

Epidemiologija, prirodni tijek i imunologija IgE-udruženog ("ekstrinzičnog") i nealergijskog ("intrinzičnog") AEDS

prof. dr. sc. Brunello Wüthrich, prof. dr. sc. Peter Schmid-Grendelmeir

Alergijska jedinica Klinike za dermatologiju Univerzitetske bolnice Zürich, Švicarska

Izvor: *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003; 13(1):1-5

S engleskog prevela: prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, Klinika za kožne i spolne bolesti KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

U skladu sa smjernicama Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI), naziv "atopijski ekcem/dermatitis sindrom" (AEDS) trebao bi biti "krovni" naziv koji podrazumijeva i podtipove atopijskog dermatitisa (AD). Nova nomenklatura (AEDS) podrazumijeva da AD nije jedna, jednostavna bolest već predstavlja više različitih bolesti, klinički općenito karakterističnih. Tzv. intrinzični tip AD (novi naziv nealergijskog AEDS) ispunjava najčešće primijenjene kriterije za AD. Klasifikacija u alergijski, IgE-udružen (AAEDS) i nealergijski tip (NAAEDS) u svakom stupnju života, npr. dojenčeta, dječjoj dobi, adolescenciji, odrasloj dobi, bitna je zbog alergološkog liječenja bolesnika kao i sprječavanja kontakta s alergenom zbog sekundarne prevencije za alergiju i imunoterapije. Rizik za atopijski razvoj znatno je niži u djece s tipom koji nije udružen s IgE protutijelima

Naziv "atopijski dermatitis" (AD) prvi su predložili Wise i Sulzberger zbog obično bliske udruženosti i klinički određenim egzemskim kožnim promjenama i atopijskim manifestacijama kao što je bronhalna astma (BA) i alergijski rinitis (AR).¹ Drugi sinonimi su atopijski ekcem, konstitucionalni ekcem ili dermatitis, diatetički prurigo, prurigo Besnier i mnogi drugi.^{2,3} Izrazi "atopija" i "atopijski" obično su rezervirani da označe predispoziciju za produkciju IgE protutijela kao odgovor na niske doze alergena u prirodnom okolišu.^{2,4,5} Međutim, iako najviše bolesnika s AD ima visoku razinu ukupnog i alergen-specifičnih serumskih IgE, pozitivne reakcije u *skin-prick* testu za humoralnu imunitet na najčešće inhalacijske i nutritivne alergene, ipak je moguće razdvojiti bolesnike s AD u kojih nema dokaza za preosjetljivost IgE tipa.^{3,6,7} Glavna klinička značajka ovih bolesnika s "čistim" (*pure*) AD, sukladno definiciji po Hanifinu i Rajki, nedostatak je prethodno dokazane veze s respiratornim bolestima.⁸ Analogno tipu "ekstrinzični" i "intrinzični" tip BA, naziv intrinzični tip AD je predložen po uzoru na ekstrinzični tip udružen s IgE mehanizmima.^{2-4,6,7,9} S namjerom da se usklade relevantne definicije na različitim poljima u alergologiji, predložene su smjernice Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) po kojima je krovni naziv atopijski ekcem/dermatitis sindrom (AEDS), koji se dalje dijeli u alergijski, s IgE udruženom podskupinom (AAEDS), i nealergijski (NAAEDS).⁵ Ovaj kasniji naziv treba zamijeniti intrinzičnu/kriptogenu/endogenu varijantu. Nova terminologija AEDS predstavlja AD ne kao jednostavnu bolest, nego kao skupinu različitih bolesti s određenim kliničkim karakteristikama općenito.⁹

U ovom preglednom članku opisuju se učestalost, prirodni tijek i različiti aspekti ovih triju podvrsta.

