

\*MAGDALENA MILLAN, JAROSŁAW MIJAS

# Atopowe zapalenie skóry – patomechanizm, diagnostyka, postępowanie lecznicze, profilaktyka

Atopic dermatitis – patomechanism, diagnostics, therapeutic guidelines and prophylaxis

Oddział Dziecięcy, Szpital Powiatowy w Strzelcach Opolskich  
Ordynator Oddziału: dr n. med. Jarosław Mijas

## Summary

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease of the skin. It is characterized by periods of relaps and remission, persistent itching, typical localisation and onset of skin lesions at an early age. It is believed that the pathogenesis consist of complex interactions between genetically determined disorders of the structure and function of the epidermal barrier; impaired immune and inflammatory response, infectious and environmental factors. Laboratory diagnostics of AD focuses primarily on detecting abnormalities of immunological phenomenon. The main tests are total IgE serum markers, spot skin tests, specific IgE levels, atopic patch tests. To assess the severity of the disease we use various measuring methods.

Treatment modalities of patients with AD are dependent on patient's age, on the intensity of both skin symptoms and subjective signs of the disease i.e. itching and sleep disturbances, on the body surface involved with lesions, as well as on the type of sensitizing allergens. In case of remission of the disease the most important factor is to prevent dryness of the skin using emollients, which reconstruct integrity and continuity of stratum corneum.

## Keywords

atopic dermatitis, therapeutic, diagnostics, prophylaxis, treatment

## DEFINICJA

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest to przewlekła, nawrotowa, zapalna choroba skóry, rozpoczynająca się zwykle we wczesnym dzieciństwie, cechująca się silnym świądem, typowym umiejscowieniem, charakterystyczną morfologią zmian, bardzo często współistniejąca z innymi chorobami atopowymi (1).

## ETIOPATOGENEZA

W przebiegu choroby odgrywają rolę zarówno czynniki immunologiczne – I i IV mechanizm reakcji alergicznej według klasyfikacji Gella i Coombsa, jak i czynniki niealergiczne (1).

## Podłoże genetyczne

Czynniki genetyczne odgrywają znaczącą rolę w patogenezie AZS. Badania Larsena z 1986 roku bliźniąt chorych na AZS wykazały współwystępowanie zachorowań w 72-86% przypadków bliźniąt monozygotycznych i 21-23% dizygotycznych (1, 2).

Niewątpliwie jest to choroba dziedziczona poligenowo, a dziedziczeniu podlega jedynie predyspozycja do wystąpienia atopii, modyfikowana w życiu osobniczym przez czynniki środowiskowe (1). W dotychczas wykonanych badaniach znaleziono i scharakteryzowano wiele loci chromosomalnych związanych z atopią. Geny odpowiedzialne za rozwój atopii kodują: receptory komórkowe, łańcuchy immunologiczne, cytokiny, a także czynniki transkrypcyjne. U osób chorujących na AZS stwierdza się polimorfizm tych genów, co w decydujący sposób może zmienić jakość i nasilenie odpowiedzi immunologicznej. Zmianie ulega aktywność produkcji cytokin czy ekspresja na różnych komórkach, co sprzyja nasileniu odpowiedzi immunologicznej i ukierunkowaniu jej na odpowiedź typu atopii (nadprodukcja IgE). W badaniach wzięto również pod uwagę ciężkość choroby i uzyskano związki z regionem 3q14, 13q14, 15q14-15, 17q21. Zidentyfikowano również geny 1q21, 17p25 i 20p oraz 3q21, które są ściśle związane z regionem, w którym występują geny związane z predyspozycją do łuszczycy, a region 3q21 zwią-

zany jest również z predyspozycją do astmy, cukrzycy typu 1 i reumatoidalnego zapalenia stawów (3). Najwięcej uwagi dotychczas poświęcono wielokierunkowej roli filagryny (FLG) w funkcjonowaniu bariery naskórkowej, zwrócono uwagę na polimorfizm genu dla filagryny (1q21), który decyduje o wrodzonym defekcie bariery naskórkowej. W przypadku pacjentów, u których stwierdza się mutacje genów filagryny, zarówno obraz kliniczny, jak i przebieg są odmienne w porównaniu z chorymi bez mutacji. W przypadku chorych na AZS z mutacją w genie FLG nasilenie suchości skóry jest zdecydowanie bardziej zaznaczone, pierwsze objawy współistnieją wcześniej, sam przebieg jest bardziej przewlekły i często pojawiają się kliniczne objawy astmy, alergii na pokarmy oraz zakażeń bakteryjnych skóry (4).

### Zaburzenia immunologiczne

U osób chorujących na AZS istnieje predyspozycja do wytwarzania się IgE-zależnej nadwrażliwości na antygeny zewnątrz- i wewnątrzpochodne, zarówno w I, jak i w IV mechanizmie reakcji immunologicznej. Jednym z charakterystycznych zjawisk jest preferencja różnicowania limfocytów CD4 w kierunku linii Th2 z upośledzeniem proliferacji linii Th1. Zachwianie proporcji między populacjami limfocytów tłumaczy się występującą u osób chorych na AZS słabszą miejscową odpornością na infekcje bakteryjne, wirusowe, skłonnością do kolonizacji skóry przez patogeny drobnoustrojowe, jak również obniżoną nadwrażliwością typu późnego. Konsekwencją wzmożonej aktywności limfocytów linii Th2 jest zwiększona produkcja cytokin uwalnianych przez te komórki, przede wszystkim IL-4, -5, -13, a jednocześnie obniżona synteza IFN- $\gamma$ . Oprócz zwiększonego stężenia cytokin linii Th2 we krwi obwodowej i skórze wykazano także zwiększoną gotowość komórek układu immunologicznego do reakcji na te cytokiny za pośrednictwem zwiększonej liczby receptorów na powierzchni tych komórek. Zatem u chorych na AZS układ cytokinowy sprzyja nadprodukcji IgE oraz rozwojowi i podtrzymaniu zapalenia alergicznego (2). Uważa się, że reakcja prezentacji antygeny za pośrednictwem IgE odgrywa bardzo istotną rolę w patogenezie atopii, mimo że stężenie IgE w surowicy chorych często nie koreluje z ciężkością objawów. Receptory dla IgE są obecne w wielu komórkach układu immunologicznego, a u osób z AZS ich ekspresja jest większa niż u osób zdrowych. Receptory te stwierdza się między innymi na komórkach Langerhansa, które dzięki połączeniu z IgE zwiększają stę-, a nawet tysiąckrotnie zdolność prezentacji antygeny. Receptory swoiste dla IgE mają także limfocyty T i B, monocyty, makrofagi, eozynofile oraz trombocyty. Z tego względu zapoczątkowanie reakcji za pośrednictwem IgE odbywa się poprzez różne mechanizmy. U około 80% pacjentów stwierdza się zwiększone stężenie przeciwciał IgE, a u większości z nich można wykryć swoiste IgE dla popularnych alergenów wziewnych i pokarmowych. Udowodniono, że alergeny pokarmowe oraz wziewne z łatwością przenikają błony śluzowe i dostają się przez krwiobieg do skóry, prowokując zmiany wypryskowe. U pacjentów z AZS istnieje funkcjonalna niewydolność bariery naskórkowej, w związku z tym alergeny mogą łatwo przenikać z powierzchni skóry do jej głębszych warstw, a tam, z pomocą komórek prezentują-

