

**GIEROBA, Krzysztof, GŁADYSZ, Konrad, SZYDŁOWSKA, Justyna, ŻUCHNIK, Olga, KRÓL, Olgierd, KWIATKOWSKI, Piotr, KUCZYŃSKA, Beata, CZELEJ, Magdalena, SZYDŁOWSKI, Marcin & KŁOS, Aleksander. Atopic dermatitis – clinical phenotypes and related therapeutic possibilities. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(1):287-293. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.043> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41078> <https://zenodo.org/record/7457358>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 28.11.2022. Revised: 15.12.2022. Accepted: 19.12.2022.

## **Atopic dermatitis – clinical phenotypes and related therapeutic possibilities**

### **Atopowe zapalenie skóry - fenotypy kliniczne i powiązane możliwości terapeutyczne**

Krzysztof Gieroba

Studenckie Koło Naukowe Medycyny Ratunkowej w Lublinie przy Klinice Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej SPSK nr 1 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0003-0121-410X

<https://orcid.org/0000-0003-0121-410X>

E-mail: [krzysztof.gieroba@gmail.com](mailto:krzysztof.gieroba@gmail.com)

Konrad Gładysz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0000-0003-4935-8823

<https://orcid.org/0000-0003-4935-8823>

E-mail: [konrad.gladyszke@gmail.com](mailto:konrad.gladyszke@gmail.com)

Justyna Szydłowska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0000-0002-1054-1519

<https://orcid.org/0000-0002-1054-1519>

E-mail: [juszyd@gmail.com](mailto:juszyd@gmail.com)

Olga Żuchnik

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0000-0001-9392-1500

<https://orcid.org/0000-0001-9392-1500>

E-mail: [zuchnikolga@gmail.com](mailto:zuchnikolga@gmail.com)

Olgierd Król

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0000-0001-6886-4997

<https://orcid.org/0000-0001-6886-4997>

E-mail: [okrol96@onet.pl](mailto:okrol96@onet.pl)

Piotr Kwiatkowski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID: 0000-0002-4466-1092

<https://orcid.org/0000-0002-4466-1092>

E-mail: [piotrk1996@gmail.com](mailto:piotrk1996@gmail.com)

Beata Kuczyńska

Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0003-4997-4335

<https://orcid.org/0000-0003-4997-4335>

E-mail: [beatamkuczynska96@gmail.com](mailto:beatamkuczynska96@gmail.com)

Magdalena Czelej

Samodzielny Publicznym Szpital Kliniczny SPSK 4 w Lublinie

ORCID 0000-0002-3717-4261

<https://orcid.org/0000-0002-3717-4261>

E-mail: [czelejmagdalena@gmail.com](mailto:czelejmagdalena@gmail.com)

Marcin Szydłowski

Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0002-5867-6172

<https://orcid.org/0000-0002-5867-6172>

E-mail: [mszydowski152@gmail.com](mailto:mszydowski152@gmail.com)

Aleksander Kłos

Studenckie Koło Naukowe Symulacji Medycznej przy Zakładzie Dydaktyki i Symulacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0002-9091-6754

<https://orcid.org/0000-0002-9091-6754>

E-mail: [alek.klos@gmail.com](mailto:alek.klos@gmail.com)

## Abstract:

**Introduction:** Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic inflammatory skin disease. It is characterized by damaged epidermal barrier, skin dysbiosis and pruritus. It affects up to 20% of the population of developed countries. AD represents a heterogeneous condition belonging to the spectrum of atopic diseases. It occurs in the form of multiple phenotypes with varied pathogenesis requiring different therapeutic strategies.

**Aim of the study:** To summarize the current state of knowledge on AD phenotypes and related therapeutic options.

**Methods and materials:** A review of the literature available in PubMed and Google Scholar databases was conducted. The following keywords were used: "atopic dermatitis", "atopic dermatitis phenotypes", "atopic dermatitis current treatment".

