



ECZEMA: MECCANISMI PATOGENETICI

ATOPIC DERMATITIS

BIEBER T.

N Engl J Med 2008;358:1483-94

La dermatite atopica (DA), o exema (*ex-haeme*: trasudazione), o eczema, come è diventata poi per assonanza, è forse la malattia cutanea più nota ai pediatri, anche per la sua associazione con l'atopia. È associata all'atopia, ma non è "per sé" una malattia atopica.

Il marchio di fabbrica dell'eczema è costituito da un'inflammatione, continua o ricorrente, della cute, con prurito (e lesioni crostose da grattamento), arrossamento, essudazione (nelle fasi acute) e secchezza fino alla lichenificazione (nella fase cronica), con un edema intercellulare (spongiosi) e con una vivace infiltrazione perivascolare (linfociti, macrofagi, cellule dendritiche, pochi eosinofili), legata a un difetto primitivo di barriera della cute e, molto spesso (ma non sempre), a una sensibilizzazione IgE-mediata (eczema atopico, DA propriamente detta).

EPIDEMIOLOGIA

La sua prevalenza è più che raddoppiata, negli ultimi decenni, nei Paesi industrializzati: 15-30% nei bambini, 5-10% negli adulti. Di solito, l'85% dei casi inizia nell'infanzia, per lo più nei primi 6 mesi, ma anche un po' più tardi, fino ai 5 anni (*exema early-onset*). La maggior parte di loro non mostra segni di ipersensibilità nei primi 2 anni di vita, ma sovente si sensibilizza in seguito. In adolescenza il 70% di questi bambini va incontro a remissione spontanea. L'eczema può iniziare in età adulta (*exema late-onset*), e in questi casi la sensibilizzazione è eccezionale.

GENETICA

La genetica della "dermatite atopica" è ben distinta da quella dell'asma. L'associazione più significativa è con una ristretta regione in 11q21, che ospita una famiglia di geni chiamata *epidermal differentiation complex*, associata anche con l'ittiosi volgare e con la psoriasi. Lì, in 11q21.3, si trova il gene della filaggrina (FLG), che codifica per una proteina-chiave della differenziazione epidermica; alcune mutazioni *loss-of-function* di FLG sono associate (e causa) a dermatite atopica (nel 30% dei casi europei).

Un'altra associazione è con 5q.31-33, regione deputata alla sintesi di IL-12, IL-4, IL-5, IL-13 (le tre ultime citochine, prodotte dai linfociti Th2, up-regolano la produzione di IgE). Si trovano inoltre: **a)** mutazioni nella regione del *promoter* per la linfocina linfocito-attrattante RANTES, in 17q11; **b)** polimorfismi nella regione 16q12, che codifica per il recettore di IL-4; **c)** polimorfismi nel gene che codifica per IL-18, che contribuisce allo sbilanciamento Th1 in Th2. Dunque, così come l'asma allergico è dovuto all'associazione tra un substrato genetico responsabile di bronco-costrizione e un altro, che controlla la risposta IgE-mediata, così l'eczema, o DA, è dovuto all'associazione tra un errore genetico riguardante l'epidermide e uno riguardante la risposta immune, con orientamento Th2.

LE LESIONI CUTANEE, E LA LORO SEQUENZA

Il difetto originario riguarda dunque l'epidermide. Il difetto di filaggrina, implicata nella formazione del citoscheletro dei cheratinociti, è il più importante tra gli errori genetici responsabili dell'eczema, ma certamente non è il solo (altri possono essere difetti della involucrina o della lorocina o del metabolismo locale dei lipidi, o altro); i corpi lamellari, liberati per exocitosi dai cheratinociti, da cui derivano i ceramidi dell'epidermide, non maturano, a causa delle variazioni del pH dello strato corneo e del loro effetto sugli enzimi a cui è affidato il sottile equilibrio delle forze che controllano la permeabilità dell'epidermide e la disfunzione del suo effetto-barriera; l'infezione e/o la reazione allergica locale fanno il resto.

Alquanto disturbata è la funzione dei costituenti dell'immunità innata: in primo luogo dei *Toll-like receptor* (TLR), e dei peptidi antimicrobici, defensine e catelicidine, che vengono prodotti per l'attivazione dei TLR, sicché la colonizzazione batterica (*Staphylococcus aureus*) è la regola, e quella da funghi (*Malassezia furfur*) e da virus (HVH) un evento frequente.

