



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη,
Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών
προϊόντων»**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ
ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ**

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΑΡΧΟΝΤΑΚΗ

A.M. 202136

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή του
Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Επιβλέπων: ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ

ΑΘΗΝΑ, 2022



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**Master of Science in
Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-
Quality Control and Safety of new cosmetic products**

**Master Thesis
CURRENT PATHOGENETIC MECHANISMS OF ATOPIC
DERMATITIS**

DESPOINA ARCHONTAKI

Registration Number: 202136

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the
Master's Degree in the Department of Biomedical Sciences
of the University of West Attica

Supervisor: ASSOCIATE PROF. EFSTATHIOS RALLIS

Athens, 2022

Τίτλος εργασίας

ΣΥΧΡΟΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	ΡΑΛΛΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
	ΚΕΦΑΛΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
	ΓΚΡΕΚ ΙΩΑΝΝΑ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη ΑΡΧΟΝΤΑΚΗ ΔΕΣΠΟΙΝΑ του ΓΕΩΡΓΙΟΥ, με αριθμό μητρώου 202136, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Δέσποινα Αρχοντάκη

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

Πνευματική ιδιοκτησία © 2022 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © 2022 University of West Attica
All rights reserved



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ

ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΑΡΧΟΝΤΑΚΗ

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2022

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μία συχνή φλεγμονώδης, κνησμόδης, χρόνια και υποτροπιάζουσα δερματοπάθεια με ποικίλη κλινική εικόνα, η οποία συχνά εμφανίζεται στην βρεφική ηλικία και μπορεί να επιβαρύνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί ποικίλουν και δεν είναι πανομοιότυποι σε όλους τους ασθενείς. Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η παρουσίαση των πολύπλοκων και αλληλοεπιδρώντων παθογενετικών μηχανισμών της ατοπικής δερματίτιδας, των προδιαθεσικών και επιβαρυντικών παραγόντων και του τρόπου με τον οποίο οι παθογενετικοί μηχανισμοί και οι επιβαρυντικοί παράγοντες αλληλοεπιδρούν στον φαύλο κύκλο της παθογένειας της ατοπικής δερματίτιδας. Για την επίτευξη αυτού του στόχου έγινε έρευνα στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Google Scholar με την χρήση «λέξεων κλειδιών» και επιλογή των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν μετά από αξιολόγηση. Οι σύγχρονοι παθογενετικοί μηχανισμοί της ατοπικής δερματίτιδας περιλαμβάνουν την διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και την ανοσιακή απόκλιση που αλληλοεπιδρούν, ενισχύονται από ποικίλους ενδογενείς και εξωγενείς επιβαρυντικούς παράγοντες και οδηγούν στην εμφάνιση της νόσου, τις εξάρσεις και τις υποτροπές. Η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές στην δομή και την αποτελεσματική λειτουργία των κερατινοκυττάρων ή και των λιπιδίων της επιδερμίδας και να είναι το πρωταρχικό αίτιο της δερματίτιδας ή το αποτέλεσμα της διαταραχής της ανοσιακής απάντησης. Στην ανοσιακή απάντηση παρατηρείται μείωση της αποτελεσματικότητας της φυσικής ανοσίας και στην οξεία φάση, ενίσχυση της T - βοηθητικής - 2 (Th2) ανοσιακής απάντησης, ενώ στην χρόνια ατοπική δερματίτιδα κυριαρχεί η T - βοηθητική - 1 (Th1) απάντηση, με συμμετοχή των B λεμφοκυττάρων και στις δύο φάσεις της νόσου. Πληθώρα προδιαθεσικών και επιβαρυντικών παραγόντων συμβάλλουν στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας με κύριο παράγοντα την κληρονομική προδιάθεση. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με το κλίμα και την ρύπανση του περιβάλλοντος καθώς και ο ξεσμός, η διαταραχή του μικροβιώματος και το άγχος είναι επιβαρυντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την επιδείνωση της κλινικής εικόνας και την εμφάνιση εξάρσεων και υποτροπών της νόσου. Η παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας δεν έχει διερευνηθεί πλήρως και αποτελεί το αντικείμενο πολλών ερευνών παγκοσμίως.

Λέξεις κλειδιά: ατοπική δερματίτιδα, παθογένεια, επιδερμικός φραγμός, φιλαγγρίνη, επιδερμικά λιπίδια, ανοσιακή απόκλιση, περιβαλλοντικοί παράγοντες, μικροβίωμα, κνησμός.

ABSTRACT

CURRENT PATHOGENIC MECHANISMS OF ATOPIC DERMATITIS

DESPOINA ARCHONTAKI

Department of Biomedical Sciences

University of West Attica, 2022

Atopic dermatitis is a common inflammatory, itchy, chronic and recurrent dermatosis with a varied clinical picture, which often occurs in infancy and can significantly worsen the quality of life of patients. Pathogenetic mechanisms vary and are not identical in all patients. The aim of this diploma thesis is to present the complex and interacting pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis, the predisposing and aggravating factors and how pathogenetic mechanisms and aggravating factors interact in the vicious circle of pathogenesis of atopic dermatitis. To achieve this goal, research was carried out in the PubMed, Scopus and Google Scholar databases using “key words” and selection of articles used after evaluation. Modern pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis include the epidermal barrier dysfunction and the immune deviation that interact, reinforced by a variety of endogenous and exogenous aggravating factors and lead to the onset of the disease, exacerbations, and relapses. The epidermal barrier defects may be due to disturbances in the structure and effective functioning of keratinocytes and/or lipids of the epidermis and may be the primary cause of dermatitis or a result of the disorder of the immune response. In the immune response there is a decrease in the effectiveness of innate immunity and in the acute phase strengthening of T - helper – 2 immune response while in chronic atopic dermatitis, T - helper – 1 response predominates, with the participation of B lymphocytes in both phases of the disease. A plethora of predisposing and aggravating factors contribute to the pathogenesis of atopic dermatitis with the main factor being hereditary predisposition. Environmental factors related to climate and environmental pollution, as well as scratching, microbiome alteration and stress are aggravating factors associated with the deterioration of the clinical picture and the occurrence of exacerbations and relapses of the disease. The pathogenesis of atopic dermatitis has not been fully investigated and is the subject of much research worldwide.

Keywords: atopic dermatitis, pathogenesis, epidermal barrier, filaggrin, epidermal lipids, immune deviation, environmental factors, microbiome, pruritus.



Αφιέρωση

Στον σύζυγό μου Άγγελο και στον γιό μου Ανδρέα



Ευχαριστίες

Θερμές ευχαριστίες στον επιβλέποντα της παρούσας διπλωματικής εργασίας Αναπληρωτή Καθηγητή και συνάδελφό μου Κο Ευστάθιο Ράλλη για την ευκαιρία που μου πρόσφερε να εργαστώ στο απαιτητικό και ενδιαφέρον θέμα των πολύπλοκων παθογενετικών μηχανισμών της ατοπικής δερματίτιδας και για τις υποδείξεις του.

Ευχαριστώ την Καθηγήτριά μου και Διευθύντρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Κα Αθανασία Βαρβαρέσου για τον χρόνο που μου διέθεσε, τις πολύτιμες υποδείξεις της και την υποστήριξη.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω όλους τους συντελεστές του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών για αυτό το υπέροχο ταξίδι στην γνώση.

Βιβλιογραφικό CV

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΑΡΧΟΝΤΑΚΗ

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και
Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

Τίτλος:	ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ
Επιστημονικό Πεδίο:	ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ
Βιογραφικά Στοιχεία:	Ιατρός, Δερματολόγος – Αφροδισιολόγος και: Εκπαιδευτικός Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης
Προσωπικά Στοιχεία:	Έγγαμη μητέρα ενός αγοριού 16 ετών
Εκπαίδευση:	Πτυχίο Ιατρικής, (1991) Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας (2001)

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, τον Ιούλιο του 2022

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: **ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ**



Πίνακας περιεχομένων



.....	I
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	VI
ABSTRACT	VII
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΟ CV	XI
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ	3
3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	4
3.1 ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ.....	4
3.2 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΝΑ ΦΥΛΟ	5
3.3 ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ	6
3.4 ΕΘΝΙΚΗ ΚΑΙ ΦΥΛΕΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ	6
3.5 ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ	7
3.6 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ	7
4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	9
4.1 ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΒΡΕΦΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ	9
4.2 ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ	10
4.3 ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΦΗΒΟΥ - ΕΝΗΛΙΚΟΥ.....	10
5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	12
6. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	15
7. ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ	16
8. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ - ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ	17
8.1 ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ - ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ	17
8.1.1 Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις στην οικογένεια - ποιότητα οικογενειακής ζωής	17
8.1.2 Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις στους ασθενείς - ποιότητα ζωής των ασθενών.....	18
8.2 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ.....	20
8.2.1 Μικροβιακές λοιμώξεις	20

8.2.2 Ιογενείς λοιμώξεις	21
9. ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ – ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	23
9.1 ΑΤΟΠΙΚΕΣ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ	23
9.2 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ	24
9.3 ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ	24
9.4 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ	25
9.5 ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	25
10. ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ	26
10.1 ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ	26
10.1.1 Διαταραχές του φραγμού που σχετίζονται με την δομή και αποτελεσματικότητα των κυττάρων της κερατίνης στιβάδας	28
10.1.1.1 Φιλαγγρίνη	29
10.1.1.2 Φιλαγγρίνη-2	30
10.1.1.3 Μεταγραφικός καταστολέας τύπου Ονο 1 (ΟVOL 1)	30
10.1.1.4 Μικρή πλούσια σε προλίνη πρωτεΐνη 3	31
10.1.1.5 Αναδιαμόρφωση της επιδερμίδας: Πρωτεάσες σερίνης και αναστολείς πρωτεασών σερίνης.....	32
10.1.2 Μεταβολές των επιδερμικών λιπιδίων στην ατοπική δερματίτιδα	33
10.1.2.1 Μεσοκυττάρια ουσία από λιπίδια.....	33
10.1.2.2 Λιπίδια περιεχόμενα στο σμήγμα	35
10.1.3 Διαταραχές του φραγμού οφειλόμενες σε δυσλειτουργίες των σφιχτών συνδέσεων.....	36
10.2 ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ.....	38
10.2.1 Φυσική ανοσία	38
10.2.1.1 Ο ρόλος των κερατινοκυττάρων στην φυσική ανοσία	39
10.2.1.2 Ο ρόλος των δενδριτικών κυττάρων στην φυσική ανοσία	41
10.2.1.3 Ο ρόλος των φυσικών λεμφοειδών κυττάρων 2 στην ατοπική δερματίτιδα	43
10.2.2 Ειδική (επίκτητη) ανοσία	43
10.2.2.1 Ο ρόλος των Τ λεμφοκυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα.....	44
10.2.2.2 Ο ρόλος των Β λεμφοκυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα.....	46
11. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	47
11.1 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	47
11.2 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	48
11.2.1 Θερμοκρασία – υγρασία – ηλιοφάνεια	48
11.2.2 Ρύποι	48
11.2.3 Σκληρότητα του νερού – Επιφανειοδραστικές ουσίες	49
11.2.4 Αλλεργιογόνα	49
11.3 ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	50
11.3.1 Χρυσίζων σταφυλόκοκκος	51

11.3.2 <i>Malassezia furfur</i>	51
11.4 ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	52
11.4 Ο ΦΑΥΛΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΚΝΗΣΜΟΥ - ΞΕΣΜΟΥ - ΚΝΗΣΜΟΥ.....	53
12. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	54
12.1 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ.....	54
12.1.1 Μέτρα Πρωτοβάθμιας Πρόληψης.....	54
12.1.2 Μέτρα Δευτεροβάθμιας Πρόληψης.....	55
12.1.3 Μέτρα Τριτοβάθμιας Πρόληψης.....	55
12.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ.....	56
12.2.1 Τοπική αγωγή	56
12.2.1.1 Ενυδατικά προϊόντα	56
12.2.1.2 Τοπικά κορτικοστεροειδή.....	56
12.2.1.3 Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης	57
12.2.1.4 Τοπικά αντιμικροβιακά.....	57
12.2.2 Συστηματική αγωγή.....	57
12.2.2.1 Συστηματικά Γλυκοκορτικοστεροειδή.....	57
12.2.2.2 Αντιισταμινικά	57
12.2.2.3 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	58
12.2.2.4 Βιολογικοί Παράγοντες.....	58
12.2.2.5 Μελλοντικές Θεραπείες με μικρά μόρια	60
13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	61

Συντμήσεις, ακρωνύμια, σύμβολα και ορισμοί

IgE	Immunoglobulin E
IgA	Immunoglobulin A
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
EASI	Eczema Area and Severity Index
HSV-1	Herpes Simplex Virus 1
PCR	Polymerase Chain Reaction
Th	T- helper
NMF	Natural Moisturizing Factor
EDC	Epidermal Differentiation Complex
KLK	Kallikrein
SPRP	Small Proline Reach Protein
SPINK	Serine Protease Inhibitor Kazal type
ELOVL	Elongase Of Very Long chain fatty acids
PRR	Pathogen Recognition Receptor
TLR	Toll Like Receptor
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
IL	Interleukin
LC	Langerhans Cell
IDEC	Inflammatory Dendritic Epidermal Cell
JAK	Janus Kinase
INF	Interferon
TNF	Tumor Necrosis Factor



1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος. Επιτελεί πληθώρα λειτουργιών με κύριες, την προστασία των υποκείμενων ιστών από την δράση εξωγενών παραγόντων, και την ρύθμιση της διαδερμικής απώλειας ύδατος με την οποία συμβάλλει αποφασιστικά στην ομοιοστάση του οργανισμού.

Η ατοπική δερματίτιδα, ή ατοπικό έκζεμα, είναι μια συχνή, χρόνια και υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης δερματοπάθεια η έναρξη της οποίας εμφανίζεται συχνότερα νωρίς στην βρεφική ηλικία, ενώ μπορεί, σπανιότερα, να ξεκινήσει αργότερα στην παιδική ηλικία, ή μετά την ενηλικίωση. Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες, εκζεματοειδείς βλάβες με εξάρσεις, υφέσεις και υποτροπές που έχουν τυπική κατανομή σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, ξηρότητα του δέρματος και έντονο, συχνά βασανιστικό κνησμό. (1)

Η οξεία ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζεται με ερυθματώδεις, βλατιδώδεις ή οιδηματώδεις πλάκες με φυσαλίδες, εκδορές και ορορροή. (1)

Η χρόνια ατοπική δερματίτιδα χαρακτηρίζεται από λειχηνοποιημένες πλάκες, υπερμελάγχρωση ή υποχρωμία. (1)

Η νόσος μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών όλων των ηλικιών. (2)

Η επίπτωση της ατοπικής δερματίτιδας είναι υψηλότερη στα βρέφη και τα ποσοστά μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας. Η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει διακυμάνσεις σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές του πλανήτη, και φαίνεται υψηλότερη στις βιομηχανικά αναπτυγμένες, σε σχέση με τις αγροτικές, περιοχές. Παρουσιάζει όμως αυξητική τάση τις τελευταίες δεκαετίες ενώ η επίπτωσή της φαίνεται να σταθεροποιείται στις βιομηχανοποιημένες χώρες. (3)

Ο όρος ατοπία έχει ελληνική προέλευση και αποτελείται από το στερητικό α- και την λέξη τόπος και χρησιμοποιήθηκε αρχικά το 1923 από τους Coca και Cooke για να περιγράψει την αλλεργική ρινίτιδα και το βρογχικό άσθμα, νόσους υπερευαισθησίας που θεωρήθηκαν «εκτός τόπου». Για την δερματίτιδα ο όρος χρησιμοποιήθηκε αρχικά το 1933 από τους Sulzberger και Wise. (4) Σήμερα ο όρος χρησιμοποιείται ευρέως κυρίως για την ατοπική δερματίτιδα αλλά και γενικότερα για την ατοπική προδιάθεση.

Την εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας συχνά ακολουθούν και άλλες νόσοι όπως τροφικές και άλλες αλλεργίες, η αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και το άσθμα. Για την περιγραφή αυτού του φαινομένου χρησιμοποιείται ο όρος ατοπική πορεία. (5)

Η παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας είναι πολύπλοκη και δεν έχει διερευνηθεί πλήρως αλλά είναι σαφής η κληρονομική προδιάθεση και η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης, την βαρύτητα, την διάρκεια και την εμφάνιση υποτροπών της νόσου. (1)

Εκτεταμένες μελέτες έχουν διεξαχθεί και διεξάγονται σε εθνικό επίπεδο και διεθνώς για την αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν την διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και την ανοσιακή απόκλιση, που οδηγούν στην φλεγμονή. (5,6)

Η πρόοδος της βιοϊατρικής επιστήμης και η χρήση ζωικών μοντέλων, συγκεκριμένα, γενετικά τροποποιημένων ποντικών έχει συμβάλει σημαντικά στην έρευνα της παθογένειας της ατοπικής δερματίτιδας. (7)

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση θα γίνει μια παρουσίαση της νόσου με ιδιαίτερη ανάλυση των πολύπλοκων και αλληλοεπιδρώντων παθογενετικών μηχανισμών.

2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η ατοπική δερματίτιδα, ή ατοπικό έκζεμα, είναι μία χρόνια και υποτροπιάζουσα, έντονα κνησμώδης, φλεγμονώδης δερματοπάθεια που εμφανίζεται συχνότερα στην βρεφική ηλικία και προσβάλλει συχνότερα τα παιδιά από τους ενηλίκους. Συνυπάρχει συχνά με αυξημένη ανοσοσφαιρίνη E (IgE) και με οικογενειακό ιστορικό αλλεργιών, ατοπικής δερματίτιδας και άσθματος. (8)

Η ατοπική δερματίτιδα μπορεί να ταξινομηθεί ως εξωγενής και ενδογενής. Στην εξωγενή ατοπική δερματίτιδα συνυπάρχει αυξημένη ολική ή ειδική προς αλλεργιογόνο ανοσοσφαιρίνη E (IgE) στον ορό του αίματος του ασθενούς ή και θετικές δερματικές δοκιμασίες προς αλλεργιογόνα. Στην ενδογενή ατοπική δερματίτιδα απουσιάζουν τα παραπάνω. (9) Συχνά η ατοπική δερματίτιδα συνοδεύεται από τροφικές ή άλλες αλλεργίες, αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και άσθμα. (8,9)

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ατοπική δερματίτιδα θεωρείται ότι προσβάλλει έως το 20% των παιδιών και έως 10% των ενηλίκων στις περισσότερες βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες. Ο αριθμός των πασχόντων παγκοσμίως το έτος 2010 εκτιμήθηκε περίπου στα 230 εκατομμύρια. (1)

Η αξιολόγηση των επιδημιολογικών δεικτών της ατοπικής δερματίτιδας παρουσιάζει πολυπλοκότητα που αφορά διαφορές στην μεθοδολογία των μελετών, όπως δερματολογική εξέταση ή συμπλήρωση ερωτηματολογίου από τους συμμετέχοντες, διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια, και συμμετοχή διαφορετικών ηλικιακών ομάδων (όπως 5-7 ή 5-8 ετών). Η ανομοιογένεια των ερευνητικών πρωτοκόλλων καθιστά δύσκολη την σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών μελετών. Η προσθήκη του διαλείποντος χαρακτήρα της νόσου προσθέτει μία ακόμη πρόκληση στην επεξεργασία και σύγκριση των αποτελεσμάτων. Παρά τους περιορισμούς, οι επιδημιολογικές μελέτες για την ατοπική δερματίτιδα προσφέρουν στοιχεία για την επίπτωση (το ποσοστό των νέων κρουσμάτων σε μια δεδομένη χρονική περίοδο) και τον επιπολασμό (το ποσοστό του συνόλου των κρουσμάτων - νέων και παλαιών - σε μια δεδομένη χρονική στιγμή ή περίοδο) της νόσου, στοιχεία απαραίτητα για την οργάνωση των υπηρεσιών υγείας και την διερεύνηση της παθογένειας της νόσου. Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή και τα δημογραφικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά της μελετώμενης ομάδας. (10)

3.1 ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Ο επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας θεωρείται υψηλότερος στα παιδιά από ότι στους εφήβους και μειώνεται περισσότερο στους ενηλίκους. Μόνο το 25% των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα θα συνεχίσουν να νοσούν στην ενήλικη ζωή τους. Το υπόλοιπο 75% των πασχόντων θα παρουσιάσουν αυτόματη ίαση με την πρόοδο της ηλικίας. (8)

Ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρείται κατά την βρεφική ηλικία και οι αριθμοί βαίνουν μειούμενοι με την πρόοδο της ηλικίας. (10,11)

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διεξαχθεί για την ατοπική δερματίτιδα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, οι περισσότερες εκ των οποίων αφορούν την παιδική ηλικία.