cych antygen, pobudzają uczulone limfocyty pamięci (1, 2). U większości pacjentów z AZS stwierdza się krążące IgE skierowane przeciwko własnym białkom. Obecność takich przeciwciał częściowo tłumaczy przewlekły i nawrotowy charakter, a także trudną u wielu pacjentów identyfikację alergenów prowokujących zmiany skórne. Kolejnym zjawiskiem występującym u pacjentów jest poliklonalna odpowiedź na superantygeny bakteryjne lub grzybicze, które często kolonizują skórę pacjentów. Superantygeny nie wymagają przetwarzania przez komórki Langerhansa i są zdolne pobudzić dużą część populacji limfocytów za pośrednictwem nieswoistego receptora. Patogenem, który najczęściej powoduje tego typu zjawisko, jest gronkowiec złocisty, ale również *Candida albicans* i *Malassezia furfur*. Kolejnym zjawiskiem immunologicznym u pacjentów jest występowanie alergii kontaktowej, zwłaszcza na nikiel oraz składniki leków zewnętrznych (2).

### Defekt bariery naskórkowej

Defekt bariery naskórkowej stwierdzany u pacjentów z AZS uwarunkowany jest genetycznie i polega na występowaniu wielu nieprawidłowości w składzie i czynności naskórka. Konsekwencjami klinicznymi takiego stanu są: nadmierna przeznaskórkowa utrata wody, suchość skóry, obniżony próg świądów, duża wrażliwość na nieswoiste bodźce drażniące, skłonność do rozwoju zapalenia i zwiększona penetracja potencjalnych alergenów i czynników drażniących. Zjawiska te mogą być pierwotną przyczyną zaostrzeń. W AZS występują zaburzenia w prawidłowym wytwarzaniu płaszcza lipidowego warstwy rogowej, głównie wskutek złej czynności enzymatycznej. Konsekwencją tych nieprawidłowości jest m.in. niedobór ceramidów w warstwie rogowej, zwłaszcza ceramidu 1 i 3. Ceramidy są związkami bardzo ważnymi w utrzymaniu homeostazy naskórka. Odpowiadają za utrzymanie wody w naskórku, biorą też udział w regulacji aktywności systemu przekazywania wewnątrzkomórkowego. Zaburzenia spowodowane niedoborem tych związków powodują stałe pobudzenie keratynocytów i wydzielanie dużej ilości cytokin prozapalnych. W warstwie rogowej naskórka występuje też naturalny czynnik nawilżający (NMF), w którego skład wchodzi: aminokwasy, białka i mocznik. Niedobór mocznika w skórze atopowej również przyczynia się do jej nadmiernego wysuszenia i zwiększonej przeznaskórkowej utraty wody. Wiele uwagi poświęcono również genetycznie uwarunkowanej dysfunkcji bariery skórnej, głównie mutacjom genu kodującego filagrynę opisanym powyżej (2).

### Czynniki środowiskowe

Istnieje kilka głównych czynników środowiskowych, które oddziałują na ustrój człowieka.

#### Warunki klimatyczne

Warunki klimatyczne wpływają na skórę w dwojaki sposób. Bezpośrednio, wpływając na barierę skórno-naskórkową poprzez stopień wilgotności powietrza, temperaturę i nasłonecznienie. Ponadto w dużym stopniu ustalają model rozwoju fauny i flory poszczególnych regionów oraz mogą określać rozwój potencjalnych alergenów.

### Zanieczyszczenie środowiska

Ma znaczący wpływ na rozwój i częstość występowania chorób alergicznych. Skład i stopień tych zanieczyszczeń zależy głównie od rozwoju rodzaju przemysłu w danym regionie. Związki chemiczne powstałe ze spalin, tworzyw sztucznych, pestycydów i herbicydów uszkadzają naturalne mechanizmy odpornościowe ustroju i ułatwiają przenikanie alergenów do organizmu człowieka. Stwierdzono, że w przypadku przekroczenia ustalonych norm zawartości poszczególnych związków chemicznych w środowisku może dochodzić do zaburzeń w funkcjonowaniu układu immunologicznego.

### Alergeny pokarmowe

Wiele wyników badań wyraźnie wskazuje, że alergia pokarmowa odgrywa ważną rolę w patomechanizmie AZS, szczególnie u małych dzieci. Mechanizm działania pokarmów opiera się zarówno na natychmiastowej reakcji, jak i na późnej fazie odpowiedzi IgE-zależnej. Najczęściej stwierdza się alergię na mleko i jego produkty, jaja kurze, rybę, soję, pszenicę i orzeszki ziemne.

### Alergeny powietrzno pochodne

Częstość stwierdzanej nadwrażliwości na alergeny powietrzno pochodne jest różna i mieści się w granicach 50-90%. Mechanizm nadwrażliwości jest IgE-zależny, a zmiany skórne mogą wystąpić natychmiast lub z opóźnieniem, poprzez bezpośredni kontakt alergenu z powierzchnią skóry. Do głównych alergenów zaliczamy:

- roztocza kurzu domowego: odgrywają dużą rolę w patomechanizmie chorób alergicznych, a szczególnie *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus*. Pod względem zdolności do indukowania nadwrażliwości w organizmie człowieka działają one podobnie, ich główne antygeny mają zbliżoną budowę nawet w 90% sekwencji aminokwasów, co jest przyczyną wybitnej aktywności krzyżowej. Organizmy te żywią się suchym, złuszczone naskórkiem, a więc naskórek osób chorych na AZS, który w porównaniu z naskórkiem osób zdrowych ma większą wartość odżywczą, stanowi bardzo dobre warunki dla ich rozwoju,
- alergeny pyłku roślin: alergeny pyłku traw i zbóż wykazują podobieństwo antygenowe, są częstą przyczyną wystąpienia zaostrzenia objawów skórnych u chorych na AZS. Najniebezpieczniejsze z punktu widzenia alergologii są rośliny wiatropylne, które w niewielkim okresie czasu wytwarzają olbrzymią ilość pyłku. Spośród alergenów pyłku chwastów na szczególną uwagę zasługują: bylica, babka i komosa. Z alergenów pyłków krzewów i drzew występujących w Polsce należy wymienić: leszczynę, olchę, brzozę, buk, grab, jesion, dąb, topolę, wierzbę, i drzewa iglaste,
- alergeny pochodzenia zwierzęcego: w przypadku chorych na AZS szczególną uwagę poświęca się alergenom kotów i psów. Obecność substancji o właściwościach alergenów stwierdza się w sierści, naskórku, wydzielinach i wydalinach,
- alergeny pochodzenia bakteryjnego lub grzybiczego: w związku z zaburzeniami immunologicznymi zachodzącymi w ustroju chorych skóra łatwo ulega zakażeniom bakteryjnym, wirusowym, grzybiczym. Na szczególną

uwagę zasługują: *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum orbiculare*, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum* i *Alternaria alternata* (3).

### Czynniki psychosomatyczne

Zaobserwowano, że sytuacje stresowe w dużym stopniu wpływają na pogorszenie objawów chorobowych. W ich trakcie dochodzi do dysregulacji środowiska cytokinowego, które może sprzyjać pobudzeniu układu limfocytów Th2, ale również zmniejszeniu odporności na ewentualne infekcje skórne. Niezwykle ważny jest klimat emocjonalny, wyznaczony przez stabilność rodziny, stosunki pomiędzy rodzicami, rodzicem a dzieckiem, relacje pomiędzy rodzeństwem, stosunki w szkole (1, 3).

### DIAGNOSTYKA

Podstawą rozpoznania AZS jest obraz kliniczny. Obecnie najczęściej stosowanymi kryteriami diagnostycznymi są kryteria według Hanifina i Rajki. Obejmują one 4 kryteria większe i 23 kryteria mniejsze (tab. 1) (1). Do rozpoznania AZS wystarczą 3 większe i 3 mniejsze (1). Świąd i przewlekły przebieg występują u każdego pacjenta. Dodatni wywiad rodzinny stwierdza się u ok. 60% pacjentów. W ocenie typowego umiejscowienia zmian skórnych należy uwzględnić odrębności wynikające z fazy choroby. Najwcześniejsze objawy u małych dzieci obejmują suchość i szorstkość skóry. Zmiany rumieniowo-złuszczające pojawiają się przede wszystkim w okolicy twarzy, a następnie stopniowo rozszerzają się na szyję i tułów. Towarzyszy im silne swędzenie. W najwcześniejszym okresie życia (pomiędzy 6. a 8. tygodniem) niemowlęta zdradzają objawy świądu poprzez próby złapania fałdu skóry w dłonie, świąd zakłóca sen, dziecko budzi się z płaczem po krótkiej

Tab. 1. Kryteria AZS według Hanifina i Rajki (1)

Kryteria większe	Kryteria mniejsze
– świąd	– suchość skóry
– przewlekły, nawrotowy charakter	– rybia łuska
– charakterystyczna morfologia zmian i ich lokalizacjami	– natychmiastowe reakcje skórne
– osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy	– podwyższony poziom IgE
	– wczesny wiek występowania zmian
	– skłonność do nawrotowych zakażeń skóry
	– nieswoisty wyprysk rąk/stóp
	– wyprysk sutków
	– zapalenie czerwień i warg
	– nawrotowe zapalenie spojówek
	– fałd Dennie-Morgana
	– stożek rogówki
	– zaćma
	– zacienie wokół oczu
	– łupież biały
	– fałd szyjny
	– świąd po spoceniu
	– nietolerancja pokarmów
	– nietolerancja wełny
	– zaostrzenia po zdenerwowaniu
	– biały dermografizm
	– rumień twarzy
	– akcentacja mieszków włosowych

drzemce. Około 1.-2. r.ż. zmiany skórne dotyczą już typowo zgięć stawowych (głównie podkolanowych, łokciowych, fałdu szyjnego, nadgarstkowych, skokowych). U starszych dzieci i nastolatków w klinicznym obrazie AZS przeważają zlichenifikowane ogniska chorobowe zlokalizowane w obrębie zgięć stawowych. Z kolei u dorosłych zmiany mogą być rozsiane, skóra jest pogrubiała, a także przeważa przewlekły wyprysk z nasiloną lichenizacją (1).

Diagnostyka laboratoryjna skupia się przede wszystkim na wykrywaniu nieprawidłowości w zjawiskach immunologicznych. Najprostszym i najpowszechniej dostępnym testem jest oznaczenie całkowitego stężenia IgE (cIgE) w surowicy. cIgE jest zwiększone u 80% pacjentów. Zauważono, że u pacjentów, u których cIgE jest wielokrotnie zwiększone, zauważono istotną korelację pomiędzy wartościami tego parametru a stanem klinicznym skóry. Uznaje się, że cIgE w surowicy zależy m.in. od liczby uczulających alergenów, nasilenia i czasu ekspozycji, zasięgu objawów narządowych alergii. Nadal zagadką pozostaje grupa pacjentów, u których klinicznie stwierdza się pełnoobjawowy AZS, natomiast wyniki wszystkich testów diagnostycznych, w tym cIgE, mieszczą się w granicach normy. Wyodrębniono tę grupę pacjentów, tworząc termin „wewnątrzpochodnego AZS”. Być może u tych pacjentów zjawiska prowadzące do objawów klinicznych są uruchamiane przede wszystkim drogą nieimmunologiczną (podkreśla się rolę neuropeptydów lub defektu ektodermalnego i nieswoiste reakcji zapalnej) (1).

Oznaczenie swoistych przeciwciał IgE (sIgE) jest testem pozwalającym na ilościowe określenie sIgE skierowanych przeciwko danemu alergenowi (2). Zazwyczaj oznacza się panele sIgE lub IgE przeciwko wybranym alergenom w zależności od danych klinicznych. Wskazaniami do wykonania tego badania są: rozległe zmiany skórne, stan skóry uniemożliwiający przeprowadzenie punktowych testów skórnych, duży dermatografizm, niemożność odstawienia leków antyhistaminowych, weryfikacja przed immunoterapią swoistą. Należy podkreślić, że interpretacja wyniku sIgE powinna być w każdym przypadku skonfrontowana z wywiadem oraz objawami klinicznymi. Istnieje grupa osób zdrowych, u których występuje sIgE swoiste przy jednoczesnym braku objawów klinicznych. Zjawisko to określa się mianem alergii „niemiej klinicznie”, a osoby te cechują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów chorobowych w przyszłości (2).

