

INDICE

SPIEGAZIONE DEGLI ACRONIMI	1
PARTE I: LA DERMATITE ATOPICA	2
INTRODUZIONE.....	3
1. EPIDEMIOLOGIA	4
2. EZIOLOGIA	5
2.1. Fattori Genetici	5
2.2. Fattori Ambientali	9
3. FISIOPATOLOGIA.....	10
3.1. Danno di barriera	11
3.2. Alterazioni del sistema immunitario	15
3.2.1. Ruolo delle interleuchine nella D.A.	18
3.3. Meccanismi neuroimmunologici del prurito	19
4. CLINICA	22
4.1. Varianti Cliniche e Forme Particolari meno comuni.....	31
4.2. Disturbi associati alla D.A.....	38
5. DIAGNOSI	46
6. SCALE DI VALUTAZIONE	51
7. TERAPIA.....	55
7.1. Terapia di Base	57
7.2. Terapia antinfiammatoria Topica	58
7.3. Fototerapia e Antistaminici	62
7.4. Terapia Antimicrobica.....	63
7.5. Terapia antinfiammatoria Sistemica.....	64
7.6. Target Therapy	68

7.6.1. Small Molecules	72
7.6.2. Nuovi farmaci in fase di studio	74
7.6.3. Off-label use of other traditional biologicals.....	76
PARTE II	77
1. INTRODUZIONE	78
2. MATERIALI E METODI	79
2.1. Popolazione dello studio.....	79
2.2. Misure dei risultati.....	80
2.3. Obiettivi dello studio	80
2.4. Analisi statistiche.....	82
3. RISULTATI	82
3.1. Risultati Endpoint Primari.....	87
3.2. Risultati Endpoint Secondari.....	90
4. DISCUSSIONE	94
5. CONCLUSIONE	95
PARTE III	96
1. BIBLIOGRAFIA	97
2. RINGRAZIAMENTI.....	142

SPIEGAZIONE DEGLI ACRONIMI

ADHD = Disturbo da deficit

dell'attenzione/iperattività

AIFA = Agenzia italiana del farmaco

AKC = Cheratocongiuntivite atopica

AMPs = Peptidi Antimicrobici

APC = Cellule presentanti l'antigene

ASD = Disturbo dello spettro autistico

AZA = Azatioprina

CDSN = corneodesmina

D.A.= Dermatite Atopica

DAC = Dermatite Allergica da Contatto

DIC = Dermatite da Contatto

DLQI = Dermatology life quality index

EASI=Eczema Area and Severity Index

EDC = Complesso di Differenziazione
Epidermica

EMA= European Medicines Agency

FDA= US Food & Drug Administration

FLG = Filaggrina

GPCR = Recettori accoppiati a prot. G

HPV = Papilloma virus

HRQoL = Health-related quality of life

IDEC = Cellule dendritiche
epidermiche infiammatorie

IFN- γ = Interferon γ

IGA= Investigator's Global Assessment

ILC = Cellule linfoidi innate

IL4R α = Sub α del recettore per IL-4

IVL = Involucrina

LC = Cellule di Langerhans

LOR = Loricrina

MCV =Virus molluscum contagiosum

MMF = Acido micofenolico /

Micofenolato mofetile

MTX = Metotrexate

nb-UVB = Raggi ultravioletti B a banda
stretta

NF-AT = Fattore nucleare dei linfociti
T attivati

NF-kB = Fattore Nucleare delle catene
leggere anticorpali κ

OR = Odds Ratio

PAR = Recettori attivati dalle proteasi

PDE4 = Fosfodiesterasi 4

QoL = Qualità di vita

ROS = Radicali liberi

SCORAD = SCORing Atopic

Dermatitis

SNC = Sistema nervoso centrale

TCIs=Inibitori topici della calcineurina

TCS = Corticosteroidi Topici

TRP = Transient Receptor Potential
Channels

TSLP = Linfopoietina stromale timica

TWEL = Transepidermal Water Lost

PARTE I:
LA DERMATITE ATOPICA

INTRODUZIONE

La dermatite atopica (D.A.) è una malattia infiammatoria, cronica e ricorrente della cute con una patogenesi multifattoriale dove acquisiscono importante rilievo la componente genetica, quella immunologica, i fattori ambientali e la funzione di barriera dell'epidermide. Alla base della patologia sono stati riconosciuti due principali meccanismi: una via definita estrinseca o allergica dove gli allergeni ambientali giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento e nell'esacerbazione delle lesioni, indotta da un meccanismo IgE mediato, e dove si associano molto spesso altre comorbidità di natura allergica; ed una via intrinseca dove, in assenza di allergeni e con bassi livelli di IgE, il pathway citochinico e cellulare si attiva ugualmente.

Classicamente considerata come una patologia quasi esclusivamente infantile, si è invece rivelata, negli ultimi decenni, una grande fonte di discomfort per gli adulti, soprattutto nei paesi industrializzati.

La malattia è clinicamente caratterizzata da lesioni eczematose ed eritematose fortemente pruriginose, soggette a periodi di remissione ed esacerbazione, con tendenza alla sovra infezione cutanea a causa delle continue escoriazioni da grattamento autoprovocate, da desquamazione, xerosi e lichenificazione.

La diagnosi di D.A. è essenzialmente clinica ed il trattamento è volto alla riduzione del prurito ed al controllo della malattia al fine di migliorare la qualità di vita del paziente, solitamente fortemente inficiata dalla patologia. La scelta del trattamento si basa principalmente sulla gravità della malattia senza però tralasciare l'età, le comorbidità e la compliance del paziente.

1. EPIDEMIOLOGIA

La D.A. è considerata una delle patologie croniche più diffuse e comuni in tutto il mondo a tal punto da stimare 230 milioni di persone affette da tale condizione ¹.

La sua prevalenza mondiale è stata stimata intorno al 15-20% nei bambini ² e all'1-3% negli adulti; tuttavia quest'ultimo dato è aumentato negli ultimi decenni, soprattutto nei paesi industrializzati, a tal punto da raggiungere il 5% ³. Si osserva una lieve preponderanza di casi nel sesso femminile, con un rapporto donna/uomo di 1,3:1 ⁴.

Inoltre, la D.A. può essere considerata spesso il primo passo nello sviluppo di altre patologie atopiche: si stima che circa l'80% dei bambini con D.A. svilupperà asma o riniti allergiche durante la propria infanzia ⁵, circa il 50% dei bambini e il 35% degli adulti con D.A. ha una concomitante allergia alimentare ⁶ la quale può fungere da trigger per l'induzione della patologia. La D.A. indotta dal cibo può essere riscontrata nell'1-3% dei bambini con malattia lieve, nel 5-10% di quelli con malattia moderata e fino al 20-33% in quelli con malattia grave; negli adulti risulta molto più rara ⁷.

Può esordire a qualsiasi età, con un importante picco di incidenza nell'infanzia, comunemente entro i 5 anni di età, con l'incidenza più elevata tra i 3 e 6 mesi. Circa il 60% dei pazienti sviluppa la malattia nel primo anno di vita, il 90% entro i primi 5 anni di vita e il 17% solo in età adulta ⁸. Il 20% dei bambini che sviluppano la D.A. avrà sintomi persistenti anche in età adulta ^{8,9}, il 17% invece avrà sintomi intermittenti fino a 7 anni ⁸.

2. EZIOLOGIA

La dermatite atopica è una malattia multifattoriale; questo significa che la tendenza individuale a sviluppare la malattia è influenzata da diversi geni che interagiscono tra loro e da fattori ambientali.¹⁰

Le interazioni tra meccanismi genetici e ambientali sono in gran parte sconosciute; sono stati riscontrati diversi fattori genetici, che variano da popolazione a popolazione, come responsabili dell'insorgenza della patologia: questo ci fa comprendere come non esista un solo gene responsabile della malattia, come nelle malattie monogeniche, ma che si tratti piuttosto di una combinazione di più geni.¹¹

2.1. Fattori Genetici

La componente genetica svolge un ruolo predominante e fondamentale nello sviluppo della D.A.; questo lo si può anche dedurre da studi effettuati su gemelli monozigotici dove il rischio di sviluppare la patologia, se il gemello è affetto, è superiore di sette volte rispetto a chi ha un fratello, non gemello, affetto (il quale comunque risulta avere un rischio triplicato rispetto alla popolazione generale). In tali studi i geni rappresentano l'82% della suscettibilità, mentre i fattori ambientali non condivisi il restante 18%.¹⁰

L'importanza dei fattori genetici nella D.A è sottolineata dalla constatazione che una storia genitoriale positiva è il fattore di rischio più forte; il tasso di incidenza è raddoppiato se la D.A è presente in un genitore e triplicato se entrambi i genitori ne sono affetti^{10,12}.

Numerosi geni sono stati analizzati al fine di comprendere quali fossero capaci di indurre la patologia ed attualmente sono stati individuati come responsabili più di 30 geni¹³.

Di gran lunga il più importante fattore di rischio genetico, conosciuto finora, per la D.A. è la mutazioni con perdita di funzione del gene codificante per la filaggrina (FLG); un gene situato nel complesso di differenziazione epidermica (EDC) nel cromosoma 1q21.3.¹⁴⁻¹⁶ La FLG è la principale proteina strutturale dello strato corneo dell'epidermide e svolge molteplici funzioni che contribuiscono allo sviluppo e al

mantenimento della barriera cutanea, risultando quindi fondamentale per la costruzione della barriera igroscopica dello strato corneo^{15,17}. Le mutazioni nulle di FLG, principalmente R501X e 2282del4,¹⁸ portano al troncamento della profilaggrina e alla perdita di quest'ultima comportando, dunque, una maggiore permeabilità cutanea, facilitando l'effetto di allergeni ambientali, irritanti e microbi, e l'inizio dell'attivazione della cascata infiammatoria¹³. La presenza di queste mutazioni aumenta il rischio di D.A. grave, di avere elevati livelli di IgE ed è associata ad allergia verso arachidi e ad asma¹⁹. Circa il 10% degli europei e il 10% della popolazione giapponese possiede una mutazione con perdita di funzione all'interno dell'esone 3 del gene FLG e, quindi, un rischio triplicato di D.A. rispetto alla popolazione generale¹³. Il 60% degli europei con D.A. clinicamente diagnosticata, invece, ha una mutazione per il gene FLG¹⁸. Il legame tra FLG e D.A. è stato identificato nel 2006 durante uno studio sull'ittiosi volgare, malattia genetica che mostra caratteristiche simili alla D.A.²⁰.

Un altro locus, ampiamente studiato, si trova sul cromosoma 11 tra 2 geni noti, EMSY e LRRC32, ed è associato a diversi fenotipi atopici. Sebbene tutti gli alleli causali e le loro varianti non siano stati chiaramente identificati, risultati di studi funzionali e di mappatura indicano che l'espressione e/o la funzione dei due geni potrebbero influenzare la produzione di filaggrina, filaggrina-2 e Ceramidi²¹; soprattutto nel caso di una overespressione di EMSY²².

Un gene interessante è OVOL1 (ovo like transcriptional repressor), un fattore di trascrizione a monte che regola l'espressione FLG,²³ che, se inattivato, comporta una down-expression di FLG.

Inoltre, in letteratura è dimostrato come una mutazione ereditaria con perdita di funzione nel Gene SPINK5, codificante per LEKTI, inibitore della serina proteasi, provoca un gruppo di sintomi clinici noti come Sindrome di Netherton. In tale patologia si ha la perdita dell'inibizione della serina proteasi, comportando così la degradazione di enzimi che elaborano i lipidi e delle proteine come Caspasi-4 e Catepsina; una riduzione della loro sintesi genera un maggiore assottigliamento dello strato corneo cutaneo e lo sviluppo di una sintomatologia equivalente a quella della D.A. In questo modo si è dimostrata la correlazione tra lo squilibrio dell'inibizione della serina proteasi, provocata dal gene SPINK5, e della D.A.¹⁸.

Altri geni situati nel EDC, che non codificano per la filaggrina, sono stati associati allo sviluppo della D.A.; ad esempio uno studio condotto nel 2014 in Germania ha evidenziato una stretta correlazione tra la patologia e le mutazioni del gene LAMA3, codificante per la Laminina5: importante proteina per l'adesione dei cheratinociti e dunque per l'integrità della cute ²⁴.

Anche il gene TMEM79, che esprime una proteina transmembrana contenuta nell'apparato di Golgi delle cellule dello strato granuloso, se mutato, comporta un'alterazione della secrezione dei granuli lamellari e quindi un'alterata formazione dello strato corneo con successivo fenotipo di D.A. ²⁵ Studi più recenti hanno anche dimostrato una correlazione tra alcune mutazioni con perdita di funzione del gene TMEM79 e un accumulo di mastociti dermici con conseguente degranolazione e liberazione di istamina, responsabili di un forte prurito ²⁶.

Tutti i geni sopracitati possono essere considerati come geni che codificano per proteine strutturali o comunque legate alla funzione di barriera dell'epidermide, tuttavia, vi sono moltissimi altri geni responsabili della D.A. che non appartengono a questa classe, come i geni per i meccanismi dell'immunità innata o adattativa. In questa classe il locus più coinvolto è il cluster delle citochine di tipo 2 sul cromosoma 5: 5q31-33; esso contiene geni per le classiche citochine dell'immunità di tipo 2: IL-3, IL-4, IL-5 IL-13 ^{19,21}.L'effetto che scaturisce da queste mutazioni, o polimorfismi genetici, è una overespressione di IL, soprattutto IL-4 e IL-13, e dei loro recettori, IL-4R e IL-13R, con conseguente inibizione dell'espressione della FLG.

Altri geni coinvolti sono quelli che codificano per le interleuchine prodotte dai cheratinociti quando sono esposti a stress come raggi UV o traumi meccanici : IL-25, TSLP, IL-33 ²⁷.

Infine sembrano giocare un ruolo nella patogenesi della D.A. anche geni implicati nel metabolismo della vitamina D e nella sintesi dei suoi recettori ²⁷. La tabella 1 riassume i principali geni coinvolti nella patogenesi della D.A., divisi per ruolo.

Tabella.1 Principali gruppi di geni associati alla patogenesi della dermatite atopica

Processo Patologico nella D.A.	Esempio di Geni Coinvolti
Geni Barriera Epidermide	Mutazioni perdita funzione filaggrina (R501X - 2282del4)
	Fattori che regolano filaggrina e ceramidi (OVOL1-EMSY - LRRC32)
	Proteasi epidermiche (caspasi-14) e loro inibitori (SPINK5)
	Laminina5 (LAMA3)
	Proteine transmembrana (TMEM79)
Geni immunita innata o adattativa	Geni 5q31-33 (IL-3,IL-4,IL-5,IL-13)
Geni per IL prodotte dai cheratinociti	IL-25, TSLP. IL-33
Geni metabolismo VIT D	CYP27A1, CYP2R1, VDR

Per fattori genetici responsabili di una malattia, non si fa riferimento esclusivamente alle mutazioni di eventuali geni, ma anche ad alterazioni della regolazione della loro espressione, che può per esempio essere overespressa o down-espressa, a causa di meccanismi epigenetici come metilazione, fosforilazione, miRNA, siRNA ecc. Negli ultimi anni è stato dimostrato come molteplici processi epigenetici possano contribuire allo sviluppo della D.A: nei cheratinociti dei pazienti con D.A. è stata isolata la demetilazione del promotore TSLP che comporta una iperattivazione dei Th2²⁹. Allo stesso modo, la demetilazione del promotore di FcεR1G (che codifica ad alta affinità per il recettore IgE, FcεRI) è stata osservata nei monociti dei pazienti con AD con conseguente sovraespressione sulla loro membrana³⁰. Sono state descritte in letteratura anche metilazioni del gene per l'IL-4 e FLG come possibili cause di D.A.

2.2. Fattori Ambientali

Essendo la D.A. una patologia multifattoriale, oltre ai fattori genetici, giocano un ruolo importante anche i fattori ambientali; molti di essi sono addirittura considerati spesso elementi scatenanti: sudorazione, saponi, detersivi, disinfettanti, climi eccessivamente freddi o caldi, eccessivamente umidi o secchi, alimenti ricchi di istamina o istamino-liberatori come l'uovo, il pesce, i molluschi, il pomodoro, le arachidi ma anche il latte vaccino e suoi derivati ¹⁹, eventi stressanti, pollini, allergeni ³¹.

Moltissimi sono stati gli studi fatti ³²⁻³⁶ per poter definire i vari fattori come protettivi o di rischio; tuttavia non sempre si è riuscito ad avere un risultato comune.

Tabella 2. Alcuni fattori ambientali nella D.A.

FATTORE DI RISCHIO	FATTORE PROTETTIVO
Stress (sia in gravidanza che in tenera età) ³²	Assunzione Probiotici e Omega-3 in gravidanza ³³
Utilizzo smodato di saponi e detersivi ³⁴	Frequenzazione asili nido
Esposizione elevata agli antibiotici	Esposizione elevate ai raggi UV ³⁵
Residenze urbane ed elevata igiene ambientale ³⁶	Paesi sottosviluppati o in via di sviluppo
Residenza in zone urbane	Residenza in zone rurali

3. FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia della D.A. è molto complessa. Da un lato abbiamo un importante danno di barriera dell'epidermide che per cause genetiche o epigenetiche, è responsabile dell'aumentato rischio di infezioni, dell'alterazione del microbiota cutaneo e correla con la clinica cutanea portando a xerosi, lichenificazione e desquamazione. Dall'altro troviamo un'alterata risposta del sistema immunitario con iperattivazione del pathway di tipo 2, sovra espressione di citochine e spesso iperproduzione di IgE che innesca un processo infiammatorio atopico anche in risposta a fattori ambientali. A tutto ciò vanno aggiunti tutti quei fattori esogeni irritativi che comportano un peggioramento della sintomatologia e, spesso, ne favoriscono l'insorgenza. Di rilevante importanza è anche cercare di comprendere i meccanismi neurologici alla base del prurito, sintomo cardine della D.A., spesso insopportabile e persistente nelle ore notturne tale da compromettere il sonno e abbassare la qualità di vita, spesso evidenziato da importanti lesioni da grattamento.

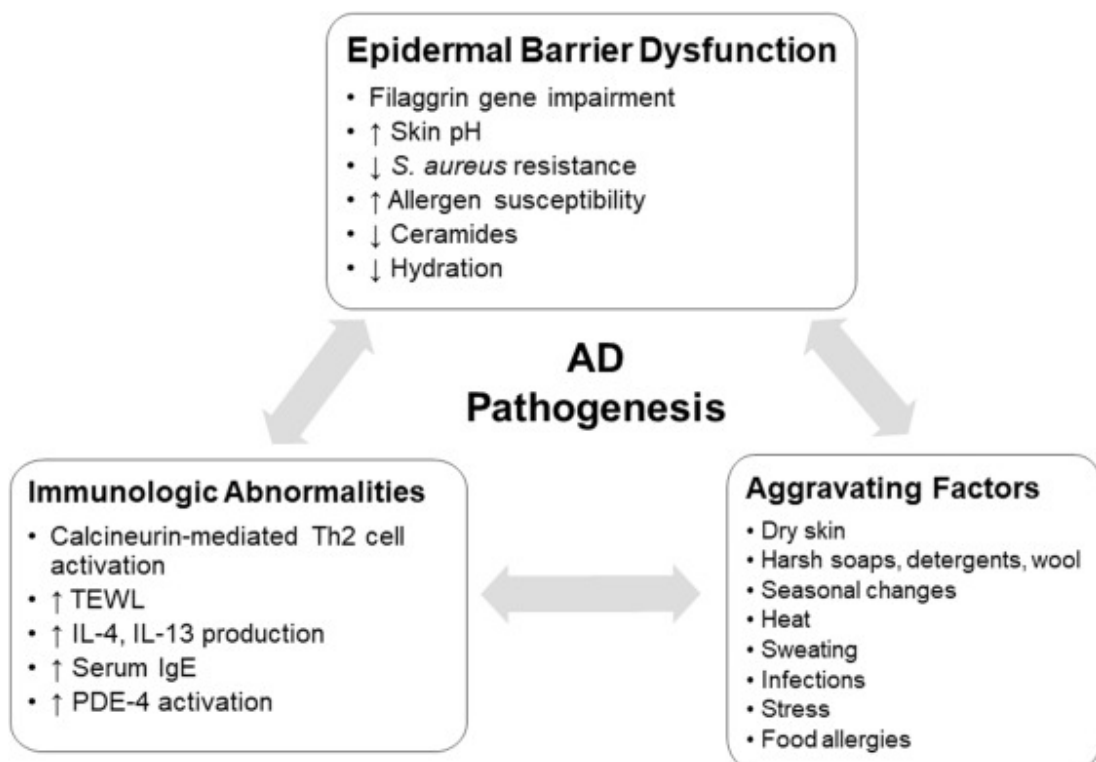


Fig 1. Patofisiologia della D.A.

3.1. Danno di barriera

La cute è l'organo più esteso del corpo umano e costituisce una barriera naturale di fondamentale importanza contro patogeni ambientali. Funzionalmente, la barriera cutanea è suddivisa in quattro diversi livelli: barriera microbiologica (microbiome barrier), la barriera chimica (chemical barrier), la barriera fisica (physical barrier), e la barriera immunologica (immune barrier) (Figura 2) che dal punto di vista strutturale coinvolgono principalmente lo strato corneo, le proteine della giunzione stretta nello strato granuloso e le cellule dendritiche dell'epidermide³⁷.

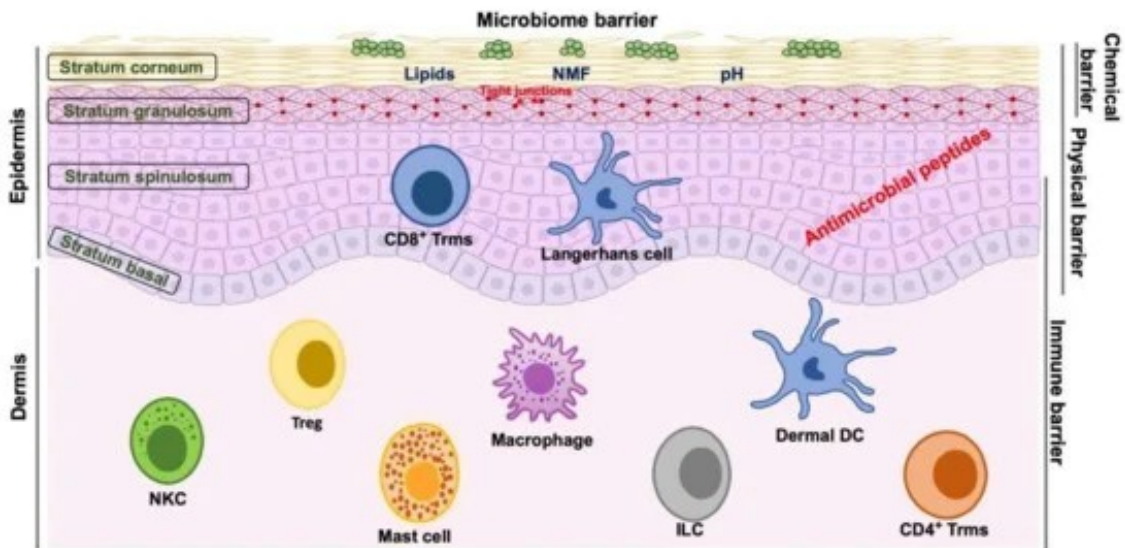


Fig 2. Componenti della barriera cutanea

(DC: dendritic cell, ILC: innate lymphoid cell, NKC:natural killer cell, NMF: natural moisturizing factor; Treg: regulatory T-cell; Trm: resident-memory T-cell.)

Le anomalie della barriera cutanea sono associate a caratteristiche cliniche tipiche della D.A. come pelle secca e ruvida, bassa idratazione, elevata perdita di acqua transepidermica e aumento del pH³⁸.

La filaggrina è una delle principali proteine strutturali dello strato corneo³⁹. I polimeri Pro-FLG, una volta scissi proteoliticamente e defosforilati, costituiranno dei monomeri di FLG, che, dopo essersi aggregati a loro volta con i filamenti di cheratina, formeranno lo strato corneo⁴⁰. L'acido urocanico e acido pirrolidinico carbossilico,

prodotti dalla degradazione della FLG, contribuiscono all'idratazione e al mantenimento del pH acido della pelle ⁴¹.

Studi hanno quindi dimostrato che la carenza di filaggrina, oltre a provocare una ridotta aggregazione del filamento di cheratina nei corneociti, comporta anche un'alterazione delle tight junction, una riduzione della densità della corneodesmina (CDSN), della produzione naturale di fattore idratante, nonché un pH elevato ⁴².

In un paziente affetto da D.A., le alterazioni della FLG possono dipendere da cause genetiche (come precedentemente espresso nel paragrafo 1.2.1) ma, oltre a questo, è stato dimostrato che anche le citochine Th2, come IL-4 e IL-13 ⁴³ e IL-33 ⁴⁴, riducono l'espressione della FLG e anche l'espressione delle cheratine e delle molecole di adesione cellulare. ⁴⁵ Oltre alla filaggrina, anche Loricrina (LOR) e involucrina (IVL) che sono delle proteine importanti per la formazione e l'integrità della barriera cutanea, sono down-regolate dalla produzione di citochine Th2, soprattutto IL-4 e IL-13, mediante un meccanismo STAT6-dipendente. ⁶¹

In aggiunta anche l'organizzazione dei lipidi di membrana e la sua composizione sembra essere importante per uno strato corneo intatto e funzionale. Durante la differenziazione epidermica, i lipidi precursori vengono immagazzinati in corpi lamellari all'interno degli strati cellulari superiori dell'epidermide; tuttavia nei pazienti affetti da D.A. è stato riscontrato un aumento dei ceramidi a catena corta a discapito di quelli a catena lunga; questo sembra comportare un'alterazione della struttura lamellare dei lipidi con conseguente malfunzionamento della barriera epidermica ⁴⁶.

Un altro elemento che partecipa al danno di barriera è lo squilibrio di inibitori di serin proteasi, a causa della perdita di funzione nel Gene SPINK5 (vedi paragrafo 1.2.1), che sembra correlare con una riduzione dello spessore dello strato corneo, contribuendo così alla patogenesi della D.A. Le serin proteasi sono fondamentali per mantenere il processo di desquamazione in quanto aiutano nella degradazione dei corneodesmosomi che legano i corneociti facilitandone così il distacco dallo strato corneo senza compromettere l'integrità della barriera cutanea. Le proteasi agiscono anche per regolare i livelli di enzimi di elaborazione dei lipidi e peptidi antimicrobici; e sono coinvolti nella chemiotassi, nell'espressione di citochine, nell'infiammazione, nella riparazione dei tessuti e nell'apoptosi. ⁶²

Oltre allo strato corneo, anche le tight junction, formate da complesse strutture multiproteiche, e la CDSN sono componenti importanti della barriera epidermica poiché supportano l'adesione tra i cheratinociti dello strato corneo, come proteine di adesione intercellulare, regolano il passaggio paracellulare di acqua, ioni e soluti ⁴⁷ e, quindi, possono essere implicate nella perdita di acqua transepidermica (TWEL). Nei pazienti con D.A. è stata osservata una ridotta espressione di claudine funzionanti, soprattutto claudina-1⁴⁸, suggerendo che un'alterazione delle tight junction contribuisca alla disfunzione della barriera ⁴⁹. Inoltre studi recenti hanno anche dimostrato come la CDSN venga down-regolata dall'espressione di citochine infiammatorie quali IL-4, IL-13, IL-31 ⁵⁰ ecc.

I peptidi antimicrobici (AMPs), di cui fanno parte le defensine umane e le catelicidine, soprattutto LL-37, sono delle molecole effettrici che contribuiscono alla risposta immunitaria innata ed adattativa formando la prima risposta ai patogeni cutanei. Gli AMPs si trovano nello strato spinoso dell'epidermide e uccidendo direttamente i microrganismi svolgono anche un'attività immunomodulatoria inducendo la proliferazione, la migrazione, la differenziazione dei linfociti T, dei monociti, delle cellule dendritiche e dei neutrofili e l'espressione di citochine e chemochine. ^{51,52} Essi permettono anche un corretto funzionamento delle tight junction contribuendo così, non soltanto alla risposta immunologica ma, anche, alla barriera fisica. ⁵³ Studi hanno dimostrato come la produzione di elevate quantità di IL-4, come si riscontra nei pazienti affetti da D.A, comporti una riduzione dell'espressione di LL-37 e Defensine umane. ⁵⁴

La diminuzione dell'espressione degli AMPs è anche associata a una maggiore predisposizione alla colonizzazione da *Staphylococcus aureus*, che può aggravare la D.A. ⁴⁵ Molti studi hanno dimostrato come la pelle della D.A abbia una ridotta diversità batterica: vi è uno spiccato aumento dello stafilococco aureus, del corynebacterium e una riduzione di streptococco, acinetobacter, corynebacterium e propionibacterium. ⁵⁵ Lo *S. aureus* comporta una overespressione di citochine proinfiammatorie come TSLP, IL-4, IL-12 e IL-22; stimola la degranolazione dei mastociti con conseguente aumento della risposta Th2 ⁵⁶; contribuisce alla generazione del prurito ⁵⁷ e si associa fortemente a infezioni secondarie della pelle quali impetigine, follicolite, ascessi cutanei e cellulite. ⁵⁸

Anche le proteasi degli stafilococchi e l'allergene dell'acaro della polvere, esercitando attività di cisteina proteasi, possono abrogare la barriera epidermica ^{59,60}.

Tabella 3. Alterazioni dell'epidermide nel pz con D.A

Epidermide	Alterazione	Effetto
		↓ Idratazione
		↓ CDSN
	↓ FLG, LOR, IVL, CHERATINE ecc	↑ Citochine Proinfiammatorie
Strato corneo		↑ Penetrazione allergeni
		↑ pH
		↑ TWEL
	Alterazione organizzazione e formazione lipidi	↑ Infezioni S. Aureus
	↓ Inibitori Serin Proteasi (SPINK5)	↓ Spessore Strato Corneo
		↓ Idratazione
Tight Junction	Riduzione Claudine e CDSN	↑ Penetrazione allergeni
		↑ TWEL
		↑ Infezioni Cutanee
Stato Spinoso	Ridotta espressione di AMPs: LL-37 e Defensine	↑ Citochine Proinfiammatorie
		↑ Penetrazione allergeni
Microbioma	Colonizzazione da S. Aureus e Riduzione diversità microbiologica	↓ Espressione FLG, LOR, IVL, cheratine ecc..
		↑ Infezioni Cutanee

3.2. Alterazioni del sistema immunitario

Come precedentemente descritto la D.A. è una patologia complessa in cui, non solo le alterazioni o il malfunzionamento della barriera cutanea sono responsabili, ma anche il sistema immunitario svolge un ruolo chiave, sia per la fase acuta di malattia che per una sua eventuale cronicizzazione. Una barriera cutanea insufficiente o deficitaria, infatti, consente ai fattori ambientali inclusi allergeni, microbi e loro prodotti, di entrare nell'epidermide ed essere riconosciuti dalle cellule dendritiche epidermiche che scateneranno una risposta immunitaria. Tuttavia, non è ancora chiaro se la disfunzione epidermica preceda la disregolazione immunitaria o viceversa;⁶³ per questo motivo sono state formulate due ipotesi: “outside-in” o estrinseche ed “inside-out” o intrinseca. Sembra che l'ipotesi estrinseca si applichi ad un sottoinsieme di pazienti con polimorfismi verso il gene della FLG, mentre l'ipotesi intrinseca si applichi a pazienti con polimorfismi a geni immuno-correlati.⁶⁴ Comunque, indipendentemente da quale dei due meccanismi sia precedente, entrambe le ipotesi concordano sul fatto che tutti i pazienti abbiano una combinazione di disregolazione immunitaria, infiammazione e disfunzione di barriera cutanea.⁶⁵

Nello strato spinoso dell'epidermide sono presenti differenti tipi di cellule presentanti l'antigene,(definite d'ora in poi APC) esse sono:

- le cellule di Langerhans (LC) CD127⁺, CD1a⁺ e con FcεRI (recettore IgE ad alta affinità). Esse estendono i propri dendriti attraverso le giunzioni strette presumibilmente per catturare gli antigeni dall'esterno;⁶⁶
- le cellule dendritiche dermiche CD1c⁺, CD11c⁺ e FcεRI che portano, invece, recettori IgE ancora a più alta affinità rispetto alle cellule di Langerhans;⁶⁶
- le cellule epidermiche dendritiche infiammatorie (IDEC) CD1a⁺ e CD206⁺. Sono localizzate nella parte inferiore dell'epidermide e si sviluppano in condizioni infiammatorie svolgendo un ruolo importante nello sviluppo della D.A.;⁶⁶
- le cellule linfoidi innate (ILC) che si differenziano dalle precedenti in quanto non sono delle vere e proprie APC, ma sono comunque in grado di produrre chemochine del pathway T2. Si dividono in 5 gruppi: NK, ILC1, ILC2s, ILC3s e

cellule induttori di tessuto linfoide (LT);⁶⁷ tuttavia le più importanti nella D.A. sono le ILC2s⁶⁸ poiché producono IL-5 e IL-13.⁶⁹

Quando gli allergeni penetrano la barriera epidermica, già danneggiata, incontrano le APC, le attivano producendo citochine pro-infiammatorie come la TSLP, IL-33, CCL17, CCL18 e CCL22.⁷⁰ Viene avviata quindi una risposta immunitaria Th2 con conseguente produzione di IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-31 e IL-22, che compromettono ulteriormente la funzione di barriera cutanea (come visto nel paragrafo 1.3.1.) instaurando un meccanismo di feedback positivo sia sui cheratinociti che sulle altre cellule del sistema immunitario auto alimentando tutto il processo.⁶⁶

L'iperattivazione Th2 sembra essere quindi direttamente responsabile della formazione dell'infiltrato infiammatorio cutaneo, dell'aumento dei livelli di IgE, dell'eosinofilia e della down-regulation delle citochine prodotte dalle cellule Th1.¹⁹

La D.A. è considerata una malattia bifasica; la fase acuta è dominata dalla segnalazione Th2, mentre un successivo passaggio dalla segnalazione Th2 a Th1, con conseguente iperproduzione di Interferon γ (IFN- γ), provoca una cronicizzazione.⁷¹ A promuovere tale trasformazione sembrerebbe essere l'IL-12 prodotta dalle APC che compongono l'infiltrato infiammatorio.⁷² Le cellule Th2 sono responsabili della disregolazione immunologica; al contrario, le cellule Th1 con la produzione di IFN- γ , inibiscono le risposte IgE-mediate e lo sviluppo di cellule Th2.⁷³ Tuttavia alla patogenesi della D.A non partecipano solo le cellule dell'immunità Th2 e Th1 ma anche Th17 e Th22.⁴⁵

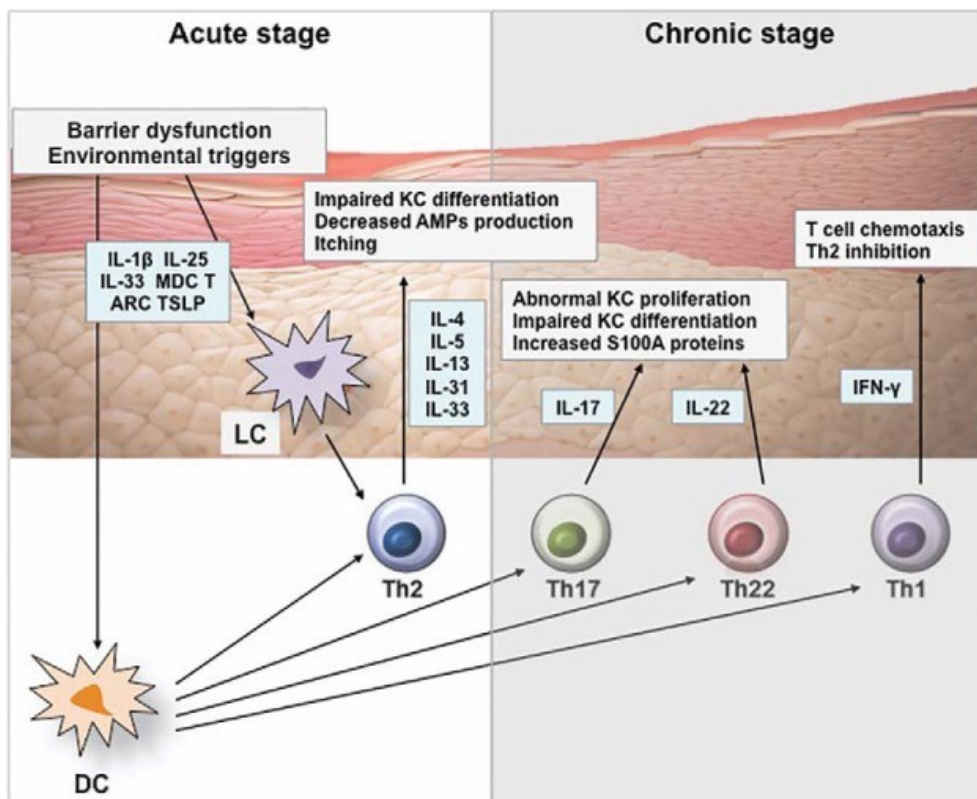


Fig 3. Effetti delle citochine sull'epidermide nella D.A.

