

# Wpływ zaburzeń bariery naskórkowej na rozwój i przebieg atopowego zapalenia skóry

Prof. nadzw. dr hab. n.  
med.  
**Zbigniew Samochocki**

Katedra i Klinika  
Dermatologiczna WUM

Kierownik Kliniki:  
prof. dr hab. n. med.  
Wiesław Gliński

## T E R A P I A

### Epidermal barrier dysfunction and its role in the development and the course of atopic dermatitis.

#### S U M M A R Y

The aetiology of atopic dermatitis (AD) is very complex and the cause has yet to be elucidated. In this article, based on the literature, are presented genetic and environmental factors influencing the epidermal barrier dysfunction. The impairment of the latter seems to be one of the prime causes of AD development. A defective skin barrier enhances the penetration of irritants and allergens. A mechanism of barrier changes has been discussed together with the impaired synthesis of epidermal structural proteins, decreased lipid contents, high level of proteases and low level of their inhibitors, skin surface pH changes or high transepidermal water loss. It has been stressed that understanding the role of impaired epidermal barrier in aetiology of AD can affect and improve the process of prevention and local treatment in patients with atopic eczema.

Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry ( AZS ) jest złożona i nie w pełni wyjaśniona. W artykule, na podstawie literatury, przedstawiono czynniki genetyczne i środowiskowe wpływające na zaburzenia ilościowe i czynnościowe bariery naskórkowej, której dysfunkcja wydaje się być pierwotną przyczyną rozwoju AZS. Ułatwia ona bowiem penetrację różnych, nakładających się na siebie związków białkowych i niebiałkowych o działaniu drażniącym i/lub alergizującym. Omówiono mechanizm tych zjawisk związany z nieprawidłową syntezą białek strukturalnych naskórka, wysokim stężeniem proteaz i niską aktywnością ich inhibitorów oraz zaburzeniami syntezy naskórkowych lipidów, zmianą wartości pH i wzrostem przeznaskórkowej utraty wody. Przedstawiono, jak poznanie roli dysfunkcji bariery naskórkowej w etiopatogenezie AZS wpłynęło na modyfikację postępowania profilaktycznego i miejscowego leczenia wyprysku atopowego.

Samochocki Z.: Wpływ zaburzeń bariery naskórkowej na rozwój i przebieg atopowego zapalenia skóry. *Alergia*, 2010, 4: 19-24

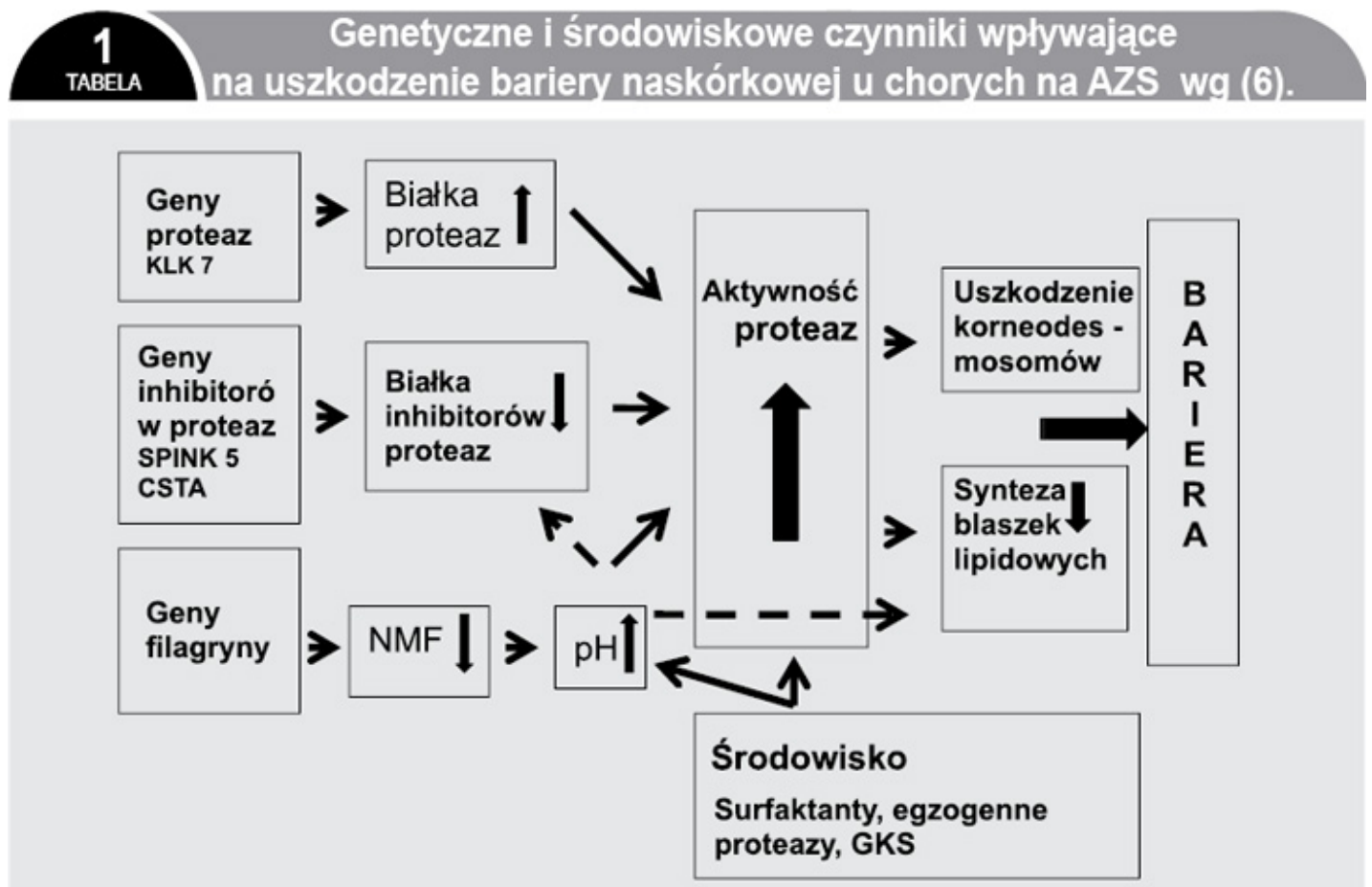
Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, zapalną dermatozą, często współistniejącą z astmą i alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub spojówek. Objawem klinicznym choroby są zmiany wypryskowe, których umiejscowienie i nasilenie związane jest z wiekiem. Wykwitom zapalnym towarzyszy świąd, nasilający się głównie nocą i będący przyczyną znacznego obniżenia jakości życia.

