

Clinical phenotypes of atopic dermatitis

Fenotypy kliniczne atopowego zapalenia skóry

Andrzej K. Jaworek, Anna Wojas-Pelc

Department of Dermatology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2018, 105, 273–284

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.75583>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
dr n. med. Andrzej K. Jaworek
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
ul. Skawińska 8
31-066 Kraków, Polska
tel.: +48 694 486 112
e-mail: andrzej.jaworek@uj.edu.pl

Atopic dermatitis is a skin disease frequently coexisting with other disorders of the atopic diathesis (bronchial asthma, allergic rhinitis, food allergy). At present, it is the most commonly occurring inflammatory skin disease. Atopic dermatitis is a chronic condition with diverse clinical presentations. It is characterized by complex, heterogeneous pathophysiology with a wide spectrum of clinical phenotypes. Patients with atopic dermatitis may benefit from personalized medicine which is focused on improved selection of specific therapy, risk prediction and design of disease-modifying management strategies. There is an urgent need to identify biomarkers to support clinical diagnostic criteria in approaching the disease from the perspective of precision medicine. The article presents state-of-the-art knowledge about of the clinical diversity of atopic dermatitis along with proposed diagnostic criteria.

STRESZCZENIE

Atopowe zapalenie skóry to dermatoza, która często współwystępuje z innymi schorzeniami atopowymi (astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa, alergią pokarmową). Obecnie jest najczęściej występującą chorobą zapalną skóry. Atopowe zapalenie skóry to schorzenie przewlekłe ze zróżnicowanymi objawami klinicznymi. Choroba cechuje się złożoną, zróżnicowaną patofizjologią z szerokim spektrum fenotypów. Medycyna spersonalizowana opiera się na założeniu poprawy opieki nad chorym z atopowym zapaleniem skóry w zakresie lepszego doboru terapii, przewidywania ryzyka oraz projektowania strategii postępowania modyfikującej przebieg schorzenia. Istnieje pilna potrzeba znalezienia biomarkerów, które będą wspierać kryteria diagnostyczne w zakresie podejścia do choroby z punktu widzenia medycyny precyzyjnej. W artykule przedstawiono najnowsze wiadomości dotyczące zróżnicowania klinicznego atopowego zapalenia skóry z proponowanymi kryteriami diagnostycznymi.

Key words: atopic dermatitis, diagnosis, diagnostic criteria, clinical phenotype.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, diagnoza, kryteria diagnostyczne, fenotyp kliniczny.

Atopic dermatitis (AD, also known as atopic eczema) is a chronic relapsing inflammatory dermatosis characterized by the presence of cutaneous lesions with eczema-like morphology and typical age-dependent distribution. Skin lesions are always accompanied by pruritus, which is an essential feature required for diagnosing the disease [1, 2]. Although symptoms of atopic dermatitis have been known for hundreds of years, it was only recently that AD acquired the status of a distinct nosological entity (autonomous from other pruritic dermatoses) [3].

An epidemiological analysis of AD points to a global epidemic of the disease which is currently the most common inflammatory skin disease, affecting 20% of populations in developed countries [1, 4]. The prevalence of AD has risen significantly in recent years, with an approximately three-fold increase noted over the past 30 years [5]. The problem of growing incidence of AD is highlighted by Ring. His analysis of patients diagnosed with AD in the periods of 1939–1960 and 1980–2005 found that the number of patients had increased by as much as ten times [6]. The ECAP (Epidemiology of Allergic Diseases in Poland) study conducted between 2006 and 2008 estimated the prevalence of AD at 3.91% of all respondents (approximately 23,000) who completed the study questionnaire. An AD-focused study found that the proportion of patients with AD was higher, reaching 6.5% [7]. According to estimates of the Polish Society of Allergology, AD affects about 1.5–2.5 million of the Polish population [8].

In recent years, there has been a considerable expansion of knowledge on the pathophysiology of AD. Based on the definition proposed by the expert panel appointed by the Polish Dermatological Society and the Polish Society of Allergology in 2015, AD is a result of complex genetic, epigenetic and environmental interactions with an overlapping epidermal barrier defect (probably a factor of primary importance) [9]. However, despite recent fundamental discoveries regarding the role of the epidermal barrier defect (filaggrin, tight junctions, disorders of lipid levels in the stratum corneum), immune disorders and microbiome in the development of atopic eczema, and the incorporation of new drug groups into the therapy of the disease (dupilumab, crisaborole), the pathomechanism of AD still remains not fully understood [3, 10, 11].

The diagnosis of AD is based on clinical findings seen on the patient's skin (morphology of skin lesions, their distribution and possibly evolution) complemented by information obtained from the patient's history (pruritus, concomitant allergic diseases in the patient and family members). However, the diagnosis may be difficult in patients with atypical course of AD, as there are still no results of laboratory tests or examina-

Atopowe zapalenie skóry (AZS; wyprysk atopowy, *atopic dermatitis* – AD) to przewlekła, nawrotowa dermatoza zapalna, cechująca się obecnością zmian skórnych o morfologii wyprysku oraz typową lokalizacją, zależną od wieku pacjenta. Zmianom skórnym towarzyszy świąd, którego obecność jest warunkiem koniecznym rozpoznania choroby [1, 2]. Mimo że objawy AZS znane są od setek lat, to status odrębnej (autonomicznej w stosunku do innych dermatoz świądowych) jednostki chorobowej zyskało ono stosunkowo niedawno [3].

Analiza epidemiologiczna AZS wskazuje na globalną „epidemię” tej choroby. Obecnie jest ona najczęstszą chorobą zapalną skóry, z którą zmagają się 20% populacji krajów rozwiniętych [1, 4]. Częstość występowania AZS w ostatnich latach znacznie się zwiększyła – ok. 3 razy w ciągu 30 lat [5]. Ring podkreśla problem nasilenia zachorowalności na AZS. Jego analiza dotycząca pacjentów, u których rozpoznano AZS w latach 1939–1960 oraz 1980–2005, wykazała aż 10-krotny wzrost liczby chorych [6]. W badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) przeprowadzonym w latach 2006–2008 oszacowano częstość występowania AZS na 3,91% wśród wszystkich respondentów (ok. 23 000) poddanych badaniu kwestionariuszowemu. W badaniu przedmiotowym wykazano, że odsetek pacjentów z AZS był wyższy i wynosił 6,5% [7]. Według szacunkowych danych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) na AZS choruje ok. 1,5–2,5 miliona Polaków [8].

Ostatnio obserwuje się znaczny wzrost wiedzy w zakresie patofizjologii AZS. Według definicji panelu ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergicznego z 2015 r. AZS jest wynikiem złożonych interakcji genetyczno-epigenetyczno-środowiskowych z nakładającym się (prawdopodobnie pierwszoplanowym) defektem bariery naskórkowej [9]. Pomimo imponujących odkryć z ostatnich lat dotyczących znaczenia defektu bariery naskórkowej (filagryna, *tight junctions*, zaburzenia poziomów lipidów warstwy rogowej), zaburzeń immunologicznych i mikrobiomu w rozwoju wyprysku atopowego, a także wprowadzenia nowych grup leków do terapii schorzenia (dupilumab, krisaborol) nadal patomechanizm choroby nie jest w pełni poznany [3, 10, 11].