**Results:** There are many phenotypes of AD. However, due to the lack of a consistent classification system, identifying phenotypes is greatly hindered. It is possible to use the division of phenotypes into groups based on age, lesion topography, lesion morphology and patient ethnicity. Various drugs are available for the treatment of AD, but therapeutic strategies for specific phenotypes are sparse and insufficiently understood due to the problem of identifying phenotypes and the complexity of the endotypes behind them. Treatment of AD is not currently based on phenotype-specific targeted therapy.

**Conclusion:** Development of personalized therapy for the treatment of AD requires additional research using uniform definitions of phenotypes and endotypes. It is necessary to create a classification system for AD phenotypes.

**Key words:** atopic dermatitis, phenotype, endotype, treatment

## Abstrakt:

**Wprowadzenie:** Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest najczęstszą przewlekłą zapalną chorobą skóry. Charakteryzuje się uszkodzeniem bariery naskórkowej, dysbiozą skórą i świądem. Dotyka nawet 20% populacji

krajów rozwiniętych. AZS stanowi heterogenne schorzenie należące do spektrum chorób atopowych. Występuje pod postacią wielu fenotypów o zróżnicowanej patogenezie wymagających odmiennych strategii terapeutycznych.

**Cel pracy:** Podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat fenotypów AZS i powiązanych z nimi opcji terapeutycznych.

**Materiały i metody:** Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazach PubMed oraz Google Scholar. Używano następujących słów kluczowych: „atopic dermatitis”, „atopic dermatitis phenotypes”, „atopic dermatitis current treatment”.

**Wyniki:** Istnieje wiele fenotypów AZS. Jednak z uwagi na brak spójnego systemu klasyfikacji identyfikowanie fenotypów jest znacznie utrudnione. Możliwe jest zastosowanie podziału fenotypów na grupy ze względu na wiek, topografię zmian, morfologię zmian oraz pochodzenie etniczne pacjenta. W leczeniu AZS dostępne są różne leki, jednak strategie terapeutyczne w odniesieniu do specyficznych fenotypów są skąpe i niedostatecznie poznane z powodu problemu identyfikacji fenotypów i złożoności kryjących się pod nimi endotypów. Leczenie AZS nie opiera się obecnie na terapii celowanej z uwzględnieniem fenotypu.

**Wnioski:** Rozwój terapii spersonalizowanej w zakresie leczenia AZS wymaga prowadzenia dodatkowych badań z wykorzystaniem jednolitych definicji fenotypów i endotypów. Konieczne jest stworzenie systemu klasyfikacji fenotypów AZS.

**Słowa kluczowe:** atopowe zapalenie skóry, fenotyp, endotyp, leczenie

## I. Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest najczęstszą przewlekłą chorobą zapalną skóry [1]. Stanowi złożone i heterogenne schorzenie charakteryzujące się uszkodzeniem bariery naskórkowej, dysbiozą skórą oraz świadem w kontekście nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej [2,7]. Obecnie AZS jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych i dotyka nawet 20% populacji w krajach rozwiniętych [9]. Około 80% przypadków choroby rozpoczyna się w okresie niemowlęcym lub dzieciństwie, pozostałe w wieku dorosłym [1]. Uważa się, że AZS stanowi pierwszy etap tzw. „marszu atopowego”, w którym następnie występują również alergie pokarmowe, astma alergiczna i alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek, przy czym alergie pokarmowe mogą pojawiać się wraz z początkiem AZS lub nawet go poprzedzać w przypadku bardzo małych dzieci. Wymienione schorzenia tworzą razem z AZS spektrum chorób atopowych [1,3]. Przebieg marszu atopowego może jednak przyjmować wiele trajektorii z uwagi na heterogenność chorób atopowych. Około 50% dzieci chorych na AZS nie przechodzi w marsz atopowy, nawet w jego najszerszej definicji, a klasyczny marsz atopowy wykrywalny jest u około jednego na 20 dzieci z objawami atopowymi [4]. Wiąże się z tym możliwość współistnienia atopowego zapalenia skóry z innymi chorobami atopowymi, a także istnienia różnego obrazu AZS pod postacią odmiennych fenotypów, co z kolei sugeruje wykorzystanie spersonalizowanego leczenia [5]. Jednak standardowe leczenie AZS nie uwzględnia indywidualnej patogenezy choroby [10,13].