Epidemiologija

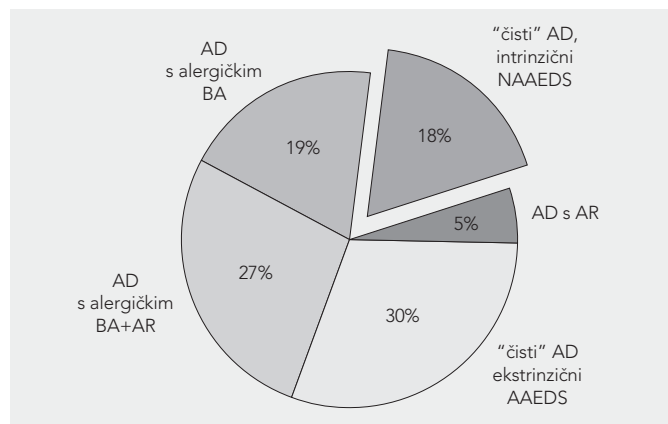
Učestalost NAAEDS može varirati od 10% do više od 45% u dječjoj i odrasloj populaciji u epidemiološkim studijama u hospitaliziranih i ambulantnih bolesnika, te prema kriterijama za dijagnozu atopije (*skin-prick* testovi, *in vitro* skrining test kao npr. Phadiatop ili Sx1 (CAP Pharmacia) u jednom ili oba testa (TABLICA 1).^{6,7,10-18} U skupini 93 odraslih hospitaliziranih bolesnika koji su proučavani u High Mountain Hospital u Davosu (Švicarska), 18% je pripadalo nealergijskom tipu (SLIKA 1).⁷ Dok općenito u učestalosti AAEDS u predškolske djece - na temelju *skin-prick* testa sa šest općih aeroalergena i dva nutritivna alergena - nije bilo razlike između istočne (4,9% u = 1926) i zapadne Njemačke (4,8% u = 2076), učestalost NAAEDS tipa je bila gotovo dvaput veća u istočnoj (8,5%) nego u zapadnoj Njemačkoj (4,7%).¹⁹ Zanimljivo je da NAAEDS također nastaje u istočnoj Africi unatoč spoznaji da je u toj populaciji razina ukupnih IgE visoka zbog parazitarne infekcija (TABLICA 2).²⁰

Tablica 1. Prevalencija NAAEDS iz različitih studija

Autori	Broj pacijenata	NAAEDS (broj i %)	Starost (godine)	Atopijska dijagnoza
Akids i sur. ¹¹	1151	117 (10%)	36	IgE >150 kU/l; slgE+/ST+
Opel i sur. ¹²	69	7 (10%)	16-82	IgE >100 kU/l; slgE+/ST+
Walker i sur. ¹³	25	5 (20%)	17-56	IgE >200 kU/l; slgE+/ST+
Wütrich i sur. ¹⁴	37	9 (24%)	14-60	IgE >100 kU/l; slgE+/ST+
Schäfer i sur. ¹⁵	2201*	726 (25%)	5-14	IgE >100 kU/l; + ST samo
Bradley i sur. ¹⁶	1097**	(28%)	4-84	slgE + (Sx1, Fx5)
Wedi i sur. ¹⁷	21	9 (43%)	39±17	IgE >25 kU/l; slgE+/ST+
Cabon i sur. ¹⁸	59	27 (45%)	5.2 (0-12)	IgE >100 kU/l; ST samo

* Epidemiološka studija u školske djece

** AEDS-zahvaćeni blizanci u 481 različite obitelji



Slika 1. Tipovi atopijskog dermatitisa bez i s udruženim respiratornim atopijskim bolestima (Clavadel-Davos, 1990-1994.) (n=93)

