

Çocuklarda atopik dermatit tanısı nasıl konur?

How is atopic dermatitis diagnosed in children?

Pınar UYSAL¹, Nevin UZUNER²

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Klinik Alerji Bilim Dalı, Aydın
²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Klinik Alerji Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Atopik dermatit alerjen, kimyasal madde ve infeksiyonlar gibi çeşitli çevresel tetikleyicilerin ortaya çıkardığı aşırı cilt duyarlılığı ile ilişkili kronik enflamatuar bir deri hastalığıdır. Atopik dermatit genellikle “atopik marş”ın ilk basamağıdır. Atopik dermatit sistemik bir hastalığın cilt tutulumu olarak karşımıza çıkabilir, sütçocukluğu döneminde gıda alerjisi ve hışıltı atakları ile devam edebilir ve daha sonra astım ve allerjik rinit gelişimine neden olabilir. Ağır atopik dermatit özellikle filagrin gen (FLG) mutasyonu olan ve/veya belirtileri erken yaşta başlayan ve ailesinde atopi öyküsü olan yüksek riskli süt çocuklarında daha sık görülür. Tam klinik bulgular ile konur, nesnel bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu nedenlerle, atopik dermatitin ağırlığının klinik ağırlığın skorlandığı testler yardımı ile tespit edilmesi ileride gelişebilecek allerjik hastalıkların ve olası ölümcül komplikasyonların öngörülmesi için oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, atopik marş, komplikasyon, tanı, çocuk

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease associated with cutaneous hyperreactivity to various environmental triggers including allergens, chemicals and infections. Atopic dermatitis is often the initial step in ‘atopic march’. Atopic dermatitis might be a cutaneous manifestation of a systemic disorder that also continues with food allergy and wheezing episodes in infancy period, and gives rise to asthma and allergic rhinitis. Severe atopic dermatitis is seen particularly in children with filaggrin (FLG) gene mutation and/or early beginning symptoms in high risky infants with a history of familial atopy. The diagnosis is based on the clinical findings, and an objective laboratory test does not exist. Therefore, it is important to determine the severity of atopic dermatitis with a validated clinical severity scoring index to predict both future development of allergic diseases and also possible fatal complications.

Key words: Atopic dermatitis, atopic march, complication, diagnosis, child

Alındığı tarih: 13.02.2013

Kabul tarihi: 23.02.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Pınar Uysal, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Klinik Alerji Bilim Dalı, 09200-Aydın
e-mail: druysal.pinar@gmail.com

Atopik dermatit (AD), atopi zemininde alevlenmeler ve tekrarlar ile seyreden kronik enflamatuar deri hastalığıdır. Atopik dermatit, atopik egzema, allerjik dermatit, infatil dermatit, “prurigo besnier”, endojen dermatit ve nörodermitis olarak da bilinir⁽¹⁾. Sıklığı, gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda %15-20 iken, erişkinlerde %1-3 arasındadır. Atopik dermatitin yaşam boyu sıklığı ise %17.3’tür⁽²⁾.

Hayatın erken döneminde AD saptanan çocukların %60-70’inde 15 yaşından önce bulgular düzeler. Bulguları ergenlik döneminden sonra da devam eden

lerin yaklaşık yarısında, AD lezyonlarında ileriki yaşlarda sık yineleyen alevlenmeler görülür. Atopik dermatit genel olarak %70-84 oranında hafif bulgularla seyrederken, olguların yaklaşık %20’si ağır bir tablo ile karşımıza çıkar. Ağır AD tanısı ile takip edilen olguların %5’i de tüm tedavilere dirençlidir^(3,4).

ATOPIK DERMATİT ve ATOPIK MARS

Küçük çocuklarda gıda alerjisi AD’ye eşlik ediyorsa, bu çocuklarda ilerleyen yaşlarda sırayla astım

ve alerjik rinit (AR) gelişebilir. Bu klinik seyir “Atopik marş” olarak bilinir. Erken çocukluk döneminde başlayan AD, genellikle gıda alerjisi ve/veya sık geçirilen hisilti atakları ile birlikte seyredir. Daha sonrasında, atopik hastalık açısından yüksek riskli çocukların %30’unda astım ve %66’sında AR gelişir⁽⁵⁾. Atopik dermatitli çocuklarda sağlıklı çocuklara göre ileriki yaşlarda astım gelişme oranı 2.14 kat fazla bulunmuştur⁽⁶⁾. Ayrıca, Martinez ve ark.⁽⁷⁾ yaptıkları çalışmaların sonucunda oluşturulan Astım Öngörü İndeksi’ne göre, doktor tanılı AD’si ve alerjik duyarlılığı (özellikle hava alerjenlerine) olan çocuklar astım gelişimi için yüksek risk altındadır (OR 6.68).

Atopik dermatitin yaşam boyu seyrine bakıldığında, çocukların %60’ında AD’nin ergenlik dönemine gelmeden geriler. Ağır AD’si ve/veya beraberinde yumurta alerjisi olanların bulgularının düzelmesi daha uzun zaman almaktadır⁽⁸⁾. Atopik dermatitin seyrini etkileyen faktörleri ortaya çıkaran en geniş kapsamlı çalışma Almanya’da yürütülen Multicenter Allergy Study (MAS)’tır. Doğum kohortunda yapılan bu çalışmada, 1314 çocuktan AD’si bulunanlar 7 yıl süre ile takip edilmiş, olguların %43’ünün belirtilerinde gerileme, %38’inde aralıklı alevlenmeleri dönemleri ve %19’unda da belirtilerinde devamlılık saptanmıştır. Hastalığın düzelmeye göstermeden devamlılığını belirleyen en önemli risk faktörleri hastalığın başlangıcındaki ağırlığı (OR 5.86), hastaların alerjik hastalıklar açısından duyarlılıkları (OR 2.76) ve hastalığın seyrinin ağır olmasıdır⁽⁹⁾. Başka bir çalışmada da, AD’nin kalıcılığını belirleyen en önemli risk faktörleri, yaşamın ilk yılında başlayan ağır dermatit, eşlik eden solunum sorunları ve şehir ortamında yaşamak olarak belirtilmiştir⁽¹⁰⁾.

