

Az atópiás dermatitis pathogenezise

Dr. Kemény Lajos

SZTE Bőrgyógyászai és Allergológiai Klinika

Az elmúlt 2–3 évtizedben megfigyelhető az allergiás megbetegedések gyakoriságának gyors emelkedése. Az allergiás betegségek betegségek közül az atópiás betegségek – az asthma, az atópiás dermatitis, az allergiás rhinoconjunctivitis, illetve a gastrointestinális allergia a lakosság 20–40%-át érinti. A prevalencia emelkedésének oka pontosan nem ismert, de a genetikai faktorok mellett környezeti tényezők szerepe is valószínűsíthető. Noha az allergiás reakciók bármely szervet érinthetik, leggyakrabban az allergén és a szervezet közti közvetlen érintkezés területein, a bőrön és a nyálkahártyákon okoznak tüneteket. A bőrön jelentkező leggyakoribb allergiás betegség az urticaria és angioödéma, az atópiás dermatitis, az allergiás és fotoallergiás kontakt dermatitis, az allergiás purpura és vasculitisek. Az allergiás betegek számának emelkedésével a bőrgyógyászaton belül az allergológia súlyának további növekedése várható a következő évtizedekben.

Az atópiás betegségek

Az atópiás alkatú egyének számos környezeti allergénre IgE mediált, azonnali típusú túlérzékenységi reakcióval válaszolnak. A kialakuló klinikai tünetek attól függenek, hogy a túlérzékenységi reakció mely szervet érinti. Az atópiás betegségek közül legelőször az atópiás dermatitis alakul ki, majd ennek gyakorisága valamelyest mérséklődik, ugyanakkor a légúti allergiás betegségek, az asthma majd a rhinitis allergica és a rhinoconjunctivitis prevalenciája fokozatosan emelkedő tendenciát mutat (ún. „allergia mars”).

Az IgE közvetített túlérzékenységi reakció során a tünetek az allergén expozíciót követően már néhány perccel kialakulnak, klinikai megjelenési formái a rhinitis allergica, az asthma bronchiale, a conjunctivitis allergica,

az ételallergia, az urticaria bizonyos formái, valamint a reakció maximum variánsa az anaphylaxiás shock. Az atópiás dermatitis az azonnali és a késői típusú túlérzékenységi mechanizmusok együttes előfordulására vezethető vissza. Az azonnali típusú immunreakció során a klinikai tüneteket a masztocitákból, ill. a bazofil sejtekből felszabaduló mediátorok okozzák. A hízósejtek granulumjaiban preformáltan jelenlévő mediátorok közül legfontosabb a hisztamin, amely a szövetekben specifikus receptorkhoz történő kötődést követően okozza az allergiás reakció tüneteit. Ezideig négyféle hisztamin-receptort azonosítottak (H1, H2, H3, H4), melyek szöveti megoszlása és aktivitása eltérő. A hisztamin a H1 receptoron keresztül a bél és a bronchusok simaizomsejtjeinek összehúzódását okozza, növeli a vénák permeabilitását, míg a H2 receptoron keresztül hat az exokrin mirigyekre. A hisztamin a hízósejtek H2-receptorához kötődve gátolja a sejtek degranulációját. A H3 receptorok szerepe a bőrben és nyálkahártyán pontosan nem ismert, tüdőben és az agyban a hisztamin a H3 receptoron keresztül negatív feed-back révén gátolja a hisztamin bioszintézisét és felszabadulását, az immunsejtek felszínén lévő H4 receptoroknak pedig szerepük lehet az immunológiai folyamatok szabályozásában. Noha az azonnali típusú reakcióban a hízósejtek és mediátoraik játszák a fő szerepet, az allergiás reakcióban az eozinofil és neutrofil leukociták, a makrofágok, monociták, trombociták, endotélsejtek, valamint ezen sejtekben termelt mediátorok is részt vesznek. Ezen mediátorok értágulatot hoznak létre, fokozzák a kapillárisok átteresztőképességét, nyálkahártya hiperszekréción váltanak ki, valamint hatnak a környező simaizomokra és idegekre.