3.2.1. Ruolo delle interleuchine nella D.A.

Lo scopo di questo paragrafo è quello di riassumere, nel modo più pragmatico e schematico possibile, gli effetti delle più importanti IL nella patogenesi della D.A.

- IL-4:
 - Promuove la differenziazione di T naïve in Th2 ⁷⁴
 - Guida lo switch isotipico delle IgM in IgE e induce la produzione di IgE dalla Plasmacellule che contribuiscono all sintomatologia allergica della D.A. ⁷⁵
 - Recluta e attiva Eosinofili e Mastociti ^{74,76}
 - Inibisce la FLG ⁴⁵
 - Riduce LOR e IVL ^{61,77}
 - Riduce espressione di Ceramidi ^{78,79}
 - Riduce espressione CDSN ⁵⁰
 - Riduce AMP ^{54,80}
 - Induce la risposta infiammatoria Th2 ⁷⁴
 - Promuove prurito neurologico agendo direttamente sui nervi sensitivi ⁸¹⁻⁸³ e su IL-31 ⁸⁴⁻⁸⁷.
- IL-13:
 - Recluta e attiva Eosinofili e Mastociti ^{74,76}
 - Inibisce la FLG ⁴⁵
 - Riduce LOR e IVL ^{61,77}
 - Riduce espressione di Ceramidi ^{77,78}
 - Riduce AMP ⁸⁰
 - Guida lo switch isotipico delle IgM in IgE
 - Mantiene la risposta infiammatoria Th2 ⁷⁴
 - Promuove prurito neurologico agendo direttamente sui nervi sensitivi ⁸¹⁻⁸³ e su IL-31. ⁸⁴⁻⁸⁷
 - Aumenta la produzione di collagene e fibrosi, portando al rimodellamento e alla lichenificazione della pelle e ad ispessimento del derma. Questo è uno dei principali tratti distintivi che distingue il ruolo patogenetico di IL-13 da IL-4 nella D.A. ^{88,89}
- IL-31:
 - Induce prurito
- IL-5:
 - Mantiene la risposta infiammatoria Th2 ⁷⁴
- IL-17:
 - Aumentata espressione nella forma intrinseca
 - Riduce FLG e IVL ⁹⁰
- ILC2:
 - Produce IL-5 e IL-13 ⁶⁹

3.3. Meccanismi neuroimmunologici del prurito

Il prurito è il sintomo principale della D.A. sperimentato dalla totalità dei pazienti affetti con importante impatto della qualità di vita. Gli antistaminici H1, che sono stati ampiamente utilizzati per il trattamento del prurito dovuto all'orticaria, hanno mostrato effetti limitati nel trattamento del prurito cronico in pazienti con D.A; questo ha quindi spostato l'interesse della ricerca verso delle vie di segnalazione del prurito indipendenti dall'istamina comprendendo così che la trasmissione del prurito può essere suddivisa in due categorie: istaminergica e non istaminergica.⁹¹ Questi due sistemi sembrano essere del tutto separati e indipendenti l'uno dall'altro; infatti, la separazione inizia in periferia, dove ognuno ha i suoi rispettivi recettori cutanei e fibre nervose, e continua fino al sistema nervoso centrale (SNC) dove ognuno ha tratti specializzati e strutture neurali specifiche.⁹¹ Il prurito cronico è indotto dal percorso non istaminergico.⁹²

Il meccanismo neurofisiologico responsabile del prurito della D.A. sembra essere molto articolato: è causato da una complessa interfaccia tra pelle, cheratinociti, fibre nervose cutanee, pruritogens (molecole che stimolano il prurito) e sistema nervoso periferico e centrale.⁹³

Vari recettori come PAR2, e TRPA1; citochine o chemochine come TSLP, IL-2, IL-4, IL-13 e IL-31; e molecole secrete quali istamina, sostanza P e proteasi sono considerati mediatori del prurito cronico.⁹³

Recettori:

- I recettori attivati dalle proteasi (PAR) appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G (GPCR) e sono unici rispetto agli altri GPCR. L'attivazione di PAR2 e PAR4, da parte di proteasi endogene o esogene, provoca l'induzione di prurito non istaminergico.⁹⁴
- La superfamiglia dei Transient Receptor Potential Channels (TRP) è costituita da proteine di membrana che trasmettono ioni con carica positiva; questa superfamiglia, con le sue sottofamiglie TRPV1 e TRPA1, è implicata anche nella percezione sensoriale del prurito.^{95,96}

- TRPV1 è espresso nei nervi sensoriali cutanei, nei cheratinociti e mastociti ⁹⁷ ed è sovraespresso nelle lesioni cutanee della D.A. L'attivazione di TRPV1 induce il rilascio di molecole proinfiammatorie e pruritogens. ⁹⁸
- Il recettore TRPA1 è espresso da cheratinociti, melanociti, fibroblasti e fibre sensoriali C ⁹⁹ e trasmette varie percezioni sensoriali tra le quali il prurito non istaminergico. ^{96,100} Oltre a trasdurre il segnale del prurito, dalla periferia al SNC, TRPA1 è anche implicato nella genesi della continua sensazione di prurito scatenata dalla pelle secca. ¹⁰¹

Pruritogens:

I pruritogens, rilasciati per esempio dai Cheratinociti, mastociti, eosinofili e cellule T, portando all'attivazione delle fibre A δ e delle fibre C, nell'epidermide e nel derma, contribuendo a generare sensazioni di prurito e dolore.

Come detto precedentemente, i pruritogens includono TSLP, citochine Th2 quali IL-4, IL-13, IL-31, istamina e i vari neuropeptidi. E' stato dimostrato che anche la stimolazione meccanica (graffio) delle lesioni può condurre al rilascio di pruritogens contribuendo così ad innescare un ciclo perpetuo dopo aver graffiato una lesione pruriginosa. ¹⁰²

- Studi hanno scoperto che TSLP, rilasciato dai cheratinociti mediante via di segnalazione del calcio ORAI1/NFAT, promuove il prurito direttamente tramite l'attivazione dei neuroni sensoriali cutanei e anche attraverso l'attivazione di PAR2 e TRPA1. ¹⁰³
- Il meccanismo preciso con cui IL-31 riesca a causare il prurito non è del tutto chiaro, ma è noto che è dovuto a un'interazione tra il sistema immunitario e il sistema nervoso. L'attivazione del recettore IL-31 (IL-31R) comporta l'attivazione della famiglia JAK di tirosin-chinasi, che a sua volta porta all'attivazione dei fattori di trascrizione STAT-1/5 e ERK-1/2 e all'induzione della cascata di segnalazione della MAP chinasi. ^{104,105} In uno studio del 2014, IL-31 ha dimostrato di non indurre una risposta immediata al prurito, ma con un

ritardo medio di 143 minuti dalla sua liberazione;¹⁰⁶ questo suggerisce che IL-31 eserciti la sua azione pruriginosa attraverso meccanismi indiretti¹⁰⁷: per esempio il legame con IL-31R, espresso dai cheratinociti, induce l'attivazione di fibre C non mielinizzate nella pelle che mediano la risposta al prurito.¹⁰⁸ Altre ipotesi affermano che IL-31 induca prurito potenziando la secrezione, da parte dei cheratinociti, di chemochine che mediano il prurito, come CCL2.¹⁰⁸ IL-31R è stato trovato anche sui gangli della radice dorsale che esprimono TRPV1 e TRPA1, a dimostrazione che vi è una complessa collaborazione tra i mediatori del prurito istaminergico e non.¹⁰⁶ Uno studio condotto nel 2018 ha dimostrato come l'IL-31 migliora il rilascio e la produzione di peptide natriuretico derivato dal cervello (BNP) e che quest'ultimo sembra correlato allo sviluppo di prurito cutaneo nei pazienti affetti da D.A. La modalità con cui il BNP sia responsabile dell'induzione del prurito rimane tuttavia sconosciuta.¹⁰⁹

- Infine anche IL-13 si è rilevata come un potente stimolatore del prurito nella D.A. coinvolgendo, almeno in parte, TRPA1.¹¹⁰

4. CLINICA

Clinicamente le manifestazioni più frequenti di D.A. sono secchezza cutanea generalizzata o xerosi (Fig.4 B), eritema, edema, escoriazione, lichenificazione e prurito che possono essere presenti in grado variabile e dar luogo ai diversi fenotipi della malattia.¹¹¹

Il decorso della D.A. è per lo più intermittente poiché alterna periodi di remissione e di riacutizzazione; solitamente insorge nell'infanzia e si autorisolve prima della pubertà, anche se possono esserci forme persistenti o ad esordio tardivo.¹¹¹

Le caratteristiche cliniche possono variare a seconda dell'età del paziente e della fase: acuta, subacuta o cronica. (Fig 4 C-D-E). Le lesioni acute sono caratterizzate da chiazze eritematose-papulose diffuse con essudato; le lesioni subacute appaiono rosse, secche e squamose mentre le lesioni croniche sono scarsamente delimitate e presentano chiazze e placche squamose con escoriazione e lichenificazione.¹¹² Talvolta si possono notare dei segni accessori (o lesioni non caratteristiche) che possono essere di aiuto per la diagnosi come iperlinearità palmare, solco di Dennie-Morgan e il segno di Herthoge (Fig 4. F-G-H).¹¹³

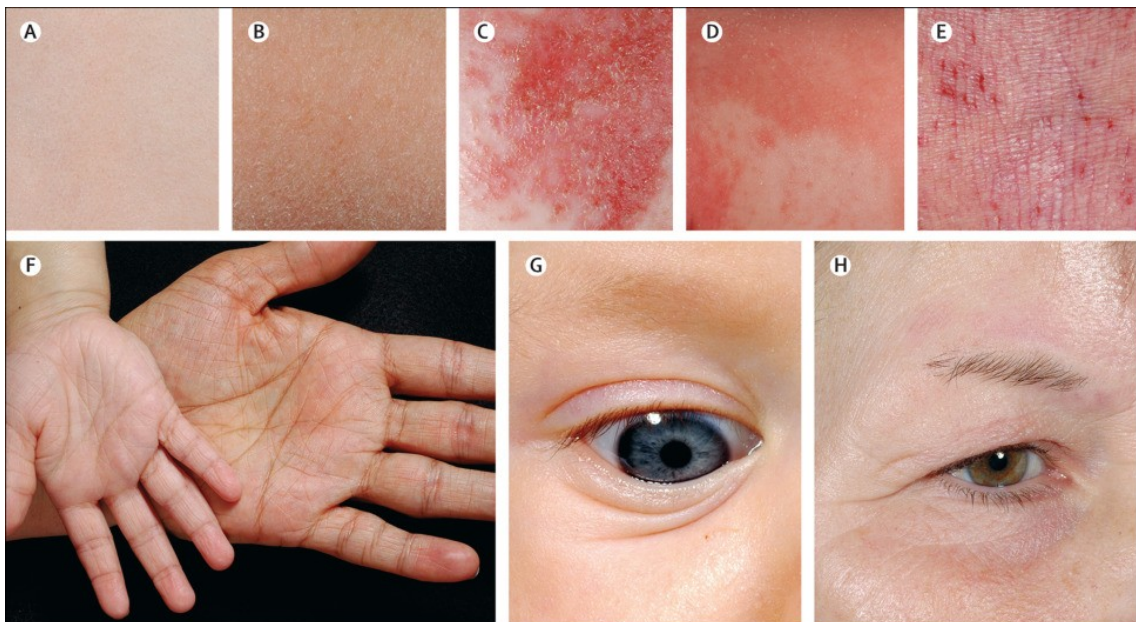


Fig 4. Dettaglio della Pelle e dei Segni Accessori nella D.A.

Pelle sana (A), xerosi (B), lesione da D.A. acuta (C), subacuta (D), cronica (E), iperlinearità palmare (F), solco di Dennie-Morgan (G), segno di Herthoge (sopracciglia) (H)

Erythema



Excoriations

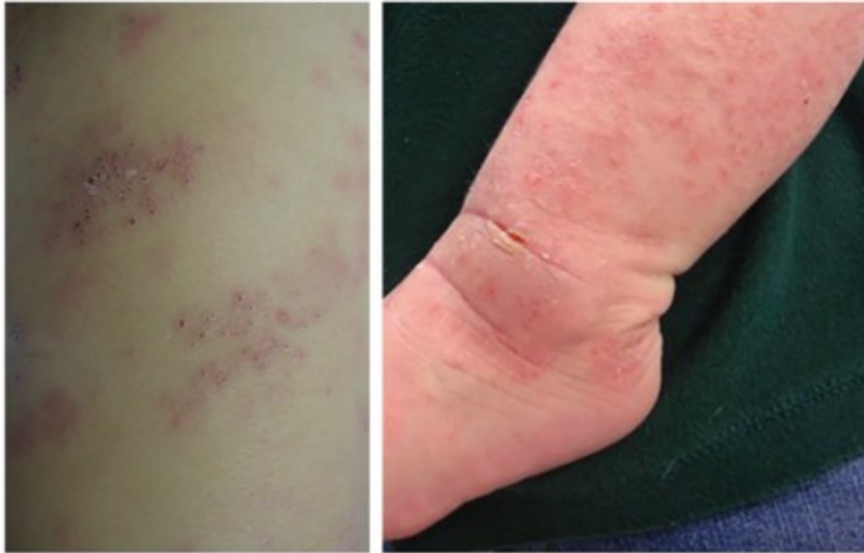


Dyspigmentation



Fig.5. Lesioni Eritematose, Escoriazioni e Depigmentazione

Papules/Spongiotic Vesicles



Erosions



Lichenification



Fig. 6. Papule, Erosioni e Lichenificazione

La localizzazione delle reazioni cutanee nella DA cambia a seconda dell'età del paziente e dell'attività della malattia. Vi sono infatti tre distinte fasi cliniche che possono sovrapporsi o essere separate da periodi di remissione:

1. Prima Fase Infantile (o Lattante) : fino ai 2 anni di età
2. Seconda Fase Infantile (o Bambino) : dai 2 anni fino alla pubertà
3. Fase dell'adolescenza e dell'età adulta: dalla pubertà in poi

1. D.A. del Lattante o Prima Fase Infantile:

I neonati possono sviluppare i sintomi già attorno ai 2-3 mesi di vita; di solito la D.A. ha un esordio acuto e i sintomi sono più comunemente localizzati al viso, soprattutto sulle guance e mento con risparmio della zona periorbitale, al cuoio capelluto, al collo, alle ginocchia, ai gomiti e alle superfici estensorie.^{114,115} Talvolta si estende anche al tronco risparmiando però la zona del pannolino, importante fattore per la diagnosi differenziale con la psoriasi del lattante.¹¹⁶ Le lesioni nelle aree colpite sono simmetriche, caratterizzate da eritema, con edema, vescicole, escoriazioni ed essudato sieroso.¹¹⁵

Spesso, a causa del prurito, il lattante risulta irritabile oppure non riesce a dormire; altre volte possiamo notarlo strusciarsi sul lenzuolo o graffiarsi: atteggiamento che può indurre a sovrainfezioni.¹¹⁶

In questa fase la D.A. può avere dei gradi di gravità differenti che variano a seconda di fattori quali la dentizione, le infezioni respiratorie, i disagi emozionali e i cambi climatici. In quasi il 50% dei casi le recidive diventano sempre meno frequenti fino a scomparire del tutto o in gran parte; mentre nei rimanenti casi, si ha una evoluzione verso un quadro eczematoso/infiltrativo con importante lichenificazione.¹¹⁷ (Fig 7.A)

2. D.A. del Bambino o Seconda Fase Infantile:

La DA nel bambino (dai 2 anni alla pubertà) può essere l'evoluzione di una D.A. del lattante oppure insorgere ex novo. Nella seconda infanzia, l'eczema assume le localizzazioni classiche con aspetti di lichenificazione, con eritema più chiaro e xerosi diffusa;¹¹⁵ le unghie possono apparire più lucide e arrotondate per il reiterato grattamento.¹¹⁷

La lichenificazione risulta quindi prevalente rispetto all'eritema e le parti del corpo più colpite sono le pieghe dei gomiti, delle ginocchia, il collo, i polsi, le caviglie e le pieghe tra i glutei e le gambe.^{114.117}

La localizzazione della dermatite può però variare in base all'etnia: i bambini caucasici tendono a mostrare segni ai gomiti, polsi, dietro le ginocchia e sulla parte estensoria delle caviglie; mentre i bambini asiatici o di colore tendono invece a mostrarli sulle articolazioni, come sulla punta dei gomiti e sulla parte anteriore delle ginocchia.^{114.}

Il prurito è presente in maniera intermittente e peggiora nelle fasi di attività della malattia e per il continuo grattamento, che può favorire la lichenificazione.

La D.A. del bambino tende a riattivarsi nel periodo autunnale o invernale e ad associarsi con asma o manifestazioni allergiche. (Fig. 7.B)

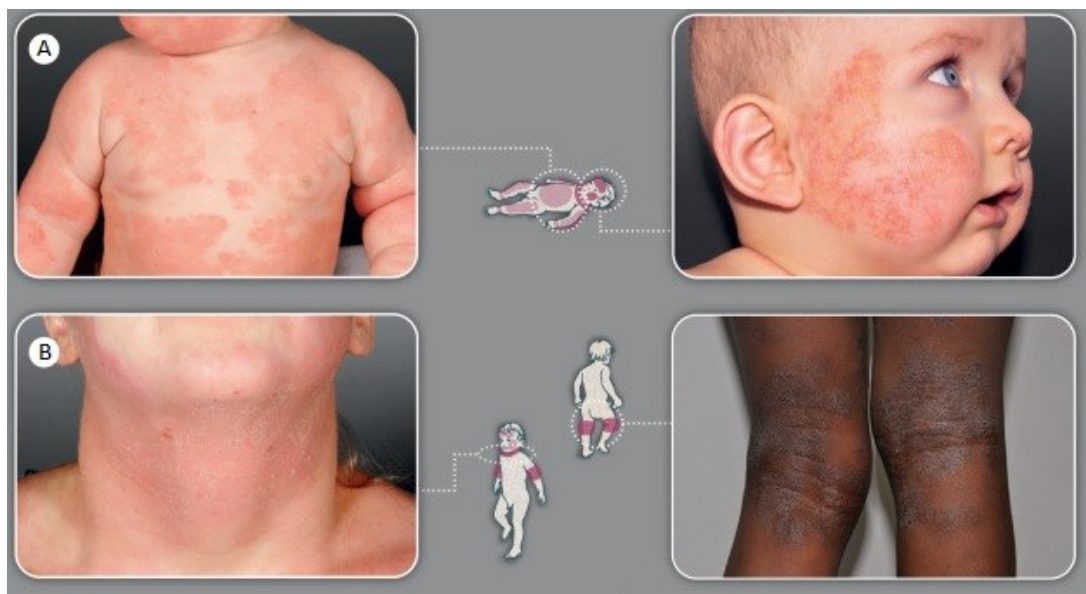


Fig 7. Localizzazioni differenti delle lesioni in base all'età. Nei neonati la D.A. è generalmente acuta, con lesioni principalmente sul viso e sulle superfici estensorie degli arti. Il tronco potrebbe essere interessato, ma l'area pannolino è in genere risparmiata. **(A)** Dall'età di 1–2 anni in poi si osservano manifestazioni polimorfe con diversi tipi di lesioni cutanee, in particolare nelle pieghe flessionali. **(B)**

3. D.A. dell'Adolescente e dell'Adulto:

La D.A. negli adulti/adolescenti è stimata intorno al 10% ¹¹⁸ e può insorgere ex novo oppure, più frequentemente, essere un prosieguo di quella infantile. Le localizzazioni sono differenti, in ordine di frequenza, rispetto alle altre fasi (Fig.8). ¹¹⁴

Uno studio del 2016 ¹¹⁹ distingue 3 modelli di insorgenza:

- **Forma cronico-persistente (chronic-persistent form):** prosieguo della D.A. dell'infanzia; rappresenta il 30-50% dei casi di D.A dell'adulto. ¹¹⁹ Clinicamente le lesioni sono simmetriche a livello delle pieghe antecubitali e poplitee con associato interessamento del viso ¹¹¹
- **Decorso recidivante (relapsing-course):** apparente risoluzione della D.A. durante l'adolescenza per poi ripresentarsi in età adulta; rappresenta il 20% dei casi (anche se il valore sembra essere molto più alto). ¹¹⁹ É caratterizzata tipicamente da lesioni alle mani che possono essere scambiate per dermatite allergica da contatto (DAC). ¹¹¹
- **Esordio nell'età adulta:** le lesioni si manifestano per la prima volta in età adulta; studi riportano valori differenti dal 20% ¹¹⁹ al 9% ¹²⁰ . Nella maggior parte dei casi la D.A. si manifesta tra i 20 e i 40 anni; mentre casi molto più rari insorgono in età anziana e risultano complessi da diagnosticare perchè diverse sono le diagnosi differenziali per la D.A. nell'anziano. ¹¹⁹

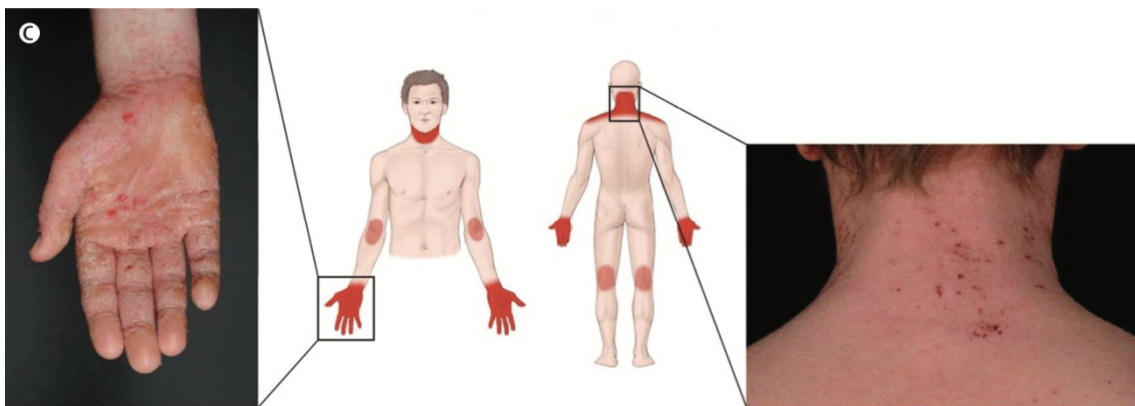


Fig 8. Localizzazione della D.A. nell'adolescente/adulto

Adolescenti e adulti spesso presentano placche lichenificate ed escoriate alle aree flessorie, ai polsi, alle mani, e nella D.A. “testa e collo” sono coinvolti la parte superiore del tronco, le spalle e il cuoio capelluto.

La D.A. cronica dell'adulto è caratterizzata solitamente da xerosi importante, desquamazione, lichenificazione¹¹⁴ e iperpigmentazione cutanea; le lesioni acute, invece, sono eritematose, pruriginose e con essudato.¹¹⁹ Il suo decorso è solitamente intermittente, con fasi di esacerbazioni e di latenza.¹²¹

Nell'adulto e nell'adolescente la D.A. può avere una miriade di manifestazioni differenti (che verranno trattate nel paragrafo "Varianti Cliniche e Forme Particolari") ma, più frequentemente, si manifesta come:

- ▶ **D.A. Eczematosa/lichenificata generalizzata:** la più frequente. Solitamente presenta aree eczematose a livello delle superfici flessorie (pieghe antecubitali e cavi poplitei), fortemente pruriginose, che si manifestano come lesioni essudanti, squamo-crostose con possibili sovrainfezioni; evolvono, con il passare del tempo, nella forma lichenificata dove si presentano escoriazioni, croste, xerosi e squame.¹²² Possiamo quindi distinguere 2 pattern clinici: quello infiammatorio in cui il paziente risulta "rosso" e quello cronico/lichenoidale.¹²¹ Nel 10% dei casi abbiamo un interessamento esclusivo delle porzioni flessorie, nel 46% anche delle mani, nel 48% del viso, le superfici estensorie degli arti vengono colpite nel 33% mentre il tronco nel 30%.¹²³ Tuttavia risulta impossibile differenziare la D.A. a pattern estrinseco da quella intrinseca valutando esclusivamente la localizzazione delle lesioni.¹²⁴
 - ▶ **D.A. Eczematosa/lichenificata del distretto testa-collo:** Variante della precedente con coinvolgimento del distretto testa-collo. A livello del volto colpisce l'area perioculare, palpebrale e periorale, con lesioni eritemato-crostose; invece, nel collo, si ha il classico aspetto "dirty neck" con lichenificazione e lesioni iperpigmentate, conseguenze di una D.A. di lunga data.¹²² Frequentemente vi è coinvolgimento di tutta la parte superiore del tronco, delle spalle e del cuoio capelluto.¹¹⁵ (Fig 9)
- ▶ **D.A con interessamento dell'area Genitale:** Vi è interessamento delle grandi labbra, della vulva, del pene, dello scroto, dell'area perineale e dei capezzoli.¹¹⁹ Le lesioni in questi luoghi sono molto dolorose e hanno un impatto considerevole sulla qualità della vita e sulla salute sessuale.¹²¹

- ▶ **Eczema cronico delle Mani:** presente nella forma persistente o recidivante si sviluppa solitamente quando il paziente entra in contatto quotidianamente, per esempio per cause lavorative, con agenti irritanti, quali saponi o sostanze chimiche. Colpisce fino al 70% dei soggetti adulti affetti da D.A.¹²¹ (Fig. 10)

La presentazione dell'eczema cronico delle mani non è sempre la stessa ma può manifestarsi come:

- ▶ **Eczema Disidrosico (o Forma pompholyx-like)** con papule eritematose-vescicolose, desquamanti, a livello del palmo delle mani, delle dita e della regione periungueale, con spesso associata onicodistrofia. Vi è una possibile sovra-infezione batterica, con un tipico decorso cronico-recidivante e intenso prurito o bruciore.¹²¹
- ▶ **Eczema cronico simile alla DIC** con lesioni ipercheratosiche e ragadiformi localizzate prevalentemente a livello del dorso della mano, del polso e dei polpastrelli;¹²¹
- ▶ **Acrodigito Pulpite (o pulpite secca)** con ipercheratosi dei polpastrelli e ragadi dolorose, difficilmente distinguibile da DIC e dermatite allergica da contatto (DAC).¹²¹



Fig.9 D.A. del Volto (←) e pattern “Dirty Neck” (↓)

Il volto è una classica localizzazione nell’adulto mentre il Dirty Neck è un segno di cronicizzazione della patologia.



↑ **Fig 10. Eczema atopico delle mani.** Parte dorsale della mano (a); parte volare (b)

4.1. Varianti Cliniche e Forme Particolari meno comuni

La D.A soprattutto nell'adulto ha una notevole eterogeneità clinica poiché, oltre al classico quadro eczematoso-lichenoidale generalizzato, può manifestarsi con varianti più frequenti, come D.A. testa/collo, cheilite o eczema cronico delle mani, o con forme meno frequenti che possono complicare la diagnosi e non rispondere adeguatamente alla terapia tradizionale. Le forme descritte in letteratura finora sono:

- ▶ **D.A. di tipo nummulare:** Si manifesta con lesioni eczematose rotondeggianti, o ovalari, localizzate prevalentemente a livello del tronco e degli arti, di diametro variabile dal millimetro a qualche centimetro, con la capacità di confluire e dare vita a chiazze di dimensioni maggiori. Sono lesioni eritematose, molto pruriginose, con presenza di croste e squame, tuttavia, le forme più datate possono lichenificare.¹²² Risulta molto comune negli adulti, soprattutto di etnia asiatica (cinesi e indiani) dove rappresenta il 17% delle forme adulte.¹²⁵ Non essendo una variante esclusiva della D.A, poiché può presentarsi anche nei pazienti con DAC dovuta a fragranze o conservanti contenuti nei prodotti per l'igiene, la diagnosi deve escludere prima le forme allergiche mediante anamnesi e patch test.^{121,122} Tende ad essere abbastanza refrattario al trattamento convenzionale.¹¹⁹ (Fig.11)
- ▶ **D.A. prurigo-like o prurigo-nodulare-like:** Si manifesta con papule escoriate fortemente pruriginose, noduli induriti, ulcere e lesioni da grattamento solitamente localizzate al cingolo scapolare, collo e tronco; talvolta sono riscontrabili anche sugli arti.^{122,126} Il prurigo-nodulare-like è una forma caratteristica degli adulti infatti insorge solitamente intorno ai 30-50 anni¹²¹ e, come la precedente, risulta molto comune nella popolazione cinese fino a raggiungere il 30%.¹²⁷ Data la natura delle lesioni possono, talvolta, sembrare autoindotte e la diagnosi, nelle persone più anziane, può richiedere una biopsia con esame istologico.¹²¹ (Fig.12)

- ▶ **D.A. follicolare o portrait dermatitis:** Un'altra modalità di presentazione della DA, tipica in particolare dell'adolescente, è la forma follicolite-like o portrait dermatitis. Questa forma di D.A. è caratterizzata da papule follicolari fitte che, oltre al coinvolgimento di testa e collo, si estendono anche alle aree seborroiche del cuoio capelluto e del tronco: regione superiore, anteriore e posteriore del torace. In questo caso la diagnosi differenziale si pone principalmente con la dermatite seborroica e con la follicolite.^{122,127} Grazie agli aspetti in comune con la dermatite seborroica è stato suggerito il ruolo patogenetico del *Pityrosporum* ovale o *Malassezia Furfur*.¹²⁸ (Fig.13) La D.A. è stata fortemente associata anche all'alopecia.¹²⁹ Solitamente colpisce i margini del cuoio capelluto sopra le aree eczematose escoriate; l'attrito persistente prodotto dallo sfregamento di queste aree porta alla caduta dei capelli che però risulta temporanea, una volta stabilizzato l'eczema.¹³⁰ (Fig.14)
- ▶ **D.A. lichenoidale o lichen-ruber-planus-like:** le lesioni sono simili a quelle riscontrate nel lichen simplex e risulta molto comune nei pazienti adulti dal momento che sono indice di una D.A di lunga data. Si estendono soprattutto al collo, agli arti, alle gambe e ai genitali. La presenza di 2 o più placche, concomitanti o sequenziali, deve far pensare alla D.A. La diagnosi differenziale tra D.A. forma lichen ruber planus e il lichen semplice può essere fatta mediante prelievo istologico; nella D.A. si riscontrerà spongiosi.¹²¹ (Fig.15)
- ▶ **D.A. psoriasiforme:** Talvolta il paziente può presentare, in corso di D.A, delle lesioni cutanee psoriasiformi che colpiscono frequentemente il cuoio capelluto e l'area pannolino nel lattante¹³¹; altre volte esse sono diffuse al tronco, e agli arti, con particolare interesse delle zone flessorie quali cavi antecubitali e poplitei ed intensamente pruriginose. La diagnosi differenziale tra D.A. psoriasiforme e psoriasi vera e propria è molto complessa: alcune volte la presenza delle lesioni in aree tipiche come gomiti, ginocchia, cuoio capelluto e unghie può far propendere la diagnosi verso psoriasi; altre volte, tuttavia, non si riesce a discriminare le due patologie e quindi viene fatta una diagnosi di D.A con concomitante psoriasi. Alcuni autori riportano che le lesioni della D.A. psoriasiforme siano meno lichenificate e più pruriginose di quelle psoriasiche;

tuttavia queste risultano sfumature di diagnosi differenziale e non possono dare una certezza diagnostica.¹²¹ (Fig.16)

- ▶ **Forma generalizzata eritrodermica:** è una forma molto grave di D.A. generalizzata che coinvolge dal 70 al 90% della superficie corporea. Se le lesioni che ricoprono il paziente sono di tipo infiammatorio si avrà una situazione simile all'eritrodermia con conseguente fenotipo “red” della cute, lesioni umide, eritemato-vescicolari e crostose, con tendenza alla sovrainfezione;¹²¹ inoltre si riscontrerà prurito intenso accompagnato da disagio generale, astenia, brividi, segni di disidratazione e adenopatie “dermopatiche” periferiche facilmente palpabili.¹¹⁹ Risulta più frequente nei pazienti anziani e impone una diagnosi differenziale con altre cause di eritrodermia, quali linfoma cutaneo o pemfigoide, che richiedono un esame istologico.¹²⁴ (Fig.17)
- ▶ **Cheilite eczematosa:** Il coinvolgimento delle labbra è frequente negli adolescenti con D.A; generalmente essa si manifesta con intensa xerosi, eritema, desquamazione, erosioni, croste, ragadi, fissurazioni ed edema delle labbra. La cheilite associata alla D.A. può rappresentare un sintomo particolarmente fastidioso poiché, oltre al prurito, possono essere presenti anche bruciore e dolore che tendono ad accentuarsi con i movimenti delle labbra. Fattori precipitanti, in particolare nelle ragazze, possono essere l'utilizzo di cosmetici e prodotti make-up non adeguati.¹²² (Fig.18)
- ▶ **Dermatosi plantare giovanile:** Colpisce solitamente i bambini in età scolare e si manifesta con pelle eritematosa e pruriginosa, lucida ma anche squamosa che colpisce le aree plantari del piede ma, talvolta, può iniziare anche con il solo interessamento dell'alluce. Risulta molto più frequente nel periodo estivo e in chi utilizza scarpe chiuse che non permettono al piede “di respirare”; è quindi indotta dall'iperidrosi del piede. Tende a risolversi con la pubertà.¹³⁰ (Fig.19)
- ▶ **D.A. da agenti inalanti o airborne-contact-dermatitis-like:** Alcuni studi hanno dimostrato che l'esposizione ad aeroallergeni, in particolare ai pollini, può determinare la comparsa di lesioni eritematose in aree esposte o far peggiorare una preesistente D.A.¹³² Queste lesioni possono facilmente comparire nella zona palpebrale, soprattutto in primavera.¹³¹ (Fig.20)

- ▶ **Eczema retroauricolare:** alcuni studi hanno dimostrato un'importante associazione tra eczema retroauricolare e D.A.¹³³
- ▶ **D.A. Fotosensibile:** Alcuni pazienti con D.A. diventano fotosensibili mentre altre volte è la D.A. stessa che si manifesta in forma fotosensibile e cioè con lesioni eczematose accentuate in sedi fotosensibili. Può essere molto grave.¹³⁴

Tabella 4. Forme cliniche di presentazione della D.A. negli adulti.