Atopik dermatitin ağırlığı da astım gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Ağır AD’si olan küçük çocukların %50’den fazlasında astım, %75’inde AR gelişmektedir⁽¹¹⁾. Atopik dermatitin ağırlığı ve astım gelişme riski ile ilgili yapılan bir çalışmada, Ricci ve ark.⁽⁸⁾ literatür ile uyumlu olarak hafif AD’li hastalarda astım gelişme riskini %33 (OR 1.0), orta ağırlıkta

%25 (OR 2.59) ve ağır olgularda %59 (OR 4.77) bulmuştur.

Atopik dermatitte görülen epitel bariyer bütünlüğündeki bozulma nasıl oluyor da astıma neden olabiliyor? Bu sorunun yanıtı halen bilinmezliğini korumaktadır. Deneysel çalışmaların sonucunda, derinin dermal tabakasında bulunan T hücreleri ve epitel hücrelerinden salgılanan timik stromal lenfopoitinin (TSLP) duyarlaşmada kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Timik stromal lenfopoitin alerjen ile duyarlaştırılmış farelerde yüksek düzeyde bulunmuş, tam tersi olarak TSLP genindeki delesyon da atopik marşın gelişimini engellemiştir. Bu çalışma sonucunda elde edilen verilere göre, TSLP’nin derideki enflamasyonu yardımcı T hücre 2 (T helper 2, Th2) yönüne kaydırıldığı düşünülmektedir⁽¹²⁾. Ek olarak, interlökin-17’nin (IL-17) AD’li hastalarda arttığı gösterilmiştir. İnterlökin-17’nin hava yolu aşırı duyarlanmasına neden olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾. Sonuçta, atopik marşın gelişiminde belirleyici rolü ilk olarak epitelin bütünlüğünün bozulması ve sonrasında gelişen sistemik enflamatuvar olaylar üstlenmekte gibi görünmektedir⁽¹⁴⁾.

ATOPIK DERMATİTİN PATOFİZYOLOJİSİ

Atopik dermatitte, stratum korneum tabakasında bulunan keratinositlerin arasında bulunan lipidlerin kaybı ve kolesterol-esansiyel yağ asidi-seramid arasındaki dengenin bozulduğu görülür. Keratinize olan deri tabakasının hücre dışı boşluğunda bulunan seramidlerin yapımındaki bozulma nedeni ile deriden yoğun su kaybı olur⁽¹⁵⁾. Su kaybı sonrasında oluşan dehidratasyon ve cilt kuruluğu dirençli kaşıntı ve mikrofissürlere neden olur⁽¹⁶⁾. Epidermisteki mikrofissürlerden geçen kimyasal ve alerjenler kronik enflamasyonun başlamasını tetikler. Enflamasyon ile, keratinositlerden salgılanan TSLP ve dendritik hücrelerden salgılanan interlökin-10 (IL-10), Th2 farklılaşmasını başlatır. Bu nedenle, Th2 hücre infiltrasyonu, özellikle de yüzeyinde interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-13 (IL-13) bulunduran Th2 hücreleri, akut enfla-

masyon fazında AD'li hastaların deri dokusunda sağlıklı kişilerden fazladır ⁽¹⁷⁾.

Akut alevlenme döneminde AD lezyonları kaşınatılı eritem plakları, cilt yüzeyindeki ekzoriyasyon alanları ve seröz eksudasyondan oluşur. Dokuda yoğun olarak CD4+ hafıza T hücreleri bulunur. Yüzeyinde interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve IL-13 mRNA'sı taşıyan Langerhans hücreleri ve dendritik epidermal hücreler sayıca artar. Çevresel alerjenler, kaşınma veya mikrobiyal toksinlerin etkisi ile keratinositler ve enflamatuar hücrelerden çok sayıda sitokin ve kemokin salgılanır. Kemokinlerin etkisi ile monosit, bazofil ve polimorfonükleer hücreler damarlardan deriye doğru göç eder. Böylece, enflamasyon tedavi edilmezse zaman içinde daha da şiddetlenir ve kronikleşir.

Atopik dermatitin kronik fazında, kronik enflamasyona bağlı olarak dokunun yeniden yapılanması sonucunda oluşan likenifiye deri lezyonları görülür. Kronik likenifiye AD lezyonlarında, kalınlaşmış dermatit plakları, artmış çizgilenme, kuru ve fibrotik plaklar görülür. Kronik dermatitte, epidermis dokusu içinde yüzeyinde immünglobulin-E (IgE) almaçları taşıyan Langerhans hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve dermal hücreler artmıştır. Akut enflamasyondan farklı olarak kronik enflamasyon döneminde IL-4 ve IL-13 taşıyan hücreler azalmış; onların yerini yüzeyinde IL-5, interlökin-12 (IL-12), granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve interferon- γ (IFN- γ) almaçları taşıyan mononükleer hücreler almıştır. Kronik safhada da, akut safhada olduğu gibi birçok sitokin ve kemokin salgılanır. Fakat, akut safhadan farklı olarak yoğun kollojen yapımı ve likenifikasyon görülür ⁽¹⁵⁾. Ciltte oluşan dehidratasyon ve süregelen enflamasyon sonucu, ekzoriyasyon alanları üzerine *Staphylococcus (S.) aureus* veya *Mallesesia (M.) sympodialis* gibi etkenlerin kolonileşmesi kolaylaşır. Bu etkenlerin deride kolonileşmesi, derinin derin tabakalarına yayılan cilt enfeksiyonlarına ve komplikasyonlara yatkınlığa neden olur ⁽¹⁾.

ATOPIK DERMATİT GELİŞİMİNDE ROL ALAN RİSK FAKTÖRLERİ

a. Genetik Faktörlerin Rolü

Atopik dermatitin gelişiminde ve ağırlığının belirlenmesinde birçok genetik faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Çocukların büyük bir kısmında AD diğer atopik hastalıkların bir parçasıdır. Ailesinde AD'li bireyler olan çocuklarda, ailesinde astım veya AR olanlara göre AD gelişme riski daha fazladır ⁽²⁾. Tek yumurta ikizlerinin birinde AD varsa diğerinde %72-86 sıklığında AD görülürken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %21-23'tür. Bugüne kadar, genetik faktörlerden IL-4 gen promotör bölgesindeki -590 C/t ve IL-4 almacının α alt grubunun polimorfizmi, RANTES promotör kısmındaki işlevsel mutasyonu ve serin proteaz inhibitörlerinden SPINK5 gen mutasyonunun AD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ^(3,4).

