

Ατοπική δερματίτιδα νέότερα ανοσολογικά δεδομένα

Α.Β. ΓΟΥΛΕΣ¹, Π. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ², Ν. ΣΤΑΥΡΙΑΝΕΑΣ³

¹Δρ Παν/μίου Αθηνών, Ειδ/όμενος Ιατρός, ²Επ. Καθηγητής Δερματολογίας,

³Αν. Καθηγητής Δερματολογίας

Ορισμός και επιδημιολογία

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι μια κνησμώδης-φλεγμονώδης δερματοπάθεια που αρχίζει συνήθως κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Είναι χρόνια νόσος με υποτροπιάζουσα πορεία και αποτελεί μέρος του «ατοπικού συνδρόμου».

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου αυτού είναι η αλλεργική ρινίτιδα (πυρετός εκ χόρτου), το άσθμα, η αλλεργική επιπεφυκίτιδα, οι γαστρεντερικές αλλεργίες και η αλλεργία στις τροφές. Συνήθως η ΑΔ προηγείται των εκδηλώσεων αυτών, των οποίων αποτελεί προάγγελο. Σχετικές διαταραχές περιλαμβάνουν την αναφυλαξία, την κνίδωση και το δυσιδρωσικό έκζεμα (πίνακας 1).

Η νόσος έχει περίπλοκο γενετικό υπόβαθρο με εμπλοκή πολλαπλών γονιδίων. Όταν και οι δύο γονείς έχουν ατοπική δερματίτιδα η επικράτηση

στα παιδιά είναι 81%. Όταν ο ένας γονέας έχει ατοπική δερματίτιδα, η επικράτηση της ατοπικής δερματίτιδας στα παιδιά είναι 56%¹.

Η παθοφυσιολογία περιλαμβάνει μια πολύπλοκη σειρά αλληλεπιδράσεων μεταξύ μονίμων (αυτόχθονων) και διηθητικών κυττάρων, η οποία ελέγχεται από τις προάγουσες τη φλεγμονή κυτταροκίνες και χημειοκίνες. Η έλλειψη αντιμικροβιακών πεπτιδίων μπορεί να συμβάλει στην τάση αποικισμού ή λοιμώξεων από μικροοργανισμούς.

Η νόσος, της οποίας η συχνότητα αυξάνει, εκδηλώνεται στο 90% των περιπτώσεων κάτω των 5 ετών. Στο 60% εντός του 1ου έτους ζωής και στο 20% των περιπτώσεων διαρκεί σε όλη τη ζωή¹.

Η κλινική έκφραση της ΑΔ επηρεάζεται από γενετικούς, ανοσολογικούς, και περιβαλλοντικούς παράγο-

ντες καθώς και από τη δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού.

Η ατοπική δερματίτις διακρίνεται σε ενδογενή και εξωγενή. Και οι δύο μορφές χαρακτηρίζονται από περιφερική ηωσινοφιλία.

Η εξωγενής αφορά στο 70-80% των ασθενών και συσχετίζεται με ευαισθητοποίηση μέσω της IgE. Αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος, αεροαλλεργιογόνα, τροφές και άλλα επηρεάζουν τη νόσο. Η ενδογενής μορφή αφορά στο 20-30% των ασθενών με ΑΔ και δε φαίνεται να σχετίζεται με IgE-εξαρτώμενους μηχανισμούς ευαισθητοποίησης, αλλά με εσωτερικές διεργασίες που αναπτύσσονται παρακάτω.

Στις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις συμπεριλαμβάνονται η τοπική εφαρμογή στεροειδών, ως θεραπεία συντήρησης, και η χρήση τοπικά αναστολέων της καλσινευρίνης (calcineurin) για άμεση παρέμβαση, με την τοπική

Πίνακας 1. Κλινική σημειολογία ατοπικής δερματίτιδας

- Η νόσος αρχίζει στον 3ο μήνα της ζωής και σπανιότερα στην ενήλικη ζωή.
- Η βρεφική φάση ξεκινά από το πρόσωπο (βλέφαρα, παρειές) και επεκτείνεται σχεδόν συμμετρικά στο λαιμό, στον κορμό και στα άκρα (καμπικές επιφάνειες)
- Χαρακτηριστικά, δεν προσβάλλονται η περιστοματική και παραρρινική περιοχή (εικόνα 1). Οι βλάβες είναι εξαιρετικά κνησμώδεις και εμφανίζουν ερυθρότητα, ήπια απολέπιση και εξιδρωση.
- Στην παιδική φάση κυριαρχεί η φλεγμονή των πτυχών, ο αποχρωματισμός και η αρχόμενη λειχνοποίηση.
- Οι ενήλικες μπορεί να εμφανίσουν δερματίτιδα των πτυχών, των χεριών και των ποδιών καθώς και έντονη λειχνοποίηση της πρωκτογεννητικής περιοχής.