Prirodni tijek NAAEDS nakon djetinjstva

AEDS obično počinje u ranom djetinjstvu i ta djeca kasnije oboljevaju od alergijske astme ili alergijskog rinitisa (tzv. atopijski marš).^{7,21} Već su Novembre i sur. evaulirali 77 djece koja su imala AD u dobi od 2 godine, 9 godina kasnije, u dobi od 11 godina, 64% pripadalo je ranoj atopijskoj skupini (EA) koja je bila preosjetljiva već u dobi od 2 godine, a 21% je kasnije u dobi od 11 godina razvilo atopiju (kasniji atopijski tijek, LOA), a 15% je ostalo u intrinzičnom tipu (ID).²² Perzistencija AD i praćenje bolesnika je bilo 67% više u ID skupini nego u EA skupini (43%) ili LOA (44%) (p<0,002). Praćenje prevalencije BA je dokazalo da je 58% više u EA skupini, u usporedbi s 25% u LOA. Nitko od neatopijske djece nije dobio astmu u dobi od 11 godina (0/12) (TABLICA 3). Naši rezultati praćenja u malim skupinama djece, prvo u dobi 2-4 godine, sljedeća u dobi 10-12, slični su (TABLICA 4) (SLIKA 2).²³ AD koji je dalje perzistirao bio je u 68%; 18% djece s AD pripadalo je nealergijskom tipu. U IgE-udruženoj podskupini 9/15 (60%) razvilo je BA i AR, ali samo 1/7 (14%) iz nealergijskog tipa imalo je BA i nitko AR.

Imunologija AAEDS i NAAEDS

AEDS udruženi s IgE karakterizira Th 2 fenotip u limfnim čvorovima i produkcija IL-4, IL-5 i IL-13 koji potiče sintezu IgE u B-limfocitima.^{10,11} Aktivirani T-limfociti u koži izražavaju receptor za selektivni smještaj u koži, kutani s limfocitima udružen antigen (CLA), privlače eotoksin preko produkcije IL-5 ili druge kemokine i eozinofile iz krvi koje migriraju u dermis.¹¹ Kronične lezije u koži sadrže pretežno poput Th1 biljege s povišenim vrijednostima IL-12 i IFN- γ ²⁴, ključni citokin uključen u indukciju apoptoze keratinocita²⁵ (SLIKA 3).

B i T-stanice

Nazočnost B- stanica koje sadrže niskoafinitetni Fc receptor za IgE (CD 23 +) u limfnim čvorovima i perifernoj krvi je znatno viša u s IgE-udruženim nego s nealergijskim tipom AAEDS. Bitna je razlika u citokinskom rasporedu i T-stanicama: bolesnici s NAAEDS izražavaju znatno niže vrijednosti IL-4 u usporedbi s AAEDS bolesnika, ali produkcija IL-5 je jednaka u oba tipa, kao i aktivnost HLA-Dr⁺ T- stanica.^{6,14} Značajno je da je CLA izražajnost u koži podjednaka u oba tipa, dok je snižen kapacitet T-stanica u koži koje produciraju IL-5 i IL-13 u NAAEDS bolesnika.^{11,26}

Antigen-perzistirajuće stanice

Langerhansove stanice (LS) i epidermalne dendritičke stanice (EDS) kao antigen-perzistirajuće stanice igraju ključnu ulogu s kožnim udruženim imunosnim sustavom.¹⁰ Nadalje, moguć je utjecaj različitih citokina, kao npr. GM-CSF (faktor stimulacije kolonija granulocita i makrofaga), koji luče keratinociti podraženi u AEDS.²⁷ Visokoafinitetni receptori IgE (Fc ϵ RI) nisu prisutni u mastocitima

Tablica 2. Prevalencija AEDS i respiratorne atopije (BA, AR) u djece u Tanzaniji (istočna Afrika)²⁰

	AEDS (n=101)*	Kontrola (n=71)	Statistički značaj
Ukupno IgE kU/l	481	422	n.s.
slgE (inhalacija) (+ Sx1)	37 (36%)	16 (21%)	<0.01
slgE (hrana) (+ Fx5)	12 (12%)	11 (15%)	n.s.
BA i/ili AR	17 (17%)	7 (9.5%)	<0.01
Parazitemija	83 (83%)	64 (82%)	n.s.

