



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Inibizione dell'asse infiammatorio IL-4/IL-13
nell'eczema da contatto: studio clinico**

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Annamaria Offidani

Tesi di Laurea di:
Elisa Semprini

Correlatore: Chiar.ma
Prof.ssa Anna Campanati

A.A. 2019/2020

*Ad Emanuela, Sergio,
Matteo*

INDICE

PRESENTAZIONE	pag. 4
CAPITOLO 1: DERMATITE ATOPICA	pag. 5
1.1. Introduzione	pag. 5
1.2. Epidemiologia	pag. 5
1.3. Fisiopatologia	pag. 7
1.4. Aspetti clinici	pag. 13
1.5. Diagnosi	pag. 15
1.6. Associazioni cliniche	pag. 22
1.7 Terapia	pag. 28
1.7.1 Terapi non farmacologica	pag. 28
1.7.2 Terapi farmacologica topica	pag. 32
1.7.3 Terapi farmacologica sistemica e fototerapi	pag. 39
1.7.3.1 Farmaci immunomodulatori sistemici	pag. 39
1.7.3.2 Fototerapi	pag. 41
1.7.4 Terapi a bersaglio molecolare	pag. 42
CAPITOLO 2: DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO E DERMATITE ATOPICA	pag. 46
2.1 Epidemiologia	pag. 46
2.2 Immunologia	pag. 47
2.3 Clinica e localizzazione	pag. 56
CAPITOLO 3: STUDIO SPERIMENTALE	pag. 60
3.1 Introduzione	pag. 60
3.2 Materiali e metodi	pag. 60
3.3 Risultati	pag. 62
3.4 Discussione	pag. 67
3.5 Conclusione	pag. 73
BIBLIOGRAFIA	pag. 74
RINGRAZIAMENTI	pag. 90

PRESENTAZIONE

Introduzione

La dermatite allergica da contatto (DAC) è una patologia causata da una reazione di ipersensibilità di tipo IV che presenta un'aumentata incidenza nei pazienti con dermatite atopica (DA), la cui unica possibilità terapeutica è attualmente rappresentata dall'evitamento dell'allergene responsabile.

Scopo dello studio

Valutare l'effetto del Dupilumab, anticorpo monoclonale indicato nel trattamento della dermatite atopica di grado severo-moderato, sulle risposte cutanee al Patch test nei pazienti affetti da DA.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su 10 pazienti di età maggiore di 18 anni affetti da DA di grado severo-moderato, afferenti alla Clinica Dermatologica dell'ospedale Torrette di Ancona, trattati con Dupilumab.

Abbiamo confrontato i risultati del Patch test attuato prima dell'inizio del trattamento (T0) e dopo 12 settimane (T12).

Risultati

Degli 8 pazienti che hanno completato lo studio, si sono osservate positività al Patch test (T0) a 5 di essi, i restanti 3 sono risultati negativi e hanno mostrato un risultato analogo anche al controllo a T12. Dei 5 pazienti risultati positivi al Patch test a T0, 3 si sono negativizzati a T12, mentre i restanti 2 hanno presentato positività, ma con gravità ridotta rispetto al risultato precedente. Sono state analizzate le variazioni di SCORAD ed EASI da T0 a T12, per valutare l'andamento clinico della dermatite, le quali hanno evidenziato risposte omogenee nei soggetti reclutati.

Conclusione

I risultati dell'analisi svolta hanno mostrato che il Dupilumab potrebbe rappresentare una possibilità terapeutica per i pazienti con storia di DA, di grado severo-moderato, in associazione a DAC, che non rispondono adeguatamente a strategie di evitamento dell'allergene ed ai tradizionali approcci terapeutici.

CAPITOLO 1: DERMATITE ATOPICA

1.1 Introduzione

La dermatite atopica è una patologia cronica infiammatoria, non contagiosa, della cute, ad eziopatogenesi multifattoriale. Il termine “dermatite” indica l’infiammazione cutanea, mentre “atopica” si riferisce ad un gruppo di patologie nelle quali è presente una tendenza a sviluppare fenomeni allergici come asma e rinite allergica.

Il prurito è il sintomo cardine nel paziente affetto da DA ed il grattamento causa lesioni di continuo della cute con frequenti fenomeni di sovrainfezione batterica (impetiginizzazione). Lo stadio cronico è caratterizzato da lichenificazione e perdita dell’elasticità cutanea. Nella maggior parte dei casi si hanno periodi di riacutizzazione in cui si ha un peggioramento del quadro clinico, seguiti da periodi di remissione in cui la cute non presenta lesioni o in cui si hanno miglioramenti rispetto alla fase precedente.¹

La DA colpisce prevalentemente i bambini e solitamente si risolve all’approssimarsi dell’età scolare. Tuttavia, può persistere in età adulta con andamento cronico ed essere recalcitrante a qualsiasi trattamento. Inoltre, in alcuni pazienti l’esordio della patologia si ha in età adulta, e viene definita late-onset.²

1.2 Epidemiologia

La DA ha una prevalenza dell’ 1-3% negli adulti e del 15-20% nei bambini, l’incidenza invece ha subito un aumento di 2-3 volte, nei paesi industrializzati, durante le ultime decadi.³ In Italia i dati epidemiologici della DA sono relativamente pochi, ma lo studio di L. Naldi et al. ha evidenziato, attraverso uno studio condotto in differenti aree geografiche Italiane, che la prevalenza della DA nella fascia di età compresa tra i 13 ed i 14 anni è approssimativamente del 7%.⁴

Alcuni dei più consistenti dati epidemiologici della dermatite atopica provengono dallo studio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) ^{Fig.1}, il maggiore ed unico studio svolto con un approccio globale che ha analizzato circa 2 milioni di bambini

in 100 nazioni. L'unicità dello studio deriva dall'utilizzo di un criterio metodologico uniformemente validato che ha reso possibile attuare una comparazione diretta dei risultati ottenuti tra le diverse popolazioni in esame.

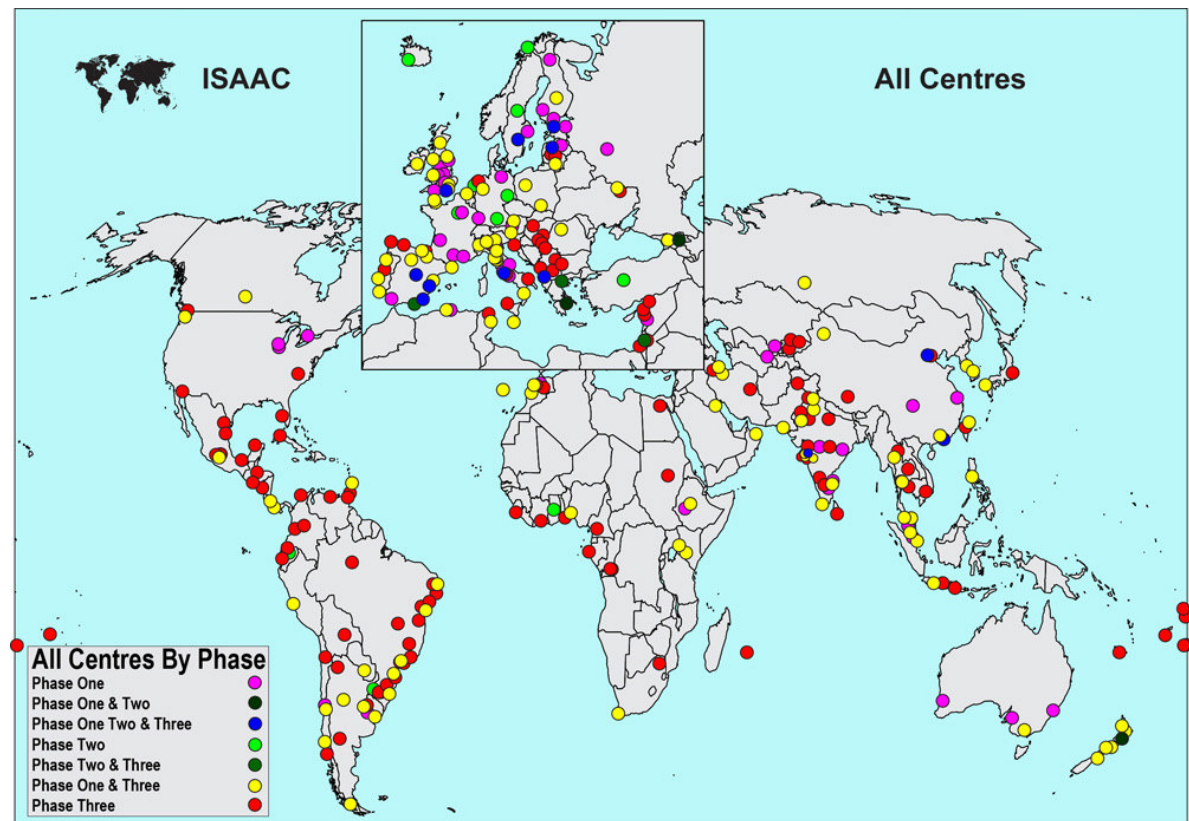


Fig.1 Studio ISAAC

Gli ultimi dati hanno evidenziato che nei paesi con alta prevalenza la DA sembra aver raggiunto un plateau, mentre nei paesi non industrializzati la prevalenza sta continuando ad aumentare.³

La DA è distribuita equamente tra sesso femminile e maschile.

Esordisce principalmente durante l'infanzia, nonostante possa presentarsi a qualsiasi età. La comparsa della patologia dopo i 30 anni è meno comune e spesso è causata da esposizione ad un ambiente eccessivamente umido o secco.¹

1.3 Fisiopatologia

La dermatite atopica è una patologia cronica infiammatoria della cute associata ad iperreattività cutanea a fattori ambientali che sono innocui per gli individui non atopici.⁵

Molteplici studi evidenziano che la DA presenta un'eziologia complessa, con attivazione di diversi pathway infiammatori ed immunologici.⁶

Il fenotipo clinico che caratterizza la dermatite atopica è il risultato di complesse interazioni tra geni suscettibili, alterazioni di barriera cutanea, risposte immunologiche sistemiche e locali.⁷

Diversi studi affermano che la DA è la manifestazione cutanea di una patologia sistemica che porta all'insorgenza anche di asma, allergie alimentari e rinite allergica.^{5 8}

Queste patologie sono caratterizzate da elevati livelli sierici di IgE ed eosinofilia periferica.⁹

Sono state delineate due forme di DA: la forma “estrinseca” è associata ad una sensibilizzazione IgE-mediata, coinvolge il 70-80% dei pazienti; mentre la forma “intrinseca” senza sensibilizzazione IgE mediata, riguarda solo il 20% dei pazienti.¹⁰

L'associazione con eosinofilia è presente in entrambe le forme. In quella estrinseca le cellule T - memoria esprimono i recettori di homing cutaneo (CLA, cutaneous lymphocyte-associated antigen), si ha un aumento dei livelli di citochine Th2, tra cui IL-4 e IL-13 che inducono lo switch isotipico verso la produzione di IgE, IL-5 che è coinvolta nello sviluppo e sopravvivenza degli eosinofili. I linfociti T CLA+ producono elevati livelli di IFN- γ , una citochina Th1 che inibisce la funzione delle cellule Th2. La forma intrinseca è caratterizzata da livelli più bassi di IL-4 e IL-13 rispetto alla forma estrinseca.

La cute con DA, anche in assenza di lesioni clinicamente evidenti, presenta un infiltrato perivascolare di linfociti T, che non è presente nella cute di soggetti sani. Analizzando biopsie di cute non clinicamente affetta di soggetti con DA e confrontandole con quelle di soggetti sani si è evidenziata la presenza di un aumentato numero di linfociti Th2 che esprimono IL-4 e IL-13, ma non IFN- γ .¹¹

L'infiammazione nella DA viene descritta come una risposta bifasica con un iniziale profilo dominante in senso Th2, tipico della fase acuta della malattia. I linfociti Th2 sono cruciali nello switch isotipico che determina la formazione di IgE e la differenziazione degli eosinofili.

Le citochine Th2 subiscono un aumento nella fase acuta della DA, IL-4 e IL-13 determinano la differenziazione dei linfociti Th2 allergeni-specifici, importanti nella fase infiammatoria precoce. IL-13 rappresenta la citochina più importante nella stimolazione infiammatoria e nel rimodellamento tissutale nel sito infiammatorio.^{12 13}

Inoltre, IL-22 e IL-31 sono coinvolte nella fase acuta determinando rispettivamente una down-regolazione della barriera tissutale e prurito. I loro livelli sierici sono associati alla gravità della patologia.¹⁴

Nella fase cronica della DA si ha prevalenza della risposta in senso Th1.

I linfociti Th1 sono caratterizzati dalla produzione di IFN- γ , IL-12, IL-2, TGF- β 1 e altre citochine. IFN- γ sostiene l'infiammazione cronica e stimola il rimodellamento tissutale attraverso la regolazione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1) e l'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA). IL-12 promuove lo sviluppo e la proliferazione di linfociti T e di cellule NK, inoltre favorisce la produzione di IFN- γ . Essa risulta essere elevata nelle lesioni croniche della DA, ma non nelle forme acute.^{Fig. 2 15}

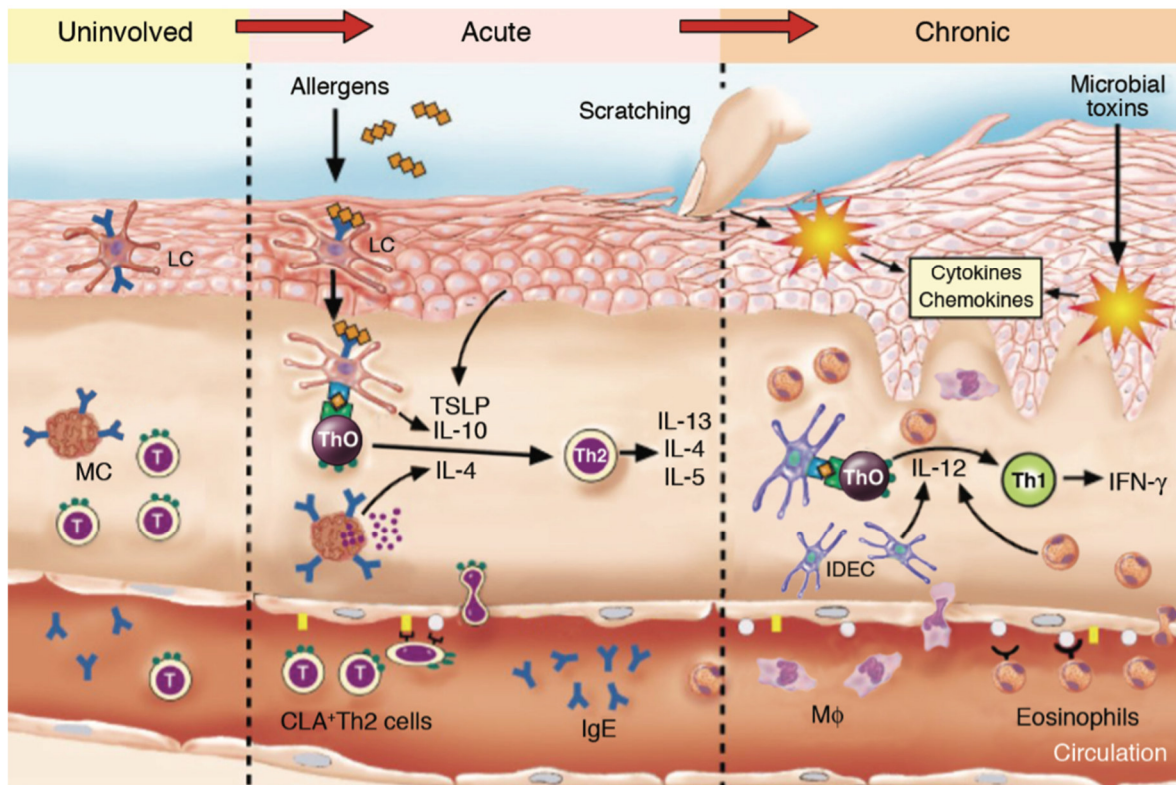


Fig.2 Pathways immunologici nella dermatite atopica

Cellule coinvolte nella DA

Linfociti T

L'utilizzo del Patch test in individui con dermatite atopica ha mostrato che le lesioni cutanee causate dal contatto con l'allergene si sviluppano in due fasi: inizialmente si ha una espressione massiva di cellule Th2 che producono IL-4, dopo 24-48 ore predominano i linfociti Th1 con la produzione di IFN-γ. Questo switch sembra essere dovuto alla produzione locale di IL-12 da parte degli eosinofili e/o cellule dendritiche epidermiche (IDECs).^{5,6}

Cellule presentanti l'antigene

La cute dei pazienti con dermatite atopica presenta un aumentato numero di cellule di Langerhans che esprimono IgE e cellule dendritiche dell'epidermide che presentano i recettori per le IgE (FcεRI), rispetto a quella dei soggetti sani.¹⁶

Sia le cellule di Langerhans che dendritiche sono coinvolte nella presentazione dell'antigene, rispettivamente, ai linfociti Th2 e Th1.⁶

Che esse abbiano una rilevante importanza clinica è evidenziato dall'osservazione di reazioni Patch test su cute atopica indotte da aereo-allergeni, in quanto sono necessarie cellule di Langerhans FcεRI+/IgE+ per causare lesioni cutanee eczematose.

Cheratinociti

I cheratinociti epidermici nei pazienti con DA producono un profilo unico di chemochine e citochine attraverso stimolazione meccanica o esposizione a citochine pro-infiammatorie. Essi sono, inoltre, un'importante fonte di linfopoietina stromale timica che attiva le cellule dendritiche a stimolare i linfociti T a produrre IL-4 e IL-13.^{17 18}

Disfunzione della barriera cutanea

I soggetti con dermatite atopica presentano cute secca anche in aree cutanee che non presentano lesioni, a causa di un'aumentata perdita di acqua trans-epidermica. Questa disregolazione della funzione di barriera cutanea porta ad un aumentato assorbimento di antigeni che contribuiscono al mantenimento della iperreattività cutanea tipica della DA.

