

مروری کوتاه بر ایمنولوژی درماتیت آتوپیک

دکتر زهره اسلامی

مرکز آموزش و پژوهش بیماریهای پوست و جذام

دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

بیماری درماتیت آتوپیک همراه با علائم خارش، عود و ازمان دیده می‌شود. این بیماری بیشتر در دوران نوزادی، اوایل کودکی و یا بزرگسالی دیده می‌شود. مسئله‌ای که مشخص است اینست که فاکتورهای ژنتیکی از جمله وجود سابقه خانوادگی ابتلا به درماتیت آتوپیک، رینیت آلرژیک، آسم و یا دیگر علائم آتوپی بصورت شایع در این بیماران دیده می‌شود. درماتیت آتوپیک از نظر پاتوژنیک به دو گروه تقسیم می‌شود. I) گروهی که وابسته به IgE هستند؛ II) گروهی که غیروابسته به IgE می‌باشند. بدلیل اینکه یک علامت، مشخص‌کننده این بیماری نیست تشخیص این بیماری براساس مجموعه‌ای از اطلاعات مربوط به سابقه خانوادگی و علائم کلینیکی و پاراکلینیکی داده می‌شود.

در این مقاله تغییرات ایمنولوژیک بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک به اختصار مورد بررسی قرار می‌گیرند.

در شمال اروپا نشان داده است که در حدود ۱۵/۶٪ از کودکانی که وارد دبستان می‌شوند مبتلا به درماتیت آتوپیک می‌باشند. شیوع بیماری حدود ۱۰٪ در قرن گذشته افزایش یافته است^{۱،۲} که علت این افزایش هنوز مشخص نشده است. یکی از عواملی که احتمال آنرا زیاد می‌دانند افزایش مواد سمی در محیط است^{۳،۴} علاوه بر وجود مواد سمی در هوا، وجود آگزینهای غذایی و افزایش مصرف مواد شستشودهنده را هم مطرح می‌کنند. ۷۵٪ از بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک دارای سابقه خانوادگی یا شخصی در رابطه با دیگر بیماریهای آتوپیک هستند^۵. این بیماران در برابر مواد استنشاقی شایع در محیط و یا آنتی‌ژنهای غذایی ایجاد راکسیون reagin-mediated wheal-and flare reaction می‌کنند^۶. Rajka نشان داده است که نزدیک به ۸۰٪ این بیماران سریعاً واکنش مثبت در ارتباط با یک یا چند آنتی‌ژن نشان می‌دهند.

رابطه‌ای بین میزان IgE سرم و شدت علائم بالینی درماتیت آتوپیک دیده شده است. میزان IgE سرم در بیمارانی که آسم یا رینیت آلرژیک مقاوم دارند بالاتر می‌باشد^{۷،۸} و همچنین میزان بالا رفتن آن با شدت ابتلاء پوست ارتباط مستقیم دارد^{۹،۱۰}. البته باید خاطر نشان کرد که بعضی از محققین نشان داده‌اند که در بعضی موارد رابطه‌ای بین بالا رفتن پاتولوژیک IgE و شدت بیماری وجود ندارد. در بعضی گزارشات نشان داده‌اند که حدود ۵۷-۲۰٪ از مریضهای مبتلا میزان IgE سرمشان طبیعی می‌باشد^{۱۱،۱۲}. همچنین بیمارانی که مبتلا به آگاماگلوبولینی مادرزادی وابسته به کروموزوم X می‌باشند، فاقد تست مثبت سریع پوستی هستند هر چند که مبتلا به درماتیت آتوپیک باشند^{۱۳}. علاوه بر افزایش IgE در درماتیت تماسی این پدیده در dyshidrotic eczema و پسوریازیس هم وجود دارد^{۱۴} هر چند که این افزایش در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک بیشتر از سایر بیماریهای پوستی می‌باشد.

درماتیت آتوپیک بیماری مزمن عودکننده‌ای است که بیشتر در اوایل دوران نوزادی، بچگی و یا اوایل بلوغ دیده می‌شود. این بیماری همراه با افزایش IgE، وجود سابقه خانوادگی درماتیت آتوپیک یا رینیت آلرژیک، و یا آسم می‌باشد. بدلیل عدم وجود علائم کلینیکی مشخص، تشخیص کلینیکی آن بستگی به سابقه بیماری و یافته‌های آزمایشگاهی دارد.