## II. Cel pracy

Celem pracy jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat występowania i klasyfikacji fenotypów atopowego zapalenia skóry oraz związanych z tym możliwości podjęcia leczenia dostosowanego do fenotypu prezentowanego u pacjenta.

## III. Materiały i metody

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazach PubMed oraz Google Scholar. Używano następujących słów kluczowych: „atopic dermatitis”, „atopic dermatitis phenotypes”, „atopic dermatitis current treatment”. Wybrano tylko publikacje anglojęzyczne.

## IV. Wyniki

### IV. a. Klasyfikacja fenotypów

Obecnie nie istnieje jednolity system klasyfikowania fenotypów AZS [5]. Fenotypy identyfikowane są na podstawie różnych cech, w tym stopnia zaawansowania choroby, trajektorii choroby, morfologii, pochodzenia etnicznego pacjenta i predyspozycji do wystąpienia wyprysku opryszczkowego [11,13-15]. Nierzadko różni autorzy posługując się tymi samymi systemami oceny przyjmują różne punkty odcięcia do np. rozróżnienia między łagodnym, umiarkowanym i ciężkim AZS [17,18]. Podobny problem występuje podczas wyznaczania

wartości granicznych wieku początku choroby [19,20]. Nie ma również konsensusu, które manifestacje skórne mogą być klasyfikowane jako spektrum AZS, a które jako odrębne jednostki chorobowe, szczególnie przy dostępności oddzielnych kodów ICD odpowiadającym danym manifestacjom [16]. Sekwencyjne i/lub kumulacyjne zdarzenia immunologiczne, które leżą u podstaw złożonego fenotypu klinicznego, są kluczem do zrozumienia wartości terapii celowanych dla różnych ścieżek, takich jak odpowiedź Th2, Th17 i/lub Th22 [1]. Identyfikacja biomarkerów, które charakteryzują każdy fenotyp jest niezbędna do poznania endotypów i opracowania zindywidualizowanych terapii atopowego zapalenia skóry, co pozwoli lepiej kontrolować proces leczenia [10-12]. Pomimo znacznych trudności w definiowaniu fenotypów, możliwe jest zastosowanie podziału na grupy [5].

#### **IV. b. Fenotypy związane z wiekiem**

W fenotypie niemowlęcym (do 2 r.ż.) zmiany wypryskowe dotyczą zwykle skóry głowy, policzków, szyi i zgięciowych części kończyn z obrzękiem grudkowo-pęcherzykowym i sączeniem; mogą tworzyć duże blaszki. Na skórze głowy pojawia się również rozległe łuszczenie. W fenotypie dziecięcym (od 2 do 12 r.ż.) zaczynają przeważać zmiany przewlekłe (lichenifikacja) pojawiające się zazwyczaj w dołach podkolanowych oraz dołach łokciowych. Dalej występują również zmiany ostre – grudkowo-pęcherzykowe. Dominuje suchość skóry. Fenotyp młodzieńczy/dorosły (od 12 do 60 r.ż.) charakteryzuje się zmianami dotyczącymi przeważnie głowy, szyi i okolic zgięciowych ze znaczną suchością, lichenifikacją i depigmentacją skóry; u kobiet zajęte są również okolice okołoczodołowe. W tym okresie AZS występować może również jako przewlekłe zapalenie skóry rąk. Niekiedy przyjmować może charakter erytrodermiczny. Fenotyp wieku podeszłego (od 60 r.ż.) jest niedocenianym fenotypem klinicznym charakteryzującym się rozległymi zmianami wypryskowymi, prezentującymi również aspekt erytrodermiczny. Stwarza wiele problemów w diagnostyce różnicowej z innymi chorobami, które mogą naśladować AZS, takimi jak alergiczne kontaktowe zapalenie skóry czy chłoniak skórno-torbielowaty [13,21].

