Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry

Prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki, dr n. med. Monika Sikorska
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest chorobą wieloczynnikową, w patogenezie której rolę odgrywają zaburzenia genetyczne, czynniki immunologiczne, środowiskowe, psychologiczne i defekty bariery skórnej. Istotne są mutacje wielu genów, zjawiska epigenetyczne regulujące ekspresję genów, a także alergeny i infekcje indukujące wystąpienie objawów choroby.

Podłoże genetyczne

O genetycznej predyspozycji do atopii mówi się od około 100 lat. Początkowo była to jedynie obserwacja w kierunku rodzinnych predyspozycji do rozwoju chorób atopowych, natomiast obecnie wiadomo, że atopowe zapalenie skóry jest chorobą wielogenową. Rodzinny wywiad w kierunku atopii stwierdza się u około 70% chorych na AZS. Ryzyko wystąpienia AZS w przypadku atopii jednego z rodzeństwa jest u bliźniąt monozygotycznych ponad 3 razy wyższe niż u bliźniąt dizygotycznych. Prawdopodobieństwo rozwoju atopii jest małe w przypadku dzieci, których rodzice nie chorowali na schorzenia z kręgu atopii (5-15%), i wzrasta do 56%, gdy jeden z rodziców choruje na AZS, i do 80%, jeśli chorują oboje rodzice. Zaobserwowano również, że matka częściej niż ojciec przekazuje skłonność do rozwoju AZS. Liczne badania zgłębiające genetyczne tło choroby przyczyniły się do zlokalizowania wielu genów wpływających na powstawanie AZS. Dziedziczenie jednak jest wieloczynnikowe i nie odbywa się zgodnie z prawami Mendla. Za różne wariacje w dziedziczeniu odpowiedzialne są: heterogenność genetyczna, fenokopia, niepełna penetracja oraz piętnowanie genomowe rodzicielskie.

Istotne mutacje wpływające na powstawanie AZS lokalizują się w genach kodujących białka strukturalne i funkcjonalne naskórka oraz białka odgrywające rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Mutacje pierwszej grupy genów, do których należą m.in. geny filagryny, chymazy mastocytów, białka połączeń międzykomórkowych oraz inhibitora proteaz serynowych, skutkują zaburzeniami funkcji bariery naskórkowej. Swoista i nieswoista odpowiedź immunologiczna regulowana jest licznymi mutacjami w genach kodujących receptor dla IgE (FcεRI), czynnik transkrypcji dla różnicowania limfocytów pomocniczych Th1, Th2 i limfocytów regulatorowych Treg. Nie mniej istotne są geny cytokin (IL-4, IL-13, IL-18 i IL-31), chemokin (RANTES), czynników wzrostu i ich receptorów, a także geny kodujące peptydy przeciwbakteryjne i receptory dla hormonów i neuropeptydów.

Najważniejsze loci na chromosomach z punktu widzenia rozwoju AZS to 3q21, 1q21, 17q11-q24, 20p, 13q12-q14, 5q31-q33, 11q13.5, 4q22.1 i 3p24. Szczególną uwagę należy poświęcić genowi filagryny (FLG), który zlokalizowany jest w długich ramionach chromosomu 1 (1q21) i wraz z 37 innymi genami kodującymi m.in. lorycynę, hornerynę, inwolukrynę i receptory dla peptydoglikanów bakterii gram-dodatnich tworzy kompleks różnicowania się komórek naskórka (*epidermal differentiation complex* – EDC). W populacji europejskiej najczęstszymi defektami genu FLG są substytucja R501X i delecja 2282del4. Warto zaznaczyć, że opisane mutacje – poza tym, że występują u chorych na AZS (33-50%) – spotykane są również u prawie 10% osób bez wywiadu osobniczego w kierunku chorób atopowych. Gen FLG dziedziczony jest jako cecha dominująca z niepełną penetracją, dlatego też nie u wszystkich osób z defektem tego genu wystąpią objawy AZS. Biorąc pod uwagę osoby heterozygotyczne i homozygotyczne, kliniczne objawy choroby obserwowane będą odpowiednio u około 60% i 90% nosicieli mutacji. Dane te, jak również stwierdzenie braku objawów AZS u osób z dwiema mutacjami FLG, wskazują na wieloczynnikowy charakter rozwoju choroby.