Rozpoznanie AZS opiera się na obrazie klinicznym skóry chorego (morfologia wykwitów, ich umiejscowienie, ewentualna ewolucja) uzupełnionym o dane z wywiadu (świąd, współwystępujące choroby alergiczne u pacjenta i jego rodziny). W przypadkach nietypowego przebiegu AZS postawienie diagnozy bywa utrudnione, wciąż brakuje wyników badań laboratoryjnych oraz swoistych zmian skórnych z od-

tions of skin lesions with a distinct histological pattern characteristic only for atopic eczema [12, 13].

Physicians managing patients with AD are confronted with increasingly diverse clinical manifestations of this nosological entity. In practice, the diagnosis of atopic eczema is usually based on the diagnostic criteria for AD proposed by Jon M. Hanifin and Georg Rajka in 1980, which are recognized as the gold diagnostic standard [14]. On account of the fact that AD affects patients of different age, in 1994 Williams *et al.* proposed a set of diagnostic guidelines (essentially a simplified version of Hanifin and Rajka's criteria) which are useful in paediatric patients, called the UK Working Party's Criteria [15] (table 1).

In 1998 de Bos *et al.* put forth another diagnostic algorithm for atopic eczema based on the presence of allergen-specific IgE (table 2) [16]. The millennium criteria were based on the assumption of atopic background of the disease which has been a continuing subject of discussion and controversy for many years [2, 3, 10]. In 2003 the American Academy of Dermatology published (systematically updated) guidelines for the diagnosis of AD which are regarded as particularly valuable in practice (table 3) [17].

Despite a number of classification attempts, AD still holds the status of a spectrum of diseases (a disease syndrome). Recent years have seen the emergence of the concept of disease phenotyping (from the Greek words "phainomai" – to appear; "typos" – a type, standard) which involves determining disease subtypes on the basis of their clinical picture. The notion of phenotype is central to personalized medicine – an approach assuming that external (en-

rybnym obrazem histologicznym, charakterystycznych wyłącznie dla wyprysku atopowego [12, 13].

Lekarze zajmujący się pacjentami z AZS spotykają się z coraz bardziej zróżnicowanymi obrazami klinicznymi tej jednostki chorobowej. W praktyce rozpoznanie wyprysku atopowego opiera się najczęściej na kryteriach rozpoznawczych AZS opublikowanych w 1980 r. i sygnowanych przez Jona M. Hanifina oraz Georga Rajkę, tzw. złotych kryteriach rozpoznawczych [14]. Ze względu na fakt, że choroba występuje u osób w różnym wieku, w 1994 r. Williams i wsp. zaproponowali kryteria diagnostyczne (będące w zasadzie uproszczonymi kryteriami Hanifina i Rajki) użyteczne do stosowania u dzieci, tzw. UK Working Party's Criteria [15] (tab. 1).

W 1998 r. de Bos i wsp. zaproponowali kolejny algorytm rozpoznawczy dotyczący wyprysku atopowego na podstawie obecności specyficznych alergenowo IgE (tab. 2) [16]. Kryteria Millenium (*millenium criteria*) oparto na założeniu atopowego podłoża choroby, które jest od lat tematem dyskusji i kontrowersji [2, 3, 10]. W 2003 r. Amerykańska Akademia Dermatologii opublikowała (systematycznie aktualizowane) kryteria dotyczące rozpoznawania AZS, które uważane są za szczególnie wartościowe praktycznie (tab. 3) [17].

Pomimo licznych prób klasyfikacyjnych AZS jest wciąż pewnym spektrum chorób (zespół chorobowy). Ostatnio pojawiła się koncepcja fenotypowania chorób (gr. *phainomai* – przejawiać; *typos* – wzór, norma), która polega na określaniu podtypów choroby na podstawie ich obrazu klinicznego. Pojęcie fenotypu wpisuje się w koncepcję medycyny spersonalizowanej. Zakłada, że bodźce zewnętrzne (pochodzące ze środowiska) mogą indukować różnorakie objawy kliniczne (fenotypy), które

Table 1. Diagnostic criteria of atopic dermatitis in children according to Williams *et al.* (UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis, 1994) [13, 15]

Major criterion:
• Itchy skin (or parental report of the symptom)
Minor criteria (presence of at least three of the criteria listed below):
• History of involvement of antecubital or popliteal fossae, neck or ankle areas (in children under 10 years of age: involvement of cheeks)
• Personal history of asthma and/or hay fever (in children under 4 years of age: history of atopy in first-degree relatives)
• Dry skin (in the past 12 months)
• Eczema lesions on flexural surfaces (in children under 4 years of age: involvement of cheeks and extensor surfaces of limbs)
• Onset under 2 years of age (not applicable to children under 4 years of age)

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania atopowego zapalenia skóry u dzieci wg Williamsa i wsp. (UK Working party's diagnostic criteria 1994) [13, 15]

Kryterium stałe:
• świąd skóry (lub relacja rodziców o występowaniu tego objawu)
Kryteria zmienne (obecne co najmniej 3 z wymienionych):
• w wywiadzie: zajęcie dołów łokciowych lub podkolanowych lub szyi, lub skóry w okolicy stawów skokowych (u dzieci do 10. roku życia zajęcie policzków)
• osobniczy wywiad dotyczący występowania astmy i/lub alergicznego nieżytu nosa (u dzieci do 4. roku życia obciążenie atopią u krewnych pierwszego stopnia)
• suchość skóry (ostatnie 12 miesięcy)
• zmiany wypryskowe po stronie zgięciowej (u dzieci poniżej 4. roku życia zajęcie policzków i strony wyprostnej kończyn)
• początek do 2. roku życia (kryterium nie znajduje zastosowania u dzieci poniżej 4. roku życia)

Table 2. Millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis [16]

Mandatory criterion:
<ul style="list-style-type: none"> • Presence of antigen-specific IgE: <ul style="list-style-type: none"> – Historical, actual or expected (in very young children) – Confirmed by skin or blood tests
Principal criteria (2 or 3 present):
<ul style="list-style-type: none"> • Typical morphology or distribution of eczema lesions in infants, children and adults (if atypical, exclude other nosological entities such as dyshidrotic eczema, contact eczema, contact urticaria) • Pruritus • Chronic or relapsing course
Circumstantial criteria:
<ul style="list-style-type: none"> • Related to eczema lesions: <ul style="list-style-type: none"> – Cheilitis – Nipple eczema – Pityriasis alba – Facial pallor/erythema – Orbital darkening (“allergic shiner”) – Cradle cap – Non-specific hand or foot eczema • Related to dry skin: <ul style="list-style-type: none"> – Xerosis – Ichthyosis – Palmar hyperlinearity (“ichthyotic hand”) – Keratosis pilaris – Perifollicular accentuation – Perlèche – Itch after sweating – Intolerance to wool and lipid solvents • Extra skin folds: <ul style="list-style-type: none"> – Dennie-Morgan fold – Anterior neck fold – Auricular rhagades (fissures in auricular skin) • Related to eye involvement: <ul style="list-style-type: none"> – Photophobia – Anterior subcapsular cataract – Hertoghe sign

Tabela 2. Kryteria Millenium rozpoznawania atopowego zapalenia skóry [16]