Η ανομοιογένεια των μελετών, που καθιστά δύσκολη την σύγκριση των αποτελεσμάτων, οδήγησε στον σχεδιασμό και την διεξαγωγή της διεθνούς μελέτης για το άσθμα και τις αλλεργίες στην παιδική ηλικία (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) φάσης I έως III σε παιδιά σχολικής ηλικίας σε όλες τις ηπείρους. Στην φάση I, με τον υψηλότερο αριθμό συμμετεχόντων, συμμετείχαν 56 χώρες, 156 κέντρα και 700.000 παιδιά. Στην φάση III συμμετείχαν 106 κέντρα από 56 χώρες και 498.000 παιδιά. (3)

Η τρίτη φάση της ISAAC, η οποία διεξήχθη μεταξύ των ετών 1999 και 2004 (κυρίως 2002 έως 2003), κατέδειξε ότι στα παιδιά ηλικίας 6-7 ετών ο ετήσιος επιπολασμός παγκοσμίως ήταν 8,4% και κυμάνθηκε από 2% στο Ιράν και την Αλβανία έως 22,3% στην Σουηδία. Στα παιδιά ηλικίας 7-15 ετών ο ετήσιος επιπολασμός ήταν 7,5% και κυμάνθηκε από 1,4% στην Κίνα έως 21,8% στο Μαρόκο. (3)

Σε μελέτες επίπτωσης στα παιδιά τα ποσοστά κυμάνθηκαν από 10,2 ανά 1000 άτομα – έτη στην Ιταλία έως 95,6 ανά 1000 άτομα – έτη στην Σκωτία. (10)

Σε μελέτη σε εφήβους από την Γερμανία υπολογίστηκε ότι στο 47% των περιπτώσεων η ατοπική δερματίτιδα παιδικής ηλικίας επιμένει στην εφηβική ηλικία. (12)

Στους ενήλικους ο ετήσιος επιπολασμός ιατρικά διαγνωσμένης ατοπικής δερματίτιδας ήταν από 1,2 στην Ασία έως 17,1 στην Ευρώπη. (10) Σε άλλη διεθνή μελέτη ο μέσος ετήσιος επιπολασμός στους ενήλικους υπολογίστηκε σε 4,9% και κυμάνθηκε από 2,1% στην Ιαπωνία έως 8,1% στην Ιταλία. (13)

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν αυξητική τάση της ατοπικής δερματίτιδας στους ενήλικους, αμφισβητούν την φυσική πορεία της νόσου προς ύφεση με την πρόοδο της ηλικίας (14) και τα ευρήματα αυτά μένει να επιβεβαιωθούν από μελλοντικές μελέτες.

3.2 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΝΑ ΦΥΛΟ

Κατά την βρεφική ηλικία φαίνεται ότι στα αγόρια ο επιπολασμός της νόσου είναι υψηλότερος από ότι στα κορίτσια.

Στην παιδική ηλικία τα κορίτσια εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση από τα αγόρια ενώ στην εφηβεία στις περισσότερες μελέτες διαπιστώνεται υψηλότερος επιπολασμός στα κορίτσια. (10,15)

Στους ενήλικους διαπιστώνεται υψηλότερη συχνότητα της νόσου στις γυναίκες. (15) Εξαίρεση αποτελεί το Ηνωμένο Βασίλειο όπου διαπιστώθηκε ίσος επιπολασμός της νόσου στα δύο φύλα. (13)

3.3 ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Ο επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας είναι χαμηλός στις γεωγραφικές περιοχές οι οποίες έχουν μεγάλη ηλιοφάνεια και υψηλή θερμοκρασία και υγρασία περιβάλλοντος. (1)

Υψηλότερη είναι η επίπτωση και ο επιπολασμός στις βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες ενώ χαμηλότερος είναι ο επιπολασμός στις αγροτικές περιοχές σε σχέση με τα αστικά κέντρα και τα προάστια. Επιπλέον η αστικοποίηση και η βιομηχανική ανάπτυξη μίας περιοχής οδηγούν στην αύξηση των επιδημιολογικών δεικτών της νόσου. (15,16)

3.4 ΕΘΝΙΚΗ ΚΑΙ ΦΥΛΕΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Τα παιδιά που ανήκουν στην μαύρη φυλή έχουν 1,7 έως 2,1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωσθούν με ατοπική δερματίτιδα, εμφανίζουν την νόσο σε νεαρότερη ηλικία και παρουσιάζουν υψηλότερη βαρύτητα και επιμονή της νόσου σε σχέση με τα παιδιά που ανήκουν στην λευκή φυλή, σύμφωνα με μελέτες που διεξήχθησαν στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη και την Μεγάλη Βρετανία. (17,18)

Στα παιδιά που ανήκουν σε ισπανόφωνους πληθυσμούς ο επιπολασμός είναι 50% χαμηλότερος από ότι στα παιδιά της λευκής φυλής (8,7% σε σχέση με 15,6%) έως την ηλικία των 5 ετών.

Στην ηλικία των 15 ετών τα ποσοστά μετατρέπονται σε 14,2% και 9,5% αντίστοιχα. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της ατοπικής δερματίτιδας αργότερα στην παιδική ηλικία και στην μεγαλύτερη πιθανότητα επίμονης νόσου στους ισπανόφωνους ασθενείς. (17)

3.5 ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ

Στην Ευρώπη η ατοπική δερματίτιδα θεωρείται νόσος των υψηλών κοινωνικο-οικονομικών στρωμάτων. (19) Επιδημιολογική μελέτη από την Κίνα επιβεβαίωσε την ίδια τάση. (20)

Αυτή η τάση, η οποία πιθανόν να οφείλεται στην υψηλή έκθεση σε καθαριστικά και χαμηλό αποικισμό των ασθενών από μικρόβια του περιβάλλοντος, οδήγησε στην διατύπωση της θεωρίας, της υπόθεσης της υγιεινής. (21)

Συστηματική ανασκόπηση από τις Ηνωμένες Πολιτείες κατέληξε σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. (22) Τα αποτελέσματα αυτά ίσως να οφείλονται στην μεγαλύτερη έκθεση των ατόμων που ανήκουν σε χαμηλά κοινωνικοοικονομικά στρώματα σε περιβαλλοντικούς ρύπους λόγω κατοικίας τους σε περιβαλλοντικά υποβαθμισμένες περιοχές.

3.6 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ

Η ερευνητική ομάδα που πραγματοποίησε την φάση I και την φάση III της ISAAC διαπίστωσε αυξητική τάση της νόσου παγκοσμίως στα παιδιά των περισσότερων περιοχών του πλανήτη. Σταθερότητα διαπιστώθηκε μόνο στις παλαιότερα (από δεκαετίες) βιομηχανοποιημένες περιοχές της κεντρικής Ευρώπης. Τα αποτελέσματα της μελέτης αποδόθηκαν εν μέρει στην επίδραση της εκβιομηχάνισης στην εμφάνιση της νόσου, έγινε όμως σαφές ότι πιθανότατα επιδρούν και άλλοι παράγοντες στην μεταβολή της επίπτωσης της νόσου. Τα υψηλότερα ποσοστά καταγράφηκαν στην Σουηδία όπου το ποσοστό των παιδιών προσχολικής ηλικίας (1-4 ετών) με ατοπική δερματίτιδα ήταν 34%. Αντίθετα την Τυνησία στα παιδιά ηλικίας 5-6 ετών το ποσοστό ήταν 0,65%. (3)

Η σύγκριση του επιπολασμού κατά τον 21ο αιώνα σε σχέση με τον προηγούμενο, καταδεικνύει αύξηση της συχνότητας της ατοπικής δερματίτιδας σε όλες τις ηλικίες, (10) που είναι παράλληλη με την εκβιομηχάνιση και την περιβαλλοντική επιβάρυνση.

Οι μελέτες επίπτωσης (νέες διαγνώσεις σε μία δεδομένη πληθυσμιακή ομάδα και χρονική περίοδο) είναι ολιγάριθμες. Πρόκειται για μελέτες που προέρχονται από την Νορβηγία, την Δανία, την Σουηδία, και την Γερμανία.

Στη Νορβηγία η επίπτωση στα βρέφη ηλικίας έως ενός έτους αυξήθηκε από 0,052 ανά άτομο - έτος το 2009, σε 0,073 ανά άτομο - έτος, το 2014. Η αντίστοιχη αύξηση στην επίπτωση στα παιδιά ηλικίας έως 6 ετών ήταν από 0,028 σε 0,034 ανά άτομο - έτος. Σταθερότητα καταγράφηκε στην επίπτωση της νόσου στα παιδιά στην Δανία με επίπτωση από 1,005 ανά άτομο ανά έτος κατά το 2007 έως 1,006 κατά το 2011. Παρόμοια στοιχεία έχουν καταγραφεί στην Σουηδία. (11)

Η μελέτη και επεξεργασία των επιδημιολογικών δεικτών της ατοπικής δερματίτιδας έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου. Απαιτούνται περισσότερα επιδημιολογικά στοιχεία ώστε να συσχετισθούν ακόμη πιο αποτελεσματικά οι γνώσεις για την αιτιολογία, τους προδιαθεσικούς και τους εκλυτικούς παράγοντες με τις μεταβολές στην επίπτωση και τον επιπολασμό στις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες με στόχο την πλήρη διαλεύκανση των πολύπλοκων παθογενετικών μηχανισμών της νόσου με τα πολλά πρόσωπα, της ατοπικής δερματίτιδας.

4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια χρόνια και υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από ξηρότητα, εκζεματοειδείς βλάβες και έντονο κνησμό.

Παρουσιάζει ετερογένεια στην κλινική εικόνα όσον αφορά την μορφή των βλαβών, την κατανομή τους, την βαρύτητα της νόσου, την συχνότητα των υποτροπών και την εξέλιξή της καθώς και στην εμφάνιση συννοσηροτήτων. Οι διαφορές στην κλινική εικόνα είναι περισσότερο έντονες στις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και για τον λόγο αυτό η περιγραφή της κλινικής εικόνας θα γίνει ανά ηλικιακή ομάδα.

4.1 ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΒΡΕΦΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Η έναρξη της νόσου συνήθως πραγματοποιείται στην βρεφική ηλικία και συχνότερα από τον 3^ο έως τον 6^ο μήνα.

Η συχνότερη αρχική εντόπιση των βλαβών είναι στο πρόσωπο (παρειές), ενώ μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Είναι σπάνια η προσβολή της περιοχής της πάνας. Όταν το βρέφος αρχίσει να μπουσουλάει, προσβάλλονται εντονότερα οι εκτατικές επιφάνειες των αγκώνων και των γονάτων.

Οι βλάβες είναι ερυθρηματώδεις και κηλιδώδεις ή και βλατιδώδεις και οιδηματώδεις που μπορεί να συρρέουν. Ο κνησμός είναι έντονος και ο ξεσμός μπορεί να προκαλέσει ορορροή και εφελκιδοποίηση. Υπάρχει πιθανότητα μικροβιακής επιμόλυνσης.

Η νόσος εμφανίζει υποτροπές οι οποίες εξαρτώνται μεταξύ άλλων από περιβαλλοντικούς και λοιμώδεις παράγοντες, το στρες, και την επαφή του δέρματος του προσώπου με το σάλιο, κατά την περίοδο ανάπτυξης των νεογιλών δοντιών και με τροφές κατά την σίτιση. (9)

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την σημηματορροϊκή δερματίτιδα, την κοινή ιχθύαση, την ψωρίαση, την ψώρα, την ανεπάρκεια ανοσοσφαιρίνης A (IgA), την ερπητοειδή δερματίτιδα και το σύνδρομο Netherton καθώς και άλλα σπάνια σύνδρομα που εμφανίζονται σε αυτήν την ηλικία. (9)

4.2 ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Η ατοπική δερματίτιδα της παιδικής ηλικίας συνήθως αποτελεί συνέχεια της ατοπικής δερματίτιδας της βρεφικής ηλικίας. Χαρακτηριστική είναι η εντόπιση των βλαβών στην καμπτική επιφάνεια των αγκώνων και των γονάτων. Μπορεί να προσβληθούν επίσης οι καμπτικές επιφάνειες των καρπών, τα χέρια και οι πλάγιες επιφάνειες της τραχηλικής χώρας.

Οι βλάβες είναι κνησμώδεις, ερυθματώδεις και βλατιδώδεις και ο ξεσμός μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση εκδορών, εφελκιδοποίησης και λειχηνοποίησης. Πιθανόν να υπάρχει μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση ή υπομελάγχρωση. Μπορεί να συνυπάρχει προσβολή των χεριών, δισκοειδείς βλάβες ή οροροή. Υπάρχει πιθανότητα μικροβιακής ή ιογενούς επιμόλυνσης που εμφανίζεται με εντοπισμένες ή γενικευμένες φυσαλιδώδεις βλάβες ή/και μελιτόχρες εφελκίδες. (9)

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την ψωρίαση, την ροδόχρου πιτυρίαση, το μολυσματικό κηρίο, την δερματοφυτία των ποδιών και των χεριών και πολλές από τις παθήσεις της διαφορικής διάγνωσης της βρεφικής ηλικίας. (9)

4.3 ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΦΗΒΟΥ - ΕΝΗΛΙΚΟΥ

Η ατοπική δερματίτιδα εφήβου - ενηλίκου συνήθως παραμένει μετά από το πέρας της παιδικής ηλικίας ή - σπανιότερα - μπορεί να πρωτοεμφανιστεί στην εφηβεία ή μετά, κατά την ενηλικίωση.

Στην ατοπική δερματίτιδα ενηλίκου οι βλάβες εντοπίζονται στις καμπτικές επιφάνειες των αγκώνων και γονάτων, στα χέρια, στα χείλη και την περιστοματική χώρα. Στις εφήβους και ενήλικες γυναίκες μπορεί να υπάρχει εντόπιση στις θηλές. Σε κάποιες περιπτώσεις πιθανόν να συνυπάρχει φωτοευαισθησία.

Η πιθανότητα εντόπισης της νόσου στα χέρια αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας και μπορεί να αφορά την ραχιαία και παλαμιαία επιφάνεια των χεριών με λειχηνοποιημένες ή και υπερκερατωσικές βλάβες. Η εντόπιση στα χέρια μπορεί να είναι η μοναδική εντόπιση στους ενηλίκους. Η νόσος μπορεί να προσβάλλει και τα πόδια.

Οι βλάβες είναι συνήθως λειχηνοποιημένες, κνησμώδεις με δρυφάδες από τον ξεσμό και συνυπάρχει ξηρότητα του δέρματος. Είναι πιθανή η εμφάνιση νομισματοειδών βλαβών,

βλαβών τύπου κνήφης, και ιογενών ή σταφυλοκοκκικών επιμολύνσεων. Επίσης υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης επαγγελματικών δερματοπαθειών.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την ψωρίαση, την αλλεργική δερματίτιδα, την ερεθιστική δερματίτιδα, την ερυθρά ιόνθιο πιτυρίαση, το αστεατωτικό έκζεμα και το δερματικό T- λέμφωμα καθώς και σπάνια γενετικά νοσήματα όπως το σύνδρομο Netherton. (9)



5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας είναι κλινική, καθώς απουσιάζει κάποιος παθογνωμονικός βιοδείκτης, και στηρίζεται στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό και την κλινική εξέταση. (9,23)

Το 1980, οι Hanifin και Rajka πρότειναν 4 μείζονα και 23 ελάσσονα διαγνωστικά κριτήρια από τα οποία απαιτείται να ικανοποιηθούν, 3 μείζονα και 3 ελάσσονα ώστε να τεθεί η διάγνωση. (23)

Τα μείζονα κριτήρια είναι

1. Κνησμός
2. Τυπική μορφολογία και κατανομή των βλαβών ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα
3. Χρόνια ή χρόνια, υποτροπιάζουσα πορεία
4. Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ατοπικής νόσου

Τα ελάσσονα κριτήρια είναι:

1. Ξηρότητα
2. Ιχθύαση – επίταση των πτυχών των παλαμών και των πελμάτων – θυλακική υπερκεράτωση
3. Επίταση των άμεσων δερματικών αντιδράσεων (τύπου I)
4. Αυξημένη IgE στον ορό
5. Πρώιμη έναρξη των συμπτωμάτων
6. Προδιάθεση σε σταφυλοκοκκικές και ιογενείς λοιμώξεις
7. Δερματίτιδα χεριών και ποδιών (μη ειδική)
8. Έκζεμα θηλών
9. Χειλίτιδα
10. Πτυχή Dennie-Morgan
11. Υποτροπιάζουσα επιπεφυκίτιδα

12. Κερατόκωνος
13. Πρόσθιος υποκάψιος καταρράκτης
14. Περιοφθαλμική υπερμελάγχρωση
15. Λευκή πιτυρίαση
16. Πρόσθια τραχηλική πτυχή
17. Επίταση του κνησμού με την εφίδρωση
18. Δυσανεξία στα μάλλινα και τους λιπιδικούς διαλύτες
19. Τροφικές δυσανεξίες
20. Επίταση των τριχοθυλακίων
21. Επίδραση περιβαλλοντικών και συναισθηματικών παραγόντων στην πορεία της νόσου
22. Λευκός δερμογραφισμός
23. Ερύθημα ή ωχρότητα του προσώπου

Τα κριτήρια των Hanifin και Rajka χρησιμοποιούνται ακόμη σε κλινικές μελέτες καθώς και στην κλινική πράξη αλλά έχουν αναθεωρηθεί από αρκετές ομάδες εργασίας. (8,23)

Η Αμερικάνικη Εταιρεία Δερματολογίας έχει ορίσει στοιχεία, απαραίτητα, σημαντικά και σχετιζόμενα με την νόσο, τα οποία θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη για την διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας.

Απαραίτητα για την διάγνωση στοιχεία είναι:

- Η μορφή και η εντόπιση των βλαβών σε σχέση με την ηλικιακή ομάδα του ασθενούς
- Ο κνησμός
- Η χρόνια, υποτροπιάζουσα πορεία

Σημαντικά στοιχεία που εκδηλώνονται στην πλειοψηφία των ασθενών και υποστηρίζουν την διάγνωση είναι:

- Η πρόιμη έναρξη των συμπτωμάτων
- Το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ατοπικής νόσου
- Η αύξηση της IgE στον ορό του ασθενούς
- Η ξηρότητα του δέρματος

Σχετιζόμενα με την νόσο στοιχεία θεωρούνται:

- Η θυλακική υπερκεράτωση
- Η επίταση των τριχοθυλακίων
- Οι ιχθυασιόμορφες βλάβες
- Η επίταση των πτυχών στις παλάμες και τα πέλματα
- Η λευκή πιτυρίαση
- Οι πτυχές Dennie-Morgan
- Οι οφθαλμικές βλάβες (πχ ατοπικός καταρράκτης)
- Οι περιστοματικές βλάβες
- Οι άτυπες αγγειακές αντιδράσεις (8)

6. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ατοπική δερματίτιδα είναι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (80%) μια ήπια νόσος, (9) αλλά η κλινική εικόνα μπορεί παρουσιάσει σημαντική βαρύτητα όσον αφορά την έκταση και την σοβαρότητα των βλαβών, την ένταση του κνησμού και την επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. (24)

Η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου είναι κλινική και στηρίζεται σε προτυποποιημένες μεθόδους ώστε τα αποτελέσματα να είναι αντικειμενικά, συγκρίσιμα και αναπαραγώγιμα.

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες προτυποποιημένες μέθοδοι είναι η SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) και η EASI (Eczema Area and severity Index) που βαθμονομούν την βαρύτητα επιμέρους στοιχείων των βλαβών, την έκταση των βλαβών και την ποιότητα ζωής των ασθενών (κνησμός, ποιότητα ύπνου) με διαφορετική μέθοδο η καθεμία. (24)

Η ατοπική δερματίτιδα θεωρείται: (25)

- Ήπια, εάν τα συμπτώματα είναι παροδικά ή ο δείκτης SCORAD είναι μικρότερος από 25
- Μέτρια, εάν τα συμπτώματα είναι υποτροπιάζοντα ή ο δείκτης SCORAD είναι από 25 έως 50
- Σοβαρή, εάν τα συμπτώματα είναι επίμονα ή ο δείκτης SCORAD είναι μεγαλύτερος από 50

7. ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η νόσος συνήθως ξεκινάει σε νεαρή ηλικία με έναρξη των συμπτωμάτων στο 60% των ασθενών στο 1^ο έτος ζωής και στο 85% των ασθενών έως την ηλικία των 5 ετών. (9)

Η νόσος, στο 80% των περιπτώσεων, εκδηλώνεται με ήπια συμπτωματολογία (9) και βελτιώνεται ή αυτοϊάται, με την πρόοδο της ηλικίας. Το 75% των πασχόντων θα παρουσιάσουν αυτόματη ίαση με την πρόοδο της ηλικίας. (8) Το ποσοστό αυτόματης ίασης ποικίλει ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα κλινικά κριτήρια και μειώνεται δραματικά εάν ληφθεί υπ' όψη οποιαδήποτε μορφή υποτροπής στην ενήλικη ζωή όπως η ερεθιστική δερματίτιδα των άκρων χεριών. (9)

Η πρόγνωση της νόσου επιβαρύνεται από, το οικογενειακό ιστορικό ατοπικής νόσου, την συνύπαρξη άσθματος και αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας, την παρουσία αυξημένης IgE, αλλεργιών και μεταλλάξεων της φιλαγγρίνης, την πρόωμη έναρξη και τη βαριά κλινική εικόνα της νόσου. (9)

8. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ - ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Οι επιπτώσεις της ατοπικής δερματίτιδας στην ψυχολογία, την κοινωνικότητα και την οικονομική κατάσταση των ασθενών και του οικογενειακού τους περιβάλλοντος είναι ανάλογες της βαρύτητας της νόσου. Οι συχνότερες επιπλοκές είναι οι μικροβιακές και οι ιογενείς λοιμώξεις που μπορεί να επιδεινώσουν την κλινική εικόνα ή σπανίως να απειλήσουν την υγεία ή ακόμη και την επιβίωση των ασθενών.

