, co nasila wrodzoną odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciwko VV. Zwiększona ekspresja IL-17 w przypadku ostrego atopowego zapalenia skóry może stanowić ważny czynnik predysponujący do podatności na VV. Z tego powodu ta cytokina może stanowić cel terapii mającej na celu ograniczenie rozsiewu VV u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Ponieważ gatunki *Malassezia* odgrywają istotną rolę patogenetyczną w przypadku podgrupy atopowego zapalenia skóry, identyfikacja Mincle jako receptora rozpoznającego *Malassezia* może przyczynić się do rozwoju nowych strategii terapeutycznych skierowanych przeciwko temu patogenowi.

Copyright © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording or any information retrieval system, without written permission from the publisher. This article from Immunology and Allergy Clinics of North America, Volume 30, Issue 3, August 2010 (9781437724585) The Infectious Aspects of Atopic Dermatitis by Peck Y. Ong, MD, Donald Y.M. Leung, MD, PhD is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być kopiowana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób, czy to elektroniczny, czy fizyczny, w tym fotokopiowana, nagrywana lub przetwarzana bez pisemnej zgody wydawcy. Artykuł z Immunology and Allergy Clinics of North America, Volume 30, Issue 3, August 2010 (9781437724585) The Infectious Aspects of Atopic Dermatitis, Peck Y. Ong, MD, Donald Y.M. Leung, MD, PhD jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

Piśmiennictwo

- Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:4-13.
- Benenson S, Zimhony O, Dahan D, et al. Atopic dermatitis—a risk factor for invasive *Staphylococcus aureus* infections: two cases and review. *Am J Med* 2005;118:1048-51.
- Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, et al. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(4):667-74.
- O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, et al. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3 Suppl 2):R2-6.
- Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, et al. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:39-49.
- Grice K, Sattar H, Baker H, et al. The relationship of transepidermal water loss to skin temperature in psoriasis and eczema. *J Invest Dermatol* 1975;64(5):313-5.
- Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 1995;75(6):429-33.
- 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(1):3-21.
- Gupta J, Grube E, Ericksen MB, et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):725-30.
- Jensen JM, Foster-Holst R, Baranowsky A, et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;122(6):1423-31.
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1337-43.
- Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, et al. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127(3):722-4.
- Brown SJ, Sandilands A, Zhao Y, et al. Prevalent and low-frequency null mutations in the filaggrin gene are associated with early-onset and persistent atopic eczema. *J Invest Dermatol* 2008;128(6):1591-4.
- Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007;127(3):564-7.
- Weidinger S, Rodriguez E, Stahl C, et al. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127(3):724-6.
- 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(1):214-9.
- Marenholz I, Nickel R, Ruschendorf F, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):866-71.
- Henderson J, Northstone K, Lee SP, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(4):872-7.
- Rogers AJ, Celedon JC, Lasky-Su JA, et al. Filaggrin mutations confer susceptibility to atopic dermatitis but not to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1332-7.
- Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet* 2009;41:602-8.
- 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(3):337-42.
- Christophers E, Henseler T. Contrasting disease patterns in psoriasis and atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1987;279(Suppl):S48-51.
- Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, et al. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol* 2002;119(2):433-9.
- 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(12):8003-10.
- 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.
- Nomura I, Goleva E, Howell MD, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003;171:3262-9.
- Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med* 2007;204:253-8.
- Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, et al. Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol* 2001;116:658-63.
- Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3 Suppl 2):R7-12.
- Kisich KO, Carspecken CW, Fieve S, et al. Defective killing of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis is associated with reduced mobilization of human beta-defensin-3. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(1):62-8.
- Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are co-expressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006;203(10):2271-9.
- Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, et al. Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J Immunol* 2008;181(10):7420-7.
- Eyerich K, Pennino D, Scarponi C, et al. IL-17 in atopic eczema: linking allergen-specific adaptive and microbial-triggered innate immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(1):59-66, e4.
- Leung AD, Schiltz AM, Hall CF, et al. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental *Staphylococcus aureus*. *Clin Exp Allergy* 2008;38(5):789-93.
- Bonness S, Szekat C, Novak N, et al. Pulsed-field gel electrophoresis of *Staphylococcus aureus* isolates from atopic patients revealing presence of similar strains in isolates from children and their parents. *J Clin Microbiol* 2008;46:456-61.
- Chiu LS, Ho MS, Hsu LY, et al. Prevalence and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates colonizing patients with atopic dermatitis and their close contacts in Singapore. *Br J Dermatol* 2009;160(5):965-71.
- Gilani SJ, Gonzalez M, Hussain I, et al. *Staphylococcus aureus* re-colonization in atopic dermatitis: beyond the skin. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:10-3.
- Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974;90:525-30.
- Williams RE, Gibson AG, Aitchison TC, et al. Assessment of a contact-plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990;123(4):493-501.