#### **IV. c. Fenotypy topograficzne**

Zapalenie skóry głowy i szyi zwane również "portretowym zapaleniem skóry", charakteryzuje się rumieniowymi i łuszczącymi się blaszkami zlokalizowanymi na twarzy i szyi. W ciężkich, przewlekłych przypadkach opisywane są hiperpigmentowane i lichenizowane obszary szyi [16,21,23]. Owłosiona skóra głowy często zajęta jest przez łuszczące się, rumieniowe, a czasem liszajowate blaszki [21]. Zapalenie skóry twarzy jest bardzo częste w AZS we wszystkich stadiach, od niemowląt do dorosłych. W wielu przypadkach jest to jedyna kliniczna prezentacja choroby. Zapalenie skóry powiek jest częstą manifestacją AZS. Powszechnie jest swędzenie, pieczenie i powstawanie strupów, a u nasady rzęs może wystąpić łuszczenie, wraz z depigmentacją i lichenizacją oraz ostatecznie utrata rzęs. Zapalenie skóry powiek może prowadzić do ciężkiego, przewlekłego stanu zapalnego z bliznowaceniem i późniejszymi powikłaniami, takimi jak ektropion lub entropion [16,21]. Objawy najczęściej obserwowane w przypadku zajęcia skóry zgięć to rumień, obrzęk lub grudkowanie, łuszczenie się, lichenifikacja oraz sączenie lub tworzenie się strupów. Zwykle obejmuje skórę szyi, doły podkolanowe, doły łokciowe, nadgarstki i kostki [16,21,23]. Zapalenie skóry sutków występuje u 11-23% pacjentów z AZS. Występuje często u dziewcząt po okresie pokwitania i młodych dorosłych. Mimo że opisano je jako cechę diagnostyczną w kryteriach Hanifin-Rajka, swoistość wyprysku sutków jako objawu AZS pozostaje niejasna [16,21]. U około 65% dorosłych pacjentów z AZS choroba obejmuje ręce. Objawia się zwykle jako łuszcząca się, zlichenizowana i popękana skóra, głównie na grzbietach rąk. Fenotyp ten dominuje w wieku dorosłym. Zapalenie skóry rąk jest często związane z zawodową lub domową ekspozycją na czynniki drażniące i może być nasilone przez codzienne czynności [16,21,23].

#### **IV. d. Fenotypy morfologiczne**

Wyprysk pieniążkowaty jest najczęstszym atypowym wariantem morfologicznym AZS, ale nie zawsze jest jego manifestacją. Charakterystyczne są okrągłe i owalne blaszki z centralnym przejaśnieniem i obwodowym rozszerzeniem w postaci grudek i pęcherzyków występujące głównie na kończynach dolnych [16,21,23]. U niektórych pacjentów z AZS morfologia zmian chorobowych charakteryzuje się występowaniem mnogich, hiperkeratotycznych i intensywnie swędzących guzków pojawiających się głównie na kończynach. Stan określany jako świerzbiączka guzkowa jest wtórny do AZS. Ostatnie wyniki badań wykazały obecność sygnatury Th2 w naskórku guzków, sugerując tym samym świerzbiączkę guzkową jako fenotyp kliniczny atopowego zapalenia skóry [16,21,22,23]. Z uwagi na istotny wpływ cyklu świąd-drapanie na rozwój świerzbiączki guzkowej, występować ona może w innych chorobach niezwiązanych z AZS [22]. Fenotyp erytrodermiczny to obecność rumienia na > 90% powierzchni ciała. Erytrodermia zwykle zaczyna się od pojawienia się zmian rumieniowo-łuszczących o zróżnicowanej morfologii pierwotnej, najczęściej na głowie, tułowie i w okolicy narządów płciowych, i szybko rozprzestrzenia się na całe ciało lub jego większą część w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. Częściej występuje w przetrwałym AZS oraz u pacjentów z istniejącym

wcześniej uogólnionym wypryskiem [16,23]. W fenotypie liszajowatym skóra jest gruba, z podkreślonymi fałdami jako wynik długotrwałego drapania. Występuje częściej u młodzieży [16,21].

