

Atopowe zapalenie skóry – współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Atopic dermatitis – contemporary view on pathomechanism and management.
Position statement of the Polish Dermatological Society specialists

Wojciech Silny¹, Magdalena Czarnecka-Operacz¹, Wiesław Gliški², Zbigniew Samochocki², Dorota Jenerowicz¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

²Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliški

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 5: 365–383

Streszczenie

Niniejsza publikacja stanowi zestawienie najnowszej wiedzy dotyczącej etiopatogenezy, manifestacji klinicznej i postępowania w atopowym zapaleniu skóry (AZS). Pomimo stale doskonalonych metod badawczych, patomechanizm schorzenia nadal nie został jednoznacznie wyjaśniony. Uznaje się, że w patofizjologii AZS istotną rolę spełniają interakcje pomiędzy genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami struktury i funkcji bariery naskórkowej, zaburzeniami pierwotnej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej oraz zapalnej, czynnikami infekcyjnymi oraz elementami otaczającego środowiska (alergeny powietrzno pochodne oraz, w młodszych grupach wiekowych, także alergeny pokarmowe). Przedmiotem intensywnych badań jest także rola autoantygenów – wiadomo bowiem, że przeciwciała w klasie IgE skierowane przeciwko autoantygenom mogą stymulować reakcję typu natychmiastowego, a także stymulować komórki dendrytyczne.

Obecnie wyodrębnia się dwie fazy kliniczne atopowego zapalenia skóry: typ wypryskowy (występujący u niemowląt i małych dzieci) oraz typ liszajowaty (dotyczy dzieci, młodzieży i dorosłych). Przy ocenie nasilenia schorzenia pomocne są różne wskaźniki (EASI, W-AZS, SCORAD, POEM), spośród których szczególną precyzyjnością charakteryzuje się wskaźnik W-AZS, przydatny w badaniach naukowych, przy porównywaniu grup chorych lub indywidualnego przebiegu choroby w różnych odstępach czasu.

Postępowanie z chorym na AZS obejmuje trzy główne elementy: profilaktykę (pierwotną, wtórną oraz dodatkową), właściwą pielęgnację skóry atopowej, leczenie miejscowe oraz leczenie ogólne. Właściwa i systematyczna pielęgnacja pozwala na odtworzenie i wzmocnienie prawidłowego funkcjonowania bariery skórnej. Preparaty nawilżające i natłuszczające skórę określa się jako emolienty, występujące w dwóch generacjach: starszej (kremy, lotiony, maści i maści tłuste) oraz nowszej (crelo, lipokrem i krem nanocząsteczkowy). Ze względu na ograniczony czas działania (maksymalnie do 6 godz.) emolienty powinny być stosowane przynajmniej trzy razy dziennie.

W miejscowym leczeniu przeciwzapalnym atopowego zapalenia skóry stosuje się glikokortykosteroidy i miejscowe inhibitory kalcyneuryny. W zależności od wskazań zastosowanie znajdują ponadto miejscowo działające preparaty przeciwdrobnoustrojowe (przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze). Pomimo wcześniejszych doniesień, aktualne szeroko prowadzone badania sugerują brak związku przyczynowego pomiędzy miejscowym leczeniem inhibitorami kalcyneuryny a występowaniem nowotworów. Obiecujące natomiast wydają się doniesienia dotyczące zastosowania tej grupy leków w ramach tzw. terapii proaktywnej, mającej na celu kontrolowanie choroby przy minimalnym zużyciu leków przeciwzapalnych oraz zapobieganie nawrotom.

Terapia systemowa atopowego zapalenia skóry obejmuje zastosowanie leków przeciwhistaminowych, immunosupresyjnych, a w niektórych przypadkach antybiotykoterapii i leków przeciwwirusowych według wskazań. Z kolei w odniesieniu do leczenia przyczynowego na obecnym poziomie wiedzy jedyną możliwością takiego postępowania w przypadku choroby atopowej jest immunoterapia swoista. Ponadto ze względu na istotny udział złożonych mecha-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 12 85, e-mail: wsilny@ump.edu.pl

nizmów immunologicznych w etiopatogenezie schorzenia obiecującym sposobem leczenia wydaje się terapia biologiczna, zwłaszcza że stwarza ona możliwość postępowania bardziej swoistego i mniej toksycznego w porównaniu z niektórymi innymi grupami leków.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, etiopatogeneza, obraz kliniczny, leczenie.

Abstract

The present publication includes contemporary data concerning aetiopathogenesis, clinical manifestation and management of atopic dermatitis. In spite of systematically broadened research methods, the pathomechanism of the disease has not yet been fully elucidated. An important role in pathophysiology of atopic dermatitis seems to be associated with genetically related disturbance of both structure and function of the epidermal barrier, disturbance of innate and adaptive immunity, inflammation, infectious factors, and the surrounding environment (airborne allergens, and in younger age groups also food allergens). It is also well known that IgE antibodies directed against autoantigens may be the cause of the immediate reaction, but also may stimulate dendritic cells.

There are two clinical phases of the disease: eczematous type (typical for infants and young children) and lichenoid type (observed in children, youngsters and adults). Severity of atopic dermatitis may be evaluated with various indicators (EASI, W-AZS, SCORAD, POEM). It is worth emphasizing that W-AZS is precise and useful in scientific research, in the process of comparison between patient groups and in evaluation of individual course of the disease at different time points.

Management of atopic dermatitis patients includes three main elements: prophylaxis (primary, secondary and additional), proper care of atopic skin, and local and systemic treatment. Proper and systematic skin care allows one to rebuild and maintain normal functioning of the skin barrier. Emollients belong to two generations: older (creams, lotions, ointments) and contemporary (crelo, lipocream and nano cream). Emollients are characterized by limited action (maximum 6 hours), so they should be applied at least three times a day. Local anti-inflammatory treatment of atopic dermatitis consists of glucocorticosteroids and topical calcineurin inhibitors. Depending on particular indications, local antimicrobials (antibacterial, antifungal) are also in use. In spite of earlier reports, recent widely conducted research confirms no association between the use of topical calcineurin inhibitors and cancer. What is more, promising data have been published regarding "proactive therapy", allowing one to control the disease with the minimal use of anti-inflammatory medication and also to prevent flares.

Systemic therapy of atopic dermatitis includes antihistamine and immunosuppressive drugs and in some cases antibiotics and antiviral medications. The only possibility of causative treatment in atopic disease is specific immunotherapy. Moreover, because of the significant role of the complex immunological pathomechanism of the disease also biological therapy seems to be an important alternative, particularly because it gives a possibility to treat more specifically and less toxically in comparison with other groups of preparations.

Key words: atopic dermatitis, aetiopathogenesis, clinical picture, management.

Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, zwykle rozpoczynającą się w okresie wczesnego dzieciństwa, o charakterystycznej morfologii oraz lokalizacji zmian skórnych. Bardzo typowym dla AZS objawem podmiotowym jest niezwykle nasilony świąd skóry, powodujący zazwyczaj zaburzenia snu. W rozwoju objawów stanu zapalnego skóry podkreśla się rolę alergenów powietrzno pochodnych, pokarmowych, substancji drażniących oraz mikroorganizmów takich jak *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) lub *Malassezia species* [1–4]. Obecnie uznaje się, że w patofizjologii AZS zaangażowane są złożone interakcje pomiędzy genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami struktury i funkcji bariery naskórkowej, zaburzeniami pierwotnej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej oraz zapalnej, czynnikami infekcyjnymi oraz środowiskowymi. Wiele uwagi poświęca się zatem mechanizmom immunologicznym oraz zapalnym w rozwoju tego schorzenia.

W niniejszym podrozdziale przedstawiona zostanie charakterystyka immunohistologiczna zależna od poszczególnych faz rozwoju stanu zapalnego skóry oraz główne typy komórek zapalnych zaangażowanych w powyższy proces. Oczywiście zróżnicowane subpopulacje limfocytów T (CD4+ vs CD8+), limfocytów T pomocniczych (Th1 vs Th2 vs Th17) limfocytów T regulatorowych (Treg) zasługują na szczególną uwagę. Dodatkowo wiadomo, że komórki dendrytyczne (DCs), keratynocyty oraz eozynofile są krytycznymi elementami regulującymi rozwój zapalnych objawów chorobowych w przebiegu AZS.

Dodatkowo należy podkreślić znaczenie antygenowo swoistych IgE oraz limfocytów T jak również samych antygenów rozpoznawanych przez wspomniane adaptacyjne elementy układu immunologicznego [5].

Charakterystyka immunohistologiczna

W przypadku chorych na AZS skóra pozornie zdrowa zdecydowanie różni się od skóry prawidłowej. Wynika to

z genetycznie uwarunkowanych nieprawidłowości w zakresie funkcji filagryny. Mutacje tego typu dotyczą przynajmniej 30% chorych na AZS. Pierwsze doniesienie na wspomniany temat zostało opublikowane przez Palmera i wsp. w 2006 r. [6], a następnie potwierdzone przez inne grupy badaczy [7, 8]. Zaburzenia w zakresie filagryny prowadzą do rozwoju suchości skóry, co z kolei odpowiada za jej wybitną nadwrażliwość w odniesieniu do powszechnych czynników środowiskowych. Ocena mikroskopowa wykazuje okołonaczyniowe nacieki złożone z komórek Th2 w obrębie skóry pozornie zdrowej w AZS, czego nie stwierdza się w przypadku skóry prawidłowej [9]. Dodatkowo w obrębie nacieku komórkowego widoczne są nieco liczniejsze mastocyty. W przypadku zmian ostrozapalnych w obrazie histopatologicznym zauważalne są nacieki złożone z komórek jednojądrzastych, co przypomina obraz charakterystyczny dla alergicznego wyprysku kontaktowego. W obrębie zmian skórnych w przebiegu AZS dominują komórki Th CD4+ [10]. Stosunek komórek CD4/CD8 w obrębie skóry jest podobny do obserwowanego we krwi obwodowej. Wiele z komórek T pochodzących ze zmian skórnych wykazuje cechy aktywacji i można je odróżnić na podstawie obecności markera CD45RO, będącego markerem komórek T pamięci. Sugeruje to wcześniejszy kontakt z antygenem lub alergenem. Charakterystyczna jest też obecność antygeny związane z skórnymi limfocytami (*cutaneous lymphocyte associated antigen* – CLA). CLA stanowi podgrupę limfocytów T warunkujących ich skórne zasiedlanie wynikające z ich wiązania z E-sekretyną (cząsteczką przylegania obecną na komórkach endotelialnych w obrębie tkanek zmienionych zapalnie w trakcie pierwszego etapu ekstrawazacji leukocytarnej) [11, 12]. Wydaje się, że IL-12 jest kluczową cytokiną biorącą udział w regulacji CLA.

Komórki jednojądrzaste oraz ziarnistości granulocytarne są zwykle widoczne w obrębie skóry właściwej [13]. Degranulacja mastocytów zachodzi w obrębie ognisk ostrego stanu zapalnego, natomiast komórki prezentujące antygen związane z cząsteczką IgE obecne są zwłaszcza w zakresie skóry zmienionej chorobowo, chociaż również (w mniejszym stopniu) w obrębie skóry pozornie zdrowej [14, 15].

Przewlekły stan zapalny powoduje zwykle remodeling tkankowy, widoczny również w obrębie ognisk przewlekłego stanu zapalnego u chorych na AZS. W obrębie nacieku komórkowego wyraźnie zwiększona jest liczba makrofagów. Rzadziej obserwuje się niezmiennione eozynofile, chociaż uwalniane przez nie białka można wykryć właśnie w obrębie ognisk przewlekłego stanu zapalnego skóry. Limfocyty T obecne są natomiast w mniejszej liczbie w porównaniu z ostrym stanem zapalnym skóry.

Zatem zarówno w obrębie skóry pozornie zdrowej, jak też w różnych fazach rozwoju stanu zapalnego zmian o charakterze wyprysku u chorych na AZS charakterystyczne są nacieki leukocytarne, zwłaszcza złożone z limfocytów T.