Kryterium obligatoryjne:
<ul style="list-style-type: none"> • obecność specyficznych antygenowo IgE: <ul style="list-style-type: none"> – w przeszłości, aktualnie lub oczekiwane (u bardzo małych dzieci) – potwierdzona testami skórnymi lub badaniami krwi
Kryteria główne (obecne 2 lub 3):
<ul style="list-style-type: none"> • typowa morfologia i dystrybucja zmian wypryskowych u niemowląt, dzieci oraz dorosłych (gdym niypowe, wykluczyć inne jednostki chorobowe, np. wyprysk dyshydrotyczny, wyprysk kontaktowy, pokrzywkę kontaktową) • świąd • przebieg przewlekły lub nawracający
Kryteria dodatkowe, okolicznościowe:
<ul style="list-style-type: none"> • związane ze zmianami wypryskowymi: <ul style="list-style-type: none"> – zapalenie czerwieni wargowej – wyprysk sutków – łupież biały – błądź lub rumień twarzy – przebarwienie skóry okolicy oczu („cienie alergiczne”) – ciemieniucha – niespecyficzny wyprysk rąk i stóp • związane z suchością skóry: <ul style="list-style-type: none"> – suchość skóry – rybia łuska – nadmierna akcentacja linii dłoni („ręka ichtiotyczna”) – rogowacenie mieszkowe – akcentacja mieszków włosowych – zajądy – świąd po spoceniu – nietolerancja wełny oraz rozpuszczalników lipidowych • dodatkowe fałdy skóry: <ul style="list-style-type: none"> – objaw Denniego-Morgana – przedni fałd szyjny – pęknięcia okolicy małżowiny usznej (naderwane płatki uszne) • związane z zajęciem narządu wzroku: <ul style="list-style-type: none"> – fotofobia – zaćma podtorebkowa przednia – objaw Hertoghe'a

vironmental) stimuli may induce a variety of clinical presentations (phenotypes) which, in turn, develop as a result of separate pathophysiological processes (endotypes) in different subjects (genotypes) [18, 19].

In January 2017 a paper summing up all known AD phenotypes (table 4) was published in *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* by Bieber *et al.* [20]. According to the classification presented by the authors, AD in infants and young children (between 3 months and 2 years of age) is characterized by the presence of exudative and oedematous papules forming large lesions with oozing, often affected by lichenification. Lesions are typically located on the cheeks, scalp (here extensive scaling may cause symptoms of the so-called “cradle cap” typically associated with seborrhoeic dermatitis), neck, extensor parts of extremities and trunk. The authors stress that AD in this period is especially difficult to diagnose, and one of the diagnostic pointers is the sparing of the diaper area [20].

z kolei rozwijają się wskutek odrębnych procesów patofizjologicznych (endotypów) w różnych podmiotach (genotypach) [18, 19].

W styczniu 2017 r. Bieber i wsp. opublikowali w *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* artykuł, w którym podsumowali znane fenotypy AZS (tab. 4) [20]. Według podziału Biebera i wsp. AZS u niemowląt i dzieci młodszych (od 3. miesiąca życia do 2. roku życia) cechuje się obecnością zmian w postaci grudek wysiękowych oraz obrzękowych, które tworzą duże ogniska sączące, często zliszajcowaciałe. Typowymi lokalizacjami zmian są policzki, głowa owłosiona [tutaj intensywne złuszczenie może spowodować objawy tzw. ciemieniuchy (*cradle cap*) – kojarzonej zazwyczaj z łojotokowym zapaleniem skóry], szyja, wyprostne powierzchnie kończyn oraz tułów. Autorzy podkreślają, że AZS w tym okresie jest szczególnie trudne diagnostycznie – jednym z elementów naprowadzających na rozpoznanie jest oszczędzanie przez zmiany skórne okolicy pieluszkowej [20].

Table 3. Diagnostic criteria of atopic dermatitis according to the American Academy of Dermatology [17]

Essential features:
<ul style="list-style-type: none"> • Pruritus • Eczema (acute, subacute, chronic): <ul style="list-style-type: none"> – Typical morphology and age-specific pattern of occurrence* – Chronic or relapsing course
Important features:
<ul style="list-style-type: none"> • Early age of onset of skin lesions • Atopy: <ul style="list-style-type: none"> – Positive personal or family history – IgE-associated reactivity • Xerosis
Associated features:
<ul style="list-style-type: none"> • Atypical vascular responses (e.g. facial pallor, white dermographism) • Keratosis pilaris, pityriasis alba, hyperlinear palms, ichthyosis • Eye changes (ocular/periorbital) • Lesions located in other body areas (e.g. perioral region) • Perifollicular accentuation, lichenification areas, prurigo lesions
Exclusionary conditions:
<ul style="list-style-type: none"> • Scabies • Seborrheic dermatitis • Contact dermatitis (irritant and allergic) • Ichthyosis • Cutaneous T-cell lymphoma • Psoriasis • Photodermatoses • Immune deficiency syndromes • Erythroderma caused by skin disorders other than AD

*Infants and children: face, head and extensor areas; in each age group: skin fold involvement sparing of the groin and axillary regions.

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne atopowego zapalenia skóry wg Amerykańskiej Akademii Dermatologii [17]

Kryteria konieczne:
<ul style="list-style-type: none"> • świąd • zmiany wypryskowe (ostre, podostre, przewlekłe): <ul style="list-style-type: none"> – typowa morfologia oraz wzorzec występowania w zależności od wieku* – przewlekły lub nawracający przebieg
Kryteria istotne:
<ul style="list-style-type: none"> • wczesny wiek występowania zmian skórnych • atopia: <ul style="list-style-type: none"> – dodatni wywiad u pacjenta lub u jego rodziny – reaktywność zależna od IgE • suchość skóry
Kryteria dodatkowe:
<ul style="list-style-type: none"> • nietypowe reakcje naczyniowe (np. błądź twarży, biały dermografizm) • rogowacenie mieszkowe, łupież biały, pogłębione bruzdowanie dłoni, rybia łuska • zmiany narządu wzroku (oczne lub okołoooczne) • zmiany umiejscowione w innych okolicach skóry (np. okolica okołoustna) • akcentacja mieszków włosowych, obszary lichenifikacji, zmiany typu świerzbiączki
Kryteria wykluczające:
<ul style="list-style-type: none"> • infekcja świerzbowcem ludzkim • łojotokowe zapalenie skóry • kontaktowe zapalenie skóry (alergiczne oraz z podrażnienia) • rybia łuska • chłoniak skórny T-komórkowy • łuszczyca • fotodermatozy • zespoły niedoborów odporności • erythrodermia (jako efekt innych niż AZS schorzeń dermatologicznych)

*Niemowlęta i dzieci: twarz, głowa oraz okolice wyprostne; w każdej grupie wiekowej: zajęcia fałdów, oszczędzanie okolicy pach i pachwin.

Atopic dermatitis in patients from 2 to 12 years of age is associated with more severe dry skin symptoms. Additionally, lichenified lesions begin to appear among manifestations of acute eczema. Skin lesions involve popliteal and antecubital fossa (flexural eczema), and wrists and hands, where their morphology usually resembles microbial eczema. Facial involvement (areas around the mouth) is also commonly found.