از نظر پاتوژنیک بیماری را در دو گروه تقسیم‌بندی می‌کنند: ۱- وابسته به IgE که یک راکسیون اختصاصی می‌باشد ۲- راکسیون غیراختصاصی که وابسته به تحریک سیستم ایمنی نیست^۱.

مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده است که میزان بروز بیماری در کشورهای پیشرفته در کودکان در حدود ۱۵-۵٪ و در دوران نوزادی ۳٪ می‌باشد^۲ همچنین تحقیقات یکی از محققین^۳

بعضی از محققین معتقدند که حساسیت به مواد غذایی از عوامل ایجادکننده به این بیماری نمی‌باشد^{۱۷} در حالیکه بعضی از مطالعات دال بر اثر مستقیم مواد غذایی و ایجاد این بیماری است^{۱۸-۲۰}.

مواد آرژی‌زای دیگری که در ایجاد بیماری نقش دارند عبارتند از: پوسته حیوانات Animal dander، گرده گیاهان Pollen و هییره Mite^{۲۱-۲۳}.

تحقیقات اخیر دلایلی دال بر حمل IgE توسط سلولهای لانگرهانس اپیدرم راه جدیدی را در پاتوفیزیولوژی اگزما آتوپیک مطرح کرده است^{۲۴}. رسپتورهای IgE در روی سلولهای لانگرهانس مشخص شده‌اند^{۲۵}،^{۲۶} از جمله رسپتوری که تمایل کمی برای IgE دارد (FcERII/CD23) که به آن پروتئین مخصوص بایندینگ IgE هم می‌گویند (EBP) و رسپتوری که تمایل زیادی برای بایندینگ با IgE دارد (FCRI) که در روی ماست سلها و بازوفیلها وجود دارد^{۲۵}،^{۲۶}. تحقیقات نشان داده‌اند که این ساختمانها در آزاد شدن سایتوکاینها و یا در اثر اختصاصی آلرژنهای محیطی و وجود اثر سلولهای لانگرهانس در روی پاسخهای ایمنی اولیه و ثانویه، این گمان را به وجود می‌آورد که سلولهای لانگرهانس در پوست و مخاط نقش اصلی در مکانیسم‌های تحریکی به اینگونه آلرژنها و در ایجاد بیماریهایی که IgE-mediated هستند بازی می‌کند.

در ۸۰٪ بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک اختلال در ایمنی سلولی دیده می‌شود و همچنین شانس ابتلاء به بیماریهای میکروبی و ویروسی پوست بیشتر می‌شود (از جمله هرپس سیمپلکس، واکسینا Vaccina، کوکساکسی A16)^{۲۷}،^{۲۸}. افزایش احتمال ابتلاء به عفونت درماتوفیت مزمن^{۲۹} و کاهش احتمال درماتیت تماسی^{۳۰} و همچنین عدم قدرت حساس کردن بیمار به دی نیتروکلروبنزن (DNCB)^{۳۱} و کاهش پاسخ تست پوستی تأخیری به کاندیدا، استرپتوکوک و آنتی‌ژنهای تریکوفیتون دیده می‌شود^{۳۲}.

چون ایمنی سلولی وابسته به سلولهای T می‌باشد محققین تعداد سلولهای T را در جریان خون اندازه‌گیری کرده‌اند. نتیجه این مطالعات توسط Bryan & Timlin^{۳۳} گزارش شده است که این مریضها با کاهش تعداد Rosette Forming T Cell، اختلال در maturation سلولهای T و افزایش سلولهای null همراه می‌باشند^{۳۴}.

با شمارش سلولهای T در بیمارانی که درماتیت آتوپیک دارند به این نتیجه رسیده‌اند که این مریضها کاهش سلولهای CD8 و افزایش CD4 به CD8 را نشان می‌دهند^{۲۰-۳۵}. ولی در بیمارانی که رینیت آلرژیک، آسم و یا دیگر بیماریهای پوستی که

رابطه‌ای با آتوپیی ندارند (از جمله پسوریازیس، درماتیت تماسی) کاهش در سلولهای Suppress or/ cytotoxic T ندارند^{۳۶}.

اختلال در ایمنی سلولی و افزایش ایجاد IgE در بیماران درماتیت آتوپیک مبین این است که عمل زیرگروههای CD4 در بیماران آتوپیک یا غیر آتوپیک متفاوت می‌باشد. عمل زیر گروه CD4 در موش بطور اولیه توضیح داده شده است: سلولهای Th1 که ایجاد TNF- β و IFN- γ می‌کنند در حالیکه زیر گروه Th2 ایجاد IL-5، IL-6، IL-10 می‌کنند و یک گروه بینابینی Th0 هم وجود دارد که سایتوکاینهای هر دو گروه را ترشح می‌کند^{۳۷}. در انسان آلرژنهای مخصوص کلنی‌های سلولهای T در خون محیطی و پوست مبتلا به این مریضا مبین این است که لنفوکاینهای آن مشابه سلولهای Th2 می‌باشد.