Εικόνα 1. Ατοπική δερματίτιδα. Η νόσος ξεκινά στην παιδική ηλικία και αρχίζει από το πρόσωπο (βλέφαρα-παρειές) και επεκτείνεται συμμετρικά προς τον κορμό και τα άκρα (καμπικές επιφάνειες). Οι οξείες βλάβες είναι κνη-

σμώδεις και παρουσιάζουν ερύθημα, οίδημα, φυσαλίδες, εξιδρωση και ήπια απολέπιση. Οι χρόνιες βλάβες είναι ξηρές και εμφανίζουν λειχνοποίηση.

Πίνακας 2. Σημαντικές εξελίξεις στην ατοπική δερματίτιδα

- Αυξημένα επίπεδα FcεRI υποδοχέων από τα IgE⁺ κύτταρα Langerhans, στις ενεργές μορφές της ατοπικής δερματίτιδας, του άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας.
- Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τόσο την εξωγενή όσο και την ενδογενή μορφή της ατοπικής δερματίτιδας παράγουν sIgE κατά τοξινών του *S. aureus*.
- Τα κύτταρα Langerhans και τα φλεγμονώδη επιδερμικά δενδριτικά κύτταρα, δυο διαφορετικοί τύποι δενδριτικών κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνα στο ατοπικό δέρμα, εμφανίζουν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα FcεRI στην επιφάνειά τους για τη σύλληψη αλλεργιογόνων που διεισδύουν από τον κατεστραμμένο δερματικό φραγμό.
- Τα επίπεδα των χημειοκινών που ελκύουν T-δερματικά και θυμικά κύτταρα και ο έλεγχος της ρύθμισής τους παρουσιάζουν ειδικά χαρακτηριστικά για την ατοπική δερματίτιδα και φαίνεται να αυξάνουν με την ενεργότητα της νόσου και να μειώνονται με την αποτελεσματική θεραπεία
- Τα CD4⁺ CD25⁺ T-ρυθμιστικά κύτταρα χάνουν την ανοσοκατασταλτική τους δράση μετά από διέγερση με υπεραντιγόνα.
- Ηέλλειψη αντιμικροβιακών πεπτιδίων μπορεί να προδιαθέτει τους ασθενείς σε λοιμώξεις από βακτήρια, μύκητες και ιούς.
- Ηπρώιμη θεραπεία με τοπική εφαρμογή αναστολέων της καλσινευρίνης μπορεί να προλάβει υποτροπές και να περιορίσει την ανάγκη για χρήση στεροειδών.

(τροποποιημένος από τους Boguniewicz and Leung³)

εφαρμογή των στεροειδών να διατηρείται ως οριστική θεραπεία.

Η κυκλοσπορίνη (neoral) έχει χορηγηθεί από του στόματος, για βραχύ χρονικό διάστημα, σε βαριές και ανθεκτικές μορφές της νόσου με καλά κλινικά αποτελέσματα, ενώ υπάρχουν και μελέτες όπου χορηγήθηκε με τη μορφή τοπικών αλοιφών σε δερματικές βλάβες.

Από τους λοιπούς αναστολείς καλσινευρίνης χρησιμοποιούνται το tacrolimus και το pimecrolimus. Τέλος το mycophenolate mofetil αποτελεί μια ακόμα υποσχόμενη θεραπευτική λύση.

Εξελίξεις στην ατοπική δερματίτιδα

Τα τελευταία χρόνια έγιναν ορισμένες σημαντικές ερευνητικές παρατηρήσεις που συνέβαλαν στην καλύτερη κατανόηση της ατοπικής δερματίτιδας (πίνακας 2). Ο κλινικός φαινότυπος που χαρακτηρίζει την ατοπική δερματίτιδα είναι το αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γονιδίων επιδεκτικότητας ενός ατόμου, του περιβάλλοντος των γονιδίων αυτών και της δυσλειτουργίας του επιδερμικού

φραγμού. Επισημαίνεται επίσης η εμπλοκή συστηματικών ή τοπικών ανοσολογικών αποκρίσεων².

