Mechanizmy immunologiczne w Atopowym Zapaleniu Skóry – klucz do terapii?

Dr hab. n. med. Jarosław Paśnik, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą chorobą skóry rozpoznawaną zwykle we wczesnym dzieciństwie. Jest to genetycznie uwarunkowane zaburzenie czynności bariery skórnej polegające na obniżeniu ilości i zaburzeniu proporcji lipidów naskórkowych, zaburzonej aktywności enzymów naskórkowych i zmniejszeniu ilości naturalnych czynników nawilżających. Defekt ten prowadzi do nadmiernej suchości skóry, wzmożonej przeznaskórkowej utraty wody, niedoboru składowych odporności nieswoistej i zapalenia neurogennego.

Epidemiologia i metody rozpoznania

AZS jest najczęstszą chorobą skóry wieku dziecięcego. Jej występowanie w tym okresie ocenia się na 20%, podczas gdy u dorosłych osiąga około 3%[1,2]. Rozpoznanie choroby nie nastręcza trudności: ponad połowa przypadków choroby ustalana jest jeszcze przed ukończeniem 12 miesięcy życia, a 90% przypadków zostaje rozpoznane do 5. roku życia.

Do rozpoznania AZS konieczne jest stwierdzenie przynajmniej trzech z czterech głównych objawów wg Hanifina i Rajki:

- zmiany skórne o charakterystycznej morfologii i lokalizacji,
- świąd,
- przewlekły i nawrotowy charakter choroby z okresami zaostrzeń i remisji,
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku atopii[3,4,5].

Dodatkowym potwierdzeniem rozpoznania jest obecność trzech z dwudziestu trzech objawów mniejszych. Najczęściej występującymi objawami mniejszymi są: wczesny wiek wystąpienia objawów, suchość skóry, natychmiastowe reakcje skórne, wysokie stężenie IgE całkowitego, skłonność do nawrotowych zakażeń (nadkażeń) skóry, nieswoisty wyprysk na dłoniach i stopach, zacienienie wokół oczu, łupież biały, świąd skóry nasilający się po spoceniu, nietolerancja tkanin, takich jak wełna, nasilenie zmian skórnych i zaostrzenie choroby pod wpływem stresu, rumień na twarzy, biały dermografizm. Obecnie w praktyce klinicznej za bardziej praktyczne w rozpoznaniu uważa się uproszczone kryteria Amerykańskiej Akademii Dermatologii (Tabela 1) lub Brytyjskiego Towarzystwa Alergolo-

Tab. 1

Kryteria diagnostyczne atopowego zapalenia skóry według Amerykańskiej Akademii Dermatologii[3]

Kryteria główne (**konieczne** do rozpoznania)	Kryteria istotne (**potwierdzające** rozpoznanie, obecne u większości chorych)	Objawy dodatkowe (**sugerujące** rozpoznanie)
• nasilony świąd skóry • wypryski skórne o morfologii typowej dla wieku • przewlekły i nawrotowy charakter zmian	• wczesny początek zmian • wywiad atopowy rodzinny lub osobniczy • dodatnie punktowe testy skórne • suchość skóry	• bladość skóry • biały dermografizm • rogowacenie okołomieszkowe • rybia łuska poronna • zmiany oczne i okolicy oczodołów • zmiany wokół ust i małżowin usznych • lichenizacja

gii i Immunologii Klinicznej: świąd skóry w ciągu ostatnich 12 miesięcy i trzy lub więcej spośród następujących objawów:

- wyprysk w okolicy zgięć dużych stawów, szyi, powiek,
- dodatni wywiad osobniczy w kierunku chorób alergicznych (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa) lub – u dzieci poniżej 4. roku życia – dodatni wywiad rodzinny w kierunku atopii dotyczący krewnych pierwszego stopnia,
- suchość skóry w ciągu ostatnich 12 miesięcy,
- początek choroby poniżej 2. roku życia lub wyprysk w zgięciach, do 4. roku życia zmiany na policzkach, czole i wyprostnych częściach kończyn[3,5].