Badania przeprowadzone w krajach wysoko rozwiniętych wykazały, że częstość występowania wyprysku atopowego w ciągu ostatnich trzech dekad wzrosła trzykrotnie. Obecnie dotyczy on 15 - 30 % dzieci i 2 – 10 % dorosłych (1). Dlatego też choroba stanowi istotny problem w codziennej praktyce zarówno lekarzy dermatologów jak i POZ oraz pediatrów.

## Etiopatogeneza AZS

Etiopatogeneza choroby jest bardzo złożona i nie jest w pełni wyjaśniona, co powoduje, że brak jest jednolitego leczenia przyczynowego. Na rozwój AZS ma wpływ wzajemne oddziaływanie czynników genetycznych i środowiskowych.

Fenotyp związany jest z zaburzeniami dotyczącymi głównie dwóch grup genów odpowiedzialnych za: dysfunkcję bariery skórno – naskórkowej oraz zaburzenia ilościowe i czynnościowe w obrębie układu immunologicznego (2).



Przez wiele lat dominował pogląd, że zmiany skórne są wynikiem głównie zaburzeń czynności układu immunologicznego. Związane jest to ze zmianą równowagi pomiędzy populacjami limfocytów Th2 i Th1/Th0 i rozwojem, w ostrej fazie choroby, IgE zależnej nadwrażliwością na alergeny powietrzno pochodne (I mechanizm alergiczny).

- Przewlekłe zmiany są prowokowane natomiast przez profil cytokin charakterystyczny dla limfocytów Th1/ Th0 (IV mechanizm alergiczny) i obecność toksycznych mediatorów wydzielanych przez eozynofile.
- U chorych na AZS stwierdzono także stymulację systemu immunologicznego przez superantygeny bakteryjne i grzybicze oraz odpowiedź autoagresyjną związaną z tworzeniem się autoprzeciwciał klasy G skierowanych przeciwko IgE, jak i autoprzeciwciał klasy E skierowanych przeciwko autoantygenom tkankowym (3, 4).
- Wykazano również rolę dysfunkcji wrodzonego systemu immunologicznego powodującą głównie niedobór białek o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym (5).

Zjawiska te miały być pierwotnie odpowiedzialne za rozwój zmian zapalnych w obrębie skóry i naskórka (tzw. teoria wewnątrzpochodna – „inside”).

**Badania ostatnich lat wykazały u chorych na AZS genetycznie uwarunkowaną dysfunkcję bariery naskórkowej związanej z nieprawidłową syntezą białek strukturalnych, wysokim stężeniem proteaz i niską aktywnością ich inhibitorów. Zaburzenia czynności bariery naskórkowej, umożliwiające penetrację alergenów i czynników drażniących z otoczenia, jest obecnie uważana za pierwotny czynnik w etiopatogenezie wyprysku atopowego (teoria zewnątrzpochodna – „outside”) (6).**

W patomechanizmie choroby te dwa zaburzenia nakładają się na siebie co tłumaczy zjawisko tzw. błędnego koła w AZS i wskazuje na wyprysk atopowy jako samonapędzający się proces: uszkodzona bariera – przenikanie czynników drażniących i alergenów – reakcje immunologiczne – dalsze uszkodzenie bariery – zwiększone przenikanie ... (teoria zewnątrz – wewnątrz – zewnątrz.... outside – inside – outside ...) (2, 7).

## Bariera naskórkowa – budowa

Warstwa rogowa naskórka (SC), szczególnie jej dolna część, stanowi główną barierę chroniącą przed penetracją drażniących / alergizujących czynników zewnątrzpochodnych. Jej budowa porównywana jest do ściany zbudowanej z cegieł powiązanych murarską zaprawą wzmocnioną stalowymi prętami. Cegły to 20 warstw keratynocytów zwanych korneocytami. Są one połączone macierzą lipidową (zaprawa) składającą się głównie z ceramidów, kwasów tłuszczowych i estrów cholesterolu. Całość związana jest przy pomocy włókien białkowych – korneodesmosomów (stalowe pręty). Tworzą je białka z rodziny katheryn – głównie desmogleina a także desmokolina i korneodesmosyna. Całość stanowi bardzo wytrzymałą a zarazem elastyczną, ochronną konstrukcję charakteryzującą się dynamicznymi procesami związanymi z namnażaniem się komórek, ich obumieraniem i złuszczeniem (8).