Wczesne stadia rozwoju zmian skórnych w przebiegu atopowego zapalenia skóry

W wyniku urazu mechanicznego oraz uszkodzenia bariery naskórkowej wynikającego z procesu drapania skóry dochodzi do intensywnego wzmożenia ekspresji takich mediatorów prozapalnych, jak IL-1 α , IL-1 β , TNF- α oraz GM-CSF [16]. Wspomniane cytokiny prozapalne łączą się ze swoistymi receptorami w obrębie endothelium naczyń, aktywują proces sygnalizacji komórkowej, a następnie indukują ekspresję cząsteczek przylegania w obrębie endothelium naczyniowego. Zjawiska te prowadzą do zwiększonego przylegania komórek do ściany naczyniowej oraz w końcowym etapie do transmigracji komórek tworzących nacieki zapalne. Proces ten zatem jest związany ze ścisłą interakcją pomiędzy komórkami endotelium oraz leukocytami, mastocytami oraz makrofagami [17]. W momencie rozwoju tkankowego nacieku zapalnego niezwykle istotny okazuje się chemotaktyczny gradient zależny od stężenia wybranych cytokin oraz chemokin, które wywodzą się z okolicy, w której doszło do urazu lub rozwoju infekcji. Cząsteczki te odgrywają podstawową rolę w ustaleniu charakterystyki nacieku zapalnego w obrębie skóry chorych na AZS. Przykładowo IL-16 produkowana przez komórki Langerhansa (KL) odpowiada za rekrutację limfocytów T [18]. Dodatkowo u chorych na AZS stwierdza się zwiększone stężenie niektórych homeostatycznych oraz zapalnych chemokin takich jak CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL29 (LARC), CCL22 (MDC) oraz CCL27 (CTACK), które podtrzymują rekrutację leukocytarną [16]. Selektywna rekrutacja komórek Th2 wykazujących ekspresję CCR4 mediowana jest przez chemokinę pochodzenia makrofagowego, a mianowicie przez CCL22, oraz dodatkowo przez CCL17. Stężenie obu tych chemokin jest podwyższone u chorych na AZS. Co ciekawe, stężenie niektórych chemokin, takich jak CCL17, CCL22 oraz CCL27, koreluje z aktywnością procesu chorobowego, co oczywiście wskazuje na ich istotną rolę w patogenezie AZS [16].

Przewlekłe utrzymywanie się stanu zapalnego skóry w przebiegu AZS zależne jest m.in. od uwalniania GM-CSF oraz cytokin pochodzenia Th1, takich jak IL-12 oraz IL-18 [19], jak też cytokin odpowiedzialnych za tkankowy remodeling (IL-11 oraz TGF- β 1) [20].

Limfocyty T

U chorych na AZS stwierdza się podwyższony poziom oraz wzmożoną aktywację krążących limfocytów T (limf T). Badania wykazujące zwiększoną aktywność telomerazy oraz skrócenie telomerów w AZS wskazują na przewlekłą stymulację limf T oraz skrócony okres tzw. komórkowego *turnover* w warunkach *in vivo* [21].

Duża liczba krążących limf T jest wynikiem zwiększonej liczby komórek CD4+, podczas gdy absolutna liczba limf CD8+ pozostaje w granicach normy lub jest nawet obniżona we krwi obwodowej. Wykazano jednak, że stres psychologiczny powoduje nagły wzrost krążących komó-

rek CD4+ u chorych na AZS, istotnie większy niż w przypadku osób zdrowych [22]. Znaczenie komórek CD8+ w rozwoju stanu zapalnego w AZS pozostaje nadal niejasne. Wykazano, że izolowane z krążenia komórki CLA+CD8+ są podobnie jak komórki CLA+CD4+ zdolne do indukowania IgE oraz wpływu na wydłużenie przeżywalności eozynofiliów [23]. Poza tym wykazano też związek pomiędzy częstością występowania alergenowo swoistych limf CD8+ (swoistych dla Der p1) a aktywnością procesu chorobowego [24]. Zatem pomimo że komórki CD4+ dominują w nacieku zapalnym u chorych na AZS, istnieją pewne dowody na istotne znaczenie również limf CD8+ w rozwoju zapalnego procesu chorobowego.

Cytokiny w atopowym zapaleniu skóry

Pojawienie się pierwszych objawów AZS związane jest silnie z produkcją i uwalnianiem cytokin typu Th2 (IL-4, IL-13, IL-31), których stężenia są istotnie wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi [19, 25]. Zarówno cytokiny typu Th1, jak i Th2 zaangażowane są w rozwój objawów stanu zapalnego w przebiegu AZS, w zależności od okresu trwania schorzenia oraz fazy stanu zapalnego. We wczesniej fazy rozwoju stanu zapalnego skóry obserwuje się znaczący wpływ IL-4 uwalnianej przez komórki tworzące naciek zapalny, dodatkowo cytokina ta może być produkowana i uwalniana przez mastocyty, bazoofile oraz eozynofile w przebiegu ostrej reakcji o charakterze wyprysku. W obrębie ostrych zmian zapalnych w przebiegu AZS obserwuje się obniżoną ekspresję IL-12 (kluczowej cytokiny typu Th2) [19]. Przyczyna tego zjawiska nie jest do końca wyjaśniona. Być może naciekające skórę komórki CD40L+ odgrywają pewną rolę w opisanym powyżej zjawisku [26]. Istnieje wiele czynników mogących wpływać na przełączenie dominacji komórkowej z profilu Th2 na profil Th1, który dominuje w przewlekłym stanie zapalnym skóry u chorych na AZS. Są nimi m.in. IL-12, IL-23, IL-27 oraz IL-18 [27]. Prawdopodobnie, chociaż nadal istnieją pewne wątpliwości, IL-12 uwalniana jest przez keratynocyty, IL-23 produkowana jest m.in. przez komórki dendrytyczne [28], natomiast IL-18 okazała się cytokiną o działaniu równoległym z IL-12 [29]. W przewlekłym stanie zapalnym skóry obserwuje się też wzrost ekspresji IL-5, która najprawdopodobniej wydłuża okres przeżycia eozynofiliów i podtrzymuje ich aktywność. Wśród cytokin, którym poświęca się wiele uwagi w aspekcie ich roli w rozwoju stanu zapalnego u chorych na AZS, znalazła się IL-31. Jej ekspresja jest bardzo wyraźna zarówno w ostrej fazie stanu zapalnego w przebiegu AZS, jak również w ostrym alergicznym wyprysku kontaktowym [25]. IL-31 jest produkowana przez CLA+ limf T w obrębie skóry [30]. Wydaje się, że jest ona łącznikiem pomiędzy tworzącymi naciek zapalny limf T oraz rozwojem świądu skóry, co udowodniono na modelu mysim [31]. W przypadku chorych na AZS stwierdza się znacząco podwyższoną ekspresję IL-31 w obrębie zapalnych, świądowych zmian skórnych

[32]. Superantygeny *S. aureus* podobnie jak histamina powodują wzrost ekspresji IL-31 [33]. Jest zatem możliwe, że właśnie IL-31 stanowi istotny mediator świądu skóry pochodzący z limf T chorych na AZS.

Limfocyty Th17

Relatywnie niedawno opisany został odrębny podtyp limf CD4+, charakteryzujący się zdolnością do produkcji i uwalniania właśnie IL-17, a mianowicie CD4+Th17. Komórki te wydają się spełniać istotną rolę w ochronie przed patogenami bakteryjnymi. Dodatkowo mogą mieć ważne znaczenie w patogenezie rozmaitych chorób zapalnych, które wcześniej określano jako mediowane przez limf Th1. W przeciwieństwie do łuszczycy i kontaktowego zapalenia skóry, rola Th17 w AZS pozostaje nadal niejasna [34]. W badaniach biopsyjnych mRNA dla IL-17 preferencyjnie związane było z ostrymi zmianami zapalnymi [20]. Odsetek komórek Th17 krążących we krwi obwodowej chorych na AZS związany był z nasileniem procesu chorobowego, a immunohistochemicznie komórki Th17+ naciekały warstwę brodawkowatą skóry właściwej pacjentów w sposób bardziej wyraźny w przypadku ostrego stanu zapalnego [35]. Pomimo dostępnych obecnie danych rola wspomnianych komórek w patogenezie ostrych zmian zapalnych w przebiegu AZS nadal wymaga wyjaśnienia.

Limfocyty T regulatorowe

Komórki T regulatorowe (Treg) odpowiedzialne są za aktywację autoreaktywnych oraz efektorowych limf T i są absolutnie niezbędne w procesie obwodowej tolerancji antygenów własnych. Komórki CD4+Foxp3+ Treg uznawane są za naturalnie występujące komórki Treg, w przeciwieństwie do adaptacyjnego typu komórek Treg, których generacja zachodzi pod wpływem ich aktywacji. W większości komórki te odpowiedzialne są za produkcję IL-10 lub TGF [36]. Mutacje w zakresie FOXP3, czynnika jądrowego którego ekspresję stwierdza się na powierzchni naturalnych i adaptacyjnych komórek Treg prowadzą do rozwoju m.in. zespołu poliendokrynopatii, enteropatii związanej z chromosomem X, który charakteryzuje się podwyższonym poziomem IgE, alergią pokarmową oraz objawami wyprysku [37]. Wskazuje to na pewną rolę wspomnianych komórek w rozwoju objawów AZS. Pewne odmienności funkcjonalne komórek Treg, które zaobserwowano w warunkach *in vitro* wymagają potwierdzenia w aspekcie ich znaczenia *in vivo* [38–41] u chorych na AZS.

Komórki dendrytyczne

Komórki dendrytyczne (DCs), które zaangażowane są w patogenezę AZS i wyspecjalizowane w prezentacji antygenów, można ogólnie podzielić na dwa główne typy,

a mianowicie mieloidalne DCs (mDCs) oraz plazmacytoidalne DCs (pDCs) [15].

Mieloidalne DCs można następnie podzielić na kolejne dwie odmiany, które obecne są w obrębie zmian skórnych u chorych na AZS: KL oraz zapalne dendrytyczne komórki naskórkowe (IDECs). Mają one na swojej powierzchni receptory dla IgE (FcεRI) [14], ale charakteryzują się odmienną rolą w AZS. Komórki Langerhansa mają znaczenie głównie w inicjacji odpowiedzi immunologicznej oraz ukierunkowaniu fenotypu limf T w kierunku Th2 [42]. Są one odpowiedzialne za prezentację peptydów pochodzenia alergenowego swoistym antygenowo limf T w obrębie skóry. Skupienie FcεRI na powierzchni KL indukuje uwalnianie rozmaitych czynników chemotaktycznych (przykładowo: CCL2, CCL22, CCL17 oraz IL-16), co z kolei może ułatwiać prezentację alergenów limf T [43]. FcεRI + IDECs są bardziej widoczne w przewlekłym okresie stanu zapalnego u chorych na AZS. Są one obecne jedynie w obrębie ognisk zapalnych zmian skórnych, co sugeruje ich znaczącą rolę w rekrutacji komórkowej oraz IgE-zależnej prezentacji antygenów limf T. W przeciwieństwie do KL komórki te promują syntezę i uwalnianie cytokin o profilu Th1.

Pobudzone pDCs są zdolne do produkcji przeciwwirusowego typu I interferonów. W przypadku chorych na AZS stwierdza się zwiększoną ich liczbę we krwi obwodowej, natomiast jest ich niewiele w obrębie zmian skórnych u chorych na AZS (w przeciwieństwie do innych dermatoz zapalnych) [44]. Obecnie uznaje się, że brak pDCs w obrębie skóry chorych na AZS może w pewnym stopniu tłumaczyć wybitną skłonność wspomnianych chorych do rozwoju wirusowych zakażeń skóry (np. *eczema herpeticum*).

