

lek. med. Katarzyna Podolec, lek. med. Monika Wołek,
prof. dr hab. Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

Właściwości barierowe skóry a AZS

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą. Najczęściej objawia się już w wieku dziecięcym, szczególnie w okresie niemowlęcym, jednak w części przypadków pierwsze symptomy mogą wystąpić dopiero u dorosłych osób. W ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się znaczny wzrost liczby zachorowań – szacuje się, że schorzenie może dotyczyć nawet 10-20% osób w populacji, dlatego też AZS stanowi istotny problem kliniczny.

AZS charakteryzuje się suchością skóry, występowaniem zmian rumieniowo-złuszczających oraz uporczywym świądem. Rozpoznanie choroby jest stawiane na podstawie obrazu klinicznego, z pomocą przychodzi tutaj kryteria Hanifina i Rajki. Postawienie diagnozy jest możliwe w przypadku spełnienia 3 z 4 kryteriów większych, natomiast kryteria mniejsze mają znaczenie uzupełniające^[1]. W etiopatogenezie choroby rolę odgrywają czynniki genetyczne, immunologiczne oraz środowiskowe.

Głównym patomechanizmem prowadzącym do rozwoju AZS jest upośledzenie funkcji bariery naskórkowej. Podkreślane są dwie teorie wyjaśniające powstawanie zmian zapalnych: tzw. teoria wewnątrzpochodna oraz zewnątrzpochodna (*inside-outside*). Pierwsza z nich tłumaczy stan zapalny skóry jako konsekwencję zaburzeń immunologicznych z udziałem IgE. Według drugiej pierwotne jest upośledzenie funkcji bariery na-

skórkowej, co pozwala na zwiększone przenikanie alergenów i czynników drażniących. Najprawdopodobniej obydwa mechanizmy nakładają się na siebie, choć część badaczy podkreśla przewagę drugiej teorii. Zwracają oni uwagę na poprawę stanu skóry po leczeniu emolientami oraz zaostrzenie zmian i wzmożoną produkcję cytokin prozapalnych po eksperymentalnym zastosowaniu detergentów, jak na przykład etoksylovanego laurylosiarczanu sodu (SLS). SLS może przyczyniać się do apoptozy keratynocytów, a w konsekwencji do pojawienia się procesu zapalnego w obrębie skóry^[2,3].

Bariera naskórkowa

Skóra jest organem, który stanowi barierę pomiędzy środowiskiem zewnętrznym a wnętrzem organizmu. Podstawową i najważniejszą jej funkcją jest ochrona przed czynnikami mechanicznymi, chemicznymi, fi-

zycznymi oraz mikroorganizmami. Można wyróżnić w jej obrębie warstwy: skórę właściwą oraz naskórek. Naskórek, a w szczególności jego warstwa rogowa, jest głównym elementem bariery mechanicznej skóry. W przestrzeniach między korneocytami budującymi warstwę rogową znajdują się lipidy, a wśród nich głównie ceramidy, cholesterol oraz wolne kwasy tłuszczowe. Substancje te wytwarzane są w warstwie ziarnistej naskórka i transportowane kanalikami aparatu Golgiego do zewnętrznej warstwy naskórka, gdzie ulegają enzymatycznym przemianom w związki niepolarne, tworząc rozległy płaszcz lipidowy. Tworzenie komórek bariery naskórkowej – keratynocytów, rozpoczyna się w warstwie podstawnej. Proliferyjące komórki, różnicując się, produkują cząsteczki adhezyjne, lipidy oraz początkowo keratynę 5 i 14 w warstwie podstawnej, następnie przechodząc do warstwy kolczystej – keratynę 1 i 10, by w warstwie ziarnistej wytworzyć markery terminalnego różnicowania się – lorykrynę, inwolukrynę oraz filagrynę. Spośród wymienionych białek najistotniejsza z punktu widzenia funkcji barierowej jest filagryna, która, dzięki transglutaminazie, jest wbudowywana w otoczkę zrogowaciałą komórek warstwy rogowej naskórka. Filagryna tworzy tzw. „kopertę rogową” – zbitą i odporną na czynniki zewnętrzne warstwę^[4-6]. Metabolizm i deaminacja filagryny do niskocząsteczkowych peptydów i wolnych aminokwasów prowadzi do wytworzenia naturalnego czynnika nawilżającego (NMF). NMF zatrzymuje wodę w korneocytach, przyczyniając się do ich nawodnienia i zachowania odpowiedniej objętości. Mechanizm ten zabezpiecza przed tworzeniem się szczelin w obrębie warstwy rogowej naskórka oraz wpływa na jej spójność^[7].