Szczególnie ważne znaczenie dla funkcji ochronnej naskórka ma prawidłowe wytwarzanie tzw. koperty rogowej będącej wynikiem terminalnej apoptozy korneocytów i tworzeniem krzyżowych wiązań przez transglutaminazy.

## Filagryna

W procesie tym zasadniczą rolę ogrywa filagryna - FLG (zasadowe białko warstwy rogowej spajające włókna keratynowe; filament aggregation protein – filaggrin). Jego synteza rozpoczyna się w obrębie warstwy ziarnistej naskórka w ciałkach lamelarnych z tzw. profilagryny. Proces ten jest bardzo złożony i kodowany przez geny znajdujące się na krótkim ramieniu chromosomu 1, w prążku 21 w obrębie tzw. Fused S100 Family. (9, 10, 11). Wpływ na terminalne różnicowanie się korneocytów przypisuje się także takim białkom takim jak inwolukryna i lorikryna, ale rola filagryny w tym procesie jest wiodąca.

## Naturalny czynnik nawilżający NMF

Filagryna ulega silnemu deaminowaniu pod wpływem deiminazy peptydylowej a następnie, w kolejnych procesach, jest degradowana do niskocząsteczkowych peptydów i dalej do wolnych aminokwasów. Te z kolei są katabolizowane do składników naturalnego czynnika nawilżającego (natural moisturizing factor – NMF) w skład którego wchodzi głównie kwas mlekowy, urokinowy, sól sodowa kwasu pirolidynokarboksylowego oraz mocznik. NMF jest niezbędny w zatrzymywaniu wody wewnątrz korneocytów powodując ich optymalne nawodnienie i utrzymanie prawidłowej objętości. Ze względu na higroskopijność poszczególnych składników NMF wchłaniają one wodę i rozpuszczają się w niej. Jest to kolejny mechanizm zabezpieczający przed tworzeniem się szczelin pomiędzy korneocytami, wzmagający integralność warstwy rogowej i jej rolę ochronną przed penetracją czynników zewnątrzpochodnych. Wydolność bariery naskórkowej określana jest wartością wskaźnika przeznaskórkowej utraty wody – TEWL (transepidermal water loss) (12).

## Odczyn pH skóry

Kolejnym, ważnym czynnikiem mającym wpływ na funkcje bariery naskórkowej jest odczyn pH. U zdrowych dzieci, po urodzeniu jego wartość jest zbliżona do neutralnego (6,5) i dopiero po kilku tygodniach osiąga zakres obserwowany u dorosłych – 5,4 – 5,9. Na wartość pH mają wpływ czynniki endo i egzogenne takie jak np. fosfolipaza A2, składniki NMF, potu, łoju, metabolity bakterii, chemiczne związki organiczne i nieorganiczne aplikowane na skórę (13, 14).

## Proteazy warstwy rogowej

Na wydolność bariery naskórkowej ma także wpływ aktywność proteaz warstwy rogowej jak i ich inhibitorów. Wyróżnia się dwie grupy proteaz – serynowe (SP) i cysteinowe (CP). Kluczową rolę odgrywają SP oznaczone symbolami SCCE, KLK7 (chymotrypsynowa, kalikreinowa peptydaza warstwy rogowej) i SCTE KLK5 (trypsonowa, kalikreinowa peptydaza warstwy rogowej). Poprzez rozkład białek w obrębie korneodesmosomów SP mają wpływ na spójność warstwy rogowej i jej prawidłowe złuszczenie (15).

Serynowe proteazy regulują także syntezę lipidów warstwy rogowej. Powodują bowiem degradację zewnątrzkomórkowych enzymów przetwarzających lipidy (tj.  $\beta$ -glukocerebrozydazy i kwaśnej sfingomielinazy)(16) a poprzez stymulację receptora typu 2 dla plazminogenu (PAR 2) zmniejszają sekrecję lipidów warstwy rogowej przez ciała lamelarne (17).

Aktywność SP jest kontrolowana przez ich inhibitory. Główną rolę odgrywa LEKTI (The lymphoepithelial Kazal – type 5 serine protease inhibitor), którego funkcja kodowana jest w genie SPINK5 (18).



Na degradację połączeń pomiędzy korneocytami mają także wpływ CP – pochodne katepsyn. Ich czynność jest regulowana przez aktywność właściwych inhibitorów – cystatyny A i M/E. (19). Cystatyna A w zdrowym naskórku wydzielana jest także na jego powierzchnię wraz z potem stanowiąc zabezpieczenie przed egzogennymi proteazami wytwarzanymi np. przez roztocza kurzu domowego czy gronkowce złociste (20).

Równowaga czynnościowa proteaz i ich inhibitorów warstwy rogowej zależy od wartości pH na powierzchni skóry. Np. zakwaszenie, poprzez redukcję aktywności LEKTI i nasilenie aktywności SP,

wzmaga powierzchowne złuszczenie (18).