Le ceramidi svolgono un ruolo fondamentale nel trattenere molecole di acqua nello spazio extracellulare dello strato corneo, inoltre la matrice di proteine strutturali che dipende dalle ceramidi svolge la funzione di barriera di queste strutture complesse.¹⁹

Un ridotto contenuto di ceramidi è stato evidenziato nello strato corneo di pazienti con DA, sia in coloro che presentano lesioni cutanee, sia in assenza di queste.

Nei soggetti con DA, il difetto primario della differenziazione epidermica ed i danni cutanei causati dall'infiammazione causano un'aumentata suscettibilità ad agenti irritanti.⁷

Genetica

La dermatite atopica è una patologia estremamente complessa dal punto di vista genetico e presenta una componente familiare elevata.

Essendo la DA parte di una predisposizione atopica sistemica, sono stati identificati i geni che coinvolgono le IgE e le citochine Th2.

È stato analizzato il cromosoma 5q31-33, dato che contiene il cluster di geni che codificano per le citochine Th2, come ad esempio IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 e GM-CSF.²⁰

Sono state evidenziate contrastanti evidenze tra DA ed i markers nel cromosoma 11q13, tra essi si ricorda il gene che codifica per la catena β del recettore ad alta affinità per la IgE (Fc ϵ RI β).

L'elevato aumento di prevalenza di patologie atopiche sembra essere correlato alla famosa “ipotesi dell’igiene”. In accordo con questa teoria, le infezioni o l’esposizione a derivati di origine microbica nei primi anni di vita, previene lo sviluppo di patologie allergiche mediate dalla risposta Th2.

Per questo motivo, la presenza di polimorfismi di geni coinvolti nel riconoscimento di porzioni microbiche può alterare l’equilibrio tra la risposta Th1 e quella Th2 e potrebbe modificare la suscettibilità individuale allo sviluppo di patologie allergiche. ²¹

Fattori che contribuiscono allo sviluppo di DA

La cute è l’interfaccia tra il corpo e l’ambiente circostante ed è soggetta a numerosi insulti che agiscono come fattori che innescano l’infiammazione, tra essi ricordiamo agenti irritanti ed allergeni. Essi causano prurito, quindi grattamento, che favorisce l’induzione ed il mantenimento della cascata infiammatoria attivata dal rilascio di citochine infiammatorie da parte di cheratinociti atopici.

Lo stesso stress è stato identificato essere un fattore che induce alterazioni immunologiche che combinate con il grattamento causano l’esacerbazione della DA.

Inoltre, è stato dimostrato che gli allergeni determinano l’insorgenza di lesioni eczematose cutanee. Tramite l'applicazione epicutanea su cute sana in pazienti con DA di allergeni attraverso il Patch test, si è visto che insorgono reazioni eczematose nel 30-50% dei pazienti. Il grado di sensibilizzazione IgE agli allergeni è correlato alla gravità della DA.

I pazienti con dermatite atopica severa presentano anticorpi IgE diretti verso proteine umane. Gli autoallergeni rilevati con proteine intracellulari, possono essere dosati sul siero, attraverso i complessi immuni con IgE. Questo suggerisce che la risposta immune IgE sia scatenata da allergeni ambientali, invece l’infiammazione può persistere grazie al rilascio di proteine umane derivate da cute danneggiata nei pazienti con DA. ⁷

Le alterazioni della barriera cutanea permettono alle sostanze, come prodotti di microrganismi, di penetrare all'interno della cute. Questo favorisce la colonizzazione cutanea da parte dello *S. Aureus*, che contribuisce al mantenimento dell'inflammatione cronica coinvolgendo sia la risposta immunitaria innata che quella adattativa.²²

La maggior parte dei pazienti con DA ha la cute colonizzata dallo *S.Aureus*, il quale causa riacutizzazioni della malattia a seguito di fasi in cui si ha una spiccata proliferazione di questo microrganismo.²³

Fattori di rischio

Lo sviluppo della DA è mediato dall'interazione tra fattori di rischio genetici e fattori ambientali scatenanti. Specifiche mutazioni di geni coinvolti nella formazione della barriera epidermica, come per esempio la mutazione del gene FLG (che codifica per la filaggrina) che è il maggior fattore di rischio conosciuto, e geni che codificano per proteine del complesso di differenziazione epidermica sono presenti nei soggetti con DA.²⁴

La filaggrina è fondamentale nello sviluppo dei cheratinociti al fine di mantenere l'integrità epidermica ed è un importante marker di differenziazione dei cheratinociti stessi.²⁵

I fattori di predisposizione ambientale sono molteplici, tutti sono stati valutati attraverso studi epidemiologici.

Tra essi ricordiamo:

- Residenza in aree urbane che espone ad un maggior tasso di inquinamento
- Dieta ricca di acidi grassi polinsaturi, zuccheri
- Assunzione di antibiotici nei primi anni di vita

Fattori protettivi sono rappresentati da:

- Allattamento al seno per almeno i primi 6 mesi di vita
- Dieta ricca di vegetali e cereali
- Consumo di latte non pastorizzato
- Presenza di animali domestici.²⁶

1.4 Aspetti clinici

La dermatite atopica si può presentare clinicamente con molteplici manifestazioni, le quali presentano morfologia e distribuzione diverse. Le lesioni possono essere molto caratteristiche, soprattutto se associate ad una storia familiare o personale di atopia.²⁷

Le lesioni cutanee nella dermatite atopica, dal punto di vista clinico, non differiscono da altri tipi di dermatiti, come la dermatite da contatto.

Nella forma acuta si presenta con vescicole, infiltrato rosso vivo con edema, trasudazione e croste. Lichenificazione, escoriazioni, papule e noduli sono caratteristici, invece, della fase subacuta e cronica. Tipicamente il paziente con DA è una persona che presenta *“una precoce comparsa di eczema pruriginoso localizzato in siti tipici come le flessure dei gomiti e delle ginocchia, in un soggetto atopico o in un soggetto con predisposizione familiare alla malattia atopica”*.²⁸

Molti pazienti con DA hanno la tendenza a presentare xerosi cutanea a causa del basso contenuto di acqua e ad una sua eccessiva perdita attraverso l'epidermide. La cute si presenta pallida a causa di un aumento della tensione a livello dei capillari del derma, la capacità di sudare si riduce. Si ha un aumento della risposta colinergica al grattamento, dermografismo digitale, con insorgenza di orticaria nel sito interessato.

I palmi delle mani e le piante dei piedi possono mostrare iperlinearità. Spesso è presente una doppia piega cutanea sotto la palpebra inferiore, segno di Dennie-Morgan, che aumenta nei periodi di maggior attività della malattia. La cute circostante l'occhio può presentarsi più scura a causa della iperpigmentazione post-infiammatoria.

La dermatite atopica può essere divisa in tre stadi clinici, sebbene questi possano essere difficili da individuare nel singolo paziente: dermatite atopica dell'infanzia, del bambino, dell'adolescente ed adulto.

La dermatite atopica dell'infanzia si presenta con eczema spesso localizzato a livello del volto, dello scalpo, delle superfici estensorie degli arti, ma può presentarsi anche in maniera diffusa.

Le lesioni sono caratterizzate da eritema, papule, vescicole, escoriazioni, trasudazione, formazione di croste.

L'infante presenta un prurito molto intenso che nelle fasi iniziali si manifesta con irritabilità, insonnia e movimenti continui a partire dal terzo mese di vita e dalla comparsa di lesioni da grattamento.

Il quadro clinico si caratterizza per l'alternanza di fasi di remissione (brevi nelle forme più gravi) e fasi di riacutizzazione. In circa il 50% dei casi le recidive diventano sempre meno frequenti fino a scomparire totalmente o per la maggior parte, nella restante parte dei casi si ha un'evoluzione verso un quadro eczemato-infiltrativo con aspetti di lichenificazione.²⁷

La dermatite atopica del bambino si presenta con lesioni che tendono a spostarsi rispetto alla localizzazione di quelle dell'infante, esse sono spesso limitate alla superficie flessoria dei gomiti, ginocchia, polsi e caviglie, solco retroauricolare, nonostante possano presentarsi in qualsiasi sito. In generale la cute si presenta secca, con aree di lichenificazione che risulta essere prevalente rispetto alla componente eritematosa ed edematosa, con escoriazioni, papule, noduli. Nel bambino la dermatite atopica può insorgere ex novo oppure essere l'evoluzione della fase precedente.

La DA del bambino solitamente presenta un decorso cronico con riaccensioni in corrispondenza della stagione autunno-invernale e si associa alla comparsa di manifestazioni asmatiche.²⁹

Negli adolescenti ed adulti le lesioni frequentemente si localizzano a livello del volto nella regione palpebrale, periorale, retroauricolare, e del collo, circa il 30% dei soggetti sviluppa lesioni da dermatite atopica alla mano, che potrebbero interferire con l'attività lavorativa del soggetto. Tipica è la localizzazione a livello degli arti e delle pieghe che si presentano con aree di lichenificazione. La cute diventa particolarmente secca, ispessita, dall'aspetto opaco e di colore grigio-giallastro. È presente frequentemente un'accentuazione del disegno superficiale.

Il prurito in questa fase è cronico ed accessoriale.

Alcuni pazienti sviluppano altre manifestazioni cutanee, come la pitiriasi alba, caratterizzata da cute con chiazze secche, pallide sul viso e arti superiori, e come la cheratosi pilare, che si

manifesta con papule cheratosiche piccole e ruvide localizzate a livello di arti superiori e delle cosce.³⁰

Nella gran parte dei pazienti la dermatite atopica si presenta in forma cronica e recidivante, in quanto non è possibile prevedere i periodi di attività o individuare i fattori aggravanti della patologia. Tuttavia, ci sono diverse esposizioni a fattori conosciuti che possono portare a riacutizzazioni della DA e che dovrebbero essere evitate.

Diversi pazienti sono sensibili a vestiti in lana, che aggravano il prurito e causano malessere. Inoltre, anche l'acqua calda può esacerbare il prurito e per questo andrebbero evitati lunghi bagni. Infezioni, soprattutto causate da Stafilococco, sono frequenti cause di riacutizzazione, così come diversi alimenti.

Evitare l'assunzione di un alimento viene attuato solo se il paziente presenta un'allergia documentata, e non solo sulla base della sensibilizzazione asintomatica.

Un altro fenomeno che può causare il peggioramento della DA è l'orticaria da contatto a seguito dell'esposizione cutanea ad un alimento, tipiche sostanze che la causano sono il pomodoro e gli agrumi. La cute attorno alla bocca è spesso un sito di tali reazioni.

Come ultima causa, ricordiamo che lo stress in molti pazienti è responsabile di un peggioramento della loro situazione clinica.

1.5 Diagnosi

La dermatite atopica viene diagnosticata in base alla clinica, si valuta l'anamnesi, la morfologia, la distribuzione delle lesioni cutanee, ed i segni clinici associati. Nel corso degli anni sono stati sviluppati criteri classificativi al fine di aiutare a diagnosticare la malattia.³¹

Uno dei primi metodi di standardizzazione della diagnosi della DA è stato attuato da Hanifin e Rajka nel 1980, per poter effettuare la diagnosi dovevano essere presenti tre criteri maggiori su quattro e tre criteri minori su ventitré. ^{Tab.1} ³²

Hanifin and Rajka Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis (AD)

Major criteria: Must have three or more of:

1. Pruritus
2. Typical morphology and distribution
 - Flexural lichenification or linearity in adults
 - Facial and extensor involvement in infants and children
3. Chronic or chronically-relapsing dermatitis
4. Personal or family history of atopy (asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis)

Minor criteria: Should have three or more of:

1. Xerosis
2. Ichthyosis, palmar hyperlinearity, or keratosis pilaris
3. Immediate (type 1) skin-test reactivity
4. Raised serum IgE
5. Early age of onset
6. Tendency toward cutaneous infections (especially *S aureus* and herpes simplex) or impaired cell-mediated immunity
7. Tendency toward non-specific hand or foot dermatitis
8. Nipple eczema
9. Cheilitis
10. Recurrent conjunctivitis
11. Dennie-Morgan infraorbital fold
12. Keratoconus
13. Anterior subcapsular cataracts
14. Orbital darkening
15. Facial pallor or facial erythema
16. Pityriasis alba
17. Anterior neck folds
18. Itch when sweating
19. Intolerance to wool and lipid solvents
20. Perifollicular accentuation
21. Food intolerance
22. Course influenced by environmental or emotional factors
23. White dermographism or delayed blanch

Tab. 1 Criteri diagnostici di Hanifin e Rajka, 1980

Questa tipologia diagnostica sviluppata nel 1980 nonostante fosse molto completa è stata utilizzata solo in ambito di trials clinici, infatti risulta estremamente complessa da applicare nella clinica a causa dei numerosi criteri presi in considerazione. Inoltre, alcuni tra i criteri minori non risultano essere definiti e specifici (ad esempio la pitiriasi alba), ed altri sono specifici ma non comuni (come la cheilite del labbro superiore).³³

Sono stati proposti dei cambiamenti ai criteri di Hanifin e Rajka da diversi gruppi di ricerca, al fine di eliminare l'estrema complessità di applicazione.

Lo United Kingdom (UK) Working Party ha proposto l'utilizzo di un solo criterio fondamentale e cinque criteri maggiori, il risultato è una facile applicabilità clinica, dato che non è necessario attuare esami di laboratorio.^{34 35} L'unico difetto è che non è possibile applicare questi ultimi criteri ai bambini piccoli.

Una consensus conference della American Academy of Dermatology tenuta nel 2001 ha attuato una ulteriore rivalutazione dei criteri di Hanifin e Rajka con l'obiettivo di ridurre ancora una volta i criteri e renderli più facilmente applicabili in ogni fascia di età di pazienti con dermatite atopica. Questi ancora non sono stati validati, ma sembrano essere i più corretti per la diagnosi di DA nel lattante, bambino e adulto.^{Tab.2 36}

• ESSENTIAL FEATURES; must be present: ○ Pruritus ○ Eczema (acute, subacute, chronic): ▪ Typical morphology and age-specific patterns* ▪ Chronic or relapsing history <i>*Patterns include:</i> 1) facial, neck, and extensor involvement in infants and children; 2) current or prior flexural lesions in any age group; 3) sparing of groin and axillary regions. • IMPORTANT FEATURES; seen in most cases, adding support to the diagnosis: ○ Early age of onset ○ Atopy ▪ Personal and/or family history ▪ IgE reactivity ○ Xerosis • ASSOCIATED FEATURES ; these clinical associations help to suggest the diagnosis of AD but are too non-specific to be used for defining or detecting AD for research and epidemiologic studies: ○ Atypical vascular responses (e.g., facial pallor, white dermographism, delayed blanch response) ○ Keratosis pilaris / pityriasis alba / hyperlinear palms / ichthyosis ○ Ocular / periorbital changes ○ Other regional findings (e.g., perioral changes / periauricular lesions) ○ Perifollicular accentuation / lichenification / prurigo lesions • EXCLUSIONARY CONDITIONS; it should be noted that a diagnosis of AD depends on excluding conditions such as: ▪ scabies ▪ seborrheic dermatitis ▪ contact dermatitis (irritant or allergic) ▪ ichthyoses ▪ cutaneous T-cell lymphoma ▪ psoriasis ▪ photosensitivity dermatoses ▪ immune deficiency diseases ▪ erythroderma of other causes
--

Tab.2 criteri di Hanifin e Rajka revisionati per la diagnosi di dermatite atopica

Biomarkers

La diagnosi di dermatite atopica, come già evidenziato, è clinica, in quanto attualmente non sono disponibili biomarkers affidabili che possano diagnosticare la patologia e che possano essere usati nella diagnosi differenziale con altre patologie cutanee simili.

Il più frequente valore laboratoristico che si riscontra nella dermatite atopica è un'elevazione totale delle IgE oppure delle IgE antigene-specifiche a livello sierico, questo però non è presente in circa il 20% degli individui affetti da tale patologia.³⁷

Secondo alcuni autori è possibile distinguere la DA nella forma “estrinseca” ed “intrinseca” in base alla presenza o all'assenza di un aumento delle IgE, ma se questo sia corretto è ancora molto dibattuto. Infatti, alcuni pazienti possono avere un'elevazione delle IgE in una fase non iniziale della patologia, inoltre recenti evidenze su alterazioni della barriera cutanea e studi sulla sensibilizzazione epicutanea suggeriscono che un incremento delle IgE potrebbe essere un fenomeno tardivo.³⁷

Sebbene il livello totale di IgE tenda a variare a seconda della gravità della patologia esso non è un indicatore affidabile, poiché individui che presentano una malattia grave possono avere valori di immunoglobuline normali. Inoltre la conta delle IgE può elevarsi a causa di molteplici patologie non atopiche.^{38 37}

Sono stati valutati i livelli di eosinofili periferici e di mastociti a livello tissutale, ma anche in questo caso non si sono evidenziate associazioni specifiche con la dermatite atopica.³⁹

La scoperta di nuovi sottogruppi di linfociti T e quindi nuovi sottogruppi di citochine e chemochine da essi prodotte ha dato la possibilità di identificare una grandissima quantità di potenziali biomarkers. Tra essi quelli che vengono maggiormente studiati sono i livelli sierici di CD30, IL-12, IL-16, IL-18, IL-31, chemoattraente generato dai macrofagi (MDC), e la chemochina TARC (thymus and activation-regulated chemokine).