بدلیل اثر سایتوکاینها بر روی یکدیگر این نمای ترشح سایتوکاینها بسیار مهم است برای مثال IL-4 برای سنتز IgE in vitro بسیار مهم است در حالیکه IFN- γ جلوگیری از اثر تحریکی IL-4 برای سنتز IgE دارد^{۳۸}. کاهش سنتز IFN- γ ممکن است یکی از علل کاهش ایمنی سلولی در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک باشد. در آزمایش تحریک لئوسیت با PHA نشان داده شده است که میزان Th2 کاهش یافته و در نتیجه افزایش سلولهای Th1 می‌باشد.

افزایش ترشح IL-5 هم در آتوپیی تأثیر دارد، IL-5 باعث تحریک differentiation و افزایش مدت عمر اثوزینوفیلها می‌شود که اغلب در خون محیطی این بیماران دیده می‌شود، هر چند تعداد کمی اثوزینوفیل در بیوپسی پوست این بیماران دیده می‌شود، جابجایی Eosinophils granular major basic protein در ایمنوفلورسانس پوست بیماران مبتلا هم دیده می‌شود^{۳۹}.

در بیمارانی که آتوپیی شدید دارند میزان پلازما و هیستامین بافت بالا می‌رود، افزایش لکوترین B4، کینین، سایتوکاینها و Platelet activatig factor هم در این بیماری دیده می‌شود^{۴۰}،^{۴۱}. ترشح مدیاتورها باعث ایجاد خارش و بدنبال آن ایجاد خارش پوستی و فعالیت کراتینوسیتها می‌شود. فعالیت DR+ICAM+ کراتینوسیتها باعث ترشح سایتوکاینها از جمله IL-1 می‌شود که این سایتوکاین باعث فعالیت سلولهای T می‌شود. علاوه بر کراتینوسیتها سلولهای لانگرهانس هم به IgE متصل می‌شود و به عنوان رسپتور برای آنتی‌ژنها عمل می‌کند و بعد از اینکه از stratum corneum barrier عبور کرده و بعنوان مدیاتور Antigen presentation برای لئوسیتها عمل می‌کند^{۴۲}،^{۴۳}. سلولهای لانگرهانس که فنوتایپ CD1a+ CD36+ CD1b+ دارند محرک شدید سلولهای T در بیماران مبتلا می‌باشند در حالیکه در افراد سالم این نقش را ندارند.

adjuvant particules (DEP) می‌تواند به عنوان یک یاور برای ترشح IgE عمل نماید. میزان این مواد در مناطقی که از نظر آلودگی محیط زیست در تحت کنترل می‌باشند حدود $1\mu\text{m}$ در دیامتر، غلظت آن در محیط وجود دارد. غلظت این مواد در مناطق شهری حدود $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ است، ولی در جاده‌ها به $30\mu\text{g}/\text{m}^3$ و در موقع ترافیک حتی به $500\mu\text{g}/\text{m}^3$ هم می‌رسد.^{۶۰} اگر DEP را از طریق بینی با آنتی‌ژن استفاده شود این امر باعث افزایش مشخص IgE می‌شود. افزایش رینیت آلرژیک و آسم در سه قرن اخیر همراه با افزایش آلودگی هوا و مواد بنزینی مبین این است که آلودگی هوا باعث تأثیر در ترشح IgE و افزایش بیماریهای آلرژیک می‌شود.