Aczkolwiek wyprysk atopowy może obejmować skórę całego ciała to zgięcia łokciowe, kolanowe i twarz są okolicami predysponowanymi do rozwoju zmian chorobowych. W licznych badaniach wykazano, że w ich obrębie naskórek jest szczególnie cienki, ze zredukowaną liczbą warstw SC zbudowanych z mniejszych korneocytów w porównaniu do prawidłowego naskórka (6). Ma to związek z podwyższoną aktywnością KLK 5 i 7 oraz podwyższoną wartością powierzchniowego pH w kierunku zasadowym i wskaźnika TEWL. Obserwuje się to także w obrębie skóry pozornie niezmienionej (18). U chorych na AZS stwierdzono również obniżenie stężenia ceramidów i zwiększone stężenia wolnych kw. tłuszczowych i steroli w lipidach SC. Wykazano związek tego zjawiska ze zwiększoną aktywnością decyklazy sfingomielinowej i glukozyloceramidowej i obniżeniem aktywności  $\beta$ -glukocerebrozydazy (21, 22).

## Mutacje genowe

Przełomem w poznaniu mechanizmów i roli dysfunkcji bariery naskórkowej w patogenezie AZS było wykazanie przez Palmera i wsp.(23) mutacji genu FLG jako jednego z czynników patogenetycznych AZS. Kolejne badania potwierdziły tę obserwację, ale zjawisko to stwierdza się jedynie u 30- 50 % chorych na AZS (6). Opisano 20 mutacji genu kodującego FLG u Europejczyków i 17 - w populacji azjatyckiej. Howell i wsp. (24) wykazali natomiast w swoich badaniach, że nawet przy braku opisanych mutacji chorzy na AZS charakteryzują się obniżoną ekspresją filagryny w naskórku.

**Ważną obserwacją było także wykazanie, że astma u pacjentów chorych na wyprysk atopowy jest wynikiem uczulenia na alergeny penetrujące przez uszkodzoną barierę naskórkową i w skórze dochodzi do ich rozpoznawanie przez komórki prezentujące antygen (APC)(25).**

Wyniki badań genetycznych dotyczące mutacji genów kodujących proteazy i ich inhibitory nie są tak jednoznaczne jak obserwacje dotyczące FLG. U chorych na wyprysk atopowy wykazano zwiększoną częstość występowania polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w genie SPINK5 kodującym inhibitor proteazy serynowej (LEKTI) oraz polimorfizm typu nabycia funkcji w regionie 3' genu KLK7 kodującego chymotrypsynową proteazę serynową. Jednak częstość występowania obu polimorfizmów jest dość wysoka także u ludzi zdrowych co utrudnia interpretację wyników (26). Ponadto opisano mutacje obrębie genu CSTA kodującego inhibitor cysteinowej proteazy (cystatyny A) (27). Badania prowadzone na transgenicznym myszom wskazały na rolę mutacji genów kodujących kolejny inhibitor cysteinowej proteazy – cystatyny M/E (19). Nie potwierdzono natomiast korelacji pomiędzy opisanymi polimorfizmami a wariantami genu dla filagryny u chorych na AZS (28).

**Wykazano, że zmiany dotyczące bariery naskórkowej u chorych na AZS stwierdza się nie tylko w obrębie zmian czynnych lecz także w obrębie skóry pozornie nie zmienionej (6, 7). (Tabela I).**

Udział czynników genetycznych i środowiskowych w uszkodzeniu bariery naskórkowej u chorych na AZS przedstawia ryc. 1 wg (6). Zasadniczą rolę w tym procesie mają zaburzenia dotyczące FLG. Obniżenie stężenia NMF w SC i wzrost wartości pH jest przyczyną podwyższenia aktywności proteaz i spadku aktywności ich inhibitorów. Następuje zaburzenie integralności warstwy rogowej na skutek utraty wody, uszkodzeń w obrębie korneodesmosomów i hamowania syntezy lipidów macierzy lipidowej. U pacjentów chorych na AZS, u których nie stwierdza się mutacji genu FLG do wzrostu aktywności proteaz mogą doprowadzić zaburzenia w obrębie genów kodujących proteazy i ich inhibitory.

Wykazano, że u chorych z dysfunkcją genu FLG choroba ma wczesny początek, zmiany są o znacznym nasileniu, utrzymują się w wieku dorosłym i przebiegają z wysokim stężeniem IgE. Pacjenci ci charakteryzują się także szczególnie wysokimi wartościami TEWL co potwierdza znaczne uszkodzenie bariery naskórkowej (29). U chorych, u których choroba przebiega łagodniej, z okresami długich remisji i niskim stężeniem IgE, a jej początek jest późniejszy przyjmuje się, że dysfunkcja naskórka jest uwarunkowana genetycznymi zaburzeniami w obrębie genów SPIK5, CSTA i kodującego KLK 7 (6, 7).

## Keratynocyty

Wykazano, że keratynocyty odgrywają ważną rolę w rozwoju odpowiedzi zapalnej u chorych na AZS. Za jej pierwszą fazę uważa się uwolnienie przez te komórki interleukin IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  o silnym działaniu pro-zapalnym pod wpływem zwiększonej aktywności SP. Cytokiny te zmagazynowane są w keratynocytach w formie nieaktywnej a do ich aktywacji może doprowadzić także uraz mechaniczny naskórka pod wpływem drapania. Wnikające alergeny powodują początkowo naciek złożony z limfocytów Th2 co jest kolejną przyczyną stanu zapalnego w atopowym naskórku. Następnie dochodzi do sekrecji przez keratynocyty innych pro-zapalnych chemokin i cytokin. Uwolnione przez keratynocyty białka z kolei stymulują limfocyty T. W efekcie następuje znaczny wzrost aktywności keratynocytów ale także skłonność do ich apoptozy (3, 7). Wykazano również, że Th2 zależna IL-4 dodatkowo hamuje wytwarzanie ceramidów i desmogleiny a także ekspresję FLG co pogłębia istniejące uszkodzenie bariery (30).