#### **IV. e. Fenotypy geograficzne**

U pacjentów azjatyckich występuje większa ekspresja cytokin wytwarzanych przez Th17 i Th22 oraz zmniejszone stężenie IFN- $\gamma$  w porównaniu do pacjentów europejskich i amerykańskich. Skutkuje to znaczną hiperplazją naskórka i tendencją do zwiększonego łuszczenia i lichenifikacji. Fenotyp azjatycki przypomina mieszkankę AZS z łuszczycą na poziomie komórkowym i molekularnym [11,12,14]. Pacjenci pochodzenia afrykańskiego chorzy na AZS prezentują odrębny endotyp. Występuje u nich osłabienie odpowiedzi Th1/Th17 z jednoczesnym wzmocnieniem odpowiedzi Th2/Th22 [11,14]. Mutacje typu nonsens genu filagryny nie są powszechne w tej grupie pacjentów [11]. Zwiększenie aktywności Th22 skutkujące zwiększoną proliferacją keratynocytów, hiperkeratozą oraz innymi zaburzeniami bariery naskórkowej może stanowić główną przyczynę powstawania fenotypu afrykańskiego [11]. Częściej występuje zajęcie powierzchni wyprostnych przedramion objawiające się akcentacją mieszków włosowych, lichenifikacją i występowaniem rozsianych grudek. Zmiany rumieniowe występują 6 razy częściej u pacjentów o ciemnym typie skóry; mogą one jednak zostać zupełnie niezauważone w badaniu zaburzając tym samym ocenę ciężkości choroby. Inne klasyczne zmiany, częściej obserwowane w przypadku ciemnych typów skóry, to rozproszona suchość skóry, fałdy Dennie-Morgana i nadmierna akcentacja linii dłoni [14].

#### **IV. f. Leczenie w odniesieniu do fenotypów**

Emolienty stanowią podstawowe leczenie atopowego zapalenia skóry u wszystkich pacjentów, niezależnie od stopnia zaawansowania i wieku. Łagodne przypadki mogą być leczone miejscowymi kortykosteroidami lub miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny, natomiast fototerapia dotyczy głównie choroby o umiarkowanym nasileniu. Alitretynoina jest szczególnie skuteczna w atopowym zapaleniu skóry rąk, natomiast nieskuteczna w innych fenotypach. Cyklosporyna wydaje się być skuteczna w leczeniu świerzbiączki guzkowej [23]. Stale rosnąca liczba nowych leków opracowywanych dla AZS wskazuje na potencjał medycyny spersonalizowanej [1]. Na przykład fakt, że AZS w dzieciństwie wykazuje polaryzację Th2, Th9 i Th17, a u dorosłych wydaje się bardziej dominować Th2 sugerowałby, że obecne leki biologiczne ukierunkowane na cytokiny Th2 byłyby jeszcze bardziej skuteczne u dzieci niż u dorosłych [13]. Fezakinumab, przeciwciało monoklonalne blokujące IL-22, może być odpowiedni dla pacjentów z ciężką postacią AZS, najlepiej z wysokim wyjściowym poziomem IL-22. U pacjentów z umiarkowanym AZS nie uzyskano znaczącej skuteczności [8,24]. Potencjalna dominacja Th17 w populacji azjatyckiej pozwoliłaby na opcję zastosowania leków biologicznych anty-IL-17 typowo zatwierdzonych dla łuszczycy [12,13,14]. Dotychczas jednak nie udało się uzyskać istotnych statystycznie wyników z użyciem leków celujących w Th17/IL-23 (ustekinumab, secukinumab) [8,25]. Fenotypy atopowego zapalenia skóry z silnym udziałem osi zapalnej Th2 mogą potencjalnie odnieść korzyści z terapii opartych na modulacji cytokin związanych z Th2 lub ich receptorów. Tak jest w przypadku zatwierdzonego przez FDA przeciwciała przeciwko receptorowi T-IL-4 - dupilumabu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry [10]. Dupilumab wykazał swoją skuteczność w fenotypie świerzbiączki guzkowej oraz w wyprysku pieniążkowatym. Ponadto, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, jego skuteczność wydaje się być większa w przypadku zajęcia zgjęć kończyn [23]. Inhibitory kinaz janusowych (JAKi), które są opracowywane zarówno w postaci doustnej, jak i preparatów miejscowych, są obiecującymi środkami, które celują w wiele cytokin zaangażowanych w patogenezę AZS [8]. Nawet, jeżeli niektóre z badanych JAKi nie okażą się odpowiednie dla szerszego spektrum AZS, mogą nadal być kandydatami w jego pewnych fenotypach [1]. Obecnie znajdujące się w III fazie badań klinicznych: Upadacitinib - inhibitor JAK1, Abrocitinib - inhibitor JAK1 [8,16,25]. Baricitinib - inhibitor JAK1 i JAK2, jest pierwszym JAKi zatwierdzonym w Europie i Japonii do leczenia AZS i powoduje zmniejszenie świądu i bólu skóry oraz poprawę jakości snu po tygodniu stosowania [6].