Mutacje genu SPINK5 kodujące inhibitor proteaz serynowych są przyczyną AZS o bardzo ciężkim przebiegu z podwyższonym poziomem immunoglobuliny E (IgE), które jest składową obrazu klinicznego zespołu Nethertona. Skóra pacjentów w okresie noworodkowym i niemowlęcym cechuje się erytrodermią i masywnym złuszczaniem naskórka, a u starszych chorych z zespołem Nethertona zmiany skórne mają charakter grudkowo-rumieniowy z towarzyszącym łuszczeniem, a włosy są bambusowe. Zwiększona aktywność proteaz serynowych prowadzi do rozluźnienia połączeń międzykomórkowych w naskórku, a w konsekwencji do złuszczania i łatwiejszego przenikania alergenów i mikroorganizmów przez osłabioną barierę naskórkową.

Kolejną ważną grupą genów biorących udział w rozwoju

Heel_MB_3_2014_418AW_10.indd 64 2014-08-18 11:31:58

AZS są geny kodujące cytokiny, czynniki transkrypcyjne i białka sygnałowe, które ukierunkowują odpowiedź immunologiczną organizmu na limfocyty Th2. Najistotniejsze są mutacje w genach IL-4, IL-13 i ich receptorach (IL-4Rα, IL-13Rα) oraz STAT-6. Wspomniane interleukiny pobudzają syntezę kolejnych cytokin Th2 – IL-5, IL-9 – oraz samych siebie. W wyniku aktywacji w limfocytach szlaku komórkowego JAK1/STAT-6/GATA3/NFAT zwiększa się również produkcja IgE przez limfocyty B.

W badaniach nad patogenezą AZS podkreśla się również rolę mutacji genu Foxp3, która prowadzi do braku limfocytów Treg, a w konsekwencji do nadprodukcji limfocytów Th2 w odpowiedzi immunologicznej. Pewną rolę w rozwoju reakcji alergicznych u chorych na AZS przypisuje się również polimorfizmom receptora o wysokim powinowactwie do IgE (FcRε). Nowoczesne metody badawcze i liczne prace prowadzone w kierunku poznania czynników predysponujących do rozwoju AZS dowodzą istnienia bardzo dużej liczby genów i ich mutacji, które mogą prowadzić do wystąpienia choroby.

Czynniki immunologiczne

To zaburzenia immunologiczne, a w szczególności zaburzenie równowagi pomiędzy subpopulacjami limfocytów Th1 i Th2, nadprodukcja IgE, zwiększona aktywność komórek tucznych oraz nieprawidłowe przekazywanie sygnału przez komórki dendrytyczne. W powstawanie stanu zapalnego zaangażowane są m.in. limfocyty T, komórki dendrytyczne (DCs), mastocyty, eozynofile i keratynocyty. Nieprawidłowe różnicowanie limfocytów T z nadprodukcją Th2 odgrywa zasadniczą rolę we wczesnym okresie AZS, podczas gdy w drugiej fazie, klinicznie objawiającej się przewlekaniem procesu chorobowego, dominują limfocyty Th1. W związku z tym w przypadku ostrych i przewlekłych zmian skórnych przeważa odmienny profil cytokin wytwarzanych przez komórki nacieku zapalnego. Limfocyty T należące do subpopulacji Th1 produkują cytokiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, IL-23, IFNγ, TNFα i β, działając pomocniczo w odpowiedzi typu komórkowego. Natomiast limfocyty Th2 wytwarzają m.in. IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 i wspomagają odpowiedź humoralną. Najważniejsze w rozwoju AZS z pośród wymienionych interleukin są IL-4 i IL-13. Cytokiny te mają podobną budowę, a ich zdolność w wywoływaniu stanu zapalnego o podłożu alergicznym jest bardzo zbliżona. Poziomy IL-4 i IL-13 w surowicy korelują z podwyższonym poziomem IgE i ciężkością przebiegu AZS.