8.1 ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ - ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της ατοπικής δερματίτιδας στους ασθενείς καθώς και στα μέλη των οικογενειών τους μπορεί να είναι σημαντικές και σχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου.

Η επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής των παιδιών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα και των μελών της οικογένειάς τους αξιολογήθηκε από τους ίδιους τους γονείς των ασθενών ως, εφάμιλλη του άσθματος και ισχυρότερη από τον σακχαρώδη διαβήτη. (26,27)

8.1.1 Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις στην οικογένεια - ποιότητα οικογενειακής ζωής

Η φροντίδα των παιδιατρικών ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα επιβαρύνει σημαντικά τα άτομα του οικογενειακού τους περιβάλλοντος σωματικά, ψυχικά και οικονομικά.

Παρουσιάζονται αυξημένες απαιτήσεις και δυσκολίες στην οικογενειακή ζωή όπως οι δίαιτες αποφυγής των ασθενών, ο χρόνος που απαιτείται για την φροντίδα τους (υπολογίζεται σε 2-3 ώρες ημερησίως), η απώλεια ωρών ύπνου των γονέων (υπολογίζεται σε 2,5 ώρες / 24ωρο) και των αδελφών των ασθενών, και η σωματική προσπάθεια για την μείωση του ακάρεως της οικιακής σκόνης. Οι δυσκολίες αυτές εξουθενώνουν τις μητέρες των ασθενών και προκαλούν σε αυτές άγχος, κατάθλιψη, νευρικότητα και συναισθήματα

ενοχής και ανεπάρκειας που διαταράσσουν τις σχέσεις των κηδεμόνων με τους ασθενείς ή ακόμη και τις σχέσεις όλων των μελών της οικογένειας. (26)

Ο τρόπος ζωής της οικογένειας τροποποιείται ώστε να αποφευχθούν οι επιβαρυντικοί για την ατοπική δερματίτιδα παράγοντες. Η καθημερινή ζωή, το οικιακό περιβάλλον, η απόκτηση κατοικίδιου, οι διακοπές και κάθε πτυχή της οικογενειακής ζωής υφίστανται περιορισμούς που μπορεί να επηρεάσουν την αρμονική συμβίωση των μελών της. (26)

Η οικονομική επιβάρυνση της οικογένειας είναι σημαντική και μπορεί να διαταράξει τις σχέσεις των μελών της. Αφορά το άμεσο κόστος της φροντίδας των ασθενών, των ειδικών ενδυμάτων, της ειδικής δίαιτας, της επιμελούς οικιακής καθαριότητας και των ιατρικών επισκέψεων και το έμμεσο κόστος από την απώλεια εισοδήματος λόγω απώλειας ωρών εργασίας. Το κόστος αυτό, θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για τις οικογένειες με χαμηλό εισόδημα. (26)

8.1.2 Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις στους ασθενείς - ποιότητα ζωής των ασθενών

Στους **παιδιατρικούς ασθενείς** η επιδείνωση της ποιότητας ζωής είναι ανάλογη της βαρύτητας της νόσου και του αντίκτυπου που έχει στην οικογένεια. Η επίδραση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας είναι συγκρίσιμη με αυτήν από χρόνιες νόσους όπως, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η κυστική ίνωση και η εγκεφαλική παράλυση. (27,28)

Τα παιδιά **προσχολικής ηλικίας** αναφέρουν τον κνησμό ως το σημαντικότερο, προερχόμενο από την νόσο, πρόβλημα και αναγνωρίζουν την επίδραση που ο κνησμός έχει στην ποιότητα του ύπνου και στην φυσική δραστηριότητα. (26,27)

Η διαταραχή των οικογενειακών σχέσεων και οι συναισθηματικές μεταπτώσεις των γονέων λόγω παραγόντων που σχετίζονται με την πάθηση των παιδιών τους, γίνονται αντιληπτές από τα ίδια τα παιδιά ακόμα και αν είναι, προσχολικής ηλικίας. Μαζί με τις συνεχείς παρατηρήσεις των γονέων στα παιδιά με ατοπική δερματίτιδα για την αποφυγή ξεσμού, την πίεση για την εφαρμογή λιπαρών αλοιφών και την λήψη φαρμάκων, είναι πιθανόν να αναπτυχθεί μια αρνητική εικόνα των γονέων για τον εαυτό τους μαζί με μειωμένη αυτοεκτίμηση. (27)

Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα εμφανίζουν διαταραχές συμπεριφοράς σε ποσοστό 25% σε σχέση με το 5 % των υγιών μαρτύρων. (26)

Η ποιότητα ζωής των ασθενών της **σχολικής ηλικίας** επιβαρύνεται από τα κοινωνικά και σχολικά προβλήματα που απορρέουν από την νόσο και τα οποία προστίθενται στον χρόνιο κνησμό και την απώλεια ωρών ύπνου. (26-28)

Η εμφάνιση των ασθενών σχολιάζεται συχνά από τους συμμαθητές τους, γίνεται αντικείμενο πειραγμάτων ή ακόμη και εκφοβισμού. Η συμμετοχή τους σε αθλητικές δραστηριότητες όπως, η κολύμβηση, επηρεάζεται από την ντροπή που αισθάνονται οι ασθενείς με την δημόσια θέα του πάσχοντος δέρματος τους. Οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα μπορεί αισθάνονται κοινωνική απομόνωση και απόρριψη και αναφέρουν συναισθήματα κατάθλιψης και μοναξιάς, χαμηλή αυτοεκτίμηση και μειωμένη εμπιστοσύνη στις δυνατότητές τους. (27)

Η κόπωση και η αδυναμία συγκέντρωσης από την έλλειψη ύπνου καθώς και οι απουσίες από το σχολείο δυσκολεύουν τους μαθητές στην εκτέλεση των σχολικών καθηκόντων, (26) αλλά η σχολική επίδοση δεν φαίνεται να επηρεάζεται. (28)

Στην εφηβεία η νόσος επιδρά στην κοινωνική ζωή των ασθενών σε βαθμό ανάλογο με την βαρύτητα αλλά και τις θέσεις εντόπισης όπως, στο πρόσωπο.

Οι ασθενείς πιθανόν να αναφέρουν αίσθημα διαφορετικότητας, κοινωνικής απομόνωσης, να έχουν λιγότερους φίλους από τους συνομηλίκους τους και μικρότερη συμμετοχή σε αθλητικές και κοινωνικές δραστηριότητες. (27)

Οι έφηβοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα αυτοκτονικού ιδεασμού, διαταραχές στην αντίληψη του σωματικού βάρους (ιδίως τα κορίτσια) και άγχος. (27)

Η σχολική επίδοση δεν επηρεάζεται από την απώλεια σχολικών ημερών και τις δυσκολίες που απορρέουν από την νόσο, αλλά συνιστάται συμβουλευτική σταδιοδρομίας με γνώμονα την χρονιότητα της νόσου, την επιδείνωση με την επαφή με ερεθιστικούς παράγοντες και την πιθανότητα παραμονής της νόσου στην ενήλικη ζωή. (28)

Στους ενηλίκους ασθενείς η ποιότητα ζωής είναι αντιστρόφως ανάλογη της βαρύτητας της νόσου.

Οι ασθενείς αναφέρουν απώλεια ημερών εργασίας, στοχοποίηση και επιβράδυνση της επαγγελματικής τους εξέλιξης, (29) καθώς και αίσθημα ντροπής και ανασφάλεια στις

στενές σχέσεις τους. Συμπτώματα κατάθλιψης παρουσιάζει ποσοστό μεγαλύτερο από το 10% των πασχόντων από μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. (28)

Οι ενήλικοι πάσχοντες από σοβαρή ατοπική δερματίτιδα αναφέρουν μέτρια ή κακή γενική υγεία, σημαντικούς περιορισμούς στον τρόπο ζωής, στην επιλογή των ενδυμάτων και στις δραστηριότητες του ελεύθερου χρόνου τους καθώς και απουσία ικανοποίησης από την ζωή τους. (28,30)

8.2 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζουν αυξημένη προδιάθεση σε δερματικές και συστηματικές μικροβιακές και ιογενείς λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις επιβαρύνουν οικονομικά τους ασθενείς ή την οικογένειά τους καθώς και τα συστήματα υγείας, επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και των κηδεμόνων τους και πιθανόν να απειλήσουν την υγεία και, σπανιότερα, την επιβίωση των ασθενών. (31,32)

Η αιτιολογία της προδιάθεσης για την εμφάνιση λοιμώξεων είναι πολυπαραγοντική και βρίσκεται στην διαταραχή του επιδερμικού φραγμού, την ανοσολογική απορρύθμιση, την διαταραχή του μικροβιώματος και τον αποικισμό του δέρματος από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. (31)

8.2.1 Μικροβιακές λοιμώξεις

Οι πάσχοντες από ατοπική δερματίτιδα (ιδίως μέτρια έως σοβαρή) εμφανίζουν με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων και σπανιότερα, βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα και σηπτική αρθρίτιδα. (31)

Παρατηρείται αυξημένη προδιάθεση για δερματικές λοιμώξεις τόσο στις περιοχές των βλαβών όσο και στο κλινικά υγιές δέρμα συνήθως από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και σχετικά συχνά από πυογόνο στρεπτόκοκκο. (32)

Η συχνότερη δερματική λοίμωξη είναι το μολυσματικό κηρίο, που εκδηλώνεται με υγρές, επιφανειακές διαβρώσεις που καλύπτονται με μελιτόχροες εφελκίδες ή πλαδαρές πομφόλυγες (πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο). (31) Οι αρχικές βλάβες είναι συνήθως μονήρεις αλλά είναι πιθανό να επεκταθούν σε πολλές θέσεις του προσώπου, του κορμού και των άκρων.

Οι λοιμώξεις του δέρματος από κόκκους μπορούν να προκαλέσουν επιδείνωση των συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας και να εξελιχθούν σε λοιμώξεις μαλακών μορίων. Η προσβολή των μαλακών μορίων εκδηλώνεται ως απόστημα, ερυσίπελας ή κυτταρίτιδα, νόσους οι οποίες χαρακτηρίζονται από ερύθημα, οίδημα και θερμότητα της πάσχουσας περιοχής, με ή χωρίς πυρετό, και γενικά συμπτώματα.

Η καθυστέρηση της έναρξης της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής, δύναται να οδηγήσει σε οστεομυελίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, βακτηραιμία, και σπάνια, ενδοκαρδίτιδα, σηψαιμία ή σταφυλοκοκκικό σύνδρομο αποφολίδωσης του δέρματος (Staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS), καταστάσεις απειλητικές για την ζωή του ασθενούς. (9,31,32)

Η αντιμετώπιση των μικροβιακών λοιμώξεων πρέπει να είναι άμεση και απαιτεί την τοπική ή και συστηματική χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών. (9,31)

8.2.2 Ιογενείς λοιμώξεις

Οι πάσχοντες από ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζουν αυξημένη προδιάθεση και σε ιογενείς λοιμώξεις ακόμη και σε περιόδους ύφεσης, οι οποίες είναι λιγότερο συχνές από τις σταφυλοκοκκικές.

Το ερπητικό έκζεμα είναι μια ιογενής επιπλοκή της ατοπικής δερματίτιδας. Οφείλεται στον ιό του απλού έρπητα 1 (Herpes Simplex Virus 1, HSV-1) και προσβάλλει συνηθέστερα ασθενείς νεαρής ηλικίας. Πρόκειται για μία σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρο επιπλοκή που προσβάλλει το 3% των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα. Η έκθεση στον HSV-1 είναι εύκολη γιατί το 60% των ενηλίκων και το 20% των παιδιών έχουν εκτεθεί στον ιό και μπορούν να τον μεταδώσουν. Το ερπητικό έκζεμα μπορεί να επιπλέξει την πρωτολοίμωξη και τις υποτροπές του HSV-1, (9,31) με επέκταση έως γενίκευση του αρχικά εντοπισμένου εξανθήματος. Οι βλάβες είναι φυσαλιδώδεις και διαβρωτικές, συνυπάρχει πόνος ή κνησμός και τα γενικά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, κακουχία, ιαιμία ή ακόμη και εγκεφαλίτιδα και σηπτική καταπληξία. Η αντιμετώπιση απαιτεί νοσηλεία στο 1/3 των ασθενών και συστηματική χορήγηση ασικλοβίρης. (31,32)

Το κοξιακικό έκζεμα είναι δερματική λοίμωξη από ιό Coxsakie, που ανήκει στην οικογένεια των εντεροϊών, σε έδαφος ατοπικής δερματίτιδας και είναι περισσότερο συχνό

στα παιδιά. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει εκτεταμένες φυσαλίδες και διαβρώσεις και σε κάποιες περιπτώσεις βλάβες που ομοιάζουν με την νόσο «χειρών - ποδιών - στόματος», με βλατίδες στις παλάμες και τα πέλματα και στοματικά έλκη. Τα γενικά συμπτώματα είναι μειωμένη όρεξη, κυνάγχη και πυρετός. Η νόσος πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από το ερπητικό έκζεμα γιατί δεν είναι απειλητική για την επιβίωση του ασθενούς και η αντιμετώπιση απαιτεί μόνο ενυδατικά και τοπικά κορτικοστεροειδή. Για τη επιβεβαίωση της διάγνωσης μπορεί να απαιτηθεί ανίχνευση γενετικού υλικού του ιού από δερματικές βλάβες με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR). (23,31,32)

Το ευλογιοειδές έκζεμα είναι δυνητικά θανατηφόρος επιπλοκή που οφείλεται στον εμβολιασμό ασθενών με ατοπική δερματίτιδα για την ευλογία. Καθώς ο εμβολιασμός για την ευλογία έχει διακοπεί και πραγματοποιείται μόνο σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες (π.χ. μέλη συγκεκριμένων στρατιωτικών μονάδων ή αποστολών) η νόσος είναι εξαιρετικά σπάνια. Ο εμβολιασμός για την ευλογία απαγορεύεται στους πάσχοντες από ατοπική δερματίτιδα. (9,31,32)

Η μολυσματική τερμίνθος είναι μια ιογενής λοίμωξη του δέρματος που οφείλεται στον ιό της μολυσματικής τερμίνθου, ο οποίος είναι ιός Pox. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζουν μεγαλύτερη διασπορά των βλαβών της μολυσματικής τερμίνθου πιθανών λόγω του αυτοενοφθαλμισμού μέσω του ξεσμού και του μειωμένου επιδερμικού φραγμού. (9,31)

Οι κοινές μυρμηκίες παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Επιπλέον στα παιδιά με ατοπική δερματίτιδα υπάρχει πιθανότητα εντοπίσεων εκτός του δέρματος όπως, στον φάρυγγα και τον θώρακα. (9)

9. ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ – ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ

Πληθώρα παθήσεων εμφανίζουν στους πάσχοντες από ατοπική δερματίτιδα μεγαλύτερο επιπολασμό από ότι στον γενικό πληθυσμό των αντίστοιχων πληθυσμιακών ομάδων. Οι συννοσηρότητες μπορούν να διαιρεθούν σε δύο ομάδες.

Η μία ομάδα περιλαμβάνει παθήσεις οι οποίες έχουν από παλιά συσχετισθεί με την ατοπική δερματίτιδα και συχνά ακολουθούν την εμφάνισή της. Η παρουσία τους στο ατομικό ή το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο για την νόσο κατά Hanifin και Rajka και καλούνται ατοπικές συννοσηρότητες. (30)

Η άλλη ομάδα περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό και ποικιλία συννοσηροτήτων που εντοπίζονται σε διαφορετικά συστήματα του οργανισμού. Νεότερες μελέτες έχουν αποκαλύψει συννοσηρότητες άγνωστες στο παρελθόν και ο κατάλογος ίσως συνεχίσει να αυξάνεται. (33,34) Οι συννοσηρότητες που δεν ανήκουν στις τυπικές ατοπικές νόσους θα αναφερθούν ανά σύστημα.

9.1 ΑΤΟΠΙΚΕΣ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Οι ατοπικές συννοσηρότητες είναι το άσθμα, η αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα, η τροφική αλλεργία και η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, η οποία έχει συμπεριληφθεί τελευταία. (30)

Η ατοπική δερματίτιδα συνήθως προηγείται ακολουθούμενη από την τροφική αλλεργία, έπεται το άσθμα και αργότερα εμφανίζεται η αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, εξέλιξη που αναφέρεται με τον όρο ατοπική πορεία. (35)

Ο παθογενετικός μηχανισμός της ατοπικής πορείας στηρίζεται στην είσοδο αλλεργιογόνων μέσω του ανεπαρκούς επιδερμικού φραγμού που οδηγεί στην ευαισθητοποίηση των ασθενών καθώς και στην υπερδραστηριότητα της T - βοηθητικής - 2 (T - helper-2, Th 2) ανοσολογικής απάντησης. (30,35)

Η πιθανότητα εμφάνισης των συννοσηροτήτων είναι ανάλογη της σοβαρότητας της ατοπικής δερματίτιδας και αυξάνει αθροιστικά με την συνύπαρξη περισσότερων συννοσηροτήτων. (30)

Συχνά η εμφάνιση συννοσηροτήτων ακολουθείται από επιδείνωση της κλινικής εικόνας της ατοπικής δερματίτιδας. (30,35)

9.2 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Οι πάσχοντες από ατοπική δερματίτιδα εμφανίζουν προβλήματα στους οφθαλμούς ή στα βλέφαρα, σε ποσοστό 20 - 43%. (36)

Η πτυχή Dennie - Morgan είναι μία εγκάρσια πτυχή στο δέρμα των κάτω βλεφάρων που ανήκει στα ελάσσονα κριτήρια των Hanifin και Rajka και αποτελούν στοιχείο ενδεικτικό της ατοπικής δερματίτιδας. (9)

Η ατοπική κερατοεπιπεφυκίτιδα είναι μια σοβαρή χρόνια φλεγμονώδης νόσος που συσχετίζεται σε ποσοστό 95% των περιπτώσεων με την ατοπική δερματίτιδα. (36,37) Οι πάσχοντες αναφέρουν έντονο κνησμό και καύσο. Αντικειμενικά παρατηρούνται βλεφαρίτιδα και δερματίτιδα των βλεφάρων, δακρύρροια, επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα. Η φλεγμονή σε συνδυασμό με την χρόνια τριβή μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση μόνιμων βλαβών στον κερατοειδή ή ακόμη και απώλεια της όρασης. (36,37)

Ο κερατόκωνος μπορεί να εμφανιστεί ως επιπλοκή της ατοπικής κερατοεπιπεφυκίτιδας. Παρατηρείται λέπτυνση του κερατοειδούς που επιδεινώνεται από την συνεχή τριβή. Μπορεί να απαιτηθεί μεταμόσχευση κερατοειδούς αλλά οι πάσχοντες από ατοπική δερματίτιδα έχουν αυξημένη πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος. (9,37)

Ο καταρράκτης μπορεί να εμφανιστεί ως επιπλοκή της ατοπικής δερματίτιδας ή της ατοπικής κερατοεπιπεφυκίτιδας. (9,36) Είναι μία σχετικά σπάνια επιπλοκή της νόσου που μπορεί να προσβάλει έως το 10% των σοβαρά πασχόντων ασθενών και συσχετίζεται με αυξημένη IgE. (9) Ο πρόσθιος υποκάψιος καταρράκτης οφείλεται συχνότερα στην ατοπική κερατοεπιπεφυκίτιδα. Η θεραπεία με τοπικά ή συστηματικά κορτικοστεροειδή θεωρείται ως, ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας του οπίσθιου υποκάψιου καταρράκτη. (36)

9.3 ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης επίπτωσης δερματικών και συστηματικών λεμφωμάτων στους πάσχοντες από σοβαρή ατοπική δερματίτιδα αλλά και αντικρουόμενα αποτελέσματα από διαφορετικές μελέτες. Απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες για

την επιβεβαίωση ή απόρριψη της συσχέτισης της νόσου με αυξημένη επίπτωση λεμφώματος. (9,33,34)

9.4 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η ατοπική δερματίτιδα συσχετίζεται με αύξηση του σωματικού βάρους και διάφορα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς διαπιστώθηκαν μεγαλύτερη πιθανότητα αυξημένου σωματικού βάρους ή παχυσαρκίας και αυξημένης περιμέτρου μέσης καθώς και υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Επιπλέον οι ασθενείς έχουν μικρότερη συμμετοχή σε αθλητικές δραστηριότητες και ζουν περισσότερο καθιστική ζωή. (34)

Οι ενήλικοι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, σακχαρώδους διαβήτη και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Τα ευρήματα αυτά ίσως να σχετίζονται με την χρόνια φλεγμονή, τις διαταραχές στον ύπνο, τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής των ασθενών, την καθιστική ζωή, το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ και απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες για την εξακρίβωση του παθογενετικών μηχανισμών. (9,34)

9.5 ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα όλων των ηλικιών παρουσιάζουν αυξημένη προδιάθεση αλλεργιών σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα. Η αυξημένη διαπερατότητα του δέρματος σε αλλεργιογόνα λόγω των διαταραχών του επιδερμικού φραγμού και η ενίσχυση της Th2 ανοσιακής απάντησης που διεγείρει την παραγωγή IgE από τα Β λεμφοκύτταρα θεωρούνται οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί της εμφάνισης αλλεργιών. (38)

10. ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική και δεν φαίνεται να είναι κοινή σε όλους τους ασθενείς. Σημαντικότεροι υποκείμενοι παράγοντες θεωρούνται η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και η ανοσιακή υπερενεργοποίηση. (39)

Οι επικρατούσες παθογενετικές θεωρίες είναι δύο. Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία που διατυπώθηκε, η αρχική διαταραχή εντοπίζεται στο ανοσοποιητικό σύστημα και η ανοσιακή υπερλειτουργία προκαλεί την διαταραχή στον επιδερμικό φραγμό (inside out theory). Σύμφωνα με την δεύτερη κατά σειρά διατύπωσης θεωρία, η αρχική βλάβη εντοπίζεται στην επιδερμίδα και προκαλεί διαταραχή του επιδερμικού φραγμού, συνέπεια της οποίας είναι η ανοσιακή απορρύθμιση (outside in theory). (40)

Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου παίζουν επίσης η κληρονομικότητα, περιβαλλοντικοί παράγοντες, ψυχικοί και συναισθηματικοί παράγοντες, η διαταραχή του μικροβιώματος που παρατηρείται στην επιδερμίδα των πασχόντων και ο κύκλος κνησμού - ξεσμού.