Skórne testy punktowe (STP) stanowią obecnie złoty standard w wykrywaniu alergii IgE-zależnej (1). W trakcie STP zachodzi kontrolowana ekspozycja skóry na alergen w celu wykrycia sIgE związanych na powierzchni komórek tucznych. Alergen wprowadza się do warstwy brodawkowej skóry właściwej, gdzie następuje degranulacja mastocytów oraz odczyn natychmiastowy widoczny na skórze (I typ reakcji alergicznej). Aby wynik testów był najbardziej wiarygodny, chory nie powinien być w trakcie leczenia lekami antyhistaminowymi, steroidami czy fototerapią.

Atopowe testy płatkowe stanowią uzupełnienie diagnostyki AZS. Alergeny powietrzno-pochodne oraz pokarmowe mogą wpływać na przebieg choroby poprzez prowokowanie zaostrzeń stanu zapalnego skóry. Wiadomo, że unikanie alergenów powietrzno-pochodnych, w szczególności roz-

tocza kurzu domowego, przyczynia się do poprawy stanu klinicznego. W testach zachodzi prezentacja limfocytom Th2 alergenów z udziałem IV typu reakcji alergicznej. Sposób przeprowadzenia testów przebiega jak w naskórkowych testach płatkowych, a zachodząca reakcja alergiczna ma charakter reakcji opóźnionej (2).

## OCENA STOPNIA CIĘŻKOŚCI

Dokładna analiza rozległości zmian skórnych i nasilenia stanu klinicznego jest szczególnie ważna, ponieważ pozwala na właściwą ocenę przebiegu procesu chorobowego, a także może stanowić wskaźnik skuteczności wdrożonego leczenia. W tym celu wykorzystywane są odpowiednie skale. Obecnie opisano ponad 20 skal uwzględniających różne aspekty choroby, spośród których najbardziej popularne to SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis Index) i EASI (Eczema Area And Severity Index). SCORAD została stworzona w 1993 roku przez europejską grupę ekspertów ETFAD. Ocenia objawy obiektywne (rozległość zmian skórnych i ich nasilenie) oraz subiektywne (nasilenie świądu i zaburzenie snu). Obszar powierzchni skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Ocena nasilenia zmian skórnych polega na ocenie 6 objawów: rumień, obrzęk, sączenie lub strupy, przeczasy, lichenizacja, suchość skóry (w skali 4-stopniowej). Stopień nasilenia świądu i zaburzenia snu pacjenta określa się na wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10) jako średnia wartość z ostatnich 3 dni i 3 nocy. Maksymalny wynik to 103 punkty, przy czym 60% całkowitego wyniku stanowi nasilenie zmian, a po 20% rozległość i objawy subiektywne. Ze względu na uzyskany wynik atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się jako: łagodne (< 25 pkt), umiarkowane (25-50 pkt) i ciężkie (> 50 pkt). Zmodyfikowanymi skalami utworzonymi na podstawie SCORAD są m.in. PO-SCORAD i TIS.

Skala EASI uwzględnia rozległość nasilenia zmian skórnych, pomija objawy subiektywne. Powierzchnię skóry pacjenta, podobnie jak w poprzedniej skali, podzielono zgodnie z regułą dziewiątek, natomiast w badaniu nasilenia stanu klinicznego ocenie poddano 4 rodzaje wykwitów (rumień, pęcherzyki, nadżerki, lichenizacja) w skali 0-3 (1, 5).

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Przebieg AZS można podzielić na trzy fazy w zależności od wieku:

1. Okres niemowlęcy do 2. r.ż. – charakteryzuje się: świądem, ostrym stanem zapalnym skóry, zmianami grudkowo-wysiękowymi obficie sączącymi, łatwo ulegającymi wtórnemu nadkażeniu; zmiany zlokalizowane są głównie na twarzy i odsiebnych częściach kończyn, okolicach płatków usznych, natomiast w postaciach ciężkich zmiany są rozsiane, zapalne w obrębie tułowia oraz w innych okolicach ciała.
2. Okres dzieciństwa do 12. r.ż. – okres ten charakteryzują: świąd, sucha skóra, ze zmianami rumieniowo-grudkowymi typu wyprysku, przechodzące stopniowo w wykwyty z lichenizacją; zmiany są dobrze odgraniczone o charakterze pieniążkowatym. W okresie zwiastunowym dochodzi do złuszczenia opuszek palców rąk, podszew. Wyróżniamy formę ograniczoną, w której zmiany zlokalizowane są w dołach łokciowych, podkolanowych, na twarzy oraz



- odsiebnych częściach kończyn, oraz formę uogólnioną, w której zmiany mogą być we wszystkich okolicach ciała.
3. Okres młodzieńczy i wieku dorosłego – chorzy skarżą się na świąd, powstają nacieki zapalne ze znaczną lichenizacją, zmiany przewlekłe są nieostro odgraniczone, z przewagą lichenizacji, mogą być rozsiane, zlokalizowane we wszystkich okolicach ciała, u osób do 30.-40. r.ż. głównie w zgięciach stawowych.
 

AZS jest różnicowane z takimi chorobami, jak:

    - łojotokowe zapalenie skóry: zmiany lokalizują się w obrębie owłosionej skóry głowy (ciemieniucha), fałdów skórnych i okolicy pieluszkowej. Wykwity mają charakter rumieniowo-wysiękowy i złuszczający z nawarstwionymi strupami łojotokowymi,
    - opryszczkowe zapalenie skóry: jest to zespół jelitowo-skórny, w którym pęcherzykowo-grudkowym zmianom towarzyszy enteropatia glutenozależna. Cechą charakterystyczną jest wielopostaciowość wykwitów, najczęściej umiejscowionych na łokciach, kolanach, okolicy krzyżowej, pośladkach, owłosionej skórze głowy oraz na twarzy. Wykwitom towarzyszy świąd. Tolerancja glutenu jest różna. Decydującym badaniem jest ocena histologiczna oraz immunopatologiczna wycinka skóry,
    - pieluszkowe zapalenie skóry: dermatozą tą zaczyna się zwykle między 1. a 2. miesiącem życia. Choroba może dotyczyć również osób dorosłych z problemem nietrzymania moczu. Obserwuje się zmiany o charakterze rumienia, obrzęku, nadzerek, zlokalizowane w miejscach przylegania pieluszek,
    - kontaktowe i nieswoiste zapalenie skóry: zmiany rumieniowo-złuszczające, obrzękowe i pęcherzyki mogą wystąpić w każdej lokalizacji. Są one wynikiem ekspozycji skóry na czynniki egzogenne, powodujące zapalenie. Wyróżnia się dwa typy: kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia oraz alergiczne zapalenie skóry, które różnią się mechanizmem powstawania zmian. Nieswoiste zapalenie skóry może wystąpić w wyniku nietolerancji lub uczulenia na alergeny pokarmowe. Zmiany są niecharakterystyczne i mogą wystąpić w każdej lokalizacji. W miarę dojrzewania i uszczelniania przewodu pokarmowego zmiany skórne ustępują,
    - łuszczyca: jest chorobą, która może mieć początek już w wieku wczesnodziecięcym. Typowym wykwitem jest grudka pokryta srebrzystą łuską. Najczęstszymi lokalizacjami zmian są: skóra owłosionej głowy, wyprostne powierzchnie kończyn, okolica krzyżowa. U dzieci obserwuje się występowanie postaci kropelkowej, gdzie zmiany rozsiane są na całej skórze. U niemowląt często dochodzi do zajęcia okolicy pieluszkowej – łuszczycopodobnego pieluszkowego zapalenia skóry Jadassohna,
    - erytrodermia: jest to uogólniony stan zapalny skóry. Często charakterystyczne cechy danych dermatoz są zamaskowane przez intensywne objawy zapalenia. Istotne są informacje uzyskane z wywiadu, a także badanie śluzówki jamy ustnej i paznokci. Należy pamiętać, że erytrodermia może być również wskaźnikiem paraneoplastycznych chorób ogólnoustrojowych, dlatego w niektórych przypadkach istnieje konieczność poszerzenia diagnostyki o badanie immunohistochemiczne oraz badanie histopatologiczne skóry, węzłów chłonnych i innych tkanek,
  - *acrodermatitis enteropathica*: przyczyną choroby jest brak zdolności do absorpcji cynku. Objawy kliniczne choroby pojawiają się już kilka dni po narodzinach lub po zaprzestaniu karmienia piersią. Typowymi lokalizacjami są okolice naturalnych otworów ciała oraz dystalne części kończyn. Są to zmiany rumieniowe, ostro odgraniczone, pokryte nadzerkami i strupami. Na obwodzie zmian obserwuje się pęcherzyki i krosty. Częstymi dodatkowymi objawami są zapalenie języka i błony śluzowej jamy ustnej, wypadanie włosów, zanokcica. Decydujące znaczenia ma oznaczenie poziomu cynku w surowicy, które u osób z tą chorobą jest bardzo niskie,
  - świerz: typową lokalizacją są przestrzenie międzypalcowe, paliczki bliższe, zgięcia powierzchni nadgarstka, dłonie, podeszwy oraz okolice narządów płciowych. Klasyycznym objawem jest świąd, nasilający się wieczorem. Na skórze obserwuje się głównie grudki, pęcherzyki, przeczośy, strupy,
  - poronna rybia łuska: uznawana jest za kryterium mniejsze AZS. Złuszczające się zmiany pojawiają się w pierwszych miesiącach życia. Miejscami predylekcyjnymi są wyprostne powierzchnie kończyn i tułowia. Hiperkeratoza dotyczy również dłoni i stóp. Okolice zgięć stawowych i fałdów skórnych pozostają wolne,
  - zespół Comela-Nethertona: jednostka dziedziczona autosomalnie recesywnie, charakteryzująca się: rybią łuską, nieprawidłowościami budowy włosa, ciężką skazą atopową z podwyższonym poziomem przeciwciał IgE w surowicy,
  - zespół hiper-IgE: schorzenie charakteryzuje się triadą objawów: nawracającymi ropniami, zapaleniem płuc, podwyższonym poziomem IgE. Pierwsze objawy stwierdza się już u noworodków. Większość pacjentów ma grube rysy twarzy i szeroki nos. Może występować zaburzenie wyrzynania zębów lub ich strata. Objawem skórnym jest przewlekły stan zapalny obejmujący głównie zgięcia stawowe i twarz,
  - histiocytoza: dotyczy najczęściej dzieci poniżej 2. r.ż. Wykwitem pierwotnym jest grudka, z której rozwija się strup. Z czasem dochodzi do rozwoju uogólnionych zmian rumieniowo-złuszczających. Najczęściej zmiany lokalizują się w obrębie wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolic łojotokowych. Często towarzyszy im świąd. Na skórze rąk i stóp mogą pojawiać się wybroczyny,
  - chłoniaki: dotyczy głównie chłoniaków T-komórkowych. Na skórze pojawiają się plamy rumieniowo-złuszczające. Po dłuższym czasie dochodzi do zajęcia całej powierzchni ciała i powstania erytrodermii. Skóra jest pogrubiała i występuje świąd. Charakterystycznym objawem jest limfadenopatia (6, 7).

## POSTĘPOWANIE LECZNICZE

Profilaktyka:

1. pierwotna – gdy stwierdzono w wywiadzie obciążenie atopią, brak jest objawów klinicznych:
  - przedłużenie karmienia piersią do 4-6 miesięcy,
  - zakaz palenia tytoniu w ciąży (zarówno biernego, jak i czynnego),
  - ograniczenie ekspozycji na silne alergeny powietrzno-pochodne,

- rola mieszanek mlekozastępczych i diety eliminacyjnej u matki nieudowodniona (3),
- probiotyki, które:
  - zapobiegają zakażeniom przewodu pokarmowego,
  - utrzymują prawidłową florę bakteryjną,
  - regulują motorykę,
  - prawidłowo stymulują odpowiedź immunologiczną,
  - ułatwiają produkcję IgA,
  - działają prewencyjnie przeciwko chorobom alergicznym,
  - produkują kwasy organiczne,
  - obniżają pH treści pokarmowej,
  - hamują rozwój bakterii chorobotwórczych,
  - tworzą ścisłą pokrywą kosmków jelitowych (8).

Do drobnoustrojów o działaniu probiotycznym należą przede wszystkim bakterie produkujące kwas mlekowy z rodzajów *Lactobacillus* (np. *L. casei*, *L. reuteri*) i *Bifidobacterium* (np. *B. animalis*). Inne drobnoustroje tradycyjnie zaliczane do probiotyków to drożdżaki *Sacharomyces boulardii* (9).