Filaggrin (FLG) mutasyonu, AD'nin oluşumunu etkilemesinin yanı sıra hastalığın ağırlığı ile de ilişkilidir. Epidermal farklılaşma kompleksi (1q21) üzerinde bulunan epidermal bariyer proteinini kodlayan FLG geninde, genin işlevini kaybetmesine neden olan bir mutasyon gelişmesi sonucunda; erken başlangıçlı, ağır ve düzelme eğiliminde olmayan AD tablosu gelişir ⁽⁵⁾. Bu hastalarda FLG mutasyonu, IgE antikorlarına karşı otoantikör yapımına neden olur. Diğer taraftan, AD'li hastalarda FLG gen mutasyonu astım ve/veya AR gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ⁽⁶⁾. Erken yaşlarda başlayan AD'li çocuklarda AD'ye eşlik eden gıda alerjisi ve FLG mutasyonu olması durumunda, bu çocukların ileri yaşlarında kesin olarak astım hastası olacakları gösterilmiştir ⁽⁷⁾.

Filaggrin geninde meydana gelen mutasyon ile cildin stratum granulozum tabakasında profilaggrin sentezi bozulur. Profilaggrin, sağlıklı kişilerde stratum granulozum tabakasında yapıldıktan sonra parçalara bölünür ve FLG haline gelerek stratum korneum tabakasında bulunan ölü yassılaştırmış hücrelerde depolanır. Filaggrin esas olarak, stratum korneum tabakasında keratin iplikçiklerinin yapımını ve lameller cisimcik salınımını düzenler. Tüm bu yapılar

derinin bütünlüğünü ve suyun deri içinde tutulmasını sağlar. Diğer bir deyişle, profilaggrin ve FLG sentezindeki bozulma ile derinin hidrasyonu ve deriye özgü asit yapımı azalır. Bunun sonucunda, deri pH'sı artar, epitelde proteaz salınımı başlar ve kronik enflamasyon gelişir. Dehidratasyon ve cilt kuruluğu ile birlikte kaşınma başlar. Kaşınma ile deri yüzeyinde mikrofissürler oluşur, kimyasallar ve alerjenler bu çatlaklardan derinin derin tabakalarına girerek enflamasyonun ağırlaşmasına neden olur ⁽⁸⁾.

Atopik marşın gelişiminde de FLG geninin önemli rolünün olduğu düşünülmektedir. Filaggrin geninin işlevini etkileyen mutasyon, keratin yapımını bozarak epidermisin koruyucu ve engelleyici görevini zayıflatır. Astım ve AR'li hastalarda da FLG mutasyonunun varlığı gösterilmiştir. Ancak, AD'nin eşlik etmediği hastalarda FLG genindeki mutasyonun astıma neden olduğu gösterilememiştir ⁽⁹⁾.

b. Çevresel Etkenlerin Rolü

Çevresel etkenlerin AD gelişimi ve ağırlığı üzerine etkilerinin olduğu bilinmektedir. Atopik dermatit gelişmiş ülkelerde yaşayanlarda, gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlara ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olan çekirdek aile çocuklarında, sosyoekonomik düzeyi düşük olan kalabalık aileden gelen çocuklara göre daha sık görülür ⁽¹⁰⁾.

Aero-alerjenlerin ve gıda alerjenlerinin AD gelişimi ve seyri üzerindeki etkileri uzun süredir tartışılan bir konudur. Çalışmalar, aero-alerjen duyarlılığının AD gelişimine neden olmadığını ancak, var olan AD kliniğini kötüleştirdiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, AD'si olan çocuklara aero-alerjenlerine karşı duyarlılık saptanması, hastalığın seyrinde ve takibinde kliniğe yansıyan bir değişiklik yapmamaktadır. Deri prik testlerinde aero-alerjenlerine karşı duyarlılığın gösterilmesi yalnızca ileride astım gelişebilecek çocukların önceden belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu nedenle, aero-alerjenler ile deri prik testleri yalnızca ebeveynlerinde aero-alerjen duyarlılığı olan ve astım gelişme riskinin yüksek olduğu çocuklar ile AD'ye eşlik eden duyarlı hava yolu hastalığı olanlar-

da gereklidir ⁽¹¹⁾.

Atopik dermatitin gıda alerjileri ile beraberliği uzun yıllardır bilinen bir gerçektir. Fakat, AD'nin atopi ile nedensellik ilişkisi hala gösterilememiştir. Çünkü, bugüne kadar orta-ağır AD'li hastaların yalnızca 1/3'ünde AD ile gıda alerjisi arasında bir ilişki olduğu gösterilebilmiştir ⁽¹²⁾.

Atopik dermatitli olguların yarısı başta inek sütü, yumurta, yerfıstığı ve buğday olmak üzere bir veya aynı anda birkaç gıdaya karşı duyarlıdır. Bu gıdalardan biri veya birkaçına IgE aracılıklı alerjik yanıt gösterenlerin sıklığı hastane kökenli çalışmalarda %30, toplum kaynaklı çalışmalar da ise yalnızca %5'tir. Tedavisi zor orta-ağır AD'li çocukların ise en az 1/3'ünde gıdalara karşı IgE aracılıklı alerjik yanıt görülmektedir ⁽²⁸⁾. Atopik dermatitli çocuklar, duyarlı oldukları gıda ile temas ettiklerinde genel olarak üç tip alerjik yanıt geliştirirler. Bu yanıtlardan en sık görüleni, ürtikere eşlik eden gastrointestinal/solunum sistemi bulguları veya anafilaksidir. İkincisi, gıda alınımdan saatler veya günler sonra gelişen dermatit lezyonları (tanınması oldukça zordur), üçüncüsü ise akut ürtikerial, solunumsal veya gastrointestinal belirtilerden sonra dermatit lezyonlarında günler süren kötüleşmedir (çoklu yanıt). Alerjik yanıt tipleri uygulanacak olan deri prik testleri, yama testi ve alerjen spesifik IgE ile ayırt edilemez, bu ayırımı yalnızca "kontrollü gıda yükleme testleri" ile yapılabilir.

Atopik dermatiti ağırlaştıran diğer etkenlerden olan yün, asit, çözücüler, su ile aşırı temas, hava kirliliği, sigara ve formaldehit cildin koruyucu ve engelleyici görevini azaltır ve ciltte dermatit alevlenmelerine neden olabilirler ^(13,14).