## Czynniki zewnętrzne nasilające AZS

W tabeli 2 przedstawiono główne czynniki o działaniu drażniącym i alergizującym, które mogą prowokować rozwój AZS u osób predysponowanych. Poznanie istoty dysfunkcji naskórka pozwoliło wyjaśnić także ich nieimmunologiczny mechanizm działania.

Mydła i detergenty powodują uwolnienie pro-zapalnych cytokin przez keratynocyty poprzez wpływ na aktywność SP i CP, na skutek zmiany pH. Rozpuszczają one także lipidy naskórkowe. Twarda woda działa uszkodzająco na naskórek z powodu zanieczyszczeń jak i większej ilości mydła, jaką trzeba w niej rozpuścić do mycia, w porównaniu z wodą miękką (6). Roztocza kurzu domowego są źródłem nie tylko białek stymulujących system immunologiczny ale także egzogennych serynowych jak cysteinowych proteaz, które pogłębiając zaburzenia spójności naskórka umożliwiają penetrację innym alergenom jak i czynnikom drażniącym. W pocie chorych na AZS stężenie cystatyny A – inhibitora proteazy cysteinowej jest obniżone co dodatkowo ułatwia destrukcję bariery naskórkowej przez roztocza. Tłumaczy to kliniczną obserwację, że roztocza kurzu domowego są szczególnie istotnym czynnikiem prowokującym wyprysk atopowy (31). Gronkowiec złocisty, oprócz działania immunogennego poprzez produkowane białka (4), także wytwarza egzogenne SP (32). Dodatkowo jest źródłem decyklazy sfingomielinowej i glukozyloceramidowej – enzymów hamujących syntezę ceramidów – głównego składnika macierzy lipidowej cementującej keratynocyty (33). Wykazano, że silne glikokortykosteroidy (GKS) już po trzech dniach miejscowej aplikacji powodują ścięczenie warstwy rogowej naskórka. W przypadku preparatów słabo działających zjawisko to obserwuje się po 6 tygodniach. Ponadto GKS indukują ekspresję KLK 7, która u chorych na AZS i tak jest już wysoka i hamuje syntezę ceramidów, cholesterolu i wolnych kwasów tłuszczowych oraz zmniejszają zdolność obrony przeciwbakteryjnej naskórka (34, 35). Opisanym powyżej wpływem GKS na naskórek można wytłumaczyć prozapalne działanie stresu psychologicznego u chorych na wyprysk atopowy. Powoduje on bowiem wzrost stężenia endogennych glikokortykosteroidów (36).

## Postacie AZS

Wiele kontrowersji budził podział AZS na postać nieatopową i atopową co wydawało się sprzecznością i mogło sugerować, że są to dwie odrębne jednostki chorobowe.

**Bieber (6) zaproponował schemat naturalnego przebiegu wyprysku atopowego składającego się z trzech faz (Rycina 2).**

- **Wstępną fazą jest nieatopowa postać AZS występująca we wczesnym niemowlęctwie bez udziału reakcji alergicznych. Jest ona związana głównie z uszkodzeniem bariery naskórkowej.**
- **Następnie, u 60 – 80 % chorych, czynniki genetyczne wpływają na rozwój nadwrażliwości na alergeny pokarmowe i zewnątrzpochothane wywołanej za pośrednictwem przeciwciał klasy E. Następuje wówczas rozwój właściwego atopowego zapalenia skóry.**
- **W trzeciej fazie, pod wpływem drapania dochodzi do uwolnienia autoantygenów z uszkodzonych keratynocytów i powstania autoprzeciwciał u znacznej części chorych – tzw. faza z autoagresji.**

**TABELA 1** Różnice w budowie i funkcji skóry u chorych na AZS w zależności od aktywności choroby

<b>CECHA</b>	<b>AZS - skóra pozornie nie zmieniona vs skóra zdrowa</b>	<b>AZS – skóra chorobowo zmieniona vs skóra zdrowa</b>
<b>Całkowita funkcja bariery</b>	Uszkodzona	Głęboko uszkodzona
TEWL	Wzrost 2 x	Wzrost 4 – 10 x
Lipidy SC	Istotne zaburzenie frakcji ceramidów	Obniżenie frakcji: lipidów, fosfolipidów, estrów steroli, ceramidów  Wzrost stężenia: wkw, steroli
Naskórkowa proliferacja	Wzrost	Duży wzrost
Ekspresja filagryny	Zredukowana	Wysoce zredukowana
Grubość	Zmniejszona	Znacznie zmniejszona
<b>Zapalenie</b>	Niewielkie nacieki zapalne, wzrost ekspresji receptora IgE na APC	Nacieki zapalne, wzrost ekspresji receptora IgE na APC

## Terapia AZS

Takie ujęcie naturalnego przebiegu AZS potwierdza bardzo ważną rolę, oprócz miejscowego i ogólnego leczenia przeciwzapalnego, postępowania profilaktycznego w terapii wyprysku atopowego aby zapobiec przechodzeniu choroby w coraz cięższe jej postaci. Składa się na nie eliminacja czynników drażniących/alergizujących oraz pielęgnacja skóry.