Ma la cute del bambino con DA presenta segni di flogosi assai prima di ogni segno di sensibilizzazione atopica, che in parecchi bambini non si realizza mai. La causa iniziale di questa flogosi potrebbe essere un prurito autoctono (non dovuto all'istamina e insensibile agli antistaminici) con grattamento secondario, che a sua volta libera citochine infiammatorie dai cheratinociti.

Settimane o mesi dopo la comparsa di questa flogosi aspecifica si mettono in evidenza i segni eventuali di una sensibilizzazione e si può riconoscere la presenza di IgE anti-ovalbumina e/o anti-latte e/o anti-acaro.

Il loro primo bersaglio è la cellula dendritica, che a sua volta guida la polarizzazione in senso Th2 dei T-linfociti memoria ($10^6/\text{mm}^2$), nella cute; in questo le cellule dendritiche sono indotte da una cosiddetta linfopoietina timica stromale IL-7-like, di derivazione dai cheratinociti, a cui si aggiungono chemochine e prostaglandina E2.

La cute della DA presenta alcune altre importanti singolarità riguardanti la risposta immune: **a)** i T-linfociti regolatori (CD25) mancano del tutto a livello lesionale, mentre il relativo pool circolante è alquanto aumentato; **b)** mancano le cosiddette cellule dendritiche di linea plasmacitoide (che producono IF- α e posseggono una potente attività antivirale); **c)** sono presenti invece le due serie di cellule dendritiche della linea mieloide: le cellule di Langerhans e le cellule dendritiche infiammatorie. Tutti e due i tipi di cellule dendritiche (e questa è una stretta peculiarità della DA) esprimono, in grande densità, il recettore ad alta affinità per IgE Fc/ ϵ /RI; questo, legandosi con le IgE, induce le cellule di Langerhans a liberare interleuchina-16 (che recluta ThCD4+ della cute), oltre a numerose chemochine e citochine proinfiammatorie.

Delle due serie cellulari, le cellule di Langerhans "spingono" per una polarizzazione in senso Th2; mentre le cellule dendritiche infiammatorie liberano IL-12 e IL-18 e "spingono" per una polarizzazione Th1 e citochine proinfiammatorie.

La flogosi della DA è dunque bifasica: dopo una prima fase "atopica" Th2 (con produzione di IL-4, IL-5, IL-13) si



passa a un fase "cronica" Th1 (con produzione di IL-2, IL-12, IF- γ , GM-SF). A sua volta, questa fase cronica è orchestrata da un complesso insieme di mediatori, in parte espressi dai cheratinociti, e in parte dalle cellule stromali, derivate dai cheratinociti, e in parte dalle cellule stromali, che producono una proteina TARC/CCL17 (*chemokine Th2 cell-attracting and activation regulated*) che amplifica la risposta allergica e la generazione di IF- γ da parte dei linfociti citotossici.

LO STAFILOCOCCO

Il 90% dei soggetti con DA ha la cute colonizzata da *Staphylococcus aureus*, cosa che contribuisce sia alla flogosi che alla sensibilizzazione che al difetto di barriera; specificamente, *Staphylococcus aureus* produce un anticorpo IgE-specifico per l'enterotossina stafilococcica, che correla bene con la gravità della malattia; l'enterotossina, inoltre, interagisce con le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II e con la beta-catena del recettore per i T-linfociti, producendo un proliferazione antigene-indipendente di questi ultimi, che a sua volta up-regola la produzione di chemochine da parte dei cheratinociti; inoltre, inducendo la beta-isoforma competitiva del recettore per i glucocorticoidi, l'enterotossina contribuisce a produrre una resistenza locale al trattamento steroideo.

AUTOIMMUNITÀ

In aggiunta agli anticorpi contro trofo- e aero-allergeni, il siero dei soggetti con DA severa (il 25% dei malati adulti, ma anche in alcuni bambini di un anno di vita) contiene autoanticorpi IgE contro proteine ed enzimi dei cheratinociti e delle cellule endoteliali (in parte liberati dal grattamento); la presenza di questi autoanticorpi, che correla con la gravità della malattia, induce una risposta Th1 che aggrava comunque l'infiammazione. Dunque, la dermatite atopica si colloca a una frontiera tra allergia e autoimmunità.