ATOPIK DERMATİTTE DERİNİN İNFEKSİYONLARA YATKINLIĞI

Atopik dermatitte doğal bağışıklık sistemdeki bozulma sonucunda cilt enfeksiyonları ve deride bakteri kolonileşmelerine yatkınlık görülür. Atopik dermatitli hastaların kanlarında düzenleyici T hücreleri (T regülatuar, Treg) sağlıklı kişilere oranla artmıştır.

Bu artışta, *S.aureus*'tan salgılanan süperantijenlerin (SAg) ve stafilokokal enterotoksin B'nin (SEB) rolü vardır. *S.aureus*'un, Treg'lerin bağışıklık sistemini baskılayıcı etkilerini engellediği düşünülmektedir. Sonuç olarak, AD'de kanda etkinlikleri kısmen baskılanmış Treg hücre sayısı artarken, bunun aksine deri lezyonlarında Treg sayısı azalır ⁽¹⁵⁾.

Ayrıca, interlökin-17 (IL-17) salgılayan yardımcı T17 (T helper 17, Th17) hücrelerinin de AD infeksiyonlarına yatkınlığın artmasında rolü bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerde, deride bakteriyel kolonileşmenin artması IL-17 seviyesini arttırmaktadır. Normal koşullarda sağlıklı kişilerde IL-17 artışı da, mikrobiyal çoğalmayı engelleyen bir protein olan insan beta defensin-2'nin (HBD-2) artmasına neden olmaktadır. Fakat, AD'li hastalarda IL-17 artışına rağmen HBD-2 ve insan beta defensin-3'ün (HBD-3) salınımının yeteri kadar olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, AD'li hastalarda eşzamanlı olarak IL-4/IL-13 artışı ve HBD-2 ve HBD-3'ün baskılanmasına bağlanmaktadır. Ek olarak, epidermisin bariyer görevindeki bozulma, bakteri çoğalmasını engelleyen peptitlerde azalma, nötrofil göçünde yavaşlama ve Toll-benzeri reseptör (Toll-like receptor, TLR) eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tüm bu karmaşık ve henüz tam olarak açıklanamamış mekanizmalar, AD'li hastalarda bakteriyel kolonileşmeye yatkınlığın açıklanmasına bir ölçüde ışık tutmaktadır ⁽¹⁶⁾.

ATOPIK DERMATİTİN TANISI

Atopik dermatit tanısının klinik olarak konulabilmesi için bazı ölçütler geliştirilmiştir. Bunlardan en çok bilineni 1980 yılında ortaya konan Hanifin-Rajka ölçütleridir. Sekiz ana ve 23 yardımcı ölçütten oluşur. Uygulamanın zaman alıcı olması nedeni ile günlük yaşamda kullanılabilmesi oldukça zordur ⁽¹⁷⁾. Hanifin-Rajka ölçütlerinin ana ve yardımcı ölçütleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Daha sonra geliştirilen ve 1994 yılından itibaren kullanılmakta olan Williams UK ölçütleri, Hanifin-Rajka ölçütlerinin sadeleştirilmiştir. Williams UK ölçütlerinin günlük yaşamda uygu-

lanması ise oldukça kolaydır. Son 6 aydır devam eden kaşıntılı cilt hastalığına (ana ölçüt) eşlik eden 5 yardımcı ölçütten 3 ve daha fazlasının varlığı ile tanı konur. Yardımcı ölçütler, hastalığın 2 yaşından önce başlaması (4 yaşından küçük çocuklarda bu ölçüt kullanılamaz), eklemelerin iç yüzünde deri tutulumu, kuru cilt yapısı, eşlik eden diğer atopik hastalıkların varlığı (4 yaşından küçük çocuklarda 1. derece akrabalarda atopik hastalık varlığı) ve eklem iç yüzünde tutulum gösteren dermatit olarak tanımlanmıştır ⁽¹⁸⁾.

a. Öykü

Tanı diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi öykü ve fizik bakı ile konur. Atopik dermatit ön tanısı ile gelen bir çocuğu değerlendirirken aileye belirtilerin başlangıç zamanı, lezyonların ilk olarak vücudun neresinde başladığı, neler ile tetiklendiği, ailede alerjik hastalık/atopi varlığı, çocuğun kıyafetsiz iken kaşınıp kaşınmadığı, uyku düzeni ve uykusundan kaşınma nedeniyle uyanıp uyanmadığı sorulmalıdır.

Ek olarak, AD'yi alevlendiren etkenler açısından hayvanlar ile temas, ebeveynlerin sigara kullanımı, mevsimsel değişiklikler, güneş ışınları, sıcaklık değişimleri, terleme, katkı maddesi içeren gıda alımı, fizik aktivite, kozmetikler ve kimyasallar, giysilerin kalitesi ile yakınmaların arasındaki ilişki sorgulanmalıdır ⁽¹⁹⁾. Tüm çabalara rağmen, gerek hastalığın dönem dönem alevlenmeler ile seyretmesi, gerekse tetikleyici etkenlerin alınımından hastalığın alevlenmesine kadar geçen zamanın uzun olması (IgE aracılıklı alerjik yanıtı göre) nedeni ile tetikleyici etkenlerin ortaya çıkarılması çoğu zaman oldukça zordur ⁽²⁰⁾.

Atopik dermatite eşlik edebilecek bağışıklık yetmezliği veya diğer eşlik edebilecek hastalıklar açısından büyüme gelişme geriliği, tekrarlayan infeksiyonlar, kronik ishal-kusma, hışıltı atakları, gece veya fiziksel aktivite sırasında öksürük/nefes darlığı, hapşırık, gözlerde kaşıntı-sulanma, burun tıkanıklığı ve kaşıntının varlığı sorgulanmalıdır ⁽¹⁹⁾.