Οι παράγοντες αυτοί μαζί με την ανοσιακή απόκλιση και την διαταραχή στην λειτουργία του επιδερμικού φραγμού είναι τα αλληλοεπιδρώντα μέλη του φαύλου κύκλου που οδηγεί στην εκδήλωση της νόσου, τις εξάρσεις και τις υποτροπές. (40,41)

10.1 ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ

Το δέρμα καλύπτει όλο το ανθρώπινο σώμα και έχει πληθώρα λειτουργιών, είναι όμως πρωτίστως αμυντικό και προστατευτικό όργανο. Αμύνεται ενάντια στην εισβολή μικροοργανισμών και προστατεύει τους υποκείμενους ιστούς από την είσοδο αλλεργιογόνων και την δράση βλαπτικών, φυσικοχημικών και μηχανικών παραγόντων. Επίσης προστατεύει τους υποκείμενους ιστούς από την αφυδάτωση μέσω του ελέγχου της διαδερμικής απώλειας ύδατος. Τέλος, προστατεύει τα νευρικά οργανίδια και τις νευρικές απολήξεις από υπερδιέγερση που προκαλείται από περιβαλλοντικά ερεθίσματα.

Η προστατευτική και αμυντική λειτουργία του δέρματος πραγματοποιείται κυρίως μέσω του φραγμού μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού περιβάλλοντος που επιτελείται κυρίως από την επιδερμίδα και ονομάζεται επιδερμικός φραγμός. Ο επιδερμικός φραγμός μπορεί να θεωρηθεί ως: (42)

- Φυσικός φραγμός
- Βιοχημικός φραγμός
- Μηχανικός φραγμός
- Μικροβιακός φραγμός
- Ανοσολογικός φραγμός
- Νευροαισθητήριος φραγμός

Η επιδερμίδα είναι ένα πολύστιβο, πλακώδες επιθήλιο το οποίο αποτελείται κυρίως από επιδερμικά κύτταρα (ή κερατινοκύτταρα). Παρουσιάζει από το βάθος προς την επιφάνεια, την βασική στιβάδα, την ακανθωτή στιβάδα, την κοκκώδη στιβάδα, την διαυγή στιβάδα που είναι παρούσα αποκλειστικά στις παλάμες και τα πέλματα και την κερατίνη στιβάδα που είναι η επιφανειακή στιβάδα της επιδερμίδας. (42)

Τα επιδερμικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται μόνο στο επίπεδο της βασικής στιβάδας και διαφοροποιούνται οργανωμένα και υπό στενή ρύθμιση κατά την μετανάστευσή τους προς τις επιφανειακότερες στιβάδες. (42)

Στην ακανθωτή στιβάδα η διαφοροποίηση των επιδερμικών κυττάρων χαρακτηρίζεται από την έναρξη του σχηματισμού των πεταλωδών κοκκίων (lamellar bodies) από τα οποία θα προκύψουν τα λιπίδια της κερατίνης στιβάδας. (43)

Τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας είναι τα τελευταία κύτταρα της επιδερμίδας που εμφανίζουν βιολογική δραστηριότητα. Παρουσιάζουν πολυάριθμα κοκκία κερατοϋαλίνης και πεταλώδη κοκκία και συνδέονται μεταξύ τους με ισχυρές συνδέσεις. Τα κοκκία κερατοϋαλίνης περιέχουν προφιλαγγρίνη και τα πεταλώδη κοκκία περιέχουν λιπίδια, αντιμικροβιακά πεπτίδια, πρωτεάσες και αναστολείς πρωτεασών καθώς και κάποιες δομικές πρωτεΐνες όπως η κορνεοδεσμοσίνη. (42,43)

Τα κύτταρα της κερατίνης στιβάδας στερούνται πυρήνα και οργανιδίων, είναι πλούσια σε στενά οργανωμένα ινίδια κερατίνης, πεπλατυσμένα, με σχήμα 14εδρου και δεν παρουσιάζουν βιολογική δραστηριότητα. Η μεμβράνη τους περιβάλλει έναν αδιάλυτο και πλούσιο σε πρωτεΐνες φάκελο, τον κερατινοποιημένο φάκελο. Είναι ενταφιασμένα στην

λιπόδη διακυτταρική μήτρα. Η στενή μεταξύ τους σύνδεση επιτυγχάνεται μέσω κορνεοδεσμοσωμάτων. (42,43)

Τα στοιχεία από τα οποία αποτελείται ο επιδερμικός φραγμός είναι η κερατίνη στιβάδα και οι σφιχτές συνδέσεις (tight junctions) οι οποίες βρίσκονται στην κοκκώδη στιβάδα. Τα στοιχεία της κερατίνης στιβάδας που συμβάλλουν στο φραγμό είναι, τα κερατινοκύτταρα και τα λιπίδιά της. (43-46)

Η εκτίμηση του επιδερμικού φραγμού και της φυσιολογικής λειτουργίας της κερατίνης στιβάδας in vivo πραγματοποιείται με ποικίλες μη επεμβατικές βιοφυσικές μεθόδους όπως η μέτρηση της διαδερμικής απώλειας ύδατος (Trans Epidermal Water Loss, TEWL), και του pH καθώς και η χωρητικότητα και η αγωγιμότητα που είναι δείκτες ενυδάτωσης. Η συνοχή της κερατίνης στιβάδας εκτιμάται με την δοκιμασία ακεραιότητας όπου χρησιμοποιείται η τεχνική απογύμνωσης με αυτοκόλλητη ταινία (tape stripping) και ακολούθως μετράται η διαδερμική απώλεια ύδατος. (42-44,46-48)

Νεότερες μέθοδοι όπως, η ομοεστιακή φασματοσκοπία Raman και η φασματοσκοπία ηλεκτρικής αντίστασης ίσως συμβάλουν μελλοντικά στην έγκαιρη ανίχνευση των προδιατεθειμένων ατόμων, την αντικειμενική και αναπαραγόμενη αξιολόγηση της βαρύτητας των βλαβών και της ανταπόκρισης στις θεραπευτικές παρεμβάσεις, τόσο στην έρευνα όσο και στην κλινική πράξη. (47)

Στην ατοπική δερματίτιδα παρατηρείται μειωμένη λειτουργικότητα του φραγμού τόσο στις βλάβες όσο και στο κλινικά υγιές δέρμα, (1) η οποία πιθανόν να είναι η πρωταρχική βλάβη ή να είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής. Σε κάθε, όμως, περίπτωση διευκολύνει την είσοδο αλλεργιογόνων, μικροβίων και ερεθιστικών ουσιών του περιβάλλοντος, αυξάνει την διαδερμική απώλεια ύδατος και την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργιών και φλεγμονής. (21)

10.1.1 Διαταραχές του φραγμού που σχετίζονται με την δομή και αποτελεσματικότητα των κυττάρων της κερατίνης στιβάδας

Η κερατίνη στιβάδα παρομοιάζεται με ένα τοίχο από τούβλα και κονίαμα. Τον ρόλο των τούβλων έχουν τα πλούσια σε πρωτεΐνες κερατινοκύτταρα και τον ρόλο του κονιάματος έχουν τα διακυτταρικά λιπίδια (κυρίως κεραμίδια, χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα).

Οι επίκτητες ή κληρονομικές διαταραχές στην φιλαγγρίνη ή σε άλλες πρωτεΐνες που σχετίζονται με την επιδερμική διαφοροποίηση, η κληρονομική ή επίκτητη διαταραχή των πρωτεασών ή των αντιπρωτεασών, η μείωση ή διαταραχή των διακυτταρικών λιπιδίων και η μηχανική βλάβη από τον ξεσμό, μειώνουν την αποτελεσματικότητα του φραγμού της επιδερμίδας. (45)

10.1.1.1 Φιλαγγρίνη

Η φιλαγγρίνη είναι μία πρωτεΐνη της επιδερμίδας με μοριακό βάρος 37 kDa. Προέρχεται από το πολυμερές προφιλαγγρίνη με μοριακό βάρος 400 kDa που βρίσκεται στα κοκκία κερατοϋαλίνης, στα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας.

Η προφιλαγγρίνη αποφοσφορυλιώνεται και διασπάται σε 10-12 μονομερή φιλαγγρίνης με την δράση πρωτεασών σερίνης κατά την διάρκεια της επιδερμικής διαφοροποίησης.

Η φιλαγγρίνη επιτελεί ποικιλία λειτουργιών: οργανώνει σε σφιχτά συσσωματώματα τα ινίδια κερατίνης των κυττάρων και οδηγεί σε συμύκνωση του σκελετού των κυττάρων και στην πεπλατυσμένη μορφή τους. Στην κερατίνη στιβάδα η φιλαγγρίνη διασπάται σε αμινοξέα με την δράση της καλπαΐνης 1, της καλπάσης 14 και της υδρολάσης της μπλεομυκίνης. Από την διάσπαση της φιλαγγρίνης σε αμινοξέα παράγονται το ουροκανικό οξύ, το 2-πυρολιδονοκαρβοξυλικό οξύ (Pyrrolidone Carboxylic Acid, PCA), μείγμα αμινοξέων και άλλα συστατικά του φυσικού ενυδατικού παράγοντα (Natural Moisturizing Factor, NMF) που προσφέρει στην επιδερμίδα αντηλιακή προστασία, ενυδάτωση και διατήρηση του όξινου pH. (49,50)

Μείωση της φιλαγγρίνης οδηγεί σε αύξηση του pH της επιδερμίδας, μείωση του NMF και αύξηση της διαδερμικής απώλειας ύδατος. Επιπλέον, παρατηρείται διαταραχή των λιπιδίων της κερατίνης στιβάδας και ενεργοποίηση των πρωτεασών σερίνης λόγω της αύξησης του pH που επιτείνουν την διαταραχή του δερματικού φραγμού και αυξάνουν την Th2 ανοσία και τη φλεγμονή. (49)

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την σύνθεση της προφιλαγγρίνης είναι ο ισχυρότερος γονιδιακός αιτιολογικός παράγοντας για την ατοπική δερματίτιδα στους ασθενείς με καταγωγή από Βόρεια Ευρώπη και Ασία. (6,49)

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την σύνθεση της προφιλαγγρίνης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1, στην θέση 1q21 και είναι μέρος των γονιδίων του συμπλόκου επιδερμικής

διαφοροποίησης (Epidermal Differentiation Complex, EDC). (51) Ποσοστό 25 - 50% των Ευρωπαίων ασθενών με ατοπική δερματίτιδα φέρουν ομόζυγες ή ετερόζυγες μεταλλάξεις με απώλεια λειτουργίας. Στην κίτρινη φυλή τα ποσοστά είναι από 3 - 6% ενώ οι μεταλλάξεις του γονιδίου της φιλαγγρίνης με απώλεια λειτουργίας είναι σπάνιες στους πληθυσμούς της υποσαχάριας Αφρικής. (6,49)

Εκτός από τις μεταλλάξεις με απώλεια λειτουργίας, μειωμένη έκφραση της φιλαγγρίνης στο δέρμα παρατηρείται σε μεταλλάξεις με μείωση του αριθμού των μονομερών της φιλαγγρίνης (6) και από επίδραση εξωγενών και ενδογενών παραγόντων. (49)

Το ηλιακό έγκαυμα, η έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες, η χαμηλή υγρασία του περιβάλλοντος, η τοπική αγωγή με ρετινοειδή, η μακροχρόνια τοπική αγωγή με κορτικοειδή και λοιμώδεις παράγοντες όπως, το προπιονικό βακτήριο της ακμής, οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus, HPV) και διάφοροι μύκητες είναι μερικοί από τους εξωγενείς παράγοντες των οποίων η δράση μειώνει την έκφραση της φιλαγγρίνης. (49)

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μείωση της φιλαγγρίνης από παράγοντες σχετιζόμενους με την φυσική ανοσία και την Th2 ανοσιακή υπερδραστηριότητα που παρατηρείται στο δέρμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα (βλ. ενότητα 10.2), (6,49) φαινόμενο που εξηγεί εν μέρει τον φαύλο κύκλο της ατοπικής δερματίτιδας.

10.1.1.2 Φιλαγγρίνη-2

Η φιλαγγρίνη-2 είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται και αυτή, στην κερατίνη στιβάδα και φαίνεται να είναι σημαντική για την ακεραιότητα του επιδερμικού φραγμού. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιλαγγρίνης-2 που ανήκει στο EDC φαίνεται να σχετίζονται με μείωση των προϊόντων αποδόμησης φιλαγγρίνης και επίμονη ατοπική δερματίτιδα σε ασθενείς που ανήκουν στην μαύρη φυλή, όχι όμως με αυξημένη επίπτωση άσθματος τροφικής ή εποχικής αλλεργίας. (51)

10.1.1.3 Μεταγραφικός καταστολέας τύπου Ονο 1 (OVOL 1)

Το γονίδιο του μεταγραφικού καταστολέα τύπου Ονο 1 βρίσκεται στην θέση 11q13.1. Ανήκει σε μία οικογένεια γονιδίων που ρυθμίζουν την οργανογένεση και διαφοροποίηση

επιθηλιακών ιστών και γαμετών. Εμποδίζει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την πρόωρη τελική διαφοροποίησή τους.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο του OVOL 1 οδηγούν σε μειωμένη έκφραση φιλαγγρίνης στα κερατινοκύτταρα. Σε πρόσφατες μελέτες αναφέρεται ότι, η μειωμένη έκφραση φιλαγγρίνης σε απουσία μεταλλάξεων του γονιδίου της ίσως να σχετίζεται με μειωμένη δράση του OVOL 1. (52,53)

10.1.1.4 Μικρή πλούσια σε προλίνη πρωτεΐνη 3

Οι μικρές, πλούσιες σε προλίνη, πρωτεΐνες (Small Proline Rich Proteins, SPRRs) είναι πρωτεΐνες με μοριακή μάζα 6 - 16 kDa που φέρουν στο κεντρικό τμήμα του μορίου (στη διάταξη στο χώρο) επαναλαμβανόμενες μονάδες πλούσιες σε προλίνη. Ανευρίσκονται στην επιδερμίδα αλλά και σε διάφορα πολύστιβα πλακώδη επιθήλια των σπονδυλωτών. Κωδικοποιούνται στο σύμπλοκο επιδερμидικής διαφοροποίησης στην θέση 1q21.

Πρόκειται για μία οικογένεια πρωτεϊνών που συμβάλουν στη διαμόρφωση του κεράτινου φακέλου. Το αμινοτελικό και το καρβοξυτελικό άκρο τους αποτελούν υπόστρωμα για την τρανσγλουταμινάση-3 που καταλύει διασταυρώσεις και δημιουργεί τις συνδετικές πρωτεϊνικές γέφυρες που συμβάλουν στην μηχανική αντοχή του κερατινοποιημένου φακέλου. Το πλούσιο σε προλίνη κεντρικό τμήμα τους συμβάλει στην ελαστικότητα του κερατινοποιημένου φακέλου. (54,55)

Οι SPRRs έχουν σημαντική συμβολή στην ακεραιότητα του επιδερμидικού φραγμού και θεωρούνται ότι έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Οι SPRR1 και SPRR2 εκφράζονται σε φυσιολογικές συνθήκες στην υγιή επιδερμίδα και η έκφρασή τους αυξάνεται στις φλεγμονώδεις δερματοπάθειες όπως η ατοπική δερματίτιδα και οι διαταραχές της κερατινοποίησης, (55) πιθανόν στο πλαίσιο αντιροπιστικού μηχανισμού.

Η SPRR3 δεν ανιχνεύεται στο υγιές δέρμα σε φυσιολογικές συνθήκες, ανιχνεύεται όμως μετά από τραυματισμούς, μετά από έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, στο γηρασμένο δέρμα και σε κακοήθειες. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της SPRR3 έχουν συσχετισθεί με τη εμφάνιση ατοπικής δερματίτιδας. Ίσως το φαινόμενο αυτό να οφείλεται σε διαταραχή του επιδερμидικού φραγμού ή να σχετίζεται με την μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα και αντιφλεγμονώδες δυναμικό και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αποσαφήνιση αυτού του παθογενετικού μηχανισμού. (54)

10.1.1.5 Αναδιαμόρφωση της επιδερμίδας: Πρωτεάσες σερίνης και αναστολείς πρωτεασών σερίνης

Οι **πρωτεάσες σερίνης** είναι μία οικογένεια που αποτελείται από 15 πρωτεάσες οι οποίες σχετίζονται με την καλλικρεΐνη (Kallikreins, KLKs). Θεωρείται ότι διασπών τις διακυττάρειες πρωτεΐνες των κυτταρικών συνδέσεων. Η λειτουργία τους ομοιάζει με την δράση των πρωτεολυτικών ενζύμων, θρυψίνη και χυμοθρυψίνη.

Οι πρωτεάσες σερίνης της κερατίνης στιβάδας είναι σημαντικές για την απολέπιση. Η δράση τους έχει βρεθεί αυξημένη στην κερατίνη στιβάδα του κλινικά υγιούς δέρματος ασθενών με ατοπική δερματίτιδα καθώς και στην κερατίνη στιβάδα της επιδερμίδας των βλαβών της ατοπικής δερματίτιδας. Τα επίπεδα των πρωτεασών τύπου θρυψίνης ήταν ανάλογα με τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής της νόσου δηλαδή, της IgE του ορού και των ηωσινοφίλων, στο περιφερικό αίμα. Δεν αποδείχθηκε αντίστοιχη αναλογία των επιπέδων των πρωτεασών τύπου χυμοθρυψίνης με τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής.

Η δράση των πρωτεασών σερίνης δεν διαπιστώθηκε ότι μειώνεται με την τοπική ή συστηματική θεραπεία.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ιδιαίτερα αυξημένη δραστηριότητα των πρωτεασών σερίνης στην κερατίνη στιβάδα των ασθενών που φέρουν μεταλλάξεις της φιλαγγρίνης σε σχέση με τους ατοπικούς ασθενείς που δεν φέρουν μεταλλάξεις της φιλαγγρίνης. (56) Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την πλήρη διαλεύκανση του ρόλου των πρωτεασών σερίνης στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας.

Οι **αναστολείς των πρωτεασών σερίνης** είναι ένας ρυθμιστικός μηχανισμός της δραστηριότητας των πρωτεασών σερίνης. Η μείωση της δραστηριότητάς τους έχει προταθεί ως παθογενετικός μηχανισμός της ατοπικής δερματίτιδας βάσει του φαινοτύπου του συνδρόμου Netherton.

Το σύνδρομο Netherton είναι μια σπάνια δερματοπάθεια, κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου του αναστολέα πρωτεάσης σερίνης τύπου Kazal 5 (Serine Protease Inhibitor Kazal type 5, SPINK5). Οι ασθενείς με σύνδρομο Netherton εμφανίζουν συγγενή ιχθυοασιόμορφη ερυθροδερμία, διαταραχές του στελέχους των τριχών δίκην bamboo (bamboo hair), βλάβες εκζεματοειδείς που συχνά περιβάλλονται από διπλό λέπι (double-edge scale) καθώς και αυξημένη IgE. (57)

Η σχέση των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών του SPINK5 με την εμφάνιση ατοπικής δερματίτιδας είναι ακόμη αντικείμενο έρευνας και δεν έχει επιβεβαιωθεί από όλες τις μελέτες. (58,59)

10.1.2 Μεταβολές των επιδερμικών λιπιδίων στην ατοπική δερματίτιδα

Τα λιπίδια της επιδερμίδας του κλινικά υγιούς δέρματος και των βλαβών των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζουν ποικίλες μεταβολές σε σχέση με αυτά των υγιών ατόμων.