Alcuni di questi biomarkers hanno mostrato avere una correlazione con la gravità della DA, ma nessuno di essi si è mostrato sufficientemente sensibile e specifico per poter supportare il suo utilizzo clinico per la diagnosi ed il monitoraggio della dermatite atopica.⁴⁰

Per poter definire la prognosi della dermatite atopica sono stati utilizzati dei markers, ma anche questi non sono risultati essere utili, anche se livelli totali di IgE sieriche e la presenza di mutazioni null del gene che codifica per la filaggrina (FLG) sembrano essere correlati ad una prognosi peggiore e ad una patologia che si protrae più a lungo nel tempo.³⁷

Scale per la valutazione della gravità della dermatite atopica

Per la valutazione della gravità della dermatite atopica sono state sviluppate 28 diverse scale, senza che nessuna di esse emergesse come gold standard.⁴¹

Le scale maggiormente utilizzate sono lo SCORAD index, la Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigator's Global Assessment (IGA), Six area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) severity score.

Queste scale sono principalmente utilizzate nei trials clinici e raramente nella pratica clinica, dato che non sono nate a questo scopo.⁴¹

Lo sviluppo di queste scale nella gran parte dei casi è caratterizzato dall'attuazione di una rigorosa sperimentazione e valutazione di diverse proprietà statistiche: affidabilità, validità, consistenza interna, grado di risposta ai cambiamenti, minimo livello di importanza clinica in grado di essere distinguibile.⁴²

La letteratura disponibile afferma che lo SCORAD index, lo score EASI, e la scala POEM sono state adeguatamente testate e validate, perciò possono essere utilizzate nella normale pratica clinica.

SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis): punteggio di gravità dell'eczema

SCORAD è una scala di valutazione del paziente con dermatite atopica sviluppata nel 1993 da parte della European Task Force on Atopic Dermatitis. Essa è stata la scala maggiormente utilizzata fino al 2010.⁴³

Vengono identificati cinque parametri clinici dallo SCORAD index, al fine di definire la gravità della patologia: eritema, edema/papule, croste, escoriazione, lichenificazione. Per mezzo della scala VAS (Visual Analogue Scale) sono valutati i sintomi soggettivi come le alterazioni del sonno ed il prurito, viene rilevata anche l'estensione della malattia.⁴³

Ad ognuna di queste valutazioni viene dato un punteggio, i quali possono essere combinati fino a definire un punteggio massimo complessivo di 103, anche se possono essere valutate anche singolarmente.

EASI: Eczema Area and Severity Index

Il secondo score maggiormente utilizzato è l'indice EASI, che è stato sviluppato dopo modificazione dell'indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Viene valutata l'estensione della malattia a livello di quattro aree del corpo e considera quattro segni clinici: eritema, sclerosi/papule, escoriazioni, lichenificazione, ad ognuno di essi viene attribuito un punteggio da 0 a 3 a seconda della gravità. Il punteggio complessivo dello score risulta essere di 72.⁴⁴

IGA: Investigator's Global Assessment

Dallo score IGA vengono presi in considerazione i parametri clinici come eritema, infiltrazione, papule, perdita di trasudato, croste, prurito. È una scala di severità organizzata in sei punti, in cui nel punto zero non sono evidenti segni infiammatori, mentre nel punto 5 la malattia è molto severa con la presenza di tutti i parametri descritti precedentemente.⁴⁵

SASSAD: Six-Area, Six-Sign Atopic Dermatitis

Lo score SASSAD è caratterizzato dalla valutazione di sei segni clinici (eritema, essudazione, escoriazione, secchezza, screpolamento, lichenificazione) in sei parti corporee (arti superiori, mani, arti inferiori, piedi, testa, collo, tronco). Ad ogni segno clinico è dato un punteggio da zero (assente) a 3 (grado severo) per un punteggio complessivo da 0 a 180.⁴⁶

POEM (patient oriented eczema measure): scala che misura la severità soggettiva dell'eczema

La scala di severità POEM è stata specificatamente creata per misurare la severità dal punto di vista del singolo paziente, è composta da un questionario costituito da sette domande riguardo i sintomi della malattia e la loro frequenza.⁴¹

Scale per valutare la qualità di vita dei pazienti con dermatite atopica

Sono state identificate oltre ventidue scale diverse tra loro, specifiche per la dermatite atopica, per poter valutare la qualità della vita ed eventuali problemi psicologici nei pazienti affetti da tale patologia. Queste scale sono state utilizzate per valutare l'impatto della dermatite atopica sui pazienti e i risultati degli interventi terapeutici, per confrontare le conseguenze di questa e di altre malattie sulla qualità di vita.⁴⁷

Nei trials clinici le scale maggiormente utilizzate sono la Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), seguita dalla Dermatitis Family Impact (DFI), la Dermatology Life Quality Index (DLQI) formulata per misurare la qualità di vita nella pratica clinica nei pazienti di età superiore a 18 anni e la Infant's Dermatology Life Quality Index.⁴¹

Sono necessari ulteriori sviluppi e valutazioni di queste scale di valutazione della qualità di vita dei pazienti con dermatite atopica, da utilizzare nella pratica clinica.

Di particolare importanza è l'inclusione della valutazione del prurito percepito dal paziente dato che rappresenta un fattore clinico di particolare rilevanza nella morbidità della dermatite atopica.^{48 49}

Scale di valutazione dell'intensità del prurito, sia compilate dagli stessi pazienti, se adulti, sia dai genitori, se si tratta di bambini, sono correlate significativamente ed inversamente alla qualità di vita.^{50 51}

Le problematiche associate al prurito ed al risultante grattamento sono generalmente le prime ad essere menzionate.⁵²

È di fondamentale importanza la valutazione dei disturbi del sonno, l'impatto sulle attività di vita quotidiana (inclusi gli effetti che la malattia ha sulla performance scolastica o lavorativa) e la persistenza della malattia al fine di identificare quanto questa influisca sulla qualità di vita di questi pazienti.^{53 54}

1.6 Associazioni cliniche

Disturbi del sonno

I disturbi del sonno nelle patologie dermatologiche ed in particolare nella dermatite atopica possono influenzare significativamente la qualità della vita e la salute mentale dei pazienti, ed in alcune situazioni possono addirittura causare esacerbazioni della patologia dermatologica.⁵⁵

Diversi studi hanno evidenziato che la dermatite atopica sia nel soggetto adulto che nel bambino causa una riduzione complessiva della durata del sonno, senza differenze nel totale

di ore passate a letto tra gli individui con e senza la patologia. Si è infatti dimostrato che i pazienti con DA presentano risvegli frequenti e duraturi durante la notte, grattamenti e movimenti continui che disturbano il sonno. Tutto ciò porta ad una riduzione della performance delle attività di vita quotidiana, ad un aumento della fatigue durante il giorno con riduzione della qualità di vita, rischio aumentato di sviluppare disturbi psicologici,⁵⁶ incidenti stradali, infortuni sul luogo di lavoro.⁵⁷

Alcuni studi hanno dimostrato che una forma severa di DA in bambini ed adolescenti può associarsi a bassa statura se i pazienti presentano contemporaneamente disturbi significativi del sonno.⁵⁸

Molteplici sono i fattori che potrebbero essere la causa dell'insorgenza di disturbi del sonno nei pazienti con dermatite atopica, tra essi quello che sembra avere una correlazione maggiore è il prurito e quindi il grattamento.

Sembra che il livello di immunoglobuline, soprattutto delle IgE, sia associato a prurito e riduzione del riposo nei soggetti con DA.⁵⁹ Potrebbero interferire con la regolazione del sonno anche citochine e cellule del sistema immunitario che sono normalmente coinvolte nella patogenesi della malattia, tuttavia sono presenti ancora pochi studi al riguardo.⁵⁴

Disturbi mentali

Sembra che i pazienti con dermatite atopica siano più a rischio di sviluppare patologie neurologiche, come depressione, ansietà, disturbi del comportamento, disturbi da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), autismo, rispetto ai soggetti non affetti. Pazienti con forme più severe di dermatite atopica hanno maggior probabilità di sviluppare disturbi mentali.⁶⁰ L'associazione tra DA e disturbi mentali ed alterazioni dello stato emotivo era già conosciuta nei primi anni del 1900 quando in alcuni studi si iniziò ad utilizzare il termine di neurodermatite per riferirsi alla dermatite atopica.⁶¹

Sono stati attuati molteplici studi per identificare l'associazione tra DA e ADHD. Uno tra i primi svolti è stato eseguito in Germania ed ha accertato la correlazione tra queste due condizioni, in relazione alla severità della DA.⁶²

Altri studi hanno analizzato la correlazione tra dermatite atopica e disturbi d'ansia, depressione ed autismo.

Attraverso gli studi NHANES e NSHC ⁶⁰ è stata evidenziata un'associazione tra dermatite atopica e disturbi mentali rispettivamente in adulti e bambini. Lo studio NHANES ha osservato che approssimativamente un adulto americano su tre che soffre di DA ha presentato, nell'arco della vita, sintomi di depressione e sempre uno su tre adulti con DA rientra nei criteri diagnostici per il disturbo depressivo maggiore. ⁶³

La correlazione tra DA e disturbi d'ansia risulta essere controversa, sono presenti infatti studi a favore e altri che non hanno osservato una differenza statisticamente significativa tra la presenza di ansia nei pazienti con DA e nei controlli sani. ^{60 64}

Ad oggi non è ancora chiaro quali siano i meccanismi alla base della correlazione tra dermatite atopica e disturbi mentali. Sembra che a seguito di eventi stressanti e persino negli intervalli liberi da stress, pazienti con DA abbiano un'attività del sistema nervoso simpatico aumentata rispetto agli individui che non presentano tale patologia. Tutto ciò comporta un'alterazione del sonno che a sua volta contribuisce a determinare l'insorgenza di alterazioni neurologiche. ^{65 66}

Sindrome metabolica

La sindrome metabolica è una condizione patologica che si diagnostica, secondo le linee guida NCEP-ATP III, attraverso la presenza di tre o più criteri su cinque: aumento della circonferenza addominale ≥ 102 cm nell'uomo e ≥ 88 cm nelle donne, trigliceridi sierici ≥ 150 mg/dl e/o HDL < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne, pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg, glicemia > 110 mg/dl o pazienti con diabete mellito di tipo 2. ⁶⁷

Non è presente un grande numero di studi che verifichino l'effettiva associazione tra DA e sindrome metabolica, soprattutto se vengono confrontati con quelli svolti per valutare l'associazione tra sindrome metabolica e altre condizioni cliniche dermatologiche come la psoriasi. ⁶⁸

Tuttavia sono stati attuati diversi studi che valutano la correlazione tra la DA e le singole componenti della sindrome metabolica, i quali presentano risultati controversi.

Lo studio di G. Shalom et al. ha evidenziato che i pazienti adulti con dermatite atopica non hanno un rischio aumentato di sviluppare sindrome metabolica, o di sviluppare una delle singole componenti della sindrome metabolica stessa. Tuttavia, i pazienti con DA da moderata a severa presentano una più elevata associazione rispetto ai soggetti sani con sindrome metabolica o con uno dei suoi componenti tra cui ricordiamo diabete, obesità, dislipidemia, ipertensione.

È stato osservato, sempre in pazienti con DA da moderata a severa, un aumento del numero di casi di patologia ischemica cardiaca, scompenso cardiaco congestizio, patologia vascolare periferica. Queste osservazioni dopo essere state controllate per età, sesso, stato socioeconomico, fumo, hanno continuato ad essere significative, suggerendo così che pazienti affetti da dermatite atopica hanno una più alta probabilità di sviluppare sindrome metabolica rispetto ai soggetti sani.⁶⁹

Attraverso diversi studi si è verificata l'associazione tra obesità e dermatite atopica. Tuttavia, ancora non si conoscono i meccanismi patogenetici alla base di questa correlazione. Sembra che il tessuto adiposo viscerale attraverso la produzione di adipochine che stimolano la produzione di mediatori dell'infiammazione, tra cui TNF- α e IL-6, vada a favorire l'insorgenza di dermatite atopica.⁷⁰

Le donne presentano una più alta associazione con la DA rispetto ai soggetti di sesso maschile perché hanno una maggior quantità di grasso corporeo rispetto agli uomini, quindi infiammazione cronica di basso grado a livelli più elevati.⁷¹

Allergie ed asma

La dermatite atopica rappresenta la prima manifestazione di quella che viene definita "marcia atopica" che evolve con lo sviluppo di asma, allergie.⁷²

Questo è stato dimostrato attraverso numerosi studi, infatti alcuni di essi hanno evidenziato che la prognosi della DA è solitamente buona, ma è molto elevato il rischio di sviluppare asma e rinite allergica. Il rischio di sviluppare asma è maggiore in soggetti che hanno altri

casi in famiglia di DA, inoltre un'insorgenza precoce di dermatite atopica è maggiormente correlato allo sviluppo di una sensibilizzazione di allergeni inalatori e di orticaria.⁷³

L'insorgenza della marcia atopica che è caratterizzata inizialmente dalla comparsa di DA, seguita da asma e rinite allergica, presuppone la presenza sia di una diminuzione dell'espressione di proteine epiteliali, tra cui la filaggrina, sia una predisposizione all'atopia. Questi fattori scatenano il processo infiammatorio cutaneo che determina una maggior suscettibilità alla penetrazione degli allergeni attraverso la cute stessa e l'attivazione del sistema immunitario.

Prurito

Si intende per prurito una sensazione spiacevole che induce il desiderio di grattarsi, può essere distinto in acuto, se di durata inferiore a sei settimane e cronico se persiste per più di sei settimane.

La prevalenza del prurito cronico nella popolazione generale si attesta tra 8.4% e 13.9%, mentre nei pazienti con DA i valori sono molto più elevati da 87% al 100%.⁷⁴

Il prurito è una delle caratteristiche principali della dermatite atopica, risulta essere fondamentale sia nella diagnosi sia nelle riacutizzazioni. La qualità della vita ed il benessere psicosociale sono correlati negativamente alla severità del prurito, il quale può causare disturbi del sonno, depressione, agitazione, disturbi ansiosi, alterazioni delle abitudini alimentari, difficoltà di concentrazione.⁷⁵

Tuttora è sconosciuto l'esatto meccanismo patogenetico alla base del prurito nei pazienti che soffrono di dermatite atopica, però vari studi hanno identificato una varietà di mediatori centrali e periferici coinvolti.⁷⁵

Recenti studi hanno mostrato una iper-innervazione dell'epidermide, un aumento di mediatori del prurito, una sensibilizzazione centrale alla base dell'insorgenza del prurito nei pazienti con dermatite atopica.

Iper-innervazione cutanea nei pazienti con DA

L'equilibrio tra fattori che favoriscono la gemmazione delle terminazioni nervose, come il fattore di crescita nervoso (NGF) ed i fattori che ne determinano una involuzione, come la semaforina 3A (Sema3A), regolano lo sprouting delle fibre nervose.⁷⁶

Un aumento della densità delle fibre nervose a livello dell'epidermide è stato osservato nei pazienti con DA. Questo è in parte spiegato dall'aumento di NGF a livello plasmatico dei pazienti con DA⁷⁷ ed in parte da una riduzione di Sema3A identificato a livello delle lesioni cutanee.⁷⁸

Oltre alla iper-innervazione cutanea è stata osservata anche una diminuzione della soglia di attivazione delle fibre nervose sensitive; questi due fattori agiscono sinergicamente nell'aumentare l'eccitabilità delle fibre nervose.⁷⁴

Questa sensibilizzazione del primo neurone sensitivo sembra contribuisca alla allocnesi, fenomeno caratterizzato dalla comparsa di prurito a seguito di stimoli non pruritogenici, che si presenta molto frequentemente nei pazienti con DA.⁷⁹

L'allocnesi, tipicamente osservata nella DA, è spesso associata alla comparsa di sudorazione, repentini sbalzi di temperatura, contatto con tessuti.⁸⁰

Mediatori del prurito

Diversi mediatori del prurito ed i loro rispettivi recettori sono responsabili dell'insorgenza del prurito nella DA, tra essi ricordiamo: istamina, alcune proteasi, sostanza P, IL-31, TSLP, endotelina-1.⁸¹

È stato oggetto di particolare interesse il ruolo della IL-31 come causa scatenante il prurito; questa viene prodotta in maniera predominante dai linfociti Th2, i suoi recettori sono presenti nelle fibre nervose periferiche, nei neuroni dei gangli delle radici dorsali e dai cheratinociti. I livelli di IL-31 nei pazienti affetti da DA sono elevati sia a livello cutaneo che sierico, ed è proprio il livello sierico ad essere correlato maggiormente alla gravità di tale patologia.⁸²

Sensibilizzazione centrale del prurito nella DA

Il ruolo svolto dal sistema nervoso centrale in termini di prurito associato alla DA è stato studiato meno rispetto a quello della innervazione periferica.

I risultati di recenti nuovi studi suggeriscono un ruolo importante svolto dalla sensibilizzazione centrale nei soggetti con DA, infatti i processi cognitivi ed affettivi sono estremamente importanti nell'interpretazione della percezione del prurito.⁸³

Ci sono numerose scale di valutazione per stimare l'intensità del prurito, tra esse è inclusa la scala analogica visiva (VAS), una delle più utilizzate.⁸⁴

1.7 Terapia

1.7.1 Terapia non farmacologica

Emollienti

La xerosi rappresenta uno dei segni clinici fondamentali della dermatite atopica, essa è la conseguenza dell'alterazione della barriera cutanea presente in questi soggetti.