Wzajemne interakcje pomiędzy keratynocytami oraz limfocytami T

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że keratynocyty wzmacniają komórkową odpowiedź zapalną u chorych na AZS [45, 46]. Jak wiadomo, keratynocyty odgrywają ważną rolę w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej poprzez ekspresję receptorów Toll-like oraz produkcję białek przeciwdrobnoustrojowych [47, 48]. Keratynocyty uwalniają unikalny profil cytokin oraz chemokin w odpowiedzi na działanie cytokin pozapalnych. Wydaje się, że TSLP (*thymic stroma lymphoprotein*) ma szczególnie istotne znaczenie w przypadku AZS [16, 49]. Białko to jest nieobecne w obrębie skóry zdrowej oraz niezmiętej skóry chorych na AZS, natomiast stwierdza się jego wybitną ekspresję zarówno w obrębie ostrej, jak i przewlekłych zapalnych zmian skórnych w przebiegu AZS. Okazuje się, że TSLP wpływa na DCs w sposób ukierunkowujący mikrośrodowisko na profil Th2 poprzez indukcję ekspresji OX40L, co z kolei pobudza różnicowanie zapalnych komórek Th2 [50]. Niedawno okazało się też, że TSLP, synergistycznie z IL-1 oraz TNF-α, stymuluje syntezę wysokich stężeń cytokin profilu Th2 przez ludzkie mastocyty. Kera-

tynoocyty stymulowane przez cytokiny pozapalne zostały uznane za ważne źródło chemokin, które przyciągają rozmaite subpopulacje limf T [45]. Przykładowo ligandy CXCR3, takie jak CXCL10, preferencyjnie przyciągają komórki Th1 [51]. Z kolei CCL22 i CCL17 odpowiedzialne są głównie za przyciąganie komórek Th2 poprzez wiązanie z CCR4 [52]. CCL2 wykazuje skuteczność w odniesieniu zarówno do subpopulacji Th1, jak i Th2. Keratynocyty są również ważnym komórkowym źródłem takich cytokin jak na przykład IL-15 [53], której rolę udowodniono w wielu dermatozach (m.in. poprzez jej podtrzymujący wpływ na limf T). Keratynocyty odpowiadają zarówno na cytokiny uwalniane przez limf Th1, jak i Th2. Wśród nich jednym z najsilniej działających aktywatorów keratynocytów jest IFN-γ. Indukuje on cząsteczki powierzchniowe, takie jak ICAM-1, MHC klasy I i II oraz Fas, chemokiny (np. CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL18, CCL22 oraz CXCL10) oraz cytokiny (np. IL-1, IL-6, IL-16 oraz TGF-β). Dodatkowo pobudzeniu ulegają niektóre enzymy, czynniki transkrypcyjne oraz czynniki wzrostu [16]. Okazuje się, że odpowiedź keratynocytów na działanie cytokin w przypadku chorych na AZS jest inna niż u osób zdrowych lub cierpiących na łuszczycę [54]. Wykazano przykładowo, że IFN-γ indukuje Fas na keratynocytach, co zwiększa ich podatność na apoptozę w kooperacji z naciekającymi limf T FasL+ [55]. Wydaje się, że ma to niezwykle istotne znaczenie zwłaszcza w przypadku chorych na AZS. Na powierzchni keratynocytów w ostrej fazie stanu zapalnego obecny jest receptor dla IL-1 i IL-33, a mianowicie ST2. Znalaziono istotny genetyczny związek pomiędzy AZS a polimorfizmem w części dystalnej regionu promotorowego genu dla ST2 [56]. Polimorfizm ten związany jest z pobudzeniem aktywności transkrypcyjnej genu dla ST2. Ligand ST2, czyli IL-33, indukuje ekspresję IL-4, IL-5 oraz IL-13 *in vivo*, co może tłumaczyć wyższe poziomy IgE u chorych na AZS prezentujących polimorfizm ST2.

Eozynofile

Eozynofile odgrywają niezwykle istotną rolę w AZS, czego wyrazem jest obecność pobudzonych komórek zarówno we krwi obwodowej, jak i w obrębie zmian skórnych [57, 58]. Wydaje się, że zahamowanie apoptozy eozynofilów, w AZS mediowane jest przez GM-CSF i jest to przyczyną obserwowanej akumulacji eozynofilów w AZS [59]. Co ciekawe, stres prowadzi do dalszego wzrostu liczby eozynofilów oraz IL5+ komórek T we krwi obwodowej [60]. Rekrutacja eozynofilów do tkanek zachodzi pod wpływem działania takich chemokin, jak eotaksyna lub RANTES. Interakcje pomiędzy powierzchnią eozynofilów a cząsteczkami przylegania VCAM1 i ICAM1 są naturalnie konieczne dla ekstrawazacji komórek oraz ich aktywacji. Pobudzone komórki uwalniają szereg białek o silnym działaniu cytotoksycznym oraz chemicznych mediatorów odpowiedzialnych za rozwój stanu zapalnego w obrębie tkanek [61]. Eozynofile odgrywają ważną rolę w interak-

cyjach neuroimmunologicznych, które wzmacniane są przez czynniki wzrostu pochodzenia mózgowego, których obecność można potwierdzić w surowicy i osoczu chorych na AZS. Wspomniane czynniki wzrostu ograniczają apoptozę eozynofiliów, jednocześnie wzmacniając ich chemotaksję *in vitro* [62].

Zaburzenia pierwotnej odpowiedzi immunologicznej u chorych na atopowe zapalenie skóry

W większości przypadków skóra chorych na AZS jest skolonizowana przez *S. aureus*, co bywa przyczyną zaostrzeń stanu zapalnego w przebiegu choroby [48]. W takich przypadkach leczenie przeciwbakteryjne preparatami antyseptycznymi oraz antybiotykami prowadzi do znakomitej poprawy stanu klinicznego [63]. Wiązanie *S. aureus* z komórkami naskórka wzmacniane jest przez stan zapalny danego obszaru skóry. Przeprowadzone niedawno badania wykazały niedobory w zakresie białek przeciwdrobnoustrojowych (dermicydyna, katelicydyna: LL-37, ludzka β -defensyna – HBD-2 oraz HBD-3), co naturalnie ułatwia kolonizację skóry chorych na AZS oraz rozwój wszelakich infekcji [47]. Defensyny stanowią grupę antybiotyków o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego oraz przeciwgrzybicznego. LL-37 wykazuje dodatkowo również działanie przeciwwirusowe [64]. Okazuje się, że takie cytokiny, jak IL-4 oraz IL-13, ograniczają ekspresję β -defensyn w obrębie skóry chorych na AZS [65, 66]. To w efekcie predysponuje do kolonizacji skóry przez *S. aureus* oraz do rozwoju ciężkich objawów *eczema herpeticum*. Również niedawno okazało się, że chorych na AZS występują zaburzenia funkcji monocytów w zakresie produkcji cytokin pozapalnych w odpowiedzi na stymulację receptora Toll-like 2 [67, 68]. Dodatkowo stwierdzono w przypadku chorych na AZS polimorfizm pojedynczo nukleotydowy dla receptora Toll-like 2, który rejestrowano częściej niż w populacji ogólnej [69]. Komórki charakteryzujące się polimorficznym receptorem Toll-like 2 wykazują odmienną reaktywność w odniesieniu do peptydoglikanów oraz kwasu lipoteichowego ściany komórkowej *S. aureus*, co w konsekwencji bierze udział w upośledzeniu pierwotnej odpowiedzi immunologicznej u chorych na AZS [70, 71]. Pacjentów chorych na AZS, którzy prezentują objawy stanu zapalnego w zakresie głowy i szyi, często charakteryzuje kolonizacja *Malassezia species* [72]. Komórki *Malassezia sympodialis* produkują i uwalniają alergeny typu MALA s 12, co w połączeniu z zaburzoną strukturą i funkcją bariery naskórkowej w AZS warunkuje rozwój stanu zapalnego skóry [73].

Immunoreaktywność IgE-zależna

U ok. 80% dorosłych chorych na AZS stwierdza się podwyższone poziomy surowiczej IgE (> 150 kU/l). Związane jest to z uczuleniem na alergeny powietrzno-

chodne lub/i współistniejącą alergią pokarmową, alergicznym nieżytem nosa i spojówek oraz astmą [1, 74]. Wydaje się, że uczulenie IgE-zależne jest istotne zwłaszcza w przypadku ciężkiego przebiegu choroby [75].

Z kolei u 20% chorych, którzy prezentują klasyczne objawy AZS, nie można udokumentować IgE-zależnego procesu alergicznego. Tego typu pacjenci zwykle chorują nieco później (> 20. roku życia), natomiast w przypadku dzieci ten typ AZS określano jako wewnątrzpochodny lub niealergiczny typ AZS. We wspomnianych sytuacjach klinicznych z powodu głęboko zaburzonej struktury i funkcji bariery naskórkowej w przyszłości zwykle, bo aż w 80% przypadków, rozwija się w kolejnych latach IgE-zależne uczulenie na alergeny środowiskowe [76].

Pomimo podobieństwa klinicznego chorych na alergiczny typ AZS charakteryzuje wyższa eozynofilia tkankowa, wzmożone tkankowe uwalnianie cytokin pozapalnych oraz zwiększona ekspresja Fc ϵ RI na powierzchni DCs w porównaniu z pacjentami z AZS o charakterze niealergicznym. Antygenowo swoiste IgE (as IgE) odgrywają kluczową rolę w rozwoju stanu zapalnego skóry poprzez aktywację mastocytów i DCs [14]. Dodatkowo stan zapalny skóry może być nasilany poprzez wpływ receptorów histaminowych na limf T [35, 77], na komórki prezentujące antygen [78, 79] oraz keratynocyty [54].

Alergeny pokarmowe

W przypadku niektórych pacjentów z AZS można stwierdzić uczulenie na alergeny pokarmowe. Dodatkowo pokarmy powodują zaostrzenie stanu zapalnego skóry niezależnie od typowej, natychmiastowej reakcji alergicznej [80]. W odniesieniu do alergii pokarmowej, która zazwyczaj dotyczy populacji dziecięcej, znaczenie wydaje się mieć zarówno asIgE skierowane przeciwko alergenom pokarmowym, jak też swoiste dla pokarmów limf T, które odpowiedzialne są za rozwój reakcji opóźnionych [81–83]. Alergia pokarmowa ma zdecydowaną tendencję do ustępowania z wiekiem w związku z dojrzewaniem układu pokarmowego oraz rozwojem tolerancji w odniesieniu do uczulających alergenów. Pacjenci uczuleni na alergeny pyłku roślin mogą reagować na zasadzie reakcji krzyżowych również w odniesieniu do alergenów pokarmowych.

Przykładowo u chorych na AZS uczulonych na alergeny pyłku brzozy może dochodzić do zaostrzenia stanu zapalnego skóry po spożyciu takich pokarmów jak orzechy włoskie, jabłko, marchew oraz seler. Wynika to z reakcji krzyżowych głównie w odniesieniu do alergenu głównego brzozy Bet v1. Okazuje się również, że T-komórkowe reakcje krzyżowe mogą przebiegać niezależnie od krzyżowych reakcji IgE-zależnych [84].

Alergeny powietrzno pochodne

Dowodem na niezwykle ważną rolę alergenów powietrzno pochodnych w rozwoju objawów oraz za-

ostrzeń stanu zapalnego skóry u chorych na AZS są atopowe testy płatkowe (APT) [85, 86]. Właśnie z obszaru dodatnich APT wyizolowano po raz pierwszy alergenowo swoiste limf T [13, 87]. Podobne obserwacje poczyniono w zakresie spontanicznie rozwijających się ognisk stanu zapalnego skóry u chorych na AZS [88].

Znaczenie alergii powietrzno pochodnej u chorych na AZS jest podstawą do zastosowania konkretnych działań profilaktycznych (ograniczenie ekspozycji na uczulające alergeny powietrzno pochodne) [89–91] oraz leczniczych, czyli immunoterapii swoistej [92–95]. W przebiegu immunoterapii swoistej iniekcyjnej obserwuje się m.in. wzrost stężenia IL-10 i spadek CCL17, IL-16, IL-2 oraz ECP [96].

Alergeny bakteryjne

Staphylococcus aureus może powodować zaostrzenie stanu zapalnego skóry u chorych na AZS poprzez uwalnianie egzotoksyn, będących superantigenami, które stymulują aktywację limf T oraz MHC+ komórek prezentujących antygen lub keratynocytów. W niektórych przypadkach dochodzi też do uczulenia IgE-zależnego w odniesieniu do antygenów bakteryjnych. Są to zazwyczaj przypadki o szczególnie ciężkim przebiegu klinicznym [97, 98].

Dodatkowo *S. aureus* zwiększa ekspresję CLA oraz warunkuje rozwój oporności na glikokortykosteroidy. Coraz częściej zwraca się uwagę na oportunistyczne *Malassezia species* jako na czynnik zaangażowany w rozwój objawów AZS. W niektórych badaniach udokumentowano obecność asIgE, dodatnie wyniki skórnych testów punktowych oraz testów płatkowych w zakresie *Malassezia species* w przypadku dorosłych chorych na AZS [72]. IgE-zależne uczulenie we wspomnianym zakresie wydaje się specyficzne dla chorych na AZS i nie udało się potwierdzić podobnego fenomenu w przypadku chorych na alergiczny nieżyt nosa lub astmę oskrzelową [99, 100].