-
- **D.A. Eczematosa/Lichenificata generalizzata**
 - ▷ Zone flessionali
 - ▷ Testa-collo
 - ▷ Area genitale
 - ▷ Capezzolo
 - **Eczema cronico delle mani:**
 - ▷ Eczema Disidrosico o pompholyx-like
 - ▷ DIC-like
 - ▷ Acrodigito pulpite
 - **Eczema Nummulare**
 - **Prurigo-like**
 - ▷ Papule
 - ▷ Papule-noduli
 - **Follicolo-like**
 - ▷ Seborrheic-like
 - ▷ Portrait dermatitis
 - ▷ Alopecia da D.A.
 - **Forma Lichen ruber planus-like**
 - **Psoriasiforme**
 - **Eritrodermia-like**
 - **Cheilite**
 - **Dermatosi plantare giovanile**
 - **D.A. Airborne-like:**
 - ▷ Eczema Palpebrale
 - **Eczema Retroauricolare**
 - **D.A. Fotosensibile**
-

Fig.11 Eczema Nummulare ↓



Fig.12 Prurigo-Like ↓



Fig.13 Follicolo-like ↓



Fig. 14 Alopecia da D.A ↓



Fig.15 D.A. lichenoid ↓



Fig.16 D.A. Psoriasiforme ↓



Fig.17 Eritrodermica ↓



Fig. 18 Cheilite ↓



Fig.19 Dermatosi Plantare Giovanile ↓



Fig 20. Eczema Palpebrale ↓

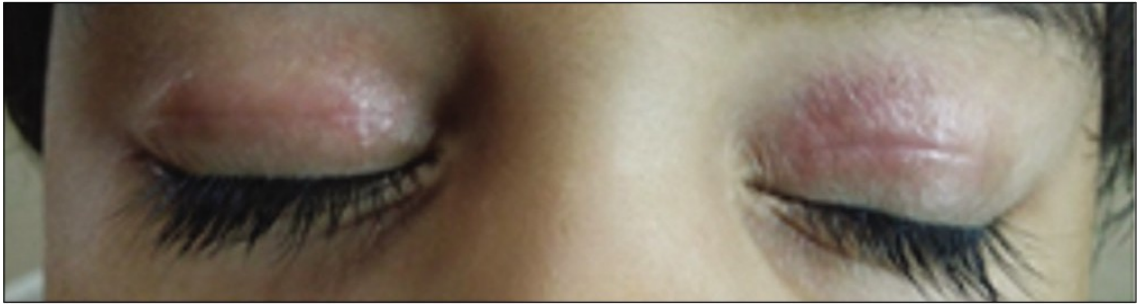


Fig.21 D.A fotosensibile ↓



4.2. Disturbi associati alla D.A.

La D.A. non è solo una patologia della pelle ma ha anche una forte influenza sistemica; essa, infatti, risulta impattante sul carattere, il comportamento sociale, la sfera psichica e sulla capacità di dormire. Inoltre moltissimi disturbi possono associarsi ad essa come per esempio altre comorbidità atopiche, i disturbi psichiatrici e la suscettibilità alle infezioni; infine viene anche considerata come una patologia dall'impatto familiare poichè tutte queste manifestazioni possono ripercuotersi sul nucleo familiare e non solo sul soggetto affetto.

1. Impatto emotivo e psicologico

La D.A. è una patologia dal forte impatto emotivo poiché la presenza delle lesioni nelle aree visibili può generare un importante disagio nel paziente a tutte le età. In un adolescente, dove il costante confronto con i coetanei è una fase fondamentale per la costruzione della propria emotività e autostima, l'essere diverso a causa di una patologia cutanea può creare problemi di ansia e isolamento sociale.^{122,135} Nell'adulto invece la problematica maggiore è legata all'associazione con il prurito. Per il bambino è stato dimostrato che l'impatto che ha la D.A. nella qualità di vita (QoL) è equivalente a quello che hanno disturbi sistemici come asma e diabete;¹³⁶ inoltre nell'infanzia, la patologia ha anche una forte risonanza nei genitori. I genitori di ragazzi o bambini affetti da DA manifestano spesso, infatti, molte preoccupazioni riguardo ai possibili fattori di riacutizzazione della malattia, alle eventuali future patologie associate, all'uso prolungato di farmaci e anche all'eventuale costo che questi, insieme a creme emollienti e detergenti, possano avere nel patrimonio familiare.¹²²

Talvolta, inoltre, i bambini con D.A. riportano anche un relativo deficit di crescita¹¹⁶ che potrebbe essere associato all'uso prolungato di steroidi ai quali i pazienti sono sottoposti, evidenza riscontrata infatti solo in casi di D.A. molto severa.¹³⁷

2. Disturbi Psichiatrici

I bambini e gli adolescenti con D.A. sembrano avere un aumentato rischio di incorrere in problemi comportamentali quali irrequietezza, deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD).^{112,122}

Una review sistematica del 2010 è riuscita a dimostrare che non tutte le patologie atopiche sono statisticamente correlate con un rischio aumentato di ADHD, come per esempio l'asma o la rinite allergica, ma che piuttosto questa correlazione sia presente solo tra D.A. e ADHD. I meccanismi fisiopatologici di questa associazione non sono ancora compresi anche se sembra essere chiamato in causa il meccanismo che induce il prurito e i disturbi legati al sonno.¹³⁸

In aggiunta a ciò, una review sistematica del 2019, che ha analizzato 37 studi, per un totale di più di 2 milioni di bambini e adolescenti, ha dimostrato che i pazienti in questa fascia di età hanno un rischio aumentato di avere disturbi legati all'ansia (OR = 1.339), depressione (OR = 1.402), disturbi del comportamento (OR = 1.494), ASD (OR = 2,574) e disturbi del sonno (OR = 2.100).¹³⁹ Essa non è l'unica review sistematica ad aver riscontrato questo risultato, ma anche precedentemente nel 2013, era stata dimostrata l'associazione tra D.A. e depressione (OR = 1,81), ansia (OR = 1.77), disturbi del comportamento (OR = 1,87) e ASD (OR = 3,04).¹⁴⁰

Per quanto riguarda i pazienti adulti, invece, essi hanno maggiore probabilità di sviluppare depressione, in maniera proporzionale alla gravità dell'eczema atopico, ansia,¹⁴¹ pensieri e comportamenti suicidari.¹⁴²

3. Disturbi del Sonno

I disturbi del sonno colpiscono una gran fetta di pazienti affetti da D.A, siano essi bambini, 47%-80% , o adulti, 33%-87,1%.¹⁴³

Più che la durata del sonno, sembra essere inficiata la qualità di quest'ultimo,¹⁴⁴ infatti l'analisi dei questionari sottoposti ai pazienti ha evidenziato che i problemi del sonno, che affliggono più comunemente i bambini e gli adulti con D.A, riguardano la difficoltà nell'addormentarsi, i frequenti risvegli notturni, l'eccessiva sonnolenza diurna e la difficoltà nel risveglio.¹⁴³⁻¹⁴⁶

Il maggior responsabile di questi disturbi è sicuramente il prurito che si riacutizza la notte a causa delle fluttuazioni circadiane dei mediatori dell'infiammazione;¹⁴⁷ tuttavia ci sono prove, ottenute da studi umani ed animali, che suggeriscono che diverse citochine, come l'IL-6,¹⁴⁸ possano avere un ruolo predominante nell'influenzare negativamente la qualità del sonno.¹⁴⁹

Tuttavia, indipendentemente dalla causa, le modificazioni del sonno possono avere molte conseguenze come l'irritabilità diurna, i deficit nell'apprendimento, il rischio aumentato di ADHD e di anomalie comportamentali.^{122,150}

(Per una dettagliata analisi di tutti i disturbi del sonno che affliggono i pazienti con D.A è stata riportata a pagina seguente la tabella 4 dallo studio del 2018 di Chang e Chiang)

Tabella 4: Disturbi del sonno in pz con D.A.¹⁴³

DISTURBI DEL SONNO	PREVALENZA/CARATTERISTICHE
Problemi soggettivi che influenzano il sonno:	
<input type="checkbox"/> ECZEMA	B: 47-80%; 86% in fase acuta A: 33-87%
<input type="checkbox"/> RISVEGLI NOTTURNI	B: 43-73%; in media 2,7-3,5 volte a notte A: 4,8% in lieve; 76% in moderata; 93% in severa
<input type="checkbox"/> DIFFICOLTÀ NELL'ADDORMENTARSI	B: 10-51%; con un ritardo di 40 min A: 76% in lieve; 89% in moderata; 100% in grave
<input type="checkbox"/> DIFFICOLTÀ RISVEGLIO MATTUTINO	B: 58-62,5%
<input type="checkbox"/> ECESSIVA SONNOLENZA DIURNA	B: 43-62% A: OR = 2,66
Problemi oggettivi che influenzano il sonno:	
<input type="checkbox"/> LATENZA NELL'INSORGENZA DEL SONNO PROLUNGATO	B: 45 min
<input type="checkbox"/> MINORE EFFICIENZA DEL SONNO	B: 72-77% A: 91%
Disturbi specifici del sonno:	
<input type="checkbox"/> DISTURBI RESPIRATORI	B: Russare OR = 1,8 Osas OR = 1,86 A: Osas OR = 1,5
<input type="checkbox"/> INSONNIA	A: OR = 2,36

B= Bambini, A= Adulti, OR=Odds Ratio

4. Complicanze infettive

Chi è affetto da D.A., a causa di tutte le problematiche legate alla disfunzione della barriera epidermica, al reiterato grattamento, e all'alterazione del microbioma cutaneo, ha un rischio aumentato di complicanze infettive, siano esse batteriche, fungine o virali.^{112,115,116}

a. Infezioni da S. Aureus

Il ruolo dello S. Aureus nella D.A. è stato ampiamente studiato e risulta oggi molto complesso avere un parere unanime poiché alcuni autori ritengono che esso sia parte integrante della patogenesi della patologia mentre, la maggior parte, ritiene che la sua presenza sia una conseguenza della patologia che, tuttavia, va ad aggravare il quadro di base.⁴⁵

Lo S Aureus è una delle principali cause di infezioni della pelle e dei tessuti molli; esso è presente transitoriamente sulla pelle sana, mentre, colonizza permanentemente la pelle dei pazienti con D.A. provocando frequentemente un impetiginizzazione delle lesioni.^{115,151.}

b. Infezioni H. Simplex

I bambini con D.A. hanno una maggiore suscettibilità locale o generalizzata alle infezioni da herpes simplex, sia primaria che secondaria. I pazienti con D.A. spesso sviluppano un'eruzione diffusa simile alla varicella, definita eczema herpeticum. Fatta eccezione per i giovanissimi o gli individui immunodeficienti dove l'infezione diventa molto grave e può mettere a repentaglio la vita del paziente poiché diffusa a tutto il corpo, solitamente, non causa problemi sistemici ma ha solo coinvolgimento cutaneo, interessando un'area alla volta.^{115,152} L'eczema herpeticum si verifica in circa il 3% dei pazienti con D.A, in particolare nei casi severi.¹¹²

c. Verruche e Molluscum Contagiosum

I pazienti affetti da D.A. hanno una maggiore suscettibilità alle infezioni da papillomavirus (HPV), che si manifestano con lo sviluppo di verruche, e da Pox Virus soprattutto MCV, manifestando così le classiche papule con ombelicatura centrale patognomiche di Mollusco Contagioso.^{152,153}

d. Infezioni da Malassezia

Nei pazienti con una D.A. testa-collo o portrait-like vi è un aumentato rischio di colonizzazione e sensibilizzazione allergica al fungo *Malassezia*, sia *Furfur* che *Sympodialis*.¹⁵⁴ Studi hanno dimostrato che il siero del 50% dei soggetti con D.A. possiede IgE contro la *M. Sympodialis*; le cellule dendritiche cutanee e i monociti infatti, essendosi sensibilizzati alla *M. Sympodialis*, lo riconoscono e rilasciano citochine proinfiammatorie perpetuando così l'infiammazione della D.A.¹⁵⁵

Il modo con cui la D.A. con ipersensibilità alla *Malassezia* si manifesta o lo stesso della classica D.A. del bambino; nell'adolescente o nell'adulto, invece, diventa più severa, con un maggiore interessamento del collo e del viso, e più resistente alle terapie convenzionali.¹⁵⁴

5. Allergie da contatto, alimentari e atopiche

Oltre che ad una maggiore suscettibilità alle infezioni cutanee, il paziente con D.A. è anche molto più frequentemente soggetto ad allergie da contatto, alimentari e ad asma, rinite allergica o congiuntivite.

I soggetti con D.A. sono solitamente più sensibilizzati ai componenti di emollienti come conservanti, fragranze, emulsionanti, e antisettici che possono indurre una riacutizzazione o un peggioramento delle manifestazioni cutanee o del prurito.¹⁵⁶

Per quanto riguarda le allergie alimentari o la sensibilizzazione a determinati alimenti, vi è sicuramente una correlazione di causa-effetto con la D.A.; moltissimi studi infatti hanno dimostrato come il rischio di avere una sensibilizzazione alimentare in un paziente con D.A. è 6 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale. Gli alimenti più comunemente chiamati in causa sono il latte, le uova, i pesci e gli arachidi o burro di arachidi.¹⁵⁷

Per quanto riguarda l'associazione tra asma e D.A. è stato subito evidente che vi fosse una fortissima correlazione; per questo motivo, nei primi anni 2000, venne introdotto il concetto di "marcia atopica" per definire la progressione temporale di diverse condizioni allergiche: dalla D.A. e allergie alimentari nella prima infanzia, allo sviluppo di asma e rinite allergica nei bambini più grandi.¹⁵⁸

Tuttavia, negli ultimi anni la teoria della marcia atopica è stata messa in discussione poichè i bambini con D.A. in particolare quelli con sensibilizzazione precoce e malattia

grave, hanno sì un rischio aumentato di asma e rinite allergica (OR = 3), ma esso è molto inferiore a quanto riscontrato precedentemente.¹⁵⁹ Inoltre, in molti casi, il respiro sibilante sembra coincidere o addirittura precedere lo sviluppo di sintomi cutanei, suggerendo che si tratta di un fenotipo distinto piuttosto che di un percorso di marcia atopica,¹¹² presente solo nel 7% dei casi.¹⁶⁰

Altri studi suggeriscono che i pazienti con D.A. sono anche a maggior rischio di alopecia areata, vitiligine, artrite reumatoide e MICI.^{161,162}

Infine, i pazienti con D.A. presentano un rischio aumentato di sviluppare patologie oculari, in particolare congiuntivite allergica (OR = 2,78).¹⁶³ Si riconoscono 5 forme principali di congiuntivite allergica: la congiuntivite allergica stagionale, la congiuntivite allergica perenne, la cheratocongiuntivite Vernal, la cheratocongiuntivite atopica (AKC) e la congiuntivite gigantomucillare.¹⁶⁴

La AKC è un'inflammatione cronica che coinvolge la congiuntiva tarsale inferiore ed insorge in chi ha una storia familiare di atopia, in particolare D.A.¹⁶⁵ L'esordio di questa patologia è solitamente tra i 16-19 anni ma può anche sopraggiungere a 40-50 anni. La sintomatologia è caratterizzata da prurito, bruciore, fotofobia e sensazione di corpo estraneo e sono presenti per tutto l'anno. Possono esserci esacerbazioni stagionali soprattutto in inverno o in estate, oppure dopo esposizione ad animali, acari della polvere e alcuni alimenti.¹⁶⁴

6. Qualità di vita

Tutti gli aspetti descritti finora influiscono negativamente sulla health-related quality of life (HRQoL) del soggetto affetto da D.A. La HRQoL è definita come lo stato di salute e di benessere psicofisico dell'individuo e quindi, considera anche tutti gli aspetti psicologici, sociali ed emotivi.

La D.A si è rivelata una delle patologie cutanee con il più alto livello di disabilità. Infatti, nel “Global Burden of skin disease study” del 2013, è risultata essere al quarto posto, subito dopo le piaghe da decubito, i tumori cutanei e la psoriasi.¹⁶⁶

Un ulteriore studio effettuato in USA ha dimostrato, grazie a dei questionari (SF-12) autocompilati dai pazienti, che la HRQoL, espressa in Physical Component Summary e Mental Component Summary, di chi è affetto da D.A. è significativamente inferiore rispetto a chi non ne è affetto.¹⁶⁷

Uno studio del 2006 sottoponendo ai pazienti il Children's Life Quality Index (CLQI) riuscì a dimostrare che la compromissione dell'HRQoL nei bambini con D.A. è uguale a quella vissuta dai bambini con molte altre malattie croniche dell'infanzia, e che solo la paralisi cerebrale aveva un impatto maggiore.^{136,168}

Inoltre alcuni studi hanno dimostrato che chi è affetto da D.A. severa ha un rischio cardiovascolare maggiore,¹⁶⁹ e che la D.A. ha una prevalenza maggiore nei bambini con la S. di Kawasaki.¹⁷⁰

Solitamente nei trials clinici le scale di valutazione che vengono più frequentemente utilizzate sono il Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), il Dermatitis Family Impact (DFI) e il **Dermatology Life Quality Index (DLQI)** che venne sviluppato proprio per misurare la QoL, nella pratica clinica quotidiana, nei pazienti di età superiore ai 18 anni.¹⁷¹

5. DIAGNOSI

La diagnosi D.A. è essenzialmente clinica; infatti, non esistendo un test diagnostico specifico o un biomarcatore di laboratorio patognomonico, l'anamnesi e le caratteristiche cliniche della patologia, come la morfologia e la distribuzione delle lesioni cutanee, giocano il ruolo cardine.

Secondo la European Task Force on Atopic Dermatitis/European Academy of Dermatology and Venereology, la capacità diagnostica di un clinico esperto è superiore a tutti i criteri diagnostici disponibili; tuttavia, l'uso di criteri standardizzati è fondamentale per la ricerca epidemiologica e per gli studi clinici o quando un paziente non mostra il fenotipo tipico della malattia.¹⁷¹

Nel tempo sono stati proposti moltissimi criteri diagnostici al fine di poter standardizzare al meglio la diagnosi di D.A. I primi a cimentarsi nell'impresa furono Hanifin e Rajka che pubblicarono nel 1980 i loro criteri, oggi ancora utilizzati seppur leggermente modificati. Secondo loro per poter far diagnosi sono necessari almeno 3 criteri minori e 3 criteri maggiori: prurito, morfologia e distribuzione tipiche, decorso cronico o cronico-ricidivante e storia personale o familiare di atopia. (Tab. 5)¹⁷²

Successivamente nel 1994 l'U.K. Working Party sviluppò un'ulteriore serie di criteri diagnostici dove, per porre diagnosi, era necessaria la presenza di lesioni cutanee pruriginose negli ultimi 12 mesi e almeno 3 dei seguenti criteri: comparsa della malattia prima dei 2 anni di vita, storia di interessamento delle pieghe cutanee, cute diffusamente secca ecc. (Tab. 6)¹⁷³

Tuttavia la classificazione di William et all. aveva un grosso limite poiché non poteva essere utilizzata nei lattanti, dal momento che essi non sono ancora capaci di grattarsi né di parlare; questo, di conseguenza, annullava quel criterio necessario sulla presenza delle lesioni pruriginose e così, nel 1994, Bonifazi pubblicò i suoi criteri diagnostici per bambini di età inferiore ai 4 mesi. Egli affermava che in questa fascia di età il prurito viene esternato con irritabilità, agitazione, difficoltà all'addormentamento e perdita di sonno, inoltre aggiunse il criterio obiettivo: "lesioni eczematose localizzate al volto e al capillizio con un interessamento minore o assente della regione del pannolino". (Tab.7)¹⁷⁴

Tab 5: Criteri di Hanifin e Rajka, 1980. Sono necessari almeno 3 criteri maggiori e 3 criteri minori

CRITERI MAGGIORI	CRITERI MINORI	
Prurito	Allergie alimentari	Pitiriasi alba
Storia personale o familiare di malattia atopica	Iperreattività I tipo e aumentati livelli IgE	Predisposizione alle infezioni cutanee
Morfologia e distribuzione tipica delle lesioni	Intolleranza agli irritanti e alla lana	Dermatiti aspecifiche di mani e piedi
Andamento cronico-ricidivante	Xerosi/Ittiosi	Imbrunimento orbitale
	Cheilite	Cheratosi pilare
	Eczema dei capezzoli	Congiuntiviti ricorrenti
	Cheratocono	Pallore del viso
	Segno di Hertoghe	Segno di Dennie-Morgan
	Pieghe anteriori del collo	Prurito associato alla sudorazione
	Influenza di fattori ambientali ed emozionali sulla malattia	Cataratta anteriore subcapsulare
	Dermografismo bianco	Esordio nei primi anni di vita

Tab.6: U.K. Working Party 1994 (per pazienti di età superiore a 2 anni).

CRITERIO OBBLIGATORIO:	Dermatosi pruriginosa negli ultimi 12 mesi (o storia riferita dai genitori di prurito o sfregamento)
CRITERI AGGIUNTIVI (almeno 3)	Dermatite visibile nelle aree flessorie Se < 4 anni: coinvolgimento guance/fronте
	Storia personale di asma o febbre da fieno Se <4 anni: genitori con storia di asma o febbre da fieno
	Secchezza cutanea diffusa negli ultimi 12 mesi
	Storia di dermatosi delle pieghe
	Comparsa della dermatite prima dei 2 anni

Tab 7. Criteri diagnostici di Bonifazi per bambini di età < 4 mesi, 1994. Devono esserci tutti e 3

1.	Lesioni eczematose localizzate al volto e al capillizio con interessamento minore o assente della regione del pannolino
2.	Mancanza di sonno o agitazione non dovuta ad altre cause
3.	Familiarità per malattia atopica, asma, rinite o DA, nei genitori o nei fratelli

Nel 2003 l'American Academy of Dermatology suggerì di unificare i criteri per la diagnosi di D.A. stilando così una nuova lista dove era necessaria la presenza di prurito ed eczema con morfologia e localizzazione tipica per l'età, e dove erano riportati anche altri item significativi, come età precoce o storia familiare di atopica, e diagnosi alternative di esclusione. (Tab 8) ¹⁷⁵

Tab.8: Criteri diagnostici dell'AAD 2003.

Elementi essenziali:	Prurito
	Eczema acuto, subacuto o cronico (Morfologia tipica e pattern età correlato*; storia di eczema cronico)
Elementi importanti:	Insorgenza precoce
(comunemente presenti)	Atopia: storia personale, familiare o ipersensibilità IgE mediata
	Xerosi
Elementi associati:	Risposte vascolari atipiche: pallore facciale, dermatografismo bianco
(aiutano la diagnosi)	Cheratosi pilare, ittiosi, iperlinearità palmare
	Lesioni palpebrali o congiuntivite
	Lesioni periorale, preauricolari
	Lichenificazione, Lesioni follicolari
Condizioni di esclusione:	Diagnosi di scabbia, DIC, dermatite seborroica, ittiosi, linfoma cutaneo, psoriasi e immunodeficienze

Nel 2007, poi riconfermato a marzo 2021, venne pubblicata in Inghilterra dall'organizzazione NICE una nuova linea guida per la diagnosi di D.A. negli under 12. Secondo questi criteri la D.A dovrebbe essere diagnosticata quando un bambino presenta prurito in aggiunta a 3 o più dei seguenti criteri:

- Dermatiti flessionali visibili che coinvolgono le pieghe cutanee, come le pieghe dei gomiti o dietro le ginocchia (o dermatite visibile sulle guance e/o sulle aree estensori nei bambini di età pari o inferiore a 18 mesi)
- Storia personale di dermatite da flessione (o dermatite sulle guance e/o sugli estensori aree nei bambini di età pari o inferiore a 18 mesi)
- Storia personale di pelle secca negli ultimi 12 mesi
- Storia personale di asma o rinite allergica (o storia di malattia atopica in un parente di primo grado di bambini di età inferiore a 4 anni)
- Insorgenza di segni e sintomi al di sotto dei 2 anni (questo criterio non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 4 anni).

Inoltre, nella popolazione asiatica o africana potrebbe essere presente più comunemente la forma inversa con localizzazione estensoria piuttosto che flessoria, il fenotipo nummulare o follicolo-like.¹⁷⁶

Infine nel 2020 le maggiori società scientifiche di dermatologia italiana (Sidemast, Adoi e Sidapa) hanno collaborato per poter stilare una lista di criteri, di utilità clinica, per poter diagnosticare la D.A. nell'adulto, dal momento che in questa fascia d'età le manifestazioni risultano differenti rispetto all'infanzia e talvolta più sfumate. (Tab.9)¹⁷⁷

L'esame istologico può essere eseguito a conferma del quadro clinico, soprattutto nei casi di dubbia interpretazione. La biopsia cutanea in caso di D.A. acuta mostra solitamente iperplasia epidermica, spongiosi con vescicole, infiltrato infiammatorio di linfociti ed istiociti, un numero variabile di eosinofili e mastociti nel derma superficiale ed esocitosi di linfociti nell'epidermide. Le lesioni croniche mostrano invece iper- e paracheratosi, irregolare iperplasia epidermica, infiltrato modesto di linfociti nel derma superficiale, istiociti, qualche eosinofilo e mastociti, ispessimento del derma papillare ed alterazioni venulari. Date le caratteristiche aspecifiche l'istologia non viene fatta routinariamente ma solo in caso di dubbio diagnostico per porre diagnosi differenziale con altre patologie cutanee.¹⁷⁸

Per un'adeguata diagnosi differenziale con altre patologie cutanee, in caso di varianti cliniche o forme particolari di D.A, può essere utile effettuare anche indagini allergologiche quali: dosaggio delle IgE sieriche totali (PRIST) e specifiche (RAST), test cutanei nei confronti di allergeni inalanti e alimentari (PRICK), o epicutanei (PATCH).¹⁷¹ Talvolta, per monitorare lo stato di idratazione della cute e la funzione di barriera cutanea, viene effettuata una valutazione strumentale della cute attraverso la bioingegneria cutanea: TEWL, corneometria, pH-metria.¹⁷⁸

Tab.9: Criteri diagnostici per la D.A. nell'adulto, 2020

Criteri Morfologici	<ul style="list-style-type: none"> • Eczema (Acuto o Cronico) • Xerosi • Lichenificazione • Papule escoriate o noduli (prurigo-like) • Segni sul volto (eczema periorale, segno di Dennie-Morgan, pelle pallida, Segno di Hertoghe)
Localizzazione	<ul style="list-style-type: none"> • Mani (Localizzazione tipica) • Testa/collo (Localizzazione tipica) • Aree flessionali (Localizzazione tipica) • Torso • Capezzoli
Storia clinica	<ul style="list-style-type: none"> • Familiari di primo grado con storia di D.A • Storia di precedenti episodi di D.A. • Storia di rinosinusite, asma e allergie respiratorie
Principali DD	<ul style="list-style-type: none"> • DIC, DAC • Linfomi cutanei • Scabbia • Reazioni avverse ai farmaci • Psoriasi • Tinea • Pityriasis rosea, dermatite seborroica

6. SCALE DI VALUTAZIONE

Una volta accertata la diagnosi di D.A. è necessario definirne la gravità attraverso degli strumenti il più oggettivi possibile: le scale di valutazione. Esse utilizzano, come indicatori principali di severità, l'estensione delle lesioni, generalmente definita dal calcolo della superficie dell'area affetta, il "grading" delle singole lesioni eczematose (eritema, papule/edema, escoriazioni, lichenificazione, essudazione/croste, desquamazione), la loro localizzazione, la gravità del prurito e la perdita di sonno.¹⁷⁹

Fino ad oggi sono state inventate più di 20 scale di valutazione e sono riportati in grassetto gli assessment validi in uso nella pratica clinica e nei trials regolatori.

- **SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis):** creata nel 1993 come indice da usare nei bambini, e poi modificata più volte al fine di ottenere un punto di vista il più oggettivo possibile, venne usata comunemente fino al 2010. Il punteggio finale dello SCORAD index si ottiene tramite un algoritmo che somma i valori ottenuti dalla valutazione di tre diversi aspetti della malattia che possono anche essere indagati separatamente: l'estensione della malattia, espressa in percentuale corporea coinvolta, le caratteristiche cliniche della malattia come eritema, infiltrazione, croste, escoriazione e lichenificazione (con un punteggio da 0 a 3 per ognuno) ed infine il prurito e le alterazioni del sonno, valutate attraverso la scala VAS (Visual Analogue Scales).¹⁸⁰ Quando il punteggio è < 25 la D.A. è considerata lieve, se tra 25 e 50 è moderata, se > 50 è grave. Il totale è 103.^{171,180}

- **Po-SCORAD (Patient-oriented SCORAD):** è una modificazione dello SCORAD al fine di garantire al paziente un'autovalutazione della gravità della D.A. Risulta sicuramente utile per il monitoraggio a lungo termine.^{181,182}

È diviso in 3 parti con cui i pazienti classificano l'aspetto della loro pelle in base a immagini standardizzate in termini di estensione e gravità (secchezza, arrossamento, gonfiore, graffi, trasudazione/croste e ispessimento), include anche una scala analogica visiva per prurito e disturbi del sonno. Viene usato solitamente per misurare i sintomi riportati dai pazienti negli studi sulla D.A.¹⁷¹

- SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis): creata nel 1996 da Berth-Jones al fine di semplificare la SCORAD, il punteggio veniva ottenuto attribuendo un punteggio da 0 a 3 ad eritema, essudazione, escoriazione, secchezza, screpolature e lichenificazione per ogni sede: braccia, mani, gambe, piedi, testa/collo e tronco.¹⁸³ Il pregio di questo score era la rapidità; tuttavia non valutando né la gravità del prurito né i disturbi del sonno venne pian piano accantonato.
- **EASI (Eczema Area and Severity Index):** creato nel 2001 da Hanifin et al modificando l'indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Esso divide il corpo in 4 regioni: testa-collo, tronco, arti superiori e arti inferiori e per ogni regione valuta la gravità dell'eritema, dell'infiltrazione, delle escoriazioni e della lichenificazione, attribuendo un punteggio da 0 a 3. Sommando i valori dei segni clinici si ottiene uno score di gravità per ogni area del corpo (che oscilla da 0 a 12); questo valore viene moltiplicato per un Area score, che va da 0 a 6 in base alla percentuale di area coinvolta dalle lesioni, e poi il tutto viene moltiplicato per un coefficiente prestabilito che varia per ogni area del corpo. Sommando poi i 4 valori ottenuti si ottiene il punteggio EASI.¹⁸⁴ Il punteggio massimo ottenibile è 72 e la D.A. è considerata lieve se il punteggio ≤ 7 ; moderata se il punteggio è compreso da 7,1 a 21,0; grave se il punteggio è compreso tra 21,1 e 50,0 e molto grave se il punteggio è ≥ 51 .¹⁷¹
 - Poiché l'EASI non teneva conto del prurito venne modificato creando l'**mEASI** che differisce solo per l'aggiunta di una valutazione del prurito. Il suo punteggio massimo è 90.¹⁸⁵
- OSAAD (Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis): è una scala che si basa sulla TEWL al fine di ottenere un metodo quantitativo oggettivo della gravità della patologia. Essendo molto complessi non viene usato nella pratica clinica.¹⁸⁶
- POEM (Patient-Oriented Eczema Measure): fu inventato nel 2004 da Charman et al fine di ottenere un punto di vista da parte del paziente su quanto fosse limitante la D.A. I pazienti avrebbero dovuto rispondere a semplici domande sulla frequenza di sette sintomi: prurito, disturbi del sonno, sanguinamento della pelle, lacrimazione/trasudazione della pelle, screpolature della pelle,

desquamazione della pelle e secchezza/ruvidità della pelle.¹⁸⁷ Va da 0 a 28 e viene usato solitamente per misurare i sintomi riportati dai pazienti negli studi sulla D.A.¹⁷¹

- **IGA (Investigator Global Assessment):** è un'altra scala di valutazione della gravità della D.A. ampiamente utilizzata negli studi pediatrici. Si tratta di una semplice scala a 6 punti, che va da 0 a 5, (ne esistono diverse varianti la più usata è quella a 5 punti che va da 0 a 4 e si chiama vIGA) che rappresenta una valutazione complessiva della dermatite che può essere eseguita dallo sperimentatore ad ogni visita.¹⁸⁸

Per la valutazione del prurito invece, solitamente, nei trial clinici, viene usata la “Peak Pruritus Numerical Rating Scale” o più comunemente “**NRS prurito**”. Si tratta di una scala numerica unidimensionale e quantitativa nella quale il paziente attribuisce un valore da 0 a 10, dove 0 è nessun prurito e 10 il peggior prurito immaginabile, al prurito percepito in quel determinato momento o al massimo nelle 24h precedenti.¹⁸⁹ Non è altro che una variante della classica scala NRS che valuta il dolore, applicata al sintomo prurito.