Naskórek zbudowany jest w głównej mierze z keratynocytów, które pod wpływem urazów mechanicznych, alergenów czy inwazji patogenami uwalniają cytokiny prozapalne. Nadprodukcja cytokin Th2-zależnych jest nie tylko konsekwencją, lecz także przyczyną nasilania defektów bariery naskórkowej. Innymi czynnikami sprawczymi są zaburzenia w budowie warstwy rogowej i funkcji komórek Langerhansa, a także upośledzona aktywność peptydów antybakteryjnych i inhibitorów proteaz serynowych. Bariera ochronna organizmu, którą jest naskórek, staje się bardziej przepuszczalna dla alergenów i mikroorganizmów. Ponadto dochodzi do wzrostu pH skóry, nadmiernej utraty wody, a w konsekwencji do obniżenia nawilżenia skóry i nasilenia suchości skóry. U chorych na AZS powyższe zaburzenia występują nie tylko w skórze objętej procesem zapalnym, lecz także w skórze pozornie niezmienionej.

Bariera naskórkowa

Prawidłowe funkcjonowanie bariery naskórkowej zapewnia odpowiedni skład lipidów (ceramidy, cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe), który u pacjentów z AZS jest zaburzony. Białkiem koperty rogowej (*cornified envelope* – CE), któremu przypisuje się istotną rolę w etiopatogenezie AZS, jest FLG; powstaje z profilagryny, a jej dalsze przemiany prowadzą do zakwaszenia powierzchni skóry i chronią przed nadmierną utratą wody przez naskórek. Ta najważniejsza funkcja FLG jest bezpośrednio związana z syntezą naturalnego czynnika nawilżającego (*natural moisturising factor* – NMF). Pacjenci atopowi cierpią na niedobór FLG będący efektem obciążenia genetycznego. Obiektem licznych badań naukowych są także inne białka CE, m.in. lorykryna, inwolukryna, horneryna, repetyna i kornulina, których obniżona ekspresja prawdopodobnie wpływa na rozwój AZS.

Poza dokładnie poznaną rolą defektu bariery naskórkowej, a szczególnie mutacji w genie filagryny, w patogenezie AZS udowodniono jego wpływ na rozwój astmy, ale wyłącznie u chorych ze skórnymi objawami atopii. Tak więc alergeny przedostające się do organizmu człowieka przez przewlekle uszkodzoną skórę mogą być czynnikiem ryzyka rozwoju astmy atopowej.

Teorie w patogenezie atopowego zapalenia skóry

Żywą dyskusję wśród badaczy wzbudza temat istoty mechanizmów biorących udział w patogenezie AZS. Zwolennicy hipotezy „inside-outside" podkreślają, iż pierwotny defekt choroby dotyczy układu immunologicznego, a nieprawidłowa funkcja bariery naskórkowej jest skutkiem miejscowego zapalenia, które jest konsekwencją ekspozycji na uczulające alergeny i czynniki drażniące. Według drugiej teorii („outside-inside") objawy AZS są pierwotnie wynikiem wrodzonego defektu warunkującego suchość i nieprawidłową przepuszczalność bariery skórnej, a wtórnie, w wyniku ułatwio-

Heel_MB_3_2014_418AW_10.indd 65 2014-08-18 11:31:58

nego przenikania alergenów środowiskowych i czynników drażniących, dochodzi do przesunięcia stosunku fenotypów limfocytów w kierunku Th2. Najnowsze badania sugerują, że ekspozycja na alergeny środowiska zewnętrznego prowadzi do polaryzacji odpowiedzi immunologicznej w kierunku Th2, stymulacji IL-4, IL-5 i nadprodukcji IgE, a te z kolei nasilają genetycznie uwarunkowany defekt bariery skórnej i objawy AZS („outside-inside-outside").

Czynniki środowiskowe

Wśród czynników zaostrzających przebieg AZS wyróżnia się czynniki środowiskowe, takie jak alergeny pokarmowe i powietrznopochodne, nieswoiste czynniki drażniące, zanieczyszczenia środowiska, klimat, a przede wszystkim infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe.

W populacji dziecięcej głównym czynnikiem prowokującym nasilenie przebiegu choroby jest alergia pokarmowa stwierdzana u około 40% dzieci chorujących na AZS. Najczęstszymi alergizującymi pokarmami są mleko, jaja, ryby, zboża, orzeszki ziemne i soja. Ponad połowa pacjentów nietolerujących pokarmu wraz z wiekiem rozwija tolerancję w zakresie alergizujących substancji, głównie na mleko i jego przetwory.