Autoalergeny

Autoimmunizacja może również mieć znaczenie w patofizjologii AZS. IgE skierowane przeciwko autoantygonom mogą stymulować reakcję typu natychmiastowego oraz stymulować DCs [101]. Autoalergeny indukują proliferację CLA+ autoreaktywnych limf T we krwi obwodowej, natomiast w obrębie skóry chorych na AZS dochodzi do generowania swoistych dla autoalergenów klonów limf T [102]. Co ciekawe, autoantygenuowo swoiste IgE u pacjentów można wykryć już we wczesnym dzieciństwie [103].

Dyskutowana jest możliwość reakcji krzyżowych pomiędzy alergenami powietrzno pochodnymi oraz autoantygenuami, na przykład pomiędzy asIgE dla dyzmutazy nadtlenu manganu a kolonizującym skórę *M. Symptodialis* [104].

Do dnia dzisiejszego udało się zdefiniować kilka autoantygenów, których faktyczna rola w patofizjologii AZS wymaga jednak dalszych badań. Jest to przykładowo: LEDGF/DFS70 (*epithelium derived growth factor/dense fine speckles*), cytoplazmatyczne białko o masie cząsteczkowej 70 kDa. W populacji Japonii autoprzeciwciała wykrywane są u ok. 30% chorych na AZS [105].

Zaburzenia bariery naskórkowej u chorych na atopowe zapalenie skóry

Ostatnio bardzo wiele uwagi poświęca się zaburzeniom bariery naskórkowej. Niektóre elementy zostały już poruszone nieco wcześniej, natomiast dokładne omówienie tego problemu przekracza ramy niniejszego opracowania. Zatem poniżej przedstawione zostaną tylko najważniejsze, kluczowe aspekty. W 1999 r. Elias i Taieb jako pierwsi zwrócili uwagę na problem zaburzenia struktury i funkcji bariery naskórkowej jako pierwotnego zjawiska inicjującego rozwój objawów AZS [106, 107]. Zaburzenia te ułatwiają penetrację alergenów środowiskowych przez skórę i następnie sprzyjają rozwojowi alergii atopowej oraz kontaktowej w odniesieniu do wspomnianych alergenów. Sprzyja to naturalnie zmianie charakteru AZS z niealergicznego w alergiczny [4, 108].

Na podstawie wspomnianych obserwacji powstała hipoteza o pierwotnym znaczeniu zaburzeń w zakresie bariery naskórkowej w AZS (*outside-inside hypothesis*). Oczywiście, sytuacja przeciwna, która również jest możliwa, to wtórne uszkodzenie bariery naskórkowej, do którego dochodzi w przebiegu utrzymującego się przewlekłego stanu zapalnego skóry (*inside-outside hypothesis*) [109].

W związku z problemem zaburzeń bariery naskórkowej u chorych na AZS szczególnie wiele uwagi poświęca się zaburzeniom strukturalnym (mutacje genów kodujących filagrynę), aktywności proteolitycznych enzymów serynowych oraz ich inhibitorów, defektem w obrębie płaszcza kwasowego skóry oraz wpływowi czynników środowiskowych na pogłębienie zaburzeń struktury i funkcji bariery naskórkowej [110].

Diagnostyka, obraz kliniczny i fazy choroby

Postępowanie diagnostyczne opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym, na wykonaniu testów punktowych z alergenami pokarmowymi i powietrzno pochodnymi, oznaczeniu stężenia całkowitych oraz antygenowo swoistych IgE w surowicy oraz określeniu alergii kontaktowej na związki chemiczne za pomocą klasycznych testów naskórkowych (tab. 1). Obecność alergii kontaktowej u chorych na AZS odgrywa coraz większą rolę w występowaniu zmian skórnych [111]. Wskazane jest również wykonanie atopowych testów płatkowych z typowymi atopenami dla podkreślenia ich kontaktowej roli w patomechanizmie choroby. Niestety nie ma nadal zgodności co do standardów wykonywania atopowych testów

Tab. 1. Alergologiczne badania dodatkowe wykonywane w diagnostyce atopowego zapalenia skóry

Test	Uwagi
1. Skórne testy punktowe (STP)	Wykonuje się po 4. roku życia. Bezwzględne wskazania: odstawienie ogólnych i miejscowych glikokortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych przed wykonaniem badania.
2. Skórny natychmiastowy ekspozycyjny test pokarmowy (SAFT)	Wykonuje się u niemowląt i małych dzieci z alergiami pokarmowymi. Zalety: test przyjazny dla dziecka, niestresujący.
3. Oznaczenie antygenowo swoistych immunoglobulin E w surowicy (asIgE)	Alergeny powietrzno pochodne i pokarmowe. Niezależny od stosowanego leczenia, test bardzo obiektywny. Najbardziej wiarygodny CAP-System.
4. Oznaczenie całkowitego stężenia immunoglobulin E w surowicy (cIgE)	Test orientacyjny, może być także dodatni w innych chorobach niż alergiczne. Ma znaczenie w zespole hiper-IgE.
5. Naskórkowe testy płatkowe (NTP)	Nadwrażliwość na alergeny kontaktowe (metale, podłoża maściowe, substancje zapachowe itp.). Mają coraz większe znaczenie kliniczne.
6. Atopowe płatkowe testy skórne (APT)	Test orientacyjny dla udowodnienia alergii kontaktowej. Brak standaryzacji dotyczącej stężenia alergenów, czasu odczytów reakcji i stosowanego podłoża. Wskazany głównie do badań klinicznych.

płatkowych [112]. Wykonywana przez niektóre ośrodki komputerowa diagnostyka alergologiczna na podstawie tzw. medycyny alternatywnej nie ma uzasadnienia naukowego i jest obciążona wynikami fałszywie dodatnimi i fałszywie ujemnymi. Diagnostyka taka jest nieprzydatna. Do oceny stanu klinicznego stosuje się różne skale, ale kryteria podane przez Hanifina i Rajkę są nadal aktualne [113]. Opracowano także inne kryteria, które dobrze korelują z kryteriami Hanifina i Rajki [114, 115].

Obecnie przyjmuje się dwie fazy kliniczne atopowego zapalenia skóry:

- typ wypryskowy, występujący u niemowląt i małych dzieci. Zazwyczaj stan zapalny zajmuje głównie twarz i odsiebne części kończyn, jednak w ciężkich przypadkach może się rozprzestrzeniać na skórę całego ciała i prowadzić do erytrodermii;
- typ liszajowy, ogniskowy lub uogólniony, który dotyczy dzieci, młodzieży i dorosłych, zajmuje głównie ograniczone powierzchnie (np. dół łokciowe i podkolano-we), ale podobnie jak poprzedni typ może prowadzić do zajęcia większych powierzchni, a nawet erytrodermii.

Tab. 2. Diagnostyka różnicowa

- łojotokowe zapalenie skóry
- łuszczyca pospolita
- wyprysk kontaktowy
- świerzb
- opryszczkowe zapalenie skóry
- łupież różowy
- zaburzenia rogowacenia
- grzybica
- chłoniak skóry

Stopień ciężkości choroby ustala się na podstawie różnych wskaźników, np.: EASI, W-AZS, SCORAD, POEM [116]. Wskaźnik EASI jest zalecany do stosowania przez lekarzy praktyków i przydatny do oceny działania leków zewnętrznych i ogólnych. Wskaźnik W-AZS jest bardzo precyzyjny i jest szczególnie przydatny w badaniach naukowych, przy porównywaniu grup chorych lub indywidualnego przebiegu choroby w różnych odstępach czasowych, zarówno kilkudniowych, jak i 3–5-letnich [117]. Należy też zwrócić uwagę na kwestię wpływu samego schorzenia, jakim jest AZS, na jakość życia pacjenta i jego rodziny, który można ocenić przy zastosowaniu tzw. indeksu jakości życia. Diagnostykę różnicową przedstawiono w tabeli 2.

Różnicowanie AZS zazwyczaj jest łatwe, jednak szczególną uwagę należy zwrócić na odróżnienie omawianej choroby od chłoniaków skóry.

Profilaktyka i leczenie atopowego zapalenia skóry

Zgodnie z przyjętymi zasadami, postępowanie w AZS obejmuje trzy główne elementy: **profilaktykę, właściwą pielęgnację skóry atopowej, leczenie miejscowe oraz leczenie ogólne** [2, 118, 119].

Postępowanie profilaktyczne w AZS nie różni się od stosowanego w przypadku innych chorób z kręgu atopii (astmy, alergicznego nieżytu nosa). Składa się na nie **profilaktyka pierwotna, wtórna i dodatkowa**.

Profilaktyka **pierwotna** dotyczy dzieci urodzonych w rodzinach obciążonych atopią, nie mających jeszcze żadnych objawów klinicznych. Obejmuje ona przedłużenie karmienia piersią do 3–6 miesięcy, niepalenie tytoniu podczas ciąży, a także ograniczenie dużej ekspozycji na silne alergeny powietrzno pochodne (przykładowo rozto-cze kurzu domowego). Natomiast znaczenie wprowa-

dziania mieszanek mlekozastępczych oraz ograniczenia dietetyczne u matki i dziecka w przypadku profilaktyki pierwotnej nie jest w pełni potwierdzone.

Profilaktyka **wtórna** dotyczy pacjentów z klinicznymi objawami schorzenia. Postępowanie w tym wypadku obejmuje przeprowadzenie dokładnej diagnostyki alergologicznej (kwalifikacja alergicznego lub niealergicznego typu AZS), właściwą pielęgnację skóry, eliminację alergenu (o ile ustalono związek objawów z ekspozycją na dany alergen), poradnictwo zawodowe oraz unikanie czynników drażniących. Za istotny element postępowania można również uznać próby unikania infekcji, ze względu na możliwość udziału produktów drobnoustrojowych (bakteryjnych, wirusowych) jako superantygenów.

Profilaktyka **dotatkowa** ma na celu zapobieganie rozwojowi objawów klinicznych ze strony innych narządów niż skóra – przede wszystkim układu oddechowego. Zgodnie z wynikami szeroko zakrojonych badań (program ETAC), działanie takie wykazują niektóre leki przeciwhistaminowe, natomiast w przypadkach udokumentowanej IgE-zależnej alergii powietrzno pochodnej istotne znaczenie ma zastosowanie immunoterapii swoistej. Poradnictwo psychologiczne czy tzw. szkoły atopii poprawiają z kolei komfort życia chorych. Edukacja umożliwia chorym lepsze poznanie istoty schorzenia, na które cierpią [2, 118, 119].

Leczenie miejscowe

Pielęgnacja skóry atopowej

Jak wspomniano wcześniej, charakterystyczną cechą skóry atopowej jest jej znaczna suchość, związana m.in. z defektem funkcjonowania bariery skórnej, a co za tym idzie, także ze zwiększoną przeznaskórkową utratą wody (*transepidermal water loss* – TEWL), połączonej z intensywnym świądem skóry i stanem zapalnym. Kluczowym elementem postępowania jest zatem w tym przypadku systematyczne i regularne nawilżanie i natłuszczenie skóry [120–124].

Uważa się, że właściwe zabiegi pielęgnacyjne są podstawą leczenia AZS zarówno w fazie zaostrzenia zmian skórnych, jak i w trakcie remisji. W większości przypadków pozwalają na odtworzenie i wzmocnienie prawidłowego funkcjonowania bariery skórnej. Preparaty nawilżające i natłuszczające skórę określa się jako emolienty. Starsza generacja emolientów obejmuje kremy, lotiony, maści i maści tłuste, natomiast nowsze generacje tych preparatów to crelo, lipokrem i krem nanocząsteczkowy [120–124].

Działania emolientów w odniesieniu do skóry suchej i atopowej są wielokierunkowe. Niektóre środki nawilżające skórę działają jako tzw. humektanty, wywołując na powierzchni skóry okluzję – są one znane i stosowane w leczeniu suchej skóry od dawna. Przykładowo, wazelina warunkuje zmniejszenie utraty wody nawet do 98%,

podczas gdy inne substancje olejowe mogą zapewnić jedynie 20–30-procentową redukcję. Wykazano ponadto wysoką skuteczność substancji polioliowych (sorbitolu, manitolu i glicerolu), w przypadku których proces nawilżenia skóry związany jest z obecnością grup hydroksylowych charakteryzujących się zdolnością wiązania i zatrzymywania wody. Uważa się, że glicerol może również działać jako czynnik okluzyjny, jednak o znacznie słabszym potencjale w porównaniu z wazeliną.

