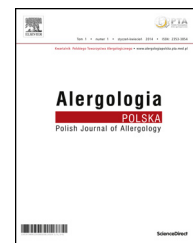


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca pogładowa/Review

Atopowe zapalenie skóry. Czy zawsze choroba alergiczna?

Atopic dermatitis. Is it always an allergic disease?

Barbara Rogala

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Barbara Rogala, Polska



INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 25.08.2017

Zaakceptowano: 30.08.2017

Dostępne online: 08.09.2017

Słowa kluczowe:

- atopowe zapalenie skóry
- zespół hiper-IgE

Keywords:

- Atopic dermatitis,
- Hyper-IgE syndrome

A B S T R A C T

The article is aimed to provide a critical overview of the current knowledge regarding the differential diagnosis of atopic dermatitis being within the scope of interest of allergists. It points out the grounds of taking into account in clinical practice the recognition of hyper-IgE syndrome in patients with signs and symptoms of atopic dermatitis particularly in those suffering from severe one and with highly elevated serum IgE.

© 2017 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Atopowe zapalenie skóry należy do klasycznych chorób z kręgu atopii. Choroba ta najczęściej ujawnia się we wczesnym dzieciństwie, charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń, wysokim stężeniem IgE w surowicy krwi i eozynofilią. Objawia się świądem, lichenizacją skóry, zmianami wypryskowymi z nadkażeniem bakteryjnym, najczęściej *Staphylococcus aureus*. Choroba ta często współistnieje z astmą, alergicznym nieżytem nosa. Chorzy często wykazują cechy zależnego od IgE uczulenia na alergenzy zewnątrzpochothane. Cechy atopii występują również u krewnych chorego. Jednak objawy atopowego zapalenia skóry choroby nie zawsze uwarunkowane są nadwrażliwością zależną od IgE. Część chorych nie wykazuje wręcz uczulenia atopowego. Co więcej, zależne od IgE uczulenie oceniane na

podstawie obecności swoistych IgE w surowicy krwi należy do „miękkich” wskaźników procesu chorobowego.

W tym kontekście warto zauważyć, że jakkolwiek podwyższone stężenie IgE jest cechą chorób z kręgu atopii, to jednak nie jest to charakterystyczny wyróżnik skazy atopowej. Co więcej, skala nadmiernej produkcji IgE jest różna w różnych jednostkach nozologicznych uznanych za przejaw uczulenia atopowego, istotnie większa w atopowym zapaleniu skóry niż alergii układu oddechowego.

Rozpoznanie diagnostyczno-różnicowe atopowego zapalenia skóry wymaga wykluczenia świerzbu, kontaktowego czy też łojotokowego zapalenia skóry, chłoniaka, łuszczycy, fotosensybilizacji, łuszczycy. Jest to o tyle ważne, że nie ma jednoznacznie przydatnego biomarkera diagnostycznego tej

Adres email: b_rogala@pro.onet.pl
<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2017.08.004>

2353-3854/© 2017 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

choroby. Dlatego rozpoznanie atopowego zapalenia skóry zależy od specjalistycznej znajomości semiotyki i patofizjologii choroby. W związku z tym, niezależnie od faktu, że atopowe zapalenie skóry znajduje się w obszarze zainteresowań alergologii, rozpoznanie tej choroby powinno być potwierdzone przez dermatologa [1–3].

Patofizjologia atopowego zapalenia skóry jest złożona. Wzajemne interakcje pomiędzy genami i czynnikami środowiskowymi warunkują fenotypowe objawy choroby.

Genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości bariery epidermalnej umożliwiają czynnikom środowiskowym nasilanie ekspresji defektu genetycznego odpowiedzialnego za funkcję filagryny i innych białek strukturalnych bariery epidermalnej. Czynniki epigenetyczne są odpowiedzialne za spaczoną w atopowym zapaleniu skóry funkcję keratynocytów, jak również reaktywność immunologiczną. Kolonizacja skóry przez *Staphylococcus aureus* jest znanym fenomenem obserwowanym u chorych na atopowe zapalenie skóry. Co więcej obserwuje się dodatnią korelację pomiędzy stopniem ciężkości przebiegu choroby, wartościami stężeń IgE i kolonizacją *Staphylococcus aureus*. Bakterie te pełnią rolę superantygenów oraz poliklonalnych mitogenów limfocytów T, odpowiedzialne są za syntezę swoistych IgE przeciw swoim epitopom [4, 5].