Infine, sempre nei trial clinici, è di fondamentale importanza la valutazione della qualità della vita tramite DLQI (precedentemente citato nel paragrafo 4.2.). È un questionario introdotto nel 1994 da Finlay e Kham¹⁹⁰ che si basa su 10 domande alle quali il paziente deve rispondere facendo riferimento alla propria condizione dermatologica degli ultimi sette giorni; viene utilizzato come indice dermatologico per una stima della qualità di vita del paziente con malattie dermatologiche e anche per monitorare l'efficacia di un trattamento nel tempo. Ha un punteggio che può oscillare da 0, dove la malattia non ha nessun impatto sulla qualità di vita, a 30, dove essa ha il massimo impatto possibile.¹⁹¹

Fig.22: DLQI test ¹⁹⁰

DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX

Hospital No: _____ Date: _____ **DLQI**
 Name: _____ Score:
 Address: _____ Diagnosis: _____

The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life OVER THE LAST WEEK. Please tick ✓ one box for each question.

1. Over the last week, how **itchy, sore, painful or stinging** has your skin been?

Very much	<input type="checkbox"/>
A lot	<input type="checkbox"/>
A little	<input type="checkbox"/>
Not at all	<input type="checkbox"/>

2. Over the last week, how **embarrassed or self conscious** have you been because of your skin?

Very much	<input type="checkbox"/>
A lot	<input type="checkbox"/>
A little	<input type="checkbox"/>
Not at all	<input type="checkbox"/>

3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going **shopping** or looking after your **home or garden**?

Very much	<input type="checkbox"/>
A lot	<input type="checkbox"/>
A little	<input type="checkbox"/>
Not at all	<input type="checkbox"/>

Not relevant

4. Over the last week, how much has your skin influenced the **clothes** you wear?

Very much	<input type="checkbox"/>
A lot	<input type="checkbox"/>
A little	<input type="checkbox"/>
Not at all	<input type="checkbox"/>

Not relevant

5. Over the last week, how much has your skin affected any **social or leisure** activities?

Very much	<input type="checkbox"/>
A lot	<input type="checkbox"/>
A little	<input type="checkbox"/>
Not at all	<input type="checkbox"/>

Not relevant

6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any **sport**?

Very much	<input type="checkbox"/>
A lot	<input type="checkbox"/>
A little	<input type="checkbox"/>
Not at all	<input type="checkbox"/>

Not relevant

7. Over the last week, has your skin prevented you from **working or studying**?

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Not relevant

- If "No", over the last week how much has your skin been a problem at **work or studying**?

A lot	<input type="checkbox"/>
A little	<input type="checkbox"/>
Not at all	<input type="checkbox"/>

8. Over the last week, how much has your skin created problems with your **partner** or any of your **close friends or relatives**?

Very much	<input type="checkbox"/>
A lot	<input type="checkbox"/>
A little	<input type="checkbox"/>
Not at all	<input type="checkbox"/>

Not relevant

9. Over the last week, how much has your skin caused any **sexual difficulties**?

Very much	<input type="checkbox"/>
A lot	<input type="checkbox"/>
A little	<input type="checkbox"/>
Not at all	<input type="checkbox"/>

Not relevant

10. Over the last week, how much of a problem has the **treatment** for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?

Very much	<input type="checkbox"/>
A lot	<input type="checkbox"/>
A little	<input type="checkbox"/>
Not at all	<input type="checkbox"/>

Not relevant

Please check you have answered EVERY question. Thank you.

7. TERAPIA

La D.A. è una malattia cronica della cute, e proprio a causa della sua cronicizzazione necessita di una terapia che non vada solo a migliorare i sintomi in fase acuta ma che comporti anche una stabilizzazione ed un controllo a lungo termine, riducendo al minimo le riacutizzazioni. Il fine ultimo è sicuramente quello di migliorare la QoL del paziente. A causa delle sue caratteristiche e della grande variabilità clinica non può esistere un trattamento standardizzato per la patologia,¹⁷¹ ogni paziente necessita di un trattamento individuale. Si dovrà valutare, tramite dettagliata anamnesi ed esame obiettivo, la presenza di fattori scatenanti, familiarità, allergeni, asma e la severità della D.A.

La severità stessa della D.A. è l'elemento cardine che guida il medico nella terapia; infatti nelle linee guida europee per il trattamento della D.A, precedentemente pubblicate nel 2012¹⁹² e poi revisionate nel 2018,¹⁹³ si conferma come la gestione del paziente debba seguire un approccio "a step" (Fig.23,24) dove si inizia con una terapia di base e consigli generali per poi passare a corticosteroidi topici sempre più potenti, inibitori della calcineurina (TCIs), fototerapia, terapia sistemica ed infine target therapy.^{192,193}

Fig.23: Schema per il trattamento della D.A. negli Adulti ↓

(a) Treatment recommendation for atopic eczema: adult

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with
- Licensed indication are marked with , off-label treatment options are marked with

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A , short course of oral glucocorticosteroids , dupilumab , methotrexate , azathioprin , mycophenolate mofetil , PUVA , alitretinoin
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus or class II or class III topical glucocorticosteroids , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors , antiseptics incl. silver , silver coated textiles
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Fig.24: Schema per il trattamento della D.A. nei bambini ↓

(b) Treatment recommendation for atopic eczema: children

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with
- Licensed indication are marked with , off-label treatment options are marked with

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporine A , methotrexate , azathioprin , mycophenolate mofetil
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus or class II or III topical glucocorticosteroids , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm) , psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors , antiseptics incl. silver , silver coated textiles
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

7.1. Terapia di Base

Fanno parte della terapia di base tutte quelle strategie che il paziente deve mettere in pratica per evitare i fattori trigger della patologia, siano essi irritanti non specifici ¹⁹³ come lana, candeggina, solventi, acqua, microbi, oppure fumo di tabacco, composti organici volatili, formaldeide o gas di scarico ad esempio il diesel; ¹⁹⁴ oppure allergeni specifici come gli aeroallergeni ¹⁹⁵ (pollini, cipressi ecc), gli acari della polvere, pelo del cane o del gatto, ¹⁹⁶ vestiti sintetici troppo occludenti o cosmetici. Alcuni autori riportano anche la possibilità di sottoporre il paziente ad una dieta restrittiva che eviti la somministrazione di alimenti rilascianti istamina, poiché si è evidenziato che nel 30% dei bambini con D.A. vi è una riacutizzazione dopo assunzione di tali cibi. ¹⁹³

All'interno della terapia di base, soprattutto nei lattanti, viene raccomandato l'uso di oli per il corpo, al fine di umettare la cute, ridurre la xerosi e la TWEL, ¹⁹⁷ e fare dei bagnetti rapidi al bambino, della durata di 5 min circa, con acqua a 27-30° dove è stato precedentemente sciolto un po' di sale (ipoclorito di sodio) al fine di disinfettare la cute e eliminare le croste. ¹⁹⁸

L'uso di emollienti per il corpo è estremamente utile per i pazienti con D.A. e ne rappresenta il cardine della terapia non farmacologica, seppur l'uso diretto sulla pelle infiammata è scarsamente tollerato ed è quindi consigliato prima trattare la fase acuta. Gli emollienti solitamente contengono un umettante che promuove l'idratazione dello strato corneo, glicerolo o urea al 5%, e un occludente che riduce l'evaporazione, come petrolato. ¹⁹³ In aggiunta ad essi, negli ultimi anni sono stati prodotti "emollienti plus", che contengono sostanze con funzione di principio attivo come saponine, flavonoidi e riboflavine. ¹⁹⁹

Alcuni studi hanno dimostrato come l'uso continuativo di emollienti, per almeno due volte al giorno, ²⁰⁰ riesca a ridurre drasticamente l'uso di corticosteroidi topici sia a breve ²⁰¹ che a lungo termine. ²⁰² Tuttavia, molto spesso, il paziente smette di utilizzare questi prodotti a causa del loro elevato costo. ¹⁹³

7.2. Terapia antinfiammatoria Topica

Glucocorticoidi topici

I corticosteroidi topici (TCS) sono un trattamento antinfiammatorio di prima linea per la D.A, soprattutto durante le riacutizzazioni, e vengono applicati sulla pelle infiammata in base alle esigenze (prurito, insonnia, nuova riacutizzazione). I TCS agiscono su molte cellule del sistema immunitario come i linfociti T, i monociti, i macrofagi e le cellule dendritiche, interferendo con la processazione dell'antigene e sopprimendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie; sono introdotti tipicamente nel regime terapeutico qualora le lesioni non rispondano all'uso regolare degli emollienti. Generalmente se la malattia è lieve, l'utilizzo di una piccola quantità di fluticasone o metilprednisolone aceponato, 2 o 3 volte alla settimana, insieme al costante uso di emollienti determina un'importante riduzione del rischio di riacutizzazione.²⁰³⁻²⁰⁵

Per garantire un ottimo trattamento bisogna saper scegliere correttamente il TCS ponderando la potenza, la formulazione galenica, la durata del trattamento e l'area corporea in cui verrà applicato il farmaco.

Nel 2001 Niedner divise i TCS, in base alla loro potenza d'azione, in 4 gruppi, dal più lieve al superpotente (Tab.10),²⁰⁶ tuttavia è presente anche un'altra classificazione che è importante conoscere poiché potrebbe causare degli errori nella pratica clinica; essa divide i TCS in 7 gruppi ordinati in senso decrescente (il gruppo I è il più forte mentre nel gruppo VII troviamo il farmaco più debole).²⁰⁷

Per il trattamento dei bambini è preferibile utilizzare TCS lievi, di classe I o II, in quanto l'utilizzo di TCS potenti può causare la depressione della funzionalità surrenalica.²⁰⁸ Lo stesso discorso è valido per le aree che coinvolgono il viso e la zona palpebrale poiché sono aree molto sensibili e potrebbero andare in atrofia.²⁰⁹ Inoltre, l'uso inappropriato e prolungato dei TCS nel viso e nell'area genitale sembrerebbe scatenare la "S. da faccia rossa" o "S. da dipendenza dei corticosteroidi"; essa è una malattia simile alla rosacea caratterizzata da eritema persistente e sensazione di bruciore.²¹⁰

Se sono presenti lesioni acute essudative non bisogna applicare subito il TCS ma è possibile pretrattarle per massimo 14 giorni con impacchi o medicazioni umide (wet wraps) con corticosteroide diluito.¹⁷⁹

Per vedere se il farmaco è efficace bisogna in primis valutare la riduzione del prurito e poi, solo dopo che questa si è verificata, si potrà iniziare a ridurre, gradualmente, la somministrazione del corticosteroide o passare ad uno di potenza inferiore.¹⁹³

Tab.10: Suddivisione dei TCS in base alla potenza

GRUPPO I (poco potenti)	GRUPPO II (moderatam. potenti)	GRUPPO III (potenti)	GRUPPO IV (molto potenti)
Idrocortisone	Aclometasone dipropionato	Beclometasone dipropionato	Alcinonide
Idrocortisone acetato	Clobetasolo butirrato	Betametasona benzoato, dipropionato e valerato	Clobetasolo propionato
	Desametasone sodio fosfato	Diflucortolone valerato 0,1%	Diflucortolone valerato 0,3%
	Desametasone valerato	Budesonide	
	Desonide	Desossimetazone	
	Flucortinbutilestere	Diflucortolone valerinato	
	Idrocortisone butirrato	Fluocinolone acetoneide	
		Fluocinonide	
		Fluocortolone	
		Fluocortolone caproato	
		Fluticasone propionato	
		Metilprednisolone aceponato	
		Mometasone furoato	
		Prednicarbato	

Inibitori topici della calcineurina

Nel 2000 fu introdotto il Tacrolimus unguento (0,1% e 0,03%), capostipite della classe dei TCIs, e successivamente anche il Pimecrolimus crema (1%), come farmaco topico per il trattamento della D.A; l'efficacia di questi due farmaci, sia a breve ^{211,212} che a lungo termine, ^{213,214} fu dimostrata da studi condotti negli anni precedenti.

I TCIs sono molecole non steroidee con un meccanismo d'azione più selettivo rispetto ai TCS infatti essi, dopo essere entrati nel citoplasma delle cellule T, formano dei complessi con FKBP in grado di bloccare l'attivazione calcio-dipendente della calcineurina. Così facendo realizzano un effetto immunosoppressivo finale attraverso l'inibizione dell'attivazione di NF-AT, e la produzione di citochine proinfiammatorie. Essi sopprimono anche il rilascio di istamina dai mastociti, riducono il numero di cellule di Langerhans e di IDEC, riducono l'espressione del recettore della chemochina CCR7 e inibiscono il rilascio di mediatori preformati dai mastociti e dai basofili cutanei. Sembra che blocchino anche il TRPV1 con conseguente riduzione di rilascio della sostanza P. ²¹⁵

I due farmaci sono stati approvati per il trattamento della D.A. severa in quanto efficaci e sicuri sia nel paziente adulto che nel bambino con più di 2 anni. ²¹⁶ Tacrolimus 0,1% è risultato più efficace dello stesso a concentrazione 0,03%, del Pimecrolimus 1% e dei TCS di classe I. ²¹⁷ Uno studio condotto nel 2003 conferma la sicurezza dell'uso del tacrolimus anche nei bambini con età inferiori a 2 anni; ²¹⁸ tuttavia questa indicazione terapeutica non è ancora stata confermata. Dati sulla sicurezza a lungo termine sono stati pubblicati da uno studio di 4 anni per il Tacrolimus e da uno di 5 anni per il Pimecrolimus. ^{219,220} Nei bambini con D.A. moderata o grave è stato osservato che il trattamento bisettimanale con tacrolimus 0,03% unguento riduce il numero di riacutizzazioni e prolunga gli intervalli senza riacutizzazioni ²²¹

I TCIs rispetto ai TCS hanno il vantaggio di non indurre atrofia cutanea poiché non interferiscono sulla sintesi di collagene e sullo spessore cutaneo ^{222,223} possono, quindi, essere utilizzati per le lesioni sul volto, palpebre, area genitale o ascella e per limitare l'utilizzo di corticosteroidi nel lungo periodo. La possibilità di combinare le due terapie è un'ulteriore strategia terapeutica. ²²⁴

Per un dosaggio ottimale si consiglia di utilizzare 0.5g di crema misurabile mediante la "fingertip unit" (la quantità di crema spremuta dal tubetto deve coprire per intero

l'ultima falange del dito indice); essa è sufficiente per trattare una superficie cutanea pari a quella coperta da due mani di adulto, dita comprese. Il trattamento con entrambi gli inibitori prevede 2 applicazioni al giorno (mattino e sera) per 3 settimane, poi solo un'applicazione al giorno fino alla risoluzione del prurito o delle lesioni. Nel caso in cui non si verificano miglioramenti dopo 2 settimane di trattamento, prima di considerare opzioni terapeutiche alternative, va valutata con attenzione la compliance e l'eventuale l'influenza di fattori irritanti.²¹⁵

Anche i TCIs hanno degli effetti collaterali ma essi risultano molto meno gravi rispetto a quelli indotti dai TCS, infatti il più frequente è una sensazione di calore transitorio, formicolio o bruciore nel sito di applicazione che inizia dopo 5 minuti da ogni applicazione e può arrivare a durare fino ad 1 ora, tuttavia l'intensità e la durata tendono a scomparire entro pochi giorni.^{211,216,225} Degna di nota è la correlazione tra Tacrolimu e linfomi cutanei riportata anche nella scheda tecnica del farmaco. Dopo l'uscita in commercio di questo farmaco infatti si è osservato un aumento dei casi di linfoma cutaneo; tuttavia si è scoperto che questa informazione proveniva da un bias nello studio che ha prodotto questi risultati. La popolazione dello studio era estremamente ampia e varia e probabilmente, a causa di criteri di inclusione poco stringenti, hanno comportato che anche casi che ab initio non erano realmente D.A. partecipassero all'osservazione. Probabilmente molti erano già linfomi la cui diagnosi è stata fatta a posteriori e non era minimamente legata all'uso del farmaco.

Inibitori della fosfodiesterasi 4

Crisaborole è un inibitore topico della fosfodiesterasi 4 che è stato approvato nel 2016 dalla FDA per il trattamento della D.A lieve e moderata nei pazienti di età pari o superiore a 2 anni.²²⁶

7.3. Fototerapia e Antistaminici

Fototerapia

La fototerapia può essere utile per una durata limitata, 4-8 settimane, nella terapia di mantenimento della DA ed è indicata nei pazienti di età superiore ai 12 anni.

Poiché la maggior parte dei pazienti affetti da D.A. migliora durante la stagione estiva si è iniziato a sperimentare l'uso della fototerapia per il trattamento delle lesioni.¹⁹³ Solitamente le sorgenti di luce UV inducono sulla pelle un effetto immunosoppressore, immunomodulatore, antinfiammatorio²²⁷ e antiprurítico.²²⁸ Tale effetto è indotto dall'apoptosi delle cellule infiammatorie, probabilmente mediante ROS,²²⁹ dall'inibizione delle cellule di Langerhans e dalla riduzione della produzione di IL-5, IL-13, IL-31.²²⁷

In sintesi e considerando la tollerabilità individuale, gli nb-UVB sono stati indicati per le forme moderate croniche di DA e sono attualmente preferibili ai raggi UV a banda larga perché sono meno eritemigeni, mentre gli UVA1 sono più efficaci nel trattare le riacutizzazioni e le fasi infiammatorie.^{228,230} Tuttavia, prima di utilizzare la fototerapia dovrebbe essere considerato l'utilizzo dei TCS e degli emollienti in modo da ridurre il rischio di riattivazione; invece i TCIs devono essere evitati¹⁷⁹

Gli eventi avversi più frequenti sono l'insorgenza di eritema, ustioni, invecchiamento cutaneo, cheratosi attinica, riattivazione herpes virus e potenziale sviluppo di linfomi cutanei e non-melanoma-skin-cancer.¹⁹³

Antistaminici

Una classe di farmaci utilizzati per alleviare il prurito, insieme alla terapia topica o ad altre terapie sistemiche concomitanti, sono gli antistaminici orali. Gli anti-H1 di seconda generazione mostrano, rispetto a quelli di prima generazione, una minore efficacia nell'alleviare la sintomatologia quindi, in caso di prurito severo che disturba l'igiene del sonno, sono da prediligere gli anti-H1 di prima generazione, sfruttandone così anche le proprietà sedative.¹⁷⁹

7.4. Terapia Antimicrobica

A causa della riduzione di AMPs come LL-37, dermcidina e β -defensine umane, i soggetti affetti da D.A. sono più suscettibili alle infezioni secondarie della pelle che tendono anche a generalizzare. Per questo motivo spesso il paziente viene sottoposto a trattamenti antibatterici, antivirali e antifungini.

Terapia antibatterica

L'uso di antibiotici sistemici come Cefalexina o altre cefalosporine di prima generazione è sicuramente indispensabile nei soggetti con infezioni complicate e generalizzate da *S. Aureus* oppure in caso di superinfezioni; mentre l'uso di antibiotici topici è sconsigliato poiché può indurre antibiotico-resistenza.²³¹

Terapia antivirale

Come detto anche nei paragrafi precedenti, le infezioni virali come quelle da herpes simplex che possono condurre all'eczema erpeticum, la varicella zoster e il mollusco contagioso si verificano più frequentemente nei pazienti con D.A. rispetto agli individui sani ed hanno maggior tendenza alla diffusione.²³²

L'eczema erpeticum sembra essere più frequente nei soggetti che hanno un D.A. ad esordio precoce, nelle forme gravi, in presenza di elevati livelli sierici di IgE totali e in chi ha assunto ITCs.^{233,234} Non sembra aumentare il rischio, invece, il precedente uso di TCS.²³⁵ La terapia con aciclovir o valaciclovir per via endovenosa deve essere iniziata immediatamente dopo la diagnosi di eczema herpeticum generalizzato.²³⁵

L'infezione da virus varicella-zoster (VZV) in un bambino immunocompetente non desta tanta preoccupazione, tuttavia facilita le infezioni batteriche secondarie, locali e sistemiche; per questo motivo è fortemente raccomandata la vaccinazione anti-VZV nei bambini e, a maggior ragione, in quelli affetti da D.A.²³⁶

L'infezione da MCV, generalmente benigna e autolimitante, nei bambini con D.A. tende a diffondere e per questo motivo si raccomanda il trattamento topico con cantaridina, idrossido di potassio, crema di tretinoina o cidofovir,²³⁷ meglio tollerati rispetto alla crioterapia o al curettage, anch'essi efficaci.²³⁸

Terapia antimicotica

Alcuni soggetti con D.A. sono più suscettibili alle infezioni micotiche, soprattutto questo elemento è evidente nella dermatite testa-collo e nella portrait-like dove la *M. Symphodialis* è il patogeno più frequentemente isolato. In questi pazienti è efficace il trattamento sistemico con itraconazolo, 200 o 400 mg, oppure quello topico con ketoconazolo.^{239,240}

7.5. Terapia antinfiammatoria Sistemica

La terapia sistemica dovrebbe essere limitata ai casi gravi dove l'uso del trattamento topico non è sufficiente a far regredire la sintomatologia. I farmaci sistemici attualmente disponibili includono i corticosteroidi, la ciclosporina, l'azatioprina (AZA), l'acido micofenolico (Micofenolato mofetile, MMF) e il methotrexate (MTX).

Glucocorticosteroidi orali

I corticosteroidi hanno moltissimi effetti sull'organismo umano ma il primo è certamente quello antinfiammatorio e immunosoppressore che si ottiene tramite soppressione della liberazione di prostaglandine, inibizione dell'esposizione endoteliale di molecole di adesione leucocitaria, dei fattori chemiotattici, della degranolazione mastocitaria e della loro proliferazione, riduzione di leucociti circolanti ed infine, se assunti ad alte dosi, inibizione della produzione di anticorpi.²⁴¹

L'ottenimento degli effetti sopracitati potrebbe essere molto utile per il paziente con D.A, tuttavia l'uso dei corticosteroidi sistemici per lungo tempo è fortemente sconsigliato²³² poiché sono noti tutti gli effetti collaterali che comportano come l'ipertensione, l'iperglicemia e il diabete, il glaucoma, l'osteoporosi, la sindrome metabolica o il Cushing iatrogeno, l'insonnia, la fragilità capillare e la stanchezza cronica.²⁴²

Attualmente i corticosteroidi orali possono essere utilizzati solo per periodi brevi di poche settimane per il trattamento di una riacutizzazione acuta, grave, nel paziente adulto. Solitamente viene utilizzato il prednisone a un dosaggio iniziale di 0,5-1 mg/kg, da ridurre gradualmente quando l'eczema e il prurito sono regrediti.^{179,232}

Ciclosporina

Come il tacrolimus (paragrafo 7.1) la ciclosporina inibisce la calcineurina e così non permette la fosforilazione di NF-AT, che non potendo entrare nel nucleo non riesce ad innescare l'espressione dell'IL-2 e la proliferazione dei linfociti T. Oltre a questo meccanismo, la ciclosporina sembra anche andare ad inibire il fattore di trascrizione NF-kB.²⁴³

La ciclosporina è attualmente approvata in moltissimi paesi europei, tra cui l'Italia, per il trattamento della D.A. grave non rispondente alla terapia antinfiammatoria topica, sia nell'adulto che nel bambino, per un tempo massimo di 2 anni continuativi.²⁴⁴ Potrebbe essere utile instaurare un regime intermittente piuttosto che uno continuativo, per ridurre la dose complessiva finale del farmaco, riducendo di 1 mg/kg/die ogni 2 settimane una volta ottenuto il miglioramento clinico.²⁴⁴ Una review del 2007 sull'uso della ciclosporina nella D.A ha dimostrato un miglioramento del 55% della severità della malattia dopo 6-8 settimane di trattamento,²⁴⁵ mentre uno studio nel 2009 ha confermato la miglior efficacia della ciclosporina rispetto al prednisone.²⁴⁶

La dose raccomandata per il farmaco è di 2,5 mg/kg/die oppure di 150 mg/die come dose iniziale in quanto ben tollerata a livello renale; se essa non determina un miglioramento evidente entro 2 settimane può essere aumentata fino a 5 mg/kg/die o 300 mg/die.^{247,248}

Tutti i paziente che vengono trattati con ciclosporina devono monitorare la pressione arteriosa, effettuare esami ematici a T0 e poi ogni tre mesi con emocromo completo, elettroliti, glicemia, profilo lipidico, parametri di funzionalità epatica e soprattutto parametri di funzionalità renale in quanto è noto l'effetto tossico renale, sia strutturale che funzionale, del farmaco. È più probabile che si verifichino effetti nefrotossici se la dose giornaliera supera i 5 mg/kg di peso corporeo, i valori di creatinina sierica sono elevati o vengono trattati pazienti anziani.²³²

Gli eventi avversi più comuni sono ipertensione, nefrotossicità, diabete, tremori, cefalea, parestesie, nausea, diarrea, mialgie, squilibri elettrolitici, iperuricemia, dislipidemia, ipertricosi, iperplasia gengivale e aumentato rischio, seppur raramente, di linfoma T cutaneo, linfoma non-Hodgkin e papulosi linfomatoide.²⁴⁹ Viene consigliata la sospensione del farmaco 2 settimane prima di una vaccinazione per poi riprenderne la somministrazione solo dopo 4-6 settimane.²⁴⁴

Azatioprina (AZA)

L'AZA si comporta come antimetabolita purinico indebolendo il sistema immunitario ed abbassando così la risposta infiammatoria nelle patologie autoimmuni. Non è il trattamento di prima scelta per la DA, il suo uso è molto più comune nelle mieli o malattie reumatologiche, ma diviene una seconda scelta in quei pazienti dove la terapia topica e la ciclosporina non sono efficaci, sono controindicate, oppure hanno dato effetti collaterali importanti.^{179,244}

L'AZA è efficace nel trattamento della D.A. severa poiché migliora il prurito, la qualità del sonno e riduce le manifestazioni cutanee,²⁵⁰ inoltre, uno studio prospettico del 2011 dimostra come l'AZA sia efficace tanto quanto il MTX (vedi paragrafo successivo) nel ridurre la sintomatologia clinica dopo 12 settimane di trattamento.²⁵¹ Rispetto alla ciclosporina, invece, ha un'efficacia minore ed una maggiore latenza nel manifestare gli effetti benefici²⁵² e, proprio a causa di questa sua nota lentezza di azione, può essere inizialmente somministrato insieme ad una basse dose di corticosteroidi.¹⁷⁹ Tuttavia AZA è più idoneo ad un trattamento a lungo termine, soprattutto, nei pazienti con malattia persistente¹⁷⁹ e, come per la ciclosporina, è sconsigliato il concomitante uso della fototerapia.²⁴⁴

Viene impiegato al dosaggio di 1-3 mg/kg/die, mediante 2 somministrazioni, con dose di mantenimento di 1,5 mg/kg/die,^{179,244} ma prima di iniziare il trattamento è necessario testare l'attività dell'enzima tiopurina-metiltransferasi (TPMT) perchè una mutazione in eterozigosi che riduce l'attività di questo enzima è stata associata ad un aumentato rischio di mielotossicità.²⁵³

I più frequenti effetti collaterali dell'AZA sono aumentata suscettibilità alle infezioni, cefalea, diarrea, nausea, vomito, dolori muscolari, febbre, anoressia, tossicità gastrointestinale, epatica (con aumento transaminasi) e midollare.²⁵⁴ L'utilizzo dell'AZA in pazienti con mieli ha anche mostrato un rischio aumentato di tumore cutaneo non melanoma (nonmelanoma skin cancers).²⁵⁵

Micofenolato mofetile (MMF)

Il micofenolato mofetile (MMF) è un farmaco immunosoppressore che inibisce la sintesi delle purine mediante l'inibizione dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), è autorizzato in molti paesi europei per il trattamento del lupus eritematoso sistemico e per prevenire il rigetto dopo un trapianto d'organo.²³² In Italia non è autorizzato il suo uso nel trattamento della D.A, ma è stato proposto come farmaco di terza scelta in quei pazienti con D.A. severa che non rispondono alla ciclosporina.¹⁷⁹

Il dosaggio del MMF è di 2 g al giorno e vari studi clinici lo hanno ritenuto efficace equiparando la sua efficacia a quella della ciclosporina.^{256,257}

Gli eventi avversi più comuni sono nausea e diarrea, talvolta possono insorgere leucopenia e trombocitopenia.²³²

Metotrexate (MTX)

Il MTX è un antagonista dell'acido folico che viene usato frequentemente nel trattamento della psoriasi. Tuttavia può essere usato anche come farmaco immunosoppressore di terza linea nei pazienti con D.A. severa in cui ciclosporina o AZA non hanno mostrato efficacia, abbiano dato effetti collaterali, o siano controindicate.

Vari studi hanno dimostrato come il MTX sia efficace, sia nell'adulto che nel bambino, nel controllare le manifestazioni della D.A.^{258,259} ed efficace quanto la ciclosporina,²⁶⁰ tuttavia nella pratica clinica esso non ha dato gli stessi risultati.¹⁷⁹

Viene utilizzato ad un dosaggio di 7,5-15 mg/sett, che può essere aumentato fino a 25 mg/sett; può essere impiegato a lungo termine e somministrato per via orale, sottocutanea o intramuscolare.¹⁷⁹

7.6. Target Therapy

La target therapy utilizza farmaci biologici (o a target molecolare) per bloccare od inibire un elemento cruciale nel pathway infiammatorio alla base della patologia. In dermatologia vi è un'ampissima letteratura riguardo l'uso di questi farmaci nei pazienti con psoriasi poiché, essendo noto e definito il processo patogenetico, sono state sintetizzate moltissime molecole.

Per quanto riguarda la D.A, invece, negli ultimi anni sono stati fatti molti progressi relativi alla patogenesi e dal 2018, in Italia, è stato approvato un anticorpo monoclonale, Dupilumab, per il trattamento della D.A. severa grave nei soggetti che non rispondono o non possono essere sottoposti a terapia sistemica con ciclosporina.²⁶¹

Alcune “small molecules” inibitori di JAK: Baricitinib, Upadacitinib e Abrocitinib hanno ottenuto l'indicazione per il trattamento della D.A. ma, tuttavia, non sono ancora state approvate dall'AIFA (associazione italiana del farmaco).²⁶² Anche il Tralokinumab, appartenente alla categoria della target therapy ha avuto indicazione ed è in attesa della risposta di AIFA.

Infine ci sono nuove terapie in fase di studio da tenere in considerazione come gli anticorpi monoclonali anti-IL-31: Nemolizumab, anti IL-13: Lebrikizumab, anti IL-22: Fezakinumab, Inibitori del TSLP: Tezepelumab, inibitori dell'OX40: GBR-830, e l'inibitore della fosfodiesterasi 4: Apremilast.²⁶²

Inibitore IL-4 e IL-13:

Dupilumab

Il dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4, completamente umano, di 147 Kda, antagonista competitivo dell'unità alfa del recettore dell'IL-4 (IL4R α), subunità essenziale per indurre la segnalazione di IL-4 e IL-13.^{262,263}

Diversi studi infatti hanno dimostrato che IL-4 e IL-13 attivano due differenti tipi di IL-4R. Il tipo I è composto dall'eterodimero IL-4R α / γ c, espresso soprattutto dalle cellule ematopoietiche e lega esclusivamente l'IL-4 mentre il tipo II, composto da IL-4R α /IL-13R α 1, è espresso dai monociti, macrofagi, linfociti B, linfociti T, linfociti NK, cellule endoteliali, fibroblasti e cheratinociti, e lega sia IL-4 sia IL-13.²⁶³⁻²⁶⁶ Il legame tra IL-4, o IL-13, e IL-4R attiva la via di segnalazione JAK/STAT 6,⁸¹ che a sua volta

attiva fattori di trascrizione nucleari che determinano effetti diversi, elencati nel paragrafo “3.2.1 Ruolo delle interleuchine nella D.A.” (p.17).