Al fine di ridurre questa condizione clinica e la perdita di acqua trans-epidermica, vengono utilizzati agenti idratanti topici che svolgono la loro azione grazie ad una quantità variabile di sostanze emollienti, agenti occludenti e/o umettanti nella loro formulazione. Questi farmaci sono composti anche da acqua, la quale non presenta un effetto duraturo come invece svolgono gli altri componenti che sono i responsabili dell'efficacia della terapia.⁸⁵

Le sostanze emollienti, tra cui ricordiamo il glycol, il glyceryl stearato, hanno la funzione di lubrificare ed ammorbidire la cute; le sostanze occlusive come ad esempio il dimeticone e gli oli minerali determinano la formazione di uno strato che ricopre l'epidermide e che ritarda l'evaporazione dell'acqua; le sostanze umettanti tra cui ricordiamo acido lattico, glicerolo, urea, favoriscono il richiamo e la ritenzione di acqua.^{86 87 88}

Molteplici studi, attraverso valutazioni soggettive dei pazienti, valutazioni oggettive attuate con microscopia e indagini di capacitance e conduttanza, hanno evidenziato che l'utilizzo di emollienti aumenta l'idratazione cutanea.^{85 87}

Diversi trials clinici hanno dimostrato che l'utilizzo di emollienti determina una riduzione ed un miglioramento di segni e sintomi della dermatite atopica tra cui il prurito, l'eritema, la formazione di fissurazioni cutanee e la lichenificazione.^{87 89}

Attraverso trials clinici controllati e randomizzati si è dimostrato che gli agenti emollienti possono ridurre l'infiammazione e la severità della malattia, inoltre il loro utilizzo consente di attuare una riduzione della terapia farmacologica antinfiammatoria necessaria per controllare la dermatite atopica.⁹⁰

Gli agenti emollienti rappresentano la terapia principale nelle forme lievi di dermatite atopica, dovrebbero essere utilizzati nel trattamento della malattia di grado moderato e severo e nella terapia di mantenimento e di prevenzione delle riacutizzazioni.⁹¹

A causa dello scarso numero di studi circa la posologia di tale trattamento, non è definita la quantità ottimale e la frequenza con cui gli agenti emollienti debbano essere applicati. In generale, si ritiene corretto applicare frequentemente ed al bisogno il prodotto, al fine di ridurre la xerosi il più possibile.

Le sostanze emollienti tradizionali vengono formulate sotto forma di crema, oli, lozioni, gel, unguenti. Questi ultimi hanno il vantaggio di non contenere sostanze conservanti che potrebbero causare bruciore se applicati su cute infiammata, ma allo stesso tempo possono essere eccessivamente untuosi per alcuni pazienti.⁹²

Le lozioni, invece, sono costituite da una percentuale più importante di acqua che può evaporare e per questo non sono adatte ai pazienti con una xerosi significativa.

I dispositivi emollienti su prescrizione (PEDs) rappresentano degli innovativi farmaci topici ideati per avere come target i caratteristici difetti della barriera cutanea che sono presenti nella dermatite atopica.

Essi includono composti contenenti percentuali differenti di lipidi al fine di essere il più simili possibile alla composizione cutanea fisiologica e creme costituite da palmitoiletanolamide, acido glicirretico o altri idrolipidi.

L'applicazione deve essere effettuata 2-3 volte al giorno in base alla composizione che viene utilizzata.

Nonostante ci siano alcune evidenze che gli agenti emollienti siano in grado di ridurre i sintomi ed i segni della dermatite atopica, come ad esempio l'infiammazione e la xerosi, gli studi controllati svolti sono troppo poco numerosi.⁹¹

Questi farmaci sono stati approvati come dispositivi medici dato che agiscono sul mantenimento dell'integrità e della funzione cutanea senza avere un'azione chimica.

Alcuni agenti idratanti, acquistabili senza ricetta medica, sono costituiti da ceramidi e/o prodotti di degradazione della filaggrina, anche se la loro efficacia sembra essere non necessariamente equivalente a quella dei dispositivi emollienti su prescrizione.

Sono stati effettuati studi per confrontare i diversi prodotti idratanti, anche se nessuno di questi ha dimostrato un'efficacia maggiore di un prodotto rispetto agli altri.

Per questo motivo la scelta dell'agente idratante è strettamente individuale e dipende dalle esigenze del singolo paziente.

L'agente emolliente ideale dovrebbe essere sicuro, efficace, non costoso, privo di sostanze additive, fragranze, profumi ed altre sostanze con un potenziale di sensibilizzazione.

Abitudini igieniche

Lavarsi il corpo con acqua può avere effetti diversi a livello cutaneo, nei pazienti con DA, a seconda di come venga effettuato il lavaggio. L'acqua può aiutare ad idratare la cute, eliminare le squame, croste, sostanze irritanti ed allergeni, quindi può essere vantaggioso nel paziente con DA.⁸⁵

Allo stesso tempo, il lavaggio con acqua può causare una maggior perdita idrica per via trans-epidermica, soprattutto se l'acqua viene lasciata evaporare.⁸⁷

Per questo motivo è utile dopo il bagno, utilizzare agenti emollienti al fine di garantire una idratazione ottimale.⁸⁷

A causa della scarsa presenza di studi su quale possa essere la metodica più corretta per detergere la cute del paziente con DA, le attuali raccomandazioni provengono unicamente dal consenso medico e dall'esperienza personale.

Sono poche anche le conoscenze riguardo la frequenza e la durata dei lavaggi nei pazienti con DA.

Attualmente si raccomanda di svolgere un bagno rapido, di massimo 5-10 minuti, al giorno, utilizzando acqua tiepida, con lo scopo di rimuovere le croste sierose e successivamente applicare sostanze emollienti.

È consigliato immergere in acqua le aree cutanee maggiormente danneggiate ed infiammate per circa venti minuti e successivamente applicare un trattamento farmacologico antinfiammatorio topico come i corticosteroidi.⁸⁵

È inoltre consigliato l'utilizzo di detergenti neutri o acidi senza sapone, privi di fragranze ed ipoallergenici. I saponi, infatti, possono causare irritazioni cutanee e danni all'epidermide a causa della loro struttura, essendo formati da sostanze ad azione surfattante in grado di interagire con lipidi e proteine dello strato corneo.⁸⁹

I saponi solitamente hanno un pH alcalino, mentre quello cutaneo si attesta tra valori di 4 e 4,5. Sono maggiormente tollerabili i detergenti sintetici ed i surfattanti senza sapone, nonostante ci siano pochi studi clinici al riguardo.⁹⁰

Non sono presenti dati che supportino l'efficacia di utilizzare sostanze come olii, emollienti o altre sostanze in aggiunta all'acqua da bagno nei pazienti con DA, l'unica eccezione è rappresentata dall'ipoclorito di sodio. Questo si verifica in quanto le sostanze aggiunte all'acqua da bagno non si depositano sulla cute in maniera significativa, come avviene, invece, a seguito dell'applicazione diretta di un emolliente dopo il bagno.⁹¹

Terapia occlusiva (wet-wrap therapy)

La wet-wrap therapy è un trattamento che può essere effettuato sia in ambulatorio che a domicilio, utilizzato nei casi di riacutizzazione o nelle forme severe di dermatite atopica.⁹³

La tecnica maggiormente utilizzata consiste nell'applicare un agente topico, successivamente coperto con un primo strato umido di bende tubulari, garze, o un panno di cotone, e successivamente posizionare un secondo strato secco più esternamente.

L'efficacia del trattamento dipende dalla capacità dello stesso di garantire una maggior penetrazione degli agenti topici a livello cutaneo, ridurre la perdita di acqua e rappresenta una barriera fisica contro il grattamento.

Il trattamento viene lasciato in sede da alcune ore fino ad un massimo di 24, in base alla tolleranza del paziente.⁹⁴

Attraverso due trials comparativi è stata dimostrata la maggior efficacia nell'attuare un trattamento corticosteroidale con l'utilizzo di queste bende occlusive rispetto alla sola applicazione di agenti emollienti.⁹⁵

Quando vengono applicati corticosteroidi ad alta o media potenza prima di attuare la medicazione occlusiva è opportuno prestare particolare attenzione, dato che è possibile che l'assorbimento aumentato causi una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, in particolar modo se la medicazione viene effettuata su aree estese.⁹⁶

1.7.2 Terapia farmacologica topica

Corticosteroidi topici

I corticosteroidi hanno rappresentato per lungo tempo la terapia principale anti-infiammatoria della dermatite atopica sia negli adulti che nei bambini.

Essi agiscono bloccando l'infiammazione attraverso diverse modalità: sopprimono la sintesi e il rilascio di mediatori infiammatori, inibiscono la maturazione cellulare a livello midollare di monociti e macrofagi inibendo anche la funzione dei macrofagi a livello tissutale, sopprimono la proliferazione dei linfociti T a seguito di stimoli antigenici, determinano linfocitopenia attraverso la redistribuzione tissutale ed in parte attraverso la linfocitolisi.

I corticosteroidi non vengono utilizzati di routine, ma vengono introdotti nel regime terapeutico dei pazienti con DA le cui lesioni cutanee non tendono a rispondere a trattamenti di igiene cutanea e all'utilizzo di emollienti.

Efficacia

I corticosteroidi topici (TCS) sono farmaci utilizzati nel trattamento della dermatite atopica da più di 60 anni e per questo trattamenti anti-infiammatori più nuovi vengono confrontati ad essi per quanto riguarda l'efficacia. Infatti, la loro efficacia è stata ampiamente dimostrata attraverso diverse preparazioni e potenze in numerosi trials controllati e randomizzati.⁹⁴

I corticosteroidi topici vengono utilizzati nella malattia in fase attiva, ma anche per prevenire le riacutizzazioni, inoltre numerosi trials clinici hanno dimostrato la loro efficacia nel ridurre i segni acuti e cronici della dermatite atopica, ed il prurito conseguente alla malattia.⁹⁷

Attualmente non sono presenti evidenze che supportino la scelta di un corticosteroide topico rispetto ad un altro, perché i diversi studi di efficacia sono limitati sia nella durata che nell'obiettivo, in quanto hanno confrontato unicamente due o tre farmaci per volta. Per cui la scelta del corticosteroide topico è determinata dal paziente in base alla disponibilità ed ai costi.⁹⁵

Posologia

I TCS sono stati classificati in sette classi in base alla loro potenza, farmaci di classe I sono quelli con potenza maggiore, mentre quelli di classe VII minore.

Attualmente non sono presenti studi che valutino, in un consistente numero di pazienti, quali siano i dosaggi di corticosteroidi topici più efficaci da utilizzare, per questo non viene utilizzato un dosaggio standardizzato, bensì vi è una grande variabilità.

Alcuni clinici preferiscono utilizzare corticosteroidi topici ad elevata potenza per un breve periodo di tempo, al fine di ottenere un rapido controllo della patologia e successivamente scalare la potenza del farmaco utilizzato. Altri invece prediligono l'utilizzo del TCS con minor potenza per poter ottenere un risultato efficace, aumentando la potenza del farmaco solo nel caso in cui non ci siano miglioramenti clinici evidenti.

Non sono presenti standard universali sulla quantità di farmaco da utilizzare, attualmente viene consigliato di prendere come unità di misura il polpastrello di un adulto che rappresenta circa 0,5 g di prodotto.⁹⁶

Viene consigliato il trattamento con farmaci a media ed alta potenza nel caso in cui si tratti di una riacutizzazione severa, al fine di ottenere un rapido controllo della sintomatologia in breve tempo, mentre nella terapia a lungo termine è opportuno usare un TCS con minima potenza necessaria per poter essere efficace. Questo approccio terapeutico ha l'obiettivo di ridurre al minimo gli effetti collaterali pur riuscendo ad ottenere risultati clinicamente rilevanti.⁹⁸

Nel caso in cui debbano essere trattate zone cutanee che presentano un ridotto spessore, come ad esempio il volto ed il collo, è opportuno usare maggior attenzione nella decisione della potenza del farmaco, in quanto il trattamento tende a penetrare maggiormente e si verificano più alti livelli di assorbimento a livello sistemico.

Frequenza di applicazione

Studi clinici raccomandano l'applicazione della terapia topica corticosteroidica con una frequenza di due volte al giorno, però ci sono anche evidenze che mostrano che una singola applicazione giornaliera di un corticosteroide topico ad alta potenza abbia pari efficacia di un corticosteroide a minor potenza con doppia applicazione quotidiana.⁹⁹

È raccomandato l'utilizzo di un TCS quotidianamente nelle fasi acute della dermatite atopica e va protratto fino a che non si abbia un miglioramento significativo delle lesioni infiammatorie e una riduzione della loro estensione, per questo il trattamento può essere prolungato per alcune settimane. L'obiettivo della terapia, dopo aver ottenuto il controllo della patologia, è quello di aumentare il periodo di tempo prima che si verifichi un'ulteriore riacutizzazione.¹⁰⁰

In passato si tendeva ad utilizzare il trattamento corticosteroide unicamente nel momento della riacutizzazione della malattia, per poi sospenderlo al momento del raggiungimento del controllo di segni e sintomi. Si passava, quindi, all'utilizzo di sostanze idratanti ed eventuale reintroduzione del corticosteroide qualora si verificasse una nuova riacutizzazione.

Recentemente si supporta un trattamento maggiormente attivo soprattutto nei pazienti con riacutizzazioni frequenti nelle stesse aree corporee. In questi siti vengono applicati TCS per una o due volte alla settimana con l'obiettivo di ridurre le riacutizzazioni rispetto all'utilizzo del solo agente emolliente.¹⁰¹

Effetti collaterali e monitoraggio della terapia

Gli effetti collaterali insorti a seguito dell'utilizzo di corticosteroidi topici si presentano con un'incidenza bassa, anche se numerosi studi non hanno valutato l'insorgenza di complicanze nel lungo termine.¹⁰²

Tra gli effetti collaterali più frequenti ricordiamo: porpora, teleangectasie, strie, ipertricosi localizzata, eruzioni acneiformi e rosaceiformi. Di particolare interesse è l'atrofia cutanea

che può presentarsi a seguito dell'applicazione di qualsiasi corticosteroide topico, anche se risultano essere maggiormente coinvolti quelli ad alta e media potenza utilizzati su cute con ridotto spessore e nei pazienti di età avanzata.¹⁰³

È quindi opportuno rivalutare frequentemente le aree cutanee in cui vengono applicati questi trattamenti topici, soprattutto se vengono utilizzati corticosteroidi ad alta potenza, al fine di escludere eventuali reazioni avverse.

Gli effetti collaterali solitamente si risolvono una volta che il trattamento viene sospeso, ma potrebbero volerci parecchi mesi.

Al fine di ridurre la comparsa di effetti collaterali è opportuno evitare l'applicazione continua di corticosteroidi topici per tempi prolungati, anche se attraverso trials clinici si è dimostrato che l'applicazione per 40 settimane di TCS ad alta e media potenza, per una o due volte a settimana, non mostra correlazioni con l'insorgenza di questi effetti collaterali.¹⁰¹

La riduzione dello *Staphylococcus Aureus* a livello delle lesioni cutanee dei pazienti con dermatite atopica sembra essere dovuta all'utilizzo di corticosteroidi topici attraverso una riduzione delle citochine infiammatorie, che a loro volta hanno capacità di inibire i peptidi antimicrobici.¹⁰⁴

Questo trattamento si pensa possa essere il responsabile di alterazioni della guarigione delle ferite e di riepitelizzazione, tuttavia si consiglia di applicare TCS anche nelle aree in cui sono presenti fissurazioni ed escoriazioni dato che i fattori che causano queste alterazioni sono proprio l'infiammazione sottostante ed il prurito.

È possibile la comparsa di reazioni di ipersensibilità di tipo IV a seguito dell'utilizzo di corticosteroidi o di alcuni componenti dei trattamenti, il sospetto di questo tipo di reazioni avverse si sviluppa quando non si ha un miglioramento delle lesioni o, nei casi più gravi, si ha un peggioramento a seguito dell'utilizzo del farmaco. Per questo motivo è opportuno avvalersi del Patch test per identificare quale sia l'antigene responsabile della reazione.¹⁰⁵

Cataratta e glaucoma sono due effetti collaterali importanti che si verificano a seguito della terapia sistemica con corticosteroidi, tuttavia non sono presenti evidenze a sufficienza che possano essere causati dall'utilizzo di cortisonici topici. Si consiglia però di ridurre l'uso di TCS a livello perioculare.¹⁰²

Cortisonici topici a potenza alta e molto alta possono essere assorbiti in quantità tale per cui si possono sviluppare effetti collaterali a livello sistemico. È basso il rischio di soppressione dell'asse ipotalamica-ipofisaria-surrenalica se vengono utilizzati corticosteroidi topici, ma esso può aumentare a seguito di un utilizzo prolungato e continuo del farmaco, specialmente se si attua un uso concomitante di corticosteroidi topici e per altra via, come ad esempio quella inalatoria, nasale o orale.¹⁰⁶

Ipertensione ed iperglicemia non sono frequentemente riportati.¹⁰³

Attraverso una revisione sistematica della letteratura si è evidenziato che i corticosteroidi topici presentano un buon profilo di sicurezza nonostante gli effetti collaterali sistemici ad essi correlati. Per questo motivo non è necessario valutare l'eventuale comparsa di questi effetti nei pazienti con dermatite atopica che utilizzano questo trattamento.¹⁰⁷

Inibitori topici della calcineurina (TCI)

Gli inibitori topici della calcineurina (TCI) sono una classe di farmaci antinfiammatori introdotta agli inizi degli anni 2000.

Sono molecole non steroidee che presentano un meccanismo d'azione maggiormente selettivo rispetto a quello dei corticosteroidi topici. Essi inibiscono l'attivazione dei linfociti T attraverso l'inibizione della calcineurina, un enzima richiesto per la defosforilazione della forma citosolica inattiva del fattore di regolazione della trascrizione delle cellule T, noto come fattore nucleare delle cellule T attivate. La forma inattiva di questo fattore nucleare non è in grado di entrare nel nucleo cellulare, viene così inibita la produzione ed il rilascio di citochine infiammatorie e la proliferazione dei linfociti T.

Questo è stato dimostrato in uno studio che ha utilizzato cloni di cellule T isolate dalla cute di pazienti con dermatite atopica.¹⁰⁸

Efficacia

Tacrolimus topico unguento (0.03% o 0.1%) ed il pimecrolimus crema (1%) sono i due inibitori topici della calcineurina attualmente disponibili.

Essi sono risultati essere maggiormente efficaci rispetto ad altri trattamenti topici nel trattamento della patologia in fase attiva sia nei bambini che negli adulti con risultati sia a breve termine (3-12 settimane) che a lungo termine (fino a 12 mesi).¹⁰⁹

Diminuzione della superficie cutanea coinvolta, dei segni e sintomi della malattia e riduzione dei punteggi di valutazione della severità della malattia, sono i risultati ottenuti dopo l'applicazione degli inibitori della calcineurina.