U około 80% chorych na AZS stwierdza się nadwrażliwość na alergeny powietrznopochodne, głównie roztocza kurzu domowego, pyłki roślin, naskórek zwierząt oraz pleśnie i ich zarodniki. Ryzyko wystąpienia alergii na alergeny wziewne wzrasta wraz z wiekiem chorego. Alergeny wyzwalają swoiste reakcje immunologiczne po bezpośrednim kontakcie z powierzchnią skóry lub po przedostaniu się drogami oddechowymi do organizmu człowieka.

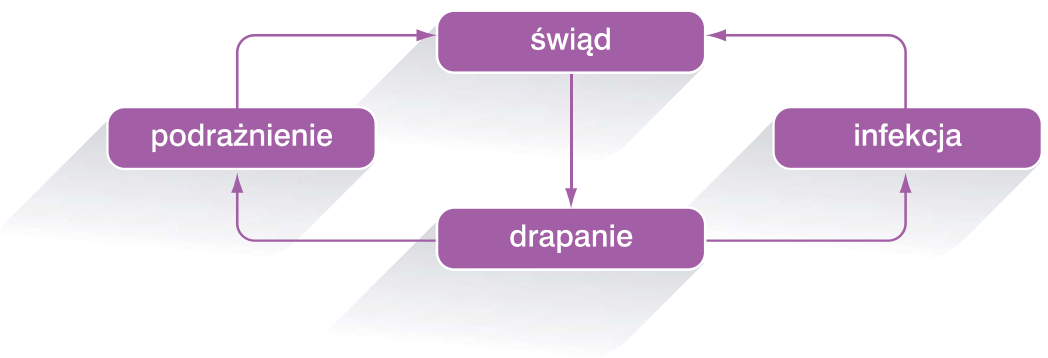
Do czynników nieswoiście drażniących zaostrzających zmiany skórne w przebiegu AZS zalicza się detergenty, ubrania z wełny, mydła o zasadowym pH, zbyt gorącą wodę, nadpotliwość i obniżoną wilgotność powietrza. Pacjentom powinno się możliwie jak najczęściej przypominać o konieczności unikania tych czynników. Nie bez znaczenia są też pory roku. Zazwyczaj do pogorszenia choroby dochodzi jesienią i zimą. Gwałtowny wzrost liczby zachorowań na AZS w krajach wysoko rozwiniętych w ostatnim trzydziestoleciu kojarzy się z rosnącym zanieczyszczeniem powietrza.

Drobnoustroje w największym stopniu wywołujące infekcje skóry u chorych na AZS to *S. aureus, Pityrosporum ovale, Malassezia species, Candida albicans* i *Herpes simplex*. Rozwój zakażeń ułatwia uszkodzona bariera naskórkowa, niedobór naturalnych peptydów antybakteryjnych (katelicydyny LL-37, ludzkiej β-defensyny i dermicydyny) w skórze, będący konsekwencją wrodzonych zaburzeń odporności i ostrego stanu zapalnego. Infekcje, świąd, mechaniczne drażnienie naskórka i podrażnienie są elementami zaostrzającymi przebieg AZS (ryc. 1). Sukcesem terapeutycznym jest przerwanie „błędnego koła atopii".

Najistotniejszą bakterią kolonizującą skórę pacjentów z AZS jest *S. aureus*. Stwierdza się ją u 75-100% chorych w obrębie zmian skórnych i u 30-50% pacjentów w skórze niezmienionej. *S. aureus* jest źródłem czynników prozapalnych, alergizujących i egzotoksyn. Dowodem na istotę kolonizacji skóry *S. aureus* w zaostrzaniu AZS jest dodatnia korelacja poziomu swoistych przeciwciał IgE przeciwko antygenom i toksyn gronkowcowych (SEB, SEA) z nasileniem objawów klinicznych. Wspomniane enterotoksyny mają właściwości superantygenów, które aktywują nawet do 30% wszystkich limfocytów T.

Poza przeciwciałami IgE skierowanymi przeciwko alergenom środowiskowym u około 25% chorych na AZS stwierdza się obecność autoprzeciwciał w klasie IgE skierowanych

Ryc. 1. „Błędne koło atopii"



Heel_MB_3_2014_418AW_10.indd 66 2014-08-18 11:31:58

przeciwko własnym białkom keratynocytów, komórek śródbłonka, fibroblastów i płytek krwi. Stężenie autoprzeciwciał w surowicy koreluje z zaawansowaniem klinicznym choroby. Zjawisko autoagresji nasila stan zapalny skóry zapoczątkowany przez swoistą odpowiedź na alergeny pokarmowe i/lub powietrznopochodne.