References:

- Behrendt H, et al : Allergens and pollutant in the air a complex interaction, In : *New Trend in Allergy III*, edited by: J. Ring, B. Przybilla, Berlin, Springer, 1991
- Furue M: Atopic dermatitis immunologic abnormality and its background. *J. Derm. Sci.* 7: 159, 1994
- Graham-Brown R: The immunopathogenesis of atopic dermatitis. *International congress on Immunology*, Italy, S28, 1996
- Schultz Larsen F, Grunnet N : Genetic investigations in atopic dermatitis. *Tissue Antigens* 29: 1, 1987
- Kunz B, Ring J: Are allergies increasing? In *New Trends in Allergy III*, edited by J. Ring, B. Przybilla, Berlin, Springer, 1991, p3
- Behrendt H et al : Allergens and pollutant in the air a complex interaction, in *New Trend in Allergy III*, edited by J Ring, B Przybilla, Berlin, Springer, 1991
- Rajaka G: Essential aspects of atopic dermatitis, Berlin, Springer, 1989
- Rajka F : Prueigo Besnier (atopic dermatites) with special refrence to the role of allergic factors. II. The evaluation of the results of skin reactions. *Acta Derm Venereal (Stockh)* 41: 1, 1961
- Jones HE et al : Atopic disease and serum immunoglobulin. *E. Br. J. Dermatol.* 92: 17, 1975
- Witting HF et al : Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 66: 305, 1980
- Ogawa M et al : IgE In atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 103: 575, 1971
- Gurevitch AW et al : IgE in atopic dermatitis and other common dermatoses. *Arch Dermatol* 107: 712, 1973
- Johansson SGO, Juhlin L : Immunoglobulin E in healed atopic dermatitis and after treatment with the corticosteroids and azathioprine. *Br. J. Dermatol.* 82: 10, 1970
- Juhlin L et al : Immunoglobulin E in dermatoses: levels in atopic dermatitis and urticaria. *Arch Dermatol* 100: 12, 1969

آنتی‌ژن CD23 که رسپتور IgE می‌باشد در روی سلولهای متفاوتی از جمله لنفوسیتها^{۵۰،۵۱،۵۲}، سلولهای لانگرهانس^{۵۱-۵۳}، ائوزینوفیلها^{۵۴}، پلاکتها^{۵۵} و منوسیتها و ماکروفاژها دیده شده است^{۵۶-۵۸}. مطالعات جدید نشان داده است که افزایش تعداد CD23+ منوسیتها در خون محیطی بیماران مبتلا دیده می‌شود.^{۵۹}

مواد سمی در محیط زیست مانند: SO₂، اکسیدنیترژن، موادی که از سوختن بنزین ایجاد می‌شود و خاکستر ناشی از آن در هوا ممکن است باعث افزایش نفوذ مخاط و در نتیجه افزایش ورود آنتی‌ژن و بدنبال آن باعث بالا رفتن IgE می‌شود. سیگار کشیدن باعث کاهش پاسخ سیستم ایمنی به آنتی‌ژنهای استنشاقی می‌شود. ذرات استنشاقی مواد بنزین Diesel Exhaust

- Peterson ROA et al : wheal and erythema allergy in patients with agammaglobulinemia. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 33: 406, 1962
- O'loughlin S et al : Serum IgE in dermatitis and dermatosis. *Arch Dermatol* 113: 309, 1977
- Holt LE : conference on infantile eczema. *J. Pediatr.* 66: 153, 1965
- Hammor H : Provocation with cow's milk and cereals in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereal* 57: 159, 1977
- Atherton DJ et el : A double blind controlled cross over trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1: 401, 1978
- Bock SA et al : Studies of hypersensitivity reaction to foods in infants and children. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 62: 327, 1978
- Alani M, Hjorth N : Sensitivity to house mites in atopic dermatitis. *Acta Allergologica* 25: 41, 1970
- Clark PAF, Adinoff AD: Aerallergen contact can exacerbate atopic dermatitis: patch tests as diagnostic tool. *J. Am. Acad. Dermatol.* 20: 617, 1989
- Ring J et al : The "Atopy patch test" with aerollergens in atopic eczema. *J. Allergy. Clin Immunol.* 82: 195, 1989
- Bruijnzeel-koomen C et al: The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res* 27: 199, 1986
- Biebar T et al : Induction of FCER2/CD3 on human epidermal langerhans cells by human recombinant interleukin 4 and Interferon. *J. Exp. Med.* 170: 309, 1989
- Bieber T et al : Human Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (FCER1). *J. Exp. Med.* 175: 1285, 1992
- Currie JM et al : The frequency of warts in atopic patients. *Cutis* 8: 244, 1971
- Leyden JJ, Baker DA: Localized herpes simplex infection in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 115: 311, 1979
- Jones HE et al : Allergic contact sensitivity in atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 108: 61, 1973