b. Fizik bakı

Fizik bakıda, değerlendirilmesi gereken bulgular

eritem, ödem/papulasyon, sulanma/kabuklanma, ekskoriasyon, likenifikasyon ve cilt kuruluğudur. Eritem, cildin kızarıklığıdır. Koyu renkli cilde sahip olan çocuklarda değerlendirmesi kısmen zor olabilir. Ödem ve papulasyon akut kızamık cilt lezyonlarının yüzeyden kabarıklığını ve dokunulduğunda ele gelebilir olduğunu belirtmek için kullanılan bir terimdir. Sulanma ve kabuklanma epidermal ödem nedeniyle sıvının doku dışına sızmasını (eksudasyon) ve lezyonda derin çatlakların arasında dehidratasyon derecesi ile uyumlu olarak kabuklanma olduğunu belirtir. Sızıntı alanı geniş ise hastalarda serum albumin düzeylerine bakılması uygun olur. Ekskoriasyon, kronik kaşıntı sonucunda görülen yüzeysel cilt lezyonlarıdır. Likenifikasyon, kronik AD lezyonlarında görülen epidermal kalınlaşmaya verilen isimdir. Kalınlaşmış cilt yüzeyi baklava dilimi şeklinde parlak çizgiler ile bölünmüştür. Yüzey gri-kahverengi renktedir. Bu lezyonlar AD'nin başlangıcından sonra en az 2 yılda gelişir. Yaygın cilt kuruluğu, AD'de olmazsa olmaz bir bulgudur. Cilt sağlıklı görünse bile yaygın cilt kuruluğu AD'li tüm hastalarda görülür. Hastanın cildine dokunmak ve cildin nemlenme durumunu anlamak bu nedenle oldukça önemlidir. Atopik dermatite ait akut lezyon görülmediği zamanlarda bile vücutta çoğu zaman kaşıntı ve bazen kaşıntı sonrasında tırnak izleri ve ekskoriasyon alanları vardır. Kol ve bacaklarda cilt çatlaklarının gelişmesi, cilt kuruluğu sonucunda oluşur. Sütçocukları ve küçük çocuklarda yanaklarda, kol ve bacakların dış yüzeylerinde dermatit bulguları görülürken, yaş arttıkça AD lezyonları eklemelerin iç yüzünde kendini gösterir⁽²¹⁾. Filaggrin mutasyonu saptanan hastalarda diğer cilt bulgularına ek olarak avuç içlerinde çizilenmede (hiperlinearite) artış klinik tabloya eşlik eder. Kaşıntıya bağlı gece uykusuzluğu, yorgunluk, dikkat dağınıklığı ve psikosomatik rahatsızlıklar da hastalığa eşlik edebilir⁽²⁰⁾.

c. Tanısal testler

Tanıda yararı kesin olarak gösterilmiş herhangi bir laboratuvar belirteci yoktur. Total veya spesifik

IgE'de artış ve deri prik testinde alerjen duyarlılığının gösterilmesi yalnızca “dış etkenlere” ve “iç etkenlere” bağlı gelişen AD'nin birbirinden ayrılmasında yarar sağlar. Alerjen spesifik IgE, AD'li çocuklarda gerek aero-alerjenlere gerekse gıda alerjenlerine duyarlılığı öngörmeye yardımcıdır. Ancak, ne AD tanısı ne de AD'nin ağırlığı hakkında fikir vermemektedir⁽²⁰⁾.

Yapılan deneysel çalışmalarda, çözünebilir E-selektinin⁽²²⁾ ve timus ve aktivasyon-düzenleyici kemokinin (thymus and activation-regulated chemokine, TARC)⁽²³⁾ AD'nin ağırlığı ile orantılı olarak serumda arttığı ve cilde uygulanan kortikosteroid kullanımı ile seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Gelecekte bu tetkiklerin AD tanı ve takibinde kullanılabileceği umut edilmekte, bu konuda devam etmekte olan çalışmaların sonuçları beklenmektedir⁽²²⁾.

ATOPIK DERMATİTİN AĞIRLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Atopik dermatitin ağırlığının değerlendirilmesinde kullanılan birçok test vardır. Bu testlerden en iyi bilinenler “Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (SCORAD)”, “Patient-Oriented Dermatitis Measure (POEM)”, “Eczema Area and Severity Index (EASI)” ve “Tree Item Severity (TIS)” skorlamasıdır. Bu testlerden SCORAD yaygın kullanılan, iyi uyarlanmış, nesnel ve öznel değerlendirmeleri birlikte içeren bir testtir. Eczema Area and Severity Index, semptomların doktor tarafından nesnel olarak değerlendirildiği bir testtir. Eczema Area and Severity Index'in uygulaması kolaydır ve SCORAD gibi iyi uyarlanmış bir değerlendirme metodudur. Temelde 4 vücut bölgesinde (baş/boyun, kollar, gövde ve bacaklar) 4 belirteç (kızarıklık, kalınlaşma, kaşıntı izleri ve ödem) değerlendirilir. Patient-Oriented Dermatitis Measure hasta ve yakınları tarafından ifade edilen belirtilerin değerlendirildiği bir testtir, bu nedenle güvenilirliği tartışmalıdır. Tree Item Severity ise AD'nin ağırlığını değerlendiren en basit skorlama yöntemidir. Bu testte, AD'ye ait kızarıklık, şişlik ve

yüzeysel cilt lezyonu değerlendirilir. Tek sorun, vücut yüzey alanının değerlendirilememesidir. Eğer test geliştirilerek vücut yüzey alanı da skorlamaya katılırsa günlük uygulamada kullanılabilir en uygun yöntem TIS gibi gözükme (20). Halen en yaygın kullanılan ve güvenilir olan SCORAD testidir.

SCORAD değerlendirmesinde nesnel (A ve B verileri) ve öznel (C verileri) veriler birlikte değerlendirilir ve bir hesaplama yöntemi kullanılır.

A. Lezyonların yayılımının derecelendirilmesi 9'lar kuralına göre yapılmalıdır. Vücut ön ve arka yüze bölündükten sonra her bir yüzey 9'un katlarına bölünür. Eller ve genital bölgeye birer puan verilir. Böylece lezyonların vücutta tuttuğu alan yüzde olarak hesaplanabilir.

B. Doktor tarafından değerlendirilen nesnel bulgular sırasıyla 1. Eritem 2. ödem/papulasyon 3. sulanma/kabuklanma 4. Ekskoriasyon 5. Likenifikasyon 6. kuruluktur. Her bir belirteç 0-3 arasında (0=yok; 1=hafif; 2=orta; 3= ağır) derecelendirilir. Değerlendirme yapılırken en kötü cilt lezyonlarından ziyade ortalama ağırlıktaki lezyonlar seçilmelidir. Aynı alan 2 veya daha fazla kez değerlendirilmeye alınabilir.