Atopic dermatitis in adolescents and adults (between 12 and 60 years of age) is characterized by lesions occurring on the head, neck and flexural areas. Particularly common in this age group is the presence of eczematous lesions consistent with chronic hand dermatitis. Women are more frequently affected by eczematous manifestations in the periorbital area. Also, characteristically, erythrodermic forms of atopic dermatitis are more common in this age group than in others.

Atopic dermatitis in the population of patients over 60 years of age gives rise to considerable diagnostic controversies. In the 1980s a growing group of

Atopowe zapalenie skóry u pacjentów od 2. do 12. roku życia cechują bardziej nasilone objawy suchej skóry. Ponadto wśród objawów ostrego wyprysku zaczynają pojawiać się ogniska lichenifikacji. Zmiany skórne występują w okolicach dołów podkolanowych i łokciowych (wyprysk zgięciowy) oraz w okolicy nadgarstków i rąk, gdzie zazwyczaj mają morfologię przypominającą wyprysk mikrobowy. Często zajęta jest twarz (wokół ust).

Atopowe zapalenie skóry okresu młodzieńczego oraz dorosłego (12–60 lat) charakteryzuje się obecnością zmian w obrębie głowy, szyi oraz okolic zgięć stawowych. Szczególnie często w tej grupie wiekowej obecne są zmiany wypryskowe (typu *chronic hand dermatitis*) na rękach. U kobiet zwykle stwierdza się zmiany wypryskowe wokół oczu. W tym przedziale wiekowym częściej niż w innym występują postaci erythrodermiczne choroby.

Atopowe zapalenie skóry u chorych powyżej 60 lat budzi duże kontrowersje diagnostyczne. W latach 80. XX wieku stwierdzono zwiększającą się liczbę chorych, u których choroba przetrwała od okre-

Table 4. Phenotypes of atopic dermatitis (AD) according to Bieber *et al.* [20]

Phenotype based on patient age:
<ul style="list-style-type: none"> • 3 months to 2 years of age (infantile AD) • 2 years to 12 years of age (childhood AD) • 12 years to 60 years of age (AD in adolescents and adults) • Over the age of 60 (AD in the elderly)
Phenotype based on disease severity:
<ul style="list-style-type: none"> • On the basis of SCORAD score: <ul style="list-style-type: none"> – Under 20 – mild AD – 20–40 – moderate AD – Over 40 – severe AD • On the basis of EASI score: <ul style="list-style-type: none"> – Under 7 – mild AD – 7–20 – moderate AD – 20–50 – severe AD – Over 50 – very severe AD
Phenotype based on age of onset:
<ul style="list-style-type: none"> • Very early onset AD (3 months – 2 years of age) • Early onset (2–6 years of age) • Childhood onset (6–14 years of age) • Adolescent onset (14–18 years of age) • Adult onset (18–60 years of age) • Very late onset (over 60 years of age)
Phenotype related to ethnic origin of patients

Tabela 4. Fenotypy atopowego zapalenia skóry (AZS) wg Biebera i wsp. [20]

Fenotyp związany z wiekiem pacjenta:
<ul style="list-style-type: none"> • od 3. miesiąca do 2. roku życia (niemowlęcy i wczesnodziecięcy) • 2–12 lat (dziecięcy) • 12–60 lat (młodzieży i dorosłych) • powyżej 60 lat (osób starszych)
Fenotyp związany ze stopniem nasilenia choroby:
<ul style="list-style-type: none"> • wg skali SCORAD: <ul style="list-style-type: none"> – do 20 pkt – AZS lekkie – 20–40 pkt – AZS średnie – powyżej 40 pkt – AZS ciężkie • wg skali EASI: <ul style="list-style-type: none"> – do 7 pkt – AZS lekkie – 7–20 pkt – AZS średnie – 20–50 pkt – AZS ciężkie – powyżej 50 pkt – AZS bardzo ciężkie
Fenotyp związany z wiekiem pojawienia się choroby:
<ul style="list-style-type: none"> • AZS o bardzo wczesnym początku (od 3 miesięcy do 2 lat) • AZS o wczesnym początku (2–6 lat) • AZS o początku w okresie późnego dzieciństwa (6–14 lat) • AZS w okresie nastoletnim (14–18 lat) • AZS osób dorosłych (18–60 lat) • AZS o późnym początku (powyżej 60 lat)
Fenotyp związany z pochodzeniem etnicznym pacjenta

patients was identified in whom the disease had either persisted since childhood or developed in adulthood (so-called elderly AD) [21]. Atopic dermatitis in the adult population is associated with severe eczematous lesions accompanied by pronounced pruritus which become rapidly generalized (up to erythroderma). Other manifestations typical of AD (e.g. sign of Hertoghe – thinning of the outer parts of the eyebrows; “dirty neck” appearance and others) are also observed during the course of the disease. In this group of patients the flexor surfaces are often spared, with lichenified skin lesions located in the knee and elbow areas (so-called *reverse sign of lichenified eczema*) [22]. Bieber *et al.* advise special caution in the diagnosis of this phenotypic variant of AD, as it may mimic other conditions, such as skin lymphomas [20].

Another stratification criterion proposed by Bieber *et al.* for distinguishing AD phenotypes is the severity of skin lesions based on the EASI (*Eczema Area and Severity Index*) and SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis Index*) scoring systems. SCORAD, developed in 1993, is the most commonly used tool for assessing the severity of lesions secondary to AD. It comprises both objective signs (extent of skin lesions determined on the basis of Wallace’s “rule of nines” depending on patient age, their intensity – erythema, papules/oedema, crusting/oozing, erosions, lesions of lichenification, dry skin) and subjective symptoms assessed by patients or their carers (in patients under 7 years of age) (severity of pruritus and sleep disturbances) [23].

su dziecięcego lub pojawiła się w okresie dorosłym (*elderly AD*) [21]. Atopowe zapalenie skóry u osób dorosłych cechuje się obecnością nasilonych zmian wypryskowych z nasilonym świądem ulegających gwałtownym uogólnieniom (włącznie z erythrodermią). W przebiegu choroby obecne są inne, typowe dla AZS objawy (np. objaw Hertoghe’a – przerzedzenie bocznych części brwi; objaw brudnej szyi). U tych pacjentów dochodzi niekiedy do „zaoszczędzenia” okolicy zgięć, natomiast zlichenifikowane zmiany skórne lokalizują się w okolicy kolan i łokci (*reverse sign of lichenified eczema*) [22]. Bieber i wsp. zalecają szczególną ostrożność w diagnostyce tej odmiany fenotypowej AZS ze względu na jej podobieństwo m.in. do chłoniaków skóry [20].

Bieber i wsp. jako kolejne kryterium stratyfikacyjne w rozróżnieniu fenotypów AZS przyjęli stopień nasilenia zmian skórnych wg EASI (*Eczema Area and Severity Index*) oraz SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis Index*). Skala SCORAD opracowana w 1993 r. jest najpowszechniej stosowaną metodą oceny nasilenia zmian w przebiegu AZS. Skala ocenia objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych określaną wg reguły dziewiątek Wallace’a w zależności od wieku pacjenta, stopień ich nasilenia – rumień, grudki lub obrzęk, strupy lub sączenie, nadżerki, ogniska lichenizacji, suchość skóry) oraz subiektywne – oceniane przez samego chorego lub (gdy pacjent ma mniej niż 7 lat) przez jego opiekunów (stopień nasilenia świądu oraz zaburzenia snu) [23].