30. Jones HE et al : A clinical Mycological and immunological survey for dermatophytosis. *Arch Dermatol.* 107: 217, 1973
31. Placios J et al : Immunological capabilities of patients with atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 47: 484, 1966
32. Rajka G: Delayed dermal and epidermal reactivity in atopic dermatitis (Pruigo Besnier). I. Delayed reactivity to bacterial and mold allergens. *Acta. Derm. Venereal.* 47: 158, 1967
33. Byron NA, Timlin DM: Immune status in atopic eczema: A survey. *Br. J. Dermatol.* 100: 499, 1979
34. Luckasen JR et al : T and B lymphocytes in atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 110: 375, 1974
35. Byron NA et al : Thymosin - in ducible "null" cells in atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 100: 499, 1979
36. Lung Dy et al : Enumeration of T cell subsets in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J. Immunol.* 67: 450, 1981
37. Kapsenberg ML et al : Functional subsets of allergen-reactive human CD4+ T cells. *Immunology Today* 12: 392, 1991
38. Van der Heijden FI et al : High frequency of IL-4-producing CD4+ allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesion skin. *J. Invest. Dermatol.* 97: 389, 1991
39. Parronchi p et al : Allergen-and bacterial antigen-specific T cells clones established from atopic donors show a different profile of cytokine production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 4538, 1991
40. Stingl G et al : T-Cell abnormalities in atopic dermatitis patients. Imbalance in T-Cell subpopulation and impaired generation of con-A induced suppressor cells. *J. Invest. Dermatol.* 76: 468, 1981
41. Vercelli D, Geha RS: Regulation of IgE synthesis humans: A tale of two signals. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 88: 285, 1991
42. Liferman KM et al : Dermal deposition of eosinophil granule major basic protien in atopic dermatitis: comparison with Onchocerciasis. *N. Engl. J. Med.* 313: 282, 1985
43. Kapp A et al : Altered production of Immuno-modulating cytokines in patients with atopic dermatitis. *Acta. Derm. Venereal.* 114: 97, 1987
44. Thestrup-pedersen KK et al : PPD and mitogen responsiveness of patients with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 27: 118, 1977
45. Brijnzell-koomen C et al : The presence of IgE molecules on epidermal langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 278: 199, 1986
46. Bieber T et al : Induction of FCE R2/CD23 on human epidermal langerhans cells by human recombinant interleukin 4 and Interferon. *J. Exp. Med* 170: 309, 1989
47. Yokata A et al : Two species of human Tce receptor II (FcERII/CD23): Tissue specific and IL-4 speciefic regulation of gene expression. *Cell* 55: 611, 1988
48. Sakamoto T et al : Fce receptor II/CD23+ lymphocytes in atopic dermatitis. III. Aberrant control in the in vitro expression of FCERII/CD23 on peripheral blood T cells in atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 87: 87, 1992
49. Gonzales-Molina A, Spiegelberg HL. Binding of IgE myloma protiens to human cultured lymphoblastoid cells. *J Immunol* 117: 1838, 1976
50. Bieber T, Delespesse G. Gamma-interferon promotes the release of IgE-binding factors (soluble CD23) by human epidermal langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* 97: 600, 1991
51. Schmitt DA et al : FC receptors of human langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* 94: 15S, 1990
52. Bieber T et al : Induction of FcER2/CD23 on human epidermal langerhans cells by recombinant interleukine 4 and gamma interferon. *J. Exp. Med.* 170: 309, 1989
53. Carpran M et al : FC receptors for IgE on human and rat eosinophils. *J. Immunol.* 126: 2087, 1981
54. Joseph M et al : The receptor for IgE on blood platletes. *Eur. J. Immunol.* 16: 306, 1986
55. Melewicz FM et al : Inceased Peripheral blood monocytes with FC receptors for IgE in patients with severe allergic disorders. *J. Immunol.* 126: 1592, 1981
56. Carpon A et al : Induction between IgE complexes and macrophages in the rat: a new mechanism of macrophages activation. *Eur. J. Immunol.* 7: 315, 1977
57. Boltz-Nituleser G, Spiegelberg HT: receptors specific for IgE on rat alveolar and peritoneal macrophages. *Cell Immunol.* 59: 106, 1981
58. Takigawa M et al : FCERII/CD23 positive lymphocytes in atopic dermatitis. I. The production of FCERII + lymphocytes correlates with the extent of the skin lesion. *Clin. Exp. Immunol.* 84: 275, 1991
59. Roitt I et al: Immunology (second edition), edited by Ivan M. Roitt, J. Brostoff and D.K. Male. P. 19. 17, 1989
60. Schafer T et al : Atopic eczema and other manifestations of atopy: Results of a study in East and West Germany. *Allergy* 51: 532, 1996