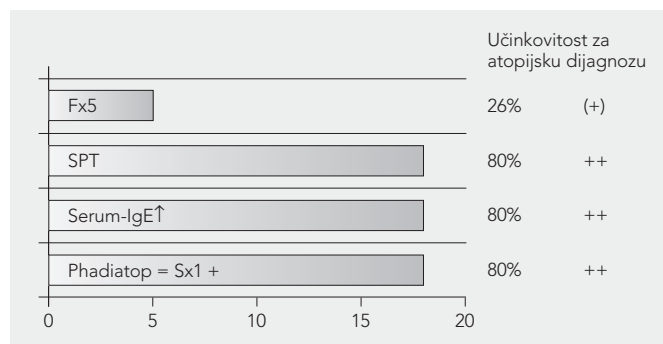
* 52% od ukupnog broja AEDS nema specifičnih IgE na inhalacijske i alergene u hrani, mjereno Sx1 i Fx5 (Pharmacia) izrazito visoke vrijednosti razine ukupnog IgE zbog infestacije parazitima

Tablica 3. Prirodni tijek AEDS nakon dječje dobi (n=77)²²

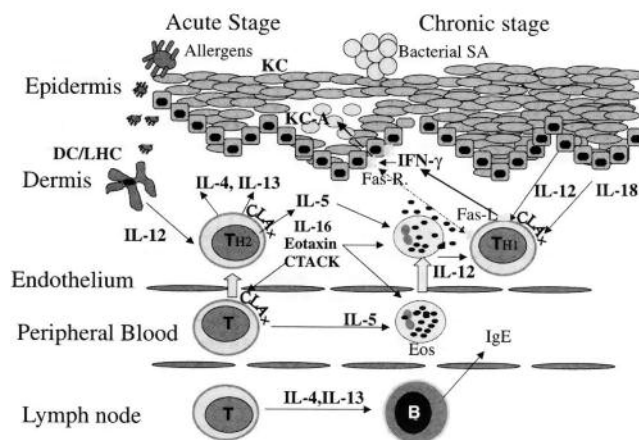
	Starost 2 godine	Follow-up: Starost 11 godina
AEDS	100% (77/77)	46% (36/77)
"rani" AAEDS	64% (49/77)	43% (21/49)
"kasni" AAEDS	21% (16/77)	44% (7/16)
NAAEDS	15% (12/77)	67% (8/12)
BA	22% (17/77)	43% (33/77)
Pozitivni SPT	64% (49/77)	84% (65/77)

Tablica 4. Prirodni tijek AEDS nakon dječje dobi (n=22)²³

	Starost 2-4 godine	Follow-up: Starost 10-12 godina
AEDS	100% (22/22)	68% (15/22)
AAEDS	68% (15/22)	50% (11/22)
NAAEDS	32% (7/22)	18% (4/22)
BA	9% (2/22)	45% (10/22)
AR	0%	41% (9/22)



Slika 2. Rezultati testiranja in vitro i in vivo u 22 adolescenata (4/22=18% je negativno = "intrinzični tip" AD)



Slika 3. Patogeneza AEDS (udružen s IgE) mreža upalnih stanica, citokina i kemokina (vidi tekst) (Modificirano po Schmid-Grendelmeieru i sur. Allergologie 2002; 25:169-78)

i bazofilima, ali ni na LS i EDC.^{28,29} Nedavno su Opiel i sur. objavili (kvantitativnom analizom CD 36 ekspresije na dendritičnim stanicama kao biljega upale), slične rezultate u lezijama kože AEDES i NAAEDS i slične promijenjene postotke upalnih dendritičkih epidermalnih stanica i CD1a+ epidermalni pool, koji ukazuju na sličnu aktivnost upale unutar epidermalnog skupa stanica u oba tipa AEDS.¹² Međutim, tip neudružen s IgE karakteriziran je sa znatno sniženom izražajnosti FcεRI / FcγRII na CD1a+ epidermalnim DC stanicama i izražajnosti FcεRI/ FcγRII negu u AAEDS.

Eozinofili

U oba tipa AEDS primijećen je porast aktiviranih eozinofila, u perifernoj krvi i u lezijama kože.^{6,11,14,17,30,31} Eozinofili su bitni za zakasnjelu fazu upalne reakcije, u BA i AEDS.^{30,31} Slično kao i u BA, preživljenje eozinofila je prolongirano u AD¹⁶, kao i otpuštanje eozinofilnih toksičnih proteinskih granula kao ECP.²⁹ Eozinofili također igraju važnu ulogu u pretvorbi Th2 u Th1-limfocite u kožnim lezijama preko produkcije IL-12.³¹