Η επίγνωση του σχετικού ρόλου αυτών των παραγόντων στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας έχει διευκολυνθεί από την ανάλυση της έκφρασης των γονιδίων των κυττάρων, των κυτταροκινών και των χημειοκινών, τόσο σε δερματικές βλάβες ανθρώπων όσο και ελλειματικών και διαγονιδιακών ποντικών με μοντέλα της νόσου.

Η ατοπία ως συστηματική νόσος

Η ατοπική δερματίτιδα είναι συχνά η πρώτη κλινική εκδήλωση της χρόνιας ατοπικής πορείας (νόσου), μιας συστηματικής διαταραχής με επακόλουθη ανάπτυξη άσθματος και αλλεργικής ρινο-επιπεφυκίτιδας στην πλειονότητα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα^{2,4}. Οι παθήσεις αυτές χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό και περιφερική ηωσινοφιλία.

Σύγχρονες μελέτες συσχετίζουν την ενεργό μορφή της ατοπικής δερματίτιδας, του άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας με αυξημένα επίπεδα

FcεRI υποδοχέων των IgE⁺-κυττάρων Langerhans σε σύγκριση με την ανενεργό μορφή της ατοπικής δερματίτιδας, του άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας. Αυτό υποδηλώνει συστηματική ρύθμιση της ενεργού αλλεργικής νόσου, η οποία επιδεινώνεται από την ενεργοποίηση της τοπικής φλεγμονής των δερματικών βλαβών της ΑΔ⁵.

Στα πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι η πρόκληση αλλεργικής φλεγμονής του δέρματος, μέσω επιδερμικής εφαρμογής αλλεργιογόνων, επιδείνωσε τη συστηματική αλλεργική απάντηση και την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών που είναι χαρακτηριστικά του άσθματος⁶.

Στην ανασκόπηση αυτή περιγράφηκε η ανοσολογία και η πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ατοπικής δερματίτιδας (πίνακας 3).

Ανοσοπαθοφυσιολογία της ατοπικής δερματίτιδας

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, δύο μορφές ατοπικής δερματίτιδας έχουν περιγραφεί: η εξωγενής και η ενδογενής. Η ηωσινοφιλία συνοδεύει και τις δυο μορφές της νόσου.

Εξωγενής μορφή

Η εξωγενής μορφή αφορά στο 75% των περιπτώσεων ΑΔ και χαρακτηρίζεται από την παρουσία IgE-εξαρτώμενων μηχανισμών ευαισθητοποίησης. Ενεργοποιείται με σαφώς καθορισμένους εξωτερικούς παράγοντες και η κληρονομικότητα παίζει μικρό ρόλο.

Στη μορφή αυτή, τα T-κύτταρα μνήμης εκφράζουν το δερματικό υποδοχέα CLA, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τον αποικισμό του δέρματος από τα συγκεκριμένα κύτταρα (cutaneous lymphocyte-associated antigen, δερματικό λεμφοκυτταρικό αντιγόνο). Παράγουν αυξημένες ποσότητες των (T_H2) κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-4 και IL-13, οι οποίες επάγουν την αλλαγή των ιστύπων προς σύνθεση IgE, όπως και της IL-5, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στην επιβίωση των ηωσινοφίλων².

Τα CLA⁺ T-κύτταρα επίσης παρά-

γουν παθολογικά χαμηλές ποσότητες IFN- γ , μιας T_H1 κυτταροκίνης η οποία αναστέλλει τη λειτουργία των T_H2 κυττάρων. Επιπλέον, η ιντερλευκίνη-10 (IL-10) φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ανοσορυθμιστικό ρόλο και στις δύο μορφές της ατοπικής δερματίτιδας^{7,8}.

Ενδογενής μορφή

Η ενδογενής μορφή αφορά στο 25% των ασθενών⁹ και δε φαίνεται να σχετίζεται με IgE-εξαρτώμενους μηχανισμούς ευαισθητοποίησης. Η δερματίτιδα προκαλείται από διεργασίες εσωτερικές, και η κληρονομική προδιάθεση είναι εμφανής σε πολλές περιπτώσεις.