EASI is a scoring system developed by Jon M. Hanifin *et al.* in 2001, similar to a modified PASI score which is used for measuring the severity of skin lesions in psoriasis. EASI excludes subjective symptoms of AD, however includes the extent of skin lesions (location: head and neck, trunk (including genital area), upper limbs, lower limbs (including buttocks)) and the presence of one of four signs (erythema, papulation/oedema, excoriation, lichenification) in these body regions [24].

Bieber *et al.* stressed that AD phenotypes distinguished by disease severity may differ depending on the scoring system used. Debates are ongoing among experts as to which of the scores used for assessing the severity of AD is the best one [20].

Among AD phenotypes associated with the age of onset of cutaneous lesions Bieber *et al.* distinguished several patient groups. The experts stressed that the widely promoted view of the “disappearance” of skin lesions in children with AD during the development process (“allergic march” hypothesis) is currently being verified, and it appears to have been too optimistic [20]. The prevalence of AD in children has increased from 2–5% of the population in the 1960s to the present figure of 20% [25]. In the group of adult patients the prevalence of the disorder ranges from 2% to 7% depending on the study population [26]. In the group of younger children (under 6 years of age) Bieber *et al.* identified a subgroup with a very early onset of the disease (between 3 months and 2 years of age), affecting 60–80% of all patients. These patients are at a particularly high risk for developing further clinical manifestations of atopy (atopic march). Atopic dermatitis with adolescent onset affects the smallest proportion of patients with AD (< 10%). Adult onset AD as a separate phenotype was reported in the medical literature in 2000 by Bannister and Freeman [27]. The phenotype is found in about 20% of the patients, chiefly in women. Atopy is uncommon in this patient group [20]. It is also interesting to note that the disease occurs in patients over the age of 60. Atopic dermatitis in this group may return after a long remission period (outgrow-recurrence type) or develop *de novo*. Tanei and Hasegawa report that patients with this AD phenotype are at a reduced risk of developing cancers [28].

In 2006, Palmer *et al.* published a study investigating the role of mutations in the filaggrin gene [29]. Filaggrin (FLG) is a protein with the molecular mass of 37 kD, a product of the breakdown of profilaggrin (molecular mass: 500 kD). Among approximately 40 mutations of the FLG gene known in the European population, the two most common are R501X substitution and 2282del4 deletion, which lead to the epidermal depletion of profilaggrin [30]. The majority of patients with AD do not present any mutations

Skala EASI została opracowana przez Jona M. Hanifina i wsp. w 2001 r. i przypomina zmodyfikowaną skalę PASI (służącą do oceny nasilenia zmian skórnych w przebiegu łuszczycy). W skali EASI całkowicie pominięto objawy subiektywne AZS, natomiast uwzględniono rozległość zmian skórnych (lokalizacja: głowa i szyja, tułów wraz z okolicą genitalną, kończyny górne, kończyny dolne wraz z pośladkami) oraz obecność jednego z czterech objawów w tych okolicach (rumień, grudki lub obrzęk, przeczony, lichenizacja) [24].

Bieber i wsp. podkreślili, że fenotypy AZS wyodrębnione na podstawie stopnia nasilenia choroby mogą się różnić w zależności od użytej skali pomiarowej. Wciąż trwają spory między ekspertami, która ze skal używanych w ocenie nasilenia AZS jest najlepsza [20].

Wśród fenotypów AZS związanych z wiekiem pojawienia się zmian skórnych Bieber i wsp. wyróżnili kilka grup. Eksperci podkreślili, że szeroko promowany pogląd o „wygasaniu” zmian skórnych w trakcie rozwoju dziecka z AZS (hipoteza marszu alergicznego) jest obecnie weryfikowany i wydaje się, że był zbyt optymistyczny [20]. Częstość występowania AZS u dzieci wzrosła z 2–5% w latach 60. XX wieku do 20% obecnie [25]. U dorosłych częstość występowania schorzenia wynosi od 2% do 7% w zależności od badanej grupy [26]. Wśród dzieci młodszych (poniżej 6. roku życia) Bieber i wsp. wyróżnili podgrupę o bardzo wczesnym początku wystąpienia AZS (między 3. miesiącem życia i 2. rokiem życia) obejmującą 60–80% wszystkich chorych. To właśnie ci pacjenci są szczególnie narażeni na pojawienie się kolejnych manifestacji klinicznych atopii (marsz atopowy). Atopowe zapalenie skóry okresu nastoletniego dotyczy najmniejszej liczby chorych (< 10%). Atopowe zapalenie skóry okresu dorosłego (*adult onset AD*) jako odrębny fenotyp pojawiło się w piśmiennictwie medycznym w 2000 r. dzięki pracy Bannistera i Freeman [27]. Ten fenotyp występuje u ok. 20% chorych, wśród których przeważają kobiety. Atopia pojawia się rzadko w tej grupie pacjentów [20]. Interesujący jest fakt występowania choroby u pacjentów powyżej 60. roku życia, u których AZS może pojawić się po okresie wieloletniej remisji (*outgrow-recurrence type*) lub *de novo*. Tanei i Hasegawa podają, że pacjenci z tym fenotypem AZS mają zmniejszone ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych [28].

W 2006 r. Palmer i wsp. opublikowali artykuł dotyczący znaczenia mutacji w genie filagryny [29]. Filagryna (FLG) jest białkiem o masie cząsteczkowej 37 kD, produktem rozpadu profilagryny (masa cząsteczkowa 500 kD). Wśród ok. 40 znanych mutacji genu dla FLG w populacji europejskiej dwiema najczęstszymi są substytucja R501X oraz delecja 2282del4, które prowadzą do braku profilagryny w naskórku [30]. Większość pacjentów chorujących na AZS nie prezentuje mutacji dotyczących genu FLG, a 60% no-

in the FLG gene, and 60% of carriers are not affected by allergic diseases [1]. An identified AD phenotype associated with a null mutation in the FLG gene is correlated with a number of manifestations seen in patients: ichthyosis (common ichthyosis is caused by mutations of the FLG gene located within the epidermal differentiation complex on chromosome 1q21.3), accentuated skin markings/palmar hyperlinearity, keratosis pilaris, early onset and severe course of the disease and its lifelong persistence [4, 31]. Patients with a mutation in the FLG gene have increased incidence of atopic disorders (severe asthma, food allergies) and a greater predisposition to eczema herpeticum [4].

Brunello Wüthrich proposed a division of AD (modelled on Rackeman's classification of asthma from 1947) into two groups: extrinsic (atopic) AD and intrinsic AD (atopiform dermatitis) [32]. Table 5 lists the most important differences between the proposed two phenotypes of AD [31, 33].

In daily practice it is particularly useful to be familiar with variants of AD identified on the basis of location and type of predominant skin lesions. Pugliarello *et al.* identified four morphological variants of AD: nummular eczema, prurigo nodularis, lichen planus-like and pityriasis alba.