C. Hasta tarafından öznel olarak değerlendirilen belirteçler kaşıntı ve uyku bozukluğudur. Yedi yaşından büyük çocuklar son 3 gün/geceki şikayetlerinin ağırlığına göre 0-10 arasında bir değerlendirme yapar.

Sonuçta tüm sayısal veri $A/5+7B/2+C$ ile hesaplanır. Skor <25 ise AD hafif; $25 <$ ve <40 ise orta; >40 ise ağırdır (24).

ATOPIK DERMATİTİN AYIRICI TANISI

Atopik dermatitin ayırıcı tanısında en sık olarak seboroik dermatit, sonrasında uyuz (scabies) ve sedef hastalığı görülür. Seboroik dermatitte, lezyonlar 6 haftadan önce başlar ve sıklıkla aksilla ve perineyi tutar. Uyuzda lezyonlar akut başlangıçlı, sınırlı ve sıklıkla aksilla, inguinal ve genital bölgededir. Bazı olgularda el ayası ve ayak tabanlarında veziküller ve

tüneller dikkatli araştırılırsa görülebilir. Diğer dermatitlerden farklı olarak uyuzda yüzde tutulum olmaz. Sedef hastalığında ise, vücutta gümüş renkli pullanma ve altında eritem plakları vardır. Ancak, sütçocukluğu döneminde yanaklardaki keskin sınırlı kızarıklığın eşlik ettiği cilt plaklarına gümüş rengi pullanma eşlik etmeyebilir; bu da tanıyı zorlaştırır.

Ağır ve tedaviye yanıt vermeyen olgularda beslenme yetersizliğine bağlı çinko eksikliği (akrodermatitis enteropatika), fenilketonüri, Wiskott-Aldrich Sendromu, Omenn Sendromu, Netherton Sendromu, Shwachman-Diamond Sendromu, gama globulin eksiklikleri, Ataksi-Telenjektazi, histiyositik hastalıklar ve T hücreli lenfoma (sıklıkla erişkinlerde) düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır (25).

ATOPIK DERMATİTİN KOMPLİKASYONLARI

Atopik dermatitin komplikasyonlarından en iyi bilinenler ciltte bakteriyel kolonileşme ve cilt enfeksiyonlarıdır. Dermatit herpetiformis, Streptokok ve M. sympodialis enfeksiyonları, molluscum contagiosum, dermatitis vaccinatum ve eritroderma diğer bilinen komplikasyonlardır (26).

1. Deride *S.aureus* kolonileşmesi:

Atopik dermatitli hastalarda *S.aureus* aktif lezyonların %90'ında, sağlıklı görünen cildin de %60'ında bulunur. Kolonileşmenin yoğunluğu kliniğin ağırlığı ile orantılıdır. *S.aureus* süperantijenleri T hücre ve bazofillerde uyarıya neden olarak kronik enflamasyonu başlatır (27).

Kolonileşmenin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Deriye sınırlı immün yetmezlik sonucu olduğu düşünülmektedir. "*S.aureus* süperantijeni" olarak tanımlanan toksinlerin makrofaj ve T hücreleri uyardığı düşünülmektedir. Birçok AD'li hastada Stafilokok süperantijenlere karşı spesifik IgE yanıtı saptanmış ve süperantijen miktarının hastalığın ağırlığı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Kronik kolonileşmenin, alerjen veya kimyasal maddeler gibi

tetikleyici etkenlerin deriye verdikleri hasarı kolaylaştırdığı ve durumun hastalığın sık alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir ⁽²⁷⁾.

Derinin koruyucu bütünlüğünü sağlamaya yönelik tedavilerden olan cildin neminin korunması, alerjen ve kimyasallardan kaçınma, kaşıntı ve psikolojik stresin azaltılması deriye sınırlı bağışıklık sistemindeki bozulmaları kısmen düzeltmektedir.

Cochrane meta-analizine göre, AD'li hastalarda bakteri kolonileşmesinin giderilmesinde antibiyotik tedavilerinin etkili olduğu gösterilememiştir ⁽²⁸⁾. Hastaların topikal veya sistemik antibiyotikler ile tedavi edilmelerinin hemen sonrasında, çoğunlukla ciltte bakteri kolonileşmesi tekrarlar. Ancak, ağır olgularda kliniğin hafifletilmesi için Stafilokoklara özgü topikal veya sistemik antibiyotikler kısa süreli (en fazla 14 gün) kullanılabilir. Antibiyotik tedavilerinden ziyade topikal steroidler ve kalsinörin inhibitörleri *S.aureus* kolonileşmesini azaltmaktadır ⁽²⁹⁾.

“Proaktif tedavi” alevlenme dönemleri dışında düzenli olarak haftada 2 kez normal görünümlü cilde topikal enflamasyon azaltıcı tedavi uygulamasıdır. Proaktif tedavi ile ciltte bakteri kolonileşmesinin büyük ölçüde azaldığı, bazı olgularda da tamamen düzeldiği gösterilmiştir. Aynı zamanda, proaktif tedavi AD alevlenme sıklığında ve topikal steroid kullanımında azalmayı sağlar. Bu tedavi yöntemi ile *S.aureus* kolonileşmesinin engellenmesi ve hafif düzeyde olan süregen enflamasyonun kontrol edilmesi amaçlanır ⁽³⁰⁾.

Aralıklı yüksek doz intravenöz immünglobulin G (IVIG) tedavisi, ciltte bakteri kolonileşmesinin engellenmesi için denmekte olan bir diğer tedavi seçeneğidir. İntravenöz immünglobulin G ile, bakteri ve bakterilerden salgılanan toksinlerin etkisiz hale getirilmesi ve T hücrelerin baskılanması amaçlanmaktadır. Ancak, bu konuda kontrollü çalışmalar yoktur ve diğer mevcut çalışmalar az sayıda hasta içermektedir. Tüm bu nedenlerle, ortaya çıkan çelişkili sonuçlar net bir fikir birliğine ulaşılmasını engellemektedir ⁽³¹⁾.