Uno dei primi studi randomizzati, a doppio cieco, che dimostrò l'efficacia del dupilumab vs placebo fu condotto da Beck et al. nel 2014.²⁶⁷ Successivamente, la sua sicurezza ed efficacia, in monoterapia e in combinazione con corticosteroidi topici, fu confermata da 2 grandi studi registrativi di fase 3 pubblicati nel 2016: SOLO 1 e SOLO 2.²⁶⁸ Essi reclutavano rispettivamente 671 e 708 pazienti, di età superiore a 18 anni con un punteggio IGA >3, EASI >16 e un coinvolgimento minimo della superficie corporea >10%. In entrambi gli studi, alla W16, almeno il 75% pazienti trattati con dupilumab registrarono un netto miglioramento dei punteggi EASI e IGA rispetto a quelli trattati con placebo; inoltre, furono registrati anche riduzione del prurito e dell'ansia.²⁶⁸

Successivamente alla pubblicazione di questi studi, nel marzo del 2017, l'FDA approvò l'uso del dupilumab per il trattamento di pazienti adulti, affetti da D.A. moderata-grave, candidati a terapia sistemica. Nel settembre 2017 anche l'EMA lo approvò²⁶² e, il 10 agosto 2018 anche l'AIFA si espresse a favore dell'uso del dupilumab nei pazienti adulti con D.A. grave, con EASI \geq 24, per i quali il trattamento con ciclosporina è controindicato, inefficace o non tollerato, garantendone così la rimborsabilità.²⁶⁹

Gli studi LIBERTY e CHRONOS invece dimostrarono la sicurezza e l'efficacia del farmaco anche dopo 1 anno di trattamento.²⁷⁰

Dupilumab è efficace e sicuro anche per i pazienti adolescenti,²⁷¹ infatti è stato approvato dalla FDA, l'11 marzo 2019, e dall'EMA, il 6 agosto 2019, per il trattamento di adolescenti con D.A. moderata-grave non adeguatamente controllata da terapie topiche, o quando tali terapie non siano consigliabili.²⁶² Il 10/12/2020 anche l'AIFA ha accettato e pubblicato in Gazzetta Ufficiale l'uso del dupilumab come farmaco innovativo per gli adolescenti senza che ci sia stato un impiego preliminare della ciclosporina.²⁷²

Nel 2020 la FDA, l'EMA hanno approvato dupilumab per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 anni con D.A. da moderata a grave, la cui malattia non sia adeguatamente controllata con terapie topiche o quando tali terapie non siano consigliabili²⁷³ e a breve otterrà da AIFA la rimborsabilità per questa categoria di pazienti.

Attualmente il farmaco viene somministrato, mediante penne o siringhe preriempite, tramite iniezione sottocutanea; la dose iniziale per i pazienti adulti è di 600 mg (due iniezioni da 300 mg) seguita da una dose di mantenimento di 300 mg somministrata a settimane alterne. Per i pazienti adolescenti e bambini la dose deve essere ridotta e rimodulata in base al peso corporeo²⁷³ a 400 mg loading dose seguita da 200 mg ogni due settimane nei pazienti adolescenti di peso inferiore a 60 kg.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 16 settimane di trattamento, tuttavia, qualora dovesse rendersi necessaria l'interruzione del trattamento, i pazienti potranno essere trattati nuovamente con successo. Alcuni potrebbero dimostrare una parziale risposta iniziale ma poi migliorare successivamente continuando il trattamento oltre le 16 settimane.²⁷³

Tra gli effetti collaterali più comuni si registrano reazioni nel sito di iniezione, congiuntivite allergica e infezioni da herpes labiale.^{270,273}

Fig 24. Elementi principali nella terapia della D.A.

	Cyclosporine	Methotrexate	Azathioprine	Mycophenolic acid	Corticosteroids	Dupilumab
Overall recommendation	++ acute flare intervention	++ long-term maintenance	Can be used long term	++ little toxicity	Outdated‡	Long-term maintenance
Time to respond (weeks)§	2	8-12	8-12	8-12	1-2	4-6
Time to relapse (weeks)	<2	>12	>12	>12	<2	>8
Most important side-effects	Serum creatinine ↑ blood pressure ↑	Haematological liver enzymes ↑ gastrointestinal	Haematological liver enzymes ↑ gastro-intestinal	Haematological skin infections gastro- intestinal	Cushing's osteoporosis diabetes	Conjunctivitis
Starting dose adult	4-5 mg/kg/day‡	5-15 mg/week	50 mg/day‡	MMF 1-2 g/day (EC-MPA 1.44 g/day)	0.2-0.5 mg/kg/day	600 mg loading dose
Maintenance dose adult	2.5-3 mg/kg/day	Most often 15/week; can increase to max 25 mg/week	2-3 mg/kg/day†	MMF 2-3 g/day (EC-MPA 1.44 g/day)	Not for maintenance‡	300 mg/2 weeks
Starting dose children	5 mg/kg/day	10-15 mg/m ² /week	25-50 mg/day	MMF 20-50 mg/kg/day	0.2-0.5 mg/kg/day	No data yet
Maintenance dose children	2.5-3 mg/kg/day	Increase 2.5-5 mg/ week, decrease 2.5 mg/week to effective/lowest effective dose	2-3 mg/kg/day†	Increase daily total dose by 500 mg every 2-4 weeks up to 30-50 mg/kg/day	Not for maintenance‡	No data yet
Pregnancy	Possible	Teratogenic, absolutely contraindicated	Conflicting data, possible with strict indication	Teratogenic, absolutely contraindicated	Possible	No data yet
Fathering	Possible	Little information, conflicting data,	Little information, possible with strict	Conflicting data	Possible	No data yet

Inibitore IL-13:

Tralokinumab

Tralokinumab è un anticorpo monoclonale IgG4 che agisce inibendo selettivamente l'attività dell'IL-13, legandosi $\alpha 1$ e $\alpha 2$ dell'IL-13. Tralokinumab, somministrato in pazienti con DA moderata-grave al dosaggio di 300 mg ogni 2 settimane, ha mostrato dopo 16 settimane una significativa riduzione sia della severità clinica che dell'intensità del prurito rispetto al placebo.²⁸⁷ Il farmaco risulta ben tollerato anche dopo 52 settimane di trattamento continuativo.²⁸⁷

Tra i suoi effetti collaterali più comuni sono segnalate infezioni del tratto respiratorio, cefalea e reazioni cutanee in sede di iniezione.²⁸⁷

Il 17 giugno 2021 l'EMA ha autorizzato l'uso del Tralokinumab per la D.A. moderata-grave, la dose iniziale consta di 4 somministrazioni, da 150 mg, sottocutanee, da somministrare in sedi differenti, mentre le dosi di mantenimento saranno effettuate con 2 somministrazioni ogni 2 settimane.²⁸⁸ E' attualmente in essere il percorso per ottenere la rimborsabilità del farmaco in Italia²⁸⁹

7.6.1. Small Molecules

•Inibitori di JAK:

La famiglia JAK è composta da quattro proteine: JAK1 , JAK2, JAK3 e TYK2.

A seconda del recettore, due o tre JAK sono associate alla porzione intracellulare del complesso recettoriale, vengono successivamente fosforilati e, quindi, trasferiscono il segnale ai fattori di trascrizione della famiglia STAT; ²⁷⁴ il segnale dell'IL-4 è mediato da JAK1 e JAK3, mentre quello dell'IL-13 da JAK1, JAK3 e TYK2. ²⁷⁵ Siccome uno dei principali meccanismi patogenetici della D.A. si basa sulla sovraespressione dell'IL-4 e dell'IL-13, un farmaco che inibisca gli enzimi JAK1 e JAK3 rappresenterebbe una buona terapia per la D.A. ²⁷⁶

Per questo motivo diversi JAK-inibitori, somministrati per via orale, sono stati approvati dall'EMA per l'uso nella D.A. ma, non essendo stata stabilita la rimborsabilità dall'AIFA, in Italia sono utilizzati in cliniche selezionate, solo in regime compassionevole o nell'ambito dei trials clinici. La prima generazione di JAK-inibitori, ad esempio baricitinib, ha come target diversi enzimi JAK, invece quelli di seconda generazione, come upadacitinib e abrocitinib, hanno singoli enzimi JAK come target. ²⁷⁵

Baricitinib

Baricitinib, selettivo per gli enzimi JAK1 e JAK2, rappresenta il primo JAK-inibitore di prima generazione somministrato per via orale. Studi di fase 3 hanno dimostrato la sua elevata efficacia, rispetto al placebo, per il trattamento della DA moderata-grave dell'adulto ai dosaggi di 4 e 2 mg. ²⁷⁷

Alcuni studi condotti sugli animali hanno dimostrato effetti teratogeni e di riduzione della fertilità se baricitinib è somministrato a dose 20 volte superiori, per questo motivo non è consigliato assumere il farmaco in gravidanza e interrompere l'uso 1 mese prima del concepimento. ²⁷⁸ Gli effetti avversi più frequentemente riportati, in circa l'1% dei casi, sono un aumento dei livelli del colesterolo, infezioni oro e rinofaringee, cefalea e aumentata suscettibilità alle infezioni erpetiche. ²⁷⁹ La somministrazione di Baricitinib in pazienti con D.A. moderata-grave che non possono essere trattati, o non rispondono, ai trattamenti topici è stata approvata dall'EMA il 13/02/2017. ²⁷⁹

In Italia tuttavia il 10/12/2021 è stata decretata la non rimborsabilità dall'AIFA. ²⁸⁰

Upadacitinib

Upadacitinib è un JAK-inibitore di seconda generazione, selettivo per l'enzima JAK1 ed è stato sviluppato proprio per migliorare il profilo di sicurezza, minimizzando gli effetti legati all'inibizione di JAK2 e JAK3, senza ridurre l'efficacia.²⁸¹

Studi registrativi contro placebo ha dimostrato che Upadacitinib, assunto per 16 settimane, una volta al giorno, al dosaggio di 15 o 30 mg, nei pazienti affetti da DA moderata-grave, riduce il valore di EASI rispettivamente del 62% quando se ne assumono 15mg e del 74%, a 30mg.²⁸²

Come per Baricitinib, anche Upadacitinib ha mostrato effetti teratogeni sugli animali; per questo motivo è sconsigliato l'uso in gravidanza, presunta tale oppure programmata entro 1 mese.²⁸²

La somministrazione di 15-30 mg/die di Upacitinib per trattare la D.A. moderata-severa in pazienti con età >12 anni è stata approvata dall'EMA il 16 dicembre 2019.²⁸³ In Italia è in fase di approvazione dall'Aifa.²⁸⁴

Abrocitinib

Abrocitinib è un altro altro farmaco appartenente alla classe dei JAK-inibitori di seconda generazione ed è specifico per l'enzima JAK1 come l'upadacitinib. Uno studio di fase 2b ha valutato il profilo di efficacia e sicurezza di 200 mg/die di abrocitinib per il trattamento di pazienti adulti affetti da DA moderata-grave, riportando un significativo miglioramento clinico della patologia.²⁸⁵

L'EMA ha dato la sua approvazione per l'uso nella D.A. moderata-severa nei pazienti >12 anni il 9 dicembre 2021,²⁸⁶ mentre l'Aifa non si è ancora espressa riguardo la sua eventuale rimborsabilità.

7.6.2. Nuovi farmaci in fase di studio

Le recenti e sempre più dettagliate conoscenze dei meccanismi alla base della DA, hanno contribuito fortemente allo sviluppo di terapie sistemiche, con elevati profili di efficacia e sicurezza, rivolte verso specifici target molecolari coinvolti nei percorsi patogenetici della DA. Oltre al dupilumab, inibitori dell'IL-13 e di JAK, trattati nei paragrafi precedenti, si stanno sviluppando altre promettenti terapie biologiche con anticorpi monoclonali rivolti verso diversi altri specifici target molecolari quali IL-31, IL-22, e altre citochine.²⁶² Tutti i farmaci in questo paragrafo non sono ancora stati approvati dall'EMA in quanto sono in corso studi registrativi per valutarne il profilo di efficacia e sicurezza.

Nemolizumab (Inibitore IL-31)

L'IL-31 gioca un ruolo fondamentale nell'induzione del prurito nel paziente con D.A. Il Nemolizumab è un anticorpo monoclonale selettivo per il recettore α dell'IL-31 (IL-31R α) che agisce inibendo il segnale di questa specifica interleuchina.

Un recente studio di fase 2b sulla somministrazione sottocutanea di 30 mg di nemolizumab, ogni 4 settimane, contro placebo, ha dimostrato un significativo miglioramento clinico della patologia, espresso mediante riduzione del punteggio clinico EASI e del punteggio VAS.²⁹⁰ Gli effetti collaterali più comuni riportati sono stati: esacerbazione della dermatite, nasofaringiti, infezioni del tratto respiratorio e aumento dei livelli di creatinina.²⁹⁰

Fezakinumab (Inibitore dell'IL-22)

Fezakinumab è un anticorpo monoclonale che inibisce selettivamente l'attività dell'IL-22, citochina responsabile della disfunzione della barriera cutanea e dell'iperproliferazione epidermica mediante inibizione della differenziazione dei cheratinociti e della formazione delle tight junction.²⁹¹

In uno studio di fase 2, fezakinumab ha dimostrato buoni risultati di efficacia, espressi mediante riduzione significativa dell'indice SCORAD nel trattamento di pazienti affetti da DA moderata-grave, stratificati in base ai livelli di IL-22 presenti a livello cutaneo.²⁹² Ha dimostrato anche un buon profilo di sicurezza e l'effetto avverso più comune è rappresentato da infezioni del tratto respiratorio superiore.²⁹²

Tezepelumab (Inibitore del TSLP)

Tezepelumab è un anticorpo monoclonale che agisce inibendo selettivamente la TSLP. Ha dimostrato buoni risultati di efficacia, seppure non statisticamente significativi (espressi come riduzione del 50% del punteggio EASI rispetto al basale), nel trattamento della D.A. moderata-grave in soggetti adulti, al dosaggio di 280 mg ogni 2 settimane vs placebo.²⁹³

Inibitori dell'OX40: GBR830

GBR 830 è un anticorpo monoclonale che agisce inibendo il recettore OX40 nella via Th2. OX40 e il suo ligando OX40L sono due importanti costimolatori della superfamiglia del TNF e sembrano svolgere un importante ruolo nell'attivazione dei linfociti T e nella creazione di quelli della memoria.^{294,295}

GBR 830 ha dimostrato buoni risultati di efficacia nel trattamento della D.A. moderata-grave con due somministrazioni ev di 10 mg/kg ogni 4 settimane, inducendo una significativa riduzione nello spessore dell'epidermide, una riduzione dell'espressione di specifici mRNA-biomarker e un miglioramento clinico espresso dalla percentuale di riduzione del punteggio EASI vs placebo.²⁹⁶

7.6.3. Off-label use of other traditional biologicals

In questo paragrafo sono invece riportati i farmaci biologici già approvati per trattare altre patologie ma non approvati per la D.A. per cui ogni loro utilizzo è da considerarsi off-label.

▪Rituximab

Farmaco monoclonale anti-CD20, approvato già per i Linfomi non Hodgkin e per il Pemfigo Volgare, potrebbe risultare efficace nel ridurre le manifestazioni cutanee della D.A. Tuttavia sono riportati pochi casi sull'utilizzo di questo farmaco nella D.A.

▪Mepolizumab

Farmaco anti-IL-5, già approvato per l'asma,²⁹⁷ che non ha mostrato significativi miglioramenti della sintomatologia della D.A. nei pochi studi effettuati.²⁹⁸

▪Omalizumab

Omalizumab si lega alle IgE libere, impedendo che si leghino ai recettori presenti sui mastociti e sui basofili²⁹⁹ ed è già approvato per il trattamento dell'asma allergico, dell'orticaria cronica e della rinosinusite cronica con polipi nasali.³⁰⁰

Sono stati condotti numerosi studi sull'uso di questo farmaco nella D.A. tuttavia i risultati ottenuti sono contrastanti.^{232,301-304}

▪Ustekinumab

Bloccando l'IL-12 e l'IL-23, ustekinumab, già approvato per la Psoriasi, Artrite psoriasica e MICI,³⁰⁵ potrebbe diminuire l'aumentata risposta Th1, Th17 e Th22 presente nei soggetti affetti da D.A.; tuttavia i pochi studi condotti, per altro con campioni piccolissimi, sono risultati discordanti e poco efficienti.^{306,307}

▪Apremilast

Apremilast è una "small-molecule", inibitore della PDE4 che è già stato approvato per il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica.³⁰⁸ Il blocco della PDE4 aumenta i livelli intracellulari di adenosina monofosfato con conseguente down regulation delle citochine proinfiammatorie come IL-2, IL-5, IL-13 e aumento della produzione della citochina regolatrice IL-10.

Uno studio del 2012 ha dimostrato che Apremilast è efficace nel ridurre le lesioni ed il prurito nella D.A. moderata-severa.³⁰⁹

PARTE II

1. INTRODUZIONE

La continua ricerca per meglio comprendere i meccanismi fisiopatologici alla base della D.A. ha portato all'individuazione di alcune molecole chiave della cascata infiammatoria che sottende alla patologie e ha consentito la produzione di farmaci superselettivi a target molecolare diretti contro i bersagli molecolari, ritenuti elementi chiave nella patogenesi della dermatite. Il dupilumab è stato il primo farmaco biologico a target molecolare per la D.A. capace di legare la subunità α del recettore per IL-4 (IL4R α) , condivisa con il recettore dell'IL-13, e di inibire il segnale intracellulare da esso generato dalle IL; viene classificato come un farmaco anti IL-4 e IL-13.

Il seguente elaborato è uno studio osservazionale prospettico e retrospettivo, svolto presso la S.O.D di Dermatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria: “Ospedali Riuniti di Ancona”, che presenta i dati in real life a 52 settimane di trattamento Dupilumab (Dupixent), nei pazienti affetti da D.A. moderata-severa.

2. MATERIALI E METODI

2.1. Popolazione dello studio

Nello studio sono stati inclusi tutti i pazienti affetti da D.A. moderata severa sottoposti a trattamento con Dupilumab presso la S.O.D di Dermatologia degli Ospedali Riuniti di Ancona. Da Marzo 2021 a Dicembre 2021, 220 pazienti risultavano in trattamento con Dupilumab presso la clinica; di questi, 64 sono stati esclusi poiché, a Dicembre 2021, avevano iniziato il trattamento da meno di 16 settimane e quindi non vi erano dati relativi ad alcuna rivalutazione. Dei rimanenti 156, 1 ulteriore paziente è stato escluso perchè non si è presentato ai controlli e non è stato possibile raccogliere dati. La popolazione di studio finale risulta così formata da 155 pazienti. Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati trattati, a tempo 0, con 2 somministrazioni sottocutanee da 300 mg di Dupixent e poi, successivamente, 1 somministrazione da 300 mg ogni 2 settimane come da scheda tecnica del farmaco. I pazienti sono stati valutati al baseline e rivalutati a 16, 32 e 52 settimane. Dei 155 pazienti inclusi nello studio 89 hanno terminato il periodo di osservazione di 52 settimane, mentre sono disponibili dati a w16, per 151 pazienti, e a w32, per 119 pazienti. Durante il periodo di studio viene consentito a 9 pazienti di assumere corticosteroidi topici in concomitanza al Dupixent.

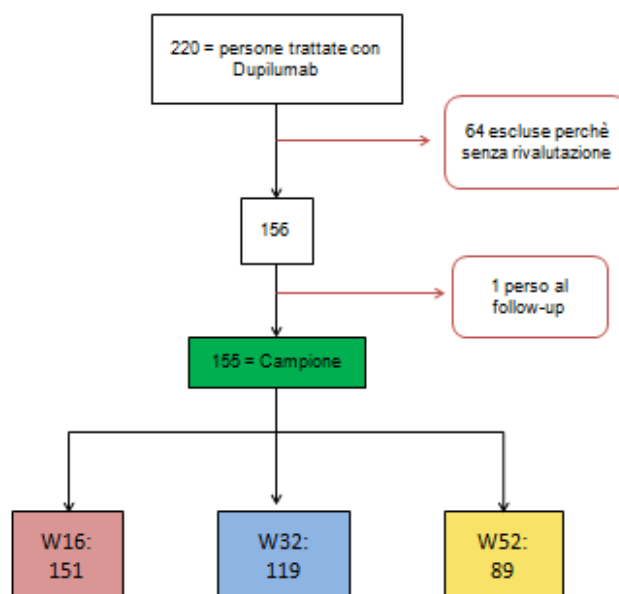


Fig. 25: Grafico della popolazione campionaria in studio

2.2. Misure dei risultati

Al baseline, W0, prima di iniziare il trattamento con Dupilumab, sono stati raccolti i dati clinici ed antropometrici dei pazienti e le informazioni relative alla storia della dermatite come età di insorgenza, localizzazione di malattia, terapie precedenti e presenza/assenza di comorbidità. Sono state somministrate da parte dei clinici dermatologi scale di valutazione per definire la severità della malattia (EASI) e sono stati eseguiti da parte dei pazienti dei questionari sulla qualità della vita (DLQI) e sulla gravità del sintomo prurito (NRS prurito). Gli assessment sono stati ripetuti alla W16, 32 e 52 di trattamento.

2.3. Obiettivi dello studio

ENDPOINT PRIMARI

Abbiamo monitorato l'efficacia del farmaco attraverso le rivalutazioni degli assessment EASI, NRS prurito e DLQI alle W16, W32 e W52. Nel dettaglio il trattamento si considera efficace qualora ci sia una riduzione di almeno il 50% del punteggio dell'EASI a W16 rispetto al basale (EASI50). Il raggiungimento di tale risultato rappresenta la condizione utile per proseguire il trattamento. *(Per una dettagliata analisi delle scale di valutazione paragrafo p.50 "Scale di valutazione")* Abbiamo anche considerato un successo terapeutico la riduzione alla W16 dell' NRS prurito di almeno 5 punti rispetto al basale o l'ottenimento di un valore assoluto uguale o inferiore a 0. Lo stesso per il DLQI dove ci aspettiamo una riduzione di almeno 5 punti rispetto al basale o un valore assoluto pari o inferiore a 1 alla rivalutazione a 16 settimane. Gli stessi parametri sono stati monitorati anche alle rivalutazioni successive ovvero W32 e W52 per valutare l'andamento della terapia nel lungo termine. Di seguito vengono riportati gli endpoint primari dello studio

1. Percentuale di soggetti che alla W16, W32 e W52 hanno ottenuto una riduzione del punteggio EASIdi almeno 50% (**EASI50**), rispetto al baseline.

2. Percentuale di soggetti che alla W16, W32 e W52 hanno ottenuto un punteggio NRS prurito ≤ 1 oppure una sua riduzione di almeno 5 punti dal baseline (**NRS $\leq 1 \vee \Delta$ NRS ≥ 5**)
3. Percentuale di soggetti che alla W16, W32 e W52 hanno ottenuto un punteggio DLQI ≤ 1 oppure una sua riduzione di almeno 5 punti dal baseline (**DLQI $\leq 1 \vee \Delta$ DLQI ≥ 5**)

ENDPOINT SECONDARI

A completamento degli endpoint primari in merito al monitoraggio dell'efficacia del farmaco tra gli endpoint secondari abbiamo osservato in quanti soggetti, in trattamento, si è ottenuto alle settimane 16, 32 e 52 di trattamento un miglioramento dell'EASI rispetto al baseline del 75% (EASI75), 90% (EASI90) e 100% (EASI100). Infine abbiamo ricercato tra le informazioni disponibili sulla storia clinica dei pazienti e le caratteristiche della malattia dei fattori predittivi risposta al trattamento, in tutti coloro che hanno raggiunto gli endpoint primari. Di seguito vengono riportati gli endpoint secondari dello studio

- I. Percentuale di soggetti che alla W16, W32 e W52 hanno ottenuto una riduzione del punteggio EASIdi almeno 75% (**EASI75**), rispetto al baseline.
- II. Percentuale di soggetti che alla W16, W32 e W52 hanno ottenuto una riduzione del punteggio EASIdi almeno 90% (**EASI90**), rispetto al baseline.
- III. Percentuale di soggetti che alla W16, W32 e W52 hanno ottenuto una riduzione del punteggio EASIdi almeno 100% (**EASI100**), rispetto al baseline.
- IV. Valutare se l'**età di insorgenza** della D.A., influenza il raggiungimento degli endpoint primari.
- V. Valutare se la presenza di **comorbidità atopiche** come rinite, congiuntivite o asma allergico, influenza il raggiungimento degli endpoint primari.
- VI. Valutare se il **genere**, influenza il raggiungimento degli endpoint primari.
- VII. Valutare se il precedente trattamento con **ciclosporina** influenza il raggiungimento degli endpoint primari.
- VIII. Valutare se la localizzazione di aree **sensibili** come viso, mani e genitali influenza il raggiungimento degli endpoint primari.

2.4. Analisi statistiche

Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando il software online Graph-Pad Prism (<https://www.graphpad.com/quickcalcs>) con il pacchetto QuickCalcs ed anche il sito Social Science Statistic (<https://www.socscistatistics.com/>).

Tutti i dati sono stati espressi come medie \pm IC al 95%.

Per valutare la significatività dei risultati, la distribuzione delle variabili degli endpoint primari è stata verificata, sia con il **test di Kolmogorov-Smirnov** che con il **test di Shapiro-Wilk** e, poiché i dati presentavano una distribuzione non normale, ma leptocurtica o platicurtica, è stato utilizzato il **test di Kruskal-Wallis** non parametrico per le variabili non appaiate.

Per la correlazione tra le variabili (endpoint secondari) è stato invece utilizzato il **Test Esatto di Fisher** nei casi in cui la numerosità campionaria di un elemento era <6 , e negli altri casi il **test del Chi quadro modificato da Yates**.

Per tutte le analisi un p value $< 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

3. RISULTATI

Dei 155 pazienti inclusi nello studio, 89 hanno terminato il periodo di osservazione di 52w, mentre per 151 è presente una rivalutazione a w16 e per 119 una a w32.

Nello studio sono inclusi 85 maschi e 70 femmine, con un'età media di 46,65 anni, oscillanti da un minimo di 14 a un massimo di 91 anni; in 95 pz la D.A. è insorta precedentemente al compimento dei 18 anni, mentre in 60 essa è comparsa dopo i 18 anni. Novantadue pazienti su 155 hanno precedentemente assunto ciclosporina; 82 pazienti presentano comorbidità atopiche come rinite, congiuntivite o asma allergico, 19 altre comorbidità e 54 non hanno comorbidità atopiche.

Al baseline, dei 155 pazienti inclusi, 13 non avevano manifestazioni atopiche in aree sensibili; 31 avevano solo localizzazione al viso, 17 solo alle mani, 1 solo ai genitali, 59 sia alle mani che al viso, 9 sia al viso che ai genitali e 25 in tutte e tre le sedi.

Le caratteristiche della popolazione al baseline sono riassunte in figura 26.

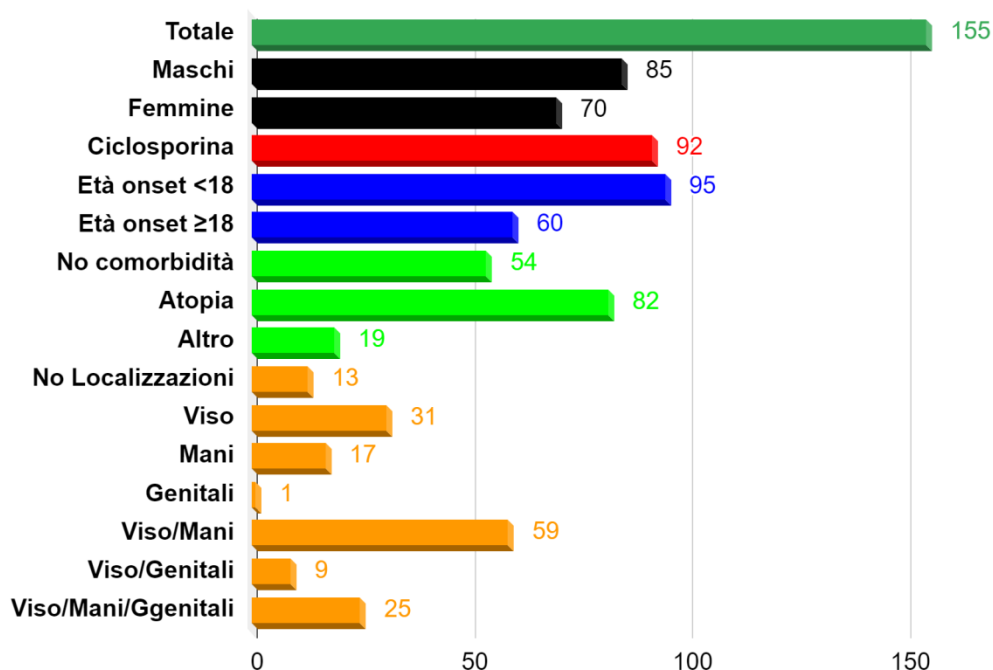


Fig.26: Grafico riportante i parametri secondari, valutati nello studio, a t0

A **T0** la media di **EASI** era $27,60 \pm 0,75$ (IC 95%) con un minimo di 10 ed un massimo di 41; l'**NRS** era $8,53 \pm 0,21$ (IC 95%) con un minimo di 3 ed un massimo assoluto di 10; il valore del **DLQI** invece era $17,19 \pm 1,02$ (IC 95%) con un valore minimo di 2 e massimo di 28.

I valori medi di **EASI** sono significativamente ridotti ($p < 0,00001$) in tutte le rivalutazioni, ed al termine della fase di osservazione: a **W16** il valore medio di **EASI** era $5,53 \pm 0,74$ con una riduzione percentuale di $79,90\% \pm 2,84\%$; a **W32** il valore medio di **EASI** era $3,82 \pm 0,59$ con una riduzione percentuale di $86,37\% \pm 2,49\%$; ed a **w52** era di $3,18 \pm 0,60$ con una riduzione percentuale di $88,64\% \pm 2,94\%$.

Anche i valori medi di **NRS prurito** sono significativamente ridotti ($p < 0,00001$) in tutte le rivalutazioni ed al termine della fase di osservazione con un trend positivo: a **W16** il valore medio era $2,77 \pm 0,32$ con una riduzione di $5,83 \pm 0,33$ punti, in percentuale di $68,23 \pm 3,51\%$; a **W32** il valore medio era $2,29 \pm 0,33$ con una riduzione di $6,23 \pm 0,37$ punti, in percentuale $72,90\% \pm 3,94\%$; ed a **w52** era di $2,18 \pm 0,32$ con una riduzione di $6,45 \pm 0,37$ punti, in percentuale $74,97\% \pm 4\%$.

Infine anche i valori medi del test **DLQI** sono significativamente ridotti ($p < 0,00001$) in tutte le rivalutazioni ed al termine della fase di osservazione con un trend positivo: a

W16 il valore medio era $3,88 \pm 0,52$ con una riduzione percentuale di $76,91 \pm 3,06\%$ ($13,56 \pm 0,97$); a **W32** il valore medio era $2,74 \pm 0,39$ con una riduzione percentuale di $81,71\% \pm 3,33\%$ ($14,07 \pm 1,14$); ed a **w52** era di $2,59 \pm 0,47$ con una riduzione percentuale di $84,51\% \pm 3,11\%$ ($14,22 \pm 1,27$). I valori medi a T0, W16, W32 e W52 sono riportati in tabella 11.