40. Breuer K, HAussler S, Kapp A, et al. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147(1):55-61.
41. Ong PY. Is/are pattern recognition receptor (s) for Staphylococcus aureus defective in atopic dermatitis? *Dermatology* 2006;212(1):19-22.
42. Fournier B, Philpott DJ. Recognition of Staphylococcus aureus by the innate immune system. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(3):521-40.
43. 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.
44. Mrabet-Dahbi S, Dalpke AH, Niebuhr M, et al. The Toll-like receptor 2 R753Q mutation modifies cytokine production and Toll-like receptor expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(4):1013-9.
45. Niebuhr M, Langnickel J, Draing C, et al. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. *Allergy* 2008;63(6):728-34.
46. Hasannejad H, Takahashi R, Kimishima M, et al. Selective impairment of Toll-like receptor 2-mediated proinflammatory cytokine production by monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1):69-75.
47. Oh DY, Schumann RR, Hamann L, et al. Association of the toll-like receptor 2 A-16934T promoter polymorphism with severe atopic dermatitis. *Allergy* 2009;64(11):1608-15.
48. Wichmann K, Uter W, Weiss J, et al. Isolation of alpha-toxin-producing Staphylococcus aureus from the skin of highly sensitized adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009;161(2):300-5.
49. Breuer K, Wittmann M, Kempe K, et al. Alpha-toxin is produced by skin colonizing Staphylococcus aureus and induces a T helper type 1 response in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1088-95.
50. Ezechukwu YV, Leung DY, Middleton MH, et al. Staphylococcal toxins and protein A differentially induce cytotoxicity and release of tumor necrosis factor-alpha from human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1996;107:603-9.
51. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:441-6.
52. Bunikowski R, Mielke ME, Skarabis H, et al. Evidence for a disease-promoting effect of Staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:814-9.
53. Tomi NS, Kranke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:67-72.
54. Strange P, Skov L, Lisby S, et al. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996;132(1):27-33.
55. Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, et al. Colonization with superantigen-producing Staphylococcus aureus is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:994-1000.
56. 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(2):411-7.
57. Raap U, Wichmann K, Bruder M, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):421-3.
58. Leung DY, Hanifin JM, Parisier DM, et al. Effects of pimecrolimus cream 1% in the treatment of patients with atopic dermatitis who demonstrate a clinical insensitivity to topical corticosteroids: a randomized, multicentre vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;161(2):435-43.
59. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, et al. Superantigen profile of Staphylococcus aureus isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis* 2008;46:1562-7.
60. Hon KL, Leung AK, Kong AY, et al. Atopic dermatitis complicated by methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. *J Natl Med Assoc* 2008;100(7):797-800.
61. Leung DYM, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993;92:1374-80.
62. 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(1 Pt 1):119-24.
63. Ong PY, Patel M, Ferdman RM, et al. Association of staphylococcal superantigen-specific immunoglobulin e with mild and moderate atopic dermatitis. *J Pediatr* 2008;153(6):803-6.
64. Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y, et al. Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. *Nat Rev Immunol* 2009;9(1):9-13.
65. Vora S, Damon I, Fulginiti V, et al. Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee. *Clin Infect Dis* 2008;46(10):1555-61.
66. Boyd DA, Sperling LC, Norton SA. Eczema herpeticum and clinical criteria for investigating smallpox. *Emerg Infect Dis* 2009;15(7):1102-4.
67. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):260-9.
68. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):836-41.
69. 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(3):341-8.
70. Kinoshita H, Takai T, Le TA, et al. Cytokine milieu modulates release of thymic stromal lymphopoietin from human keratinocytes stimulated with double-stranded RNA. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(1):179-86.
71. Howell MD, Fairchild HR, Kim BE, et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 2008;128(9):2248-58.
72. Bin L, Howell MD, Kim BE, et al. Inhibition of S100A11 gene expression impairs keratinocyte response against vaccinia virus through downregulation of the IL-10 receptor 2 chain. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):270-7.
73. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):507-13.
74. Grigoryev DN, Howell MD, Watkins TN, et al. Vaccinia virus-specific molecular signature in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:153-9, e28.
75. Toda M, Leung DY, Molet S, et al. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):875-81.
76. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, et al. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008;128(11):2625-30.
77. Patera AC, Pesnicak L, Bertin J, et al. Interleukin 17 modulates the immune response to vaccinia virus infection. *Virology* 2002;299(1):56-63.
78. Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit Th17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):485-93.
79. Oyoshi MK, Elkhail A, Kumar L, et al. Vaccinia virus inoculation in sites of allergic skin inflammation elicits a vigorous cutaneous IL-17 response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(35):14954-9.
80. Kawakami Y, Tomimori Y, Yumoto K, et al. Inhibition of NK cell activity by IL-17 allows vaccinia virus to induce severe skin lesions in a mouse model of eczema vaccinatum. *J Exp Med* 2009;206(6):1219-25.
81. Sugita T, Suto H, Unno T, et al. Molecular analysis of Malassezia microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2001;39(10):3486-90.
82. Sugita T, Tajima M, Tsubuku H, et al. Quantitative analysis of cutaneous Malassezia in atopic dermatitis patients using real-time PCR. *Microbiol Immunol* 2006;50(7):549-52.
83. Baroni A, Orlando M, Donnarumma G, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to Malassezia furfur. *Arch Dermatol Res* 2006;297(7):280-8.
84. Selander C, Engblom C, Nilsson G, et al. TLR2/MyD88-dependent and -independent activation of mast cell IgE responses by the skin commensal yeast Malassezia sympodialis. *J Immunol* 2009;182(7):4208-16.
85. Yamasaki S, Matsumoto M, Takeuchi O, et al. C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus, Malassezia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(6):1897-902.
86. Casagrande BF, Flückiger S, Linder MT, et al. Sensitization to the yeast Malassezia sympodialis is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J Invest Dermatol* 2006;126(11):2414-21.
87. Devos SA, van der Valk PG. The relevance of skin prick tests for Pityrosporum ovale in patients with head and neck dermatitis. *Allergy* 2000;55(11):1056-8.
88. Takahata Y, Sugita T, Kato H, et al. Cutaneous Malassezia flora in atopic dermatitis differs between adults and children. *Br J Dermatol* 2007;157(6):1178-82.
89. Ong PY, Ferdman RM, Church JA. Late-onset of IgE sensitization to microbial allergens in young children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010;162(1):159-61.