Questi farmaci possono essere applicati sia per il trattamento della malattia moderata/severa che per le forme lievi, in particolare il tacrolimus viene utilizzato nei casi più gravi, mentre il pimecrolimus in quelli meno severi.¹¹⁰

Posologia

Gli inibitori topici della calcineurina sono stati approvati negli USA come farmaci di seconda linea per un uso a breve termine o comunque non continuativo in pazienti non immunodepressi con dermatite atopica non responsiva ad altri trattamenti topici o qualora il trattamento con altri farmaci topici non possa essere effettuato.

Essi presentano il vantaggio di non causare atrofia cutanea e non presentano importanti effetti negativi sulla sintesi del collagene e sullo spessore cutaneo.

Un altro vantaggio degno di nota è la possibilità di utilizzare i TCI al posto dei TCS o la possibilità di ridurre il dosaggio dei corticosteroidi topici nel lungo periodo di tempo, soprattutto nelle zone cutanee a maggior sensibilità, come il viso e le pieghe cutanee in cui i farmaci corticosteroidi hanno maggior probabilità di causare effetti collaterali.¹¹¹

Frequenza di applicazione

È stato dimostrato che al fine di ridurre la sintomatologia ed i segni clinici della dermatite atopica è opportuno applicare due volte al giorno gli inibitori della calcineurina, infatti questa posologia è più efficace della singola applicazione quotidiana.¹¹²

L'utilizzo a lungo termine degli inibitori della calcineurina per due o tre volte alla settimana a livello delle sedi di malattia risulta essere efficace nel ridurre il numero di riacutizzazioni. A seguito del conseguimento del controllo della patologia, nelle forme moderate di dermatite atopica, è utile applicare tacrolimus allo 0.03% nei bambini e 0.1% negli adulti con lo scopo di ridurre le riacutizzazioni e aumentare l'intervallo libero da malattia.¹¹³

Effetti collaterali

Reazioni locali quali bruciore e dolore puntorio sono gli effetti collaterali più frequenti che si verificano a seguito dell'applicazione topica degli inibitori della calcineurina. Questi si verificano più frequentemente rispetto a quanto si presentano con i cortisonici topici, tendono però a ridursi se la terapia viene prolungata o nel caso in cui l'utilizzo di TCI viene preceduto da quello di TCS. ¹¹⁴

Alcuni studi hanno valutato l'associazione tra l'uso di immunosoppressori topici e l'insorgenza di linfomi nei pazienti affetti da dermatite atopica. Tuttavia non sono stati in grado di stabilire una correlazione causa-effetto tra il farmaco utilizzato e la comparsa della patologia. ¹¹⁴

Utilizzo combinato con i corticosteroidi topici

È possibile utilizzare in maniera combinata gli steroidi topici con gli inibitori della calcineurina topici, spesso i TCS vengono utilizzati nel trattamento della fase acuta della DA per ottenere un miglior controllo della sintomatologia e per ridurre gli effetti collaterali che si verificano con l'uso dei TCI. Allo stesso tempo questi ultimi sono utili per diminuire la dose dello steroide, aumentare il tempo libero da malattia, ridurre l'incidenza e l'intensità degli effetti collaterali steroide-indotti.

Uno tra gli studi svolti ha osservato che l'utilizzo intermittente e sequenziale di steroidi ad alta potenza ed inibitori della calcineurina è efficace nel trattamento della DA. Inoltre, l'introduzione del tacrolimus nel regime terapeutico ha significativamente ridotto il grado di lichenificazione e le papule croniche rispetto ai soggetti trattati solo con steroidi ed emollienti. ¹¹⁵

Antimicrobici ed antisetici topici

Sviluppare infezioni cutanee è tipico dei soggetti che soffrono di dermatite atopica, in quanto la barriera cutanea risulta essere compromessa, è presente una riduzione nella funzione di riconoscimento del sistema immunologico e una diminuzione della produzione del peptide microbiotico. ¹¹⁶

I pazienti con DA sono maggiormente colonizzati a livello cutaneo dallo *S. Aureus*, questo favorisce l'insorgenza di infezioni. Anche in assenza di queste ultime si ha una attivazione di molteplici pathways infiammatori con rilascio di tossine che svolgono la funzione di superantigeni ed inibiscono le proteasi endogene, provocando un ulteriore danneggiamento a livello della barriera cutanea e la conseguente penetrazione di antigeni.

Una revisione scientifica attuata nel 2010 non ha mostrato alcuna efficacia sull'utilizzo di antimicrobici ed antisettici topici nel trattamento della dermatite atopica.¹¹⁶

La combinazione di antibiotici topici e steroidi è in grado di ridurre la concentrazione di *S. Aureus* livello cutaneo, ma questo trattamento non migliora la prognosi della DA, se comparata al solo utilizzo del corticosteroide.¹¹⁷

A seguito delle evidenze scientifiche, non è solitamente consigliato l'utilizzo di antimicrobici per il trattamento della dermatite atopica, in quanto possono favorire la comparsa di antibiotico resistenze.

Antistaminici topici

L'utilizzo di antistaminici topici non è risultato efficace nei soggetti affetti da dermatite atopica, per cui oggi questa classe di farmaci non viene raccomandata.

1.7.3 Terapia farmacologica sistemica e fototerapia

1.7.3.1 Farmaci immunomodulatori sistemici

I farmaci immunomodulatori sistemici vengono utilizzati nel trattamento delle forme severe di dermatite atopica in cui non si ha risposta a seguito dall'applicazione di terapia topica e fototerapia oppure quando si ha un'importante riduzione della qualità della vita.

I farmaci maggiormente utilizzati sono la ciclosporina, azatioprina, metotrexate e micofenolato mofetile.

Ciclosporina

La ciclosporina è un potente inibitore della risposta immune dipendente dai linfociti T e della produzione di IL-2.

In ambito dermatologico risulta essere efficace nel trattamento della dermatite atopica; viene utilizzata per brevi periodi di tempo nella forma severa di DA sia nei bambini che negli adulti.

È necessario attuare un attento monitoraggio del trattamento a seguito dei molteplici effetti avversi del farmaco, tra cui ricordiamo infezioni, ipertensione, tossicità renale, aumentato rischio di neoplasie.

Nonostante il basso livello di penetrazione attraverso la cute, la ciclosporina viene anche applicata per via topica al fine di ridurre i potenziali effetti avversi correlati al suo utilizzo per via orale.

Studi sull'utilizzo topico della ciclosporina presentano risultati contrastanti, in alcuni pazienti sembra che riesca a ridurre prurito, eritema, croste, xerosi e lichenificazione, in altri non sembrano esserci questi benefici.⁹⁴

Solitamente viene utilizzata al dosaggio che può variare da 3 a 6 mg/kg/die, con una dose standard di 150-300 mg/die nei pazienti adulti.

Utilizzare un dosaggio maggiore nelle fasi iniziali del trattamento determina un controllo della sintomatologia in maniera più rapida e un miglioramento del prurito e del sonno.¹¹⁸

Azatioprina

L'azatioprina essendo un analogo purinico determina un'inibizione della sintesi del DNA nelle cellule in attiva proliferazione, come linfociti T e B durante il processo infiammatorio. Non è un farmaco usato routinariamente, ma viene usato nelle forme refrattarie di DA in maniera off-label.

È responsabile di effetti collaterali come nausea, vomito, crampi, per questo si suggerisce di attuare una somministrazione a dosaggi crescenti per limitarli e favorire i benefici.¹¹⁹

Metotrexate

Il metotrexate è un inibitore dell'enzima diidrofolato reductasi, perciò antagonizza la sintesi dell'acido folico e blocca la sintesi di DNA, RNA.¹²⁰

È un farmaco per cui non è presente una concordanza tra i vari studi clinici, attualmente sembra che sia sicuro e ben tollerato nel trattamento di pazienti con dermatite atopica di grado severo o moderato refrattaria ai trattamenti topici tradizionali con corticosteroidi ed emollienti.

Attualmente non sono disponibili dati a sufficienza sulla sicurezza del metotrexate utilizzato per la dermatite atopica. Tra gli effetti collaterali più comuni sono presenti nausea e disturbi gastroenterici in particolar modo se il farmaco viene assunto per os.

Tra gli effetti collaterali più severi ricordiamo la soppressione midollare e la fibrosi polmonare.¹²¹

Micofenolato mofetile (MMF)

Il micofenolato mofetile è un potente immunosoppressore che inibisce selettivamente il pathway della sintesi purinica, necessaria ai linfociti, per cui agisce come inibitore della funzione linfocitaria.

Il suo utilizzo viene attuato off-label nei casi di DA severi che non rispondono al trattamento convenzionale, anche se i dati sulla sua efficacia sono contraddittori.

La maggior parte dei pazienti tollerano il farmaco con comparsa di pochi effetti collaterali, quelli più comuni sono nausea, costipazione, diarrea, fatigue.¹²²

1.7.3.2 Fototerapia

Il trattamento con fototerapia nella dermatite atopica viene preso in considerazione a seguito del fallimento dei trattamenti convenzionali con emollienti, steroidi topici, inibitori della calcineurina.

Sono presenti numerosi studi che dimostrano l'efficacia di diversi tipi di trattamento con fototerapia, infatti i raggi UVA1 sono risultati più efficaci nel trattamento delle riacutizzazioni della DA rispetto ai raggi UVB, che invece mostrano efficacia nel trattamento cronico della DA.¹²³

La fototerapia può essere usata sia in associazione a trattamenti con emollienti o corticosteroidi, che come unico trattamento. Se utilizzata in associazione è possibile ridurre il dosaggio del farmaco con cui il paziente è in trattamento.

L'utilizzo di fototerapia è associato alla comparsa di molteplici effetti collaterali tra cui ricordiamo eritema locale, prurito, bruciore, dolore puntorio, e meno frequentemente carcinoma cutaneo.¹²⁴

1.7.4 Terapia a bersaglio molecolare

Dupilumab

Il Dupilumab è un anticorpo monoclonale totalmente umano della sottoclasse IgG4 in grado di inibire il pathway IL-4/IL-13, attraverso l'inibizione della subunità α del recettore IL-4R. Esso inibisce il segnale IL-4 attraverso i recettori di tipo I, mentre inibisce sia IL-4 che IL-13 attraverso il recettore di tipo II. Viene prodotto attraverso tecniche di DNA ricombinante in colture cellulari in sospensione di CHO (Chinese Hamster Ovary).

Questo farmaco è stato approvato nel 2017 dalla FDA, viene utilizzato per il trattamento di pazienti con età superiore a 12 anni con dermatite atopica moderata o severa non controllata adeguatamente con terapie topiche o quando questi trattamenti sono controindicati.

Il dupilumab è stato autorizzato in Italia dall'AIFA il 10 settembre 2018, ed è indicato per il trattamento di pazienti adulti con dermatite atopica da moderata a grave, idonei alla terapia sistemica. È il primo farmaco biologico indicato per una patologia dermatologica non oncologica a rispondere ai criteri di innovatività dell'Agenzia.

Il farmaco viene somministrato tramite iniezioni sottocutanee. La dose raccomandata è di 600 mg (due iniezioni da 300 mg, in differenti siti di iniezione) seguite da una dose di 300 mg da attuare a settimane alterne.

Il dupilumab può essere somministrato in associazione a corticosteroidi topici ed inibitori topici della calcineurina.¹²⁵

Grazie a trials clinici che hanno valutato l'efficacia del dupilumab sia in monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2) sia in associazione allo steroide (CHRONOS) è stato possibile approvare il farmaco.

Gli studi SOLO 1 e SOLO 2 sono due trials di fase 3, in cui sono stati arruolati soggetti adulti con dermatite atopica severa e moderata non in controllo con il trattamento topico. Questi hanno evidenziato che i pazienti trattati con Dupilumab mostravano una riduzione del prurito, dei sintomi ansiosi o depressivi e un miglioramento della qualità della vita rispetto ai soggetti trattati con il placebo.¹²⁶

È un farmaco che sta emergendo come trattamento di prima linea per la dermatite atopica severa e moderata data la sua estrema efficacia.

Effetti collaterali associati a questo trattamento farmacologico sono reazioni di ipersensibilità, tra cui orticaria, rash, eritema nodoso, che sono stati riportati in meno dell'1% dei pazienti in trattamento con Dupilumab nei trials clinici. Cheratite e congiuntivite sono tra gli effetti collaterali più frequenti dei pazienti che utilizzano Dupilumab nel trattamento della dermatite atopica.¹²⁵

In alcuni studi è stato evidenziato un aumento di incidenza di infezioni erpetiche in soggetti trattati con Dupilumab. Tuttavia, al momento non è stata identificata una correlazione diretta tra farmaco e la comparsa di questo effetto collaterale.¹³

È opportuno evitare la somministrazione di vaccini vivi attenuati in pazienti in trattamento con Dupilumab, mentre non sono presenti controindicazioni nella somministrazione di altri tipi di vaccini. Infatti, non è stata identificata alcuna differenza nella risposta anticorpale tra i pazienti trattati con Dupilumab e quelli con placebo dopo la somministrazione di vaccinazione antimeningococcica e antitetanica.¹²⁵

Dati ottenuti da case reports sull'utilizzo del Dupilumab in gravidanza non hanno identificato un'associazione con il rischio di sviluppare effetti avversi fetali o materni. Tuttavia, dato che le IgG sono in grado di attraversare la barriera emato-placentare potrebbe essere trasmesso al feto con conseguenze imprevedibili, pertanto ne viene sconsigliato il suo utilizzo.

Non ci sono dati nemmeno sull'utilizzo in allattamento, ma dato che è possibile una sua secrezione a livello del latte materno, se ne sconsiglia l'uso.

Terapia anti IL-33 (ANB020)

IL-33 è una citochina coinvolta nella genesi dell'atopia, stimola risposte infiammatorie mediate da citochine Th2. Attraverso uno studio del 2019 si sono osservati risultati incoraggianti sull'utilizzo di Etokimab (ANB020), un anticorpo monoclonale IgG1 anti IL-33, nei pazienti con dermatite atopica. È stata osservata una riduzione significativa dell'infiltrazione di neutrofili a livello cutaneo dopo l'utilizzo del farmaco.¹²⁷

Inibitori della Janus chinasi (JAK)

Le citochine sono estremamente importanti nello sviluppo di patologie autoimmuni, e lo sviluppo di farmaci biologici aventi come target le citochine ha rivoluzionato il trattamento delle patologie autoimmuni.

Molte citochine essenziali nella regolazione di patologie immuno-mediate necessitano del sistema di trasduzione JAK-STAT per svolgere i loro effetti.¹²⁸

A seguito di queste osservazioni sono stati attuati diversi trials clinici per valutare l'efficacia degli inibitori di JAK sia topici che orali, per il trattamento della dermatite atopica.

Attraverso uno studio clinico attuato nei soggetti adulti con dermatite atopica moderata o severa si è valutata l'efficacia del farmaco Upadacitinib (ABT-494), inibitore di JAK 1. Si è osservato che l'assunzione in monoterapia con Upadacitinib è efficace ed ha un buon rapporto tra rischi e benefici, risulta quindi essere un potenziale trattamento per i pazienti con DA.¹²⁹

Un trial clinico di fase 2a svolto nel 2017 ha osservato che il farmaco Tofacitinib, inibitore di JAK1/2, determina un miglioramento importante del prurito associato alla dermatite atopica e una riduzione di segni e sintomi della malattia rispetto al gruppo trattato con placebo.¹³⁰

Inibitori topici della fosfodiesterasi 4 (PDE-4)

Crisaborole unguento è un farmaco approvato dalla FDA a dicembre 2016 per il trattamento della dermatite atopica moderata e severa in pazienti adulti e bambini. Sono stati fatti diversi studi che hanno evidenziato l'efficacia del farmaco, con una riduzione significativa di segni e sintomi, incluso il prurito, dopo 28 giorni di trattamento.¹³¹

CAPITOLO 2: DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO E DERMATITE ATOPICA

2.1 Epidemiologia

La dermatite allergica da contatto (DAC) è una frequente patologia infiammatoria cutanea che affligge milioni di persone nel mondo ed è una tra le cause più frequenti di visite dermatologiche.

La patologia è caratterizzata da prurito, eritema, vescicole, desquamazione della cute. Si può presentare in forma acuta, subacuta o cronica. Nella forma acuta compaiono papule eritematose e vescicole, nei casi più gravi possono esserci bolle. La forma cronica è caratterizzata da lesioni eritematose e pruriginose che possono portare a lichenificazione e fissurazioni. La forma subacuta è più difficile da caratterizzare, si può presentare come una combinazione tra le due forme.

La DAC è causata da una reazione di ipersensibilità ritardata di tipo IV che si verifica a seguito dell'attivazione di linfociti T allergene-specifici.

Inizialmente si ha la sensibilizzazione, ovvero la prima esposizione ad un allergene, che è un aptene, cioè un antigene a basso peso molecolare che legandosi ad un carrier è in grado di attivare la risposta immunitaria. In una fase iniziale l'aptene viene captato dalle cellule di Langerhans o cellule dendritiche del derma, il complesso aptene-peptide migra a livello dei linfonodi loco-regionali della cute dove si ha l'attivazione di specifiche risposte immunitarie con attivazione di linfociti Th1, Th2, Th17. I linfociti T naive in grado di riconoscere molecole del complesso maggiore di istocompatibilità si espandono e formano cellule T effettrici e della memoria. Questa prima fase si verifica tra 10 e 15 giorni.