## 2. Wtórna – obecność pierwszych objawów klinicznych:

- konieczna właściwa pielęgnacja skóry,
- eliminacja uczulającego alergenu lub ograniczenie ekspozycji,
- poradnictwo zawodowe,
- unikanie czynników drażniących (3).

## LECZENIE

### Leczenie podstawowe

Najbardziej znaczącymi elementami postępowania są odpowiednia edukacja pacjenta, zapobieganie zaostrzeniom oraz odpowiednia pielęgnacja skóry. Defekt bariery naskórkowej jest ważnym czynnikiem odpowiadającym za wywołanie, zaostrzenie i podtrzymywanie zmian wypryskowych. Bardzo ważne jest stosowanie preparatów pomagających odtworzyć naturalną barierę skóry. Preparaty nawilżające i natłuszczające (emolienty), nazwane aktywnymi emolientami, zawierające komponenty naskórka, na przykład ceramidy, nienasycone kwasy tłuszczowe, cholesterol, są aktywnie transportowane za pomocą odpowiednich receptorów do komórek warstwy naskórka, gdzie są metabolizowane i razem z endogennymi lipidami tworzą warstwę lipidową naskórka. W celu przywrócenia prawidłowej struktury naskórka emolienty należy stosować regularnie przez ok. 2-4 tygodnie, co jest związane z fizjologicznymi procesami różnicowania komórek tworzących naskórek.

Ważne jest również używanie emolientów zawierających agonistów receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów (PPARs), które aktywują specyficzne jądrowe receptory, dzięki którym pobudzana jest synteza endogennych lipidów. Mają również właściwości przeciwzapalne.

Wśród preparatów pielęgnacyjnych szczególną rolę odgrywają te, które zawierają mocznik, utrzymujący odpowiednie nawilżenie warstwy rogowej skóry. Emolienty powinny być stosowane 3-4 razy dziennie, dzięki czemu redukują świąd suchej skóry, odpowiednio ją nawilżają, chronią przed nadkażeniem oraz umożliwiają zredukowanie dawki glikokortykosteroidów miejscowych (10).

Kąpiele lecznicze z dodatkiem olejków naturalnych lub mineralnych powinny odbywać się w wodzie o temperaturze ciała, bez detergentów i trwać maksymalnie 10-15 minut. Zbyt częste i długie kąpiele z użyciem detergentów mogą nadmiernie wysuszyć skórę i doprowadzić do podrażnień. Należy unikać silnych detergentów oraz mydeł o odczynie zasadowym. Środki myjące, szampony oraz wszelkie kosmetyki powinny mieć niskie pH (zbliżone do 5,5) i zawierać jak najmniej barwników, środków zapachowych, konserwantów oraz innych dodatków. Do preparatów do kąpeli dodaje się miejscowe środki znieczulające, np. 3% polidokanol, który dodatkowo redukuje świąd. Po kąpeli zaleca się delikatne wysuszenie skóry bez pocierania, a następnie zastosowanie preparatów nawilżająco-natłuszczających 15 minut po kąpeli (11).

Wśród kosmetyków należy wybierać takie, które zawierają składniki mające zdolność odtworzenia i przywrócenia prawidłowej struktury i funkcji naskórka, m.in. witaminy (A, C, K, niacyna), minerały, nienasycone kwasy tłuszczowe, antyoksydanty, roślinne ekstrakty (*Ginkgo biloba*), fitoestrogeny, komponenty przeciwzapalne, cytokiny, ektoinę, która ma zdolność do redukcji procesu zapalnego wywołanego przez zewnętrzne czynniki (np. UV) (10-12).

Mokre opatrunki są wykorzystywane w leczeniu u dzieci pomiędzy 6. miesiącem a 10. r.ż. z ciężką postacią AZS (SCOR-RED > 50). Opatrunki te zawierają dwie warstwy: wilgotną, nasączoną preparatem leczniczym (emolient lub 0,05% propionian flutikazonu lub furoinian mometazonu w proporcjach 1:3 na ciało i 1:9 na twarz) – warstwa ta bezpośrednio przylega do skóry – oraz suchą. Ze względu na możliwość hamowania wydzielania adrenaliny należy nadzorować pacjentów lub kontrolować poziom kortyzolu. Mokre opatrunki mają działanie chłodzące, przeciwzapalne i przeciwświądowe (13).

### Leczenie postaci średnio nasilonej

#### Glikokortykosteroidy miejscowe (mGKS)

Są nadal najpowszechniej stosowanymi preparatami w terapii miejscowej. Cechują się silnym działaniem przeciwzapalnym, immunosupresyjnym i antyproliferacyjnym. Efekty te osiągnąć są poprzez stymulujący lub hamujący wpływ na transkrypcję docelowych genów, a co za tym idzie – wpływ na syntezę różnych produktów białkowych: cytokin, kinin czy enzymów.

Razem z emolientami zapewniają najlepszą metodę leczenia. Maść jest preferowaną formą za wyjątkiem zmian sączących, gdzie lepsze są lżejsze formy w postaci kremów, sprayu lub płynu. W trakcie zaostrzenia rekomendowane jest użycie glikokortykosteroidów o średniej sile działania. Ze względu na szybki efekt działania, dostępność i niską cenę glikokortykosteroidy są nadużywane. U dzieci, ze względu na odmienną strukturę skóry w porównaniu do dorosłych, mGKS należy używać bardzo ostrożnie. Obecnie w Polsce jedynie octan hydrokortyzonu i propionian hydrokortyzonu są dopuszczone do stosowania u dzieci poniżej 1. r.ż., a u dzieci powyżej 2. r.ż. dodatkowo furoinian mometazonu, propionian flutikazonu i metyloprednizolon, pozostałe preparaty są zarejestrowane powyżej 12. r.ż. Przewlekła sterydioterapia miejscowa obarczona jest ryzykiem

wystąpienia wielu działań niepożądanych. Do najczęstszych należą: zaniki skóry właściwej i naskórka, teleangiektazje, rozstęp, zapalenie okołoustne i okołoooczne, zapalne zmiany przymieszkowe, trądzik różowaty, hirsutyzm, pogarszanie zakażeń, spowolnienie gojenia ran czy alergja kontaktowa. W celu redukcji tych działań rekomendowana jest tzw. terapia przerywana. Jej celem jest uzyskanie bardzo zbliżonego efektu klinicznego, jak przy leczeniu ciągłym, przy znacznej poprawie bezpieczeństwa. Polega ona na miejscowym stosowaniu GKS na przemian z substancjami obojętnymi, zwanymi potocznie bazami, pod postacią kremów i maści. Zalecanym sposobem jej stosowania jest aplikacja substancji czynnej co drugi dzień naprzemiennie z bazą. Można również stosować GKS przez 3 dni, bazę przez kolejne 3 dni i cały cykl powtarzać (10).