Η ενδογενής μορφή της νόσου συσχετίζεται με παραγωγή μικρότερων ποσοτήτων IL-4 και IL-13 σε σχέση με την εξωγενή μορφή. Όμως, μια υποομάδα ασθενών που παρουσιάζουν και την ενδογενή και την εξωγενή μορφή της νόσου φαίνεται ότι αναπτύσσουν ειδική IgE κατά τοξίνων του χρυσίζοντος σταφυλοκόκκου¹⁰. Όπως αναφέρθηκε, η ιντερλευκίνη IL-10 φαίνεται να παίζει και στη μορφή αυτή σημαντικό ρόλο^{7,8}.

Συμπληρωματικά, μερικοί ασθενείς με ενδογενή μορφή ατοπικής δερματίτιδας φαίνεται ότι αντιδρούν στη δοκιμασία ατοπίας με διαδερμικά επιθέματα αεροαλλεργιογόνων¹¹, υποδεικνύοντας αναγνώριση ειδικών T -κυττάρων, παρά την απουσία αποκρίσεων με τη μορφή sIgE (ειδική IgE).

Ο όρος έκζεμα

Η πιο πρόσφατη ονοματολογία προτείνει τη χρήση των όρων ατοπικό έκζεμα, όταν η ευαισθητοποίηση των IgE είναι παρούσα, και μη ατοπικό έκζεμα, όταν εμπλέκεται ένας μηχανισμός που δεν περιλαμβάνει τη μεσολάβηση των IgE¹² ανοσοσφαιρινών.

Ανοσολογικές απαντήσεις στο πάσχον δέρμα

Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν διευκρινίσει την ύπαρξη δύο διακριτών αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων: α) των αυτόχθονων κυττάρων Langerhans και β) των μεταναστευθέντων φλεγμονωδών επιδερμικών δενδριτικών κυττάρων τόσο στο πάσχον δέρμα όσο και, σε μικρότερο βαθμό, στο παρακείμενο υγιές δέρμα¹³.

Πίνακας 3. Νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις

- Εκτός από τα κορτικοστεροειδή, στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλοι παράγοντες.
- Σύμφωνα με τα νεότερα παθοφυσιολογικά δεδομένα, τα T -κύτταρα, οι κυτταροκίνες και οι χημειοκίνες διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου.
- Η κυκλοσπορίνη, εκτός από την αναστολή της οδού της καλσινευρίνης, φαίνεται ότι αναστέλλει και άλλες οδούς ενεργοποίησης των T -λεμφοκυττάρων.
- Ως αποτέλεσμα παρεμποδίζει την ενεργοποίηση, τη διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των T -κυττάρων και περιορίζει την παραγωγή κυτταροκινών.
- Κλινικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε κυκλοσπορίνη από του στόματος σε σοβαρές και ανθεκτικές μορφές της νόσου, για βραχύ χρονικό διάστημα, έδειξαν καλά κλινικά αποτελέσματα (Harper 2000).
- Άλλοι αναστολείς της καλσινευρίνης που χρησιμοποιούνται τοπικά είναι το tacrolimus, το pimecrolimus και το mycophenolate mofetil.

των φλεγμονωδών επιδερμικών δενδριτικών κυττάρων τόσο στο πάσχον δέρμα όσο και, σε μικρότερο βαθμό, στο παρακείμενο υγιές δέρμα¹³.

α) Τα κύτταρα Langerhans είναι ο κυριότερος εκπρόσωπος των δενδριτικών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά έχουν την ιδιότητα να φαγοκυτταρώνουν και να επεξεργάζονται ξένα αντιγόνα, όπως τα μακροφάγα. Είναι αυτόχθονα (μόνιμα) κύτταρα της επιδερμίδας. Χαρακτηρίζονται από τα κυτταροπλασματικά κοκκία Birbeck και το φαινότυπο CD1a/CD207⁺.

β) Τα φλεγμονώδη επιδερμικά δενδριτικά κύτταρα είναι επίκτητα (ετερόχθονα). Δεν έχουν τα τυπικά κοκκία Birbeck αλλά εκφράζουν τον υποδοχέα μαννόζης (CD206).

Η κλινική σημασία των κυττάρων αυτών φαίνεται ότι σχετίζεται σημαντικά με την πρόκληση των εκζεματικών βλαβών.

Ο ρόλος των κυττάρων Langerhans και των δενδριτικών κυττάρων

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό τόσο των κυττάρων Langerhans όσο και των φλεγμονωδών επιδερμικών δενδριτικών κυττάρων στις δερματικές βλάβες των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα είναι η αυξημένη έκφραση του FcεRI υποδοχέα στην επιφάνειά τους.