La fase successiva si presenta quando vi è una riesposizione all'allergene che viene riconosciuto dalle cellule T aptene-specifiche, con la conseguente attivazione della cascata infiammatoria e infiltrazione cellulare, che determinano i sintomi tipici della DAC.¹³²

In questa fase si ha il reclutamento di linfociti Th1, Th17 ed i linfociti T citotossici, che determinano apoptosi dei cheratinociti, a livello cutaneo. Allo stesso tempo si ha la formazione di linfociti T regolatori CD4+ in grado di inibire la DAC, in individui non allergici, attraverso fenomeni di tolleranza.^{133 134 135}

Questa fase può perdurare da 24 a 72 ore, presentando segni clinici di infiammazione.^{136 137}

Infine si ha la fase di risoluzione che si verifica quando i linfociti T regolatori CD4+ sono in grado di controllare l'espansione dei linfociti T CD8+ a livello linfonodale e la loro attivazione a livello cutaneo.¹³³

La DAC è una patologia frequente, con una prevalenza del 20% nella popolazione generale.¹³⁸ Alcuni gruppi di persone risultano essere maggiormente a rischio di sviluppare la DAC, che sembra essere il risultato della combinazione tra una predisposizione genetica e l'esposizione ambientale. I soggetti sensibilizzati verso un allergene hanno maggior probabilità di sviluppare una sensibilizzazione verso altri allergeni.

I pazienti con storia di dermatite atopica hanno una probabilità aumentata di sviluppare DAC, a causa di una alterazione dell'integrità della barriera cutanea e una maggiore risposta infiammatoria.¹³²

La DAC più frequentemente si sviluppa in soggetti che presentano una esposizione professionale e ripetuta ad alcuni comuni allergeni, come parrucchieri, personale sanitario, muratori.¹³⁹

Come dimostrato da precedenti studi, l'insorgenza di DAC nei pazienti con dermatite atopica si attesta tra il 26 ed il 54%.^{140 141}

2.2 Immunologia

Lo sviluppo della DAC si verifica a seguito dell'azione di molteplici fattori, come l'ambiente in cui è presente l'antigene, il tipo di antigene, le alterazioni genetiche; sono estremamente importanti anche alterazioni cutanee, colonizzazioni batteriche a livello cutaneo, ed alterazioni del sistema immunitario.

La risposta infiammatoria della DA è principalmente mediata dall'attività linfocitaria Th2, con il coinvolgimento anche della risposta Th1, Th17, che promuove l'infiammazione e il reclutamento di linfociti T, e Th22, che favorisce il mantenimento dell'omeostasi cutanea attraverso la proliferazione di cellule epiteliali e la loro migrazione.^{142 143}

La DAC è principalmente causata dalla risposta mediata da linfociti T citotossici, risposta Th1, ma risultano essere coinvolti nella risposta infiammatoria anche Th2, Th17 e Th22.¹⁴²
143 144

Il potenziale ruolo dei linfociti Th17 nella dermatite allergica da contatto è stato dimostrato in uno studio che ha mostrato una riduzione delle lesioni della DAC in assenza di IL-17.¹⁴⁵

La risposta infiammatoria dipende anche dal tipo di allergene che causa la dermatite.

A seguito di questa suddivisione dei mediatori della risposta infiammatoria, si riteneva che la risposta immunitaria Th2 tipica della DA potesse determinare una riduzione della reattività della risposta all'esposizione ad un allergene.¹⁴⁶

Alcuni studi hanno evidenziato che la risposta infiammatoria guidata dai Th2 nella DA possa ridurre la risposta Th1 della DAC agli apteni, qualora la DA fosse in fase attiva.

Nonostante la risposta Th1 tipica della DAC si opponga alla risposta infiammatoria Th2 della DA, i pazienti con dermatite atopica sembrano avere un rischio aumentato di sviluppare la DAC.

Th17 e Th22 sono una nuova classe di linfociti T coinvolti nel signaling tissutale che protegge la cute dai patogeni e sono anche coinvolti sia nella DA in fase acuta che nella DAC.¹⁴⁷

Th22 determina un aumento della risposta immunitaria nella cute infiammata, attraverso l'aumento della produzione di citochine TNF α e chemochine, che contribuiscono ad aumentare la sensibilizzazione ad allergeni.¹⁴⁷

L'alterazione della barriera cutanea tipica della DA sembra possa causare un'intensificazione dei segnali immunitari che portano ad una sensibilizzazione ad allergeni di bassa potenza. Deboli sensibilizzanti possono scatenare la DAC nel paziente con DA a causa di una alterazione della barriera cutanea che determina un maggior assorbimento di questi allergeni ed una diversa risposta.¹⁴⁸

In conclusione, gli antigeni deboli, possono essere maggiormente allergizzanti sulla cute che presenta una risposta in senso Th2, in quanto l'alterazione della barriera cutanea aumenta la sensibilizzazione agli allergeni.¹⁴⁸

Alcuni studi hanno mostrato che la DAC si presenta con una frequenza aumentata nei pazienti con dermatite atopica di grado moderato, ma si ha un decremento nei pazienti con DA severa.^{140 149}

Recenti studi, invece, hanno identificato che pazienti con DA severa hanno più probabilità di sensibilizzarsi verso un trattamento topico rispetto a coloro che presentano una forma moderata di DA.¹⁵⁰

I pazienti con dermatite atopica, infatti, sono sottoposti a diversi trattamenti topici, come emollienti e terapia farmacologica topica, che possono favorire lo sviluppo di una sensibilizzazione agli eccipienti o ai principi attivi utilizzati per trattare l'infiammazione.¹⁵¹

I pazienti con DA severa utilizzano più prodotti a livello cutaneo rispetto ai pazienti che presentano una DA lieve.¹⁵² Questo aumenta l'esposizione e l'accesso di allergeni chimici a livello dell'epidermide che può portare ad un aumento della formazione di sensibilizzazione da contatto, in particolare a componenti di prodotti di cura personale e a trattamenti medici topici. L'applicazione di deboli apteni sulla cute già infiammata, fa sì che non sia necessario alcun segnale per promuovere la DAC, dato che questo è già presente. Infatti, sono presenti evidenze che dimostrano un'associazione tra dermatite atopica e una maggior prevalenza di sensibilizzazione da contatto a prodotti chimici che vengono applicati a livello cutaneo.¹⁵³

Sta emergendo l'idea che il ruolo della colonizzazione batterica nella DA sia importante e possa stimolare la risposta infiammatoria, portando ad un aumento della sensibilizzazione da contatto.^{143 154}

Nei pazienti con dermatite atopica, oltre ad un'alterazione della struttura dello strato corneo, si ha una compromissione delle difese antimicrobiche che porta alla colonizzazione batterica cutanea. Il lipopolisaccaride (LPS), costituente della parete cellulare esterna dei batteri gram-negativi, stimola l'immunità innata attraverso i recettori Toll-like (TLR) che a loro volta modificano la funzione immunitaria adattativa. L'ambiente batterico nel microambiente cutaneo di pazienti con DA potrebbe facilitare l'acquisizione della sensibilizzazione da contatto. Inoltre, lo *S. Aureus* spesso presente nella cute di pazienti con DA produce tossine che in associazione ad altri superantigeni agiscono sui recettori dei linfociti T (TCR) e determinano una proliferazione ed espansione oligoclonale.^{155 154}

Attualmente non si conosce molto sugli effetti che la crescita batterica ha sullo sviluppo della sensibilizzazione da contatto, ma sembra che questa possa determinare o favorire l'insorgenza della sensibilizzazione ad alcuni allergeni chimici.

Allergeni responsabili della DAC

I cosmetici ed i prodotti di cura personale, quali prodotti per capelli, unghie, sono tra i più frequentemente coinvolti nello scatenare reazioni avverse cutanee. Gli agenti più comunemente responsabili di sensibilizzazione sono profumi e conservanti.

Persino nei cosmetici definiti ipoallergenici è stata recentemente rilevata la presenza di allergeni da contatto.¹⁵⁶

Un gran numero di preparati emollienti contengono sostanze che potenzialmente agiscono come sensibilizzanti da contatto. Questa condizione è stata evidenziata in diversi studi, che hanno identificato la presenza di composti “problematici”, come conservanti e profumi, in quasi il 40% degli emollienti presenti in commercio in Europa. In alcuni prodotti sono presenti anche due o più allergeni contemporaneamente, che determinano un aumento del potenziale di sensibilizzazione del prodotto.^{Tab.3 157}

Selected allergens and common sources of exposure

Allergen	Common Sources of Exposure
Fragrances	
BOP	Cosmetics, fragrances, dental hygiene products, topical medications, food
Fragrance mix I and II	Fragrances, scented household products
Formaldehyde and formaldehyde-releasing preservatives	
Formaldehyde	Fabric finishes, cosmetics
Quaternium-15	Preservative in cosmetics and skin care products
Diazolidinyl urea	Products for personal care, hygiene and hair care, cosmetics, pet shampoos
Imidazolidinyl urea	Products for personal care, hygiene and hair care, cosmetics, liquid soaps, moisturizers
2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol	Topical antibiotic/antifungal creams/ointments, finger paints, kitty litter, detergents, toiletries and cleansers, cleansing lotions, mouthwash, shampoos
DMDM hydantoin	Wipes, personal care/hygiene products, cosmetics, baby care products, polishes
Nonformaldehyde-releasing preservatives	
Parabens	Preservative in topical formulations, cosmetics, personal care products
MCI-MI	Baby products, personal care/hygiene products, cosmetics
Methyldibromoglutaronitrile-phenoxyethanol	Skin care products, sunscreens, baby care, personal hygiene products (moist toilet paper, shampoos, shower gel)
Iodopropynyl butylcarbamate	Baby care, personal care/hygiene products, cosmetics, hair dye, industry, lip products, paints, yard care
Surfactants	
Cocamidopropyl betaine	Hair and bath products, medicated ointments and creams, cosmetics, oral care
Oleamidopropyl dimethylamine	Cosmetics, conditioners, baby lotions, body lotions, deodorants
Decyl glucoside	Cosmetics, baby shampoo, body washes
Dimethylaminopropylamine	Personal care/hygiene products, medicated ointments and creams, cosmetics, hair detanglers
Amidoamine	Personal care/hygiene products, medicated ointments and creams, cosmetics, hair detanglers
Acrylates	
2-Hydroxyethyl-methacrylate	Possible exposure to acrylic compounds include nail polish, artificial finger nails, hair spray, paints, plastics, adhesives
Ethyl acrylate	Cross-link agent in rubber
Methyl methacrylate	Resin used in dentistry, bone cement, adhesive artificial nails
Metals	
Nickel	Buckles, snaps, jewelry, food
Cobalt	Metal plated utensils, keys, fasteners, paints, cobalt based pigments, vitamin B ₁₂ supplements
Gold sodium thiosulfate	Gold or gold plated jewelry, dental restorations

(continued on next page)

(continued)	
Allergen	Common Sources of Exposure
Chemical additives integral to rubber manufacturing	
Carba mix	Rubber products, shampoo, disinfectants
Mercaptobenzothiazole	Rubber products, nitrile, neoprene, sports equipment
Thiuram	Rubber products, adhesives
Other allergens	
Propolis	Homeopathic remedies, food supplements, cosmetics, gum, medicated ointments/creams
Benzophenone-4	Chemical sunblock
Ammonium persulfate	Hair color allergen added to hydrogen peroxide
p-Phenylenediamine	Permanent or semipermanent hair dyes, cosmetics, printing ink, black henna tattoo
Propylene glycol	Vehicle in topical medications, personal care/hygiene products, auto care, cosmetics, foods, household cleaners, oral care, industry, sunscreens, wipes, yard care
Lanolin (wool alcohols)	Cosmetics, skin care products, personal hygiene items, facial masks, sunscreens, over-the-counter and prescription medications, pet grooming aids

Tab.3 Allergeni e comuni fonti di esposizione

Profumi

Molti prodotti etichettati come ipoallergenici, non profumati o addirittura privi di profumi, in realtà contengono dei profumi mascheranti.

Il balsamo del Perù (BOP) è un fluido aromatico formato da una miscela di sostanze potenzialmente sensibilizzanti.¹⁵⁸ È costituito da diversi ingredienti tra cui il cinnamato di benzoile, benzil benzoato, acido benzoico, vanillina, e nerodilolo.

Esso può essere presente nelle profumazioni di diversi prodotti come cosmetici, profumi e prodotti medici. Nonostante l'estratto di BOP non sia comunemente utilizzato nei prodotti cosmetici,¹⁵⁹ è chimicamente correlato a molte fragranze e l'allergia al BOP è considerata come marker per allergie ai profumi.

Pazienti che presentano allergia da contatto al BOP possono essere sensibilizzati a diverse sostanze che cross-reagiscono con il balsamo del Perù come il balsamo di Tolu, benzoino, benzil acetato, alcool benzilico, olio di cannella, olio di chiodi di garofano, oli essenziali di scorza d'arancia, eugenolo, e propoli.

I prodotti chimici con BOP sono presenti comunemente in spezie, alimenti, bevande, farmaci. Per cui a volte l'evitamento topico della fragranza potrebbe non essere sufficiente a ridurre o eliminare la dermatite.

Il Profumi mix I è costituito da otto componenti: sorbitan sesquioleato, isoeugenolo, eugenolo, aldeide cinnamica, alcool cinnamico, idrossicitronellale, geraniolo, a-amilcinnamaldeide e muschio di quercia.

Il Profumi mix II ha sei componenti: citrale, idrossiisoesil 3-cicloesano carbossialdeide, farnesolo, citronellolo (0,5%), a-esilcinnamaldeide e cumarina.¹⁶⁰

Attualmente i tre ingredienti più comuni utilizzati per la valutazione delle allergie ai profumi sono il BOP, il mix di fragranze I e II.

È stimato che la maggior parte dei pazienti con allergia ai profumi reagisca a uno o più dei tre ingredienti.

Conservanti

In diversi recenti studi si è visto che i conservanti sono tra le più frequenti sostanze allergizzanti presenti nei cosmetici.

Metilcloroisotiazolinone e metilisotiazolinone

Metilcloroisotiazolinone e metilisotiazolinone (MI) sono sostanze molto utilizzate, si possono trovare in prodotti per bambini, prodotti da bagno, trucchi, prodotti per la cura dei capelli, coloranti per capelli, solventi per unghie, deodoranti, prodotti per la cura della pelle, creme solari. MI è molto conosciuto per le sue proprietà antimicrobiche ed è in grado di rimanere attivo in un ampio range di pH cutaneo.¹⁶¹ Il suo utilizzo ha avuto restrizioni in Europa a causa della sua elevata sensibilizzazione, essendo un potente allergene.¹⁶²

Infatti, mentre la reattività a potenti sensibilizzanti è ridotta nella dermatite atopica, si è visto che i pazienti con DA sviluppano DAC anche per basse concentrazioni di esposizione al metilisotiazolinone.¹⁶³

Nichel

Il nichel è tra i più frequenti allergeni, con una prevalenza del 17,5%.¹⁶⁴ Esso è ubiquitario nell'ambiente di oggi, viene utilizzato nella gioielleria, nelle cinture, in prodotti usati quotidianamente come monete, giocattoli, rasoi.¹⁶⁵ La risposta cutanea al nichel può essere variabile, da una forma localizzata fino ad una forma sistemica di DAC, se presente negli alimenti o in dispositivi impiantabili.

P-fenilendiammina (PPD)

La principale fonte di esposizione alla PPD è la tinta per capelli, ma si trova anche nei tatuaggi all'henné, nella pelle, nei tessuti e nei prodotti in gomma. La DAC che si sviluppa a seguito del contatto con la PPD può avere diversi pattern clinici e può provocare un quadro severo, inoltre a volte si può presentare con una sintomatologia simile alle manifestazioni dell'angioedema.

Sono emerse nuove tendenze nell'attuazione di tatuaggi permanenti e temporanei. L'henné è una sostanza frequentemente utilizzata in diversi prodotti, nelle tinture per capelli, shampoo, cosmetici e tatuaggi temporanei. Viene ricavato dalla pianta *Lawsonia Alba* coltivata in Nord Africa, India e Sri Lanka, esso è costituito dalla molecola lawsone ritenuta essere il maggior allergene. Inoltre, vengono aggiunti ulteriori agenti che possono essere i responsabili della sensibilizzazione, tra cui il PPD, spesso presente in elevate concentrazioni.¹⁶⁶

Lanolina

La lanolina è una cera formata da una miscela di sostanze. Viene estratta da lana naturale attraverso l'utilizzo di solventi o detergenti, ed utilizzata in diversi prodotti. L'allergia alla lanolina è molto frequente nei pazienti che soffrono di dermatite atopica. Le fonti di esposizione ad essa comprendono prodotti per la cura personale, come creme idratanti, rossetti, shampoo, saponi, abbigliamento, basi unguenti per medicazioni topiche come antibiotici, corticosteroidi e analgesici.¹⁶⁷

Antibiotici ed antisettici topici

Gli antibiotici ed antisettici topici sono frequentemente utilizzati nel trattamento della dermatite atopica. Jappe et al.¹⁶⁸ hanno comparato la frequenza di sensibilizzazione ad antibiotici ed antisettici in pazienti con DA in fase attiva e con storia di DA rispetto a coloro senza storia di DA o senza DA in fase attiva. Gli allergeni maggiormente coinvolti sono neomicina solfato, solfato di gentamicina, eritromicina, acido fusidico, polimixina B, bacitracina, cloramfenicolo, triclosan, perossido di benzoile. I risultati controllati per età e sesso non hanno identificato un maggior rischio tra i pazienti con DA rispetto a quelli senza. Un grande numero di pazienti con o senza DA sottostante hanno una sensibilizzazione alla neomicina. Atopia, età avanzata, ulcere agli arti inferiori sono significativi fattori di rischio per lo sviluppo di DAC alla neomicina.

Il triclosan è una sostanza con attività antibatterica ed antimicotica grazie alla sua capacità di rompere le membrane cellulari, viene utilizzato nei prodotti dentali, medici, cosmetici e nei prodotti utilizzati per l'igiene della casa. Inoltre viene utilizzato nel trattamento della DA e della DAC. Sono stati attuati diversi studi che hanno identificato una bassa incidenza di sensibilizzazione da contatto al triclosan, soprattutto nella popolazione atopica.