10.1.2.1 Μεσοκυττάρια ουσία από λιπίδια

Η κερατίνη στιβάδα παρομοιάζεται με έναν τοίχο από κερατινοκύτταρα μέσα σε κονίαμα (μεσοκυττάρια ουσία) από λιπίδια. Αυτή περιέχει κυρίως κεραμίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα, χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης σε αναλογίες που ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία. Τα λιπίδια αυτά παρουσιάζουν υψηλή οργάνωση σε πεταλώδεις διπλές στιβάδες. (60)

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα ολικών λιπιδίων καθώς και διαφορές στην αναλογία των λιπιδίων στις περιοχές των βλαβών και στο υγιές δέρμα σε σχέση με τα υγιή άτομα των αντίστοιχων ηλικιακών ομάδων. (52)

Κεραμίδια

Τα κεραμίδια αποτελούν περίπου το 50% της μεσοκυττάριας ουσίας και χωρίζονται σε 12 τάξεις. (60,61)

Στην ατοπική δερματίτιδα υπάρχει μείωση του συνολικού ποσού των κεραμιδίων καθώς και μείωση του ποσοστού των κεραμιδίων υπερ-μακράς αλύσου δηλαδή, αυτών με 26 ή περισσότερα άτομα άνθρακα. Οι διαταραχές αυτές ίσως να οφείλονται σε μειωμένη σύνθεση λόγω ελαττωμένης διαθεσιμότητας υποστρώματος ή σε αυξημένη κατανάλωση των κεραμιδίων στην επιδερμίδα. (52)

Η ελάττωση των επιπέδων των κεραμιδίων και η μείωση του μήκους της αλύσου οδηγούν σε αύξηση της διαδερμικής απώλειας ύδατος ανεξάρτητα από τις μεταλλάξεις του

γονιδίου της φιλαγγρίνης. (52) Περισσότερες έρευνες απαιτούνται για την πλήρη διαλεύκανση του παθογενετικού μηχανισμού της μεταβολής των επιπέδων των κεραμιδίων.

Ελεύθερα λιπαρά οξέα

Η επιδερμίδα διαθέτει μηχανισμούς βιοσύνθεσης ελεύθερων λιπαρών οξέων που ενεργοποιούνται σε διαταραχές του επιδερμικού φραγμού. (61)

Τα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων είναι αυξημένα στην υγιή επιδερμίδα και στις βλάβες των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα και αυτό μάλλον αποδίδεται σε αντιροπιστική αύξηση της βιοσύνθεσής τους. (52,61)

Η χημική σύσταση των λιπαρών οξέων στην ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζει διαφοροποιήσεις σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

Στις βλάβες της ατοπικής δερματίτιδας αλλά και στο κλινικά υγιές δέρμα των ασθενών παρατηρείται αύξηση της αναλογίας των ελεύθερων λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου συμπεριλαμβανόμενων των προφλεγμονωδών εικοσανοειδών λιπαρών οξέων και του αραχιδονικού οξέος που ίσως να συμβάλουν στην φλεγμονή. Είναι πιθανόν αυτή η διαφοροποίηση να οφείλεται στην μείωση της σύνθεσής τους λόγω της επίδρασης των κυτοκινών ιντερλευκίνης-4 (Interleukin, IL-4) και ιντερλευκίνης-13 (IL-13) της Th2 ανοσίας, οι οποίες σε καλλιέργειες ανθρώπινων κερατινοκυττάρων μείωσαν την έκφραση δύο ελονγκασών των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλύσου (elongation of very long chain fatty acids protein, ELOVL), των ELOVL3 και ELOVL6. (61) Ένας δεύτερος πιθανός μηχανισμός είναι η αύξηση του καταβολισμού των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλύσου λόγω της αύξησης της δράσης της καλλιкреΐνης. (45)

Στις χρόνιες βλάβες η μείωση του μήκους των αλυσίδων των ακυλίων πιθανόν να σχετίζεται με μείωση των ελονγκασών ELOVL1 και ELOVL4 από την αύξηση της ιντερφερόνης-α (Interferon, INF-α). (45)

Τέλος, σημειώνεται αύξηση στο ποσοστό των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων που πιθανόν να συμβάλει στην διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και την προδιάθεση για σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις. (52,61) Η αύξηση αυτή αποδίδεται στην αυξημένη δράση των δεσατουρασών των λιπαρών οξέων στην επιδερμίδα. (61)

Χοληστερόλη

Η χοληστερόλη της επιδερμίδας συμβάλλει αποφασιστικά στην αποτελεσματικότητα του επιδερμικού φραγμού. Επιπροσθέτως, υποπροϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης θεωρείται ότι συμμετέχουν στη ρύθμιση της επιδερμικής διαφοροποίησης και αποτρέπουν τον πολλαπλασιασμό των επιδερμικών κυττάρων και άρα την δημιουργία αποτελεσματικού φραγμού. Στην κερατίνη στιβάδα ανευρίσκονται κυρίως χοληστερόλη και 3-θειϊκή χοληστερόλη.

Στην ατοπική δερματίτιδα η βιοσύνθεση της χοληστερόλης και της 3-θειϊκής χοληστερόλης αυξάνεται, πιθανόν αντιρροπιστικά στην διαταραχή του επιδερμικού φραγμού. (52,61)

Οι τρεις τάξεις λιπιδίων της μεσοκυττάριας ουσίας είναι εξίσου σημαντικές για την διατήρηση αποτελεσματικού επιδερμικού φραγμού. Η υποκατάσταση των λιπιδίων απαιτεί τοπικώς χορηγούμενα καλλυντικά προϊόντα τα οποία περιέχουν και τις τρεις τάξεις των λιπιδίων με ποσοστό τουλάχιστον 5%. Η τοπική εφαρμογή κρέμας που περιείχε κεραμίδια, χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα σε μοριακές αναλογίες 3:1:1 σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 12 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, βελτίωσε τον επιδερμικό φραγμό περισσότερο από τα συμβατικά ενυδατικά προϊόντα. Η βελτίωση στην κλινική εικόνα, τον κνησμό και την ποιότητα του ύπνου των ασθενών ήταν εφάμιλλα της τοπικής αγωγής με το κορτικοειδές, φλουτικαζόνη. (62)

10.1.2.2 Λιπίδια περιεχόμενα στο σμήγμα

Το σμήγμα είναι ένα λιπαρό μείγμα που παράγεται από τους σμηγματογόνους αδένες. Η παραγόμενη ποσότητα και η σύνθεσή του εξαρτώνται από την ηλικία του ατόμου και την ανατομική περιοχή. Περιέχει γλυκερολιπίδια σε αναλογία 30-50%, ελεύθερα λιπαρά οξέα σε αναλογία 15-30%, χοληστερόλη σε αναλογία 1,5-2,5%, εστέρες χοληστερόλης σε αναλογία 3-6%, σκουαλένιο σε αναλογία 12-20% και εστέρες κηρών σε αναλογία 26-30%. Στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχει παρατηρηθεί μειωμένη παραγωγή σμήγματος και μικρότερο μέγεθος σμηγματογόνων αδένων.

Το συνολικό ποσό των λιπιδίων καθώς και όλες οι κατηγορίες λιπιδίων πλην της χοληστερόλης και των εστέρων της εμφανίζονται μειωμένα στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. (52)

Η μείωση των λιπιδίων της κερατίνης στιβάδας οδηγεί σε αύξηση της διαδερμικής απώλειας ύδατος. Επιπλέον, καθώς κάποια λιπίδια (όπως οι σφιγγοσίνες και τα παράγωγά τους και τα μακράς αλύσου ελεύθερα λιπαρά οξέα) διαθέτουν αντιμικροβιακές ιδιότητες και η μείωση των επιπέδων τους συμβάλλει στην μειωμένη αποτελεσματικότητα της φυσικής ανοσίας και στην προδιάθεση σε λοιμώξεις που παρατηρείται στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. (52)

10.1.3 Διαταραχές του φραγμού οφειλόμενες σε δυσλειτουργίες των σφικτών συνδέσεων

Οι σφικτές συνδέσεις είναι κυτταρικές συνδέσεις που ανευρίσκονται στο δέρμα και σε όλους τους επιθηλιακούς και ενδοθηλιακούς ιστούς. Αποτελούνται από διακυτταρικές πρωτεΐνες, όπως η οκλουντίνη, το συνδετικό μόριο προσκόλλησης Α και οι κλαουντίνες που συνδέονται με πρωτεΐνες πρόσδεσης οι οποίες βρίσκονται στην εσωτερική πλευρά της κυτταροπλασματικής μεμβράνης.

Οι σφικτές συνδέσεις συγκρατούν τα κύτταρα στο επίπεδο της κοκκώδους στιβάδας και είναι αποφασιστικής σημασίας για την αποτελεσματικότητα του επιδερμικού φραγμού, τη βατότητα της επιδερμίδας, την παρακυττάρια επικοινωνία και τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. (42,47,63)

Οι σφικτές συνδέσεις συμμετέχουν επίσης στην επικοινωνία μεταξύ γειτονικών κυττάρων της επιδερμίδας μέσω της λειτουργίας τους ως παρακυττάρων μονοπατιών που διευκολύνουν την μεταφορά νερού και ιόντων. Επιπλέον, δημιουργούν ένα είδος φράχτη που διαχωρίζει τις κορυφαίες και τις πλευρικές - βασικές περιοχές της μεμβράνης των κερατινοκυττάρων σε χωριστά διαμερίσματα της επιδερμίδας και ίσως να σχετίζονται με την ρύθμιση των λιπιδίων της κερατίνης στιβάδας. (63,64)

Παλαιότερη μελέτη έδειξε ότι οι σφικτές συνδέσεις επιτρέπουν τη διέλευση των δενδριτών των ενεργοποιημένων κυττάρων Langerhans διαμέσου της κλαουντίνης-1 ώστε να επιτευχθεί η πρόσληψη αντιγόνων χωρίς να διαταράσσεται η στεγανότητά τους. (65)

Η κλαουντίνη-1 είναι η πρωτεΐνη των σφικτών συνδέσεων με την υψηλότερη έκφραση στην επιδερμίδα. Σε *in vitro* μελέτες διαπιστώθηκε ότι η κλαουντίνη-1 και η κλαουντίνη-4 ενισχύουν τον επιδερμικό φραγμό, όπως αυτό προέκυψε από την προκαλούμενη

αύξηση της διεπιθηλιακής ηλεκτρικής αντίστασης. Η κλαουντίνη-2 και η κλαουντίνη-6 μειώνουν την διεπιθηλιακή ηλεκτρική αντίσταση, η μείωση της οποίας έχει συσχετιστεί με την επιδείνωση της λειτουργίας του φραγμού. (63)

Οι ποντικοί με έλλειψη κλαουντίνης-1 πεθαίνουν από αφυδάτωση σε 24 ώρες από την γέννησή τους, απουσία άλλων διαταραχών που θα μπορούσαν να προκαλέσουν μείωση της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού. (47,63)

Στον άνθρωπο, η έλλειψη κλαουντίνης-1 προκαλεί το σύνδρομο νεογνικής ιχθύωσης και σκληρυντικής χολαγγειϊτιδας (Neonatal Ichthyosis and Sclerosing CHolangitis syndrome, NISCH). Έχουν επισημανθεί πολυμορφισμοί μονήρους νουκλεοτιδίου της κλαουντίνης-1 που παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την ατοπική δερματίτιδα. (63)

Η έκφραση της κλαουντίνης-1 έχει βρεθεί σημαντικά μειωμένη (μείωση μεγαλύτερη από 50%) στο κλινικά υγιές δέρμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, όχι όμως στο δέρμα υγιών ατόμων ή ασθενών με ψωρίαση. Στους ασθενείς με μειωμένη έκφραση κλαουντίνης-1 παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων IgE και των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα ανάλογη της μείωσης της έκφρασης της κλαουντίνης-1.

Η ενίσχυση των δεικτών της Th 2 ανοσίας πιθανόν αποδίδεται στην μειωμένη αποτελεσματικότητα των σφιχτών συνδέσεων και όχι το αντίστροφο καθώς πειραματικές έρευνες σε καλλιέργειες κερατινοκυττάρων έδειξαν ότι η ενεργοποίηση της Th 2 ανοσιακής αντίδρασης αυξάνει την έκφραση της κλαουντίνης-1. Νεότερες μελέτες έδειξαν ότι η IL-4, η IL-33 και η INF- γ μειώνουν της έκφραση της κλαουντίνης-1 ενώ η IL-17A την αυξάνει. (47) Τα ευρήματα αυτά πιθανόν να σχετίζονται με αυξημένη διαπερατότητα της επιδερμίδας σε περιβαλλοντικά αντιγόνα και αλλεργιογόνα, (63) και αποτελούν το αντικείμενο σημαντικού αριθμού μελετών. (47)

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων τύπου Toll 2 (Toll-like receptors-2) που σχετίζονται με την φυσική ανοσία, ενισχύει την αποτελεσματικότητα των σφιχτών συνδέσεων. (47)

Η λειτουργικότητα των σφιχτών συνδέσεων πέραν των μεταλλάξεων και των πολυμορφισμών του μονήρους νουκλεοτιδίου της κλαουντίνης που προαναφέρθηκαν, ίσως να επηρεάζεται και από την αύξηση στην δράση ενδογενών πρωτεασών όπως οι πρωτεάσες σερίνης, ή από την δράση βακτηριακών πρωτεασών ή και αλλεργιογόνων ουσιών με δράση πρωτεάσης όπως, η γύρη, το άκαρι της οικιακής σκόνης και αλλεργιογόνα προερχόμενα από τις κατσαρίδες. (47,63)

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την εξιχνίαση του ρόλου των σφιχτών συνδέσεων στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας και της συμμετοχής των διαταραχών τους στους υπόλοιπους παθογενετικούς μηχανισμούς της.

10.2 ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ

Στην ατοπική δερματίτιδα παρατηρείται διαταραχή της λειτουργίας της φυσικής ανοσίας η οποία οδηγεί στην μείωση της ποικιλότητας του μικροβιώματος και την προδιάθεση σε λοιμώξεις. Όσον αφορά την ειδική ανοσία, παρατηρείται υπερβολική έκφραση της Th2 ανοσίας. (66-68)

10.2.1 Φυσική ανοσία

Η φυσική ανοσία είναι εξελικτικά, μια «αρχαία» ανοσία που υπάρχει στο ζωικό και το φυτικό βασίλειο, στα ασπόνδυλα και στους μύκητες. Αποτελεί την πρώτη, μη ειδική ανοσιακή απάντηση του οργανισμού στην είσοδο κάποιου παθογόνου και δεν απαιτείται προηγούμενη έκθεση σε αυτό. (66,67)

Η καταστροφή των παθογόνων από το σκέλος της φυσικής ανοσίας είναι ταχεία. Η έναρξη της ανοσιακής απάντησης συμβαίνει με την αναγνώριση συγκεκριμένων σχετιζόμενων με παθογόνα προτύπων, τα PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns), από ειδικούς υποδοχείς αναγνώρισης, τους PRRs (Pathogen Recognition Receptors) και ακολουθεί η παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων, χημειοκινών και κυτοκινών. Η φυσική ανοσία είναι σημαντική για την ενεργοποίηση και την ενίσχυση της ειδικής ανοσίας. (66-68)

Οι PRRs είναι μια ομάδα υποδοχέων στην οποία ανήκουν και οι υποδοχείς τύπου Toll (Toll Like Receptors, TLRs). Οι TLRs υπάρχουν σε κύτταρα επιθηλίων των θηλαστικών και είναι μία οικογένεια υποδοχέων με 12 μέλη. Η συμβολή τους στην φυσική ανοσία της επιδερμίδας είναι σημαντική και η ενεργοποίησή τους με την τοπική εφαρμογή μικουιμόδης χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς. (68,69)

Η παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας είναι σημαντική για την άμυνα στην εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών. Τα κύρια αντιμικροβιακά πεπτίδια του δέρματος είναι δύο τύποι φυσικών αντιβιοτικών ουσιών, οι ντιφενσίνες και η καθελιδίνη. (66)

Τα κύτταρα της επιδερμίδας που συμβάλλουν στην φυσική ανοσία και έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας είναι τα: (66,68)

- Κερατινοκύτταρα
- Δενδριτικά κύτταρα και
- Φυσικά λεμφοειδή κύτταρα-2

Στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα θεωρείται ότι υπάρχει μείωση της λειτουργίας της φυσικής ανοσίας η οποία συμβάλει στην μείωση της ποικιλότητας του μικροβιώματος, τον αποικισμό από σταφυλόκοκκο και την αυξημένη προδιάθεση σε λοιμώξεις, ενώ οδηγεί σε υπερενεργοποίηση της Th2 ανοσιακής αντίδρασης. (66-68)

10.2.1.1 Ο ρόλος των κερατινοκυττάρων στην φυσική ανοσία

Τα κερατινοκύτταρα αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας στην εισβολή παθογόνων διότι: (67)

- Αποτελούν σημαντικό στοιχείο του επιδερμικού φραγμού ο οποίος παρεμποδίζει την είσοδο παθογόνων
- Παράγουν αντιμικροβιακά πεπτίδια
- Είναι ικανά να αναγνωρίζουν ποικιλία παθογόνων καθώς φέρουν στην επιφάνειά τους, υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων
- Διαθέτουν δυνατότητα παραγωγής προφλεγμονωδών μεσολαβητών (χημειοκινών) που είναι καθοριστικής σημασίας για την έναρξη της ανοσιακής απάντησης και φλεγμονωδών μεσολαβητών (κυτοκινών) που παίζουν κεντρικό ρόλο στην έναρξη και την ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης

Στην ατοπική δερματίτιδα η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού οδηγεί στην έκθεση των επιδερμικών κυττάρων σε ερεθιστικούς παράγοντες του περιβάλλοντος, μικροβιακά αντιγόνα και περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα.

Τα κερατινοκύτταρα ως απάντηση στους παραπάνω παράγοντες αλλά και στον μηχανικό ερεθισμό παράγουν: (67,70)

- Προφλεγμονώδεις μεσολαβητές (χημειοκίνες) που προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα της φυσικής ανοσίας όπως, δενδριτικά κύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μαστοκύτταρα αλλά ενεργοποιούν και τα Th2 λεμφοκύτταρα

- Κυτοκίνες που ενεργοποιούν την Th2 ανοσιακή απάντηση όπως, (67) η **θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (Thymic Stromal Lymphopoietin, TSLP)**. Πρόκειται για μια κυττοκίνη που ομοιάζει με την IL-7. Παρουσιάζει αυξημένη έκφραση στην ατοπική δερματίτιδα και τα επίπεδά της είναι ανάλογα της σοβαρότητας της νόσου.

Η TSLP ενεργοποιεί τα δενδριτικά κύτταρα τα οποία κινητοποιούν την διαφοροποίηση των άωρων λεμφοκυττάρων προς Th2 λεμφοκύτταρα. Τα Th2 παράγουν IL-4, IL-5 και IL-13 που αυξάνουν περαιτέρω την παραγωγή TSLP. (67)

Επιπρόσθετα, η TSLP έχει κνησμογόνο δράση. Οι νευροαισθητήριες απολήξεις κνησμού διαθέτουν υποδοχείς για την TSLP και η σύνδεσή της με αυτούς δημιουργεί έντονο αίσθημα κνησμού. (67,70)

Σε πειραματικά μοντέλα ποντικών διαπιστώθηκε έναρξη και επιδείνωση των συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας από την δράση TSLP προερχόμενης από κερατινοκύτταρα. (70) Σε κλινικές μελέτες διαπιστώθηκε μείωση του κνησμού των ασθενών που βρίσκονταν υπό αγωγή με μονοκλωνικό αντίσωμα anti-TSLP. (67)

Η IL-25 παράγεται κυρίως από τα κερατινοκύτταρα και ενεργοποιεί την Th2 απάντηση είτε μέσω άμεσης επίδρασης στα άωρα CD 4 (+) λεμφοκύτταρα είτε με έμμεσο τρόπο μέσω της ενεργοποίησης φυσικών λεμφοειδών κυττάρων 2. Επιπρόσθετα συμβάλλει στην καταστολή της κυτταρικής ανοσίας διότι παρεμποδίζει την Th1 και την Th17 απάντηση. Τέλος η αύξηση της IL-25 επιδεινώνει τον επιδερμικό φραγμό μέσω της μείωσης της παραγωγής φιλαγγρίνης. (67)

Η IL-33 παρουσιάζει σταθερή έκφραση στα κερατινοκύτταρα αλλά είναι ανοσιακά αδρανής. Ποικίλα ερεθίσματα οδηγούν στην άμεση ενεργοποίηση και έκκρισή της από τα κερατινοκύτταρα.

Η IL-33 ενεργοποιεί τα μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα φυσικά λεμφοειδή κύτταρα 2 τα οποία συμβάλλουν στην ενίσχυση του Th2 σκέλους της ανοσιακής απάντησης. Επιπλέον, αυξάνει τον κνησμό με τρεις τρόπους: α) συνδεδεμένη άμεσα με τους υποδοχείς του κνησμού, β) μέσω επίδρασης στα κερατινοκύτταρα και αύξησης της έκκρισης της κνησμογόνου TSLP και γ) μέσω των Th2 λεμφοκυττάρων, της παραγωγής IL-31 και της διέγερσης των νευρικών υποδοχέων του κνησμού. Επιδεινώνει επίσης τον επιδερμικό φραγμό μέσω αρνητικής ρύθμισης της έκφρασης φιλαγγρίνης και της κλαουντίνης-1.