Ο FcεRI υποδοχέας είναι μεμβρανικός, πρωτεϊνικός υποδοχέας που εκφράζεται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, των

πρωσινόφιλων και των βασεόφιλων. Παρουσιάζει δε, υψηλή συγγένεια σύνδεσης για το Fc σταθερό τμήμα των IgE ανοσοσφαιρινών. Η διασταυρούμενη σύνδεση του συμπλόκου IgE/FcεRI με τα ειδικά αλλεργιογόνα-αντιγόνα οδηγεί στην ενεργοποίηση των προαναφερθέντων κυττάρων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ισταμίνης, λιπιδικών μεσολαβητών της φλεγμονής και κυτταροκινών που είναι υπεύθυνα για την πρόκληση των συμπτωμάτων της ατοπίας.

Τα αλλεργιογόνα που διεισδύουν στην επιδερμίδα, διαμέσου του κατεστραμμένου δερματικού φραγμού ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, προσλαμβάνονται από μόρια IgE των επιδερμικών κυττάρων που συνδέονται με τον υποδοχέα FcεRI. Αυτό οδηγεί σε αποτελεσματική παρουσίαση των αντιγόνων στα T -κύτταρα και αργότερα στην κατευθυνόμενη διαφοροποίηση των αθώνων (naive) T -κυττάρων προς T_H1 ή T_H2 κύτταρα.

Ως γνωστό διακρίνουμε δύο υποπληθυσμούς T λεμφοκυττάρων, τα βοηθητικά με ανοσοφαινότυπο CD4, τα οποία ρυθμίζουν τη λειτουργία των Β λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων. Επιπλέον τα CD4 βοηθητικά λεμφοκύτταρα διακρίνονται στα T_H1 και τα T_H2 κύτταρα. Τα T_H1 αναγνωρίζουν αντιγόνα συνδεδεμένα με μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξεως II στην επιφάνεια των μακροφάγων κυττάρων ενώ τα T_H2 στην επιφάνεια Β λεμφοκυττάρων.

Ο δεύτερος υποπληθυσμός είναι τα

κυτταροτοξικά με ανοσοφαινότυπο CD8, τα οποία ασκούν κυτταροτοξική δράση έναντι μολυσμένων κυττάρων που εκφράζουν ξένα αντιγόνα συνδεδεμένα με μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξεως I (MΣI I).

Έχει διαπιστωθεί ότι τα κύτταρα Langerhans και τα δένδριτικά κύτταρα, που ενεργοποιούνται μέσω του FcεRI υποδοχέα, απελευθερώνουν χημειοτακτικούς παράγοντες-σήματα¹⁴. Επιπλέον υπερκείμενα ενεργοποιημένων, μέσω του FcεRI υποδοχέα, κυττάρων Langerhans και δένδριτικών κυττάρων, αυξάνουν την ικανότητα μετανάστευσης των πρόδρομων κυττάρων των φλεγμονωδών επιδερμικών δένδριτικών κυττάρων και των αθών (naive) T-κυττάρων in vitro.

Τα κύτταρα Langerhans, καθώς και τα δένδριτικά κύτταρα που ενεργοποιούνται μέσω του FcεRI υποδοχέα, παράγουν μεγάλες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών που προάγουν και επιτείνουν τη φλεγμονώδη ανοσολογική αντίδραση. Εκτός αυτού, τα κύτταρα Langerhans και τα επίκτητα δένδριτικά κύτταρα που ενεργοποιούνται μέσω του FcεRI διεγείρουν τα αθώα (naive) T-κύτταρα προς παραγωγή INF-γ και απελευθερώνουν IL-12 και IL-18. Τα γεγονότα αυτά μπορεί να οδηγήσουν στη μετατροπή του τύπου της αρχικής (T_H2) ανοσολογικής απάντησης, σε απάντηση τύπου T_H1 in vivo.

Η αυξημένη έκφραση του FcεRI στα δένδριτικά κύτταρα στην ατοπική δερματίτιδα οφείλεται σε «αυξημένη έκφραση» της γ-αλυσίδας του FcεRI (υποδοχέα). Διατηρείται δε, λόγω των αυξημένων επιπέδων της IgE ανοσοσφαιρίνης. Επιπλέον τα FcεRI/IgE⁺ κύτταρα Langerhans μπορούν να μεταναστεύσουν στους λεμφαδένες και να διεγείρουν τα αθώα T-κύτταρα ώστε να αυξηθεί η δεξαμενή των T_H2 κυττάρων⁹.