Zaključak

Neudružen s IgE, intrinzični tip AD, nije samo klinički entitet³, nego može biti različit od IgE-udruženog tipa preko fenotipa epidermalnih DC¹², koje se odražavaju u različitom mikrookolišu u upali u različitim tipova. Međutim, NAAEDS može prijeći u alergijski tip nakon nekog vremena koji zahtijeva ponavljanje alergoloških istraživanja tijekom godina. Međutim, djeca koja boluju od NAAEDS rijetko razvijaju BA i AR, suprotno ranom AEDS u atopijske djece. Postavlja se pitanje jesmo li izgubili relevantne alergene ili antigene u NAAEDS kao što je *malasseria furfur* (*pityrosporum ovale*).^{32,33} Suprotno tome, pri izvođenju "atopijskog patch-testa" s aeroalergenima, hranom i *malasserijom furfur* može se utvrditi podvrsta NAAEDS s AEDS udruženim s T-stanicama⁵ bez IgE preosjetljivosti.³⁴⁻³⁶ Drugi patogenetski faktor koji je dokazan u oba tipa AEDS je IgE reaktivnost protiv ljudskih proteina i preosjetljivost na Hom S1 kao temelj suspektan za NAAEDS.³⁷

Međutim, rezultati u kojima se raspravljalo u ovom radu upućuju na daljnje imunodermatološke različitosti između različitih tipova AEDS koji ne mogu objasniti jednostavno nadomještaj alergena iz okoliša s autoantigenom Hom S1.¹¹ Sukladno Opielu i sur., ovo može poslužiti umjesto potpore za hipotezu da autoantigeni kao Hom S1 mogu sudjelovati u kroničnom AAEDS u odsutnosti aktualnog egzogenog alergena.¹² U budućnosti se sve podvrste AEDS trebaju bolje definirati, kao i ponavljanje alergoloških istraživanja *in vitro* i testiranja *in vivo*, uključujući atopijski patch-test na aeroalergene, hranu, sastojke gljiva, a također i imunoloških istraživanja, ponajprije u biopsijama kože. **M**

LITERATURA

1. Wise F, Salzburger MB. Footnote on the problem of eczema. Neurodermatitis and lichenification. In: Wise F, Salzburger MB (Eds.), The 1933 year book of dermatology and syphilology. Chicago: Year Book, 1933;38-9.
2. Werfel T, Kapp A. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy*, 1998;53:731-9.
3. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wüthrich B. Epidemiology, clinical features and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*, 2001;56:846-9.
4. Wüthrich B. What is atopy? Condition, disease or a syndrome? In *Curr Probl Dermatol* (Vol. 18). Basel: Karger, 1999;37-44.
5. Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberg P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001;56:813-24.
6. Kägi MK, Wüthrich B, Montano E, Barandun J, Blaser K, Walker Ch. Differential cytokine profiles in peripheral blood lymphocytes supernatants and skin biopsies from patients with different forms of atopic dermatitis, psoriasis and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol*, 1994;103:332-40.
7. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999;83:464-70.
8. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1980;92:44-7.
9. Wüthrich B. Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatologica*, 1989;178:53-1.
10. Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000;55:205-13.