Nummular eczema is the most common non-classical form of AD, occasionally coexisting with classic symptoms of the disease. It is characterized by rapidly arising, markedly infiltrated coin-shaped plaques (up to 1 cm in diameter), with the presence of papules and vesicles on erythematous base. The sites most frequently affected by lesions include dorsal surfaces of hands and feet, extensor surfaces of limbs and the trunk. Some authors claim that this AD phenotype is most commonly associated with the intrinsic type of AD [31]. Prurigo nodularis is characterized by the presence of papular and nodular lesions leaving hyperpigmented macules and involving the extensor surfaces of the limbs [31]. Lichen planus-like AD is difficult to differentiate from lichen planus and requires histopathological verification. It presents as multiple flat-topped, slightly elevated papules, red in colour, distributed along the extensor surfaces of the limbs. So far, this phenotype of AD has been observed exclusively in populations of patients with higher phototypes [31, 34]. Pityriasis alba is characterized by the presence of hypopigmented, slightly scaling patches indistinctly margined from the surrounding skin. The disorder affects primarily children between the ages of 3 and 16 years [33, 35]. Other variants can also be found in the literature. Follicular AD, initially described only in Japan by Kitamura, Takahashi and Sasagawa, is characterized by aggregated (closely packed), dry follicular papules with a symmetrical distribution mainly on the trunk,

sycieli nie choruje na choroby alergiczne [1]. Wyodrębniony fenotyp AZS związany z mutacją typu *null* genu dla FLG wiąże się z występowaniem u chorych takich cech, jak rybia łuska (przyczyną występowania rybniej łuski zwykłej są mutacje genu FLG zlokalizowanego w obrębie kompleksu różnicowania naskórka na chromosomie 1q21.3), nadmierne poletkowanie lub hiperlinearność dłoni, rogowacenie mieszkowe, wczesne pojawienie się i ciężki przebieg choroby oraz jej przetrwanie przez całe życie [4, 31]. Pacjenci z mutacją genu FLG częściej chorują na schorzenia atopowe (ciężka astma, alergie pokarmowe) i mają większą skłonność do wyprysku opryszczkowego [4].

Brunello Wüthrich wprowadził podział AZS (wzorowany na podziale astmy dokonany przez Rackemana w 1947 r.) na dwie grupy: zewnątrzpochodne (atopowe) AZS (*extrinsic AD*) oraz wewnątrzpochodne (nieatopowe) AZS (*intrinsic AD vel atopiform dermatitis*) [32]. W tabeli 5 przedstawiono najważniejsze różnice między tymi fenotypami AZS [31, 33].

Szczególnie przydatna w codziennej praktyce jest znajomość wariantów AZS rozróżnianych w zależności od lokalizacji i typu dominujących zmian skórnych. Według Pugliarello i wsp. wyodrębnia się cztery warianty morfologiczne AZS: typu wyprysku pieniążkowego, świerzbiączki guzkowej, przypominający liszaj płaski i typu łupieżu białego.

Wariant typu wyprysku pieniążkowego jest najczęstszą nieklasyczną odmianą AZS, czasami współistniejącą z klasycznymi objawami choroby. Cechuje się obecnością monetowatych blaszek (o średnicy do 1 cm), szybko pojawiających się, wyraźnie nacieczonych z grudkami i pęcherzykami na rumieniowym podłożu. Zmiany najczęściej zlokalizowane są na grzbietowych powierzchniach rąk i stóp, wyprostnych powierzchni kończyn oraz tułowi. Według części autorów ten fenotyp AZS wiąże się zwykle z wewnątrzpochodną postacią choroby [31]. Wariant typu świerzbiączki guzkowej charakteryzuje się obecnością zmian grudkowych i guzkowych pozostawiających przebarwienia, umiejscowionych w obrębie wyprostnych powierzchni kończyn [31]. Wariant przypominający liszaj płaski jest trudny do różnicowania z liszajem płaskim i wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym. Cechuje się obecnością licznych, płaskowyniosłych grudek barwy czerwonej, które układają się wzdłuż powierzchni wyprostnych kończyn. Dotychczas ten fenotyp AZS obserwowano wyłącznie u pacjentów o wyższych fototypach [31, 34]. W wariacie typu łupieżu białego obecne są odbarwione plamy, z nieznacznym złuszczeniem powierzchni, niewyraźnie odgraniczone od otoczenia. Występuje on głównie u dzieci między 3. a 16. rokiem życia [33, 35]. W piśmiennictwie wyróżnia się dodatkowo jeszcze inne warianty. Atopowe zapalenie skóry typu mieszkowego opisane początkowo tylko w Japonii przez Kitamurę, Takashiego i Sasagawę cechuje się obecnością skupio-

Table 5. Extrinsic and intrinsic atopic dermatitis (AD) [31, 33]

Feature	Extrinsic AD	Intrinsic AD
Frequency	55–90%	10–45%
Age	Earlier (< 20 years of age)	Later (> 20 years of age)
Sex	M = F	F > M
Clinical signs	Similar*	
Dry skin	Yes	
Skin hyperreactivity	Yes	
Positive family history	Yes	
Asthma	Yes	No
Allergic rhinitis	Yes	No
Histological lesions	Similar	
Total IgE level	Elevated	Normal (slightly elevated)
Allergen-specific IgE	Yes	No
Exacerbations following exposure to allergens	Yes	No
Blood eosinophilia level	High	Moderate
T cells (blood):		
HLA-DR	Similar	
IL-4, IL-5	Similar	
CD23+ B cells	+++	+
T cells (skin lesions):		
IL-5	+++	+
IL-13	+++	+
FcRI/FcRII on epidermal dendritic cells	> 1.5	< 0.56

*Dennie-Morgan fold is more common in the intrinsic type.

Tabela 5. Zewnętrzne i wewnętrzne (atopoidalne) atopowe zapalenie skóry (AZS) [31, 33]

Cecha	Zewnętrzne AZS	Wewnętrzne AZS
częstość występowania	55–90%	10–45%
wiek	wcześnie (< 20 lat)	poźniej (> 20 lat)
pleć	M = K	K > M
objawy kliniczne	zbliżone*	
suchość skóry	tak	
nadmierna reaktywność skóry	tak	
dodatni wywiad rodzinny	tak	
astma	tak	nie
alergiczy nieżyt nosa	tak	nie
zmiany histologiczne	zbliżone	
całkowite IgE (poziom)	podwyższony	norma (nieznacznie podwyższony)
specyficzne alergenowo IgE	tak	nie
zaostrzenia zmian po ekspozycji na alergeny	tak	nie
poziom eozynofili w krwi	wysoki	średni
limfocyty T (krew):		
HLA-DR	zbliżone	
IL-4, IL-5	zbliżone	
limfocyty B CD23+	+++	+
limfocyty T (zmiany skórne):		
IL-5	+++	+
IL-13	+++	+
FcRI/FcRII na komórkach dendrytycznych naskórka	> 1,5	< 0,56

*W postaci wewnętrznej częściej występuje objaw Denniego-Morgana.

nape and knees. Follicular AD is usually exacerbated during winter, while in the summer months the skin lesions are in the remission phase. This phenotype of AD is linked to intrinsic AD [36, 37].