Etiopatogeneza

Atopowe zapalenie skóry jest chorobą silnie uwarunkowaną genetycznie. Wskaźnik zgodności u bliźniąt monozygotycznych osiąga poziom 85% w porównaniu do 30% u bliźniąt dizygotycznych[1,3]. Dotychczasowe doniesienia wskazują na silną zależność występowania choroby od interakcji wielu genów i czynników środowiskowych. Ustalono, że im większa jest rola mutacji w głównych genach atopii, tym mniejsza jest rola czynników środowiskowych w ujawnieniu choroby i odwrotnie. Choroba ma wielogenowy model dziedziczenia: badania wskazują na cztery najważniejsze miejsca na chromosomach 1q, 3q, 3 p i 17q. W patogenezie choroby najbardziej poznana jest rola mutacji dotyczącej genu 1q21 dla filagryny. Białko to wspólnie z inwolukryną i lokikryną jest odpowiedzialne za prawidłowe tworzenie w naskórku włókienek keratyny[4,6]. W trakcie rozkładu filagryny powstaje produkt, który jest składnikiem wewnętrznego czynnika nawilżającego – bardzo ważnego dla prawidłowego nawodnienia naskórka i utrzymania prawidłowego pH w jego warstwie rogowej. Wzrost pH do 7 powoduje zaburzenie równowagi pomiędzy lipidami na korzyść lipidów polarnych, które krystalizują i organizują się w struktury blaszkowate. Takie zaburzenia są powodem przesadnej i niekontrolowanej reakcji skóry na działanie różnorakich zewnątrzpochodnych czynników wyzwalających, takich jak: patogeny, alergeny, superantygeny, detergenty, wełna. W piśmiennictwie dużą rolę w występowaniu AZS przypisuje się polimorfizmom genu LEKT1, który jest odpowiedzialny za syntezę inhibitora proteazy serynowej. Obniżona aktywność tego białka zwiększa oddziaływanie proteolityczne proteazy serynowej w naskórku osób chorych na AZS. Prowadzi to do szybszego złuszczania się i ścieńczenia warstwy rogowej naskórka oraz nadmiernej degradacji ceramidów[6,7].

W uszkodzeniu czynności bariery naskórkowej u pacjentów z AZS postuluje się także zaburzenia metabolizmu lipidów naskórkowych. U pacjentów cierpiących na to schorzenie notowane jest podwyższone stężenie kwasu linolenowego i obniżone stężenie kwasu g-linolenowego i kwasu arachidonowego w surowicy krwi obwodowej. Dodatkowo stwierdza się zwiększoną aktywność enzymu deacylazy sfingomieliny, co powoduje kumulowanie się w warstwie rogowej sfingofosforylocholiny i obniżenie syntezy ceramidów[6,7].

Do wystąpienia AZS predysponują zaburzenia neurowegetatywne. Odpowiadają one za zaostrzenie zmian skórnych pod wpływem silnego bodźca stresowego, wzmożoną pobudliwość nerwową, niekontrolowane reakcje naczynioruchowe i świąd. Za występowanie zaburzeń neurowegetatywnych w tej chorobie odpowiedzialny jest układ neuroendokrynny silnie powiązany ze skórą i układem immunologicznym. U chorych z AZS wykazano zwiększone stężenie wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP) i zmniejszoną aktywność substancji P (SP) w skórze[2,3].

Mechanizmy immunologiczne

Zaostrzenie choroby i pogorszenie zmian skórnych u pacjentów z AZS najczęściej wywołane jest nadkażeniem bakteryjnym. U 90% pacjentów z AZS dochodzi do kolonizacji *Staphylococcus aureus*[5]. Bakteria ta zwiększa stan zapalny skóry, działając jako superantygen: aktywuje limfocyty T, a także makrofagi bez udziału komórek prezentujących antygen (APC). Komórki te odgrywają najważniejszą rolę w patogenezie AZS. Na swojej powierzchni posiadają kluczowe dla rozwoju zapalenia receptory dla immunoglobuliny IgE. Obecnie znanych jest kilka typów tych receptorów, takich jak: FceRI – o wysokim powinowactwie, obecne także na mastocytach i granulocytach kwasochłonnych, FcgRII/CD32 – specyficzny dla IgG, ale wiążący także IgE, FceRII/CD23 – o niskim powinowactwie, obecne także na limfocytach B, makrofagach, granulocytach kwasochłonnych, limfocytach T. Po przyłączeniu przez receptor IgE wiązane są odpo-