Duże znaczenie dla regeneracji wadliwie funkcjonującej bariery skórnej ma w przypadku emolientów dostarczanie niezbędnych lipidów. Wiadomo, że preparaty zawierające długołańcuchowe estry, kwasy tłuszczowe, lanolinę, mono-, di- oraz trójglicerydy, a także wosk pszczeli zmniejszają TEWL przede wszystkim dzięki formowaniu nieprzepuszczalnej ochronnej bariery, jednak w ostatnim czasie zwraca się uwagę, że nie jest to jedyny mechanizm ich działania. Wykazano, że mają one także zdolność penetracji rezerwuaru lipidów międzykomórkowych i przenikania w głąb naskórka. Także i wazelina może przyspieszać biosyntezę lipidów, angażując się tym samym w korektę bariery lipidowej [120–124].

Wśród preparatów pielęgnacyjnych duże znaczenie posiadają te, które zawierają mocznik (5–10%), będący naturalnym składnikiem warstwy rogowej naskórka i działający jako czynnik nawilżający i złuszczeniowy w zależności od zastosowanego stężenia. Z kolei działania przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i antyutleniające warunkowane są przez roślinne składniki niektórych emolientów (aloes zwyczajny, owies zwyczajny, żywokost lekarski, polifenole), natomiast wielonienasycone kwasy tłuszczowe jako składniki olejów leczniczych są przypuszczalnie transformowane do substancji działających przeciwzapalnie przez enzymy naskórkowe. Emolienty mogą także stanowić podłoże dla substancji biologicznie czynnych, takich jak antybiotyki i glikokortykosteroidy [120–124].

Emolienty powinny być stosowane przynajmniej trzy razy dziennie, a w zależności od stanu klinicznego częściej, gdyż maksymalny czas ich działania wynosi 6 godz. [121]. Zalecane ilości emolientów w zależności od nasilenia stanu klinicznego u dorosłych zestawiono w tabeli 3. Możliwe formy aplikowania emolientów obejmują dodatki do kąpeli i pod prysznic, substytuty mydła i inne preparaty do oczyszczania skóry (typu *wash-off* – zmywalne) oraz do pozostawienia na skórze (typu *leave-on*). Kąpiele lecznicze mogą zawierać oleje naturalne lub mineralne, koloidy (na bazie zbóż, np. owsa) i miejscowe środki przeciwzapalne (3% polidokanol).

W miejscowym leczeniu przeciwzapalnym AZS stosuje się glikokortykosteroidy (GKS) i miejscowe inhibitory kalcyneuryny (MIK). Zaleca się ponadto, zależnie od wskazań, miejscowo działające preparaty przeciwdrobnoustrojowe (przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze).

Miejscowe GKS od wielu już lat stanowią istotny element postępowania w szczególności w trakcie zaostrzeń w przebiegu AZS. Wykorzystuje się ich działanie przeciw-

Tab. 3. Zalecenia pielęgnacyjne dla dorosłych – należna ilość emolientów (wg Corca i Brittona [125])

Lokalizacja	Ilość preparatu pielęgnacyjnego		
	mało intensywne nawilżanie	średnio intensywne nawilżanie	bardzo intensywne nawilżanie
ramię	2 dawki z dyspensera (tzw. pompki), 1 łyżeczka do herbaty (5 ml)	5 dawek z dyspensera, 1 łyżeczka deserowa (10 ml)	10 dawek z dyspensera, 1 łyżka stołowa (15 ml)
klatka piersiowa	2 dawki z dyspensera (tzw. pompki), 1 łyżeczka do herbaty (5 ml)	5 dawek z dyspensera, 1 łyżeczka deserowa (10 ml)	10 dawek z dyspensera, 1 łyżka stołowa (15 ml)
brzuch	2 dawki z dyspensera (tzw. pompki), 1 łyżeczka do herbaty (5 ml)	5 dawek z dyspensera, 1 łyżeczka deserowa (10 ml)	10 dawek z dyspensera, 1 łyżka stołowa (15 ml)
górna część pleców	2 dawki z dyspensera (tzw. pompki), 1 łyżeczka do herbaty (5 ml)	5 dawek z dyspensera, 1 łyżeczka deserowa (10 ml)	10 dawek z dyspensera, 1 łyżka stołowa (15 ml)
dolna część pleców	2 dawki z dyspensera (tzw. pompki), 1 łyżeczka do herbaty (5 ml)	5 dawek z dyspensera, 1 łyżeczka deserowa (10 ml)	10 dawek z dyspensera, 1 łyżka stołowa (15 ml)
udo	2 dawki z dyspensera (tzw. pompki), 1 łyżeczka do herbaty (5 ml)	5 dawek z dyspensera, 1 łyżeczka deserowa (10 ml)	10 dawek z dyspensera, 1 łyżka stołowa (15 ml)
podudzie	2 dawki z dyspensera (tzw. pompki), 1 łyżeczka do herbaty (5 ml)	5 dawek z dyspensera, 1 łyżeczka deserowa (10 ml)	10 dawek z dyspensera, 1 łyżka stołowa (15 ml)
suma	20 pompek/20 g	50 pompek/50 g	100 pompek/100 g

zapalne, immunosupresyjne, antyproliferacyjne, jak również właściwości naczynioskurczowe. Większość efektów klinicznych wynikających ze stosowania tej grupy leków wynika z oddziaływania na swoisty receptor dla GKS (GKR). Jest on koniecznym, aktywnym pośrednikiem przenoszącym sygnał informacyjny zawarty w cząsteczce GKS na gen podlegający jego regulacji. W efekcie oddziaływania kompleksu GKS/GKR na wyżej wymienione jak i inne czynniki transkrypcyjne dochodzi do zmniejszenia ekspresji cząsteczek przylegania, a następnie do ograniczenia migracji leukocytów do obszaru toczącego się procesu zapalnego. Dodatkowo ograniczona zostaje aktywność cytokin prozapalnych takich jak IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α oraz liczba ich receptorów.

Klasyczna terapia z wykorzystaniem miejscowych GKS to leczenie ciągłe (codzienne stosowanie leku 1 lub 2 razy dziennie). Stosując miejscowe preparaty GKS, należy wybierać odpowiednie podłoże leku oraz siłę działania preparatu z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego, lokalizacji zmian skórnych oraz wieku chorego. Należy również rozważyć ryzyko wszelkich działań niepożądanych tej grupy leków (zaniki skóry, odbarwienia, przebarwienia, teleangiektazje itd.). W ciągu ostatnich lat podejmowano próby zoptymalizowania protokołów glikokortykosteroidoterapii miejscowej zarówno w zakresie częstości aplikacji preparatu, jak również preferowania GKS charakteryzujących się korzystniejszym współczynnikiem ryzyka/korzyści i mniejszymi właściwościami atrofogennymi. Aktualne wytyczne zalecają tzw. terapię przerywaną, polegającą na stosowaniu GKS na przemian z substancją obojętną (tzw. bazą). Można również stosować GKS przez 3 kolejne dni a następnie bazę przez 3 dni

z powtórzeniem całego cyklu. Niektórzy preferują tzw. leczenie weekendowe: GKS przez 2 dni weekendu i preparatem obojętnym w pozostałe dni. Ze względu na zjawisko tzw. „fobii glikokortykosteroidowej” należy pamiętać o odpowiedniej edukacji chorego. Informacje przekazane choremu powinny obejmować: maksymalną ilość preparatu GKS do zużycia przez tydzień, najlepiej wyrażoną w tzw. mierze czubka palca (*finger tip units* – FTU), a więc ilość preparatu po wyciśnięciu go z tubki na odcinku od czubka palca wskazującego do pierwszego zgięcia stawowego (tab. 4.), przewidywany czas stosowania tuby kremu/maści, opis strategii zmniejszenia/zwiększenia mocy preparatu, przewidywany czas całego leczenia. Chory powinien być dokładnie poinformowany o możliwych objawach niepożądanych – na co zwrócić uwagę, kiedy udać się po pomoc, a także kiedy przerwać leczenie. Należy zwrócić uwagę na ostrzeżenia dotyczące ciąży i karmienia piersią, a także, jeżeli to możliwe, zaopatrzyć chorego w dane kontaktowe do lokalnych i krajowych grup wsparcia [2, 118, 119, 126–128].

W tabeli 5. przedstawiono klasyfikacje miejscowych preparatów GKS ze względu na siłę ich działania.

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus i takrolimus) stanowią nową generację leków miejscowych o działaniu immunomodulującym, pozwalającą na intensywną przeciwzapalną miejscową terapię AZS.

Mechanizm działania MIK prowadzi do blokady transkrypcji cytokin produkowanych zarówno przez limfocyty Th1 (IL-2, IFN- γ), jak i Th2 (IL-4, IL-10). Dodatkowo oba preparaty wpływają na komórki tuczne, powodując zahamowanie produkcji cytokin i uwalniania mediatorów prozapalnych. Pimekrolimus wykazuje większą lipofilność niż takrolimus,

Tab. 4. Zastosowanie miary czubka palca [128]

Lokalizacja	Orientacyjna powierzchnia (dłoi dorosłego)	Liczba FTU (dorośli)
ręka i palce (powierzchnia przednia i tylna)	2	1
stopa (całość)	4	2
klatka piersiowa i brzuch	14	7
plecy i pośladki	14	7
twarz i szyja	5	2,5
ramię i przedramię (całość)	8	4
cała kończyna dolna i stopa	16	8

Tab. 5. Podział miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych wg *National Psoriasis Foundation*

KLASA I kortykosteroidy o bardzo wysokiej sile działania	propionian klobetazolu	0,05%	roztwór, krem, maść, pianka
	dipropionian betametazonu	0,05%	maść, żel
	diocyan diflorazonu	0,05%	maść
	propionian halobetazolu	0,05%	krem, maść
KLASA II kortykosteroidy o wysokiej sile działania	dipropionian betametazonu	0,05%	maść, krem AF
	amcynonid	0,1%	maść
	furoinian mometazonu	0,1%	maść
	diocyan diflorazonu	0,05%	maść, krem
	halcynonid	0,1%	maść, krem
	flucynonid	0,05%	krem, żel, maść
	dezoksymetazon	0,25%	krem, maść
	dezoksymetazon	0,05%	żel
KLASA III kortykosteroidy o większej niż umiarkowana sile działania	dipropionian betametazonu	0,05%	krem, roztwór
	walerianian betametazonu	0,1%	maść
	walerianian betametazonu	0,12%	pianka
	diocyan diflorazonu	0,05%	krem
	octan triamcynolonu	0,1%	maść
	propionian flutykazonu	0,005%	maść
	dezoksymetazon	0,05%	krem
	amcynonid	0,1%	krem, roztwór
	flucynonid	0,05%	krem
	KLASA IV kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania	amcynonid	0,1%
mometazonu furoinian		0,1%	krem
octan flucynolonu		0,01%	FS olej
octan flucynolonu		0,025%	maść
octan triamcynolonu		0,1%	krem, maść, spray
flurandrenolid		0,05%	maść
benzoesan betametazonu		0,025%	żel
walerianian hydrokortyzonu		0,2%	maść

Tab. 5. Podział miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych wg *National Psoriasis Foundation*, cd.

KLASA V kortykosteroidy o mniejszej niż umiarkowana sile działania	flurandrenolid	0,05%	krem, roztwór
	propionian flutykazonu	0,05%	krem
	prednikarbat	0,1%	krem
	dezonid	0,05%	maść
	dipropionian betametazonu	0,05%	roztwór
	octan triamcynolonu	0,1%	roztwór
	maślan hydrokortyzonu	0,1%	krem
	benzoesan betametazonu	0,025%	krem, roztwór
	octan flucynolonu	0,025%	krem
	walerianian betametazonu	0,1%	maść, krem
	walerianian hydrokortyzonu	0,2%	krem
KLASA VI kortykosteroidy o słabej sile działania	dipropionian alklometazonu	0,05%	krem, maść
	dezonid	0,05%	krem
	octan flucynolonu	0,01%	krem, roztwór
	walerianian betametazonu	0,1%	krem
KLASA VII kortykosteroidy o bardzo słabej sile działania	preparaty do stosowania na skórę zawierające hydrokortyzon, metyloprednizolon i prednizolon		

dlatego przypisuje się mu większe powinowactwo do skóry i mniejszy stopień wchłaniania do krążenia. Zaleca się stosowanie MIK 2 razy dziennie. Najczęstszym niepożądanym objawem po stosowaniu takrolimusu i pimekrolimusu jest uczucie świądu albo pieczenia skóry w miejscu aplikacji leku, wynikające z masywnego wyrzutu neuropeptydów ze skórnych zakończeń nerwowych. Opisane objawy mogą ustąpić po 15 min od zastosowania MIK i w miarę kontynuowania terapii zwykle samoistnie cofają się po 4–5 dniach. Już w ciągu pierwszych dni leczenia obserwuje się znaczną redukcję świądu, a następnie poprawę stanu klinicznego. Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania drobnoustrojowych infekcji skórnych (bakterie, wirusy, grzyby). Leczenie z zastosowaniem MIK nie hamuje ponadto odpowiedzi skórnej na testy z antygenami bakteryjnymi i grzybiczymi. Wykazano ponadto, że wytwarzanie odporności poszczepiennej jest niezaburzone [2, 118, 119, 129, 130].