Czynniki psychologiczne

W prowokowaniu zaostrzeń choroby i utrzymywaniu się jej objawów u pacjentów z AZS dużą rolę odgrywają pewne cechy osobowości i czynniki psychologiczne, takie jak stres emocjonalny. Patologiczne relacje rodzinne, głównie z matką chorego, poprzez pogłębianie u dziecka niepokoju i rozdrażnienia, nasilają wysiewy zmian skórnych. Stres psychologiczny towarzyszący chorym na AZS jest więc nie tylko przykrą konsekwencją cierpienia tych osób, lecz także ma ogromne znaczenie w zaostrzaniu przebiegu choroby. Stres wpływa na ekspresję neuropeptydów, sprzyja polaryzacji odpowiedzi immunologicznej w kierunku Th2 i upośledza czynność bariery skórnej. Do rozwoju AZS może dochodzić w wyniku traumatycznych wydarzeń w dzieciństwie. Wczesny stres prowadzi do osłabionej odpowiedzi ze strony osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zmienia odpowiedź układu immunologicznego i zwiększa skłonność do reakcji stresowych w dalszym życiu chorego.

Neuropeptydy odgrywają rolę w regulacji rozwoju i przebiegu miejscowej reakcji zapalnej. Po uwolnieniu z zakończeń aferentnych włókien nerwowych powodują one rozszerzenie naczyń, wzrost przepuszczalności ich ścian dla leukocytów oraz powstanie obrzęku w skórze właściwej. Do najważniejszych neuropeptydów regulujących odpowiedzi immunologiczne w skórze należą: substancja P, naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP), peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) i nerwowy czynnik wzrostu (NGF). Neurogenny mechanizm zapalenia polega m.in. na wpływie neuropeptydów na proliferację limfocytów T i komórek prezentujących antygen, pobudzając w ten sposób syntezę prozapalnych cytokin. Neuropeptydy nasilają ponadto proliferację keratynocytów, fibroblastów i komórek śródbłonka. Aktywują także eozynofile i degranulację komórek tucznych.

Pomimo wielu dowodów potwierdzających powyższe dane patogeneza AZS nadal pozostaje nie do końca poznana i wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Bussman C, Weidenger S, Novak NG. Genetic of atopic dermatitis. JDDG 2012; 9: 670-6.
2. Kim BE, Leung DYM. Epidermal barrier in atopic dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res 2012; 4: 12-6.
3. Fujieda S, Tanaka S, Doi S et al. Genome-wide association study identifies wight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. Nat Genet 2012; 44: 1222-6.
4. Madore AM, Laprise C. Immunological and genetic aspects of astma and allergy. J Asthma Allergy 2010; 3: 107-21.
5. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006; 38: 441-6.
6. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
7. Gołąb J, Jakóbisiak M, Lasek W, Stokłosa T. Immunologia. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN SA; 2007.
8. Mozaffari H, Pourpak Z, Pourseyed S et al. Quality of life in atopic dermatitis patients. J Microbiol Immunol Infect. Jun 2007; 40: 260-4.
9. Schmid-Ott G, Jaeger B, Adamek C et al. Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 171-7.
10. Gupta MA, Voorhees JJ. Psychosomatic dermatology. Is it relevant? Arch Dermatol 1990; 126: 90-3.
11. Steinhoff M, Ständer S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. Arch Dermatol 2003; 139: 1479-88.
12. Werfel T, Kapp A. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. Allergy 1998; 53: 731-9.
13. Kurzawa R, Wanat-Krzak M, Widerska-Kurzawa A. Atopowe zapalenie skóry. Poradnik dla lekarzy. Kraków: Wydawnictwo Help-Med; 2009.
14. Miklaszewska M, Wąsik F. Dermatologia pediatryczna. Vol 1. Wrocław: Volumed; 1999.
15. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Alergeny powietrznopochodne i ich znaczenie w powstawaniu zmian skórnych u chorych na atopowe zapalenie skóry. Alergia Astma Immunologia 2001; 6: 81-5.
16. Ring J, Krämer U, Schäfer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? Curr Opin Immunol 2001; 13: 701-8.

Heel_MB_3_2014_418AW_10.indd 67 2014-08-18 11:31:58