Corticosteroidi topici

L'allergia da contatto agli steroidi topici si presenta nel 0,5% - 5,8% di pazienti.¹⁶⁹ I fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo di una ipersensibilità ritardata ai corticosteroidi includono le patologie infiammatorie croniche della cute, una storia di positività a due o più Patch test, ed una sensibilizzazione a più farmaci. L'incidenza di DAC nei pazienti con DA è simile a quella dell'allergia ai corticosteroidi in generale.¹⁷⁰

Piante della famiglia delle compositae

Il lattone di sesquiterpene è un importante allergene della famiglia delle compositae (asteraceae) che è responsabile dell'insorgenza della DAC.¹⁷¹

Queste piante vengono utilizzate nei medicinali e nei cosmetici a base di erbe.¹⁷¹

La sensibilizzazione alle compositae si pensava fosse alta prevalentemente negli adulti come patologia occupazionale, nei fiorai, agricoltori, giardinieri e nella dermatite da cosmetici. Tuttavia, ci sono degli studi che hanno evidenziato una sensibilizzazione anche nei bambini con DA.¹⁷²

La sensibilizzazione da contatto alle compositae deve essere sospettata nei pazienti con anamnesi familiare o personale di atopìa e nel caso di esacerbazione della patologia in estate a seguito di contatto con le piante.¹⁷²

Smalti per unghie

La resina di tosilamide o formaldeide è un prodotto che viene aggiunto allo smalto per assicurare una buona adesione dello stesso al letto ungueale.¹⁷³ È stato riscontrato che è clinicamente rilevante nelle reazioni Patch test positive in pazienti con dermatite a livello palpebrale.¹⁷⁴

Lattice

La frequente dermatite allergica da contatto al lattice si pensa sia secondaria ai prodotti chimici di gomma utilizzati nel processo di fabbricazione. Tuttavia, è stato attuato uno studio

in cui si è identificato che la gran parte dei pazienti analizzati con DAC al lattice avevano una sensibilizzazione verso il lattice di gomma naturale e verso gli articoli personali in gomma, ma non presentavano una sensibilizzazione ai prodotti chimici in gomma.¹⁷⁵ Inoltre, questi pazienti avevano una sensibilizzazione verso altri allergeni.

2.3 Clinica e localizzazione

Clinica

La dermatite allergica da contatto è caratterizzata da diversi aspetti morfologici, sintomi e stadiazione.

Può essere suddivisa in tre stadi: lo stadio uno è caratterizzato da segni e sintomi cutanei limitati al sito di applicazione dell'allergene da contatto; nello stadio due si ha una disseminazione regionale dei segni e sintomi che si estendono rispetto al sito di applicazione dell'allergene; lo stadio tre è caratterizzato da una sintomatologia sistemica.

Nello stadio uno, nella maggior parte dei casi, le eruzioni cutanee sono caratterizzate da eritema e papule, vescicole o bolle, a seconda dell'intensità della risposta allergica. Nei casi più gravi si ha un'abbondante trasudazione, seguita dalla formazione di croste giallastre. Nei casi moderati, si ha eritema e piccole papule come unici sintomi della DAC. A seguito del primo contatto con l'allergene, l'eruzione compare dopo circa cinque-sette giorni, mentre dopo contatti ripetuti allo stesso o dopo contatti a sostanze correlate chimicamente a questo allergene, i primi sintomi compaiono in un lasso di tempo di uno-tre giorni, mentre si ha la scomparsa di questi pochi giorni dopo l'interruzione del contatto.

È interessante notare che qualunque sia la gravità delle lesioni, i margini di queste spesso non sono definiti in modo preciso e si estendono oltre il sito di applicazione dell'allergene.

Alcune localizzazioni necessitano un'attenzione particolare, in quanto sono presenti specifiche varianti morfologiche. Ad esempio, la DAC acuta del cuoio capelluto si presenta con lesioni eritematose e squamose, l'edema è presente a livello delle palpebre, del lobo inferiore dell'orecchio, in quanto vengono coinvolti tessuti con una estrema lassità.

La DAC cronica di quasi tutti i siti cutanei è più monomorfa, si presenta con squame ispessite, dermatite occasionalmente fissurata, accompagnata o meno da vescicolazioni. Il prurito è sempre presente e talvolta è estremamente severo.

La gran parte dei casi di DAC è caratterizzata da lesione eczematose, raramente si osservano altre varianti morfologiche.

Nello stadio due è presente una disseminazione regionale, attraverso i vasi linfatici, dell'allergene rispetto al sito primario di applicazione dello stesso. Le lesioni causate dalla DAC nello stadio due sono più marcate a livello del sito di applicazione dell'allergene, mentre tendono a ridursi man mano che ci si allontana dal sito primario. Esse si presentano come placche eritematose o eritemato-vescicolari con margini scarsamente definiti.

In alcuni rari casi, le lesioni sono maggiormente pronunciate lontano dal sito primario rispetto a quelle localizzate nel sito di applicazione dell'antigene. Di questa considerazione, tuttora, non si comprende la causa. Sembra sia dovuta al fatto che con la disseminazione, gli allergeni siano maggiormente concentrati a livello di queste aree rispetto al sito primario di applicazione.

Infine nello stadio tre, si ha una diffusione generalizzata delle lesioni cutanee, dovuta ad una disseminazione attraverso il torrente ematico rispetto al sito primario di applicazione degli allergeni. L'allergene penetra attraverso la cute normale o le lesioni cutanee e raggiunge siti distanti dove provoca reazioni secondarie. In questo caso si parla di dermatite da contatto sistemica.¹⁷⁶

Localizzazione

Mani

Le mani sono il più frequente sito coinvolto nella dermatite da contatto. La DAC delle mani si presenta solitamente con placche ben demarcate e vescicole che sono principalmente localizzate a livello del dorso delle mani, dita e polsi, meno comunemente coinvolge i palmi delle mani. Gli allergeni più frequenti includono conservanti, profumi, metalli, gomma e antibiotici topici.¹⁷⁷

La prevalenza di DAC delle mani è da due e dieci volte maggiore nei pazienti che soffrono di DA rispetto a quelli che non la presentano. Si è visto che si ha un aumento della prevalenza di dermatite allergica da contatto delle mani all'aumentare dell'età dei pazienti, probabilmente a causa di frequenti lavaggi ed esposizione professionale.

La morfologia delle lesioni può aiutare a distinguere le diverse cause di dermatite della mano. Il coinvolgimento dorsale della mano e delle dita combinato a quello volare del polso suggerisce un coinvolgimento della dermatite atopica nell'eziologia della DAC.

Le lesioni vescicolari della dermatite della mano possono essere una manifestazione della dermatite da contatto sistemica.

Collo

Le zone flessurali del collo sono un sito comune di lesioni causate dalla DA e dalla DAC. Cause comuni di lesioni in queste aree sono reazioni irritanti a tinture per capelli, shampoo, balsami, profumi, smalti per unghie o nichel contenuto nelle collane o nelle cerniere degli abiti.

Palpebre

La palpebra è una delle aree più sensibili della cute, e per questo è facilmente suscettibile ad agenti irritanti e ad allergeni.

Tra i pazienti con dermatite atopica, il 25% può sviluppare una dermatite cronica delle palpebre. Tuttavia, la dermatite delle palpebre è frequentemente causata dalla DAC (55-63,5%).¹⁷⁰

La DAC delle palpebre e dell'area periorbitale è principalmente causata da cosmetici applicati su capelli, viso, unghie e comprende shampoo, balsami, detergenti per il viso, struccanti, mascara, smalti, spugne per il trucco, allergeni trasferiti dalle mani.

Shampoo e balsamo sono la causa più comune di una DAC localizzata unicamente alle palpebre.¹⁷⁸

Pollini, polvere e tutti gli agenti volatili possono causare dermatite delle palpebre che si può manifestare come una reazione di ipersensibilità di IV tipo.

Labbra

Le lesioni della regione periorale possono essere causate da DAC, DA oppure da continue sollecitazioni dovute ad esempio al mordersi ripetutamente le labbra.

La dermatite periorale si presenta con piccole papule eritematose, vescicole, pustole ed è più comune tra le donne giovani, anche se è frequente anche in epoca prepuberale in entrambi i sessi.

Le cause sono sconosciute, tuttavia l'uso topico di glucorticoidi, in alcuni pazienti, sembra essere un fattore precipitante o esacerbante. Altre cause sembrano essere l'allergia da

contatto per esempio al dentifricio, idratanti occlusivi e glucocorticoidi per via inalatoria o sistemica.¹⁷⁰

Dermatite con distribuzione generalizzata e diffusa

La dermatite con una distribuzione generalizzata e diffusa è una sfida diagnostica particolarmente difficile in quanto manca la distribuzione caratteristica che suggerisce una diagnosi di DAC, inoltre la dermatite generalizzata può verificarsi anche nella dermatite atopica.

La prevalenza di dermatite diffusa e generalizzata è più alta nei pazienti con una storia di DA. Tuttavia l'8% -10% dei pazienti che presentano una dermatite generalizzata diffusa rientrano nella categoria di dermatite non classificata.

I due allergeni maggiormente coinvolti nell'insorgenza della dermatite con distribuzione generalizzata e diffusa sono il nichel ed il balsamo del Perù, altri agenti sono i conservanti, tra cui ricordiamo la formaldeide, ed il glicole propilenico.¹⁷⁰

CAPITOLO 3: STUDIO SPERIMENTALE

3.1 Introduzione

Il Dupilumab è un anticorpo monoclonale totalmente umanizzato, approvato per il trattamento della dermatite atopica, nei pazienti in cui la patologia non viene controllata adeguatamente con terapie topiche o quando questi trattamenti sono controindicati. Grazie alla sua azione diretta nei confronti della subunità α del recettore IL-4R, blocca l'asse infiammatorio IL-4/IL-13 coinvolto nell'attivazione del segnale Th2.

La dermatite allergica da contatto è una patologia cutanea causata da una reazione di sensibilità ritardata, mediata dalla risposta Th1 e dall'attivazione dei linfociti T citotossici, anche se è presente il coinvolgimento dell'asse infiammatorio Th2, Th17 e Th22.

I pazienti che soffrono di DA presentano molteplici fattori di rischio che possono portare allo sviluppo della DAC, tra cui alterazioni della barriera cutanea, frequenti applicazioni topiche di emollienti e antinfiammatori che possono contenere allergeni. La DAC è una condizione patologica che frequentemente si presenta in pazienti con DA.

Attualmente l'unico trattamento della dermatite allergica da contatto consiste nell'evitare l'allergene responsabile della patologia. Nello studio oggetto di tesi è stato valutato l'effetto del Dupilumab, utilizzato nei pazienti con dermatite atopica di grado severo-moderato, sulla DAC.

3.2 Materiali e Metodi

Il disegno dello studio oggetto di tesi è volto ad osservare la modificazione delle risposte cutanee al Patch test in pazienti affetti da dermatite atopica, prima e dopo il trattamento con l'anticorpo monoclonale Dupilumab.

L'osservazione ha riguardato 10 pazienti afferiti alla nostra Clinica Dermatologica che rispettavano i seguenti criteri di inclusione:

- età > 18 anni;

- storia di dermatite atopica moderato-severa (SCORAD > 20, EASI > 16) in cui risultavano inefficaci o controindicati trattamenti convenzionali, topici e/o sistemici;
- nessun trattamento steroideo topico in sede di applicazione del test (dorso superiore) nei 7 giorni precedenti l'analisi;
- nessun trattamento con inibitori topici della calcineurina in sede di applicazione del test nei 30 giorni precedenti l'analisi;
- nessun trattamento sistemico con steroide o antistaminici nei 7 giorni precedenti il test, né con ciclosporina da 15 giorni;
- nessun trattamento precedente con Dupilumab.

Inoltre, si raccoglievano i seguenti dati: anni di malattia, presenza di altre comorbidità allergiche (storia di asma o allergia ad inalanti/alimenti/farmaci), terapie precedenti e in corso, punteggio SCORAD ed EASI.

A tempo 0 ad ogni paziente venivano applicati Patch test serie SIDAPA 2016 (aptene FIRMA®, supporto Finn Chambers Aqua on Scanpore, Allergopharma-Smart Practice®) secondo le vigenti linee guida in tema di testistica da contatto.¹⁷⁹

Le osservazioni venivano registrate a 48 e 72 ore dall'applicazione, con distacco dei supporti adesivi in terza giornata. La positività al test veniva assegnata con un punteggio di “+” per la reazione eritemato-edematosa, “++” per la reazione eritemato-vescicolosa, “+++” per la reazione bollosa o estesa al di fuori dell'area di applicazione dell'aptene.

Si lasciavano trascorrere almeno 7 giorni dal termine del test per intraprendere la prima somministrazione di Dupilumab (induzione, 300mg in due somministrazioni sottocutanee su siti diversi di iniezione), al fine di non mascherare reazioni tardive di dermatite allergica da contatto (es. per budesonide). Lo schema terapeutico raccomandato ed approvato per Dupilumab veniva interamente osservato (300mg ogni 2 settimane, s.c.).

Dopo 12 settimane (T12) dall'inizio della terapia il Patch test veniva ripetuto secondo le stesse modalità descritte inizialmente. Al paziente veniva raccomandato di non applicare topici steroidei o inibitori della calcineurina sul dorso, rispettivamente nella settimana e nel mese precedente il test.

8 pazienti completavano lo studio; 2 pazienti non eseguivano il test a T12 a causa della sospensione di attività ambulatoriali non urgenti in corso di pandemia mondiale da Coronavirus.¹⁸⁰

3.3 Risultati

I pazienti che hanno completato lo studio sono stati in numero di 8, quattro di sesso maschile e quattro di sesso femminile, con un'età compresa tra 21 e 71 anni.

CASO	ETA'	SESSO	ANNI DI MALATTIA	TP SISTEMICHE PRECEDENTI	ALLERGIE	PROFESSIONE
1	21	F	21	CsO, Cyc, FotoT	LTP, anacardi, rinite	Studentessa
2	24	F	18	CsO, Cyc	Rinite	Studentessa
3	21	F	2	CsO, Cyc	Penicilline	Studentessa
4	63	M	63	CsO, Cyc, FotoT	Asma, rinocongiuntivite	Ingegnere
5	71	M	60	CsO, Cyc, FotoT	Rinite paucisintomatica	Pensionato
6	36	M	35	CsO, Cyc, FotoT	Asma, rinocongiuntivite	Medico
7	68	M	2	CsO, Cyc, FotoT	-	Commercialista
8	35	F	34	CsO, Cyc, FotoT	Rinite	Barista

Tab.4 Caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio.
(F, femmina; M, maschio; CsO, corticosteroidi orali; Cyc, ciclosporina; FotoT, fototerapia)

Le caratteristiche studiate per ciascun paziente riguardavano:

- età;
- sesso;
- anni di malattia;
- professione;

- terapie precedenti (CsO, steroidi orali; Cyc, ciclosporina; FotoT, fototerapia nUVB);
- allergie concomitanti o storia di asma;
- esito del test del siero autologo (+, positivo; -, negativo; NE, non eseguito)

Sette pazienti su otto presentavano una comorbidità allergica: una paziente soffriva sin dall'infanzia di allergia alimentare a Ltp (Lipid Transfer Protein) ed anacardi, documentata con RAST test; due pazienti soffrivano sin dall'infanzia di asma allergico con polisensibilizzazione ad aeroallergeni e frequente ricorso a corticosteroidi e broncodilatatori inalatori; cinque pazienti in totale lamentavano riniti stagionali e perenni, in tutti era presente positività per *Dermatophagoides pteronissimus* (il comune acaro della polvere). Una sola paziente riferiva allergia a Penicilline, accertata da test allergometrici. L'unico paziente senza comorbidità allergiche era affetto da una forma di dermatite atopica prurigo-like ed aveva una insorgenza recente, in età adulta.

CASO	ETA'	SESSO	PATCH TEST T0	PATCH TEST T12	PROFESSIONE
1	21	F	Profumi mix II ++, Profumi mix I in s.s. +	Negativo	Studentessa
2	24	F	Negativo	Negativo	Studentessa
3	21	F	Nichel solfato ++	Negativo	Studentessa
4	63	M	Alcoli della lanolina ++, Colofonia +	Alcoli della lanolina +	Ingegnere
5	71	M	Negativo	Negativo	Pensionato
6	36	M	Profumi mix II ++	Negativo	Medico
7	68	M	Negativo	Negativo	Commercialista
8	35	F	Tiuram mix ++	Tiuram mix +	Barista

Tab.5 Patch test a T0 e T12

Come riportato nella Tab.5 i Patch test eseguiti in fase di reclutamento diagnosticavano la presenza di dermatite allergica da contatto in 5 pazienti. Gli apteni, più frequentemente causa di positività al test, appartenevano alla categoria degli additivi cosmetici, in particolare

Profumi mix I in sorbitan sesquioleato (geraniolo, aldeide cinnamica, idrossicitronellale, alcol cinnamico, a-amilcinnamaldeide, isoeugenolo, eugenolo, muschio di quercia) e Profumi mix II (Cumarina, Lyrall, Citronellolo, Farnesolo, Citrale, a-Esilcinnamaldeide); il paziente caso 8 presentava una positività da esposizione professionale per uso di guanti in gomma (Tiuram mix).

La ripetizione dei Patch test dopo 12 settimane dall'inizio della terapia con Dupilumab mostrava la negativizzazione del test in 3 pazienti; nel "Caso 4" si osservava la negatività dell'aptene colofonia ed una riduzione del punteggio di positività per gli alcoli della lanolina.

Nel "Caso 8", persisteva la positività per tiuram mix sebbene con grading ridotto.

I pazienti precedentemente negativi mostravano analogo risultato al test a T12.