Tab.11: Dati dei parametri degli end point primari ad ogni rivalutazione

TIME	MEDIA EASI	MEDIA NRS	MEDIA DLQI
T0	27,6	8,53	17,19
W16	5,53	2,77	3,88
W32	3,82	2,29	2,74
W52	3,18	2,18	2,59

Fig.27: Grafico valore EASI ad ogni rivalutazione

Valore EASI per week

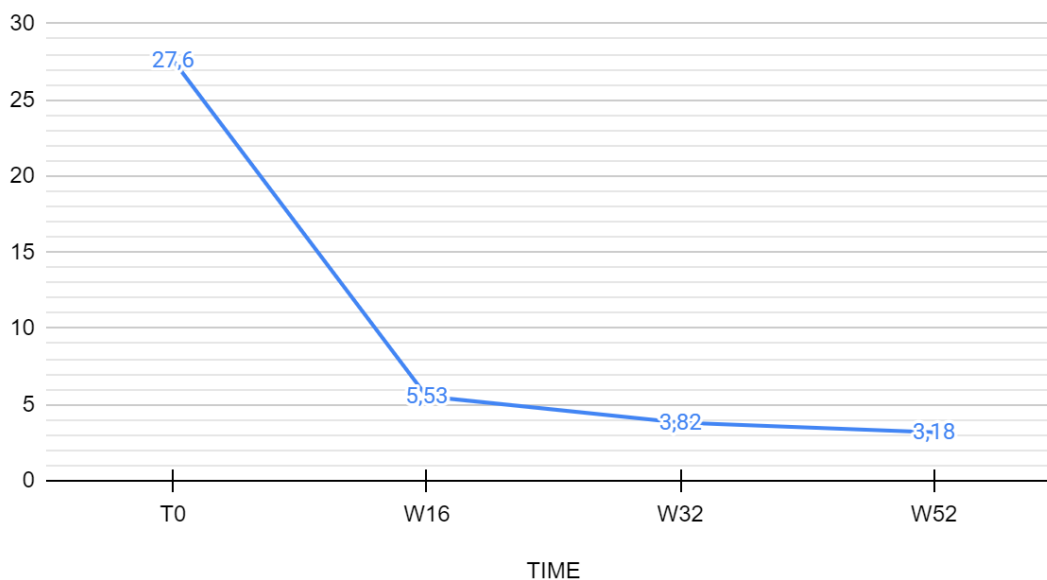


Fig.28: Grafico valore NRS ad ogni rivalutazione

Valore NRS per week

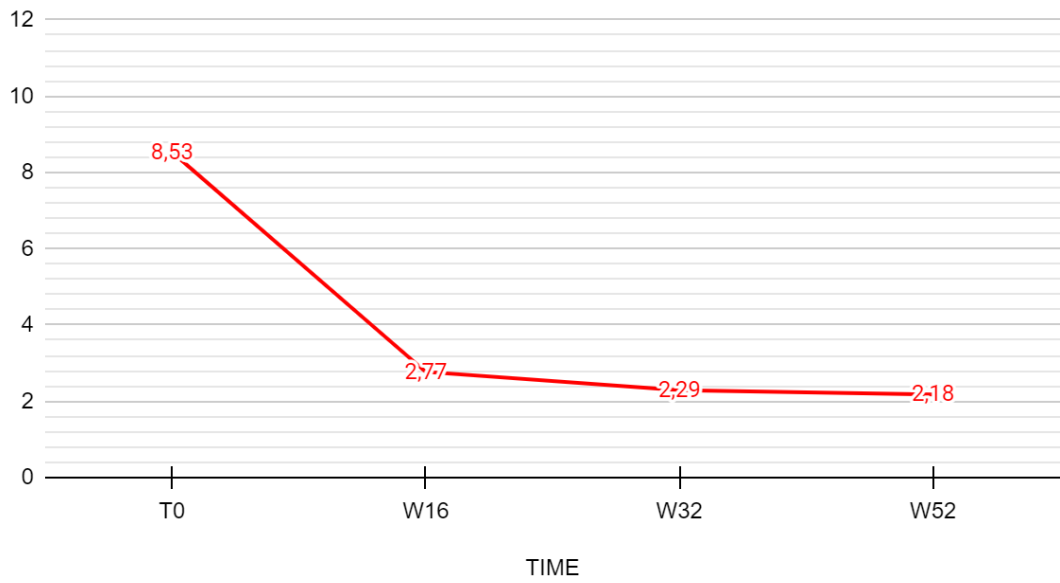
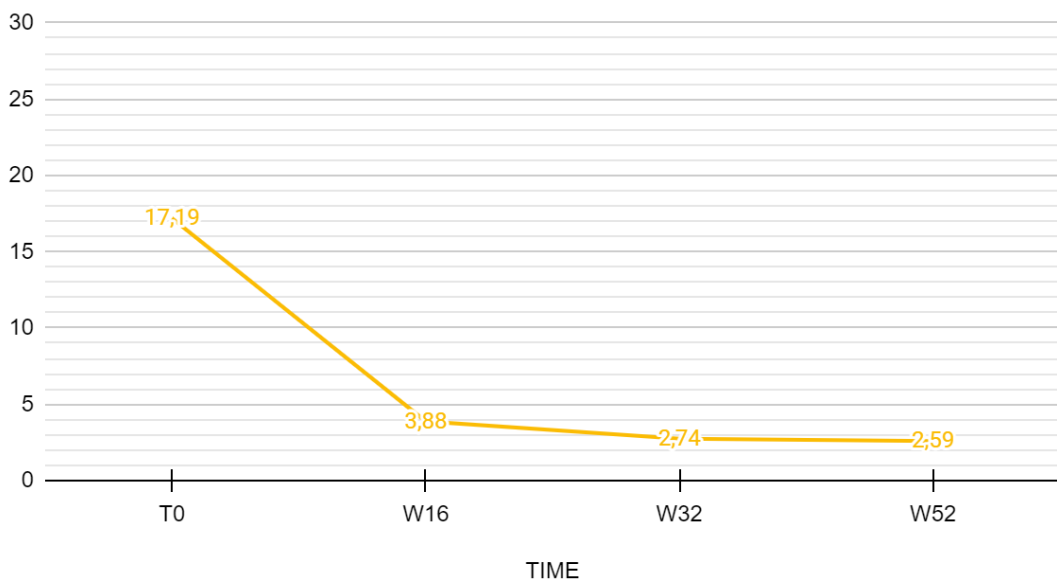


Fig.29: Grafico valore DLQI ad ogni rivalutazione

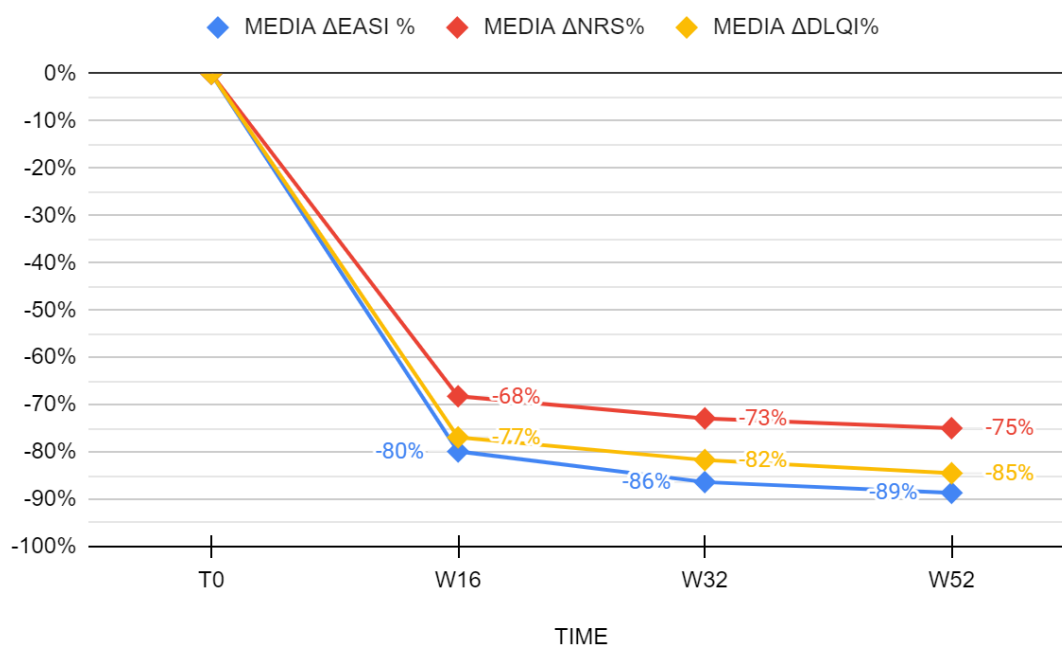
Valore DLQI per week



Tab.12: Dati in % dei parametri degli end point primari di ogni rivalutazione

TIME	MEDIA EASI %	MEDIA NRS %	MEDIA DLQI %
T0	0%	0%	0%
W16	-79,90%	-68,23%	-76,91%
W32	-86,37%	-72,90%	-81,71%
W52	-88,64%	-74,97%	-84,51%

Fig.30: Grafico dei parametri degli endpoint primari in % ad ogni rivalutazione



3.1. Risultati Endpoint Primari

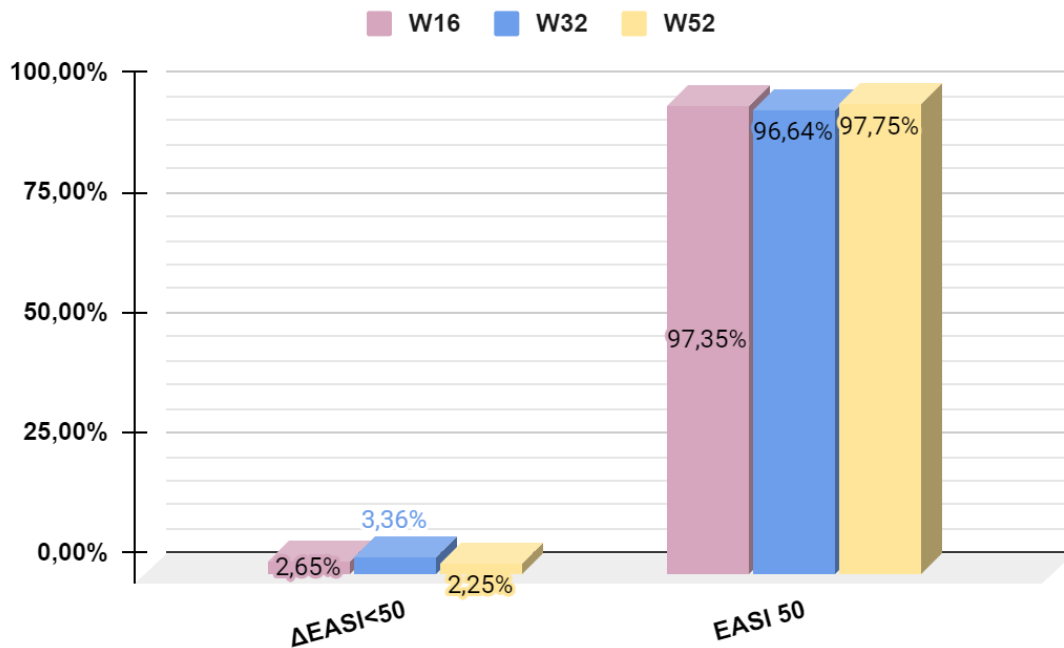
1. Percentuale di soggetti che alla W16, W32 e W52 hanno ottenuto una riduzione del punteggio EASIdi almeno 50% (EASI50), rispetto al baseline.

Una riduzione di almeno il 50% del valore di EASI iniziale è stata riscontrata, dopo **16 settimane**, nel **97,35%** dei pazienti (147 su 151), a **w32** il **96,64%** dei pazienti ha raggiunto tale obiettivo (115 su 119) ed al termine del periodo di osservazione di **52 settimane** il **97,75%** aveva una riduzione del valore EASI iniziale superiore al 50% (87 su 89).

Tab.13: Risultati del 1° Endpoint Primario

	pz W16	%	pz W32	%	pz W52	%
Δ EASI<50	4	2,65%	4	3,36%	2	2,25%
EASI 50 (1°END POINT PRIMARIO)	147	97,35%	115	96,64%	87	97,75%

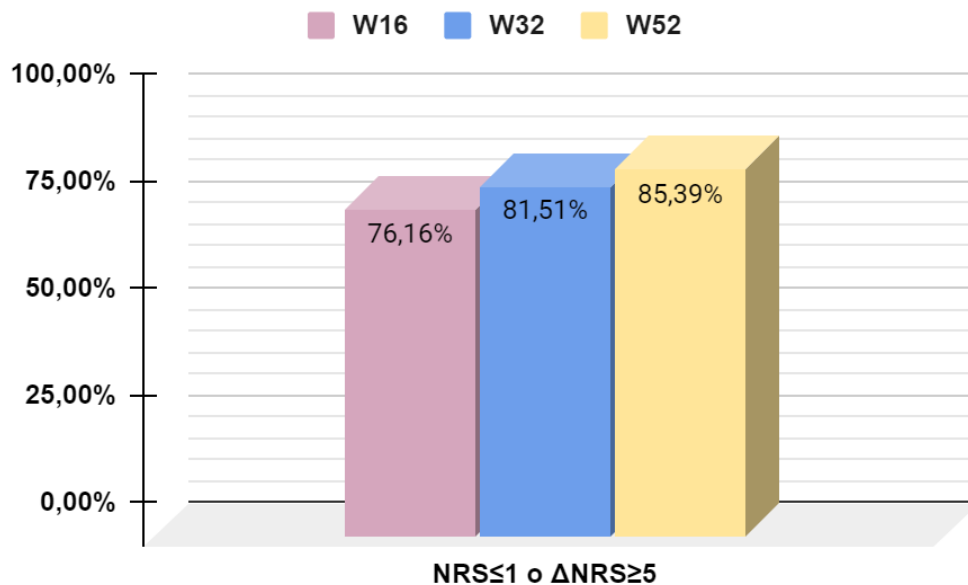
Fig.31: Grafico % pz 1° endpoint primario (EASI50)



2. Raggiungimento di un punteggio NRS prurito ≤ 1 o una sua riduzione di almeno 5 punti dal baseline.

Dopo **16 settimane** di trattamento con Dupilumab, 115 pazienti, per una percentuale del **76,16%**, hanno raggiunto un punteggio NRS <1 oppure una riduzione superiore o uguale a 5 punti del valore al baseline. Dopo **32 settimane** il numero dei pazienti che ha raggiunto il 2° endpoint primario è di 97, **81,51%**; ed al termine del periodo di osservazione di **52 settimane** sono 76, per un valore dell'**85,39%**.

Fig.32: Grafico % pz 2° endpoint primario (NRS ≤ 1 o Δ NRS ≥ 5)



3. Raggiungimento di un punteggio DLQI ≤ 1 oppure una sua riduzione di almeno 5 punti dal baseline.

Dopo **16 settimane** di trattamento con Dupilumab 143 pazienti su 151 hanno raggiunto un punteggio DLQI <1 oppure una riduzione superiore o uguale a 5 punti del valore al baseline, per una percentuale del **94,70%**. Dopo **32 settimane** il numero dei pazienti che ha raggiunto il 3° endpoint primario è di 115, **96,64%**; ed al termine del periodo di osservazione di **52 settimane** sono 88, per un valore del **98,88%**

Fig.33: Grafico % pz 3° endpoint primario (DLQI≤1 o ΔDLQI≥5)

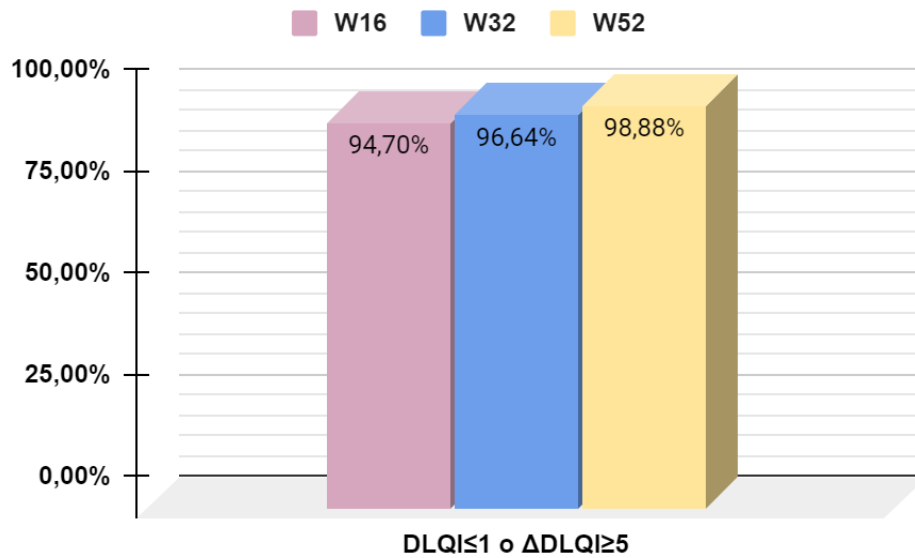
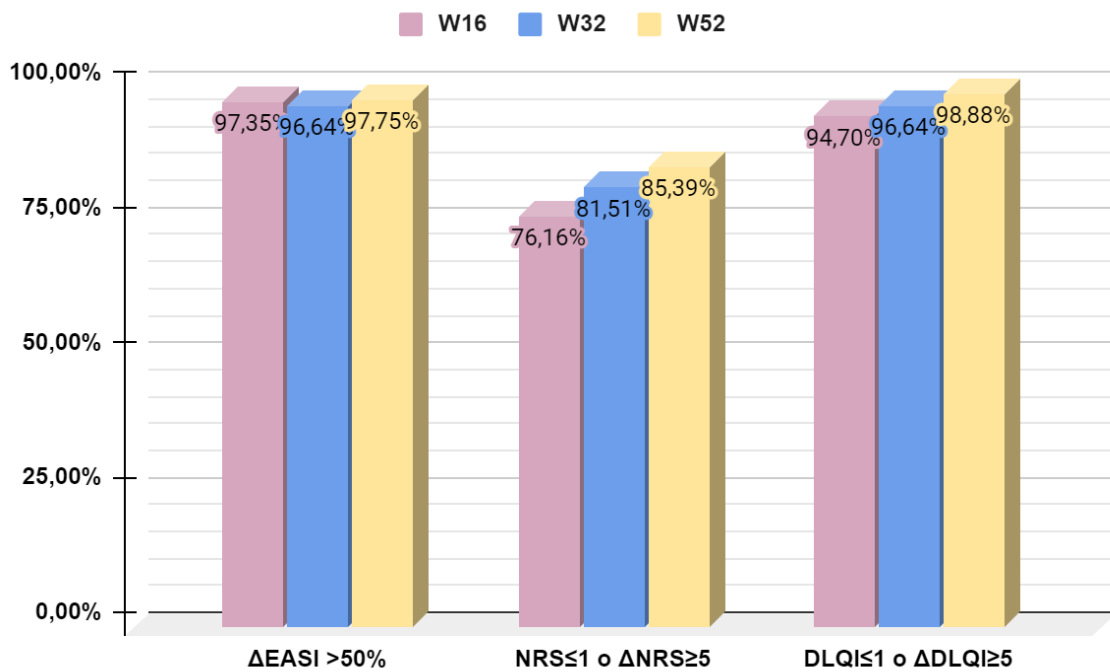


Fig.34: % pazienti raggiunto gli endpoint primari.



3.2. Risultati Endpoint Secondari

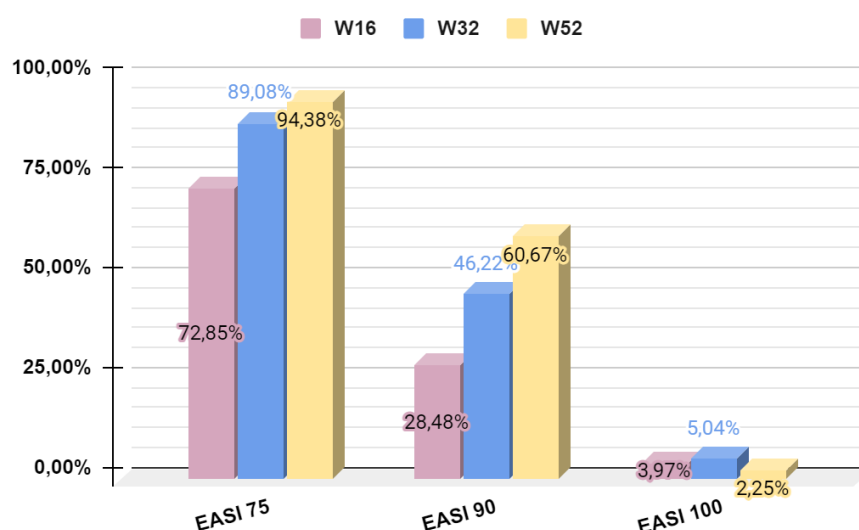
- I. Un miglioramento del valore di EASI superiore al **75%** invece è stato raggiunto dal **72,85%**, dall' **89,08%** e dal **94,38%** dei pazienti, rispettivamente a w16, w32 e w52. (EASI 75)
- II. Un miglioramento del valore di EASI superiore al **90%** invece è stato raggiunto dal **28,48%**, dall' **46,22%** e dal **60,67%** dei pazienti, rispettivamente a w16, w32 e w52. (EASI 90)
- III. La **completa scomparsa** dei segni di malattia è presente in circa il **4%**, **5%** e **2,25%** dei pazienti. (EASI 100)
- IV. Su 151 pazienti rivalutati dopo 16 settimane di trattamento, 92 avevano una D.A. con esordio precedente ai 18 anni e 59 successivo; a w32, su 119 pazienti, 75 avevano un esordio precedente ai 18 anni mentre 44 successivo ed a w52, su 89 pazienti, in 51 era precedente e in 38 successivo. In nessuna situazione si è riscontrata una relazione statisticamente significativa tra esordio della D.A. e raggiungimento degli endpoint primari. I risultati relativi all'età d'insorgenza ed i singoli endpoint primari sono riportati nella tabella 14
- V. Su 151 pazienti rivalutati dopo 16 settimane di trattamento, 79 avevano comorbidità atopiche, 19 altre comorbidità e 53 nessuna; a w32, su 119 pazienti, 67 avevano comorbidità atopiche, 15 altre comorbidità e 37 nessuna; a w52, su 49 pazienti avevano comorbidità atopiche, 13 altre comorbidità e 27 nessuna. In nessuna situazione si è riscontrata una relazione statisticamente significativa tra presenza di comorbidità atopiche e raggiungimento degli endpoint primari. I risultati relativi alle comorbidità ed i singoli endpoint primari sono riportati nella tabella 15
- VI. Su 151 pazienti a w16, 84 erano maschi e 67 femmine; a w32 erano rispettivamente 67 e 52, mentre a fine osservazione erano 48 e 41. In nessuna situazione si è riscontrata una relazione statisticamente significativa tra differenza di genere e raggiungimento degli endpoint primari. I risultati riportati in tabella 16 mettono in relazione il genere con gli endpoint primari.

- VII. 88 pazienti su 151 avevano assunto ciclosporina prima di iniziare il trattamento con Dupixent a w 16. A w32 essi erano 70 su 119 ed a w52, invece, 59 su 89. A differenza di tutte le situazioni precedenti, in questo caso, sia il test esatto di Fisher che la correlazione di Spearman hanno riportato un p value < 0,05 nel 3° endpoint primario ($DLQI \leq 1$ o $\Delta DLQI \geq 5$) a w16, dimostrando una relazione statistica tra le due variabili, ovvero che la precedente terapia con ciclosporina porta ad un più rapido miglioramento del DLQI, con una riduzione del valore basale alla W16 statisticamente significativa in chi è stato trattato in passato rispetto a chi non è stato precedentemente trattato con ciclosporina. I dati riportati in tabella 17 mettono in relazione il precedente trattamento con ciclosporina ed il raggiungimento degli endpoint primari.
- VIII. Per quanto riguarda la risposta delle aree sensibili, **a w16 persistono 70 aree sensibili su 134 (52,24%); a w32 persistono 48 aree sensibili su 109 (44,04%)** ed, infine, **a w52 persistono 44 aree sensibili su 87 (50,57%)**.

Tab.14: Risultati 1°, 2° e 3° endpoint secondario

	pz W16	%	pz W32	%	pz W52	%
EASI 75	110	72,85%	106	89,08%	84	94,38%
EASI 90	43	28,48%	55	46,22%	54	60,67%
EASI 100	6	3,97%	6	5,04%	2	2,25%

Fig.35: Grafico % pz 1°, 2° e 3° endpoint secondario (EASI75, 90 e 100)



Tab.15: Et  d'insorgenza D.A. in relazione al raggiungimento degli endpoint primari (* easi 75 e non 50 per una migliore significativit  clinica)

	ONSET	EASI>75%*	EASI<75%*	TOT.	NRS≤1 o ΔNRS≥5	NRS>1 o ΔNRS<5	TOT.	DLQI≤1 o ΔDLQI≥5	DLQI>1 o ΔDLQI<5	TOT.
W16	<18	68	24	92	67	25	92	86	6	92
	≥18	42	17	59	48	11	59	57	2	59
	TOTALE	110	41	151	115	36	151	143	8	151
W32	<18	65	10	75	59	16	75	71	4	75
	≥18	41	3	44	38	6	44	44	0	44
	TOTALE	106	13	119	97	22	119	115	4	119
W52	<18	46	5	51	41	10	51	50	1	51
	≥18	38	0	38	35	3	38	38	0	38
	TOTALE	84	5	89	76	13	89	88	1	89

Tab.16: Comorbidit  atopiche in relazione al raggiungimento degli endpoint primari (* easi 75 e non 50 per una migliore significativit  clinica)

	COMORBIDITA'	EASI>75%*	EASI<75%*	TOT.	NRS≤1 o ΔNRS≥5	NRS>1 o ΔNRS<5	TOT.	DLQI≤1 o ΔDLQI≥5	DLQI>1 o ΔDLQI<5	TOT.
W16	ATOPICHE	57	22	79	58	21	79	75	4	79
	NESSUNA	53	19	72	57	15	72	68	4	72
	TOTALE	110	41	151	115	36	151	143	8	151
W32	ATOPICHE	60	7	67	53	14	67	65	2	67
	NESSUNA	46	6	52	44	8	52	50	2	52
	TOTALE	106	13	119	97	22	119	115	4	119
W52	ATOPICHE	47	2	49	40	9	49	48	1	49
	NESSUNA	37	3	40	36	4	40	40	0	40
	TOTALE	84	5	89	76	13	89	88	1	89

Tab.17: Diversità di genere in relazione al raggiungimento degli endpoint primari (* easi 75 e non 50 per una migliore significatività clinica)

	GENERE	EASI>75%*	EASI<75%*	TOT.	NRS≤1 o ΔNRS≥5	NRS>1 o ΔNRS<5	TOT.	DLQI≤1 o ΔDLQI≥5	DLQI>1 o ΔDLQI<5	TOT.
W16	MASCHIO	61	23	84	62	22	84	81	3	84
	FEMMINA	49	18	67	53	14	67	62	5	67
	TOTALE	110	41	151	115	36	151	143	8	151
W32	MASCHIO	60	7	67	55	12	67	65	2	67
	FEMMINA	46	6	52	42	10	52	50	2	52
	TOTALE	106	13	119	97	22	119	115	4	119
W52	MASCHIO	45	3	48	44	4	48	47	1	48
	FEMMINA	39	2	41	32	9	41	41	0	41
	TOTALE	84	5	89	76	13	89	88	1	89

Tab.18: Precedente assunzione di ciclosporina in relazione al raggiungimento degli endpoint primari(*easi 75 e non 50 per una migliore significatività clinica)

	CICLOSPORINA	EASI>75%*	EASI<75%*	TOT.	NRS≤1 o ΔNRS≥5	NRS>1 o ΔNRS<5	TOT.	DLQI≤1 o ΔDLQI≥5	DLQI>1 o ΔDLQI<5	TOT.
W16	SI	60	28	88	64	24	88	80	8	88
	NO	50	13	63	51	12	63	63	0	63
	TOTALE	110	41	151	115	36	151	143	8	151
W32	SI	59	11	70	57	13	70	66	4	70
	NO	47	2	49	40	9	49	49	0	49
	TOTALE	106	13	119	97	22	119	115	4	119
W52	SI	54	5	59	50	9	59	58	1	59
	NO	30	0	30	26	4	30	30	0	30
	TOTALE	84	5	89	76	13	89	88	1	89

4. DISCUSSIONE

Questo studio osservazionale a 52 settimane dimostra che la somministrazione sottocutanea di 300 mg di Dupilumab ogni due settimane è efficace nel ridurre le manifestazioni e i sintomi della D.A; infatti su 155 pazienti reclutati, solo 5 (3,22%) hanno abbandonato lo studio per inefficacia del trattamento e nessuno per comparsa di eventi avversi, dimostrando così un profilo di sicurezza del farmaco molto elevato.

Il valore medio di riduzione del punteggio EASI a w16 ottenuto in questo studio, $79,90\% \pm 2,84\%$, è maggiore rispetto a quello ottenuto da altri studi preclinici effettuati negli anni precedenti, come SOLO 1 e SOLO 2,²⁶⁸ dove la riduzione media del punteggio EASI a w16 era di $72,3\% \pm 2,6\%$. Oltre alla riduzione del valore EASI, anche la significativa riduzione del punteggio di NRS prurito e DLQI dimostrano quanto il Dupixent sia efficace nel migliorare la QoL del paziente con D.A.

I valori di EASI, NRS prurito e DLQI sono costantemente diminuiti ad ogni rivalutazione provando che l'efficacia del farmaco aumenta all'aumentare della durata del trattamento, almeno fino alla fine del periodo di osservazione di 52 settimane. Questo risultato è in linea con gli studi LIBERTY e CHRONOS che hanno valutato anch'essi l'efficacia del Dupixent dopo 1 anno di trattamento.²⁷⁰ Ulteriori studi hanno dimostrato che il farmaco risulta ugualmente efficace anche dopo 3 anni; per questo motivo tutti i pazienti, che hanno raggiunto gli endpoint primari a w52, stanno comunque continuando la terapia.³¹⁰

L'efficacia del Dupilumab valutata con questo studio è superiore a quasi tutti gli altri trial effettuati in Europa e nel mondo; infatti in questo studio il **97,35%** di 151 pazienti ha raggiunto il valore di **EASI50 a w16** mentre nello studio Olandese di Ariëns et al. l'86% di 138 pazienti ha ottenuto una riduzione maggiore al 50%,³¹¹ in quello italiano di Fagnoli et al. l'87,2% su 109 pazienti³¹² e in uno studio coreano il 92,7% su 101.³¹³ Inoltre il **72,85%** dei reclutati in questo studio ha raggiunto un valore **EASI75 a w16**, mentre nello studio olandese, italiano e coreano era rispettivamente del 62%, 60,6% e 63,6%.³¹¹⁻³¹³ Solo uno studio italiano condotto da S. Tavecchio ha riportato una percentuale di raggiungimento EASI75 superiore, seppur di poco: 75,97%.³¹⁴ Per quanto riguarda invece i risultati a lungo termine, **a w52 il 94,38%** dei pazienti ha raggiunto

EASI75, mentre in un altro studio olandese era del 70,3%³¹⁵ in uno inglese, condotto da Sears et al su 100 pazienti, il 63,3%,³¹⁶ ed in uno austriaco del 71,4%.³¹⁷

Dalla valutazione degli endpoint secondari è emerso che né la differenza di genere, né la presenza di comorbidità atopiche o la diversa età d'insorgenza della patologia influenzano la risposta al trattamento; tuttavia, si può affermare che i pazienti che hanno precedentemente effettuato un trattamento con ciclosporina abbiano un miglioramento del punteggio del DLQI dopo 16 settimane statisticamente significativo, ($p < 0,02$), rispetto a coloro che non ne hanno assunta, a dimostrazione che la precedente terapia con ciclosporina impatti la risposta sulla QoL nella risposta a breve termine.

Tali risultati sono in linea con la maggior parte degli studi precedentemente citati, anche se uno studio Italiano condotto da Ferrucci et al. ha evidenziato come la D.A. ad onsets precoce, cioè precedente ai 18 anni, influenzi il raggiungimento dell' EASI75 a w4.³¹⁸

Le aree considerate critiche, o sensibili, come il viso, le mani o i genitali, possono essere considerate, invece, più resistenti al trattamento poiché, dopo 16, 32 e 52 settimane, in circa il 50% dei pazienti erano ancora presenti. La loro permanenza, tuttavia, non inficia l'efficacia del farmaco in quanto la sintomatologia clinica e la qualità della vita risultano, comunque, fortemente migliorate.

5. CONCLUSIONE

Il trattamento con 300mg di Dupixent, somministrato in maniera sottocutanea, ogni 2 settimane, dopo un iniziale periodo di induzione con 2 somministrazioni, risulta molto efficace e ben tollerato nel trattare i segni e i sintomi della D.A. severa, in tutti i pazienti con età superiore a 16 anni, a prescindere dal precedente trattamento con ciclosporina, dalla diversità di genere, dalle eventuali comorbidità atopiche o dalla differente epoca d'insorgenza. La terapia con Dupilumab è risultata molto efficace anche nel migliorare la qualità di vita dei pazienti con D.A. severa. I risultati ottenuti da questo studio sono in linea con quelli effettuati da altri studi in real life.

PARTE III

1. BIBLIOGRAFIA

1^Tsen-Fang Tsai, Murlidhar Rajagopalan, Chia-Yu Chu, Lonabel Encarnacion, Robert A Gerber, Paul Santos-Estrella, Lyndon John Q Llamado, Anna M Tallman: Burden of atopic dermatitis in Asia. *J Dermatol.* 2019 Oct;46(10):825-834. doi: 10.1111/1346-8138.15048. Epub 2019 Aug 22.

2^Nutten S: Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16. doi: 10.1159/000370220. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25925336.

3^Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, Margolis DJ, de Bruin-Weller M, Eckert L. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy.* 2018 Jun;73(6):1284-1293. doi: 10.1111/all.13401. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29319189.

4^Schultz Larsen F. The epidemiology of atopic dermatitis. *Monogr Allergy.* 1993;31:9-28. PMID: 8450851.

5^Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF Jr, Sampson HA, Weiss ST, Leung DY. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics.* 2003 Mar;111(3):608-16. doi: 10.1542/peds.111.3.608. PMID: 12612244.

6^Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy.* 2009 Jul;64(7):1023-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x. Epub 2009 Feb 12. PMID: 19220211.

7^Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:34-40. doi: 10.1159/000370226. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25925339.

8^Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017 Jun;23(8 Suppl):S115-S123. PMID: 28978208.

9^Hadi HA, Tarmizi AI, Khalid KA, Gajdács M, Aslam A, Jamshed S. The Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Life (Basel).* 2021 Sep 9;11(9):936. doi: 10.3390/life11090936. PMID: 34575085; PMCID: PMC8470589.

10^Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmberg Jv, Skadhauge LR, Steffensen I, Backer V. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc.* 2007 Sep-Oct;28(5):535-9. doi: 10.2500/aap2007.28.3041. PMID: 18034971.

11^Klücken H, Wienker T, Bieber T. Atopic eczema/dermatitis syndrome - a genetically complex disease. New advances in discovering the genetic contribution. *Allergy.* 2003 Jan;58(1):5-12. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.02162.x. PMID: 12580800.

12^Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy.* 2011 Feb;66(2):206-13. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02464.x. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20804468.

13^Løset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology.* 2019;235(5):355-364. doi: 10.1159/000500402. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31203284.

14^Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006 Apr;38(4):441-6. doi: 10.1038/ng1767. Epub 2006 Mar 19. PMID: 16550169.

15^Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1315-27. doi: 10.1056/NEJMra1011040. PMID: 21991953.

16^Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, Irvine AD, Weidinger S. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jun;123(6):1361-70.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.036. PMID: 19501237.

17^Thomas M. Ruenger: Dermatite atopica (eczema). <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dermatologici/dermatite/dermatite-atopica-eczema>. (Visitato il 20/01/2022)

18^David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3. PMID: 29063428.