Ο ρόλος των φλεγμονωδών επιδερμικών δένδριτικών κυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα πλήρως. Η μετανάστευση αυτού του κυτταρικού πληθυσμού στην επιδερμίδα πραγματοποιείται νωρίς κατά την εξέλιξη των βλαβών και συνεχίζεται στις χρόνιες βλάβες της νόσου. Αντίθετα, η «προς τα άνω ρύθμιση» του FcεRI

στα φλεγμονώδη επιδερμικά δένδριτικά κύτταρα συμβαίνει αργότερα, κατά τη διάρκεια σχηματισμού των βλαβών της εξωγενούς ατοπικής δερματίτιδας και όχι της ενδογενούς¹⁵.

Οξείες και χρόνιες βλάβες

Όπως συζητήθηκε προηγουμένως¹⁶, οι οξείες δερματικές βλάβες έχουν σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων που εκφράζουν το mRNA των IL-4, IL-5 και IL-13, αλλά μικρότερο αριθμό κυττάρων που εκφράζουν το mRNA των INF-γ ή της IL-12. Αντίθετα, οι χρόνιες λεικνοποιημένες δερματικές βλάβες προκαλούν αναδόμηση του ιστού. Χαρακτηρίζονται δε από αυξημένο αριθμό IgE⁺-κυττάρων Langerhans και φλεγμονωδών επιδερμικών δένδριτικών κυττάρων στην επιδερμίδα καθώς και μακροφάγων τα οποία κυριαρχούν στο φλεγμονώδες διήθημα του δέρματος.

Τα ηωσινόφιλα, επίσης, συνεισφέρουν στη φλεγμονώδη απόκριση. Τα T-κύτταρα παραμένουν παρόντα, σε μικρότερο όμως αριθμό από ό,τι παρατηρείται στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας. Στις χρόνιες βλάβες παρατηρείται σημαντικά μικρότερος αριθμός κυττάρων που εκφράζουν mRNA IL-4 και IL-13, αλλά μεγαλύτερος αριθμός κυττάρων που εκφράζουν mRNA IL-5, GM-CSF, IL-12 και INF-γ, σε σύγκριση με τις οξείες βλάβες.

Η επίμονη φλεγμονή του δέρματος στις χρόνιες βλάβες μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη έκφραση των IL-5 και GM-CSF στο δέρμα. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη επιβίωση των ηωσινόφιλων και των μονοκυττάρων-μακροφάγων, όπως και των κυττάρων Langerhans.

Συμπληρωματικά δε, έχει βρεθεί ότι τα διαμεσολαβητικά μόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας που εναποτίθενται στις χρόνιες βλάβες του δέρματος προάγουν την επιβίωση των T-κυττάρων μνήμης¹⁷.

Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η εναπόθεση κολλαγόνου στη χρόνια ατοπική δερματίτιδα οφείλεται κατά ένα μέρος στην αυξημένη γονιδιακή έκφραση της κυτταροκίνης IL-11¹⁸, που προάγει την παραγωγή ινώδους.

Κυτταροκίνες

Τα μόρια αυτά πρωταγωνιστούν στον καθορισμό της φύσης της φλεγμονώδους διηθήσεως στην ατοπική δερματίτιδα¹⁹ και αναφέρθηκαν πιο πάνω^{12,20}. Πιο συγκεκριμένα:

Η ιντερλευκίνη IL-31 εκφράζεται κατά προτίμηση από τα T_H2 κύτταρα και φαίνεται να προάγει τον κνησμό και την δερματίτιδα στα ποντίκια²¹.

Η χημειοκίνη CCL18 εκφράζεται από τα δένδριτικά κύτταρα στο χόριο και από τα κύτταρα Langerhans καθώς και τα φλεγμονώδη επιδερμικά δένδριτικά κύτταρα στην πάσχουσα επιδερμίδα αλλά όχι στο φυσιολογικό ή το ψωριασικό δέρμα²². Η CCL18 φάνηκε επίσης ότι συνδέεται με τα CLA⁺T-κύτταρα του περιφερικού αίματος, συμβάλλοντας στη μετανάστευση των T-κυττάρων στο δέρμα. Συμπληρωματικά, η έκφραση του CCL18 φαίνεται να επάγεται από την έκθεση σε αλλεργιογόνα και την εντεροτοξίνη B του χρυσίζοντος σταφυλοκόκου²³.