Papular atopic dermatitis was first described by Sutton in 1956. It manifests as flat-topped, slightly elevated papules, often hypopigmented and located on the dorsal surfaces of the hands, elbows and knees. The occurrence of skin lesions mainly in the spring and summer, and their remission during winter, suggests that the disorder should be classified among photodermatoses. On the other hand, based on its association with pollinosis, the variant should be recognized as a disorder within the spectrum of AD [37–39]. Psoriasis-like AD is regarded as an overlap syndrome between AD and psoriasis [36]. This variant of the disease seems to be associated with a decrease in the level of ceramides in patients' skin and the dominant role of

nanych (ciasno upakowanych), suchych, przymieszanych grudek, symetrycznie zlokalizowanych głównie na tułowiu, w okolicy karku i na kolanach. Do zaostrzeń tego fenotypu AZS dochodzi najczęściej w czasie zimy, natomiast w miesiącach letnich zmiany skórne pozostają w fazie remisji. Ten fenotyp AZS wiąże się z wewnętrznym AZS [36, 37].

Atopowe zapalenie skóry typu grudkowego opisał po raz pierwszy Sutton w 1956 r. Płaskowyniosłe grudki są często odbarwione i zlokalizowane w obrębie grzbietowych części rąk, łokci i kolan. Pojawienie się zmian skórnych w okresie wiosenno-letnim oraz remisja w okresie zimowym wskazują na przynależność tej jednostki chorobowej do grupy fotodermatoz, natomiast obserwowana u pacjentów pyłkowica kwalifikuje tę odmianę do grupy schorzeń z kręgu AZS [37–39]. Atopowe zapalenie skóry przypominające łuszczycę jest traktowane jako zespół nakładania AZS i łuszczycy [36]. Ten wariant cho-

Table 6. Minimal manifestations (MM) of atopic dermatitis [6]

MM on the head	MM on the trunk and limbs
<ul style="list-style-type: none"> • Eyelid eczema • Cheilitis and perlèche • Erosions and erythema in the subnasal region • Fissures and erosions in the retroauricular area • Retroauricular fissuring • Erosions in the scalp region 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulpitis sicca • Lesions in the nail organ • Nipple eczema • Juvenile plantar dermatitis • Lichenified lesions (neurodermitis-type) in the genital area • Pityriasis alba

Tabela 6. Minimalne manifestacje (MM) atopowego zapalenia skóry [6]

MM w obrębie głowy	MM w obrębie tułowia i kończyn
<ul style="list-style-type: none"> • wyprysk powiek • zapalenie czerwieni wargowej i zajady • nadżerki i rumień w okolicy pod nosem • szczeliny i nadżerki w okolicy pod płatkami ucha • wyprzenia w okolicy zausznej • nadżerki skóry głowy owłosionej 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>pulpitis sicca</i> • zmiany w obrębie narządu paznokciowego • wyprysk w obrębie sutków • młodzieńcza dermataza podeszew stóp • zlichenifikowane zmiany (typu <i>neurodermitis</i>) w obrębie genitaliów • łupież biały

immune response associated with Th17 and Th2 cells [40]. From the practical viewpoint, it is important to note that psoriasis-like AD is particularly refractory to topical treatment [36]. Johannes Ring identified a group of the so-called AD minimal manifestations which can occur alone or in combination with other disease symptoms (table 6) [6].

Juvenile plantar dermatosis is a painful inflammation involving the skin on the soles of feet in a symmetrical pattern. The condition occurs in winter, and affects children and adolescents. Remission usually occurs by puberty (between 12 and 16 years of age). According to estimates provided by various authors the condition is linked to atopy in approximately 75% of patients. Skin lesions are located on the forefoot (from the toes) and heel, sparing the midfoot. These areas are affected by shiny, glazed erythema with scaling, and fissures. The differential diagnosis of this AD phenotype includes foot mycoses and contact dermatitis [37, 41, 42].

Nipple dermatitis secondary to AD is located symmetrically involving both the nipples and areolas, and belongs to the minor diagnostic criteria proposed by Hanifin and Rajka. The differential diagnosis of this AD phenotype includes skin lesions occurring in runners (the so-called "jogger's nipple", a form of contact dermatitis resulting from skin irritation by rubbing), allergic contact dermatitis and Paget's disease [6, 43, 44].

In a proportion of patients lichenified skin lesions in the genital region are the only form of AD. In women they affect the labia majora (Penelope syndrome), and in men the scrotum. The greater severity of lesions in this region seems to be linked to the specific local conditions (perspiration, occlusion) [45–47]. The differential diagnosis of this AD phenotype involves the group of genital dermatoses (e.g. psoriasis

roby wydaje się związany z redukcją stężenia ceramidów w skórze chorych oraz dominującym znaczeniem odpowiedzi immunologicznej opartej na limfocytach Th17 oraz Th2 [40]. Z praktycznego punktu widzenia istotny jest fakt, że ten wariant choroby jest szczególnie oporny na leczenie miejscowe [36]. Johannes Ring wyróżnił grupę tzw. minimalnych manifestacji AZS (*AD minimal manifestations*), które mogą występować samoistnie lub nakładać się na inne objawy choroby (tab. 6) [6].

Młodzieńcza dermataza podeszew stóp to bolesne, symetryczne zapalenie skóry podeszew stóp. Występuje u dzieci i nastolatków w okresie zimy. Choroba zazwyczaj ulega remisji do okresu pokwitania (12–16 lat). Według danych różnych autorów schorzenie ma związek z atopią u ok. 75% pacjentów. Zmiany skórne lokalizują się w obszarze przedstopia (poczynając od paluchów) oraz pięty, oszczędzając śródstopie. W tej lokalizacji pojawia się połyskliwy rumień ze złuszczeniem oraz szczeliny. W diagnostyce różnicowej tego fenotypu AZS wyróżnia się grzybice stóp oraz kontaktowe zapalenie skóry [37, 41, 42].

Wyprysk w obrębie sutków (*nipple dermatitis*) w przebiegu AZS umiejscawia się symetrycznie, obejmując zarówno brodawki sutkowe, jak i otoczki brodawek, i należy do kryteriów mniejszych rozpoznania choroby wg Hanifina i Rajki. W diagnostyce różnicowej tego fenotypu AZS wymienia się zmiany występujące u biegaczy (tzw. *jogger's nipple*) – forma kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry oraz chorobę Pageta [6, 43, 44].

Zlichenifikowane zmiany w obrębie narządów płciowych pojawiają się u części chorych jako jedyna forma AZS. U kobiet dotyczą warg sromowych większych (syndrom Penelopy), a u mężczyzn worka mosznowego. Wydaje się, że nasileniu zmian właśnie w tej okolicy sprzyja specyfika warunków miejscowych (pocenie, okluzja) [45–47]. W diagnostyce różnicowej tego fenoty-

vulgaris, lichen planus, lichen sclerosus, scabies and fungal infections) [45–47].

Atopic dermatitis is a disease with extremely diverse manifestations, having a significant effect on the functioning of patients [48]. Knowledge of phenotypes, and in the future also endotypes, of the disease may contribute to more effective diagnostics and treatment of atopic dermatitis, and thus increase the comfort of life of patients and their families.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

typu AZS rozważa się grupę dermatoz występujących w okolicy narządów płciowych (np. łuszczycę, liszaj płaski, liszaj twardzinowy, świerzb oraz zakażenia grzybicze) [45–47].