90. Lange L, Alter N, Keller T, et al. Sensitization to Malassezia in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics. *Allergy* 2008;63(4):486-7.
91. Johansson C, Sandström MH, Bartosik J, et al. Atopy patch test reactions to Malassezia allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2003;148(3):479-88.
92. Vilhelmsson M, Glaser AG, Martinez DB, et al. Mutational analysis of amino acid residues involved in IgE-binding to the Malassezia sympodialis allergen Mala s 11. *Mol Immunol* 2008;46(2):294-303.
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(5):1068-75.
94. Brook I, Frazier EH, Yeager JK. Microbiology of infected atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1996;35(11):791-3.
95. Hayakawa K, Hirahara K, Fukuda T, et al. Risk factors for severe impetiginized atopic dermatitis in Japan and assessment of its microbiological features. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(5):e63-5.
96. Park JM, Oh SH, Kim J, et al. Atopic dermatitis with group A beta-hemolytic Streptococcus skin infection complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome. *Arch Dermatol* 2009;145(7):846-7.
97. Dohil MA, Lin P, Lee J, et al. The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(1):47-54.
98. Ghura HS, Camp RD. Scarring molluscum contagiosum in patients with severe atopic dermatitis: report of two cases. *Br J Dermatol* 2001;144(5): 1094-5.
99. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, et al. Flaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci* 2009;122(Pt 9):1285-94.
100. Huang JT, Abrams M, Tlough B, et al. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123(5):e808-14.

K O M E N T A R Z



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

Prezentowany artykuł Onga i Leunga jest kontynuacją cyklu doniesień na temat czynników prowokujących rozwój wyprysku atopowego i zaostrzających czynne zmiany skórne. Autorzy omawiają rolę w tym procesie zewnątrzpochodnych czynników infekcyjnych, takich jak zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze. Bardzo przystępnie przedstawiają te zaburzenia ilościowe i czynnościowe funkcji bariery naskórkowej i systemu immunologicznego, które predysponują chorych na AZS do omawianych zakażeń, a także wpływ tych infekcji na dalsze pogłębianie się dysfunkcji szeroko rozumianego systemu obronnego w tej grupie chorych. Autorzy wskazują jednocześnie, że przyczyny tych zjawisk nie są do końca wyjaśnione, a zakażenia mogą być niekiedy groźne dla życia chorych na AZS o ciężkim przebiegu.

Poznanie istotnej roli czynników infekcyjnych w etiopatogenezie AZS spowodowało poszukiwanie nowych metod leczenia skierowanych przeciwko patogenom.