wiednie antygeny, które po prezentacji odpowiednim komórkom – na przykład limfocytom T – prowadzą do ich aktywacji i zaburzeń równowagi pomiędzy komórkami Th1 i Th2. Obie populacje komórek różnią się profilem syntetyzowanych komórek. Th1 produkują IFN-g, IL-2 i wspomagają odpowiedź komórkową. Limfocyty Th2 syntetyzują IL-4, IL-5, IL-6 i IL-10 i działają pomocniczo w odpowiedzi typu humoralnego. Spośród cytokin produkowanych przez limfocyty Th2 szczególnie istotną rolę w rozwoju atopii odgrywa IL-4. Stymuluje ona proliferację limfocytów B, syntezę przez nie IgE, a także hamuje aktywność limfocytów Th12. Dodatkowo działa jako swoisty dla izotypu przeciwciał IgE czynnik zmieniający klasy przeciwciał i indukuje ekspresję cząsteczki adhezyjnej VCAM-1, która warunkuje migrację komórek jednojądrzastych do miejsc alergicznego stanu zapalnego tkanek. Większość dotychczasowych doniesień wskazywała na przewagę Th2 w przebiegu AZS. Notowany jest wzrost stężenia produkowanych przez nie cytokin, wzrost syntezy IgE, aktywacja eozynofilów ze wzrostem ich motoryki[3,5]. Do skóry migrują limfocyty Th2 pamięci wykazujące ekspresję antygenu limfocytów zasiedlających skórę (CLA), co oznacza, że migracja tych komórek jest wybiórcza. Hipoteza o dominującej roli Th2 w atopowym zapaleniu skóry nie została jednak potwierdzona w kolejnych doniesieniach. W fazie przewlekłej choroby notuje się wzrost stężenia IFN-γ produkowanego przez Th1[6]. Dlatego zgodnie z patofizjologią zapalenia obecnie rozróżnia się: postać ostrą choroby z przewagą limfocytów Th2 częstszą u dzieci młodszych, postać przewlekłą z przewagą limfocytów Th1.

O roli limfocytów T w patogenezie AZS świadczą obserwacje u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności – zespołem Wiskotta-Aldricha. Jedną z cech tego niedoboru są zmiany zapalne skóry o charakterze atopowym. Zapalenie skóry znika u tych pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego[7].

W nowszych doniesieniach podkreśla się także udział komórek regulatorowych w patomechanizmie rozwoju AZS. Limfocyty te, określane jako Th3, odgrywają rolę modulującą w układzie immunologicznym, a ich zaburzenia ilościowe i czynnościowe mogą być powodem niekontrolowanej reakcji zapalnej lub autoimmunizacji[10].

Leczenie

Leczenie AZS skierowane jest na zmniejszenie stanu zapalnego w skórze i eliminację czynników prowadzących do zaostrzeń. Obejmuje ono postępowanie pielęgnacyjne skupiające się na zwalczaniu suchości skóry (emolienty), leczenie miejscowe zmniejszające dolegliwości pacjenta i stan zapalny skóry (glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, leki odkażające). W terapii ogólnej stosowane są leki przeciwhistaminowe[1]. Podstawę do prac nad nowymi lekami stanowi lepsze zrozumienie zaburzeń immunologicznych występujących w trakcie rozwoju choroby. Poszukiwania nowych metod terapii nakierowane są na modulację sygnału przekaźnictwa w limfocytach Th2. Coraz śmielej wprowadza się do leczenia opornych na inne metody terapeutyczne przypadków AZS leki immunosupresyjne. Cyklosporyna A okazuje się skuteczna w krótkotrwałym leczeniu ciężkich przypadków choroby. Lek ten hamuje reakcję zapalną poprzez wpływ na interakcję pomiędzy komórkami prezentującymi antygen a limfocytami T, zmniejszenie populacji limfocytów Th i syntezy cytokin prozapalnych, zmniejszenie uwalniania histaminy z mastocytów[9]. Poprawę zmian skórnych notuje się także po leczeniu innym środkiem immunosupresyjnym – mykofenolanem mofetylu. W innych randomizowanych badaniach wykazano zmniejszenie ciężkości przebiegu klinicznego AZS po zastosowaniu IFN-γ[2,9]. Wprowadzenie tego leku do terapii jest jednak ograniczone ze względu na liczne objawy uboczne. Trwają próby stosowania leków biologicznych u pacjentów z ciężkimi postaciami AZS. Optymistyczne są doniesienia opisujące poprawę u pacjentów z AZS po zastosowaniu omalizumabu będącego przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG skierowanym przeciwko IgE[2,9].