Az allergén felkutatása szempontjából mind a mai napig legfontosabb a jó anamnézis, majd a gyanúba vett allergén verifikálására specifikus IgE vizsgálat vagy limfocita transzformációs teszt segítségével. Nehezíti az allergén felkutatását, hogy a betegek egy jelentős részében (pl. chronikus urticaria esetén ez a betegek 70%-nál) ún. pszeudoallergiás reakció áll a tünetek hátterében. Ennek az a lényege, hogy bizonyos szerek nem IgE-mediált módon, hanem direkt hisztamin liberátor vagy komplement-aktiváló hatásuk révén okoznak hisztamin felszabadulást a hízósejtekből, és így okoznak az allergiás reakcióval teljesen megegyező klinikai tüneteket. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy a legkorszerűbb laboratóriumi diagnosztikus eszközök sem helyettesíthetik a jó anamnézist! Az utóbbi évek egyik legjelentősebb felismerése volt, hogy ismertté vált, hogy a krónikus „idiopathiás” urticariás betegek mintegy 10–30%-a ún. autoimmun urticariában szenved. Ezen betegek savójában FcεRI receptor el-

lenes autoantitestek mutathatók ki, melyek a hízósejtek FcεRI receptoraihoz való kötődést követően a hízósejtek degranulációját idézik elő, és ez okozza a mediátorok felszabadulását majd a bőrön az urtica kialakulását. Ezen autoantitestek kimutatása azonban nem egyszerű, a rutin klinikai diagnosztikában azonban alkalmazható az ún. „saját savó próba”, amelynek lényege, hogy az autoimmun urticariában szenvedő betegeknél a saját savó (1:10 ill. 1:100 hígításban történő) intracután injektálása az adott egyén bőrében csalángöbcse kiváltását eredményezi.

Az atópiás dermatitis pathogenezisében immunológiai és nem immunológiai faktorok különíthetők el. Az immunopathológiai eltérés lényege, hogy a betegek mintegy 80%-ánál különféle élelmiszerek és környezeti allergének fokozott IgE termelést váltanak ki. Ezzel összhangban szenzitizált egyéneken a házipor atka, pollenek vagy állati szőrök ekzémát válthatnak ki. Ezek alapján egy olyan modell állítható fel, amely szerint atópiás dermatitisben allergénekkal szembeni, IgE által mediált késői típusú túlérzékenységi reakció jön létre.

Atópiás dermatitisben szenvedő betegek tünetmentes bőrében nagyobb arányban fordulnak elő specifikus IgE-t hordozó Langerhans sejtek, melyek révén az allergén minimális mennyisége is hatékonyan képes aktiválni az immunrendszert. A gyulladás akut fázisában a bőrtünetekben elsősorban Th2 citokineket (IL-4, IL-5 és IL-13) termelő T sejtek mutathatók ki. A gyulladás későbbi, krónikus szakaszában feltehetően a mikrobiális stimulációk hatására az allergén specifikus T sejtek mint Th1 mind Th2 típusú citokineket termelnek (1. ábra)

Atópiás betegségek kialakulása: Th1/Th2 paradigma

Egészen az utóbbi évekig egy tetszetős hipotézis volt az allergiás betegségek kialakulásának magyarázatára a Th1-Th2 egyensúly megbomlása, amely Th2 túlsúlyt eredményez. Több adat mutat azonban arra, az allergiás betegségek pathogenezise nem fordítható le egy egyszerűen a Th1/Th2 egyensúly megváltozására. Az atópiás betegségek közül az atópiás dermatitisre pl. a tünetek kezdeti szakaszában ugyan a Th2 citokinek túlsúlya a jellemző, a gyulladás krónikus szakaszában azonban már a típusos Th1 citokinek kerülnek túlsúlyba. Ezen túlmenően, éppen azon országokban, amelyekben a Th2 sejtek által közvetített allergiás betegségek gyakorisága emelkedik, a típusos Th1 betegségek részaránya is növekszik, ami arra utal, hogy a nagyobb higiéniaival járó civilizációs ártalom a Th1 betegségek gyakoriságának az emelkedéséhez is vezethet. Ezen látszólagos ellentmondást oldja fel az a hipotézis, amely szerint a mikrobiális stimu-

lációk hiánya a gátló hatással rendelkező Treg (szabályozó T sejtek) nem kielégítő aktiválását eredményezik. Mivel a Treg sejtek mind a Th2 mind a Th1 sejtek működését gátolják, a szabályozó T sejtek nem kielégítő aktiválása mind a Th2 sejtek által mediált, allergiás betegségek, mind pedig a Th1 sejtek által közvetített autoimmun betegségek gyakoriságának növekedését eredményezik.