Atopik dermatitli hastaların bir kısmında metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) kolonizasyonu görüle-

bilir. Metisiline dirençli *S.aureus*, *S.aureus*'a etkili antibiyotiklerin uzun süre kullanılması ile çoğunlukla tedavi edilebilir. Metisiline dirençli *S.aureus*'un çoğu trimetoprim-sulfometaksazol ve tetrasiklinlere duyarlıdır. Rifampisin diğer antibakteriyel tedavilere eklenebilir ancak tek başına *S.aureus* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmamalıdır. Diğer tedavi seçenekleri olan vankomisin, florokinolonlar, karbapenemler ve linezolid hastaların yaşına ve klinik durumlarının ağırlığına göre seçilmelidir. Metisiline dirençli *S.aureus* ile gelişen cilt apseleri mutlaka drene edilmelidir ⁽³²⁾.

2. İnvazif *S.aureus* enfeksiyonu

İnvazif *S.aureus* enfeksiyonu ağır AD'li hastalarda her zaman gelişebilir. Nedeni bilinmeyen ateş, cilde sınırlı ağrı ve ısı artışı varsa mutlaka *S.aureus* enfeksiyonlarından şüphelenilmelidir. Küçük çocuklarda ve erken tedavi başlanmayan çocuklarda tablo sepsis ile ilerleyebilir. İnvazif *S.aureus* enfeksiyonunun tedavisi her zaman sistemik antibiyotikler ile olmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisi MRSA'yı kapsamalıdır. Fluktasyon veren apse gelişmişse drenaj yapılmalı, selülit gelişmişse de intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır ⁽³³⁾.

Atopik dermatitli çocuklarda Streptokok enfeksiyonlarına diğer komplikasyonlara göre çok daha sık rastlanır. Streptokoklar genel olarak impetigoya neden olur. Sıklıkla, püstül, bal rengi kabuklanmış papüller görülürken, ender olarak da apse veya selülit gelişir. Cilt enfeksiyonlarının sepsis, endokardit, septik artritis ve osteomyelitle ilerleme riski nedeniyle iyi tedavi edilmeleri gerekmektedir ⁽³³⁾.

3. Dermatit Herpetiformis (Egzema herpeticum)

Atopik dermatit yaygın viral enfeksiyonlara yatkınlık yapar. Dermatit herpetiformis atopik dermatitin en ciddi komplikasyonudur. Dermatit herpetiformis, Herpes Simpleks virus-1 (HSV-1) veya ender olarak Herpes Simpleks virus-2 (HSV-2)'nin (%10-20) neden olduğu yaşamı tehdit edebilen bir cilt

enfeksiyonudur. Dermatitis herpetiformis için risk faktörleri AD'in erken yaşta başlaması, ağır ve tedavi edilmemiş AD varlığı, baş ve boyun dermatiti, önceden geçirilmiş dermatitis herpetiformis veya HSV enfeksiyonu, yüksek total serum IgE ve diğer alerjen duyarlılıkları ile *M. sympodialis* enfeksiyonlarıdır⁽³⁴⁾. Topikal kortikosteroid kullanımı dermatitis herpetiformis için bir risk faktörü değildir. Dermatitis herpetiformis enfeksiyonu geçiren AD'li hastalarda enfeksiyon geçirmeyenlere göre daha yoğun Th2 yanıtı, Stafilokokal toksinlere karşı artmış duyarlılık ve sık *S.aureus* enfeksiyonu saptanmıştır⁽³⁵⁾.

Dermatitis herpetiformiste lezyonların ortasında küçük bir çukurluk bulunur. Lezyonlar küme oluşturmaya, kanamaya ve kabuklanma eğilimlidir. Antibiyotik tedavisine dirençli zımba ile delinmiş gibi erozyonlar, veziküller ve enfekte cilt alanları görüldüğünde bu lezyonlardan HSV için polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR) viral kültür veya Tzank yayması yapılmalıdır. HSV lezyonları üzerine bakteri enfeksiyonları eklendiğinde ise yanlışlıkla lezyonlar impetigoyu düşündürülebilir⁽³⁶⁾.

Hafif enfeksiyonlarda oral, yaygın enfeksiyon varlığında veya hasta toksik görünümlü ise zaman kaybetmeden intravenöz asiklovir verilmelidir⁽³⁴⁾. Göz çevresindeki lezyonlar uzman bir göz doktoru tarafından değerlendirilmeli, menenjit şüphesi varsa da lomber ponksiyon yapılmalıdır. Tekrarlayan HSV atakları olan hastalara da antiviral profilaksi başlanmalıdır⁽³⁷⁾.

4. Egzema vaccinatum:

Egzema vaccinatum, AD'li hastalarda suçiçeği enfeksiyonu ve suçiçeği aşısında bulunan canlı Vaccinia virüsü ile temas sonrasında görülen yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Atopik dermatitli hastalardan alınan doku örneklerine Vaccinia virüsü ekildiğinde viral replikasyonun sağlıklı kontrollere göre çok daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Atopik hastalarda Th2 yanıtına bağlı olarak artan IL-4 ve IL-13 seviyelerinin antiviral etkinliği olan cathelicidini (LL-

37) azalttığı ve böylece viral enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir. Bu konudaki bilinmezlikleri açıklayacak çalışmalar devam etmektedir⁽³⁵⁾.

Ağır AD'li hastalarda suçiçeği aşılması sonrasında lokal veya yaygın vesiküler döküntü gelişir. Cilt enfeksiyonuna ateş, yüz veya supraglottik alanda ödem eşlik eder. Bu açıdan ağır AD tanısı ile takip edilen çocuklara suçiçeği aşılması yapılmamalıdır. Yine, AD alevlenmesi olan aşısız çocukların yakınındaki kişilere de aynı nedenle canlı suçiçeği aşısı uygulanmamalıdır⁽³⁸⁾.

5. Eritroderma:

Eritroderma, atopik dermatitin ender ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Vücut yüzeyinin %80'ninden fazlasında eritem ve soyulma görülür. Vücut ısısında dengesizlik, hipoproteinemi, hipovolemi, hipernatremi ve kalp yetmezliği tabloya eşlik edebilir. Olguların büyük bir kısmında *S.aureus* enfeksiyonu saptanır. Laboratuvar parametrelerinde ise IgE yüksekliği ve eozinofili vardır. Eritroderma şüphesi olan hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. Tedavide sıvı elektrolit dengesi korunmaya çalışılmalı ve intravenöz antibiyotik tedavisi zaman kaybetmeden başlanmalıdır⁽³³⁾.