Aczkolwiek natychmiastowe testy skórne z alergenami pokarmowymi i powietrzno pochodnymi są złotym standardem w wykrywaniu atopowej nadwrażliwości, to u chorych na AZS ich wyniki charakteryzują się wysoką czułością ale niską swoistością (37). Ocenę dodatkowo mogą utrudniać zmiany w skórze atopowej jak i wcześniejsze, przewlekłe leczenie GKS. Dlatego interpretacja wyników testów musi być skorelowana ze szczegółowym wywiadem a w przypadkach możliwych do wykonania – 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 jak i systemu immunologicznego już małe stężenia mogą wywołać reakcje miejscowe, których mechanizm nie jest do końca wyjaśniony. 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 (38).

## 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 kąpeli nie powinien być dłuższy niż 5 min. Należy używać mydła o pH około 6. Czynność tą należy wykonywać bardzo delikatnie (ręką lub przy użyciu miękkiej, bawełnianej ściereczki), aby dodatkowo nie drażnić skóry. Mechaniczne oczyszczanie ma szczególnie istotne znaczenie i uważa się, że jest bardziej przydatne w eliminacji z powierzchni ciała czynników infekcyjnych niż dodawanie do kąpeli antyseptyków. Na ostatnie dwie minuty wskazane jest dodawanie także do tego przeznaczonych olejków kąpielowych w celu zapobiegania szybkiej utraty wody. Bezpośrednio po kąpeli, na lekko wilgotną skórę, dwa razy dziennie aplikuje się emolienty. Są one szczególnie przydatne w obrębie suchej, zlichenifikowanej skóry. W przypadku zmian ostro zapalnych natomiast ich aplikacja niekiedy może doprowadzić do podrażnienia (39).

**Emolienty odbudowują barierę naskórkową i tworząc rodzaj bariery ochronnej zmniejszają przesnaskórkową utratę wody przez co zwiększają jej uwodnienie. Uzyskana poprawa wydolności bariery naskórkowej ogranicza penetrację czynników prowokujących stan zapalny skóry i jej świąd. Prowadzi to do przerwania „błędneho koła AZS”.**

**Emolienty wspomagają także przenikanie GKS co daje możliwość zmniejszenia aplikowanej dawki. Łącząc się z cząsteczkami GKS w przestrzeniach międzykomórkowych, które nie związały się ze swoistym receptorem kortykosteroidowym, zmniejszają ryzyko wystąpienia powikłań postteroidowych.**

W związku z ważną rolą gronkowców, które masowo kolonizują skórę w prowokowaniu AZS niektóre emolienty mogą zawierać dodatkowo substancje o działaniu przeciw bakteryjnym (40, 41).

**Opisane zjawiska dotyczące destrukcji naskórka przez GKS tłumaczą, dlaczego w leczeniu AZS nie należy stosować przewlekłe silnie działających GKS. Słabo działające powinny być aplikowane przewlekłe 2 razy w tygodniu, w terapii naprzemiennej z obojętnymi podłożami.**

**TABELA 2** Czynniki egzogenne prowokujące wyprysk atopowy u osób predysponowanych

Drażnienie	Alergizacja
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mydła/detergenty</li> <li>• Twarda woda</li> <li>• Chlor</li> <li>• Kosmetyki zawierające alkohol (tonik)</li> <li>• Wełna</li> <li>• Pot</li> <li>• Palenie papierosów</li> <li>• Stres</li> <li>• Czynniki klimatyczne: wilgotność, wysoka temperatura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokarmy: mleko, jaja ryby, orzechy, pszenica soja</li> <li>• Chwasty</li> <li>• Pyłki</li> <li>• Naskórek zwierząt</li> <li>• Pleśń</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Roztocza kurzu domowego</li> <li>• St. aureus</li> <li>• Hapteny</li> </ul>	



## Inhibitory kalcyneuryny (IK)

Pomimo potencjalnych możliwości wywołania licznych objawów ubocznych, miejscowo stosowane GKS były przez wiele lat, z powodu braku alternatywy, lekami pierwszego rzutu w terapii zaostrzeń AZS. Przełomem w leczeniu wyprysku atopowego stało się wprowadzenie inhibitorów kalcyneuryny (IK) – takrolimusu i pimekrolimusu. Blokując kalcyneurenę powodują one zmniejszenie transkrypcji genów dla prozapalnych cytokin o profilu Th1 jak i Th2 a także hamują uwalnianie mediatorów z komórek tucznych. Ponadto takrolimus wpływa na funkcję komórek Langerhansa i eozynofików. Siła działania przeciwzapalnego takrolimusu jest trzykrotnie większa niż pimekrolimusu, dlatego jest on zalecany do leczenia zmian o średnim lub dużym nasileniu podczas gdy pimekrolimus – o lekkim (42).