Σε κλινικές μελέτες, η χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος αντιιντερλευκίνης-33 etokimab, μείωσε σημαντικά στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα την φλεγμονή. (67)

10.2.1.2 Ο ρόλος των δενδριτικών κυττάρων στην φυσική ανοσία

Η συμβολή των δενδριτικών κυττάρων της φυσικής ανοσίας στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας είναι πολύ σημαντική. (68)

Τα δενδριτικά κύτταρα παρουσιάζουν τα αντιγόνα και τα αλλεργιογόνα και λειτουργούν και ως ρυθμιστές ισορροπίας μεταξύ φυσικής και ειδικής ανοσίας.

Χωρίζονται σε δύο κύριους υποπληθυσμούς, τα:

- Πλασματοειδή δενδριτικά κύτταρα και
- Μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα

Οι πληθυσμοί τους στο δέρμα ανανεώνονται συνεχώς από τα μονοκύτταρα και τα προμυελοειδή κύτταρα του περιφερικού αίματος.

Τα πλασματοειδή δενδριτικά κύτταρα, τα οποία παράγουν INF- γ και είναι υπεύθυνα για την άμυνα ενάντια στους ιούς, σχεδόν απουσιάζουν από το ατοπικό δέρμα. Η απουσία τους οφείλεται στην απόπτωσή τους λόγω της δράσης των κυτοκινών Th 2 ανοσίας και σχετίζεται με την ευπάθεια στις ιογενείς λοιμώξεις και την εμφάνιση ερπητικού εκζέματος. (71,72)

Τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα στο δέρμα, διακρίνονται σε: (71)

- Επιδερμικά κύτταρα Langerhans (Langerhans Cells: LCs)
- Φλεγμονώδη δενδριτικά επιδερμικά κύτταρα (Inflammatory Dendritic Epidermal Cells, IDECs).

Η λειτουργικότητα των μυελοειδών κυττάρων δεν είναι σταθερή. Εξαρτάται αφενός από το επίπεδο έκφρασης συγκεκριμένων μοριακών συμπλεγμάτων στην επιφάνειά τους, αφετέρου επηρεάζεται σημαντικά από παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται. (71)

Μεταξύ των παραγόντων του μικροπεριβάλλοντος είναι η TSLP, η παραγωγή της οποίας από τα κερατινοκύτταρα είναι αυξημένη στην ατοπική δερματίτιδα καθώς και οι τοπικά και συστηματικά παραγόμενες κυτοκίνες. (71)

Παράγοντες επιφάνειας των δενδριτικών κυττάρων που συμβάλλουν στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας είναι οι υποδοχείς για την IgE και οι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων. (71) Στην ατοπική δερματίτιδα τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα εκφράζουν τριμερείς υποδοχείς υψηλής συγγένειας για την IgE και μείωση της έκφρασης των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων τύπου Toll 2, στοιχεία που απουσιάζουν σε φυσιολογικές συνθήκες. (71)

Ο ρόλος των **κυττάρων Langerhans** στην έναρξη και την ομοίωση της ανοσιακής απόκρισης είναι σημαντικός γιατί καθορίζουν την ισορροπία μεταξύ ανοχής και ανοσολογικής αντίδρασης. Συνδέονται με αντιγόνα και ακολούθως μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες όπου κινητοποιούν την διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων. Η αντιγονοπαρουσιαστική τους ικανότητα δεν είναι σταθερή αλλά εξαρτάται αφενός από το επίπεδο έκφρασης συγκεκριμένων μοριακών συμπλεγμάτων στην επιφάνειά τους, αφετέρου υπόκειται σε αυστηρή ρύθμιση από παράγοντες του περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται. (71)

Στην ατοπική δερματίτιδα τα κύτταρα Langerhans εκφράζουν υποδοχείς υψηλής συγγένειας για την ανοσοσφαιρίνη E (FcεRI) και χαμηλή έκφραση TLR2, που δεν παρατηρούνται στα υγιή άτομα. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η ιδιαίτερα αυξημένη ικανότητα στην σύνδεση και παρουσίαση αλλεργιογόνων (που εύκολα διαπερνούν τον ελαττωματικό επιδερμικό φραγμό) καθώς και αυτοαντιγόνων. (71,72)

Η ακριβής παθογενετική σημασία των υποδοχέων TLR2 δεν έχει διερευνηθεί πλήρως αλλά είναι γνωστό ότι εκφράζονται στα κερατινοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα του δέρματος. Πρόκειται για υποδοχείς που αναγνωρίζουν στοιχεία του κυτταρικού τοιχώματος του χρυσίζοντα σταφυλοκόκκου, η έκφρασή τους ενισχύει τις σφιχτές συνδέσεις της επιδερμίδας και οι μεταλλάξεις τους σχετίζονται με αποικισμό και λοιμώξεις από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και με την εμφάνιση ατοπικής δερματίτιδας. (45)

Η συμβολή των κυττάρων Langerhans στην έναρξη και διατήρηση του ανοσολογικού καταρράκτη της ατοπικής δερματίτιδας είναι εξαιρετικά σημαντική, γιατί μετά την σύνδεση τους με το αντιγόνο ακολουθεί η χημειοταξία διαφοροποιημένων λεμφοκυττάρων και η παραγωγή κυτοκινών όπως η IL-33 και η TSLP που επάγουν και διατηρούν την ανοσιακή απάντηση των Th2 κυττάρων. Επιπλέον η IL-25 που παράγεται από αυτά είναι παράγοντας - κλειδί για την έναρξη και την διατήρηση της νόσου γιατί

μειώνει την έκφραση της φιλαγγρίνης στην επιδερμίδα και συμβάλει στην περαιτέρω διαταραχή του επιδερμικού φραγμού. (71)

Τα φλεγμονώδη δενδριτικά επιδερμικά κύτταρα (IDECs) δεν παρατηρούνται σε υγιή άτομα αλλά σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και σε άλλες φλεγμονώδεις δερματοπάθειες. Φέρουν, στην επιφάνειά τους υποδοχείς υψηλής συγγένειας για την IgE (FcεRI) και TLR 2, και η συμβολή τους στην παθογένεια της νόσου είναι μέγιστη. Επάγουν την Th1 ανοσία η οποία επικρατεί στην χρόνια ατοπική δερματίτιδα και αποτελούν ένα σημαντικό στόχο των νεότερων θεραπειών. Οι αναστολείς JAK (Janus Kinase) 1 και JAK 2 βελτιώνουν την νόσο διακόπτοντας την εξέλιξη των IDECs από τα μονοκύτταρα. (71,72)

10.2.1.3 Ο ρόλος των φυσικών λεμφοειδών κυττάρων 2 στην ατοπική δερματίτιδα

Τα φυσικά λεμφοειδή κύτταρα 2 βρίσκονται αυξημένα στο ατοπικό δέρμα. Διεγείρονται από την IL-33 που παράγεται από τα κύτταρα Langerhans και από την IL-25 που παράγεται από τα κερατινοκύτταρα, τα βασεόφιλα και πιθανόν από τα μαστοκύτταρα. Αποτελούν έναν ακόμη παράγοντα διέγερσης της Th2 ανοσίας μέσω της παραγωγής IL-5 και IL-13. Η τελευταία επάγει την υπερπλασία της επιδερμίδας.

Ο ακριβής ρόλος τους στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας είναι ακόμη υπό διερεύνηση. (72)

10.2.2 Ειδική (επίκτητη) ανοσία

Η ειδική ανοσία, αποτελεί την δεύτερη ανοσιακή απάντηση μετά την είσοδο παθογόνου στον οργανισμό και χαρακτηρίζεται από ειδικότητα και ανοσολογική μνήμη.

Η απάντηση της ειδικής ανοσίας δεν είναι άμεση εκτός εάν υπάρχει προηγούμενη έκθεση στο παθογόνο. Ενεργοποιείται είτε με άμεσο τρόπο από τα κυκλοφορούντα παθογόνα είτε έμμεσα μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων της φυσικής ανοσίας και χωρίζεται σε κυτταρική ανοσία και σε χυμική ανοσία. Τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την ειδική ανοσία είναι τα T λεμφοκύτταρα, που είναι υπεύθυνα για την κυτταρική ανοσία και τα B λεμφοκύτταρα, που είναι υπεύθυνα για την χυμική ανοσία.

Σε κάθε περίπτωση παραμένουν στον οργανισμό κύτταρα μνήμης τα οποία παρουσιάζουν εξειδίκευση στην εξουδετέρωση συγκεκριμένου παθογόνου παράγοντα και δύνανται να

δράσουν ταχέως και παρατεταμένα σε κάθε επόμενη έκθεση στον παθογόνο μικροοργανισμό. (73)

10.2.2.1 Ο ρόλος των T λεμφοκυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα

Τα T λεμφοκύτταρα ωριμάζουν στον θύμο αδένα και χωρίζονται σε T βοηθητικά (T helper cells, Th) και σε T κυτταροτοξικά (T cytotoxic cells, Tc). Τα B λεμφοκύτταρα προέρχονται από τον μυελό των οστών.

Τα Th λεμφοκύτταρα διακρίνονται στους παρακάτω πέντε κύριους υπότυπους: (73)

1. Th1 που παράγουν INF- γ και IL-2
2. Th2 που παράγουν IL-4, IL-5, IL-10, IL-13
3. Th17 που παράγουν IL-17, IL-22 και TNF- α
4. Treg (T regulatory, T ρυθμιστικά) που παράγουν IL-20 και TGF- β
5. Th9 που παράγουν IL-9 και IL-10

Ο ρόλος των T λεμφοκυττάρων θεωρείται κυριαρχικής σημασίας στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας. Στις βλάβες (και σε μικρότερο βαθμό στο κλινικά υγιές δέρμα) παρατηρείται διήθηση κυρίως από Th λεμφοκύτταρα. Παρατηρείται επίσης διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ της ανοσιακής απάντησης Th2 και Th1 και παρουσία κυκλοφορούντων ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα.

Στην οξεία φάση επικρατεί κυρίως η έκφραση των κυτοκινών Th2, τελευταία όμως έχει περιγραφεί επιπρόσθετη ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων Th17 / IL-23 και Th22 σε ασθενείς με μη αλλεργική δηλαδή, ενδογενή ατοπική δερματίτιδα. Τα Th2 λεμφοκύτταρα σε φυσιολογικές συνθήκες συμβάλλουν σημαντικά στον συντονισμό της ανοσολογικής αντίδρασης σε μεγάλου μεγέθους εξωκυττάρια παθογόνα και είναι απαραίτητα για την ειδική ανοσία. (72)

Η πρώτη κυτοκίνη που εκφράζεται είναι η IL-4 η οποία προέρχεται από τα Th2 λεμφοκύτταρα στο πρώτο εικοσιτετράωρο μετά από την έκθεση σε αλλεργιογόνα. (72)

Η IL-4 επάγει την διαφοροποίηση των άωρων (naive) T λεμφοκυττάρων Th0 σε Th2 και σηματοδοτεί την διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων προς παραγωγή IgE. Επιπλέον μέσω θετικής ανατροφοδότησης ενισχύει την σύνθεσή της σε αυξημένες ποσότητες. (72)

Η IL-5 ενεργοποιεί τα βασεόφιλα προς παραγωγή κυτοκινών.

Η IL-33, η οποία παράγεται από τα κερατινοκύτταρα, αυξάνει σημαντικά την έκφραση των κυτοκινών του σκέλους της Th2 ανοσιακής αντίδρασης. (74)

Οι ιντερλευκίνες, IL-4, IL-13, IL-31 και IL-33 προκαλούν μείωση των πρωτεϊνών του επιδερμικού φραγμού όπως η φιλαγγρίνη, η ινβολουκρίνη, η λορικρίνη και τα μόρια προσκόλλησης. Οι IL-4, IL-13, IL-22, και IL-31 μειώνουν την έκφραση της κορνεοδεσμοσίνης των σφιχτών συνδέσεων. Ως αποτέλεσμα, μειώνεται η αποτελεσματικότητα του επιδερμικού φραγμού, επάγεται η φλεγμονή, η πιθανότητα εισόδου αλλεργιογόνων και η ανάπτυξη αλλεργίας. Οι IL-4 και IL-13 συμβάλλουν στην παραγωγή χημειοκινών και την μείωση των αντιμικροβιακών πεπτιδίων που σχετίζονται με τον αποκισμό του δέρματος από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και την αυξημένη ευπάθεια σε σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις. Η IL-22 σχετίζεται με επιδείνωση του επιδερμικού φραγμού. Οι κυτοκίνες του σκέλους Th2 συμβάλλουν στην πρόκληση και στην διατήρηση του αισθήματος του κνησμού με, ανεξάρτητο από την ισταμίνη, μηχανισμό. (6)

Στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, η έκφραση της Th2 IL-31 αυξάνει από την έκθεση σε αλλεργιογόνα, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και από τα σταφυλοκοκκικά υπεραντιγόνα. Η IL-31 συνδέεται με τους υποδοχείς της που αφθονούν στην επιφάνεια των κερατινοκυττάρων ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο το σκέλος της φυσικής ανοσίας καθώς και με τους υποδοχείς της στις νευρικές απολήξεις ενισχύοντας το αίσθημα του κνησμού. (67)

Η σημασία των Th2 λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας επιβεβαιώνεται και από την ανταπόκριση στο μονοκλωνικό αντίσωμα Dupilumab. Το Dupilumab δεσμεύει τους υποδοχείς της IL-4 και καταστέλλει το μονοπάτι της Th2 ενώ η χορήγησή του βελτιώνει σημαντικά την κλινική εικόνα τόσο της ενδογενούς όσο και της εξωγενούς ατοπικής δερματίτιδας. (72)

Στην χρόνια φάση διατηρείται η δράση των Th2, Th22 και Th17 ενώ ενεργοποιείται και κυριαρχεί η δράση των λεμφοκυττάρων Th1 τα οποία παράγουν INF- γ και IL-2. Αυτή η ανοσολογική δραστηριότητα έχει ως αποτέλεσμα πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την πάχυνση της επιδερμίδας. (6,73)

Επιπρόσθετα έχει παρατηρηθεί αυξημένη απόπτωση στα κερατινοκύτταρα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα οφειλόμενη στην επίδραση της INF- γ που ίσως επιδεινώνει τον επιδερμικό φραγμό. (75)

10.2.2.2 Ο ρόλος των B λεμφοκυττάρων στην ατοπική δερματίτιδα

Τα B λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την χυμική ανοσία. Η σύνδεση κάποιου αντιγόνου με υποδοχείς ανοσοφαιρίνης των άωρων B λεμφοκυττάρων, τα ενεργοποιεί για κλωνικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση σε **πλασματοκύτταρα** που παράγουν και εκκρίνουν αντισώματα (πρωτεΐνες) και σε **κύτταρα μνήμης**. Η ενεργοποίηση απαιτεί, στην πλειοψηφία των αντιγονικών τύπων, την παρουσίαση του αντιγόνου από τα B λεμφοκύτταρα σε T λεμφοκύτταρα και τη βοήθεια των Th λεμφοκυττάρων. (68,73)

Τα **ρυθμιστικά B λεμφοκύτταρα**, ρυθμίζουν αρνητικά την ανοσιακή απάντηση κυρίως μέσω της παραγωγής IL-10. (68)

Η παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας θεωρείται εξαρτώμενη πρωτίστως από τα T λεμφοκύτταρα αλλά η συμμετοχή των B λεμφοκυττάρων έχει προταθεί από αρκετές μελέτες καθώς: (68)

- Έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα IgE στο περιφερικό αίμα, στο 80% των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα.
- Έχουν βρεθεί αυξημένα IgE πλασματοκύτταρα και IgE κύτταρα μνήμης στο περιφερικό αίμα παιδιατρικών ασθενών με ατοπική δερματίτιδα.
- Τα φλεγμονώδη κύτταρα που διηθούν τις βλάβες παρουσιάζουν υποδοχείς υψηλής συγγένειας για την IgE.
- Τα B λεμφοκύτταρα λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα προς τα T λεμφοκύτταρα.
- Το μονοκλωνικό αντίσωμα Rituximab που καταστρέφει τα B λεμφοκύτταρα βελτίωσε την κλινική εικόνα των βλαβών της ατοπικής δερματίτιδας.
- Η παραγωγή IL-10 βρέθηκε μειωμένη σε ασθενείς με ήπια ατοπική δερματίτιδα και σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα.

11. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πληθώρα παραγόντων ενοχοποιούνται για την προδιάθεση της εμφάνισης της ατοπικής δερματίτιδας ή την επιδείνωση της κλινικής εικόνας. Οι παράγοντες αυτοί είτε αυξάνουν την σοβαρότητα και την έκταση των βλαβών είτε την πιθανότητα εμφάνισης εξάρσεων και υποτροπών. Η, κατά το δυνατόν, αποφυγή τους μπορεί να βελτιώσει την κλινική εικόνα και την ποιότητα ζωής των πασχόντων.

11.1 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας θεωρείται ο σημαντικότερος προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας και αποτελεί μείζον κριτήριο για την διάγνωση της νόσου. (1,23)

Το ιστορικό ατοπικής δερματίτιδας των γονιών αυξάνει την πιθανότητα νόσου των απογόνων τους περισσότερο από ότι το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα. Ο λόγος πιθανοτήτων εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας σε παιδί με ένα γονέα με ατοπική δερματίτιδα ή με τους δύο γονείς πάσχοντες έχει υπολογιστεί σε 1,81 και 3,66 αντίστοιχα. (76)

Μελέτη διδύμων αδερφιών έδειξε ότι, στους μονοζυγωτικούς διδύμους εάν πάσχει ο ένας από τους δύο, η πιθανότητα εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας στον άλλο είναι 75%. (1) Η αντίστοιχη πιθανότητα σε διζυγωτικούς διδύμους υπολογίστηκε σε άλλη μελέτη ότι είναι 25%. (77)

Η πρόοδος στην μοριακή ιατρική έχει οδηγήσει στην ταυτοποίηση 62 γονιδίων που σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα.

Πρόκειται για γονίδια που είτε σχετίζονται με την φυσική ή την ειδική ανοσία, τα περισσότερα όμως εξ' αυτών που σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα κωδικοποιούν πρωτεΐνες που αφορούν τον επιδερμικό φραγμό. (68,78)

11.2 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι κύριοι περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν στην εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας και την επιδείνωση της κλινικής εικόνας της νόσου είναι, η θερμοκρασία και η υγρασία του περιβάλλοντος, η ηλιοφάνεια, οι ρύποι, η σκληρότητα του νερού, οι ερεθιστικοί παράγοντες (38) καθώς και κάποια αεροαλλεργιογόνα. (79)

11.2.1 Θερμοκρασία - υγρασία - ηλιοφάνεια

Η ατοπική δερματίτιδα επηρεάζεται από την θερμοκρασία και την υγρασία του περιβάλλοντος καθώς και τις ημερήσιες ώρες ηλιοφάνειας.

Οι εποχές με υψηλότερη θερμοκρασία, υγρασία και ηλιοφάνεια ευνοούν την μείωση των υποτροπών και οι περιοχές του πλανήτη με τέτοιες καιρικές συνθήκες έχουν χαμηλότερο επιπολασμό ατοπικής δερματίτιδας. (80)

Πιθανόν οι παθογενετικοί μηχανισμοί των παραπάνω φαινομένων να σχετίζονται με την μείωση της έκφρασης της φιλαγγρίνης σε συνθήκες χαμηλής υγρασίας ή και την μετατροπή του *cis*-ουροκανικού οξέος σε *trans*-ουροκανικό οξύ από την υπεριώδη ακτινοβολία. Σημειώνεται ότι το *trans*-ουροκανικό οξύ έχει ανοσοκατασταλτική δράση. (80)

Η υπεριώδης ακτινοβολία επάγει την σύνθεση βιταμίνης D και υπάρχουν μελέτες που συνδέουν τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D με αυξημένη πιθανότητα ατοπικής δερματίτιδας. Η βαρύτητα της νόσου έχει βρεθεί αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα της βιταμίνης D.

Η αποκατάσταση των επιπέδων της βιταμίνης D με χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής βελτίωσε την κλινική εικόνα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα. Η βιταμίνη D καταστέλλει την παραγωγή της IgE, ρυθμίζει την κερατινοποίηση και βελτιώνει τον επιδερμικό φραγμό. (81)

11.2.2 Ρύποι

Η παρουσία περιβαλλοντικών ρύπων σε υψηλά επίπεδα σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης και επιδείνωσης της κλινικής εικόνας της νόσου. Η παρατήρηση

αυτή αφορά τους ρύπους από καυσαέρια, τον καπνό του τσιγάρου (ενδομήτρια και περιγεννητική έκθεση) και τις πτητικές οργανικές ενώσεις.

Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την βλαπτική δράση των ελευθέρων ριζών σε στοιχεία του επιδερμικού φραγμού και διάφορες επιγενετικές μεταβολές οφειλόμενες σε ενδομήτρια έκθεση που οδηγούν σε ενίσχυση της Th2 ανοσίας. (80)

11.2.3 Σκληρότητα του νερού - Επιφανειοδραστικές ουσίες

Σε περιοχές με σκληρό νερό ύδρευσης παρατηρείται αυξημένος επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας. Το σκληρό νερό ενισχύει την βλαπτική επίδραση των επιφανειοδραστικών ουσιών, όπως το θειικό λαουρικό νάτριο, στον επιδερμικό φραγμό. Η ερεθιστική δράση των επιφανειοδραστικών ουσιών είναι ισχυρότερη σε κληρονομικά προδιατεθειμένα άτομα όπως οι ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου της φιλαγγρίνης. (80,82)

11.2.4 Αλλεργιογόνα

Στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα η διείσδυση αλλεργιογόνων στο δέρμα διευκολύνεται από τον ελαττωματικό επιδερμικό φραγμό και η επίταση του σκέλους της Th2 ανοσίας ενισχύει την παραγωγή IgE από τα B λεμφοκύτταρα. Αυτό είναι πιθανότατα το αίτιο της αυξημένης συχνότητας ευαισθητοποίησης σε τροφικά αλλεργιογόνα και αεροαλλεργιογόνα. (38,79,80,82,83)

Η γύρη είναι σημαντικό αεροαλλεργιογόνο του εξωτερικού περιβάλλοντος και ευθύνεται για την πρόκληση εξάρσεων της ατοπικής δερματίτιδας στις εκτεθειμένες θέσεις του δέρματος. (83) Η έκθεση σε γύρη επιδείνωσε την κλινική εικόνα ασθενών, σε διπλή τυφλή μελέτη πρόκλησης με την χρήση θαλάμου. (79)

Το άκαρι της οικιακής σκόνης θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας πρόκλησης αλλεργίας στο οικιακό περιβάλλον. Δύο υπότυποι ακάρεων θεωρούνται οι συχνότερα υπεύθυνοι, το Ευρωπαϊκό άκαρι της οικιακής σκόνης (*Dermatophagoides pteronyssinus*) και το Αμερικανικό άκαρι της οικιακής σκόνης (*Dermatophagoides farinae*).

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα εμφανίζουν συχνά υψηλούς τίτλους ειδικής IgE, θετικές δοκιμασίες νυγμού και επιδερμικές δοκιμασίες επικόλλησης σε κάποια από τα

30 αλλεργιογόνα που προέρχονται από τα σώματα ή τα κόπρανα των παραπάνω ακάρεων. Η κλινική σημασία των ευρημάτων πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση όπως για παράδειγμα, επιδείνωση σχετιζόμενη με αλλαγές στην οικία. Τα μέτρα μείωσης του ακάρεος από το οικιακό περιβάλλον θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας που παρουσιάζει ανοχή στην συμβατική αντιμετώπιση. (83)

Το τρίχωμα των κατοικίδιων ζώων (κυρίως της γάτας) είναι η δεύτερη σημαντικότερη πηγή πρόκλησης αλλεργίας στο οικιακό περιβάλλον. Πιθανόν η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα του τριχώματος των κατοικίδιων να ευθύνεται για κάποιες περιπτώσεις ανθεκτικότητας των βλαβών ατοπικής δερματίτιδας στην θεραπεία, καθώς και για την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ρινίτιδας και άσθματος. (83)

Τα τροφικά αλλεργιογόνα επάγουν την ευαισθητοποίηση στους ασθενείς πιθανόν μέσω εισόδου από το δέρμα λόγω του ελαττωματικού επιδερμικού φραγμού. Αυτό γίνεται μέσω επαφής του δέρματος με τρόφιμα ή μέσω της χρήσης καλλυντικών που περιέχουν τροφικά αλλεργιογόνα όπως, το φυσικέλαιο. (83)

Οι αρνητικές επιδερμικές δοκιμασίες νυγμού και η απουσία ειδικής IgE αξιολογούνται για τον αποκλεισμό τροφικών αλλεργιών. Για την επιβεβαίωση των αλλεργιών θα πρέπει να αξιολογηθούν επιπρόσθετα το ιστορικό και δοκιμασίες πρόκλησης καθώς οι θετικές δοκιμασίες νυγμού και η παρουσία ειδικής IgE είναι ενδείξεις ευαισθητοποίησης και όχι αποδείξεις αλλεργίας. (83)

11.3 ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι το σύνολο των μικροοργανισμών που διαβιούν μέσα και πάνω σε ένα άτομο. Το μικροβίωμα του δέρματος παρουσιάζει διαφορές από άτομο σε άτομο αλλά και στο ίδιο άτομο, εξαρτώμενο από ποικίλους παράγοντες όπως η ηλικία, η ανατομική θέση του δέρματος, ο τρόπος τοκετού και παράγοντες σχετιζόμενους με την υγεία του ατόμου. (84)

Στο δερματικό μικροβίωμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα παρατηρείται χαμηλή μικροβιακή βιοποικιλότητα και υψηλές συγκεντρώσεις από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, ιδίως κατά την διάρκεια των εξάρσεων της νόσου. (85)

Στο εντερικό μικροβίωμα των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα παρατηρήθηκαν διαφορές σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Οι διαφορές αφορούσαν την σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων γαλακτοβάκιλου και μπιφιδοβακτηρίων (*bifidobacteria*) και οι αυξημένες συγκεντρώσεις κλωστριδίων, καθώς και διαφορές στα είδη των μπιφιδοβακτηρίων. Οι παρατηρήσεις αυτές συσχετίστηκαν σε πολλές μελέτες με την πιθανότητα εμφάνισης και την βαρύτητα της ατοπικής δερματίτιδας. (84)

11.3.1 Χρυσίζων σταφυλόκοκκος

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα αποικίζονται συχνά από στελέχη σταφυλοκόκκων, κυρίως χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, τόσο στις περιοχές των βλαβών, όσο και στο υγιές δέρμα (31,32,83,86) Η αύξηση του αποικισμού είναι ανάλογη με την βαρύτητα της νόσου (84,85) και σχετίζεται με την διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και της φυσικής ανοσίας καθώς και με την αύξηση του pH. (85)

Ο αποικισμός από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο οδηγεί σε αύξηση των δεικτών της Th2 ανοσίας στους ατοπικούς ασθενείς λόγω της δράσης των υπεραντιγόνων τα οποία παράγει. Σταφυλοκοκκικές τοξίνες οδηγούν σε λύση των κερατινοκυττάρων και αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων επιδεινώνοντας την φλεγμονή. Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος παράγει πρωτεάσες και επάγει την παραγωγή καλλικρεΐνης από τα κερατινοκύτταρα, διαταράσσοντας περαιτέρω τον επιδερμικό φραγμό. (86)

Η μείωση του αποικισμού του χρυσίζοντα σταφυλοκόκκου σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα με μπάνια με αραιωμένο υποχλωριώδες νάτριο βελτίωσε την κλινική εικόνα της νόσου (83) αλλά η αντιμικροβιακή δράση του διαλύματος δεν αποδείχθηκε *in vitro*. (31)

Η βελτίωση της κλινικής εικόνας με την θεραπεία οδηγεί σε μείωση του αποικισμού από σταφυλόκοκκο. (84)

11.3.2 Malassezia furfur

Η *Malassezia furfur* (παλαιότερη ονομασία, ωοειδές πιτυρόσπορο) είναι ένας λιπόφιλος μύκητας η παρουσία του οποίου απαιτεί υψηλά επίπεδα σμήγματος και αποικίζει το δέρμα από την περίοδο της εφηβείας. Φαίνεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της

ατοπικής δερματίτιδας με κλινική εντόπιση στην κεφαλή και τον αυχένα, στην ηλικιακή ομάδα των εφήβων - νέων ενηλίκων.

Το pH της ατοπικής επιδερμίδας είναι περίπου 6. Το pH αυτό ευνοεί την απελευθέρωση αλλεργιογόνων από την *Malassezia* τα οποία μαζί με ολόκληρους τους μικρο-οργανισμούς διεισδύουν στην επιδερμίδα λόγω της ανεπάρκειας του επιδερμικού φραγμού. Η είσοδος τους πυροδοτεί την παραγωγή κυτοκινών και συμβάλλει στην επιδείνωση της φλεγμονής. Η ευαισθητοποίηση σε αντιγόνα παραγόμενα από το γένος *Malassezia* πιθανόν να οδηγεί σε διασταυρούμενες αντιδράσεις στην ανθρώπινη θειορεδοξίνη και υπεροξειδική δισμουτάση. (87) Η παρουσία IgE ειδικής για την *M. furfur* συσχετίζεται με αυξημένη βαρύτητα της νόσου. (87,88)

Η βελτίωση της κλινικής εικόνας της ατοπικής δερματίτιδας με, από του στόματος, αντιμυκητιασική αγωγή συγκρινόμενη με ομάδα ελέγχου έχει ελεγχθεί σε αρκετές διπλές τυφλές μελέτες και δεν έχει επιβεβαιωθεί από όλες. (87)

11.4 ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η κλινική εικόνα της ατοπικής δερματίτιδας θεωρείται ότι επηρεάζεται από την ψυχική κατάσταση του ασθενούς σε βαθμό διαφορετικό για κάθε ασθενή όμως, το 81% των ασθενών αναφέρουν επιδείνωση του κνησμού από το στρες. (89)

Το συναισθηματικό στρες μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση της νόσου μέσω της έκκρισης μεσολαβητών και νευροπεπτιδίων που οδηγούν στην εγκατάσταση ενός φαύλου κύκλου κνησμού - ξεσμού, ο οποίος αυξάνει περαιτέρω το επίπεδο άγχους των ασθενών. Ίσως η μείωση των ωρών του ύπνου και η αλλαγές στην ποιότητα του ύπνου να επιβαρύνουν περισσότερο τον φαύλο κύκλο άγχους - κνησμού - ξεσμού. (82,89)

Πέραν της επιδείνωσης του κνησμού το άγχος επιδεινώνει την φλεγμονή μέσω της απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζουν μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων INF-γ και αύξηση των επιπέδων IL-4 σε συνθήκες άγχους από υγιή άτομα άρα, εντονότερη ενίσχυση της Th 2 ανοσίας.

Επιπλέον, η παραγωγή λιπιδίων στην επιδερμίδα παρεμποδίζεται από τα γλυκοκορτικοειδή που παράγονται λόγω της ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου υπόφυσης από το στρες και η μείωση επιδρά άμεσα στον επιδερμικό φραγμό. (89)

Σε μελέτη, οι ψυχολογικές παρεμβάσεις μείωσαν τον κνησμό των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. (89)

11.4 Ο ΦΑΥΛΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΚΝΗΣΜΟΥ - ΞΕΣΜΟΥ - ΚΝΗΣΜΟΥ

Ο κνησμός είναι το υποκειμενικό και δυσάρεστο αίσθημα το οποίο προκαλεί επιθυμία για ξεσμό. Ο έντονος κνησμός είναι αδύνατο να αγνοηθεί από τους ασθενείς και ο ξεσμός ελαττώνει τον επιδερμικό φραγμό και αυξάνει την φλεγμονή. Έτσι επιδεινώνει την κλινική εικόνα και αυξάνει περαιτέρω τον κνησμό, οδηγώντας στην εγκατάσταση φαύλου κύκλου κνησμού - ξεσμού - κνησμού. (89) Το αίσθημα του κνησμού προκαλείται είτε μέσω ισταμινεργικού είτε μέσω μη ισταμινεργικού μονοπατιού.

Ως χρόνιος κνησμός ορίζεται ο κνησμός διάρκειας μεγαλύτερης των 6 εβδομάδων και δεν εξαρτάται από την ισταμίνη. (90)

Στην ατοπική δερματίτιδα ο χρόνιος κνησμός εμφανίζεται σε 87-100% των ασθενών, είναι έντονος, συχνά βασανιστικός και ανήκει στα μείζονα κριτήρια της νόσου. (9,23)

Οι νευρικές ίνες C, υπεύθυνες για την μεταβίβαση της αίσθησης του κνησμού, βρίσκονται στην επιδερμίδα, από την δερμοεπιδερμική συμβολή έως την κοκκώδη στιβάδα. (90)

Οι κνησμογόνες ουσίες που έχουν έντονη έκφραση στην ατοπική δερματίτιδα είναι οι πρωτεάσες σερίνης, η ακετυλοχολίνη, η σεροτονίνη, οι κυττοκίνες, IL-4, IL-31, IL-13, TSLP, και τα νευροπεπτίδια, νευρικός αυξητικός παράγων και ουσία P. (90)

12. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας απαιτεί ποικιλία προληπτικών και θεραπευτικών μέτρων με στόχο την ανακούφιση από την ξηρότητα και τον κνησμό, την αποφυγή και αντιμετώπιση των εξάρσεων και των υποτροπών, την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των επιπλοκών και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Τα μέτρα που απαιτούνται περιλαμβάνουν τροποποιήσεις στο τρόπο ζωής και το περιβάλλον των ασθενών, καθημερινή χρήση ενυδατικών προϊόντων και ποικίλα τοπικά εφαρμοζόμενα και συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα.

12.1 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Τα προληπτικά μέτρα διακρίνονται σε μέτρα πρωτοβάθμιας, δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας πρόληψης.

12.1.1 Μέτρα Πρωτοβάθμιας Πρόληψης

Πρωτοβάθμια πρόληψη είναι το σύνολο των μέτρων που λαμβάνονται για την αποφυγή μίας νόσου.

Στις οικογένειες με ιστορικό ατοπίας έχουν διερευνηθεί πολλοί παράγοντες που ίσως θα μπορούσαν να μειώσουν την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου στα βρέφη αλλά δεν υπάρχει κάποιο μέτρο ή συνδυασμός μέτρων τα οποία μπορούν με βεβαιότητα να αποτρέψουν την εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας.

Ο μητρικός θηλασμός θεωρείται ότι μάλλον δρα προστατευτικά, το ίδιο και η λήψη προβιοτικών, πρεβιοτικών ή συμβιοτικών από την μητέρα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Αντίθετα, οι δίαιτες αποφυγής κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται ότι μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας. (91)

Η έναρξη της σίτισης με ποικιλία τροφίμων από την ηλικία των 4-6 μηνών φαίνεται ότι προστατεύει από την ανάπτυξη τροφικής αλλεργίας και η διατροφική ποικιλία στον 1^ο χρόνο ζωής μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης της ατοπικής δερματίτιδας. (92)

Η συστηματική χρήση μαλακτικών πριν από την εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας σε βρέφη με κληρονομική προδιάθεση ίσως δρα προστατευτικά ή ίσως απλά καθυστερεί την εμφάνιση της νόσου. (91,93)

12.1.2 Μέτρα Δευτεροβάθμιας Πρόληψης

Η δευτεροβάθμια πρόληψη είναι το σύνολο των μέτρων που λαμβάνονται για την έγκαιρη διάγνωση μίας νόσου πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων.

Δε φαίνεται να υπάρχουν στην βιβλιογραφία σαφείς στρατηγικές δευτεροβάθμιας πρόληψης για την ατοπική δερματίτιδα. Τέτοια μέτρα θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν την έγκαιρη ανίχνευση μεταλλάξεων ή την αξιολόγηση του επιδερμικού φραγμού σε προδιατεθειμένα βρέφη, πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων.

12.1.3 Μέτρα Τριτοβάθμιας Πρόληψης

Τριτοβάθμια πρόληψη είναι το σύνολο των μέτρων που λαμβάνονται μετά την διάγνωση μίας νόσου και έχουν σκοπό τη βελτίωση των συμπτωμάτων ή την αποφυγή επιδείνωσης, την πρόληψη των επιπλοκών και την αποφυγή ή μείωση των υποτροπών.

Στα μέτρα τριτοβάθμιας πρόληψης ανήκουν: (92)

- Αποφυγή ερεθιστικών παραγόντων όπως, μάλλινα ενδύματα, καπνός τσιγάρου, καυσαέρια αυτοκινήτων, χημικές ουσίες όπως, φορμαλδεΐδη.
- Ατομική υγιεινή για πρόληψη των λοιμώξεων με τη χρήση ήπιων, μη ερεθιστικών καθαριστικών και καθημερινή χρήση μαλακτικών. Πολλές ομάδες εργασίας θεωρούν την χρήση μαλακτικών, μέρος της θεραπείας και όχι προληπτικό μέτρο.
- Αποφυγή γάτας ως κατοικίδιο ζώο. Ο σκύλος δεν φαίνεται να επιβαρύνει την ατοπική δερματίτιδα και ίσως να έχει προστατευτική επίδραση.
- Ανίχνευση τροφικών αλλεργιών και αποφυγή των αντίστοιχων τροφίμων.

12.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας περιλαμβάνει πληθώρα τοπικών και συστηματικά χορηγούμενων θεραπευτικών μέσων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και συνδυαστικά. Η θεραπεία εξατομικεύεται με βάση την ηλικία του ασθενούς, την βαρύτητα της νόσου και την παρουσία αντενδείξεων ή αντοχής σε κάποια θεραπευτική αγωγή. Απαιτείται συνεργασία με τον ασθενή ή (σε παιδιατρικούς ασθενείς) με την οικογένειά του. Παρά την τεράστια πρόοδο στα θεραπευτικά μέσα και την σημαντική ανταπόκριση των συμπτωμάτων, ο πλήρης έλεγχος της νόσου δεν έχει επιτευχθεί.

12.2.1 Τοπική αγωγή

Η τοπική αγωγή της ατοπικής δερματίτιδας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης της νόσου. Περιλαμβάνει ενυδατικά καλλυντικά προϊόντα με την, κατά περίπτωση, προσθήκη τοπικών φαρμάκων.

12.2.1.1 Ενυδατικά προϊόντα

Η συνεχής χρήση ενυδατικών προϊόντων επιβάλλεται στις εξάρσεις αλλά και στις περιόδους ύφεσης. Τα ενυδατικά προϊόντα πρέπει να περιέχουν τουλάχιστον έναν υγροσκοπικό και έναν αποφρακτικό παράγοντα. Η ενυδάτωση ανακουφίζει από το αίσθημα ξηρότητας, βελτιώνει τον επιδερμικό φραγμό και την κλινική εικόνα της ατοπικής δερματίτιδας, ίσως μειώνει την ανάγκη χρήσης κορτικοστεροειδών και συμβάλλει στην διατήρηση του αποτελέσματος της φαρμακευτικής αγωγής. (92,94)

12.2.1.2 Τοπικά κορτικοστεροειδή

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή χορηγούνται στην ατοπική δερματίτιδα ως αγωγή πρώτης γραμμής. Διακρίνονται σε τέσσερις τάξεις (από I έως IV) ανάλογα με την ισχύ τους. Τα κορτικοστεροειδή τάξης I έχουν ήπια δράση και τα τάξης IV έχουν πολύ ισχυρή δράση. (92)

Για την επιλογή του τοπικού κορτικοειδούς πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η ηλικία του ασθενούς και η ανατομική θέση των βλαβών. (92)

12.1.1.3 Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης

Οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης, tacrolimus και pimecrolimus, έχουν εγκριθεί για την θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.

Σε μελέτες έχει φανεί ότι η κρέμα 1.0% pimecrolimus είναι λιγότερο δραστική από την αλοιφή 0,1% tacrolimus. (92)

12.1.1.4 Τοπικά αντιμικροβιακά

Τα τοπικά αντιμικροβιακά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη των λοιμώξεων του δέρματος. Προτιμάται η χρήση αντισηπτικών έναντι των τοπικών αντιβιοτικών για την αποφυγή της ανάπτυξης ευαισθητοποίησης και αντοχής των μικροβίων σε αυτά. (25)

12.2 Συστηματική αγωγή

Η συστηματική αγωγή της ατοπικής δερματίτιδας περιλαμβάνει παλαιότερες φαρμακευτικές ουσίες που διατηρούν ακόμη ένδειξη στην αντιμετώπιση της νόσου και νεότερα μόρια με πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα. Οι συστηματικά χορηγούμενοι θεραπευτικοί παράγοντες έχουν σημαντική συμβολή στον έλεγχο της νόσου και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα.

12.2.2.1 Συστηματικά Γλυκοκορτικοστεροειδή

Βραχυχρόνια σχήματα γλυκοκορτικοστεροειδών (με διάρκεια έως 7 ημέρες) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε εξαιρετικές περιπτώσεις για την αντιμετώπιση εξάρσεων της νόσου. (25)

12.2.2.2 Αντιισταμινικά

Η μακροχρόνια χρήση τους δεν συνιστάται στην ατοπική δερματίτιδα. Μπορούν να χορηγηθούν για την ανακούφιση του κνησμού σε κάποιες περιπτώσεις όπου η χρήση των μαλακτικών και των τοπικών κορτικοστεροειδών δεν έχουν αποτέλεσμα στον κνησμό. (25,94)

12.2.2.3 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Κυκλοσπορίνη Α

Η κυκλοσπορίνη Α έχει ένδειξη και θεωρείται φάρμακο πρώτης γραμμής για την σοβαρή ατοπική δερματίτιδα ενηλίκων όταν απαιτείται συστηματική αγωγή. (25) Χορηγείται από του στόματος και θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική αλλά απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών. Η χορήγηση σε παιδιά και εφήβους είναι εκτός επίσημης ένδειξης του φαρμάκου. (25,94)

Αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη χορηγείται εκτός επίσημης ένδειξης σε ενηλίκους ασθενείς με σοβαρή και ανθεκτική ατοπική δερματίτιδα στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση κυκλοσπορίνης Α. Χορηγείται από του στόματος και απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών. (25,94)

Μεθοτρεξάτη

Η χορήγηση της μεθοτρεξάτης δεν έχει ένδειξη στην ατοπική δερματίτιδα παιδιών ή ενηλίκων. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκτός επίσημης ένδειξης εάν οι εγκεκριμένες για την ατοπική δερματίτιδα φαρμακευτικές αγωγές αντενδείκνυται ή έχουν αποτύχει. (25,94)

Μυκοφαινολάτη

Η χορήγηση της μυκοφαινολάτης δεν έχει ένδειξη στην ατοπική δερματίτιδα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκτός επίσημης ένδειξης σε ενηλίκους ή παιδιά, εάν οι εγκεκριμένοι για την ατοπική δερματίτιδα φαρμακευτικοί παράγοντες αντενδείκνυται ή έχουν αποτύχει. (25)

12.2.2.4 Βιολογικοί Παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι μία σχετικά νέα κατηγορία θεραπευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται και σε πολλές άλλες φλεγμονώδεις νόσους. Είναι πρωτεϊνικής φύσεως όπως, μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον κυτοκινών ή των υποδοχέων τους. (95)

Στην ατοπική δερματίτιδα έχει εγκριθεί η χρήση η χρήση του βιολογικού παράγοντα Dupilumab.