6. *M.sympodialis* enfeksiyonları:

Mantar enfeksiyonları da AD'de kronik enfeksiyonlara neden olur. Baş ve boyun dermatiti olan hastalarda *M.sympodialis*'e karşı IgE tipi antikorlar saptanmıştır. Bu hastalarda topikal kortikosteroidler altta yatan enflamasyonun kontrol altına alınmasını sağladıkları için, topikal veya sistemik antimikotiklerden daha yararlıdır⁽³⁹⁾.

7. Molluscum contagiosum

(Molluscum dermatitis)

Molluscum contagiosum, AD'li hastalarda daha yaygın ve ağır seyredir. Yaygın ve tedaviye dirençli *M.contagiosum* enfeksiyonu olan AD'li hastalar, hiper IgE sendromu açısından tetkik edilmeli ve sistemik antiviral ilaçlar ile tedavi edilmelidir⁽³³⁾.

SONUÇ

Atopik dermatit, özellikle çocukluk çağında son yıllarda sıklığı giderek artan kronik bir deri hastalığıdır. Hastalık genel bir iyilik hali ve sık yineleyen alevlenmeler ile seyreder. Cildin sağlıklı görüldüğü zamanlarda bile kronik bir deri enflamasyonu devamlı vardır. Hastalığın adının AD olmasına karşın, atopi olguların yalnızca 1/3'ünde görülür. Hastalığın tanısı öykü ve fizik muayene ile konur; tanıda laboratuvar tetkikleri çok da yardımcı değildir. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi hem tedavi yaklaşımı hem de ileride gelişebilecek morbiditelerin öngörülmesi için önemlidir. Atopik dermatite eşlik eden FLG mutasyonu, hışıltı atakları ve gıda alerjisi olması durumunda bu çocuklarda ileride astım görülme riski yüksektir. Alerji testleri gıda alerjisi düşünülen, hışıltı atakları olan ve ailesinde atopi öyküsü olan yüksek riskli çocuklarda önerilmelidir. Atopik dermatitin ayırıcı tanısında başta bağışıklık yetmezliği olmak üzere birçok sistemik hastalık düşünülmelidir. Tüm bu nedenlerle, AD dikkatli bir biçimde değerlendirilmeli ve hastalık iyi tedavi edilmelidir. Aksi takdirde, ölümcül sonuçlanabilen cilt infeksiyonları ile invaziv infeksiyonlar gelişebilir.

KAYNAKLAR

- Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x> PMID:22805051
- Cookson WO, Moffatt MF. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:383-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00130832-200210000-00003> PMID:12582320
- Kato A, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Murakami T, Ishii M. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol* 2003;148:665-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05243.x> PMID:12752122
- Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7. PMID:14991059 PMCid:351324
- Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007;127:564-7. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700587> PMID:16990802
- Weidinger S, Rodriguez E, Stahl C, Wagenpfeil S, Klopp N, Illig T, et al. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:724-6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700630> PMID:17096018
- Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.031> PMID:21377035 PMCid:3081065
- Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1011040> PMID:21991953
- Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:507-13, 513.
- Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JM. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:649-55. <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2000.107773> PMID:11004621
- Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:289-307. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2010.06.002> PMID:20670814
- Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:183-92. [http://dx.doi.org/10.1016/S0738-081X\(02\)00363-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0738-081X(02)00363-2)
- Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schafer T. Allergy prevention. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:718-24. PMID:19878402
- Kramer U, Lemmen CH, Behrendt H, Link E, Schafer T, Gostomzyk J, et al. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *Br J Dermatol* 2004;150:111-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05710.x> PMID:14746624
- Cardona ID, Goleva E, Ou LS, Leung DY. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:688-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.037> PMID:16522472
- He R, Kim HY, Yoon J, Oyoshi MK, MacGinnitie A, Goya S, et al. Exaggerated IL-17 response to epicutaneous sensitization mediates airway inflammation in the absence of IL-4 and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:761-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.040> PMID:19815118 PMCid:2895457
- Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 1994;189:41-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000246781>

- PMid:8003784
18. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383-96.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb08530.x>
PMid:7918015
 19. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(Suppl 1):7-12.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04336.x>
PMid:22486763
 20. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:352-62.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03899.x>
PMid:22093041
 21. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.
PMid:14991059 PMCid:351324
 22. Gutgesell C, Heise S, Seubert A, Stichtenoth DO, Frolich JC, Neumann C. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores. *Br J Dermatol* 2002;147:914-9.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04938.x>
PMid:12410700
 23. Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, Lebre C, De JE, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:334-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.007>
PMid:14767451
 24. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
<http://dx.doi.org/10.1159/000247298>
PMid:8435513
 25. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:352-62.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03899.x>
PMid:22093041
 26. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:317-28.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x>
PMid:19732254
 27. Leung AD, Schiltz AM, Hall CF, Liu AH. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental Staphylococcus aureus. *Clin Exp Allergy* 2008;38:789-93.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02964.x>
PMid:18341620
 28. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2011;164:228.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10078.x>
PMid:20874857
 29. Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:463-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833e3163>
PMid:20720487
 30. Schmitt J, von KL, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011;164:415-28.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10030.x>
PMid:20819086
 31. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin treatment for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:3-7.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.0307-6938.2001.00955.x>
PMid:11952659
 32. Lee MC, Rios AM, Aten MF, Mejias A, Cavuoti D, McCracken GH, et al. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:123-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000109288.06912.21>
PMid:14872177
 33. Cathcart SD, Theos A. Inpatient management of atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 2011;24:249-55.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2011.01400.x>
PMid:21410614
 34. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:198-205.
[http://dx.doi.org/10.1067/S0190-9622\(03\)00896-X](http://dx.doi.org/10.1067/S0190-9622(03)00896-X)
 35. Engler RJ, Kenner J, Leung DY. Smallpox vaccination: Risk considerations for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:357-65.
<http://dx.doi.org/10.1067/mai.2002.128052>
PMid:12209080
 36. Bork K, Brauninger W. Increasing incidence of eczema herpeticum: analysis of seventy-five cases. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1024-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(88\)70267-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(88)70267-4)
 37. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Hautarzt* 2004;55:646-52.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00105-004-0744-1>
PMid:15150652
 38. Reed JL, Scott DE, Bray M. Eczema vaccinatum. *Clin Infect Dis* 2012;54:832-40.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir952>
PMid:22291103
 39. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-69.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.045>
PMid:16815151