19^Esposito M, Chimenti S. Atopic dermatitis: from pathogenesis to topical immunomodulator. *Trends Med* 2004; 4(3):191-205

20^SSmith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, Evans AT, Goudie DR, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Munro CS, Sergeant A, O'Regan G, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Presland RB, Fleckman P, McLean WH. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006 Mar;38(3):337-42. doi: 10.1038/ng1743. Epub 2006 Jan 29. PMID: 16444271.

21^Tavecchio S. Dermatite atopica e infiammazione di tipo 2: il complesso meccanismo eziopatogenetico. *Type 2 megazine*, Anno XV, Suppl. al N. 2 : Overview su dermatite atopica e comorbidità, p 3.-4

22^Elias MS, Wright SC, Remenyi J, Abbott JC, Bray SE, Cole C, Edwards S, Gierlinski M, Glok M, McGrath JA, Nicholson WV, Paternoster L, Prescott AR, Have ST, Whitfield PD, Lamond AI, Brown SJ. EMSY expression affects multiple components of the skin barrier with relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Aug;144(2):470-481. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.024. Epub 2019 May 31. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Feb;145(2):723. PMID: 31158401; PMCID: PMC6683598.

23^Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, Takemura M, Ohno F, Ito T, Morino-Koga S, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H, Furue M. Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. *Cell Death Dis.* 2017 Jul 13;8(7):e2931. doi: 10.1038/cddis.2017.322. PMID: 28703805; PMCID: PMC5550867.

24^Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S. Association of variation in the LAMA3 gene, encoding the alpha-chain of laminin 5, with atopic dermatitis in a German

case-control cohort. *BMC Dermatol.* 2014 Nov 3;14:17. doi: 10.1186/1471-5945-14-17. PMID: 25363238; PMCID: PMC4221780.

25^Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, Kawasaki H, Ishida-Yamamoto A, Yamada T, Hachiya T, Shimizu A, Okano H, Kudoh J, Amagai M. A homozygous nonsense mutation in the gene for *Tmem79*, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Nov;132(5):1111-1120.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.027. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24060273.

26^Emrick JJ, Mathur A, Wei J, Gracheva EO, Gronert K, Rosenblum MD, Julius D. Tissue-specific contributions of *Tmem79* to atopic dermatitis and mast cell-mediated histaminergic itch. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Dec 18;115(51):E12091-E12100. doi: 10.1073/pnas.1814132115. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30463955; PMCID: PMC6305010.

27^Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, Trzeciak M, Lange M, Jarczak J, Nedoszytko M, Jablonska E, Romantowski J, Strapagiel D, Skokowski J, Siekierzycka A, Nowicki RJ, Dobrucki IT, Zaryczńska A, Kalinowski L. Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 4;21(18):6484. doi: 10.3390/ijms21186484. PMID: 32899887; PMCID: PMC7554821.

28^Rodríguez E, Baurecht H, Wahn AF, Kretschmer A, Hotze M, Zeilinger S, Klopp N, Illig T, Schramm K, Prokisch H, Kühnel B, Gieger C, Harder J, Cifuentes L, Novak N, Weidinger S. An integrated epigenetic and transcriptomic analysis reveals distinct tissue-specific patterns of DNA methylation associated with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2014 Jul;134(7):1873-1883. doi: 10.1038/jid.2014.87. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24739813.

29^Luo Y, Zhou B, Zhao M, Tang J, Lu Q. Promoter demethylation contributes to TSLP overexpression in skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2014 Jan;39(1):48-53. doi: 10.1111/ced.12206. PMID: 24341479.

30^Liang Y, Wang P, Zhao M, Liang G, Yin H, Zhang G, Wen H, Lu Q. Demethylation of the *FCER1G* promoter leads to *FcεRI* overexpression on monocytes of patients with atopic dermatitis. *Allergy.* 2012 Mar;67(3):424-30. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02760.x. Epub 2011 Dec 10. PMID: 22150093..

31^Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreef H. Atopic dermatitis: triggering factors. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Sep;31(3 Pt 1):467-73. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70213-6. PMID: 8077475.

32^Sausenthaler S, Rzehak P, Chen CM, Arck P, Bockelbrink A, Schäfer T, Schaaf B, Borte M, Herbarth O, Krämer U, von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Stress-related maternal factors during pregnancy in relation to childhood eczema: results from the LISA Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(6):481-7. PMID: 20128423.

33^Best KP, Gold M, Kennedy D, Martin J, Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jan;103(1):128-43. doi: 10.3945/ajcn.115.111104. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26675770.

34^Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, Guy RH, Macgowan AL, Tazi-Ahnini R, Ward SJ. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug;129(8):1892-908. doi: 10.1038/jid.2009.133. Epub 2009 Jun 4. PMID: 19494826.

35^Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul;133(7):1752-9. doi: 10.1038/jid.2013.19. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23334343; PMCID: PMC3646081.

36^Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000 Aug;55 Suppl 1(Suppl 1):S2-10. doi: 10.1136/thorax.55.suppl_1.s2. PMID: 10943631; PMCID: PMC1765943.

37^Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012 Feb;122(2):440-7. doi: 10.1172/JCI57416. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22293182; PMCID: PMC3266780.

38^Eberlein-König B, Schäfer T, Huss-Marp J, Darsow U, Möhrenschrager M, Herbert O, Abeck D, Krämer U, Behrendt H, Ring J. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a

population of primary school children. *Acta Derm Venereol.* 2000 May;80(3):188-91. doi: 10.1080/000155500750042943. PMID: 10954209.

39^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.

40^Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):792-9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.014. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25065719.

41^Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):3-11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29153780.

42^McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):280-91. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668. PMID: 23374260..

43^Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jul;120(1):150-5. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031. Epub 2007 May 23. PMID: 17512043; PMCID: PMC2669594.4

44^Seltmann J, Roesner LM, von Hesler FW, Wittmann M, Werfel T. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jun;135(6):1659-61.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.048. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25863977..

45^Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Mar 1;40(2):84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202. PMID: 30819278; PMCID: PMC6399565.

46^Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, Vreeken RJ, Kezic S, Lavrijzen AP, Bouwstra JA. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 2011 Oct;131(10):2136-8. doi: 10.1038/jid.2011.175. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21716325..

47^Kezic S, Novak N, Jakasa I, Jungersted JM, Simon M, Brandner JM, Middelkamp-Hup MA, Weidinger S. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014 Jan 1;19:542-56. doi: 10.2741/4225. PMID: 24389202.

48^Batista DI, Perez L, Orfali RL, Zaniboni MC, Samorano LP, Pereira NV, Sotto MN, Ishizaki AS, Oliveira LM, Sato MN, Aoki V. Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun;29(6):1091-5. doi: 10.1111/jdv.12753. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25271795.

49^De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, Berger AE, Zhang K, Vidyasagar S, Yoshida T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin JM, Gallo RL, Novak N, Weidinger S, Beaty TH, Leung DY, Barnes KC, Beck LA. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):773-86.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.018. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21163515; PMCID: PMC3049863.

50^Lundström A, Serre G, Haftek M, Egelrud T. Evidence for a role of corneodesmosin, a protein which may serve to modify desmosomes during cornification, in stratum corneum cell cohesion and desquamation. *Arch Dermatol Res*. 1994;286(7):369-75. doi: 10.1007/BF00371795. PMID: 7818278.

51^Niyonsaba F, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. Multifunctional antimicrobial proteins and peptides: natural activators of immune systems. *Curr Pharm Des*. 2009;15(21):2393-413. doi: 10.2174/138161209788682271. PMID: 19601839..

52^ Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol*. 2017 Nov;26(11):989-998. doi: 10.1111/exd.13314. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28191680.

53^ Akiyama T, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Nguyen TT, Ushio H, Fujimura T, Ueno T, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S. The human cathelicidin LL-37 host defense peptide upregulates tight junction-related proteins and increases human epidermal keratinocyte barrier function. *J Innate Immun*. 2014;6(6):739-53. doi: 10.1159/000362789. Epub 2014 May 23. PMID: 24862212; PMCID: PMC6742956.

54^ Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, Darst MA, Gao B, Boguniewicz M, Travers JB, Leung DY. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol.* 2003 Sep 15;171(6):3262-9. doi: 10.4049/jimmunol.171.6.3262. PMID: 12960356..

55^ Bjerre RD, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017 Nov;177(5):1272-1278. doi: 10.1111/bjd.15390. Epub 2017 Nov 12. PMID: 28207943..

56^ Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, Hata TR, Gallo RL. Staphylococcus aureus Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *J Invest Dermatol.* 2016 Nov;136(11):2192-2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27381887; PMCID: PMC5103312.

57^ Leung DY, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, Hanifin JM, Sampson HA. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest.* 1993 Sep;92(3):1374-80. doi: 10.1172/JCI116711. PMID: 7690780; PMCID: PMC288279.

58^ Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jun;121(6):1337-43. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.022. Epub 2008 Mar 7. PMID: 18329087; PMCID: PMC2706021..

59^ Hirasawa Y, Takai T, Nakamura T, Mitsuishi K, Gunawan H, Suto H, Ogawa T, Wang XL, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H. Staphylococcus aureus extracellular protease causes epidermal barrier dysfunction. *J Invest Dermatol.* 2010 Feb;130(2):614-7. doi: 10.1038/jid.2009.257. Epub 2009 Oct 8. PMID: 19812593.

60^ Nakamura T, Hirasawa Y, Takai T, Mitsuishi K, Okuda M, Kato T, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H. Reduction of skin barrier function by proteolytic activity of a recombinant house dust mite major allergen Der f 1. *J Invest Dermatol.* 2006 Dec;126(12):2719-23. doi: 10.1038/sj.jid.5700584. Epub 2006 Sep 28. PMID: 17008873..

61^Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*. 2008 Mar;126(3):332-7. doi: 10.1016/j.clim.2007.11.006. Epub 2007 Dec 31. PMID: 18166499; PMCID: PMC2275206.

62^Agrawal R, Woodfolk JA. Skin barrier defects in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 May;14(5):433. doi: 10.1007/s11882-014-0433-9. PMID: 24633617; PMCID: PMC4034059.

63^Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017 Jul;35(3):317-326. doi: 10.1016/j.det.2017.02.006. Epub 2017 May 6. PMID: 28577801.

64^Silverberg NB, Silverberg JI. Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis? *Cutis*. 2015 Dec;96(6):359-61. PMID: 26761930..

65^Silverberg JI, Kantor R. The Role of Interleukins 4 and/or 13 in the Pathophysiology and Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017 Jul;35(3):327-334. doi: 10.1016/j.det.2017.02.005. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28577802..

66^Kader HA, Azeem M, Jwayed SA, Al-Shehhi A, Tabassum A, Ayoub MA, Hetta HF, Waheed Y, Iratni R, Al-Dhaheri A, Muhammad K. Current Insights into Immunology and Novel Therapeutics of Atopic Dermatitis. *Cells*. 2021 Jun 4;10(6):1392. doi: 10.3390/cells10061392. PMID: 34200009; PMCID: PMC8226506..

67^Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie AN, Mebius RE, Powrie F, Vivier E. Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb;13(2):145-9. doi: 10.1038/nri3365. PMID: 23348417.

68^Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2017 Nov;17(11):665-678. doi: 10.1038/nri.2017.86. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28804130.

69^Roediger B, Kyle R, Yip KH, Sumaria N, Guy TV, Kim BS, Mitchell AJ, Tay SS, Jain R, Forbes-Blom E, Chen X, Tong PL, Bolton HA, Artis D, Paul WE, Fazekas de St Groth B, Grimbaldeston MA, Le Gros G, Weninger W. Cutaneous immunosurveillance and regulation of inflammation by group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol.* 2013 Jun;14(6):564-73. doi: 10.1038/ni.2584. Epub 2013 Apr 21. PMID: 23603794; PMCID: PMC4282745.

70^Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg.* 2017 Sep;36(3):100-103. doi: 10.12788/j.sder.2017.036. PMID: 28895955.

71^Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kadono T. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017 Jul;66(3):398-403. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.002. Epub 2017 Jan 2. PMID: 28057434.

72^Lim YC, Henault L, Wagers AJ, Kansas GS, Luscinskas FW, Lichtman AH. Expression of functional selectin ligands on Th cells is differentially regulated by IL-12 and IL-4. *J Immunol.* 1999 Mar 15;162(6):3193-201. PMID: 10092770.

73^Lester MR, Hofer MF, Gately M, Trumble A, Leung DY. Down-regulating effects of IL-4 and IL-10 on the IFN-gamma response in atopic dermatitis. *J Immunol.* 1995 Jun 1;154(11):6174-81. PMID: 7751657.

74^Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, Kabashima K, Mitamura Y, Vian L, Wu J, Palomares O. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1582-1605. doi: 10.1111/all.14318. Epub 2020 May 10. PMID: 32319104.

75^Sullivan M, Silverberg NB. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clin Dermatol.* 2017 Jul-Aug;35(4):349-353. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.006. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28709564.

76^Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Dec;41(3):298-310. doi: 10.1007/s12016-011-8252-4. PMID: 21249468..

77^Bao L, Mohan GC, Alexander JB, Doo C, Shen K, Bao J, Chan LS. A molecular mechanism for IL-4 suppression of loricrin transcription in epidermal keratinocytes: implication for atopic dermatitis pathogenesis. *Innate Immun.* 2017 Nov;23(8):641-647. doi: 10.1177/1753425917732823. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28952836..

78^Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 2005 Apr;124(4):786-92. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23651.x. PMID: 15816837.

79^Kobayashi J, Inai T, Morita K, Moroi Y, Urabe K, Shibata Y, Furue M. Reciprocal regulation of permeability through a cultured keratinocyte sheet by IFN-gamma and IL-4. *Cytokine.* 2004 Nov 21-Dec 7;28(4-5):186-9. doi: 10.1016/j.cyto.2004.08.003. PMID: 15588695.

80^Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3 Suppl 2):R7-R12. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.012. PMID: 19720210.

81^Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, Chen S, Trier AM, Xu AZ, Tripathi SV, Luo J, Gao X, Yang L, Hamilton SL, Wang PL, Brestoff JR, Council ML, Brasington R, Schaffer A, Brombacher F, Hsieh CS, Gereau RW 4th, Miller MJ, Chen ZF, Hu H, Davidson S, Liu Q, Kim BS. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* 2017 Sep 21;171(1):217-228.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28890086; PMCID: PMC5658016.

82^Mack MR, Kim BS. The Itch-Scratch Cycle: A Neuroimmune Perspective. *Trends Immunol.* 2018 Dec;39(12):980-991. doi: 10.1016/j.it.2018.10.001. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30471983.

83^Schmelz M. Itch Processing in the Skin. *Front Med (Lausanne).* 2019 Jul 19;6:167. doi: 10.3389/fmed.2019.00167. PMID: 31380380; PMCID: PMC6659104.

84^Bodoor K, Al-Qarqaz F, Heis LA, Alfaqih MA, Oweis AO, Almomani R, Obeidat MA. IL-33/13 Axis and IL-4/31 Axis Play Distinct Roles in Inflammatory Process and Itch in Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020 Jun 19;13:419-424. doi: 10.2147/CCID.S257647. PMID: 32606880; PMCID: PMC7310969.

85^Nakashima C, Ishida Y, Kitoh A, Otsuka A, Kabashima K. Interaction of peripheral nerves and mast cells, eosinophils, and basophils in the development of pruritus. *Exp Dermatol*. 2019 Dec;28(12):1405-1411. doi: 10.1111/exd.14014. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31365150.

86^Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):239-250. doi: 10.1111/jdv.15973. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31566796; PMCID: PMC7027518.

87^Edukulla R, Singh B, Jegga AG, Sontake V, Dillon SR, Madala SK. Th2 Cytokines Augment IL-31/IL-31RA Interactions via STAT6-dependent IL-31RA Expression. *J Biol Chem*. 2015 May 22;290(21):13510-20. doi: 10.1074/jbc.M114.622126. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25847241; PMCID: PMC4505597.

88^Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020 Jan;75(1):54-62. doi: 10.1111/all.13954. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31230370.

89^Oh MH, Oh SY, Yu J, Myers AC, Leonard WJ, Liu YJ, Zhu Z, Zheng T. IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol*. 2011 Jun 15;186(12):7232-42. doi: 10.4049/jimmunol.1100504. Epub 2011 May 16. PMID: 21576506; PMCID: PMC3399513.

90^Tan Q, Yang H, Liu E, Wang H. P38/ERK MAPK signaling pathways are involved in the regulation of filaggrin and involucrin by IL-17. *Mol Med Rep*. 2017 Dec;16(6):8863-8867. doi: 10.3892/mmr.2017.7689. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28990053; PMCID: PMC5779966.

91^Papoiu AD, Coghill RC, Kraft RA, Wang H, Yosipovitch G. A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *Neuroimage*. 2012 Feb 15;59(4):3611-23. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.099. Epub 2011 Nov 12. PMID: 22100770; PMCID: PMC3288667.

92^Davidson S, Zhang X, Yoon CH, Khasabov SG, Simone DA, Giesler GJ Jr. The itch-producing agents histamine and cowhage activate separate populations of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci*. 2007 Sep 12;27(37):10007-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2862-07.2007. PMID: 17855615; PMCID: PMC3008349.

93^Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Dec;51(3):263-292. doi: 10.1007/s12016-015-8488-5. PMID: 25931325.

94^Vergnolle N, Ferazzini M, D'Andrea MR, Buddenkotte J, Steinhoff M. Proteinase-activated receptors: novel signals for peripheral nerves. *Trends Neurosci*. 2003 Sep;26(9):496-500. doi: 10.1016/S0166-2236(03)00208-X. PMID: 12948661.

95^Minke B, Cook B. TRP channel proteins and signal transduction. *Physiol Rev*. 2002 Apr;82(2):429-72. doi: 10.1152/physrev.00001.2002. PMID: 11917094.

96^Valdes-Rodriguez R, Kaushik SB, Yosipovitch G. Transient receptor potential channels and dermatological disorders. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(3):335-43. doi: 10.2174/15680266112129990090. PMID: 23432064.

97^Ständer S, Moormann C, Schumacher M, Buddenkotte J, Artuc M, Shpacovitch V, Brzoska T, Lippert U, Henz BM, Luger TA, Metze D, Steinhoff M. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Exp Dermatol*. 2004 Mar;13(3):129-39. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.0178.x. PMID: 14987252.

98^Hutter MM, Wick EC, Day AL, Maa J, Zerega EC, Richmond AC, Jordan TH, Grady EF, Mulvihill SJ, Bunnett NW, Kirkwood KS. Transient receptor potential vanilloid (TRPV-1) promotes neurogenic inflammation in the pancreas via activation of the neurokinin-1 receptor (NK-1R). *Pancreas*. 2005 Apr;30(3):260-5. doi: 10.1097/01.mpa.0000153616.63384.24. PMID: 15782105.

99^Atoyan R, Shander D, Botchkareva NV. Non-neuronal expression of transient receptor potential type A1 (TRPA1) in human skin. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep;129(9):2312-5. doi: 10.1038/jid.2009.58. Epub 2009 Mar 12. PMID: 19282836.

100^Wilson SR, Gerhold KA, Bifolck-Fisher A, Liu Q, Patel KN, Dong X, Bautista DM. TRPA1 is required for histamine-independent, Mas-related G protein-coupled receptor-mediated itch. *Nat Neurosci.* 2011 May;14(5):595-602. doi: 10.1038/nn.2789. Epub 2011 Apr 3. PMID: 21460831; PMCID: PMC3181150.

101^Wilson SR, Nelson AM, Batia L, Morita T, Estandian D, Owens DM, Lumpkin EA, Bautista DM. The ion channel TRPA1 is required for chronic itch. *J Neurosci.* 2013 May 29;33(22):9283-94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5318-12.2013. PMID: 23719797; PMCID: PMC3752436.

102^Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1136-1143. doi: 10.1056/NEJMra2023911. PMID: 33761208.

103^Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, Pellegrino M, Estandian DM, Bautista DM. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell.* 2013 Oct 10;155(2):285-95. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.057. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24094650; PMCID: PMC4041105.

104^Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, Lüscher B, Baron JM. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Feb;129(2):426-33, 433.e1-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.042. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22177328.

105^Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 activates signal transducer and activator of transcription (STAT)-1, STAT-5 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 and down-regulates IL-12p40 production in activated human macrophages. *Allergy.* 2013 Jun;68(6):739-47. doi: 10.1111/all.12152. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23621408.

106^Hawro T, Saluja R, Weller K, Altrichter S, Metz M, Maurer M. Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge. *Allergy.* 2014 Jan;69(1):113-7. doi: 10.1111/all.12316. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24251414.

107^Kato A, Fujii E, Watanabe T, Takashima Y, Matsushita H, Furuhashi T, Morita A. Distribution of IL-31 and its receptor expressing cells in skin of atopic dermatitis. *J Dermatol*

Sci. 2014 Jun;74(3):229-35. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.02.009. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24667097.

108^Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 Aug;17(8):835-852. doi: 10.1080/1744666X.2021.1940962. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34106037.

109^Meng J, Moriyama M, Feld M, Buddenkotte J, Buhl T, Szöllösi A, Zhang J, Miller P, Ghetti A, Fischer M, Reeh PW, Shan C, Wang J, Steinhoff M. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 May;141(5):1677-1689.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.1002. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29427643.

110^Oh MH, Oh SY, Lu J, Lou H, Myers AC, Zhu Z, Zheng T. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J Immunol.* 2013 Dec 1;191(11):5371-82. doi: 10.4049/jimmunol.1300300. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24140646; PMCID: PMC4175413.

111^ Bonzano L. Dermatite atopica e infiammazione tipo 2: comorbidità. *Type 2 megazine*, Anno XV, Suppl. al N. 2 : Overview su dermatite atopica e comorbidità, p.8

112^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.

113^Andersen RM, Thyssen JP, Maibach HI. Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria - in historical and present perspectives. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Apr;30(4):604-18. doi: 10.1111/jdv.13442. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26538253.

114^Dermatite Atopica nei Bambini – Cause, sintomi e trattamento. <https://www.eucerin.it/problematriche-della-pelle/dermatite-atopica/dermatite-atopica-sul-viso-dei-bambini>. (Consultato il 21/01/2022)

115^Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1. Erratum in: *Lancet.* 2020 Sep 12;396(10253):758. PMID: 32738956.

116^Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am*. 1991 Aug;38(4):763-89. doi: 10.1016/s0031-3955(16)38153-6. PMID: 1870905..

117^Dermatite atopica: Aspetti Clinici <https://www.studiodermatologico.it/dermatite-atopica>. (Consultato il 21/01/2022)

118^Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1132-8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.031. Epub 2013 Oct 4. PMID: 24094544.

119^Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte [Atopic dermatitis of the adult]. *Rev Med Interne*. 2016 Feb;37(2):91-9. French. doi: 10.1016/j.revmed.2015.10.345. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26617291.

120^Bannister MJ, Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2000 Nov;41(4):225-8. doi: 10.1046/j.1440-0960.2000.00442.x. PMID: 11105366.

121^Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88. doi: 10.18176/jiaci.0138. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28071589.

122^Caroppo F.: Manifestazioni cliniche e impatto multidimensionale della Dermatite Atopica nell'Adolescente. *Type 2 megazine*, Anno XV, Suppl. al N. 2 : Overview su dermatite atopica e comorbidità, p 11-13

123^Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Apr;52(4):579-82. doi: 10.1016/j.jaad.2004.11.037. PMID: 15793505.

124^Katsarou A, Armenaka M. Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jan;25(1):12-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03737.x. PMID: 20569298.

125^Kanwar AJ, Narang T. Adult onset atopic dermatitis: Under-recognized or under-reported? *Indian Dermatol Online J*. 2013 Jul;4(3):167-71. doi: 10.4103/2229-5178.115508. PMID: 23984225; PMCID: PMC3752467.

126^Torrelo A. Atopic dermatitis in different skin types. What is to know? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 May;28 Suppl 3:2-4. doi: 10.1111/jdv.12480. PMID: 24702443

127^Liu P, Zhao Y, Mu ZL, Lu QJ, Zhang L, Yao X, Zheng M, Tang YW, Lu XX, Xia XJ, Lin YK, Li YZ, Tu CX, Yao ZR, Xu JH, Li W, Lai W, Yang HM, Xie HF, Han XP, Xie ZQ, Nong X, Guo ZP, Deng DQ, Shi TX, Zhang JZ. Clinical Features of Adult/Adolescent Atopic Dermatitis and Chinese Criteria for Atopic Dermatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Apr 5;129(7):757-62. doi: 10.4103/0366-6999.178960. PMID: 26996468; PMCID: PMC4819293.

128^Levin N.A, Delano S. Evaluation and treatment of Malassezia-related skin disorders. *Cosmetic Dermatology*, Vol 24, n 3. 2011, march, p 137-145.

129^Técléssou JN, Mouhari-Toure A, Akakpo S, Bayaki S, Boukari OB, Elégbédé YM, Gnassingbé W, Kombaté K, Yédomon H, Pitché P. Facteurs de risque et manifestations allergiques associés à la dermatite atopique à Lomé (Togo) : étude multicentrique portant sur 476 enfants de 0 à 15 ans [Risk factors and allergic manifestations associated with atopic dermatitis in Lomé (Togo): a multicenter study of 476 children aged 0-15 years]. *Med Sante Trop*. 2016 Jan-Mar;26(1):88-91. French. doi: 10.1684/mst.2016.0534. PMID: 26986820.

130^Gulati R. Atypical manifestations of atopic dermatitis. *J Skin Sex Transm Dis* 2021;3:118-24. doi: 10.25259/JSSTD_9_2021

131^Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, Peng X, Estrada YD, Nakajima S, Honda T, Shin JU, Lee H, Krueger JG, Lee KH, Kabashima K, Guttman-Yassky E. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1254-64. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26428954.

132^Wüthrich B. Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatologica*. 1989;178(1):51-3. doi: 10.1159/000248388. PMID: 2917681.

133^Mevorah B, Frenk E, Wietlisbach V, Carrel CF. Minor clinical features of atopic dermatitis. Evaluation of their diagnostic significance. *Dermatologica*. 1988;177(6):360-4. doi: 10.1159/000248607. PMID: 3234581.

134^<https://dermnetnz.org/cme/dermatitis/photosensitivity-dermatitis> (Consultato il 27/01/2022)

135^Schmid-Ott G, Burchard R, Niederauer HH, Lamprecht F, Künsebeck HW. Stigmatisierungsgefühl und Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis und Neurodermitis [Stigmatization and quality of life of patients with psoriasis and atopic dermatitis]. *Hautarzt*. 2003 Sep;54(9):852-7. German. doi: 10.1007/s00105-003-0539-9. Epub 2003 Jul 1. PMID: 12955263.

136^Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006 Jul;155(1):145-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x. PMID: 16792766.

137^David TJ. Short stature in children with atopic eczema. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1989;144:41-4. doi: 10.2340/000155551444144. PMID: 2678865.

138^Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy*. 2010 Dec;65(12):1506-24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02449.x. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20716320.

139^Xie QW, Dai X, Tang X, Chan CHY, Chan CLW. Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol*. 2019 Aug 6;10:1773. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01773. PMID: 31447731; PMCID: PMC6691144.

140^Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):428-33. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.041. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23245818; PMCID: PMC3565469.

141^Schonmann Y, Mansfield KE, Hayes JF, Abuabara K, Roberts A, Smeeth L, Langan SM. Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):248-257.e16. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.030. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479767; PMCID: PMC6947493.

142^Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, Armstrong AW. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019 Feb 1;155(2):178-187. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4566. PMID: 30540348; PMCID: PMC6439544.

143^Chang YS, Chiang BL. Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Oct;142(4):1033-1040. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.005. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30144472.

144^Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, Cabana MD, Chren MM, Abuabara K. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr.* 2019 May 1;173(5):e190025. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0025. Epub 2019 May 6. PMID: 30830151; PMCID: PMC6503516.

145^Ricci G, Bendandi B, Bellini F, Patrizi A, Masi M. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 May;18(3):245-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00502.x. PMID: 17433002.

146^Dogan DG, Canaloglu SK, Kivilcim M, Kum YE, Topal E, Catal F. Sleep patterns of young children with newly diagnosed atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017 Apr;34(2):143-147. doi: 10.5114/ada.2017.67080. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28507494; PMCID: PMC5420607.

147^ Bender B, Leung D. Sleep disorders in patients with asthma, atopic dermatitis, and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1200-1.

148^Bender BG, Ballard R, Canono B, Murphy JR, Leung DY. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Mar;58(3):415-20. doi: 10.1016/j.jaad.2007.10.010. PMID: 18280338.

149^Kapsimalis F, Richardson G, Opp MR, Kryger M. Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Pulm Med.* 2005 Nov; 11(6):481-4. PMID: 16217172. doi:10.1097/01.mcp.0000183062.98665.6b.

150^Kelsay K. Management of sleep disturbance associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jul;118(1):198-201. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.038. Epub 2006 Jun 9. PMID: 16815155.

151^Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Polley EC, Komarow HD; NISC Comparative Sequence Program, Murray PR, Turner ML, Segre JA. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012 May;22(5):850-9. doi: 10.1101/gr.131029.111. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22310478; PMCID: PMC3337431.

152^Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, Paller AS, Lieff S, Reese J, Zaccaro D, Milgrom H, Barnes KC, Leung DY. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Aug;124(2):260-9, 269.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.020. Epub 2009 Jun 27. PMID: 19541356; PMCID: PMC3056058.

153^Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2013 Oct;13(10):877-88. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70109-9. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23972567.

154^Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jan;60(1):125-36. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.058. Epub 2008 Oct 1. PMID: 18834647.

155^Schmid-Grendelmeier P, Scheynius A, Crameri R. The role of sensitization to *Malassezia sympodialis* in atopic eczema. *Chem Immunol Allergy.* 2006;91:98-109. doi: 10.1159/000090246. PMID: 16354952.

156^Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M; Information Network of Departments of Dermatology (IVDK); German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy.* 2006 May;61(5):611-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01029.x. PMID: 16629792.

157^Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr;137(4):1071-1078. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.049. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26897122.

158^Klain A, Indolfi C, Dinardo G. Marcia Atopica: ci sono nuove evidenze? *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2021;35(02):17-22.

159^Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3):565-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.042. Epub 2007 Jul 26. PMID: 17655920.

160^Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, Henderson AJ, Custovic A. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014 Oct 21;11(10):e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748. PMID: 25335105; PMCID: PMC4204810.

161^Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodríguez E, Lee YAE, Franke A, Degenhardt F, Lieb W, Gieger C, Kabesch M, Nöthen MM, Irvine AD, McLean WHI, Deckert S, Stephan V, Schwarz P, Aringer M, Novak N, Weidinger S. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jan;137(1):130-136. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.029. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26253344.

162^Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2015 May;151(5):522-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.3324. PMID: 25471826.

163^Ravn NH, Ahmadzay ZF, Christensen TA, Larsen HHP, Loft N, Rævdal P, Heegaard S, Kolko M, Egeberg A, Silverberg JI, Halling AS, Thyssen JP. Bidirectional association between atopic dermatitis, conjunctivitis, and other ocular surface diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Aug;85(2):453-461. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.037. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33253849.

164^Pucci N, Pingitore G, Arrigoni S, Di Lorenzo G, Marseglia G.L, Simeone G, Zicari A. Diagnosi differenziale delle congiuntiviti allergiche. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 01/2010 • 11-18

165^Tuft SJ, Kemeny DM, Dart JK, Buckley RJ. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1991 Feb;98(2):150-8. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32322-4. PMID: 2008272.

166^Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, J L Murray C, Naghavi M. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1527-1534. doi: 10.1038/jid.2013.446. Epub 2013 Oct 28. PMID: 24166134.

167^Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug;77(2):274-279.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.019. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28606711.

168^Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017 Jan;137(1):26-30. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27616422.

169^Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, Ascott A, Schmidt M, Schmidt SAJ, Smeeth L, Langan SM. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ*. 2018 May 23;361:k1786. doi: 10.1136/bmj.k1786. PMID: 29792314; PMCID: PMC6190010.

170^Brosius CL, Newburger JW, Burns JC, Hojnowski-Diaz P, Zierler S, Leung DY. Increased prevalence of atopic dermatitis in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1988 Dec;7(12):863-6. PMID: 3211629.

171^ Talamonti M, Galluzzo M. Dermatite atopica: diagnosi e unmet clinical needs. Type 2 megazine, Anno XV, Suppl. al N. 2 : Overview su dermatite atopica e comorbidità, p.14-16

172^Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92:44-47.

173^Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA, 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 Sep;131(3):383-96. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08530.x. PMID: 7918015.

174^Bonifazi E. Infantile eczema. *Acta Dermato-Venereologica* 1994;(Suppl 196):12

175^Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Dec;49(6):1088-95. doi: 10.1016/s0190-9622(03)02539-8. PMID: 14639390.

176^NICE. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG57] Published: 12 December 2007 Last updated: 02 March 2021 (consultato il 1/02/2022) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57>

177^Patrino C, Amerio P, Chiricozzi A, Costanzo A, Cristaudo A, Cusano F, et al. Optimizing a clinical guidance for diagnosis of atopic dermatitis in adults: joint recommendations of the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), and Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA). *G Ital Dermatol Venereol* 2020;155:1-7. DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06522-2

178^C. Gelmetti, A. Patrizi, L. Naldi, A. Belloni Fortina. Linee guida e raccomandazioni sidemast. 2011. p15. (Consultato il 01/02/2022) <https://www.pacinimedica.it/wp-content/uploads/SIDEMAST.pdf>

179^Sidemast: Gelmetti C ,Girolomoni G,Patrizi A. Revisione critica di linee guida e raccomandazioni pratiche per la gestione dei pazienti con dermatite atopica. Sidemast, Linee guida dermatite atopica, 2016-2017. (consultato 01/02/2022) https://www.pacinimedica.it/wp-content/uploads/dermatite-atopica_sidemast.pdf

180^Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the

three-item severity score. *Br J Dermatol.* 2007 Oct;157(4):645-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x. Epub 2007 Aug 21. PMID: 17714568.

181^Vourc'h-Jourdain M, Barbarot S, Taieb A, Diepgen T, Ambonati M, Durosier V, Sibaud V, Stalder JF. Patient-oriented SCORAD: a self-assessment score in atopic dermatitis. A preliminary feasibility study. *Dermatology.* 2009;218(3):246-51. doi: 10.1159/000193997. Epub 2009 Jan 16. PMID: 19147989.