#### **V. Wnioski**

Zrozumienie złożonego zaburzenia, jakim jest AZS, w jego pełnym spektrum fenotypowym i endotypowym, w celu zastosowania podejścia medycyny spersonalizowanej, jest trudnym celem. Konieczne są dalsze badania stosujące spójne i jednolite użycie definicji fenotypów i podejścia oparte na danych oraz stworzenie międzynarodowego systemu klasyfikowania fenotypów AZS. Identyfikacja klinicznie znaczących fenotypów i wgląd w leżące u ich podstaw endotypy ma potencjał poprawy strategii terapeutycznych. Obecnie dane dotyczące specyficznego leczenia poszczególnych fenotypów AZS są skąpe. Obiecujące wydają się być działania terapeutyczne z wykorzystaniem leków biologicznych ukierunkowane na specyficzne biomarkery powiązane z fenotypami. Jednak również i w tej kwestii konieczne są dalsze badania.

**Disclosures: no disclosures.**

**Financial support: No financial support was received.**

**Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.**

## References:

1. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022 Jan;21(1):21-40. doi: 10.1038/s41573-021-00266-6. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34417579; PMCID: PMC8377708.
2. Santamaria-Babi LF. Atopic Dermatitis Pathogenesis: Lessons From Immunology. *Dermatol Pract Concept.* 2022 Jan 1;12(1):e2022152. doi: 10.5826/dpc.1201a152. PMID: 35223190; PMCID: PMC8824231.
3. Pavel P, Blunder S, Moosbrugger-Martinz V, Elias PM, Dubrac S. Atopic Dermatitis: The Fate of the Fat. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 14;23(4):2121. doi: 10.3390/ijms23042121. PMID: 35216234; PMCID: PMC8880331.
4. Maiello N, Comberiat P, Giannetti A, Ricci G, Carello R, Galli E. New Directions in Understanding Atopic March Starting from Atopic Dermatitis. *Children (Basel).* 2022 Mar 23;9(4):450. doi: 10.3390/children9040450. PMID: 35455494; PMCID: PMC9029734.
5. Bosma AL, Ascott A, Iskandar R, Farquhar K, Matthewman J, Langendam MW, Mulick A, Abuabara K, Williams HC, Spuls PI, Langan SM, Middelkamp-Hup MA. Classifying atopic dermatitis: a systematic review of phenotypes and associated characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jun;36(6):807-819. doi: 10.1111/jdv.18008. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35170821; PMCID: PMC9307020.
6. Bieber T, Paller AS, Kabashima K, Feely M, Rueda MJ, Ross Terres JA, Wollenberg A. Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Sep;36(9):1432-1449. doi: 10.1111/jdv.18225. PMID: 35575442.
7. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2022 Jan;71(1):31-39. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.001. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838450.
8. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jan;124(1):28-35. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.005. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622669.
9. Mar;149(3):977-987.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34403658.
10. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X. Epub 2015 Sep 13. PMID: 26377142.
11. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;17(4):309-315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376. PMID: 28582322; PMCID: PMC5515628.
12. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032. PMID: 30612663.
13. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022 Jan;71(1):14-24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34344611.
14. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, Schmid-Grendelmeier P. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;139(4S):S58-S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008. PMID: 28390478.
15. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups- Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol.* 2018 Apr;27(4):340-357. doi: 10.1111/exd.13514. PMID: 29457272.
16. Boorgula MP, Taub MA, Rafaels N, Daya M, Campbell M, Chavan S, Shetty A, Cheadle C, Barkataki S, Fan J, David G, Beaty TH, Ruczinski I, Hanifin J, Schneider LC, Gallo RL, Paller AS, Beck LA, Leung DY, Mathias RA, Barnes KC. Replicated methylation changes associated with eczema herpeticum and allergic response. *Clin Epigenetics.* 2019 Aug 23;11(1):122. doi: 10.1186/s13148-019-0714-1. PMID: 31443688; PMCID: PMC6706929.
17. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2021;12. doi:10.1177/20406223211002979
18. Flohr C, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE, MacCallum SF, McLean WHI, Lack G. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014 Feb;134(2):345-350. doi: 10.1038/jid.2013.298. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23867897; PMCID: PMC3912359.

19. Montero-Vilchez T, Segura-Fernández-Nogueras MV, Pérez-Rodríguez I, Soler-Gongora M, Martínez-Lopez A, Fernández-González A, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Skin Barrier Function in Psoriasis and Atopic Dermatitis: Transepidermal Water Loss and Temperature as Useful Tools to Assess Disease Severity. *J Clin Med*. 2021 Jan 19;10(2):359. doi: 10.3390/jcm10020359. PMID: 33477944; PMCID: PMC7833436.
20. Brunner PM, Israel A, Zhang N, Leonard A, Wen HC, Huynh T, Tran G, Lyon S, Rodriguez G, Immaneni S, Wagner A, Zheng X, Estrada YD, Xu H, Krueger JG, Paller AS, Guttman-Yassky E. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by  $T_H2/T_H17/T_H22$ -centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;141(6):2094-2106. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.040. Epub 2018 May 3. PMID: 29731129.
21. Pavel AB, Renert-Yuval Y, Wu J, Del Duca E, Diaz A, Lefferdink R, Fang MM, Canter T, Rangel SM, Zhang N, Krueger JG, Paller AS, Guttman-Yassky E. Tape strips from early-onset pediatric atopic dermatitis highlight disease abnormalities in nonlesional skin. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):314-325. doi: 10.1111/all.14490. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32639640; PMCID: PMC9285647.
22. Raimondo A, Lembo S. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. *Dermatol Pract Concept*. 2021 Oct 1;11(4):e2021146. doi: 10.5826/dpc.1104a146. PMID: 35024238; PMCID: PMC8648436.
23. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6):1567-1575. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.182. Epub 2020 May 24. PMID: 32461078.
24. Patruno C, Potestio L, Napolitano M. Clinical phenotypes of adult atopic dermatitis and related therapies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022 Aug 1;22(4):242-249. doi: 10.1097/ACI.0000000000000837. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35786802.
25. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Dec;61(3):324-338. doi: 10.1007/s12016-021-08880-3. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34338977.