**Miejscowa aplikacja IK pozbawiona jest ryzyka wystąpienia charakterystycznych dla GKS powikłań takich jak zanik skóry, uszkodzenie naczyń, tachyfilaksja, efekt odbicia, nadwrażliwość kontaktowa czy działanie ogólnoustrojowe. Najwięcej kontrowersji budziła potencjalna możliwość prowokacji rozwoju przez takrolimus chłoniaków i raków skóry na skutek jego miejscowego, przewlekłego stosowania. Wielośrodkowe badania przeprowadzone na licznych grupach chorych na AZS nie wykazały żadnych, statystycznie istotnych zależności. Pokazały one także, że pomimo długotrwałej aplikacji na skórę stężenie takrolimusu w krwi jest nieoznaczalne ( 43 ). Kyllönen i wsp ( 44 ) wykazali natomiast, że takrolimus po długotrwałej aplikacji zwiększa grubość skóry i powoduje cofnięcie się steroidozależnych zaników skóry.**

Miejscowo stosowane inhibitory kalcyneuryny stanowią obecnie bezpieczną i skuteczną alternatywę dla GKS w leczeniu wyprysku atopowego. W przypadku zmian w obrębie skóry, gdzie warstwa rogowa jest szczególnie cienka, a aktywność proteaz nawet w warunkach fizjologicznych wysoka (twarz, pachy, pachwiny, okolice narządów płciowych) są wręcz lekami z wyboru (45). Przed rozpoczęciem leczenia należy natomiast poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia w początkowej fazie terapii, szczególnie w obrębie zmian o znacznym nasileniu, przemijającego świądu i pieczenia (40).

### Takrolimus

Klasyczne, miejscowe leczenie AZS polega na aplikacji GKS lub IK w okresie zaostrzeń (terapia reaktywna). Wykazanie w obrębie skóry pozornie zdrowej u chorych na AZS utrzymywania się subklinicznych zmian zapalnych stało się podstawą założenia, że długotrwała miejscowe stosowanie małej dawki czynników przeciwzapalnych może hamować nawrót choroby. Stąd też podjęto badania oceniające przydatność takrolimusu w tego typu leczeniu. Wielośrodkowe badaniami objęły 257 dorosłych i 267 dzieci w wieku 2 – 15 lat chorych na AZS o średnim lub ciężkim nasileniu (46 , 47 ). Początkowo zastosowano u wszystkich chorych przez 1 – 6 tyg. 2 x dziennie maść z takrolimusem (u dzieci o stężeniu 0,03%, u dorosłych - 0,1 %). Do dalszych badań zakwalifikowano 224 dorosłych i 250 dzieci, u których uzyskano istotne ustąpienie zmian (Investigator Global Assessment (IGA) score  $\leq$  2). Losowo podzielono ich na dwie proporcjonalne grupy. W pierwszej 2 x w tygodniu aplikowano podłoże bez substancji czynnej. W drugiej stosowano 2 x w tygodniu takrolimus w obrębie skóry pozornie niezmięnionej, w miejscach po ustąpieniu zmian czynnych (terapia proaktywna). W przypadku nawrotu wyprysku w obu grupach aplikowano takrolimus 2 x dziennie (nie dłużej niż 6 tyg.) aż do uzyskania poprawy i powracano do uprzedniego schematu w zależności od podgrupy – podłoże lub takrolimus 2 x w tyg. Obserwacje prowadzono 12 miesięcy.

**W porównaniu ze standardową metodą, stosowanie takrolimusu dwa razy w tygodniu istotnie zmniejszyło liczbę poważnych zaostrzeń zmian skórnych, wydłużyło okresy bezobjawowe oraz podniosło jakość życia chorych. Leczenie było dobrze tolerowane, a jego globalne koszty były niższe niż w metodzie reaktywnej (48, 49).**

Dlatego też opisana metoda proaktywna, istotnie zmniejszająca częstotści miejscowej aplikacji leku, powinna zająć szczególne miejsce w proponowanych schematach leczniczych przewlekłej dermatozy, jaką jest wyprysk atopowy. Jej skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci jak i dorosłych potwierdziły również obserwacje innych badaczy ( 50 ).

Do metod przyszłości leczenia przyczynowego AZS można natomiast zaliczyć próby miejscowej supresji aktywacji keratynocytów i ich apoptozy (51) oraz blokowania receptora dla plazminogenu (PAR2) (52).

Reasumując należy zaznaczyć, że udział różnych czynników w rozwoju i przebiegu AZS stwarza konieczność modyfikacji metod terapeutycznych w zależności od stanu klinicznego a kluczowa rola uszkodzeń bariery naskórkowej potwierdza konieczność jej ciągłej pielęgnacji. □