11. Akdis M, Simon HU, Weigl L, Kreyden O, Blaser K, Akdis CA. Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8+ T-cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol*, 1999;163:466-75.
12. Opiel T, Schuller E, Günther S, Moderer M, Haberstock J, Bieber T, Wollenberg A. Phenotyping of epidermal dendritic cells allows the differentiation between extrinsic and intrinsic forms of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2000;143:1193-8.
13. Walker C, Kägi MK, Ingold P, Braun P, Blaser K, Brujnzeel-Koomen C, Wüthrich B. Atopic dermatitis: correlation of peripheral blood T-cell activation, eosinophilia and serum factors with clinical severity. *Clin Exp Allergy* 1993;23:145-53.
14. Wüthrich B, Joller-Jemelka H, Helfenstein U, Grob PJ. Levels of soluble interleukin-1 receptors correlate with the severity of atopic dermatitis. *Dermatologica*, 1990;181:92-7.
15. Schäfer T, Heinrich J, Wjst M, Adam H, Ring J. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:1280-4.
16. Bradley M, Kockum I, Söderhäll C, Van Hage-Hamsten M, Luthman H. Characterization by phenotype of families with atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* (Stockh), 2000;80:106-10.
17. Wedi B, Raap U, Lewrick H, Kapp A. Delayed eosinophil programmed cell death in vitro: a common feature of inhalant allergy and extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1997;100:536-43.
18. Cabon N, Ducombs G, Moutureux P, Perromat M, Teib A. Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1996;35:27-32.
19. Schäfer T, Krämer U, Vieluf D, Abek D, Behrendt H, Ring J. The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type. *Brit J Dermatol*, 2000;143:992-8.
20. Schmid-Grendelmeier P, Masenga EJ, Simon HU, Wüthrich B. Atopic and contact dermatitis in Tanzania - an underestimated problem? *Allergo Journal*, 2000;9:40 (abstract).
21. ETAC Study Group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol*, 1998;9:116-24.
22. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of intrinsic atopic dermatitis. *Allergy*, 2001;56:452-3.
23. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P. Natural course of the atopic eczema/dermatitis syndrome after childhood. *Allergy*, 2002 (in press).
24. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest*, 1994;94:870-6.
25. Barat LT, Ying S, Meng Q, Barkans J, Rajakulasingam R, Durham SR, Kay AB. IL-4- and IL-5-positive T lymphocytes, eosinophils and mast cells in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 1998;101:222-30.
26. Akdis CA, Akdis M, Simon D, Dibbert B, Weber M, Gratzl S, Kreyden O, Disch R, Wüthrich B, Blaser K, Simon HU. T-cells and T-cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 1999;113:628-34.
27. Pastore S, Fanales-Belasio E, Albanesi C, Chinni LM, Gianetti A, Girolomoni G. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is overproduced by keratinocytes in atopic dermatitis. Implications for sustained dendritic cell activation in the skin. *J Clin Invest*, 1997;99:3009-3017.
28. Bieber T. Fc epsilon RI-expressing antigen-presenting cells: new players in the atopic game. *Immunol Today*, 1997;18:311-3.
29. Akdis CA, Akdis M, Trautmann A, Blaser K. Immune regulation in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*, 2000;12:641-8.
30. Brujnzeel-Koomen CAFM, van Wichen DF, Spry CJF, Venge P, Brujnzeel PLB. Active participation of eosinophils in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1988;118:229-38.
31. Brujnzeel P, Storz E, Van der Donk E, Brujnzeel-Koomen C. Skin eosinophilia in patients with allergic asthma, patients with nonallergic asthma and healthy controls. II. 20-Hydroxy-leukotriene B4 is a potent in vivo and in vitro eosinophil chemotactic factor in nonallergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1993;91:634-42.
32. Jensen-Jarolim E, Poulsen LK, With H, Kieffer M, Ottevang P. Atopic dermatitis of the face, scalp and neck: type I reaction to the yeast. *Pityrosporum ovale*? *J Allergy Clin Immunol*, 1992;89:44-51.
33. Tengvall-Linder M, Johansson C, Scheynius A, Wahlgren C. Positive atopy patch test reactions to *Pityrosporum orbiculare* in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy*, 2000;30:122-31.
34. Ring J, Darsow U, Gfesser M, Vieluf D. The atopy patch test in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol*, 1997;113:379-83.
35. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *Atopy Patch Test Study Group. J Am Acad Dermatol*, 1999;40:187-93.
36. Langeveld-Wildschut EG, Brujnzeel PL, Mudde GC, Versluis C, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bihari IC, Knol EF, Thopen T, Brujnzeel-Koomen CAFM, Van Reijns, Frank C. Clinical and immunologic variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2000;105:1008-16.
37. Valenta R, Natter S, Seiberler S, Wichlas S, Maurer D, Hess M, Pavelka M, Grote M, Ferreira F, Szepefalusi Z, Valent P, Stingl G. Molecular characterization of an autoallergen, Hom S 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*, 1998;111:1178-83.