#### *Leki immunomodulujące stosowane miejscowo*

Do tej grupy leków zaliczamy inhibitory kalcyneuryny: pimekrolimus i takrolimus. Działają immunomodulująco, przeciwzapalnie poprzez łączenie się z makrofiliną 12, co w konsekwencji doprowadza do hamowania kalcyneuryny. Prowadzi to do blokady transkrypcji cytokin, produkowanych zarówno przez limfocyty Th1, jak i Th2. Dodatkowo oba preparaty wpływają na komórki tuczne. Pimekrolimus wykazuje większą lipofilność niż takrolimus, dlatego przypisuje się mu większe powinowactwo do skóry i mniejszy stopień wchłaniania do krążenia. W leczeniu zalecane jest stosowanie 2 razy dziennie. Przy pierwszych aplikacjach mogą wystąpić objawy podrażnienia (świąd, pieczenie, zaczerwienienie) wynikające z masywnego wyrzutu neuropeptydów ze skórnych zakończeń nerwowych. Pimekrolimus dostępny jest w postaci 1% kremu do leczenia zarówno u dzieci od 2. r.ż., jak i dorosłych. Preparat przeznaczony jest do leczenia zmian o klinicznie małym i średnim nasileniu; redukuje liczbę zaostrzeń oraz wpływa na zmniejszenie ich ciężkości. Takrolimus występuje w postaci maści w dwóch stężeniach: 0,03% – dla dzieci oraz 0,1% – do kontrolowania zmian u osób dorosłych. Lek zalecany jest do stosowania w AZS o średnim i ciężkim obrazie klinicznym. Wyniki pięcioletniego badania, opublikowane w 2012 roku przez Luger i wsp., wskazują na dużą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pimekrolimusu u niemowląt w wieku od 3 do 12 miesięcy, w porównaniu z mGKS. Oczywiście, decydując się na wdrożenie takiej terapii poza wiekiem rejestracyjnym dla pimekrolimusu w Polsce, jesteśmy zobowiązani do przedstawienia pełnej informacji rodzicom i uzyskania zgody (14, 15).

#### *Leki przeciwhistaminowe*

Leki przeciwhistaminowe wskazane są w każdej fazie choroby. Preparaty I generacji, wśród których jedynie hydroksyzyna jest rekomendowana, działają poprzez hamowanie wydzielania histaminy przez podwzgórze, z tego powodu wywierają działanie sedatywne oraz są skuteczniejsze w redukcji świądu. Zalecane są do stosowania w celu redukcji świądu nocnego. Preparaty II generacji ze względu na mniejszą lipofilność nie mają działania sedatywnego i słabiej penetrują do ośrodkowego układu nerwowego. Desloratydyna i feksofenidyna stanowią aktywne metabolity odpowiednio loratydyny

i terfenadyny, natomiast lewocetyryzyna jest aktywnym lewoskrętnym izomerem cetyryzyny. Leki te ulegają wydalaniu już bez metabolizowania, a ich okres półtrwania (ok. 12 godzin) warunkuje długotrwałe działanie. Mimo że leki te wydalone są różnymi drogami (nerki, wątroba), prawie nie wchodzi w interakcje z innymi preparatami leczniczymi. Leki te stosowane są szczególnie w ciężkich postaciach AZS, dzięki potwierdzonemu bezpieczeństwu mogą być stosowane długofalowo, co ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter schorzenia może przynieść korzyści terapeutyczne (10, 12).

#### *Leczenie przeciwinfekcyjne*

Każdemu zaostrzeniu AZS może towarzyszyć nadkażenie bakteryjne. Głównym czynnikiem etiologicznym jest gronkowiec złocisty. U większości chorych objętych zmianami rumieniowo-żółtaczającymi (ok. 90%) skóra jest skolonizowana przez ten patogen, dlatego próby eradykacji znacząco zredukowały ciężkość choroby, jednakże całkowita eradykacja nie jest możliwa. Uzasadnione jest stosowanie miejscowych środków odkażających, takich jak: oktonidyna, chloroksydyna, mupirocyna, kwas fusydowy. W razie pojawienia się nadkażenia bakteryjnego zalecane jest stosowanie antybiotykoterapii systemowo. Infekcja spowodowana wirusem opryszczki wymaga systemowego leczenia przeciwirusowego. Ketokonazol oraz cyklopiroksolamina są rekomendowane w infekcji wywołanej grzybem z gatunku *Malassezia sympodialis* (10).

#### **Leczenie systemowe**

U pacjentów, u których leczenie miejscowe nie przynosi efektów, stosuje się: cyklosporynę A, metrotreksat, azatioprynę, mykofenol mofetylu, glikokortykosteroidy systemowo oraz fototerapię.

#### *Cyklosporyna*

Rekomendowana jest w ciężkich, przewlekłych postaciach AZS u osób dorosłych, a u dzieci i młodzieży jedynie w wybranych przypadkach. Cyklosporyna A redukuje zapalenie, wielkość zmian, nasilenie świądu, co wpływa korzystnie na jakość snu. Rekomendowana jest początkowo dawka 2,5-3,5 mg/kg m.c. w dwóch podzielonych dawkach. W momencie poprawy kondycji skóry należy zredukować dawkę o 0,5-1 mg/kg m.c. każdego dnia przez 2 tygodnie. Lek może być stosowany w przewlekłej terapii przez ok. 12 tygodni, jednak pacjenci powinni regularnie przeprowadzać badania parametrów krwi oraz nerek (10).

#### *Metrotreksat*

Stosowany jest u pacjentów z ciężkimi postaciami AZS opornymi na inne metody leczenia, zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci. Dobry efekt działania wiąże się przede wszystkim z selektywną utratą alergenowo swoistych limfocytów T. Rekomendowanym sposobem podawania jest 3 razy na tydzień w dawce 2,5-7,5 mg co 12 godzin przez 1 tydzień, może być także dozowane w dawce 7,5-25 mg/tydzień u dorosłych oraz 0,2-0,7 mg/kg m.c. na tydzień u dzieci. Działania niepożądane ściśle związane są z dawką leku, do najczęstszych należą: uszkodzenie wątroby, uszkodzenie szpiku kostnego, zwłóknienie płuc, uszkodzenie nerek (10, 12).