Commento

L'argomento, in particolare il deficit di filaggrina e la "secondarietà" e/o "non obbligatorietà" della sensibilizzazione per l'insorgenza dell'eczema, è stato trattato con ragionevole ampiezza in questa Rivista lo scorso anno (Medico e Bambino 2009;28:181). Tuttavia questa review, pur non recentissima, possiede una completezza, una autorevolezza e una coerenza che ci è sembrata "da non perdere".

Le problematiche suscitate dalla dermatite atopica e dalla sua gestione hanno un peso non indifferente nella pratica pediatrica quotidiana. Fino a poco tempo fa i pediatri si sono scontrati con i dermatologi, sostenendo la coincidenza (e la probabile interdipendenza) tra sensibilità IgE mediata, specie ad alimenti, ma anche alla polvere, della DA, quanto meno per le forme "early onset", in particolare per quelle dei primi due anni di vita; mentre i dermatologi erano portati a trascurare questo aspetto e a trattare la dermatite senza

pensare a diete di eliminazione. In sostanza avevano ragione tutti e due, ma più i dermatologi: perché è vero che la DA nasce in assenza di sensibilizzazione, anche se questa potrà essere poi sicuramente causa di aggravamento e di evolutività.

Ma proprio nel bambino più piccolo, quando la DA non è ancora accompagnata dalla sensibilizzazione, ogni intervento di dieta di eliminazione è nocivo, perché impedisce l'acquisizione di tolleranza immunologica, che si ottiene solo mediante la naturale ingestione degli alimenti, il loro passaggio attraverso l'intestino e la loro "presa in carico" da parte del sistema linfocitario gastrointestinale, il GALT, e la conseguente risposta Th1-orientata, mentre, come illustra l'articolo, la risposta cutanea all'allergene è obbligatoriamente Th2-orientata.

La regola sarà dunque di trattare, con steroidi locali, con energia e a lungo, SEMPRE, le lesioni eczematose, per ripristinarvi le condizioni di barriera e per evitare che diventino sede di sensibilizzazione. Il rischio di una evoluzione in cronicità, per colonizzazione, trattamento, resistenza acquisita agli steroidi, e spesso (in un quarto dei casi!) l'automantenimento, per sovrapposizione autoimmunità, di un eczema mal trattato costituiscono un forte argomento in favore di un trattamento pronto, energico, protratto, impegnato.

Cosa potremmo aggiungere? Niente di veramente significativo.

Il deficit di filaggrina non costituisce l'unica causa di un difetto di barriera nella DA (può spiegare non più del 30% dei casi); altri SNP (Single Nucleotide Polymorphism) per la glutatione-S-transferasi (in particolare GSTP1Val 105) risultano significativamente associati al danno cutaneo nella DA, per una maggiore facilità nei riguardi del danno ossidativo (Chung J, et al. Clin Chem Lab Med 2009;47:1475-81).

D'altra parte, il difetto "primario" del mantello epidermico non ci deve far dimenticare le caratteristiche abbastanza "uniche" della flogosi atopica che sostiene la clinica della DA, e che vanno attribuite ragionevolmente a un intreccio poligenico, complementare ma non meno importante, rispetto al difetto dei cheratinociti (o di altro fattore di cattiva tenuta del mantello epidermico). Di questa rete fa parte la Mast Cell Chimasi, una proteasi mast-cellulare che induce la produzione di chemochine da parte degli endoteli e il cui gene codificante (CMA1) è stato il primo per il quale, più di 10 anni fa, era stata riconosciuta un'associazione "specificata" con la DA (Mao XQ. Lancet 1996;348:581-6). In questo sistema la linfopoietina timica stromale (TSLP), espressa dai cheratinociti, sembra rappresenti un elemento di particolare specificità e importanza nella up-regolazione e nell'orientamento Th2 della risposta immune; la sua presenza si associa significativamente alla co-morbilità per asma (Liu YJ. J Allergy Clin Immunol 2007;120:238-44).