Atopowe zapalenie skóry to choroba o niezwykle zróżnicowanej manifestacji, która istotnie wpływa na funkcjonowanie pacjentów [48]. Znajomość fenotypów schorzenia, a w przyszłości także endotypów, może sprzyjać bardziej efektywnej diagnostyce i leczeniu AZS oraz zwiększyć komfort życia chorych oraz ich rodzin.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Weidinger S., Novak N.: Atopic dermatitis. *Lancet* 2016, 10023, 1109-1122.
2. Bieber T.: Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010, 22, 125-137.
3. Jaworek A., Wojas-Pelc A.: Historia atopowego zapalenia skóry – przegląd wybranych zagadnień od starożytności do współczesności. *Przegl Dermatol* 2017, 104, 336–347.
4. Leung D.Y., Guttman-Yassky E.: Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134, 769-779.
5. Silverberg N.B.: A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 1: epidemiology and pathogenesis. *Cutis* 2016, 97, 267-271.
6. Ring J.: Atopic dermatitis. *Eczema*. Springer International Publishing Switzerland 2016.
7. Lipiec A., Komorowski J., Sybilski A., Samoliński B.: Epidemiologia chorób alergicznych. [w:] *Alergia, choroby alergiczne, astma*. A.M. Fal (red.), Medycyna Praktyczna, Kraków, 2010, 111–126.
8. Kruszewski J.: Definicja, epidemiologia i genetyka atopowego zapalenia skóry. [w:] *Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych*. W. Gliški, J. Kruszewski (red.). Medycyna Praktyczna, Warszawa, 2012, 11-13.
9. Nowicki R., Trzeciak M., Wilkowska A., Sokołowska-Wojdyło M., Ługowska-Umer H., Barańska-Rybak W., et al.: Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Postep Dermatol Alergol* 2015, 32, 239-249.
10. 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, 336-349.
11. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., Cather J.C., Weisman J., Pariser D., et al.: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017, 10086, 2287-2303.
12. Jaworek A.K., Jaworek M., Pastuszczyk M., Kurzawa R., Wojas-Pelc A.: Wybrane aspekty diagnostyki i terapii atopowego zapalenia skóry – wytyczne postępowania przydatne dla lekarzy praktyków. *Terapia* 2014, 11, 56-60.
13. Samochocki Z.: Obraz kliniczny i rozpoznawanie atopowego zapalenia skóry. [w:] *Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych*. W. Gliški, J. Kruszewski (red.). Medycyna Praktyczna, Warszawa, 2012, 31-33.
14. Hanifin J.M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venerol (Stockh)* 1980, 92, 44-47.
15. Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C., Hay R.J.: The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994, 131, 406-416.
16. de Bos J., Van Leent E.J., Sillevs Smitt J.H.: The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 1998, 7, 132-138.
17. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., Feldman S.R., Hanifin J.M., Simpson E.L., et al.: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 338-351.
18. Fornal R., Kurzawa R., Błazowski Ł., Sak I.: Nieżyt nosa – najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia. *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20, 242-252.
19. Droszcz W.: Fenotypy astmy. [w:] *Astma u młodzieży i dorosłych*. W. Droszcz, A. Grzanka (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, 160-174.
20. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A., Traidl-Hoffmann C., Lauener R., Schäppi G., et al.: Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017, 139, 58-64.
21. Tanei R.: Clinical characteristics, treatments, and prognosis of atopic eczema in the elderly. *J Clin Med* 2015, 4, 979-997.
22. Tanei R., Hasegawa Y.: Atopic dermatitis in older adults: a viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int* 2016, 16, 75-86.
23. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993, 186, 23-31.

24. Hanifin J.M., Thurston M., Omoto M., Cherill R., Tofte S.J., Graeber M.: The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001, 10, 11-18.
25. Silverberg J.I., Kleiman E., Lev-Tov H., Silverberg N.B., Durkin H.G., Joks R., et al.: Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127, 1180-1186.
26. Garmhausen D., Hagemann T., Bieber T., Dimitriou I., Fimmers R., Diepgen T., et al.: Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013, 68, 498-506.
27. Bannister M.J., Freeman S.: Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2000, 41, 225-228.
28. Tanei R., Hasegawa Y.: Atopic dermatitis in older adults: a viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int* 2016, 16, 75-86.
29. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., et al.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006, 38, 441-446.
30. Thyssen J.P., Godoy-Gijon E., Elias P.M.: Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol* 2013, 168, 1155-1166.
31. Pugliarello S., Cozzi A., Gisondi P., Girolomoni G.: Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011, 9, 12-20.
32. Wüthrich B.: Atopic dermatitis. *Ther Umsch* 1989, 46, 633-640.
33. Tokura Y.: Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2010, 58, 1-7.
34. Summey B.T., Bowen S.E., Allen H.B.: Lichen planus-like atopic dermatitis: expanding the differential diagnosis of spongiotic dermatitis. *J Cutan Pathol* 2008, 35, 311-314.
35. Miazek N., Michalek I., Pawlowska-Kisiel M., Olszewska M., Rudnicka L.: Pityriasis alba: common disease, enigmatic entity: up-to-date review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2015, 32, 786-791.
36. Silverberg N.B.: Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2017, 35, 354-359.
37. Wüthrich B.: Minimal variants of atopic dermatitis. [In:] *Handbook of Atopic Eczema*. J. Ring, B. Przybilla, T. Ruzicka (eds.) Second edition. Springer-Verlag, New York, 2006, 74-82.
38. Sardana K., Goel K., Garg V.K., Goel A., Khanna D., Grover C., et al.: Is frictional lichenoid dermatitis a minor variant of atopic dermatitis or a photodermatosis. *Indian J Dermatol* 2015, 60, 66-73.
39. Kraigher O., Brenner S.: Dermatitis papulosa adultorum. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34, 620-622.
40. Noda S., Suárez-Fariñas M., Ungar B., Kim S.J., de Guzman Strong C., Xu H., et al.: The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased Th17 polarization. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 136, 1254-1264.
41. Shipley D.R., Kennedy C.T.: Juvenile plantar dermatosis responding to topical tacrolimus ointment. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31, 453-454.
42. Rajka G.: On definition and framework of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989, 144, 10-12.
43. Amato L., Berti S., Chiarini C., Fabbri P.: Atopic dermatitis exclusively localized on nipples and areolas. *Pediatr Dermatol* 2005, 22, 64-66.
44. Ward K.A., Burton J.L.: Dermatologic diseases of the breast in young women. *Clin Dermatol* 1997, 15, 45-52.
45. Lynch P.J.: Lichen simplex chronicus (atopic/neurodermatitis) of the anogenital region. *Dermatol Ther* 2004, 17, 8-19.
46. Rajalakshmi R., Thappa D.M., Jaisankar T.J., Nath A.K.: Lichen simplex chronicus of anogenital region: a clinico-etiological study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011, 77, 28-36.
47. Singh G.: Atopy in lichen simplex (neurodermatitis circumscripta). *Br J Dermatol* 1973, 89, 625-627.
48. Chrostowska-Plak D., Reich A., Szepietowski J.C.: Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27, 239-242.

Received: 30.11.2017

Accepted: 25.04.2018

Otrzymano: 30.11.2017 r.

Zaakceptowano: 25.04.2018 r.

How to cite this article

Jaworek A.K., Wojas-Pelc A.: Clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 273-284.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.75583>.