### Azatiopryna

Lek ten jest wykorzystywany w leczeniu AZS poza wskazaniami. Mechanizm działania nie jest do końca poznany, prawdopodobnie zależnie od dawki działa supresyjnie i cytotoksycznie na komórki Langerhansa. Azatiopryna jest stosowana w dawce 100 mg. Dawka ta umożliwia zwykle w ciągu miesiąca długotrwałą remisję. Obserwuje się poprawę stanu klinicznego, a także istotne zmniejszenie poziomu przeciwciał IgE. Przed włączeniem leczenia należy zbadać pacjenta w kierunku mutacji genu kodującego S-metylotransferazy tiopuryny, gdyż jego obecność zwiększa ryzyko supresji szpiku kostnego. W trakcie leczenia wymagane jest ścisłe monitorowanie pacjenta, głównie w zakresie funkcji wątroby oraz morfologii krwi. Poważnym działaniem niepożądanym jest supresja szpiku kostnego (10).

### Fototerapia

W przypadku AZS można zastosować leczenie: PUVA (UVA + doustne psoraleny), PUVA zewnątrzustrojowe, PUVA kąpiel, UVA1, UVB szerokopasmowe, UVB wąskopasmowe z UVA, UVB wąskopasmowe, naturalną helioterapię. Najczęściej wykorzystuje się UVB. U dzieci rekomendowana jest szerokopasmowa UVB, głównie u pacjentów, którzy nie reagowali na leczenie miejscowe. Fototerapia może być stosowana jako jedyna metoda lub w połączeniu z innymi metodami leczenia. Do działań niepożądanych można zaliczyć: zaczerwienienie, zwiększoną tkliwość po napromieniowaniu, świąd, uczucie palenia (10).

### Immunoterapia swoista

Ta metoda leczenia wykorzystywana jest u pacjentów z udokumentowaną IgE-zależną alergią na alergeny powietrzno-pochodne, manifestujących objawy alergii z dodatnimi

wynikami testów skórnych punktowych na alergeny. U tych pacjentów występuje podwyższony poziom antygenowo-swoistych IgE. Metoda ta ma zastosowanie u dzieci powyżej 5. r.ż. O powodzeniu immunoterapii swoistej decydują: prawidłowy dobór pacjenta, skład szczepionek, przewlekłość (powyżej 5 lat) i systematyczne prowadzenie leczenia (10).

### Leczenie biologiczne

Istotny udział złożonych mechanizmów immunologicznych w etiopatogenezie AZS zachęca do podejmowania prób leczenia również z zastosowaniem terapii biologicznej, tym bardziej, że stwarza ona możliwość postępowania bardziej swoistego i mniej toksycznego. Warto dodać, że żaden z leków biologicznych nie został dotąd zatwierdzony do leczenia AZS.

### Omalizumab

Humanizowane monoklonalne przeciwciało IgG1 rozpoznaje i maskuje określone epitopy przeciwciał w klasie IgE, a przez to uniemożliwia połączenie tej immunoglobuliny z receptorami na komórkach tucznych i bazofilach.

### Efalizumab

Rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko podjednostce CD11a antygeny związanego z funkcją limfocytów (LFA-1). LFA-1 odgrywa znaczącą rolę w procesie migracji limfocytów T do naskórka.

### Antagoniści TNF- $\alpha$

Antagoniści TNF- $\gamma$  mają także zastosowanie w leczeniu AZS, co może być związane z faktem podwyższonej ekspresji TNF- $\gamma$  w skórze, zwłaszcza w przewlekłej fazie schorzenia (1).

### Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

### Adres do korespondencji

\*Magdalena Millan  
Oddział Dziecięcy  
Szpital Powiatowy w Strzelcach Opolskich  
ul. Opolska 36, 47-100 Strzelce Opolskie  
tel.: +48 796-664-165  
e-mail: maqda.millan@gmail.com

### Piśmiennictwo

1. Silny W: Atopowe zapalenie skóry. Termedia, Poznań 2012.
2. Fal A: Alergia, choroby alergiczne, astma. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 301-315.
3. Gliński W, Kruszewski J, Silny W et al.: Diagnostic prophylactic and therapeutic guidelines in patients with atopic dermatitis position paper by the task force of the national specialists on dermatology and venereology and allergology. *Przew Lek* 2005; 1: 28-49.
4. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D: Atopowe zapalenie skóry. Dylematy teoretyczne. *Dermatologia po Dyplomie* 2016; 4.
5. Bożek A, Reich A: Assessment of the severity of atopic dermatitis. *Przegl Dermatol* 2016; 3: 479-485.
6. Brucka-Stempkowska A, Kubik D, Lesiak A, Narbutt J: Atopic dermatitis – differential diagnosis of the skin lesions. *Alerg Astma Immun* 2009; 14(4): 223-229.
7. Czarnecka-Operacz M: Diagnostyka różnicowa atopowego zapalenia skóry. *Dermatologia po Dyplomie* 2016; 3.
8. Szajewska H: Probiotyki – aktualny stan wiedzy i zalecenia dla praktyki klinicznej. *Med Prakt* 2017; 7-8: 19-37.
9. Mojka K: Probiotyki, prebiotyki, symbiotyki – charakterystyka i funkcje. *Probl Hig Epidemiol* 2014; 95(3): 541-549.
10. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A et al.: Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society



of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Post Dermatol Alergol* 2015; 32(4): 239-249.

11. Silny W, Czarnecka-Operacz M: Profilaktyka i leczenie atopowego zapalenia skóry u dzieci, młodzieży i dorosłych. [www.leksykon.com.pl/images/PDF/azs2008.pdf](http://www.leksykon.com.pl/images/PDF/azs2008.pdf).
12. Bożek A, Dzienniak A, Foks A et al.: Treatment methods of atopic dermatitis. *Med Rodz* 2014; 17(4): 170-176.
13. <http://www.bestmedicalbrands.com/metoda-mokre-opatrunki-wet-wraps-therapy>.
14. Czarnecka-Operacz M: New treatment algorithm of mild-to-moderate atopic dermatitis: recommendations for pimecrolimus 1% cream in the topical approach. *Alergoprofil Szczegóły* 2014; 10(4): 5-8.
15. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A: Fakty i mity na temat miejscowych inhibitorów kalcineuryny. *Alergoprofil Szczegóły* 2013; 9(1): 5-10.

nadesłano: 6.10.2017

zaakceptowano do druku: 3.11.2017