Interesujące są doniesienia o korzystnym działaniu 0,005% roztworu podchlorynu sodu (w tzw. bleach bath – kąpielach wybielających) szczególnie przy nawrotowych zakażeniach skóry MRSA. W randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą u dzieci wykazano bezpieczeństwo i skuteczność tej metody w leczeniu AZS. Zwrócono uwagę, że poprawa obejmowała także skórę niepoddawaną kąpieli (głowa, twarz, kark).

mowała także skórę niepoddawaną kąpieli (głowa, twarz, kark).

Coraz powszechniejsze jest łączenie emolientów z antyseptykami, głównie triklosanem i chlorheksydyną. Antyseptyki mają niewielki potencjał do wywołania oporności bakterii, ale mogą być niekiedy przyczyną reakcji z podrażnienia lub nadwrażliwości. W podwójnie ślepej randomizowanej próbie wykazano na przykład, że zastosowanie w emulsji triklosanu (0,3%) i chlorheksydyny (0,34%) o małym stężeniu ma podobną skuteczność w zmniejszeniu liczby bakterii na skórze i poprawie jej stanu miejscowego tak jak miejscowa aplikacja emulsji z dodatkiem jedynie triklosanu w zwykle stosowanym stężeniu 2%. W innym doniesieniu wykazano, że dodanie do emolientu 1% triklosanu spowodowało istotną statystycznie poprawę wartości wskaźnika SCORAD, a także zmniejszyło dawkę miejscowo aplikowanych glikokortykosteroidów w porównaniu ze stosowaniem emolientu bez dodatku antyseptyku. Trzech chorych w grupie otrzymującej triklosan zgłosiło uczucie przemijającego, miejscowego kłucia, lecz nie spowodowało to przerwania leczenia.

Interesujące są doniesienia dotyczące tkanin, których składniki mają wpływać na namnażanie się różnych patogenów w obrębie skóry. W przypadku chorych na AZS badana jest przydatność włókien z dodatkiem srebra. W jednej z prac wykazano np. istotny wpływ na redukcję liczby kolonii *S. aureus* na skórze atopowej i poprawę czynności bariery naskórkowej przy zastosowaniu tkaniny z dodatkiem włókien wodorostów z solami srebra w porównaniu z ubraniami bawełnianymi. Autorzy uzyskali rezultat wiążący z przeciwdziałaniem srebra i zwracają także uwagę, że takie postępowanie nie ma wpływu na kolonizację skóry, przez *S. epidermidis*. Jest to bardzo ważna obserwacja, bowiem wykazano, że te bakterie

pełnią bardzo istotną rolę przeciwzapalną w obrębie skóry.

W fazie badań na zwierzętach pozostają próby stymulacji przeciwciał przeciwko MRSA z wykorzystaniem accessory gene regulator (agr) odpowiedzialnego za zjadliwość gronkowców oraz szczepionki MSCRAMM opartej na białkach odpowiadających za zjawiska adhezji bakterii do przestrzeni międzykomórkowych. Innym źródłem antygeny przeciwko *S. aureus* być może okaże się kwas tejchojowy, który w dużym stężeniu zidentyfikowano w obrębie zakażonej skóry dzieci chorych na AZS. Kolejnym kierunkiem badań doświadczalnych jest próba eliminacji lub neutralizacji toksyn wydzielanych przez gronkowca, głównie enterotoksyny B.

Dużym problemem dla chorych na AZS jest podatność na rozwój eczema vaccinatum. Naturalne białka, takie jak katelicyna i β -defenzyna, hamują rozwój

wirusów ospy, ale ich miejscowa aplikacja jest ograniczona szybkim rozkładem przez endogenne naskórkowe proteazy. Wykazano natomiast przydatność miejscowej aplikacji CSA-13 (cationic steroid antimicrobial) w leczeniu zakażenia wirusem kowianki. Jest to składowa ceragenin – syntetycznych białek przeciwbakteryjnych podobnych funkcją i strukturą do białka przeciwbakteryjnego, ale odpornych na działanie endogennych proteaz oraz obojętnych dla komórek ssaków.

Doświadczenie pokazuje, że w codziennej praktyce klinicznej czynniki zakaźne w prowokacji i zaostrzaniu AZS są często niedoceniane, a uwaga skupiona głównie na roli alergenów powietrzno pochodnych, pokarmowych i zewnątrzpochodnych czynników fizykochemicznych. Myślę, że ten interesujący, artykuł wyczuli naszych Czytelników na omawiane zagadnienia, co zaowocuje odpowiednią strategią profilaktyczną i terapeutyczną.