Pimekrolimus dostępny jest w postaci 1% kremu do leczenia zarówno zmian u osób dorosłych, jak i dzieci. W Polsce zarejestrowany jest lek do stosowania od 2. roku życia, w niektórych krajach natomiast już od 3. miesiąca życia. Preparat przeznaczony jest do leczenia zmian o klinicznie łagodnym i/lub średnim nasileniu oraz ogranicza ryzyko występowania zaostrzeń stanu zapalnego skóry. Takrolimus (zalecany do stosowania w średnio nasilonym i ciężkim AZS) występuje w postaci maści o dwóch stężeniach – 0,03% przeznaczonej do leczenia dzieci (od 2. roku życia) oraz 0,1% dla pacjentów powyżej 16. roku życia.

Takrolimus preferowany jest w miejscach wrażliwych, jak twarz, szyja, dekolt, zgięcia, pachy i pachwiny oraz fady skórne. Wskazany jest w przypadku nadwrażliwości na GKS lub przy ich nieskuteczności terapeutycznej w ciężkim AZS.

W 2005 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) wydała komunikat nakazujący umieszczenie specjalnego ostrzeżenia (tzw. *black box warning*) w związku ze zgłaszaniem pojedynczych przypadków nowotworów u chorych leczonych miejscowo takrolimusem i pimekrolimusem. W odpowiedzi na komunikat FDA Europejska Agencja Leków (EMA) zaleciła dokładną analizę bezpieczeństwa miejscowego leczenia z zastosowaniem MIK [130].

Przeprowadzone badania sugerują aktualnie brak związku przyczynowego pomiędzy miejscowym leczeniem MIK a występowaniem nowotworów. Podobnie badania amerykańskie z lat 1995–2001 wykazują, że leczenie takrolimusem nie wpływa na zwiększenie zapadalności na nieczerniakowe nowotwory skóry, a działanie układowe po miejscowej aplikacji MIK jest nieistotne ze względu na minimalny stopień wchłaniania przezskórnego. Należy pamiętać, że opublikowane przez FDA doniesienie oparte zostało na wynikach badań na zwierzętach (miejscowa aplikacja leku w stężeniu 30–50-krotnie przekraczającym stężenie stosowane u ludzi), a także obserwacjach niepożądanych działań leków podawanych w formie systemowej osobom po przeszczepach narządów [131].

W ostatnim czasie pojawiły się obiecujące doniesienia dotyczące zastosowania takrolimusu w ramach tzw. terapii proaktywnej, mającej na celu kontrolowanie zmian skórnych przy minimalnym zużyciu leków przeciwwzapalnych oraz zapobieganie nawrotom. Chorzy poddani badaniu początkowo byli leczeni takrolimusem w postaci maści 0,1% 2 razy dziennie przez 6 tygodni, a następnie, w momencie uzyskania istotnej poprawy stanu klinicznego, aplikowali lek 2 razy w tygodniu przez 12 miesięcy. W porównaniu z grupą chorych otrzymujących jedynie obojętne podłoże, pacjenci leczeni w ramach terapii proaktywnej wykazywali zmniejszenie liczby zaostrzeń, a wymagany czas leczenia był istotnie krótszy. Nie zaobserwowano ponadto zwiększonego ryzyka infekcji drobnoustrojowych we wspomnianej grupie chorych [132].

Zaleca się uzupełnianie terapii proaktywnej emolientami, aplikowanymi na 2 godz. przed terapią MIK albo po jej zastosowaniu. Na korzyść terapii proaktywnej przemawia obserwowane zmniejszenie liczby zaostrzeń u chorych na AZS, wygodne stosowanie leku (2 razy w tygodniu), wpływ na poprawę jakości życia pacjentów, a także zmniejszenie kosztów leczenia. Ponadto w świetle opisanego wcześniej stanowiska specjalistów dotyczącego bezpieczeństwa leczenia MIK należy terapię proaktywną uznać za metodę leczenia, która powinna się stać istotnym elementem ogólnych wytycznych postępowania w AZS. Wskazana byłaby natomiast ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii proaktywnej u dzieci, bowiem dotychczasowe badania obejmują tylko grupy dorosłych chorych [132].

Miejscowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe

Jak wspomniano wcześniej, w związku z zaburzeniami immunologicznymi skóra chorych na AZS łatwo ulega nadkażeniom drobnoustrojowym (bakteryjnym, wirusowym, grzybiczym). Ze względu na znaczną kolonizację skóry atopowej przez *S. aureus* (także i w okolicach skóry niezmienionej) uzasadnione wydaje się miejscowe leczenie preparatami odkażającymi i antybiotykami. Wśród miejscowych środków odkażających zaleca się triklosan oraz chlorheksydynę – zaletą tych środków jest niewątpliwie niski potencjał indukujący oporność szczepów drobnoustrojowych, a ponadto pierwszy z wymienionych preparatów skutecznie zmniejsza stopień kolonizacji skóry przez *S. aureus* i przyczynia się do poprawy stanu klinicznego. Jak wspomniano wcześniej, środki odkażające mogą być stosowane jako dodatek do emolientów lub w formie okładów i przymoczków.

Spośród antybiotyków i innych leków przeciwdrobnoustrojowych w Europie stosuje się głównie erytromycynę i kwas fusydowy, jednak obserwuje się w ostatnim czasie zjawisko narastającej oporności drobnoustrojów na oba z wymienionych antybiotyków [133, 134]. W przypadku stwierdzenia nosicielstwa metycylinyopornych *S. aureus* w jamie nosowej zaleca się miejscową kurację mupirocyną, chociaż również i w odniesieniu to tego pre-

paratu problem oporności drobnoustrojowej zyskał ostatnio na znaczeniu.

Niedawno wprowadzono do leczenia miejscowego nowy preparat – retapamulinę, której działanie bakteriostatyczne związane jest m.in. z selektywnym hamowaniem syntezy białek bakteryjnych poprzez łączenie się z wyjątkowym miejscem podjednostki 50S rybosomu. Miejsce to różni się od miejsca wiązania innych antybiotyków. Ze względu na krótki okres funkcjonowania na rynku, oporność bakterii na preparat nie stanowi jak dotąd problemu. Zaletą leczenia miejscowego retapamuliną jest krótki okres leczenia (5 dni), 2 razy dziennie [135].

Leczenie ogólne atopowego zapalenia skóry

Leczenie ogólne obejmuje zastosowanie leków przeciwhistaminowych, immunosupresyjnych i w niektórych przypadkach antybiotykoterapii oraz leków przeciwwirusowych. Z kolei w odniesieniu do leczenia przyczynowego na obecnym poziomie wiedzy jedyną możliwością takiego postępowania w przypadku choroby atopowej jest immunoterapia swoista.

Leki przeciwhistaminowe (LP), zarówno I, jak i II generacji, znajdują uzasadnione zastosowanie w leczeniu chorych na AZS. Histamina jest bowiem mediatorem świądu, towarzyszącym i nasilającym objawy stanu zapalnego skóry. Leki przeciwhistaminowe I generacji, oprócz blokowania receptora histaminowego, działają uspokajająco, przeciwswiądowo i miejscowo znieczulająco. Ich zastosowanie wiąże się jednak z możliwością wystąpienia objawów niepożądanych ze strony centralnego układu nerwowego, układu krwiotwórczego i wątroby. Ponadto ze względu na zjawisko tachyfilaksji efekt działania tych preparatów może być dość krótkotrwały. Natomiast LP II generacji ograniczają także napływ komórek zapalnych (przykładowo eozynofiliów) w miejsce toczącego się procesu zapalenia alergicznego. Niektóre z tych leków mogą być stosowane jako próba farmakologicznej interwencji w naturalny przebieg marszu alergicznego. Wiadomo, że cetyryzyna zmniejsza ryzyko rozwoju astmy u dzieci chorych na AZS uczulonych na alergeny powietrzno pochodne (badanie *Early Treatment of Atopic Child* – ETAC), a LP II generacji, stosowane przewlekłe, charakteryzują się bezpieczeństwem (lewo-cetyryzyna w badaniu *The Early Prevention of Asthma in Atopic Children* – EPAAC) [2, 118, 119].

Zastosowanie **glikokortykosteroidoterapii systemowej** w AZS jest kontrowersyjne ze względu na ich poważne działania niepożądane, w szczególności u dzieci (zaburzenia wzrostu, osteoporoza, zaćma, limfopenia). Zaleca się zarezerwowanie tego sposobu leczenia dla wyjątkowych przypadków o znacznym nasileniu stanu klinicznego (przykładowo chorzy w stanie erythrodermii), z zaznaczeniem, że czas leczenia powinien być maksymalnie skrócony. Istotnym problemem klinicznym jest również zjawisko szybkiego nawrotu zmian skórnych po zaprzestaniu terapii GKS (tzw. *rebound phenomenon*) [2, 118, 119, 136].

Cyklosporyna A (CyA) należy (podobnie jak opisane wcześniej takrolimus i pimekrolimus) do grupy makrolidowych inhibitorów kalcyneuryny, jednak ze względu na znaczne rozmiary cząsteczki lek nie znalazł zastosowania w formie miejscowej. Wiele badań klinicznych potwierdziło skuteczność CyA w terapii AZS zarówno u dzieci, jak i u dorosłych i chociaż nawrót zmian skórnych jest możliwy po odstawieniu leku, najczęściej choroba nie wykazuje już tak znacznego nasilenia jak przed rozpoczęciem leczenia.

Terapia CyA wiąże się z możliwością wystąpienia istotnych objawów niepożądanych, przede wszystkim nadciśnienia tętniczego. Lek może być także toksyczny dla nerek i wątroby i dlatego konieczne jest ścisłe monitorowanie chorego pod kątem odpowiednich parametrów laboratoryjnych, a także odpowiednia modyfikacja dawki w przypadku rozwoju wspomnianych działań niepożądanych. W zależności od nasilenia stanu chorobowego i ogólnego stanu chorego leczenie może być krótko- lub długoterminowe za pomocą wysokich (3–5 mg/kg/dobę) lub niskich (2,5 mg/kg/dobę) dawek leku. Wycofywanie się z leczenia musi być ostrożne i wymaga stopniowej redukcji dawki [2, 118, 119, 136].

Metotreksat, będący inhibitorem reduktazy dihydrofolianu, jest obok CyA kolejnym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w leczeniu ciężkich przypadków AZS. Wydaje się, że dobry efekt działania metotreksatu w AZS związany jest przede wszystkim z selektywną utratą antygenowo (alergenowo) swoistych limfocytów T. Według wcześniejszych zaleceń lek stosowano w dawce 2,5 mg/dobę przez 4 dni w tygodniu, jednak obecnie standardem jest terapia raz w tygodniu (10–20 mg), podobnie jak w przypadku chorych na łuszczycę. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, chociaż należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych: hepatotoksyczności, supresji szpiku kostnego i *pneumonitis* [136].

Azatiopryna znajduje swoje miejsce w terapii ciężkich przypadków AZS, opornych na dotychczasowe leczenie. Lek zastosowany w dawce dobowej 100 mg zwykle w ciągu kilku miesięcy umożliwia w niektórych przypadkach uzyskanie nawet długotrwałej remisji. Obserwuje się nie tylko poprawę stanu klinicznego, ale także obniżenie surowiczego stężenia całkowitej puli przeciwciał IgE. W trakcie leczenia wymagane jest oczywiście ścisłe monitorowanie chorego, przede wszystkim w zakresie funkcji wątroby i morfologii krwi obwodowej [136].

W przypadku chorych na AZS, u których istnieje dobrze udokumentowana IgE-zależna alergia powietrzno pochodna (np. w odniesieniu do alergenów roztoczy kurzu domowego, pyłku traw, zbóż czy chwastów) warto rozważyć **immunoterapię swoistą**. Immunoterapia swoista w praktycznym ujęciu polega na podawaniu wzrastających dawek ekstraktów alergenowych w celu zabezpieczenia przed wystąpieniem objawów klinicznych związanych z ekspozycją na określony alergen sprawczy.