Prekursorem filagryny jest polipeptyd profilagryna, zawarty w ziarnistościach keratohialinowych keratynocytów warstwy ziarnistej naskórka, który ulega enzymatycznym

przemianom – proteolizie i defosforylacji. Szczególne zainteresowanie budzą mutacje genu kodującego filagrynę znajdującego się na chromosomie 1. Badania wykazały predyspozycje do zachorowania na AZS w przypadku osób z mutacjami w obrębie genu dla filagryny w egzonie 3-nonsensowną R510X lub mutacją związaną z utratą czterech par zasad w pozycji 2282 (tzw. mutacja 282del4). Mutacje te są także spotykane u pacjentów chorujących na rybią łuskę o ciężkim przebiegu, współistniejącą z atopią. Innym czynnikiem wpływającym na obniżoną syntezę filagryny jest podwyższony poziom cytokin IL-4 oraz IL-13 produkowanych przez limfocyty Th2^[6,8]. IL-4 oraz IL-13 przyczyniają się do zmniejszenia ekspresji beta-defensyn, peptydów fizjologicznie występujących w skórze, które wykazują działanie przeciwdrobnoustrojowe. To zaburzenie sprzyja kolonizacji naskórka chorych na AZS przez mikroorganizmy, szczególnie bakterie *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Z kolei *S. aureus* przyczynia się do uszkodzenia bariery naskórkowej poprzez wydzielanie enterotoksyn, w efekcie czego dochodzi do wzmożonej produkcji IgE całkowitego oraz deacylazy, która hamuje syntezę ceramidów^[1,2,9]. Ceramidy stanowią dominującą grupę lipidów warstwy rogowej, zapobiegają wnikaniu substancji hydrofilnych oraz chronią przed nadmierną utratą wody. Zwiększona przez naskórkową utratę wody (TEWL) prowadzi do suchości skóry, przyczyniając się do świądu skóry. Pociąga on za sobą odruch drapania, w efekcie którego dochodzi do dalszego mechanicznego uszkodzenia bariery naskórkowej^[8].

Kolejnym ważnym aspektem wpływającym na stan bariery ochronnej jest pH skóry. Zrogowaciale komórki na powierzchni naskórka oraz „lipidowy płaszcz” funkcjonują prawidłowo w warunkach pH zbliżonego do 5,0, natomiast żywe komórki naskórka osiągają pH 7,0. Zaburzenia w metabolizmie fila-

gryny prowadzą do wzrostu pH na powierzchni skóry, upośledzając tym samym prawidłową funkcję „płaszczki lipidowej” oraz prowadząc do nasilenia odpowiedzi immunologicznej poprzez zwiększenie liczby komórek dendrytycznych w naskórku. Z kolei komórki te, biorąc udział w reakcji odpornościowej, przyczyniają się do wywoływania stanu zapalnego w obrębie skóry^[3,5]. Utrata integralności komórek powoduje zwiększoną przepuszczalność zewnętrznej warstwy naskórka dla czynników zewnątrzpochodnych, alergenów, mikroorganizmów czy substancji toksycznych.

Pielęgnacja i leczenie miejscowe

Jak dotąd brak jest skutecznej terapii pozwalającej chorym na AZS na definitywne wyleczenie, jednak możliwa jest poprawa komfortu życia pacjentów poprzez osiągnięcie długotrwałych remisji choroby. Konieczna jest edukacja chorych w zakresie zapobiegania zaostrzeniom atopowego zapalenia skóry. Zasadniczym elementem profilaktyki jest pielęgnacja skóry, polegająca między innymi na stosowaniu delikatnych środków myjących, usuwających z powierzchni skóry alergeny i środki drażniące. Według wytycznych terapeutycznych dla atopowego zapalenia skóry Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz Alergologicznego kąpiele nie powinny trwać dłużej niż 5 minut, a temperatura wody powinna mieścić się w zakresie 27-30°C^[7,10]. Emolienty, substancje nawilżające oraz zapobiegające przeznaskórkowej utracie wody powinny być stosowane minimum 2-3 razy dziennie, najlepiej bezpośrednio po kąpiel^[10]. Odbudowę uszkodzonej bariery można uzyskać, stosując emolienty zawierające mieszaninę tłuszczów, które naturalnie występują w naskórku. Zastosowanie znajdują tutaj ceramidy, wolne kwasy tłuszczowe, cholesterol oraz skwalen. Dodatkowo zastosowanie humektantów (substan-

cji higroskopijnych, które mają zdolność wiązania i zatrzymywania wody z otoczenia) powoduje większe nawilżenie oraz wzrost elastyczności skóry. Zalicza się do tej grupy między innymi mocznik, kwas mlekowy, aminokwasy oraz glicerynę. Mocznik w zależności od stężenia charakteryzuje się nieco innym działaniem na skórę. W przypadku niższych stężeń, poniżej 10%, nawilża skórę, natomiast w wyższych, zwłaszcza powyżej 30%, działa złuszcząco^[1,11]. Substancje o działaniu okluzyjnym, takie jak wazelina, parafina i lanolina, tworzą hydrofobową barierę na powierzchni naskórka, która ma działanie prewencyjne przed utratą wody. Szacuje się, że wazelina redukuje TEWL nawet o 98%^[11]. Korzystne efekty na właściwości barierowe skóry mają także cukry – ksylitol oraz beta-glukan. Pierwszy z nich, oprócz wykazywania właściwości nawilżających, zapobiega tworzeniu biofilmu bakteryjnego *S. aureus*, co ma istotne znaczenie dla skóry atopowej, często skolonizowanej przez tę bakterię. Ksylitol ponadto przyczynia się do wzrostu ekspresji filagryny w naskórku^[12,13]. Z kolei beta-glukan, który jest naturalnym polimerem glukozy, działa immunostymulująco, aktywuje makrofagi, przyczyniając się do regeneracji tkanek, powoduje wzrost produkcji kolagenu, reepitelizację i przyspiesza gojenie się ran^[14].