182^Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeye L, Seidenari S, Oranje A, Deleuran M, Cambazard F, Svensson A, Simon D, Benfeldt E, Reunala T, Mazereeuw J, Boralevi F, Kunz B, Misery L, Mortz CG, Darsow U, Gelmetti C, Diepgen T, Ring J, Moehrenschrager M, Gieler U, Taïeb A; PO-SCORAD Investigators Group. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy.* 2011 Aug;66(8):1114-21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02577.x. Epub 2011 Mar 18. PMID: 21414011.

183^Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1996 Sep;135 Suppl 48:25-30. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb00706.x. PMID: 8881901.

184^Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001 Feb;10(1):11-8. doi: 10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x. PMID: 11168575.

185^Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017 Nov;177(5):1316-1321. doi: 10.1111/bjd.15641. Epub 2017 Oct 1. PMID: 28485036.

186^Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML. The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease.

Arch Dermatol. 2003 Nov;139(11):1417-22. doi: 10.1001/archderm.139.11.1417. PMID: 14623701.

187^Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol. 2004 Dec;140(12):1513-9. doi: 10.1001/archderm.140.12.1513. Erratum in: Arch Dermatol. 2005 Mar;141(3):381. PMID: 15611432.

188^Ricci G, Dondi A, Patrizi A. Useful tools for the management of atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2009;10(5):287-300. doi: 10.2165/11310760-000000000-00000. PMID: 19658441.

189^Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, Clark M, Williams N, Chen Z, Ardeleanu M, Akinlade B, Graham NMH, Pirozzi G, Staudinger H, Plaum S, Radin A, Gadkari A. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2019 Oct;181(4):761-769. doi: 10.1111/bjd.17744. Epub 2019 May 1. PMID: 30729499; PMCID: PMC6850643.

190^Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x. PMID: 8033378.

191^Del Sobo, "DLQI e qualità della vita in dermatologia". (Consultato il 2/02/2022)
<https://www.ildermatologorisponde.it/dlqi-psoriasi-questionario.php>

192^Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schäfer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Ständer S, Stingl G, Szalai S, Szepietowski JC, Taïeb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Aug;26(8):1045-60. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x. PMID: 22805051.

193^Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jul;33(7):1436. PMID: 29676534.

194^Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, Behrendt H, Herbarth O, von Berg A, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; GINI Study Group; LISA Study Group. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1331-7. doi: 10.1164/rccm.200701-036OC. Epub 2008 Mar 12. PMID: 18337595.

195^Huss-Marp J, Eberlein-König B, Breuer K, Mair S, Ansel A, Darsow U, Krämer U, Mayer E, Ring J, Behrendt H. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clin Exp Allergy*. 2006 Mar;36(3):338-45. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02448.x. PMID: 16499645.

196^Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):616-622.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.009. Epub 2013 May 24. PMID: 23711545.

197^Hlela C, Lunjani N, Gumedze F, Kakande B, Khumalo NP. Affordable moisturisers are effective in atopic eczema: A randomised controlled trial. *S Afr Med J*. 2015 Sep 14;105(9):780-4. doi: 10.7196/SAMJnew.8331. PMID: 26428981.

198^Ryan C, Shaw RE, Cockerell CJ, Hand S, Ghali FE. Novel sodium hypochlorite cleanser shows clinical response and excellent acceptability in the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2013 May-Jun;30(3):308-15. doi: 10.1111/pde.12150. PMID: 23617366; PMCID: PMC3666086.

199^Mandeu A, Aries MF, Boé JF, Brenk M, Crebassa-Trigueros V, Vaissière C, Teyseyre V, Bieber T. Rheelba® oat plantlet extract: evidence of protein-free content and assessment of regulatory activity on immune inflammatory mediators. *Planta Med*. 2011 Jun;77(9):900-6. doi: 10.1055/s-0030-1250649. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21240840.

200^Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010 Aug;30(3):351-68. doi: 10.1016/j.iac.2010.06.005. PMID: 20670818.

201^Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007;214(1):61-7. doi: 10.1159/000096915. PMID: 17191050.

202^Mengeaud V, Phulpin C, Bacquey A, Boralevi F, Schmitt AM, Taieb A. An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015 Mar-Apr;32(2):208-15. doi: 10.1111/pde.12464. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25529232.

203^Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol*. 2002 Sep;147(3):528-37. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05006.x. PMID: 12207596.

204^Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hootehem O, Allegra F, Parker CA; Multinational Study Group. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ*. 2003 Jun 21;326(7403):1367. doi: 10.1136/bmj.326.7403.1367. PMID: 12816824; PMCID: PMC162129.

205^Peserico A, Städtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled

study. *Br J Dermatol*. 2008 Apr;158(4):801-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08436.x. Epub 2008 Feb 16. PMID: 18284403.

206^Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden [Therapy with systemic glucocorticoids]. *Hautarzt*. 2001 Nov;52(11):1062-71; quiz 1072-4. German. doi: 10.1007/pl00002604. PMID: 11757464.

207^Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 Jul-Aug;82(4):371-8. doi: 10.4103/0378-6323.178903. PMID: 27279294.

208^Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Sep;29(3):501-3. doi: 10.1016/s0190-9622(08)82011-7. PMID: 8349876.

209^Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2015 May;38(5):493-509. doi: 10.1007/s40264-015-0287-7. PMID: 25862024.

210^Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, Block J, Simpson EL; (the National Eczema Association Task Force). A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Mar;72(3):541-549.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2014.11.024. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25592622.

211^Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska S, Ahmed I, Thestrup-Pedersen K, Daniel F, Finzi A, Reitamo S. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Sep 18;337(12):816-21. doi: 10.1056/NEJM199709183371203. PMID: 9295241.

212^Van Leent EJ, Gräber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1998 Jul;134(7):805-9. doi: 10.1001/archderm.134.7.805. PMID: 9681343.

213^Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, Christophers E, Kapp A, Lahfa M, Rubins A, Jablonska S, Rustin M. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol.* 2000 Aug;136(8):999-1006. doi: 10.1001/archderm.136.8.999. PMID: 10926735.

214^Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Jünger M, Bräutigam M; CASM-DE-01 study group. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology.* 2002;205(3):271-7. doi: 10.1159/000065863. PMID: 12399676.

215^Maiello N, Elena Galli E. Inibitori topici della calcineurina e dermatite atopica: ritorno al futuro? *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2021;35(01):3-8.

216^Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2010 May;21(3):144-56. doi: 10.3109/09546630903401470. PMID: 20394490.

217^Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 1;2015(7):CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2. PMID: 26132597; PMCID: PMC6461158.

218^Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2003 Sep;139(9):1184-6. doi: 10.1001/archderm.139.9.1184. PMID: 12975161.

219^Reitamo S, Rustin M, Harper J, Kalimo K, Rubins A, Cambazard F, Brenninkmeijer EE, Smith C, Berth-Jones J, Ruzicka T, Sharpe G, Taieb A; 0.1% Tacrolimus Ointment Long-term Follow-up Study Group. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(4):942-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08747.x. Epub 2008 Jul 15. PMID: 18637898.

220^Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, Schauer U, Qaqundah P, Poulin Y, Kristjansson S, von Berg A, Nieto A, Boguniewicz M, Paller AS, Dakovic R, Ring J, Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year

randomized trial. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):597-606. doi: 10.1542/peds.2014-1990. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25802354.

221^Thaci D, Chambers C, Sidhu M, Dorsch B, Ehlken B, Fuchs S. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Sep;24(9):1040-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03577.x. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20158589.

222^Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol*. 2001 Mar;144(3):507-13. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04076.x. PMID: 11260007.

223^Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, Autio P, Lauerma AI. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol*. 1998 Sep;111(3):396-8. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00323.x. PMID: 9740230.

224^Meurer M, Eichenfield LF, Ho V, Potter PC, Werfel T, Hultsch T. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat*. 2010 May;21(3):157-66. doi: 10.3109/09546630903410158. PMID: 20394491.

225^Bornhövd EC, Burgdorf WH, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002 May;3(5):708-12. PMID: 12090543.

226^Sito dell'AIFA, (Consultato il 9/02/2022) Pubblicato il: 16 dicembre 2016 <https://www.aifa.gov.it/-/fda-approva-crisaborole-per-il-trattamento-della-dermatite-atopica>

227^Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):1117-20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08498.x. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18363757.

228^Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3):501-13. doi: 10.1111/bjd.12645. PMID: 24116934.

229^Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, Grether-Beck S, Ruzicka T, Kapp A, Klotz LO, Sies H, Krutmann J. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med*. 1997 Nov 17;186(10):1763-8. doi: 10.1084/jem.186.10.1763. PMID: 9362536; PMCID: PMC2199141.

230^Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Nov;15(11):1205-1214. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672537. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31575297.

231^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*. 2010 Jul;163(1):12-26. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09743.x. Epub 2010 Mar 5. PMID: 20222931.

232^Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32(6):850-878. doi: 10.1111/jdv.14888. PMID: 29878606.

233^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 Aug;49(2):198-205. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00896-x. PMID: 12894065.

234^Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Dec;51(3):329-337. doi: 10.1007/s12016-016-8548-5. PMID: 27377298.

235^Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Chem Immunol Allergy*. 2012;96:89-95. doi: 10.1159/000331892. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22433376.

236^Hadinegoro SR, Hindra IS, Han HH, Gatchalian S, Bock HL. Reactogenicity and immunogenicity of a live-attenuated refrigerator-stable varicella vaccine (OKA strain) in healthy seronegative subjects age 10 months to 12 years. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009 Sep;40(5):991-9. PMID: 19842382.

237^Coloe Dosal J, Stewart PW, Lin JA, Williams CS, Morrell DS. Cantharidin for the treatment of molluscum contagiosum: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol*. 2014 Jul-Aug;31(4):440-9. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01810.x. Epub 2012 Aug 16. PMID: 22897595; PMCID: PMC3502651.

238^Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Oct;112(4):667-74. doi: 10.1016/j.jaci.2003.07.001. PMID: 14564342.

239^Svejgaard El, Larsen PØ, Deleuran M, Ternowitz T, Roed-Petersen J, Nilsson J. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Jul;18(4):445-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00963.x. PMID: 15196159.

240^Kaffenberger BH, Mathis J, Zirwas MJ. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test-negative head and neck predominant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):480-3. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.045. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24925733.

241^Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax*. 2000 Jul;55(7):603-13. doi: 10.1136/thorax.55.7.603. PMID: 10856322; PMCID: PMC1745805.

242^Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457-65. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26789102.

243^Nishiyama S, Manabe N, Kubota Y, Ohnishi H, Kitanaka A, Tokuda M, Taminato T, Ishida T, Takahara J, Tanaka T. Cyclosporin A inhibits the early phase of NF-kappaB/RelA activation induced by CD28 costimulatory signaling to reduce the IL-2 expression in human peripheral T cells. *Int Immunopharmacol*. 2005 Apr;5(4):699-710. doi: 10.1016/j.intimp.2004.11.018. PMID: 15710339.

244^Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, Hansel K, Cusano F; "Skin Allergy" Group of SIDeMaST; "ADOI" (Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani); "SIDAPA" (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale), Pigatto PDM. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis-Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatol Ther*. 2019 Nov;32(6):e13121. doi: 10.1111/dth.13121. Epub 2019 Nov 7. Erratum in: *Dermatol Ther*. 2021 Sep;34(5):e15091. PMID: 31625221.

245^Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 May;21(5):606-19. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x. PMID: 17447974.

246^Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2010 Mar;162(3):661-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09561.x. Epub 2009 Oct 26. PMID: 19863501.

247^Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, Schöpf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Apr;42(4):653-9. PMID: 10727313.

248^Note Aifa sull'uso del ciclosporin pubblicate il 10/06/2016. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000813_042787_RCP.pdf&sys=m0b113 (Consultato il 09/02/22)

249^AHFS Patient Medication Information [Internet]. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Cyclosporine, Ultima revisione 15/12/2015. (Consultato 10/02/2022) Disponibile al: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601207.html>

250^Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RA. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002 Aug;147(2):324-30. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04989.x. PMID: 12174106.

251^Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;128(2):353-9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.024. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21514637.

252^Ong CK, Arkwright P. Treatment outcomes of oral immunosuppressants in the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the royal college of physicians of edinburgh.* Conference: 2017 medical research symposium for students and foundation doctors. United kingdom, 2017, 47(Supplement 1) (no pagination) | added to CENTRAL: 30 April 2018 | 2018 Issue 4. Disponibile al: <https://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?itemtype=document&id=5827> (Consultato 10/02/2022)

253^TPMT testing before azathioprine therapy? *Drug Ther Bull.* 2009 Jan;47(1):9-12. doi: 10.1136/dtb.2008.12.0033. PMID: 19129430.

254^Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, Glover M, Martinez AE, Kinsler VA. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jan;72(1):108-14. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.048. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25440430; PMCID: PMC4274333.

255^Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, Carbonnel F, Colombel JF, Dupas JL, Godeberge P, Hugot JP, Lémann M, Nahon S, Sabaté JM, Tucac G, Beaugerie L; Cesame Study Group. Increased risk for nonmelanoma skin cancers

in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1621-28.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.050. Epub 2011 Jun 25. PMID: 21708105.

256^Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Jan;32(1):23-7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02290.x. Epub 2006 Oct 24. PMID: 17059445.

257^Haecck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1074-84. doi: 10.1016/j.jaad.2010.04.027. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21458107.

258^Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, Shpiro D, Trau H. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Jan;24(1):43-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03351.x. Epub 2009 Jun 22. PMID: 19552716.

259^Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):346-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07686.x. PMID: 17223876.

260^El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013 Mar;172(3):351-6. doi: 10.1007/s00431-012-1893-3. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23229188.

261^Pappalardo M. Approvato il Dupilumab per il trattamento della dermatite atopica SIFO - Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie. <https://www.sifoweb.it/notizie-varie/3771-approvato-il-dupixent-per-il-trattamento-della-dermatite-atopica.html> (consultato il 10/02/2022).

262^Galli E, Ricci G, Maiello N, et al. Position Paper sulla gestione della dermatite atopica moderata-grave in età pediatrica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

(SIAIP), della Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDerP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP). Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(Suppl.1):1-34. https://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2021/04/Supplemento_RIAP_1_2021.pdf

263^Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. Clin Exp Allergy. 2020 Jan;50(1):5-14. doi: 10.1111/cea.13491. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31505066; PMCID: PMC6930967.

264^Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, Ryan JJ, Paul WE. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. Annu Rev Immunol. 1999;17:701-38. doi: 10.1146/annurev.immunol.17.1.701. PMID: 10358772.

265^Shamoun L, Skarstedt M, Andersson RE, Wågsäter D, Dimberg J. Association study on IL-4, IL-4R α and IL-13 genetic polymorphisms in Swedish patients with colorectal cancer. Clin Chim Acta. 2018 Dec;487:101-106. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.024. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30227113.

266^Kelly-Welch AE, Hanson EM, Boothby MR, Keegan AD. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. Science. 2003 Jun 6;300(5625):1527-8. doi: 10.1126/science.1085458. PMID: 12791978.

267^Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, Míng JE, Ren H, Kao R, Simpson E, Ardeleanu M, Weinstein SP, Pirozzi G, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Hager MD, Stahl N, Yancopoulos GD, Radin AR. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014 Jul 10;371(2):130-9. doi: 10.1056/NEJMoa1314768. PMID: 25006719.

268^Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27690741.

269^AIFA GU n.208 del 7-9-2018 Consultato 11/02/2022
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Determina_1333-2018_Dupixent.pdf

270^Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Ettler K, Kemény L, Zhu X, Akinlade B, Hultsch T, Mastey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1. Epub 2017 May 4. PMID: 28478972.

271^Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, Beck LA, Guttman-Yassky E, Pariser D, Blauvelt A, Weisman J, Lockshin B, Hultsch T, Zhang Q, Kamal MA, Davis JD, Akinlade B, Staudinger H, Hamilton JD, Graham NMH, Pirozzi G, Gadkari A, Eckert L, Stahl N, Yancopoulos GD, Ruddy M, Bansal A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Jan 1;156(1):44-56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336. PMID: 31693077; PMCID: PMC6865265.

272^AIFA. GU n.305 del 09.12.2020 Pubblicato il: 10 dicembre 2020. Consultato 11/02/2022. <https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-dupixent>.

273^AIFA, riassunto delle caratteristiche del dupilumab, disponibile dal 29/01/2022 al sito https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003792_045676_RCP.pdf&sys=m0b113 (consultato il 10/02/2022)

274^Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009 Mar;228(1):273-87. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x. PMID: 19290934; PMCID: PMC2782696.

275^Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol*. 2019 Dec 3;10:2847. doi: 10.3389/fimmu.2019.02847. PMID: 31849996; PMCID: PMC6901833.

276^Katoh N. Emerging treatments for atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2021 Feb;48(2):152-157. doi: 10.1111/1346-8138.15504. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32677122.

277^Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, King BA, Thyssen JP, Silverberg JI, Bieber T, Kabashima K, Tsunemi Y, Costanzo A, Guttman-Yassky E, Beck LA, Janes JM, DeLozier AM, Gamalo M, Brinker DR, Cardillo T, Nunes FP, Paller AS, Wollenberg A, Reich K. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020 Aug;183(2):242-255. doi: 10.1111/bjd.18898. Epub 2020 Mar 5. PMID: 31995838.

278^Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, Covington MB, Thomas B, Collier P, Favata MF, Wen X, Shi J, McGee R, Haley PJ, Shepard S, Rodgers JD, Yeleswaram S, Hollis G, Newton RC, Metcalf B, Friedman SM, Vaddi K. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010 May 1;184(9):5298-307. doi: 10.4049/jimmunol.0902819. Epub 2010 Apr 2. PMID: 20363976.

279^European Medicines Agency: EMA/505843/2020 - Olumiant (baricitinib), https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/olumiant-epar-medicine-overview_en.pdf
Prima pubblicazione:16/03/17, Ultimo aggiornamento: 23/11/2018. Consultato l'11/02/2022

280^Aifa. GU n.293 del 10-12-2021. Consultato 11/02/2022
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-12-10&atto.codiceRedazionale=21A07160&elenco30giorni=true

281^Biggioggero M, Becciolini A, Crotti C, Agape E, Favalli EG. Upadacitinib and filgotinib: the role of JAK1 selective inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Context*. 2019 Oct 24;8:212595. doi: 10.7573/dic.212595. PMID: 31692920; PMCID: PMC6821397.

282^Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, Beck LA, Mohamed MF, Othman AA, Anderson JK, Gu Y, Teixeira HD, Silverberg JI. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):877-884. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.025. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31786154.

283^European Medicines Agency: EMA/447000/2021 - Rinvoq (upadacitinib), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rinvoq-epar-medicine-overview_en-0.pdf

Prima pubblicazione: 18/12/19, Ultimo aggiornamento: 8/02/2022. Consultato l'11/02/2022

284^Aifa. Consultato il 11/02/2022

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1119493/DETERMINA_20-2020_RINVOQ.pdf

285^Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, Zhu L, Papacharalambous J, Vincent MS, Peeva E. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2019 Dec 1;155(12):1371-1379. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2855. Erratum in: *JAMA Dermatol.* 2020 Jan 1;156(1):104. PMID: 31577341; PMCID: PMC6777226.

286^EMA: EMEA/H/C/005452 - Cibinqo (Abrocitinib). Consultato l'11/02/2022

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo>.

287^Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, Spelman L, Katoh N, Saeki H, Poulin Y, Lesiak A, Kircik L, Cho SH, Herranz P, Cork MJ, Peris K, Steffensen LA, Bang B, Kuznetsova A, Jensen TN, Østerdal ML, Simpson EL; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021 Mar;184(3):437-449. doi: 10.1111/bjd.19574. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33000465; PMCID: PMC7986411.

288^EMA. EMA/463345/2021. Adtralza (tralokinumab). Consultato l'11/02/2022

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adtralza>

289^AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1576537/DETERMINA_115-2021_ADTRALZA.pdf

290^Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, Murrell DF, Alexis A, Lindsey L, Ahmad F, Piketty C, Clucas A. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jan;145(1):173-182. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.013. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31449914.

291^Boniface K, Bernard FX, Garcia M, Gurney AL, Lecron JC, Morel F. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol*. 2005 Mar 15;174(6):3695-702. doi: 10.4049/jimmunol.174.6.3695. PMID: 15749908.

292^Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, Singer GK, Baum D, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Rose S, Jim On S, Li X, Fuentes-Duculan J, Estrada Y, Garcet S, Traidl-Hoffmann C, Krueger JG, Lebwohl MG. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May;78(5):872-881.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29353025; PMCID: PMC8711034.

293^Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, van der Merwe R. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1013-1021. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.059. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30550828.

294^Croft M, So T, Duan W, Soroosh P. The significance of OX40 and OX40L to T-cell biology and immune disease. *Immunol Rev*. 2009 May;229(1):173-91. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00766.x. PMID: 19426222; PMCID: PMC2729757.

295^Croft M. Control of immunity by the TNFR-related molecule OX40 (CD134). *Annu Rev Immunol*. 2010;28:57-78. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101243. PMID: 20307208; PMCID: PMC2882161.

296^Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, Peng X, Wen HC, Govas P, Gudi G, Ca V, Fang H, Salhi Y, Back J, Reddy V, Bissonnette R, Maari C, Grossman F, Wolff G. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Aug;144(2):482-493.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.053. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30738171.

297^EMA.EMA/H/C/003860 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>

298^Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, Hijnen DJ, Plötz S, Knol EF, Kapp A, Bruijnzeel-Koomen CA, Ring J, de Bruin-Weller MS. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005 May;60(5):693-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00791.x. PMID: 15813818.

299^Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Sep 15;170(6):583-93. doi: 10.1164/rccm.200312-1651OC. Epub 2004 Jun 1. PMID: 15172898.

300^EMA. EMEA/H/C/000606 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>

301^Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Dec;8(12):990-8. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07497.x. PMID: 20678148.

302^Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, Andres C, Schnopp C, Ring J, Hein R, Ollert M, Mempel M. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5):1223-5. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.060. Epub 2007 Oct 22. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):684. PMID: 17936892.

303^Lacombe Barrios J, Bégin P, Paradis L, Hatami A, Paradis J, Des Roches A. Anti-IgE therapy and severe atopic dermatitis: a pediatric perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):832-834. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.035. PMID: 24124824.

304^Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, Bonaccorso S, Chiang D, Umetsu DT, Nadeau KC. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(1):89-93. doi: 10.1159/000350486. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23816920; PMCID: PMC4161454.

305^EMA. EMEA/H/C/000958. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>

306 Weiss D, Schaschinger M, Ristl R, Gruber R, Kopp T, Stingl G, Bangert C. Ustekinumab treatment in severe atopic dermatitis: Down-regulation of T-helper 2/22 expression. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):91-97.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.047. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27745907.

307 Khattry S, Brunner PM, Garcet S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2017;26(1):28-35. doi:10.1111/exd.13112

308 EMA. EMEA/H/C/003746. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508772/>

309 Samrao A, Berry TM, Goreshi R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol*. 2012 Aug;148(8):890-7. doi: 10.1001/archdermatol.2012.812. PMID: 22508772; PMCID: PMC3614494.

310 Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Hide M, Sher L, Hussain I, Chen Z, Khokhar FA, Beazley B, Ruddy M, Patel N, Graham NMH, Ardeleanu M, Shumel B. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Aug;21(4):567-577. doi: 10.1007/s40257-020-00527-x. PMID: 32557382; PMCID: PMC7371647.

311 Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Balak D, Romeijn MLE, Kouwenhoven T, Kamsteeg M, Giovannone B, Drylewicz J, van Amerongen CCA, Delemarre EM, Knol EF, van Wijk F, Nierkens S, Thijs JL, Schuttelaar MLA, de Bruin-Weller MS. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020 Jan;75(1):116-126. doi: 10.1111/all.14080. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31593343.

312 Fagnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, Girolomoni G, Offidani A, Patrizi A, Peris K, Costanzo A, Malara G, Pellacani G, Romanelli M, Amerio P, Cristaudo A, Flori ML, Motolese A, Betto P, Patruno C, Pigatto P, Sirna R, Stinco G, Zalaudek I, Bianchi L, Boccaletti V, Cannavò SP, Cusano F, Lembo S, Mozzillo R, Gallo R, Potenza C, Rongioletti F, Tiberio R, Grieco T, Micali G, Persechino S, Pettinato M, Pucci S, Savi E, Stingeni L, Romano A, Argenziano G; Dupilumab Italian National Access Program (Dup-INAP group). Real-life

experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2021 Aug;32(5):507-513. doi: 10.1080/09546634.2019.1682503. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31647347.

313^ Jang DH, Heo SJ, Jung HJ, Park MY, Seo SJ, Ahn J. Retrospective Study of Dupilumab Treatment for Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Korea: Efficacy and Safety of Dupilumab in Real-World Practice. *J Clin Med.* 2020 Jun 24;9(6):1982. doi: 10.3390/jcm9061982. PMID: 32599878; PMCID: PMC7355558.

314^ Tavecchio S, Angileri L, Pozzo Giuffrida F, Germiniasi F, Marzano AV, Ferrucci S. Efficacy of Dupilumab on Different Phenotypes of Atopic Dermatitis: One-Year Experience of 221 Patients. *J Clin Med.* 2020 Aug 19;9(9):2684. doi: 10.3390/jcm9092684. PMID: 32824992; PMCID: PMC7564127.

315^ Ariëns LFM, van der Schaft J, Spekhorst LS, Bakker DS, Romeijn GLE, Kouwenhoven TA, Kamsteeg M, Voorberg AN, Oosting AJ, de Ridder I, Sloeserwij A, Haeck I, Thijs JL, Schuttelaar MLA, de Bruin-Weller MS. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Apr;84(4):1000-1009. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.127. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32946967.

316^ Sears AV, Woolf RT, Gribaleva E, Abdelrahman W, Robbie S, Menon B, Kirkham B, Smith CH, Pink AE. Real-world effectiveness and tolerability of dupilumab in adult atopic dermatitis: a single-centre, prospective 1-year observational cohort study of the first 100 patients treated. *Br J Dermatol.* 2021 Apr;184(4):755-757. doi: 10.1111/bjd.19631. Epub 2021 Feb 28. PMID: 33107978.

317^ Quint T, Brunner PM, Sinz C, Steiner I, Ristl R, Vigl K, Kimeswenger S, Neubauer K, Pirkhammer D, Zikeli M, Hoetzenecker W, Reider N, Bangert C. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in an Austrian Cohort-Real-Life Data Shows Rosacea-Like Folliculitis. *J Clin Med.* 2020 Apr 24;9(4):1241. doi: 10.3390/jcm9041241. PMID: 32344789; PMCID: PMC7230957.

318^ Ferrucci S, Casazza G, Angileri L, Tavecchio S, Germiniasi F, Berti E, Marzano AV, Genovese G. Clinical Response and Quality of Life in Patients with Severe Atopic Dermatitis

Treated with Dupilumab: A Single-Center Real-Life Experience. *J Clin Med.* 2020 Mar 13;9(3):791. doi: 10.3390/jcm9030791. PMID: 32183179; PMCID: PMC7141229.

BIBLIOGRAFIA FIGURE

Fig.1^Kammi Yap Sayaseng, Peggy Vernon: Pathophysiology and Management of Mild to Moderate Pediatric Atopic Dermatitis. *Journal of Pediatric Health Care*, Volume 32, Issue 2, 2018. doi:10.1016/j.pedhc.2017.10.002

Fig2^Nguyen HLT, Trujillo-Paez JV, Umehara Y, Yue H, Peng G, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Song P, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F. Role of Antimicrobial Peptides in Skin Barrier Repair in Individuals with Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 14;21(20):7607. doi: 10.3390/ijms21207607. PMID: 33066696; PMCID: PMC7589391.

Fig.3=45^Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Mar 1;40(2):84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202. PMID: 30819278; PMCID: PMC6399565.

Fig.4,8=112^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.

Fig.5,6^Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med.* 2015 May 6;4(5):884-917. doi: 10.3390/jcm4050884. PMID: 26239454; PMCID: PMC4470205.

Fig.7=115^Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1. Erratum in: *Lancet.* 2020 Sep 12;396(10253):758. PMID: 32738956.

Fig.9,11-14,17=121^Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(2):78-88. doi: 10.18176/jiaci.0138. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28071589.

Fig.10^Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol.* 2019 Aug;46(8):680-685. doi: 10.1111/1346-8138.14982. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31187925; PMCID: PMC6771665.

Fig.15^Summey BT, Bowen SE, Allen HB. Lichen planus-like atopic dermatitis: expanding the differential diagnosis of spongiotic dermatitis. *J Cutan Pathol.* 2008 Mar;35(3):311-4. doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00806.x. PMID: 18251746.

Fig.16,19,20 =130^Gulati R. Atypical manifestations of atopic dermatitis. *J Skin Sex Transm Dis* 2021;3:118-24. doi: 10.25259/JSSTD_9_2021

Fig.18^<https://portaledelbenessere.it/dermatite-atopica-labbra> (consultato il 27/01/2022)

Fig.21=134^<https://dermnetnz.org/cme/dermatitis/photosensitivity-dermatitis> (consultato il 27/01/2022)

Fig.22=190^Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x. PMID: 8033378.

Fig.23,24=193^Wollenberg A. et All. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 May;32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jul;33(7):1436. PMID: 29676534.

Fig.24=232^Wollenberg A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Jun;32(6):850-878. doi: 10.1111/jdv.14888. PMID: 29878606.

2. RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare la **Prof.ssa Annamaria Offidani**, relatrice di questa tesi, e la **Prof.ssa Oriana Simonetti**, correlatrice, per avermi dato l'opportunità di seguire questo progetto ed aver messo a disposizione la propria conoscenza e l'equipe.

Vorrei ringraziare anche la **Dott.ssa Giulia Radi**, per aver svolto il ruolo di tutor, essere stata sempre presente, cortese, gentile, disponibile negli incontri, e per avermi guidato nella stesura di questo elaborato affinché la tesi prendesse forma ogni giorno.

Un ringraziamento sentito anche alla **Dott.ssa Lucia Limiti**, medico di medicina generale del territorio di Monsano, per avermi accolto nel suo studio, spronato ed insegnato tantissimo riguardo questa splendida professione.

Un ringraziamento va anche a tutti i **Medici del reparto di Reumatologia di Jesi**, dagli specializzandi ai professori, per avermi accolto ed aver messo a disposizione la propria conoscenza durante il mio periodo di internato.

Vorrei ringraziare anche:

I miei genitori, **Adriano e Vilma**, per il loro affetto, per tutti i sacrifici fatti, per le ansie pre-esame e per avermi supportato, oltre che sopportato, in tutti questi anni di studi;

Beatrice, fidanzata e colonna portante, per esserci sempre stata, anche quando pensavo di non averne bisogno, per esserti sempre preoccupata per me, per avermi supportato, per avermi fatto trascorrere 4 anni splendidi, per aver diviso e condiviso con me tutte le difficoltà, per avermi amato, fatto crescere, migliorato e per essere semplicemente splendida e genuina;

Davide, mio fratello mezzano, per aver avuto sempre una parola buona e sincera, per avermi insegnato come si vive fuori casa, come si fa l'ISEE, per avermi chiesto “tutto lo scibile medico” e, soprattutto, per avermi incoraggiato e sprontato anche nei momenti più difficili;

Alessandro, fratellone maggiore, che, seppur “non ce acchiappamo sempre”, sei riuscito a farmi “staccare” da tutto e da tutti quando ne avevo bisogno semplicemente dicendomi: “che te frega, sei bravo ed andrà benissimo!”;

Concetta, mia splendida cognata, per essere stata il mio “punching ball” personale di paturnie nonostante 2 figli da accudire, per avermi confortato quando ero giù di morale e per esserti sempre interessata al mio percorso;

Betsy, nuova arrivata in famiglia, per avermi fatto ridere ed ingrassare con “attentati mirati al mio girovita” nel periodo finale di questo lungo percorso;

Lorenzo e Stefania, miei splendidi suoceri, per essere stati sempre di conforto, per avermi lodato, anche troppo, quando non vedevo nulla da lodare, per aver stampato questa lunghissima tesi e, soprattutto, per avermi accolto come un figlio in casa vostra;

Tutti i miei **Amici di Mergo**: chi per un semplice sorriso, chi per avermi fatto piangere dalle risate, chi per delle “serate memorabili”, chi per aver subito giorni di scassamenti ecclatanti, chi per aver allietato una giornata, chi per aver condiviso giornate intense di studio, chi aver creato un “gruppo” di giochi da tavolo, chi per una solo di queste cose e chi per tutte quante;

I miei **Amici dell'Università**: Giulia, Giulia, Luca, Lucrezia, Lara e Alberto per aver condiviso con me sei lunghissimi anni di lezioni, tirocini e studio in ogni angolo dell'uni, per aver studiato una miriade d'esami insieme, per tutti i pranzi alla mensa, per aver riso, tanto, ma davvero tanto ogni giorno e per aver condiviso con ognuno di voi, chi più chi meno, esperienze e ricordi unici;

I miei **Amici di Ancona**, seppur nessuno di voi è di Ancona:

Francesca, per essere stata una delle costanti della mia vita sia che vivessi a Bologna, Mergo od Ancona e per essere stata sempre sincera, dicendomi anche le cose che non volevo sentirmi dire;

Valentina, per aver vissuto con me 2 anni ed aver instaurato un vero rapporto di amicizia, per tutte le risate, gli scleri, le spese ed i sostegni morali sotto il periodo degli esami, per aver condiviso capodanni, estati, viaggi a Mergo, Isola e L'Aquila;

Mikko, per tutte le risate e serate fuori dall'immaginazione che abbiamo condiviso;

Giulia e Claudia per aver vissuto con me in una casa di matti, letteralmente, per 2 anni ed aver riso, pianto e sclerato, per tutte le spese, le giornate eterne e i piatti da lavare;

e a tutti quelli che non ho potuto nominare, per mancanza di spazio o per dimenticanza, ma che hanno contribuito al mio percorso di crescita e miglioramento un grazie di cuore.