Η χημειοκίνη CCL1 φαίνεται επίσης ότι ρυθμίζεται εκλεκτικά «προς τα άνω» στην ατοπική δερματίτιδα, σε ανταπόκριση προς αλλεργιογόνα και σταφυλοκοκκικές τοξίνες, και συνδέεται με τον υποδοχέα CCR8 ενός υποπληθυσμού T και δένδριτικών κυττάρων²⁴. Τούτο υποδεικνύει ένα ρόλο για την αλληλεπίδραση CCL1-CCR8 στη φλεγμονώδη απάντηση του δέρματος στην ατοπική δερματίτιδα.

Πολύ σημαντικό είναι ότι τα επίπεδα των χημειοκινών που έλκουν T-δερματικά και θυμικά κύτταρα και ο έλεγχος της ρύθμισής τους παρουσιάζουν ειδικά χαρακτηριστικά για την ατοπική δερματίτιδα και φαίνεται να αυξάνουν με την ενεργότητα της νόσου και να μειώνονται με την αποτελεσματική θεραπεία²⁵. Αν επιβεβαιωθούν οι συγκεκριμένες παρατηρήσεις, τα δύο αυτά μόρια θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως βιοχημικοί δείκτες για την κλινική αντιμετώπιση της ΑΔ.

Για τη σημασία των CD4⁺CD25⁺T-ρυθμιστικών κυττάρων έχει δείχθει²⁶ ότι, αν και οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν σημαντικά αυξημένο αριθμό T-ρυθμιστικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα με φυσιολογική ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα, με-

▶τά από διέγερση με υπεραντιγόνα, τα κύτταρα αυτά χάνουν την ανοσοκατασταλτική τους δραστηριότητα. Τα ανωτέρω υποδεικνύουν ένα νέο μηχανισμό βάσει του οποίου τα υπεραντιγόνα θα μπορούσαν να ενισχύσουν την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα.

Οι χημειοκίνες ανήκουν στις κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας. Παράγονται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά και από τα επιθηλιακά κύτταρα και τις ινοβλάστες κατόπιν της επίδρασης προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNF-α και η IL-1. Δρουν μέσω ειδικών υποδοχέων επί των λευκοκυττάρων και προκαλούν τη μετανάστευσή τους προς τη φλεγμαίνουσα περιοχή.

Οι χημειοκίνες φαίνεται πως προκαλούν αλλαγές στο σχήμα των λευκοκυττάρων μέσω μηχανισμών πολυμερισμού και αποπολυμερισμού των ινιδίων ακτίνης, με αποτέλεσμα να οδηγούνται τα λευκοκύτταρα προς τη μεγαλύτερη κλίση συγκέντρωσης των κυτταροκινών (χημειοταξία). Επιπλέον εμπλέκονται στη ρύθμιση της κυκλοφορίας των λεμφοκυττάρων μεταξύ των περιφερικών λεμφικών οργάνων.

Αντιμικροβιακά πεπτίδια και ατοπική δερματίτιδα

Οι ασθενείς με ΑΔ έχουν αυξημένη τάση να αναπτύσσουν βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις. Επικάθιση αποικιών χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου διαπιστώνεται στο 90% των δερματικών βλαβών της ΑΔ. Σε αντίθεση, μόνο 5% των φυσιολογικών ατόμων φιλοξενεί το μικροοργανισμό.

Τα παραπάνω ερμηνεύονται από το γεγονός ότι το δέρμα στην ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζει έλλειψη σε αντιμικροβιακά πεπτίδια που απαιτούνται για την άμυνα του ξενιστή ενάντια σε βακτήρια, μύκητες και ιούς^{27,28}. Η έλλειψη αυτή δεν είναι μια πρωτοπαθής διαταραχή των κερατινοκυττάρων αλλά οφείλεται μάλλον

στη μεσολάβηση των T_H2 κυτταροκινών.