Powyższe preparaty poprawiają funkcje bariery naskórkowej poprzez zaopatrzenie skóry w wodę i lipidy, w szczególności ceramidy, cholesterol oraz wolne kwasy tłuszczowe. Dzięki temu dochodzi do wzmocnienia i odbudowy integralności warstwy rogowej^[1,7]. Stosowanie emolientów nasila także działanie miejscowych kortykosteroidów, co pozwala zmniejszyć ich dawkę aplikowaną na powierzchnię skóry^[7].

Ważnym elementem profilaktyki jest unikanie czynników zaostrzających AZS, np. detergentów, dymu tytoniowego, roztoczu kurzu domowego, substancji drażniących czy niektórych alergenów pokarmowych.

W czasie miesięcy zimowych dochodzi również do większego przesuszenia skóry, wówczas wymagana jest większa troska o jej stan i odpowiednie natłuszczenie^[2,4,7]. Prawidłowa pielęgnacja, nawilżanie i natłuszczenie skóry oraz unikanie alergenów i substancji drażniących w znacznym stopniu wspomagają kontrolę atopowego zapalenia skóry. W okresach zaostrzeń opisane powyżej postępowanie nie jest wystarczające, by zredukować czynne zmiany zapalne. Z pomocą przychodzą wtedy kortykosteroidy, które jednak, ze względu na liczne skutki uboczne i wpływ na ścieńczenie warstwy rogowej, nie powinny być nadużywane. Alternatywą dla stosowania preparatów glikokortykosteroidowych oraz leczeniem pierwszego rzutu są obecnie inhibitory kalcyneuryny – takrolimus oraz pimekrolimus. Hamowanie kalcyneuryny powoduje zmniejszenie aktywacji limfocytów Th2 oraz obniżenie produkcji cytokin prozapalnych. Badania pokazują, że terapia proaktywna w AZS z udziałem inhibitorów kalcyneuryny wydłużyła okresy remisji. Ponadto preparaty zawierające pimekrolimus oraz takrolimus charakteryzują się wysokim profilem bezpieczeństwa^[7].

Zmiany i dysfunkcje we właściwościach barierowych skóry stanowią bez wątpienia istotny czynnik w etiologii atopowego zapalenia skóry. Z tego powodu dokładna znajomość mechanizmów prowadzących do upośledzenia czynności bariery naskórkowej umożliwia właściwy dobór efektywnych metod terapeutycznych, pozwalając na skuteczne leczenie oraz utrzymywanie długotrwałych okresów remisji.

Piśmiennictwo:

1. S. Weidinger, N. Novak. "Atopic dermatitis" *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109-22.
2. Wójtowicz A. "Atopowe zapalenie skóry – rola leczenia poprawiającego barierę naskórkową" *Pediatra po dyplomie*. 2012 Czerwiec Tom 16 Nr 3: 55-60.

3. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, Guy RH, Macgowan al., Tazi-Ahnini R, Ward SJ. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug; 129(8):1892-908.
4. Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci*. 2006 Sep; 43(3):159-69.
5. Kowalewski C. Znaczenie bariery naskórkowej w chorobach alergicznych. *Post Dermatol Alergol* 2009; XXVI, 5: 342–343.
6. Kurowski m., Kowalski M. L. Filagryna i jej rola w patomechanizmie chorób alergicznych. *Alergia Astma Immunologia* 2009, 15(2): 95-100.
7. Samochocki Z. Wpływ zaburzeń bariery naskórkowej na rozwój i przebieg Atopowego zapalenia skóry. *Alergia*. 2010;4:19-24.
8. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis. *Current allergy and asthma reports*. 2014; 14(5):433.
9. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2016;91(4):472-478.
10. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2015;32(4):239-249.
11. Sethi A, Kaur T, Malhotra S, Gambhir M. Moisturizers: The Slippery Road. *Indian Journal of Dermatology*. 2016;61(3):279-287.
12. Masako, Katsuyama et al., A novel method to control the balance of skin microflora, *Journal of Dermatological Science*, Volume 38, Issue 3, 207 – 213.
13. Korponyai CI, Szél E, Behány Z, Varga E, Mohos G, Dura Á, Dikstein S, Kemény L, Erős G., Effects of Locally Applied Glycerol and Xylitol on the Hydration, Barrier Function and Morphological Parameters of the Skin, *Acta Derm Venereol*. 2017 Feb 8;97(2):182-187.
14. Kim HLI, Lee JH, Lee MH, Kwon BJ, Park JC, Evaluation of electrospun (1,3)-(1,6)-β-D-glucans/biodegradable polymer as artificial skin for full-thickness wound healing. *Tissue Eng Part A*. 2012 Nov; 18(21-22):2315-22.