Inkorporacja do genomu odpowiada za przewlekłą endogenną stymulację. Obserwacje te wskazują na pewne analogie z patofizjologią zespołów niedoboru odporności, w których występują cechy atopowego zapalenia skóry. U takich chorych rozwija się bowiem zapalenie „alergiczne” bez alergenów. Ma miejsce głębokie upośledzenie reaktywności komórkowej i nadprodukcja immunoglobuliny E, analogicznie jak u chorych na atopowe zapalenie skóry. Zmiany skórne przebiegają również z nadkażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi.

Warto więc zauważyć, że atopowe zapalenie skóry może być li tylko objawem zespołów niedoboru odporności. Zmiany skórne w zespole nadprodukcji IgE (*Hyper IgE syndrome*, *HIES*, *Job syndrome*) mogą być analogiczne do występujących w atopowym zapaleniu skóry o ciężkim przebiegu [6–8].

Zespół hiper-IgE (*hyper-IgE recurrent infection syndrome*, *HIES*, *Job syndrome*) został opisany po raz pierwszy w 1996 roku przez Davisa i wsp. w „Lancecie” [9, 10].

Kilka lat później zespół ten zaliczono do grupy niedoborów odporności. W 2005 roku Grimbacher [11] opublikował wysoce przydatny w diagnostyce system punktowy uwzględniający zarówno kryteria kliniczne jak i laboratoryjne.

Zespół hiper-IgE jest wrodzonym niedoborem immunologicznym o heterogennej determinacji genetycznej, dziedziczony w sposób autosomalnie dominujący związanym z mutacją w genie *STAT3* (*signal transducer and activator of the transcription 3*) lub autosomalnie recesywny związanym z monogenetycznym defektem genu *DOCK-8* (*dedicator of cytokinesis 8 protein*). Do objawów tego zespołu należą nawracające infekcje układu oddechowego, najczęściej *Staphylococcus aureus*, zmiany skórne o charakterze atopowego zapalenia skóry niepoddające się typowemu leczeniu z nadkażeniem bakteryjnym i grzybiczym. U chorych z tym zespołem obok wysokich stężeń immunoglobuliny E stwierdza się eozynofilię. W postaci autosomalnie recesywnej uwarunkowanej mutacją w obrębie genu *DOCK-8* często występuje uczulenie na alergeny pokarmowe. Obserwacja

ta w pewnym sensie koresponduje ze zróżnicowaniem semiotyki alergii związanej z uczuleniem na alergeny powietrzno-pochodne i pokarmowe i wskazuje na odmienność determinacji genetycznej tych patologii.

Duże wartości stężeń całkowitego IgE w surowicy krwi chorych przekraczające 1000 jednostek, z cechami atopowego zapalenia skóry o ciężkim przebiegu nieodpowiadającym na leczenie konwencjonalne, z nadkażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi i ewentualnie równoczesne występowanie uczulenia na alergeny pokarmowe stanowi więc istotne podstawy do uwzględnienia w rozpoznaniu diagnostyczno-różnicowym HIES. Badanie genetyczne wykonane u takich chorych ułatwia postawienie właściwego rozpoznania. Jest to tym ważniejsze, że całkowite stężenie IgE w surowicy krwi chorych na atopowe zapalenie skóry, zespół hiper-IgE z mutacją zarówno w genie *DOCK8*, jak i *STAT3* wykazuje porównywalne wartości. Przydatna w diagnostyce tego zespołu jest również fenotypizacja limfocytów krwi obwodowej. Obniżone wartości limfocytów o fenotypie CD4+, CD3+ i naiwnych CD8+ w połączeniu z istotnie obniżonymi wartościami limfocytów pamięci immunologicznej typu B przemawiają za rozpoznaniem HIES z mutacją w genie *DOCK8*. Interesujące jest, że w tej postaci zespołu hiper-IgE, w odróżnieniu od HIES typu *STAT3*, występuje uczulenie zależne od IgE na alergeny pokarmowe [12–15].