Ας σημειωθεί ότι αυτή η ελλειμματική απάντηση της φυσικής ανοσίας του δέρματος μπορεί να προδιαθέτει σε διασπειρόμενες λοιμώξεις από τους ιούς του απλού έρπητα ή της ευλογιάς²⁹. Η θεραπεία με αντι-κυτταροκίνες και η ανάπτυξη συνθετικών αντιμικροβιακών πεπτιδίων μπορεί να αποδειχθούν θεραπευτικά χρήσιμες³⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κατσάμπας Α, Lotti T. Θεραπευτική των δερματικών νοσημάτων. Εκδ Παρισιάνου ΑΕ, Αθήνα, 2001.
2. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell M, Nomura I, Hamid Q. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113:651-7.
3. Boguniewicz M, Leung DM. 10. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl Mini-Primer): S475-80.
4. Spengel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(suppl): S118-27.
5. Semper A, Heron K, Woollard A, Kochan J, Friedmann P, Church M, et al. Surface expression of FcεR1 on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:411-9.
6. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Predictors of atopic dermatitis severity over time. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:349-56.
7. Laouini D, Alenius H, Bryce PO, Oettgen H, Tsetsikov E, Geha RS. IL-10 is critical for Th2 responses in a murine model of allergic dermatitis. *J Clin Invest* 2003; 112:1058-66.
8. Howell MD, Novak N, Bieber T, Pastore S, Girolomoni G, Boguniewicz M, et al. Interleukin-10 down-regulates anti-microbial peptide expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005; 125:738-45.
9. Novak N, Bieber T, Leung DYM. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(suppl):S128-39.
10. Novak N, Allam JP, Bieber T. Allergic hyperreactivity to microbial components: a trigger factor of "intrinsic" atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:215-6.
11. Kerschmohr K, Decard S, Darsow U, Ollert M, Wollenberg A. Clinical and immunologic reactivity to aeroallergens in "intrinsic" atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:195-7.
12. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RL, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-6.
13. Novak N, Kraft S, Bieber T. Unraveling the mission of FcεR1 on antigen-presenting cells. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:38-44.
14. Novak N, Bohle B, Laffer S, Haberstok J, Kraft S, Bieber T. FcεR1 engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:949-57.
15. Kerschmohr K, Decard S, Przybilla B, Wollenberg A. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory

dendritic epidermal cells in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:869-74.

16. Blauvelt A, Hwang ST, Udey MC. Allergic and immunologic diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(suppl):S560-70.
17. Akdis M, Trautmann A, Klunker S, Daigle I, Kucuksezzer UC, Deglmann W, et al. T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells. *FASEB J* 2003; 17:1026-35.
18. Toda M, Leung DY, Molet S, Boguniewicz M, Taha R, Christodoulouopoulos P, et al. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:875-81.
19. Nomura I, Gao B, Boguniewicz M, Darst MD, Travers JB, Leung DYM. Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis: a gene microarray analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:1195-202.
20. Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D, Ohbayashi M, Dawson M, Toda M. Chemokines: role in leukocyte development, trafficking, and effector function. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1185-99.
21. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004; 5:752-60.
22. Gunther C, Bello-Fernandez C, Kopp T, Kund J, Carballido-Perrig N, Hinteregger S, et al. CCL18 is expressed in atopic dermatitis and mediates skin homing of human memory T cells. *J Immunol* 2005; 174: 1723-8.
23. Pivarcsi A, Gombert M, Dieu-Nosjean MC, Lauerma A, Kubitzka R, Meller S, et al. CC chemokine ligand 18, an atopic dermatitis-associated and dendritic cell-derived chemokine, is regulated by staphylococcal products and allergen exposure. *J Immunol* 2004; 173:5810-7.
24. Gombert M, Dieu-Nosjean MC, Winterberg F, Bunemann E, Kubitzka RC, Da Cunha L, et al. CCL1-CCR8 interactions: an axis mediating the recruitment of T cells and Langerhans-type dendritic cells to sites of atopic skin inflammation. *J Immunol* 2005; 174:5082-91.
25. Hijnen DJ, de Bruin-Weller M, Oosting B, Lebre C, de Jong E, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:334-40.
26. Ou L-S, Goleva E, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:756-63.
27. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1151-60.
28. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, 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.
29. Howell MD, Jones JF, Kisich KO, Streib JE, Gallo RL, Leung DY. Selective killing of vaccinia virus by LL-37: implications for eczema vaccinatum. *J Immunol* 2004; 172:1763-7.
30. Deslouches B, Phadke SM, Lazarevic V, Cascio M, Islam K, Montelaro RC, et al. De novo generation of cationic antimicrobial peptides: influence of length and tryptophan substitution on antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:316-22.