Piśmiennictwo: 1. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 209 - 13. 2. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1483-94. 3. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen - specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1878 - 91. 4. Cordona I, Cho S, Leung D. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 273 - 79. 5. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt L i wsp. Atopic dermatitis: a caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol* 2009; 129: 14- 30. 6. Cork M, Danby S, Vasilopoulos Y i wsp. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1892 - 1908. 7. Elias P, Schmutz M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Cur Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 265 - 72. 8. Cork M, Robinson D, Vasilopoulos Y i wsp. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene - environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 3 - 21. 9. Gan S, McBride O, Idler W i wsp. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. *Biochemistry* 1990; 29: 9432 - 40. 10. Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005; 6: 328 - 40. 11. Cookson W, Ubhi B, Lawrence R i wsp. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001; 25: 372- 3. 12. Harding C, Bartolone J, Rawlings A. Effects of natural moisturizing factor and lactic isomers on skin function. *W: Dry Skin & Moisturisers, Chemistry and Function Dermatology: Clinical & Basic Science Series* ( Loden M, Maibach H eds ), London, CRC Press 2000; 229 - 41. 13. Visscher M, Chatterjee R, Munson K. Changes in diapered and non diapered infant skin over the first month of life. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 45- 51. 14. Rippke F, Schreiner V, Schwanitz H. The acid milieu of the horny layer: new findings on the physiology and pathophysiology of the skin pH. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 261- 72. 15. Caubet C, Jonca N, Brattsand M i wsp. Degradation of corneodesmosome protein by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1235 - 44. 16. Hachem J, Crumrine D, Fluhr J i wsp. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 345 - 53. 17. Hachem J, Houben E, Crumrine D i wsp. Serine protease signalling of epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1274 - 86. 18. Deraison C, Bonnart C, Lopez F i wsp. LEKTI fragments specifically inhibit KLK 5, KLK 7 and KLK 14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 3607-19. 19. Zeeuwen P, Van Vlijmen-Willems I, Jensen B i wsp. Cystatin M/E expression is restricted to differentiated epidermal keratinocytes and sweat glands: a new skin-specific proteinase inhibitor that is a target for cross-linking by transglutaminase. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 693-701. 20. Kato T, Tahai T, Mitsuishi K i wsp. Cystatin A inhibits IL-8 production by keratinocytes stimulated with Der P1 and Der F1: biochemical skin barrier against house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 169-76. 21. Hara J, Higuchi K, Okamoto R i wsp. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002; 115: 406-13. 22. Ishibashi M, Arikawa J, Okamoto R i wsp. Abnormal expression of the novel epidermal enzyme, glucosylceramide deacylase, and the accumulation of its enzymatic reaction product, glucosylsphingosine, in the skin of patients with atopic dermatitis. *Lab Invest* 2003; 83: 397-08. 23. Palmer C, Irvine A, Terron-Kwiatkowski A i wsp. 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. 24. Howell M, Kim B, Gao P i wsp. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 150 - 5. 25. Marenholz I, Nickiel R, Ruschendorf F i wsp. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 866 - 71. 26. Hubiche T, Ged C, Benard A i wsp. Analysis of SPINK 5 KLK 5 and FLG genotypes in a French atopic dermatitis cohort. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 499 - 505. 27. Lee Y, Wahn U, Kehr R i wsp. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000; 26: 470-3. 28. Weidinger S, Baurecher H, Wagenpfeil S i wsp. Analysis of the individual and aggregate genetic contributions of previously identified serine peptidase inhibitor Kazal type 5 ( SPINK 5 ), kallikrein-related peptidase 7 ( KLK 7 ), and filaggrin ( FLG ) polymorphism to eczema risk. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122: 560-68. 29. Weidinger S, Rodriguez E, Sthal C i wsp. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 724-6. 30. Kurahashi R, Hatano Y, Katagiri K: IL-4 suppresses the recovery of cutaneous permeability barrier functions in vivo. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2232-9. 31. Jeong S, Kim H, Youm J i wsp. Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1930-9. 32. Miedzobrodzki J, Kaszycki P, Bielecka A i wsp. Proteolytic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the colonized skin of patients with acute-phase atopic dermatitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 296-76. 33. O'Regan G, Sandilands A, McLean W i wsp. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 689-93. 34. Kao J, Man H, Fowler A i wsp. Short-term glucocorticosteroid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity; inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 456-64. 35. Yousef G, Scorilas A, Magkara A i wsp. The KLK 7 ( PRSS6 ) gene encoding for the stratum corneum chymotryptic enzyme is a new member of the human kallikrein gene family-genomic characterization, mapping, tissue expression and hormonal regulation. *Gene* 2000; 254: 119-28. 36. Garg A, Chren M, Sands L i wsp. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch Dermatol* 2001; 137: 53-9. 37. Darsow U, Ring J. Atopic eczema, allergy and the atopy patch test. *ACI International* 2002; 57: 641-5. 38. Seidenari S, Giusti F. Skin sensitivity, inter individuals factors: atopy. *W: van deer Valk P, Maibach H, eds. The irritant contact dermatitis syndrome. CRC Press, Boca Roton, FL, 2006: 266. 39. Darsow U, Wollenberg A, Simon D i wsp. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *JEADV* 2010; 24: 317-28. 40. Hanifin J, Cooper K, Ho V i wsp. Guideline of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 3: 391-404. 41. Grimalt R, Mengeaud V, Combazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007; 214: 61-7. 42. Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D i wsp. Topical tacrolimus ( FK 506 ) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 519-25. 43. Bieber T, Cork M, Ellis C i wsp. Consensus treatment of the safety profile of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2005; 212: 38-45. 44. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin J i wsp. Effect of 1-year intermittent treatments with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1174-81. 45. Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0,1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomized double-blind clinical studies conducted In Japan. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 475-80. 46. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G i wsp. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0,1 % tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742-50. 47. Thaci D, Reitamo S, Gonzales Ensenat M i wsp. European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of randomized multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348-56. 48. Wollenberg A, Sidhu M, Odeyemi I i wsp. Economic evaluation of maintenance treatment with tacrolimus 0,1 % ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1322-30. 49. Thaci D, Chambers C, Sidhou M i wsp. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0,03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economist impact over 12 months. *JEADV* 2010; 24: 1040-46. 50. Breneman D, Fleischer A, Abramovits i wsp. Tacrolimus Ointment Study Group Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: randomized comparison of 3-times weekly application of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 990-9. 51. Akdis C, Akdis M, Bieber T i wsp. 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. 52. Hachem J, Houben E, Crumrine D i wsp. Serine protease signalling of epidermal permeability barrier homeostasis *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2074-86.*

Pracę nadesłano. 2010.08.18

Zaakceptowano do druku. 2010.12.2

Zamknij

Drukuj