Rozpoznanie u dzieci AZS jest często jedynie wstępem do długotrwałej terapii. Leczenie wymaga dużego reżimu pielęgnacyjnego, dietetycznego i behawioralnego. Rodzice i dzieci są skazani na długotrwałą walkę z chorobą, która ze względu na swój przewlekły przebieg przynosi okresy poprawy i okresy zaostrzeń. Dlatego bardzo istotne jest poszukiwanie nowych metod terapeutycznych. Dalsze prace doświadczalne i kliniczne odkrywające nieznane mechanizmy immunologiczne rozwoju choroby pomogą w przyszłości skrócić czas od wystąpienia objawów do rozpoznania i leczenia.

Piśmiennictwo

1. Thomsen S.F. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. Allergy 2014; 2: 354250.
2. Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W. [w:] Immunologia 2002, Warszawa, PWN.
3. Lio P.A., Lee M., LeBovidge J., Timmons K.G., Schneider L. Clinical management of atopic dermatitis: practical highlights and updates from the atopic dermatitis practice parameter 2012. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014; 4: 361-369.
4. Arshad S.H. Primary prevention of asthma and allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 1: 3-14.
5. Travers J.B. Toxic interaction between Th2 cytokines and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol. 2014; 8: 2069-2071.
6. Sivaranjani N., Rao S.V., Rajeev G. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis. J. Clin. Diagn. Res. 2013; 12: 2683-2685.
7. Vestergaard C., Deleuran M. Advances in the diagnosis and therapeutic management of atopic dermatitis. Drugs 2014; 7: 757-769.
8. Siracusa M.C., Kim B.S., Spergel J.M., Artis D. Basophils and allergic inflammation. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 4: 789-801.
9. Sibbald C., Pope E., Ho N., Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. Pediatr. Dermatol. 2014; 24: 20114.
10. Fu Y., Lou H., Wang C., Lou W., Wang Y., Zheng T., Zhang L. T cell subsets in cord blood are influenced by maternal allergy and associated with atopic dermatitis. Pediatr. Allergy Immunol. 2013; 2: 178-186.

Dermaveel® - innowacyjne rozwiązanie terapeutyczne bez sterydów, wypełniające lukę w leczeniu dzieci z atopowym zapaleniem skóry

Dermaveel® działa trójtorowo:

- ✓ **redukuje objawy AZS:** świąd, stan zapalny, nadmierne rogowacenie
- ✓ **wzmacnia i utrzymuje funkcję obronną skóry**
- ✓ **przywraca prawidłową barierę skóry**

Terapia miejscowa kremem Dermaveel® stanowi pomost między pielęgnacją skóry emolientami a leczeniem glikokortykosteroidami:

- ✓ **alternatywa** dla terapii mGKS w łagodnych zmianach
- ✓ **dodatkowa opcja leczenia** towarzysząca stosowaniu sterydów czy inhibitorów kalcyneuryny

15 ml, 30 ml

-Heel

Heel Polska
ul. Poleczki 21
02-822 Warszawa
Tel.: 22 545 07 00
www.akademia-heel.pl

sierpień 2014 r.