Dupilumab

Το Dupilumab (Dupixent 300 mg, Sanofi Genzyme) είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα A της IL-4 που αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω των IL-4 και IL-13.

Έχει λάβει έγκριση για τις παρακάτω ενδείξεις: (25)

- Μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα εφήβων ηλικίας άνω των 12 ετών και ενηλίκων, όταν απαιτείται συστηματική αγωγή.
- Σοβαρή ατοπική δερματίτιδα σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών όταν απαιτείται συστηματική αγωγή.

Βιολογικοί παράγοντες χωρίς ένδειξη για την ατοπική δερματίτιδα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα

Etokimab

Είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-33. Έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε κλινικές δοκιμές φάσης II. (68)

Lebrikizumab

Είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-13. Έχει δείξει δόσοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητα σε ενηλίκους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. (68)

Omalizumab

Είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει εκλεκτικά την Fc θέση της ανθρώπινης IgE και μπλοκάρει την σύνδεσή της στον υποδοχέα υψηλής συγγένειας. Έχει εγκριθεί για την θεραπεία του άσθματος σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 6 ετών, για την θεραπεία την χρόνιας κνίδωσης που δεν απαντά επαρκώς στα αντιισταμινικά καθώς και για την θεραπεία της σοβαρής χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες σε ενηλίκους. Σε κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών έχει βελτιώσει την κλινική εικόνα της ατοπικής δερματίτιδας και την ποιότητα ζωής των ασθενών. (25,68,94)

Ustekinumab

Είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-12 και της IL-23. Έχει λάβει έγκριση και χρησιμοποιείται στην θεραπεία της εκτεταμένης κατά πλάκας ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της νόσου του Crohn και έχει υψηλή αποτελεσματικότητα στην ατοπική δερματίτιδα σε κλινικές δοκιμές φάσης II. (25,68,94)

Nemolizumab

Είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του υποδοχέα της IL-31 (υπομονάδα IL-31α). Έχει δείξει καλή αποτελεσματικότητα στην ατοπική δερματίτιδα σε κλινικές μελέτες. (68,94)

12.2.2.5 Μελλοντικές θεραπείες με μικρά μόρια

Τα μικρά μόρια συνήθως αναστέλλουν την μεταφορά του σήματος των κυτοκινών στο εσωτερικό του κυττάρου.

Αναστολείς JAK

Οι αναστολείς JAK αναστέλλουν την μεταφορά του σήματος των κυτοκινών από την κυτταρική μεμβράνη στον πυρήνα του κυττάρου. Χρησιμοποιούνται στην ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ελκώδη κολίτιδα με καλά αποτελέσματα. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους σε τοπική και συστηματική χορήγηση είναι, αυτή τη στιγμή, αντικείμενο πολλών κλινικών μελετών. (96)

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 4

Η αναστολή της φωσφοδιεστεράσης 4 προκαλεί αύξηση των επιπέδων του κυκλικού AMP (cAMP) και αναστέλλει την παραγωγή και έκκριση χημειοκινών. (96) Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης 4 για την ατοπική δερματίτιδα, συστηματικά και τοπικά χορηγούμενων, αποτελεί αντικείμενο πολλών κλινικών μελετών.

13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια συχνή, χρόνια, φλεγμονώδης νόσος με πρώιμη συχνά έναρξη, κνησμό και ποικίλη κλινική εικόνα και βαρύτητα με εξάρσεις, υφέσεις και υποτροπές. Μπορεί να επιβαρύνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και τα συστήματα υγείας και παρουσιάζει αύξηση στην επίπτωση και τον επιπολασμό τις τελευταίες δεκαετίες. Η ποικιλία στην κλινική εικόνα υποδηλώνει αντίστοιχη ποικιλία και στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου, οι οποίοι δεν φαίνεται να είναι πανομοιότυποι σε όλους τους ασθενείς.

Η παθογένεια της νόσου είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και δεν έχει διερευνηθεί πλήρως.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί αφορούν διαταραχές του επιδερμικού φραγμού και διαταραχές στην ανοσιακή απόκριση που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και σε πολλές περιπτώσεις διαθέτουν μηχανισμούς ενίσχυσης και θετικής ανατροφοδότησης.

Η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη και οφείλεται σε μειωμένη αποτελεσματικότητα των κυττάρων της κερατίνης στιβάδας, μειωμένη λειτουργικότητα των σφιγτών συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων της επιδερμίδας, διαταραχή των επιδερμικών λιπιδίων ή συνδυασμό τους.

Ανεξάρτητα από το αίτιο, η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού διευκολύνει την είσοδο ερεθιστικών παραγόντων και αλλεργιογόνων και την έναρξη της φλεγμονής. Επιπρόσθετα αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργιών και την ευαισθησία σε λοιμώξεις που μπορεί να επιδεινώσουν την φλεγμονή ή να απειλήσουν την γενική υγεία ή και την ζωή των ασθενών.

Η είσοδος μικροβιακών και άλλων παραγόντων πυροδοτεί την παραγωγή χημειοκινών και κυτοκινών από τα κερατινοκύτταρα που κινητοποιούν την Th2 ανοσία και συμβάλλουν σημαντικά στην δημιουργία του αισθήματος του κνησμού.

Η ανοσιακή απόκλιση αφορά μείωση της αποτελεσματικότητας της φυσικής ανοσίας ενώ όσον αφορά την ειδική ανοσία, στην οξεία φάση παρατηρείται υπερβολική έκφραση της Th2 ανοσίας και στην χρόνια φάση κυριαρχεί η έκφραση της Th1 ανοσίας.

Η διαταραχή της φυσικής ανοσίας αυξάνει την προδιάθεση για λοιμώξεις και ευθύνεται για την κινητοποίηση, την ενίσχυση και την διατήρηση της Th2 ανοσιακής απάντησης και της φλεγμονής.

Η ενίσχυση της Th2 ανοσίας και η φλεγμονή επιδεινώνουν την λειτουργία του επιδερμικού φραγμού ενώ οι παραγόμενες κυτοκίνες έχουν σημαντική συμβολή στην ενίσχυση του καταρράκτη της φλεγμονής και την πρόκληση και συντήρηση του κνησμού.

Η κυριαρχία της Th1 ανοσίας οδηγεί στην υπερπλασία της επιδερμίδας και την επιδείνωση του επιδερμικού φραγμού.

Πολλοί ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες συμβάλλουν στην ενορχήστρωση του φαύλου κύκλου της παθογένειας της νόσου δρώντας επιβαρυντικά με κυριότερους, την χαμηλή θερμοκρασία και την υγρασία του περιβάλλοντος, την σύντομη ημερήσια ηλιοφάνεια, ρύπους και αλλεργιογόνα του οικιακού και του εξωτερικού περιβάλλοντος, διαταραχές του μικροβιώματος, άγχος και μηχανική βλάβη από τον ξεσμό.

Πληθώρα προληπτικών και θεραπευτικών μέσων προτείνονται για την αντιμετώπιση της νόσου, με πολύ καλά αποτελέσματα αλλά ο πλήρης έλεγχος της ατοπικής δερματίτιδας δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

Απαιτείται πλήρης αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών η οποία θα οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων, αποτελεσματικών και ασφαλών θεραπειών για τη βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Langan SM IAWS, Irvine AD, Weidinger S. Atopic Dermatitis. *Lancet*. 2020; 396(10247): 345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
2. Di Agosta E, Salvati L, Corazza M, Baiardini I, Ambrogio F, Angileri L, et al. Quality of life in patients with allergic and immunologic skin diseases: in the eye of the beholder. *Clin Mol Allergy*. 2021; 19(1): 26. doi: 10.1186/s12948-021-00165-6
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368(9537): 733-43. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
4. Kambe N, Kabashima K. A picture of atopic dermatitis is worth a thousand words. *Allergol Int*. 2022; 71(1): 1-2. doi: 10.1016/j.alit.2021.12.001
5. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1): 46-55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006
6. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40(2): 84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202
7. Nakajima S, Nomura T, Common J, Kabashima K. Insights into atopic dermatitis gained from genetically defined mouse models. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1): 13-25. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.014
8. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(2): 338-51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
9. Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. Rook's Textbook of Dermatology. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. doi: 10.1002/9781118441213
10. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100(12): adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510
11. Hadi HA, Tarmizi AI, Khalid KA, Gajdács M, Aslam A, Jamshed S. The Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Life*. 2021; 11(9): 936. doi: 10.3390/life11090936
12. Peters AS, Kellberger J, Vogelberg C, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: A prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(3): 590-595.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.020
13. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018; 73(6): 1284-93. doi: 10.1111/all.13401
14. Abuabara K, Ye M, McCulloch CE, Sullivan A, Margolis DJ, Strachan DP, et al. Clinical onset of atopic eczema: Results from 2 nationally representative British birth cohorts followed through midlife. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144(3): 710-9. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.040

15. Raimondo A, Lembo S. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. *Dermatol Pract Concept*. 2021; e2021146. doi: 10.5826/dpc.1104a146
16. Cheng J, Wu JJ, Han G. Epidemiology and Characterization of Atopic Dermatitis in East Asian Populations: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11(3): 707-17. doi: 10.1007/s13555-021-00516-w
17. Croce EA, Levy ML, Adamson AS, Matsui EC. Reframing racial and ethnic disparities in atopic dermatitis in Black and Latinx populations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148(5): 1104-11. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.015
18. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol*. 2018; 27(4): 340-57. doi: 10.1111/exd.13514
19. Ofenloch RF, Schuttelaar ML, Svensson Å, Bruze M, Naldi L, Cazzaniga S, et al. Socioeconomic Status and the Prevalence of Skin and Atopic Diseases in Five European Countries. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99(3): 309-14. doi: 10.2340/00015555-3082
20. Xiao Y, Huang X, Jing D, Huang Y, Chen L, Zhang X, et al. The Prevalence of Atopic Dermatitis and Chronic Spontaneous Urticaria are Associated with Parental Socioeconomic Status in Adolescents in China. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99(3): 321-6. doi: 10.2340/00015555-3104
21. Pfefferle PI, Keber CU, Cohen RM, Garn H. The Hygiene Hypothesis – Learning From but Not Living in the Past. *Front Immunol*. 2021 12: 635935. doi: 10.3389/fimmu.2021.635935
22. Bajwa H, Baghchechi M, Mujahid M, Kang Dufour M-S, Langan SM, Abuabara K. Mixed evidence on the relationship between socioeconomic position and atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 86(2): 399-405. doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.018
23. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017; 35(4): 354-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.007
24. Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol*. 2018; 36(5): 606-15. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.012
25. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(6): 850-78. doi: 10.1111/jdv.14888
26. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(8): 984-92. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x
27. Kelly KA, Balogh EA, Kaplan SG, Feldman SR. Skin Disease in Children: Effects on Quality of Life, Stigmatization, Bullying, and Suicide Risk in Pediatric Acne, Atopic Dermatitis, and Psoriasis Patients. *Children (Basel)*. 2021; 8(11): 1057. doi: 10.3390/children8111057
28. Ali F, Vyas J, Finlay A. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100(12): adv00161. doi: 10.2340/00015555-3511
29. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, Kocks JWH, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic

- dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020; 20(5): 437-53. doi: 10.1080/14737167.2020.1819793
30. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123(2): 144-51. doi: 10.1016/j.anai.2019.04.020
 31. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126(1): 3-12. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.002
 32. Ong PY, Leung DYM. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(3): 329-37. doi: 10.1007/s12016-016-8548-5
 33. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19(6): 821-38. doi: 10.1007/s40257-018-0383-4
 34. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(1): 18-25. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.022
 35. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5): 1528-33. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.010
 36. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(3): 569-75. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.036
 37. Shah R, Amador C, Tormanen K, Ghiam S, Saghizadeh M, Arumugaswami V, et al. Systemic diseases and the cornea. *Exp Eye Res.* 2021; 204: 108455. doi: 10.1016/j.exer.2021.108455
 38. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021; 384(12): 1136-43. doi: 10.1056/NEJMra2023911
 39. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev.* 2017; 278(1): 246-62. doi: 10.1111/imr.12545
 40. Sullivan M, Silverberg NB. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clin Dermatol.* 2017; 35(4): 349-53. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.006
 41. Nowicka D, Chilicka K, Dzieńdziora-Urbińska I. Host-Microbe Interaction on the Skin and Its Role in the Pathogenesis and Treatment of Atopic Dermatitis. *Pathogens.* 2022; 11(1): 71. doi: 10.3390/pathogens11010071
 42. Lefèvre-Utile A, Braun C, Haftek M, Aubin F. Five Functional Aspects of the Epidermal Barrier. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11676. doi: 10.3390/ijms222111676
 43. Luger T, Amagai M, Dreno B, Dagnelie MA, Liao W, Kabashima K, et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *J Dermatol Sci.* 2021; 102(3): 142-57. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.007
 44. Leung DYM, Berdyshev E, Goleva E. Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(6): 1485-97. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.021
 45. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(8): 2867. doi: 10.3390/ijms21082867

46. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol.* 2016; 91(4): 472-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164412
47. Yoshida T, Beck LA, de Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. *Allergol Int.* 2022; 71(1): 3-13. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.006
48. Myer K, Maibach H. Stratum corneum evaluation methods: overview. *Skin Res Technol.* 2013; 19(3): 213-9. doi: 10.1111/srt.12011
49. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4): 792-9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.014
50. Hooper JK, Eggink LL. The Discovery and Function of Filaggrin. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(3): 1455. doi: 10.3390/ijms23031455
51. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly T, Hoffstad O, Papadopoulos M, et al. Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(3): 784-9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.015
52. Pavel P, Blunder S, Moosbrugger-Martinz V, Elias PM, Dubrac S. Atopic Dermatitis: The Fate of the Fat. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(4): 2121. doi: 10.3390/ijms23042121
53. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bønnelykke K, Duijts L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2011; 44(2): 187-92. doi: 10.1038/ng.1017.
54. Kelsell DP, Byrne C. SNPping at the Epidermal Barrier. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(8): 1593-5. doi: 10.1038/jid.2011.92
55. Carregaro F, Stefanini ACB, Henrique T, Tajara EH. Study of small proline-rich proteins (SPRRs) in health and disease: a review of the literature. *Arch Dermatol Res.* 2013; 305(10): 857-66. doi: 10.1007/s00403-013-1415-9
56. Nomura H, Suganuma M, Takeichi T, Kono M, Isokane Y, Sunagawa K, et al. Multifaceted Analyses of Epidermal Serine Protease Activity in Patients with Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(3): 913. doi: 10.3390/ijms21030913
57. Barbati F, Giovannini M, Oranges T, Lodi L, Barni S, Novembre E, et al. Netherton Syndrome in Children: Management and Future Perspectives. *Front Pediatr.* 2021; 9: 645259. doi: 10.3389/fped.2021.645259
58. Hubiche T, Ged C, Benard A, Léauté-Labrèze C, McElreavey K, de Verneuil H, et al. Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLG Genotypes in a French Atopic Dermatitis Cohort. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87(6): 499-505. doi: 10.2340/00015555-0329
59. Kato A, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Murakami T, Ishii M. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol.* 2003; 148(4): 665-9. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05243.x
60. Elias PM. Structure and Function of the Stratum Corneum Extracellular Matrix. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(9): 2131-3. doi: 10.1038/jid.2012.246
61. Bhattacharya N, Sato WJ, Kelly A, Ganguli-Indra G, Indra AK. Epidermal Lipids: Key Mediators of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Trends Mol Med.* 2019; 25(6): 551-62. doi: 10.1016/j.molmed.2019.04.001

62. Elias PM, Wakefield JS, Man MQ. Moisturizers versus Current and Next-Generation Barrier Repair Therapy for the Management of Atopic Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2019; 32(1): 1-7. doi: 10.1159/000493641
63. de Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3): 773-786.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.018
64. Baroni A, Buommino E, de Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol*. 2012; 30(3): 257-62. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.007
65. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009; 206(13): 2937-46. doi: 10.1084/jem.20091527
66. Wollenberg A, R  wer H-C, Schaubert J. Innate Immunity in Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 41(3): 272-81. doi: 10.1007/s12016-010-8227-x.
67. Chieosilapatham P, Kiatsurayanon C, Umehara Y, Trujillo-Paez J v, Peng G, Yue H, et al. Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2021; 204(3): 296-309. doi: 10.1111/cei.13575
68. Kader HA, Azeem M, Jwayed SA, Al-Shehhi A, Tabassum A, Ayoub MA, et al. Current Insights into Immunology and Novel Therapeutics of Atopic Dermatitis. *Cells*. 2021; 10(6): 1392. doi: 10.3390/cells10061392
69. Kuo I-H, Yoshida T, de Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(2): 266-78. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1563
70. Metz M, Maurer M. Innate immunity and allergy in the skin. *Curr Opin Immunol*. 2009; 21(6): 687-93. doi: 10.1016/j.coi.2009.09.009
71. Bieber T, Novak N, Herrman N, Koch S. Role of Dendritic Cells in Atopic Dermatitis: An Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 41(3): 254-8. doi: 10.1007/s12016-010-8224-0
72. Werfel T, Allam J-P, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(2): 336-49. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010
73. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2): S33-40. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.017
74. Cevikbas F, Steinhoff M. IL-33: A Novel Danger Signal System in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2012; 132(5): 1326-9. doi: 10.1038/jid.2012.66
75. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1027: 21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3.
76. Ravn NH, Halling A-S, Berkowitz AG, Rinnov MR, Silverberg JI, Egeberg A, et al. How does parental history of atopic disease predict the risk of atopic dermatitis in a child? A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(4): 1182-93. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.899
77. Larsen F S, Holm N V, Henningsen K. Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 15(3): 487-9.
78. Nemes Z, Steinert PM. Bricks and mortar of the epidermal barrier. *Exp Mol Med*. 1999; 31(1): 5-19. doi: 10.1038/emm.1999.2

79. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(1): 96-103.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
80. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020; 75(1): 63-74. doi: 10.1111/all.13946
81. Umar M, Sastry KS, al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018; 31(2): 74-86. doi: 10.1159/000485132
82. Stefanovic N, Irvine AD, Flohr C. The Role of the Environment and Exposome in Atopic Dermatitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2021; 8(3): 222-41. doi: 10.1007/s40521-021-00289-9
83. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8): 2671. doi: 10.3390/ijms21082671
84. Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol*. 2017; 58(1): 18-24. doi: 10.1111/ajd.12435
85. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022; 71(1): 31-9. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.001
86. Rangel SM, Paller AS. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018; 36(5): 641-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.005
87. Glatz M, Bosshard P, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2015; 4(6): 1217-28. doi: 10.3390/jcm4061217
88. Kim TY, Jang IG, Park YM, Kim HO, Kim CW. Head and neck dermatitis: the role of *Malassezia furfur*, topical steroid use and environmental factors in its causation. *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24(3): 226-31. doi: 10.1046/j.1365-2230.1999.00460.x.
89. Steinhoff M, Suárez A, Feramisco J, Koo J. Psychoneuroimmunology of Psychological Stress and Atopic Dermatitis: Pathophysiologic and Therapeutic Updates. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92(1): 7-15. doi: 10.2340/00015555-1188
90. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 51(3): 263-92. doi: 10.1007/s12016-015-8488-5
91. Williams H, Chalmers J. Prevention of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2020; 100(12): adv00166. doi: 10.2340/00015555-3516
92. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(5): 657-82. doi: 10.1111/jdv.14891
93. Zhong Y, Samuel M, Bever H, Tham EH. Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2021; (under publication) doi: 10.1111/all.15116
94. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(12): 2717-44. doi: 10.1111/jdv.16892

95. Ahn J, Choi Y, Simpson EL. Therapeutic New Era for Atopic Dermatitis: Part 1. Biologics. *Ann Dermatol.* 2021; 33(1): 1-10. doi: 10.5021/ad.2021.33.1.1
96. Ahn J, Choi Y, Simpson EL. Therapeutic New Era for Atopic Dermatitis: Part 2. Small Molecules. *Ann Dermatol.* 2021; 33(2): 101-7. doi: 10.5021/ad.2021.33.2.101