Zespoły niedoborów immunologicznych stanowią czynnik ryzyka chorób autoimmunologicznych i limfoproliferacyjnych. Warto również pamiętać, że zespoły te, predysponują również do nadwrażliwości na leki i zmian skórnych o typie atopowego zapalenia skóry. W tym kontekście interesujące jest, że niedobory odporności nie wykazują związku z chorobami układu oddechowego, a objawy skórne występujące w tej chorobie mogą być tożsame z atopowym zapaleniem skóry.

Niepoddające się leczeniu atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu, niezależnie od diagnostyki różnicowej przeprowadzonej przez dermatologa, powinno więc być konsultowane przez immunologa klinicznego. Jest to o tyle ważne, że patologia ta wymaga, niezależnie od terapii miejscowej wczesnej i przedłużonej antybiotykoterapii, rozważenie stosowania substytucji immunoglobulin, IFN-gamma czy też terapii przeciwciałem monoklonalnym anty IL-4 [15–18].

W klinice atopowego zapalenia skóry nie należy zapominać, że objawy tej choroby mogą być przejawem głębokiego niedoboru odporności przebiegającego z nadprodukcją IgE. Z drugiej strony prawidłowe stężenie IgE w surowicy krwi może występować w chorobach alergicznych z kręgu atopii.

Złożona immunopatofizjologia atopowego zapalenia skóry jest powodem zróżnicowanych fenotypów choroby. Wiedza ta umożliwia przeprowadzenie właściwego postępowania diagnostyczno-różnicowego i opracowanie skutecznych metod terapeutycznych. Poznanie genetycznych i immunologicznych determinant choroby stanowi podstawę do prowadzenia badań zmierzających do odkrywania i walidowania biomarkerów procesu chorobowego zgodnie ze współczesną taksonomią molekularną.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Leung DY, Nicklas RA, Li JT, Berstein IL, Blessing-Moore J, Boguniewicz M. Disease management of atopic dermatitis: An updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:S1-S2.
- [2] Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361: 151-160.
- [3] Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242:233-246.
- [4] McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:280-291.
- [5] Liang Y, Chang C, Lu Q. The genetic and epigenetic of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:315-328.
- [6] Leonardi S, Filippeli M, Costanzo V, Rotolo N, La Rosa M. Atopic dermatitis, short stature, skeletal malformations, hyperimmunoglobulin E syndrome, hypereosinophilia and recurrent infections: A case report. *J Med Case Rep* 2013;7:25.
- [7] Virenda NS, Ananta K, Vibhu M, Deepti S, Govindi S, Aggarwal Ashok K, et al. Atopic dermatitis: Clinical connotations, especially focus on concomitant atopic undertones in immunocompromised/susceptible genetic and metabolic disorders. *Indian J Dermatol* 2016;61:241-250.
- [8] Felgentreff K, Siepe M, Kotthoff S, von Kodolitsch Y, Schachtrup K, Notarangelo LD, et al. Severe eczema and hyper-IgE in Loey-Dietz-syndrome-contribution to new findings of immune dysregulation in connective tissue disorders. *Clin Immunol* 2014;150:43-50.
- [9] Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome: Recurrent, "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1:1013-1015.
- [10] Hill HR, Quie PG. Raised serum- IgE level and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* 1974;1:183-197.
- [11] Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper - IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005;203:244-325.
- [12] Janssen E, Tsitsikov E, Al-Herz W, Lefranc G, Megarbane A, Dasouki M, et al. Flow cytometry biomarkers distinguish DOCK8 deficiency from severe atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2014;150:220-224.
- [13] Biggs CM, Keles S, Chatila TA. DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management. *Clin Immunol* 2017;181:75-82.
- [14] Boos ACL, Hagl B, Schlesinger A, Halm BE, Ballenberger N, Pinarci M, et al. Atopic dermatitis, STAT3-and DOCK8-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern. *Allergy* 2014;69:943-953.
- [15] Farmand S, Sundin M. Hyper - IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnosis and clinical care. *Curr Opin Hematol* 2015;22:12-22.
- [16] Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 2009;19:2046-2055.
- [17] Ohameje NU, Loveless JW, Sani SS. Atopic dermatitis or hyper - IgE syndrome? *Allergy Asthma Proc* 2006;27: 289-291.
- [18] Lankisch P, Laws HJ, Weiss M, Borkhardt A. Agammaglobulinemia and lack of immunization protection in exudative atopic dermatitis. *Eur J Pediatr* 2014;173: 117-119.