Immunológiai tolerancia szerepe az allergiás betegségek kialakulásában

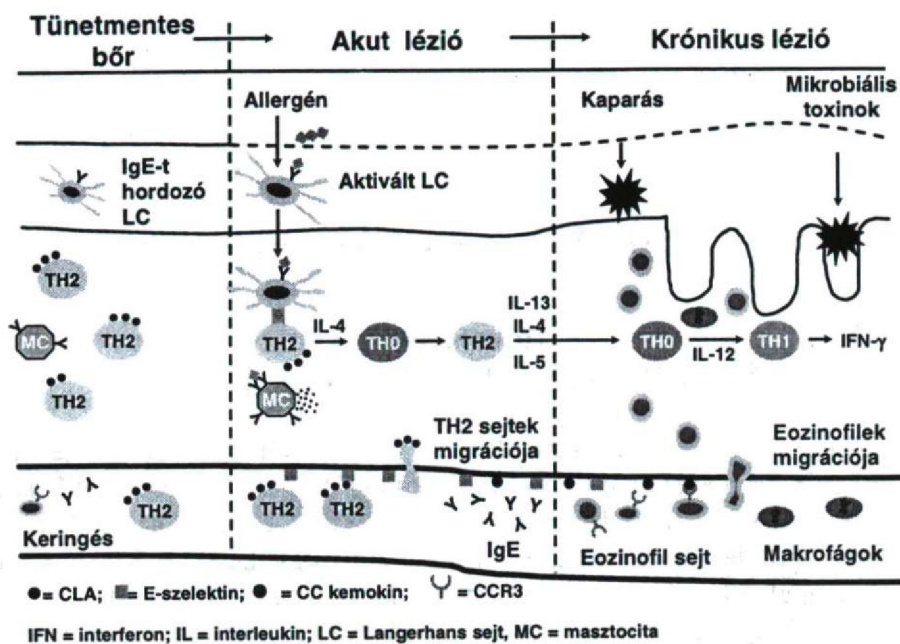
Az immuntolerancia mechanizmusa évtizedek óta az érdeklődés középpontjában áll, hiszen fontos szerepet játszik az autoimmun és allergiás betegségek, a környezeti antigének ellen kialakuló kóros gyulladással járó válasz kialakulásának, és az allotranszplantátumok kilökődésének megakadályozásában. Az emlősökben a nyálkahártyákhoz kapcsolódó immunológiai aktív sejtek az immunrendszer egy funkciójában és szabályozásában elkülönülő rendszerét, a nyálkahártyával kapcsolódó immunrendszert (MALT) alkotják. A MALT felépítésében részt vesz a gastrointestinális, a bronchoalveolaris, a nasopharingealis és a genitális rendszerrel kapcsolt lymphoid szövet. Ismeretes, hogy a MALT egy antigénnel történő krónikus expozíciója fiziológiás körülmények között az antigénnel szembeni szisztémás toleranciához vezet.

A mucosalis tolerancia nem kielégítő működése következtében a nyálkahártyákon exponálódó antigénekkal szemben a szöveteket károsító gyulladással járó folyamat alakul ki, a folyamat klinikailag rhinitis allergica, asthma bronchialis, vagy gyulladással járó bélbetegségek formájában jelentkezhet. Ezen adatok az elmúlt évtizedben uralkodó Th1/Th2 paradigma igazát megkérdőjelezzik, így ezen betegségek patomechanizmusát ma már főként a mucosalis toleranciát fenntartó szabályozó folyamatok elégtelenségével magyarázzák. A szuppresszor folyamatok kulcsszereplői a szabályozó T (Treg) sejtek.

A mucosalis tolerancia kialakításában a nyálkahártyákon kolonizált szaprofita mikrobák adjuváns szerepe jelentős. A higiénés körülmények javulása a mikrobák csökkent expozícióját eredményezi a nyálkahártyán.

Összegzés

A bőrgyógyászati allergiás betegségek patomechanizmusának jobb megismerése célzott, kevesebb mellékhatásokkal rendelkező terápiák bevezetését tették lehetővé. Ezen új terápiás eljárások alkalmazása révén egyre több beteget tudunk korszerűen, hatékonyabban gyógyítani, és a betegek életminősége jelentősen javítható.



1. ábra. Az atópiás dermatitis immunpathomechanizmusa