Immunoterapia swoista jest obecnie jedyną dostępną metodą terapeutyczną, która ingeruje w podstawowe mechanizmy zaangażowane w rozwój schorzenia atopowego, zatem jest metodą swoistego leczenia przyczynowego. Chociaż zastosowanie immunoterapii swoistej w leczeniu chorych na AZS jest nadal dyskutowane, ukazujące się w kolejnych latach doniesienia literaturowe oraz doświadczenia własne wskazują na korzystne efekty terapii. Dopiero jednak prawidłowe wyselekcjonowanie chorych, dobranie odpowiedniego składu szczepionki oraz systematyczne i długotrwałe prowadzenie leczenia zapewnia sukces terapeutyczny. Immunoterapię swoistą może prowadzić jedynie doświadczony dermatolog alergolog [92, 137–148].

W ciężkich przypadkach zaostrzeń stanu zapalnego skóry w przebiegu AZS stosuje się **antybiotykoterapię ogólną**, natomiast w przypadku nadkażenia wirusowego lub grzybiczego należy włączyć odpowiednie leczenie przeciwwirusowe czy przeciwgrzybicze [2, 118, 119].

Terapia biologiczna

Terapia biologiczna od wielu już dziesięcioleci zajmuje istotne miejsce w leczeniu schorzeń z zakresu różnorodnych dziedzin medycyny, także dermatologii. Szereg leków biologicznych funkcjonuje jako tzw. modulatory odpowiedzi immunologicznej, angażując w walkę z chorobą własne siły odpornościowe chorego. Istotny udział złożonych mechanizmów immunologicznych w etiopatogenezie AZS zachęca niewątpliwie do podejmowania prób leczenia również z zastosowaniem terapii biologicznej, tym bardziej, że stwarza ona możliwość postępowania bardziej swoistego i mniej toksycznego w porównaniu z niektórymi innymi grupami leków. Warto również zaznaczyć, że żaden z leków biologicznych nie został do tej pory zatwierdzony do leczenia AZS, a przeprowadzone obserwacje kliniczne dotyczą zwykle niewielkich grup chorych.

Omalizumab należy do humanizowanych przeciwciał monoklonalnych IgG1, rozpoznających i maskujących określone epitopy przeciwciał w klasie IgE, przez to uniemożliwiając połączenie tej immunoglobuliny z receptorami na komórkach tucznych i bazoofilach [149, 150]. Wykazano skuteczność terapii omalizumabem w astmie i alergicznym nieżycie nosa – stanowi on element tzw. nieswoistej immunoterapii anti-IgE. W przypadku AZS dotychczas przeprowadzone badania nie dają jednoznacznych wyników. Wydaje się, że istotnym problemem może być niedostateczny efekt leczniczy związany ze zbyt niską dawką leku. Producent leku uzależnia bowiem jego dawkowanie m.in. od stężenia całkowitej puli IgE przed leczeniem (górną granicą 700 IU/ml), podczas gdy u wielu chorych na AZS całkowite stężenie IgE przekracza tę wartość. Zastosowanie omalizumabu może się również okazać niewystarczające ze względu na znaczną złożoność i mnogość przyczyn AZS, co potwierdza panujące obecnie w świecie naukowym przekonanie, iż udział przeciwciał IgE stanowi tylko pewną część

etiopatogenezy tego schorzenia. Należy również zwrócić szczególną uwagę na ciągłą zmianę miejsc wkłucia przy podskórnym podawaniu leku, korzystne jest również stosowanie miejscowego znieczulenia, dzięki czemu iniekcje są mniej bolesne, a szczególnie w najmłodszej grupie wiekowej jest to bardzo istotne [149, 150].

Dotychczasowe badania kliniczne wskazują ponadto na wysoką skuteczność leczenia innym terapeutycznym biologicznym – mykofenolatem mofetilu (*mycophenolate mofetil* – MMF), wykazującym silne działanie immunosupresyjne. Wydaje się, że właściwości MMF w pełni uzasadniają próby jego zastosowania nie tylko jako profilaktyki ostrego odrzucania przeszczepów, ale także w niektórych chorobach skóry, w tym także w AZS. Obserwowano poprawę stanu klinicznego po leczeniu MMF w średnio nasilonej i nasilonej postaci AZS. Lek cechuje się ponadto relatywnie niską toksycznością w porównaniu z glikokortykosteroidami, azatiopryną czy cyklosporyną i pozwala osiągnąć długą remisję (do 20 tygodni u niektórych chorych) [151]. Należy podkreślić, że w naszym kraju mykofenolat mofetilu jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców alogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby, natomiast nie został do tej pory zarejestrowany w leczeniu AZS.

Pozostałe kierunki działań terapii biologicznej w AZS obejmują ponadto: wpływ na złożoną sieć cytokin (rozpuszczalny receptor IL-4, inhibitory TNF), hamowanie napływu komórek zapalnych w miejscu toczącego się zapalenia (antagoniści receptorów chemokin), wreszcie ograniczenie aktywności limfocytów T (alefacept, efalizumab). Zwraca się ponadto uwagę na udokumentowaną w ramach kontrolowanych badań klinicznych skuteczność rekombinowanego interferonu γ , jednak jest to leczenie kosztowne i u znacznego odsetka chorych wywołuje różne działania niepożądane [152].

Pomimo wspomnianej wcześniej znacznej swoistości leczenia biologicznego nie jest ono wolne od rozmaitych działań ubocznych. W przypadku omalizumabu zwraca uwagę możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej, co skłoniło Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków do wystąpienia o umieszczenie specjalnego ostrzeżenia (*black box warning*) w lutym 2007 r. Należy jednak podkreślić, że opisanych działań niepożądanych nie zanotowano u żadnego chorego na AZS, który otrzymywał omalizumab.

Obok najczęściej opisywanych działań ubocznych MMF, takich jak zależne od dawki nudności, wymioty, biegunka i bóle brzucha, warto także zwrócić uwagę na możliwy wzrost stężenia aminotransferaz w surowicy krwi (do 25% chorych leczonych MMF), który jest jednak przemijający i po odstawieniu leku ulega normalizacji [151]. Działania niepożądane po zastosowaniu rekombinowanego interferonu γ są częste i dotyczą ok. 60% chorych – opisywane są bóle mięśniowe, gorączkę, dreszcze i bóle głowy. Niektórzy chorzy zgłaszają także zaburzenia oddychania, a w badaniach laboratoryjnych obserwuje się podwyż-

szenie stężenia enzymów wątrobowych i granulocytopenię. Należy zaznaczyć, że większość wymienionych objawów ma charakter przemijający i zależny od stosowanej dawki leku. U chorych na AZS leczonych efalizumabem częściej niż u chorych na łuszczycę występuje trombocytopenia (odpowiednio 14% i 0,1%), jednak przyczyny tego zjawiska nie są znane [152].

Możliwą alternatywą terapeutyczną jest w przypadku chorych na AZS **fototerapia**. Zastosowanie znajduje zarówno szerokopasmowe UVB, selektywna UV terapia (SUP), szerokopasmowe UVB w połączeniu z niską dawką UVA (2–10 J/cm²) oraz wąskopasmowe UVB (311 nm), a także fotochemioterapia (PUVA), PUVA-kąpiele oraz naturalna helioterapia. Mechanizm działania promieni ultrafioletowych w AZS nie jest dokładnie poznany, jednak uważa się, że UVB może zmieniać funkcję KL, a UVA wpływać na czynność zarówno KL, jak i eozynofilów. W przypadku zaostrzeń stanu klinicznego w przebiegu AZS stosuje się promieniowanie UVA₁ (340–400 nm), podczas gdy UVB o wąskim paśmie (311 nm) może być stosowane w przypadku przewlekłych zmian zapalnych skóry. Zwykle naświetlania takie są 2–4 razy w tygodniu i poprawę stanu klinicznego można uzyskać najczęściej po 6 tygodniach leczenia. Wówczas wskazane jest prowadzenie leczenia podtrzymującego 1–2 razy w tygodniu. Niestety odległe działania uboczne wąskopasmowego UVB są nadal nieznanne.

Nie zaleca się terapii skojarzonej UV i MIK w leczeniu AZS. Nie wykazano bowiem korzystniejszej odpowiedzi na naświetlania UVB łącznie z miejscową aplikacją MIK (pimekrolimus) w porównaniu z oddzielnym stosowaniem obu rodzajów leczenia. Natomiast w odniesieniu do naturalnej helioterapii należy stwierdzić, że AZS jest drugim po łuszczycy schorzeniem najczęściej leczonym nad Morzem Martwym. Połączone działanie kąpiele z ekspozycją na słońce w zalecany czasie 4–6 tygodni powoduje wybitną poprawę lub nawet ustąpienie zmian skórnych oraz wczesne złagodzenie świądu u ponad 70% chorych. Przedłużenie leczenia do 6 tygodni daje nawet większy odsetek remisji. Z kolei autorzy fińscy zwracają uwagę także na istotny wpływ ekspozycji na naturalne promieniowanie słoneczne na Wyspach Kanaryjskich, bez obowiązkowych kąpiele w oceanie. Efekty terapii były porównywalne po 2–3 tygodniach pobytu [153].

Piśmiennictwo

1. Werfel T, Kapp A. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy* 1998; 53: 731-9.
2. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-69 and *Allergy* 2006; 61: 969-87.
3. Leung AK, Hon KL, Robson WL. Atopic dermatitis. *Adv Pediatr* 2007; 54: 241-73.

4. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-94.
5. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes and allergen-specific IgE. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1878-91.
6. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. 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.
7. Brown SJ, McLean WHI. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 543-52.
8. O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 406-10.
9. Leung DY, Bhan AK, Schneeberger EE, et al. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 47-56.
10. Zachary CB, Allen MH, MacDonald DM. In situ quantification of T-lymphocyte subsets and Langerhans cells in the inflammatory infiltrate of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1985; 112: 149-56.
11. Picker LJ, Michie SA, Rott LS, et al. A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T-cells at cutaneous sites. *Am J Pathol* 1990; 136: 1053-68.
12. Santamaria Babi LF, Picker LJ, Perez Soler MT, et al. Circulating allergen-reactive T-cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med* 1995; 181: 1935-40.
13. Van Reijnsen FC, Buijnzeel-Koomen CA, Kalthoff FS, et al. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th-2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 184-93.
14. Bieber T. The pro- and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI). *Immunobiology* 2007; 212: 499-503.
15. Novak N, Peng W, Yu C. Network of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2007; 601: 97-104.
16. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, et al. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 178-89.
17. Steinhoff M, Steinhoff A, Homey B, et al. Role of vasculature in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 190-7.
18. Reich K, Hugo S, Middel P, Blaschke V, et al. Evidence for a role of Langerhans cell-derived IL-16 in atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 681-7.
19. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94: 870-6.
20. Toda M, Leung DY, Molet S, 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.
21. Wu K, Higashi N, Hansen ER, et al. Telomerase activity is increased and telomere length shortened in T-cells from blood of patients with atopic dermatitis and psoriasis. *J Immunol* 2000; 165: 4742-7.
22. 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.
23. Akdis M, Simon HU, Weigl L. Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8+ T-cells respond to superantigen contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1999; 163: 466-75.
24. Seneviratne SL, Jones L, King AS, et al. Allergen-specific CD8(+) T cells and atopic disease. *J Clin Invest* 2002; 110: 1283-91.
25. Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 930-7.
26. Wittmann M, Alter M, Stunkel T, et al. Cell-to-cell contact between activated CD4+ T-lymphocytes and unprimed monocytes interferes with a TH-1 response. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 965-73.
27. Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 521-31.
28. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, et al. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006; 176: 1908-15.
29. Dinarello CA. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin Nephrol* 2007; 27: 98-114.
30. Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, et al. IL-31 is 2, associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T-cells in patients with atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 418-25.
31. Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, et al. Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis. *Exp Dermatol* 2006; 15: 161-7.
32. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T-cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411-7.
33. Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, et al. The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 619-25.
34. Van Beelen AJ, Teunissen MB, Kapsenberg ML, et al. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 374-81.
35. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, et al. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2625-30.
36. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 961-8.
37. Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T-cells. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 744-50.
38. Cardona ID, Goleva E, Ou LS, et al. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T-cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 688-95.
39. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 176-83.
40. Franz B, Fritzsching B, Riehl A et al. Low number of regulatory T cells in skin lesions of patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1910-20.
41. Schnopp C, Rad R, Weidinger A, et al. Fox-P3-positive regulatory T-cells are present in the skin of generalized atopic eczema patients and are not particularly affected by medium-dose UVA1 therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 81-5.
42. Novak N, Valenta R, Bohle B, et al. Fc epsilon RI 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.
43. Maintz L, Novak N. Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 267-83.
 44. Wollenberg A, Wagner M, Cunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1096-102.
 45. Wittmann M, Werfel T. Interaction of keratinocytes with infiltrating lymphocytes in allergic eczematous skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 329-34.
 46. Holgate ST. The epithelium takes centre stage in asthma and atopic dermatitis. *Trends Immunol* 2007; 28: 248-51.
 47. McGirt LY, Beck LA. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 202-8.
 48. De Benedetto A, Agnihothri R, McGirt LY, et al. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol* 2009; 129: 14-30.
 49. Soumelis V, Liu YJ. Human thymic stromal lymphopoietin: a novel epithelial cell-derived cytokine and a potential key player in the induction of allergic inflammation. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 25: 325-33.
 50. Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med* 2005; 202: 1213-23.
 51. Albanesi C, Scarponi C, Sebastiani S, et al. A cytokine-to-chemokine axis between T-lymphocytes and keratinocytes can favor Th-1 cell accumulation in chronic inflammatory skin diseases. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 617-23.
 52. Purwar R, Werfel T, Wittmann M. IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T-cells: possible role in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1043-51.
 53. Han GW, Iwatsuki K, Inoue M, et al. Interleukin-15 is not a constitutive cytokine in the epidermis, but is inducible in culture or inflammatory conditions. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 37-40.
 54. Giustizieri ML, Albanesi C, Fluhr J, et al. H1 histamine receptor mediates inflammatory responses in human keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1176-82.
 55. Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, et al. T-cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000; 106: 25-35.
 56. Shimizu M, Matsuda A, Yanagisawa K, et al. Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2919-27.
 57. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, et al. Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985; 313: 282-5.
 58. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59: 561-70.
 59. Wedi B, Raap U, Kapp A. Significant delay of apoptosis and Fas resistance in eosinophils of subjects with intrinsic and extrinsic type of atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 234-5.
 60. Schmid-Ott G, Jaeger B, Meyer S, et al. Different expression of cytokine and membrane molecules by circulating lymphocytes on acute mental stress in patients with atopic dermatitis in comparison with healthy controls. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 455-62.
 61. Elsner J, Kapp A. Regulation and modulation of eosinophil effector functions. *Allergy* 1999; 54: 15-26.
 62. Raap U, Werfel T, Goltz C, et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy* 2006; 61: 1416-8.
 63. Breuer K, Haeussler S, Kapp A, et al. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 55-61.
 64. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 836-41.
 65. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-60.
 66. Nomura I, Goleva E, Howell MD, 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.
 67. Hasannejad H, Takahashi R, Kimishima M. Selective impairment of Toll-like receptor 2-mediated proinflammatory cytokine production by monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 69-75.
 68. Niebuhr M, Lutat C, Sigel S, Werfel T. Impaired TLR-2 expression and TLR-2 mediated cytokine secretion in macrophages from patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2009; 63: 728-34.
 69. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, et al. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 565-7.
 70. Niebuhr M, Langnickel J, Draing C. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. *Allergy* 2008; 63: 728-34.
 71. Mrabet-Dahbi S, Dalpke A, Frey M, et al. The toll-like receptor 2 (TLR-2) R753Q mutation modifies cytokine production and TLR expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1013-9.
 72. Scheynius A, Johansson C, Buentke E. Atopic eczema/dermatitis syndrome and Malassezia. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 161-9.
 73. Selander C, Zargari A, Mollby R, et al. Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of Malassezia sympodialis allergens. *Allergy* 2006; 61: 1002-8.
 74. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 651-7.
 75. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 209-13.
 76. Novembre E, Cianferoni A, Lombard E. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56: 452-3.
 77. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001; 413: 420-5.
 78. Gytzmer R, Diestel C, Mommert S, et al. Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2005; 174: 5224-32.
 79. Dijkstra D, Leurs R, Chazot P, et al. Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H4 receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 300-7.
 80. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 379-85.

81. Reekers R, Beyer K, Niggemann B, et al. The role of circulating food antigen-specific lymphocytes in food allergic children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 935-41.
82. Werfel T, Hentschel M, Kapp A, et al. Dichotomy of blood- and skin-derived IL-4-producing allergen-specific T-cells and restricted V beta repertoire in nickel-mediated contact dermatitis. *J Immunol* 1997; 158: 2500-5.
83. Van Reijsen FC, Feliuss A, Wauters EA, et al. T-cell reactivity for a peanut-derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 207-9.
84. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, et al. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T-cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 242-9.
85. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004; 59: 1318-25.
86. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-34.
87. Sager N, Feldmann A, Schilling G, et al. House dust mite-specific T-cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 801-10.
88. Werfel T, Morita A, Grewe M, et al. Allergen specificity of skin-infiltrating T-cells is not restricted to type-2 cytokine pattern in chronic skin lesions of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 871-6.
89. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-8.
90. Holm L, Bengtsson A, Hage-Hamsten M, et al. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis: a placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy* 2001; 56: 152-8.
91. Oosting AJ, Bruin-Weller MS, Terreehorst I, et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 500-6.
92. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, et al. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1292-8.
93. Werfel T, Breuer K, Rueff F, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006; 61: 202-5.
94. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Specific Immunotherapy in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006; 1: 52-9.
95. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. Results of a double-blind, placebo-controlled study. *Allergologie* 2006; 5: 171-83.
96. Bussmann C, Maintz L, Hart J, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1277-85.
97. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 119-24.
98. Breuer K, Wittmann M, Bosche B. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000; 55: 551-5.
99. Scalabrin DM, Bavbek S, Perzanowski MS. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1273-9.
100. Schmid-Grendelmeier P, Scheynius A, Cramer R. The role of sensitization to Malassezia sympodialis in atopic eczema. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91: 98-109.
101. Valenta R, Mittermann I, Werfel T, et al. Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol* 2009; 30: 109-16.
102. Heratizadeh et al. - oddane do druku
103. Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 706-9.
104. Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T-cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1068-75.
105. Sugiyama K, Muro Y, Nishizawa Y, et al. LEDGF/DFS70, a major autoantigen of atopic dermatitis, is a component of keratohyalin granules. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 75-80.
106. Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermatol* 1999; 10: 119-26.
107. Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 177-80.
108. 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.
109. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.
110. Cork M, Robinson D, Vasilopoulos Y, Ferguson A. The effects of topical corticosteroids and pimecrolimus on skin barrier function, gene expression and topical drug penetration in atopic eczema and unaffected controls. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56 (Suppl. 2): AB69.
111. Bartoszak L, Czarnecka-Operacz M. Alergia kontaktowa u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 120-6.
112. Vieluf D, Kunz B, Bieler T, et al. „Atopy patch test” with aeroallergens in patients with atopic eczema. *Allegro J* 1993; 2: 9-12.
113. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Dermatol Venerol* 1980; 92: 44-7.
114. Johnie H, Vach W, Norbert LA, et al. A compromise between criteria for diagnosing atopic eczema in infants. *Br J Dermatol* 2005; 153: 352-58.
115. Tagami H. Japanese Dermatological Association Criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *J Dermatol* 1995; 22: 966-67.
116. Schmitt J, Langan S, Williams AC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1389-98.
117. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Silny P. The news scoring system for evaluation of skin inflammation. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13: 219-24.

118. Gliński W, Kruszewski J, Silny W, et al. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. *Pol Merk Lek* 2004; 17 (Supl. 3): 3-15.
119. Darsow W, Wollenberg A, Simon D et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J EADV* 2009.
120. Anderson PC, Dinulos JG. Are the new moisturizers more effective? *Curr Opin Ped* 2009; 21: 486-90.
121. Oranje AP, Devillers ACA, Kunz B, et al. Treatment of patients with atopic dermatitis with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J EADV* 2006; 20: 1277-86.
122. Loden M. The skin barrier and use of moisturizers in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 145-57.
123. Czarnecka-Operacz M. Sucha skóra jako aktualny problem kliniczny. *Post Dermatol Alergol* 2006; 2: 49-56.
124. Cork MJ, Danby S. Skin barrier breakdown: a renaissance in emollient therapy. *Br J Nurs* 2009; 18: 872, 874, 876-77.
125. Cork MJ, Britton J, Butler L, et al. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003; 149: 582-9.
126. Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Problem fobii kortykosteroidowej u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Wiad Lek* 2005; 11-12: 607-15.
127. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 193-200.
128. Bewley A; Dermatology Working Group. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 2008; 158: 917-20.
129. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Nowe leki w miejscowej terapii atopowego zapalenia skóry. *Pol Merk Lek* 2003; 14: 682-84.
130. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Skuteczność i bezpieczeństwo miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Przegl Dermatol* 2009; 96: 99-103.
131. Werfel T. Topical use of pimecrolimus in atopic dermatitis: update on the safety and efficacy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 739-42.
132. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009; 64: 276-78.
133. Bokuniewicz M, Leung D, Bedford D. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 4-13.
134. Pawińska A. Bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich. *Medycyna po Dyplomie Postępy* 2009; 3: 45-50.
135. Yang LP, Keam SJ. Retapamulin: a review of its use in the management of impetigo and other uncomplicated superficial skin infections. *Drugs* 2008; 68: 855-73.
136. Akhavan A, Rudikoff D. Atopic dermatitis: systemic immunosuppressive therapy. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 151-5.
137. Czarnecka-Operacz M. Immunoterapia swoista w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry. *Rozprawa habilitacyjna*. Poznań, 2000.
138. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 542-6.
139. Czarnecka-Operacz M. Allergy vaccines in the treatment of atopic dermatitis. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 2001; 7: 5-8.
140. Czarnecka-Operacz M. Total IgE and antigen specific IgE in patients with atopic dermatitis and airborne allergy treated with specific immunotherapy. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 2001; 7: 16-26.
141. Czarnecka-Operacz M, Silny M, Sobieska M. Serum levels of IFN- γ , IL-2R, IL-4, IL-5 and IL-10 in the course of specific immunotherapy of patients with atopic dermatitis. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 2001; 7: 27-33.
142. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Analiza wpływu szczepionek alergenowych na przebieg atopowego zapalenia skóry u pacjentów z alergią powietrzno pochodną. Część pierwsza – ocena kliniczna. *Post Dermatol Alergol* 2001; 18: 90-105.
143. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Analiza wpływu szczepionek alergenowych na przebieg atopowego zapalenia skóry u pacjentów z alergią powietrzno pochodną. Część druga – ocena kliniczna ciąg dalszy. *Post Dermatol Alergol* 2001; 18: 221-35.
144. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Analiza wpływu szczepionek alergenowych na przebieg atopowego zapalenia skóry u pacjentów z alergią powietrzno pochodną. Część trzecia – ocena natychmiastowej reakcji skórnej w odniesieniu do wybranych alergenów środowiskowych. *Post Dermatol Alergol* 2002; 19: 26-37.
145. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Silny P. Ocena skuteczności alergenowej immunoterapii swoistej w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci i młodzieży. Część I. Ocena stanu klinicznego. *Wiad Lek* 2005; 58: 47-55.
146. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Silny P. Ocena skuteczności alergenowej immunoterapii swoistej w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci i młodzieży. Część II. Wyniki oceny reaktywności skóry i stężenia antygenowo swoistych immunoglobulin klasy E w surowicy krwi w odniesieniu do wybranych alergenów powietrzno pochodnych. *Wiad Lek* 2005; 58: 184-91.
147. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Silny P. Ocena skuteczności alergenowej immunoterapii swoistej w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci i młodzieży. Część III. Surowicze poziomy wybranych parametrów immunologicznych. *Wiad Lek* 2005; 58: 287-94.
148. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. Results of a double-blind, placebo-controlled study. *Allergologie* 2006; 05: 171-83.
149. Lane JE, Cheyney PA, Lane TN. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 68-72.
150. Krathen R, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 338-40.
151. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, et al. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 870-73.
152. Bremmer MS, Bremmer SF, Baig-Lewis S, et al. Are biologics safe in the treatment of atopic dermatitis? A review with a focus on immediate hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 666-76.
153. Wolska H. Fototerapia w dermatologii. *Czelej*, Lublin 2006; 142-50.