	SCORAD T0	SCORAD T12	VP T0-T12
Caso 1	68,5	41,0	-40%
Caso 2	69,5	38,0	-45%
Caso 3	76,0	50,0	-34%
Caso 4	72,5	41,0	-43%
Caso 5	55,0	49,0	-11%
Caso 6	77,0	55,0	-29%
Caso 7	66,5	32,5	-51%
Caso 8	69,5	35,0	-50%
Media	69,3	42,7	-38%

Tab.6 Variazioni percentuali da T0 a T12 per i valori di SCORAD

	EASI T0	EASI T12	VP T0-T12
Caso 1	21,8	18,0	-17%
Caso 2	23,6	18,0	-24%
Caso 3	25,2	24,4	-3%
Caso 4	27,7	18,6	-33%
Caso 5	22,5	19,5	-13%
Caso 6	24,4	21,3	-13%
Caso 7	17,0	15,9	-6%
Caso 8	19,5	10,0	-49%
Media	22,7	18,2	-20%

Tab.7 Variazioni percentuali da T0 a T12 per i valori di EASI

Per quanto concerne l'andamento clinico della dermatite, le variazioni percentuali di SCORAD e EASI ^{Tab.6, Tab.7} hanno evidenziato risposte omogenee nei soggetti reclutati, con una media complessiva di variazione del 38% per lo SCORAD e 20% per EASI. Cinque pazienti (62,5%) hanno avuto una variazione percentuale dello SCORAD compreso tra il 40% ed il 50%, i restanti tre casi hanno mostrato riduzioni minori, con una variazione minima dell'11% nel "Caso 5". L'indice EASI, invece, in cinque casi (62,5%) ha presentato una variazione percentuale compresa tra il 13% ed il 24%, in due pazienti si è verificata una variazione inferiore al 10%, mentre la variazione massima si è presentata nel "Caso 8" del 49%.

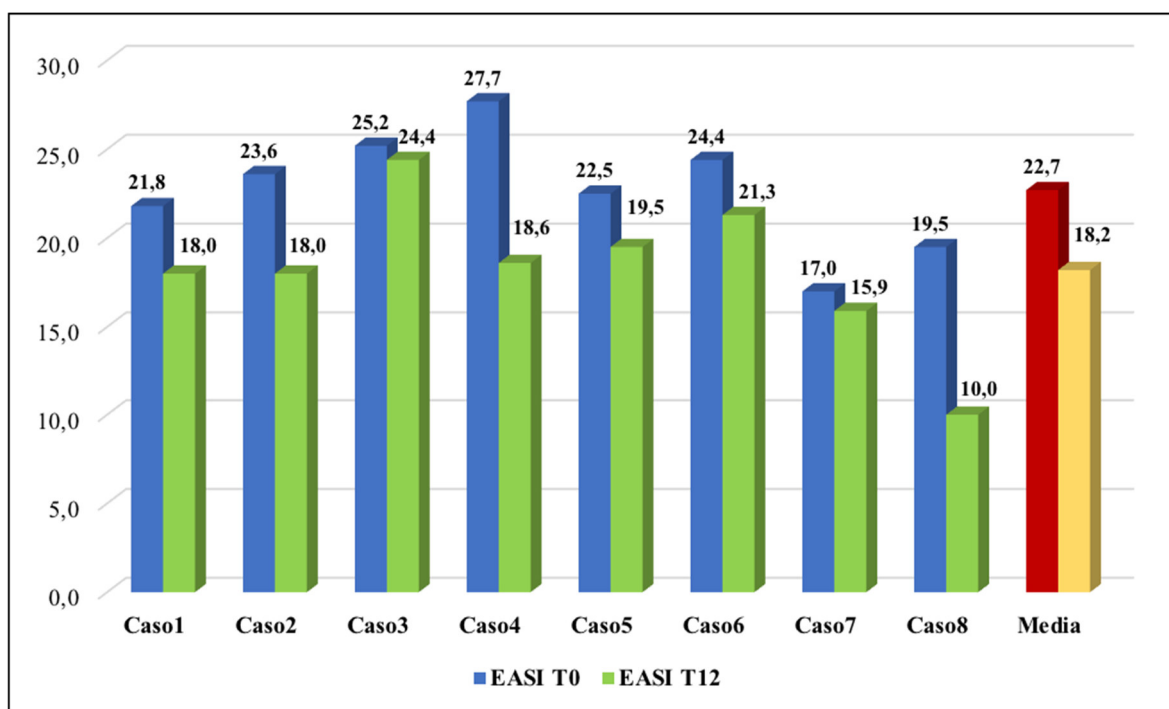


Grafico 1 Variazioni dello score EASI da T0 a T12

Attraverso il grafico a colonne (Grafico 1) è possibile osservare come sono state le variazioni dello score EASI, quindi della gravità della dermatite, da T0 a T12. Notiamo che i punteggi dello score EASI sono particolarmente elevati in quasi tutti i pazienti, con una media a T0 di 22,7. In sei casi è presente un valore superiore a 20 alla valutazione a T0, più precisamente in questi sei pazienti i punteggi sono compresi tra 21,8 e 27,7; solamente in due casi il valore a T0 è leggermente inferiore a 20,0 con un punteggio nel “Caso 8” di 19,5 e di 17 nel “Caso 7”.

Nella rivalutazione a T12 si può osservare come in tutti i casi ci sia stato un miglioramento, sia moderato che lieve, della gravità della dermatite, con una media di 18,2 ed un punteggio inferiore a 20,0 in sei pazienti. La riduzione massima dello score si può osservare nel paziente “Caso 8” che a T12 presenta un punteggio di 10,0, con una riduzione del 49% tra lo score valutato a T0 e ripetuto dopo 12 settimane.

I pazienti “Caso 1” e “Caso 6” hanno mostrato un peggioramento dell’eczema in sede testa-collo per cui si è reso necessario inizialmente l’uso dello steroide per os (betametasone, 3 mg/die in decalage) con scarso miglioramento clinico e soggettivo del prurito. I pazienti sono stati quindi trattati con inibitore topico della calcineurina con rapido miglioramento

dell'eritema pur lamentando il comune effetto collaterale del bruciore, noto con l'uso di questi topici.

Il paziente “Caso 4” ha mostrato una congiuntivite bilaterale, peggiorata dall'allergopatia di base. Trattato con antistaminici per os ed antinfiammatorio in collirio, ha ottenuto un lento miglioramento ma senza raggiungere un completo beneficio.

3.4 Discussione

Molteplici studi presenti in letteratura mostrano che il trattamento con Dupilumab sembra essere efficace in pazienti che presentano DAC, tuttavia il numero di pazienti che viene arruolato ed il numero di studi presenti in letteratura risulta essere limitato.

Chipalkatti e Lee et al. hanno valutato due pazienti con DAC, che a seguito del trattamento con Dupilumab hanno avuto significativi miglioramenti clinici. Le pazienti, entrambe donne di origine Asiatica, rispettivamente di 83 e 69 anni erano risultate positive a numerosi allergeni dopo aver effettuato il Patch test.

La prima paziente ha presentato miglioramenti dopo 6 mesi di somministrazione del farmaco Dupilumab a settimane alterne, con riduzione del prurito e delle alterazioni cutanee e aumento della qualità del sonno.

La seconda paziente, invece, ha mostrato risultati positivi dopo pochi mesi di somministrazione del farmaco, sia con riduzione del prurito, che con la possibilità di ridurre il corticosteroide topico somministrato già precedentemente l'inizio del trattamento con Dupilumab.¹⁸¹

Anche lo studio di Jacob et al. ha mostrato risultati promettenti, infatti i 5 pazienti trattati con Dupilumab hanno presentato un miglioramento clinico della DAC dopo alcuni mesi. Nei 5 pazienti, precedentemente alla somministrazione di Dupilumab, erano stati somministrati altri trattamenti sistemici, con risultati insoddisfacenti. Tre di questi soffrivano di DA dall'infanzia, quattro presentavano una dermatite localizzata prevalentemente al volto. Il Patch test eseguito ai pazienti mostrava una positività a diversi allergeni, principalmente BOP e profumi.

Il primo paziente, un uomo di 60 anni con DA insorta in età adulta, non controllata attraverso il tentativo di eliminazione dell'esposizione all'antigene. Dopo quattro settimane di trattamento con Dupilumab si è riscontrato un miglioramento clinico significativo.

Anche un uomo di 53 anni, una donna di 69 anni e un ragazzo di 29 anni, hanno riscontrato una riduzione importante della sintomatologia dopo quattro settimane di trattamento.

L'ultimo caso studiato, una donna di 54 anni con una lunga storia clinica di DA che le causava prurito intrattabile, è riuscita ad ottenere miglioramenti dopo due mesi di trattamento con Dupilumab e dopo sei mesi ha ottenuto una riduzione importante del prurito.¹⁸²

Joshi e Khan hanno riportato un caso di DAC causata dal nichel, in un paziente di 44 anni che aveva posizionato uno stent endovascolare a seguito di un trombo a livello dell'arteria poplitea. Non aveva storia familiare o personale di DA. Dopo circa due-quattro settimane dal posizionamento dello stent è comparsa una dermatite generalizzata associata a prurito, che non rispondeva a steroidi topici e sistemici ad alta potenza. Nonostante la rimozione dello stent, il paziente non ha ottenuto miglioramenti clinici, probabilmente a causa della persistenza di alcune clip vascolari. Dopo otto settimane di trattamento con Dupilumab la sua condizione clinica ha avuto un miglioramento importante, con riduzione della sintomatologia in maniera significativa.¹⁸³

Anche nel "Caso 3" dello studio oggetto di tesi, la paziente presentava una positività al nichel solfato al Patch test attuato a T0, che dopo 12 settimane di trattamento si è negativizzato. Il paziente dello studio di Joshi e Khan che non aveva la possibilità di eliminare del tutto l'esposizione al nichel trovandosi all'interno di stent e clip vascolari, dopo otto settimane di trattamento ha comunque raggiunto una riduzione della sintomatologia.

Goldminz e Scheinman hanno studiato tre pazienti con DAC, trattati con successo con Dupilumab. Sono tre donne di 20, 52 e 53 anni, due di esse non hanno presentato storia di DA durante l'infanzia, due a seguito dell'attuazione del Patch test sono risultate positive ad allergeni tessili e alla gomma. Tutte hanno ricevuto un trattamento topico con corticosteroidi ed almeno un trattamento sistemico prima di essere sottoposte alla terapia con Dupilumab. Le tre pazienti hanno risposto al trattamento, in particolare la terza paziente, una parrucchiera con una severa dermatite localizzata alle mani, grazie al trattamento non ha mostrato segni di patologia per sei mesi, potendo in questo modo continuare il suo lavoro.¹⁸⁴

Machler et al. nel loro studio hanno valutato 15 pazienti, trattati con Dupilumab per dermatite recalcitrante. Di questi, 11 avevano sofferto di DA nell'infanzia, tutti mostravano reazioni positive al Patch test a 46 diversi allergeni. I più frequenti allergeni rilevati erano cocamidopropil betaina, nichel, oleamidopropil metilamina, balsamo del Perù, Profumi mix I. In tutti i casi, a seguito del trattamento con Dupilumab, si ha ottenuto un miglioramento clinico significativo della dermatite.¹⁸⁵

Raffi e Botto hanno studiato una paziente di 40 anni che soffriva di dermatite con lesioni localizzate a livello di mani e piedi. La paziente è stata sottoposta al Patch test sia prima di iniziare il trattamento con Dupilumab, che dopo due mesi dall'inizio della terapia. I risultati del primo Patch test mostravano una positività a diversi allergeni: nichel, bronopol, metilisotiazolinone, piante della famiglia delle compositae e idroperossidi di linalolo. Dopo due mesi di trattamento con Dupilumab il secondo Patch test ha rilevato una positività solo ad alcuni allergeni tra quelli che nel primo erano risultati positivi: bronopol e metilisotiazolinone.¹⁸⁶

Anche due pazienti dello studio oggetto di tesi, "Caso 4" e "Caso 8" non hanno riportato, a seguito del trattamento con Dupilumab, una negativizzazione completa al Patch test a T12, bensì entrambi hanno presentato una riduzione della reazione, con un passaggio, in entrambi i casi, da una reazione eritemato-vescicolosa ad una eritemato-edematosa.

Ruge et al. hanno somministrato Dupilumab a due pazienti affetti da dermatite allergica da contatto con risultati soddisfacenti, essi presentavano allergia al lattone di sesquiterpene.

La prima paziente, una donna di 65 anni, presentava una dermatite da 30 anni con localizzazione alle mani e ai piedi non rispondente ai corticosteroidi topici, ma non aveva storia di DA. A seguito dell'impossibilità di utilizzo di altri farmaci viene somministrato Dupilumab, che mostra aver effetti positivi dopo due settimane di trattamento, con la scomparsa della dermatite localizzata a livello di mani e arti superiori senza dovere utilizzare in associazione il corticosteroide.

L'altro paziente, un uomo di 51 anni a cui era stata diagnostica la dermatite atopica, anch'esso positivo al lattone di sesquiterpene dopo aver effettuato il Patch test, presentava dermatite localizzata al volto, collo, arti superiori e mani non rispondente a molteplici trattamenti. Si sono ottenuti risultati soddisfacenti a seguito della somministrazione di Dupilumab, dato che dopo un mese di trattamento il prurito era notevolmente ridotto.¹⁸⁷

In questi studi analizzati il trattamento con Dupilumab risulta essere efficace, determinando un miglioramento della sintomatologia, una riduzione della positività o una negativizzazione del Patch test; tuttavia sono presenti in letteratura alcuni studi in cui la terapia con Dupilumab non sembra efficace o in cui si hanno dei risultati variabili.

Un paziente di 54 anni con storia di DA dall'infanzia è stato presentato nello studio di Zhu, Chen, Chiou et al. Inizialmente riusciva a controllare la DA con emollienti e corticosteroidi topici applicati in maniera intermittente, è stato sottoposto al Patch test prima di iniziare il trattamento con Dupilumab ed è risultato essere allergico a nichel e metilisotiazolinone. A seguito del trattamento farmacologico la dermatite ha avuto importanti miglioramenti clinici, ma il Patch test svolto dopo otto settimane di terapia con Dupilumab continuava a mostrare una positività sia al nichel che al metilisotiazolinone.¹⁸⁸

Anche nello studio oggetto di tesi, abbiamo identificato che non sempre a seguito del trattamento si ha sia una riduzione della gravità della dermatite che una negativizzazione al Patch test. Per cui un beneficio clinico non sempre è associato ad una negativizzazione del test e viceversa. Questo si verifica perché la dermatite atopica ha un andamento tipico, caratterizzato da un'insorgenza lenta nel tempo, viceversa per la dermatite allergica da contatto dal momento in cui viene diagnosticata e viene rilevato l'allergene responsabile, il paziente applica un tentativo di evitamento di tale allergene che determina un conseguente miglioramento della dermatite localizzata nelle sedi di esposizione all'aptene.

Stout e Silverberg hanno valutato 13 pazienti che presentavano DA e che sono stati sottoposti al trattamento con Dupilumab, con lo scopo di avere maggior chiarezza sull'effetto di tale farmaco nella DAC. Hanno verificato che il Dupilumab presenta un effetto variabile sui risultati del Patch test di pazienti adulti con DA che avevano come comorbidità la DAC. I 13 pazienti analizzati avevano tutti più di 18 anni di età. Di questi, 7 sono stati sottoposti al Patch test mentre stavano svolgendo il trattamento, mentre 6 prima di iniziare la terapia.¹⁸⁹

Suresh e Murase hanno riportato tre casi di DA severa trattata con Dupilumab in pazienti che presentavano anche DAC. Due delle tre pazienti continuavano ad essere positive agli stessi allergeni al Patch test dopo aver iniziato il trattamento con Dupilumab.

La prima paziente, una donna di 52 anni con una lunga storia di DA refrattaria a molteplici trattamenti, a seguito dell'attuazione del Patch test risulta essere positiva a cinque allergeni,

tra cui la neomicina, e le viene consigliato di evitare l'esposizione ad essi. Nonostante questo, la paziente non ha un controllo adeguato ed inizia il trattamento con Dupilumab che determina importanti miglioramenti clinici, ma dopo aver effettuato nuovamente il Patch test, la paziente mostra ancora una positività alla neomicina.

La seconda paziente, una donna di 54 anni con una storia di DA da tutta la vita, refrattaria a diversi trattamenti, viene sottoposta al Patch test che rivela diverse allergie tra cui a farmaci come budesonide e alclometasone. A seguito della somministrazione di Dupilumab si ottengono miglioramenti della dermatite. La paziente viene nuovamente sottoposta al Patch test e rimane la positività al budesonide e all'alclometasone, nonostante il miglioramento clinico.

Infine, all'ultima paziente, una donna di 54 anni con una storia di DA dall'infanzia, viene eseguito il Patch test che mostra positività a diversi allergeni. Dopo due mesi dall'inizio del trattamento con Dupilumab in associazione all'evitamento dell'allergene la paziente mostrava significativi miglioramenti e dopo tre mesi dall'inizio della somministrazione di Dupilumab la paziente non presentava più dermatite.¹⁹⁰

In una review retrospettiva attuata da Chipalkatti et al. su 64 pazienti a cui è stato somministrato Dupilumab sono stati analizzati i dati sulla DAC (confermata, sospetta, non sospetta) e sulla risposta al farmaco. Non è stata rilevata alcuna differenza alla risposta al Dupilumab tra i pazienti che presentavano DA con e senza DAC. Come gli autori affermano, si sottolinea che questo studio presenta dei limiti, essendo di natura retrospettiva è possibile che non siano state identificate in maniera corretta le risposte al trattamento.¹⁹¹

Uno studio attuato da Collantes-Rodríguez et al. ha valutato una paziente di 42 anni con una storia severa di DA da 40 anni con coinvolgimento di viso, collo, tronco ed estremità. È stato attuato il Patch test che ha rilevato positività alla colofonia. Dopo alcuni tentativi falliti di trattamenti farmacologici, viene somministrato Dupilumab che provoca un peggioramento della dermatite insorta a livello del sito di applicazione del Patch test. Questa si riduce con il passare del tempo, ma peggiora a seguito della seconda somministrazione del trattamento. La reazione si riduce dopo la somministrazione delle dosi successive del farmaco, dopo la quinta iniezione non si mostrano più reazioni e alla decima dose la paziente presenta un buon controllo della patologia.¹⁹²

Nonostante il trattamento con Dupilumab un chirurgo di 54 anni ha sviluppato DAC localizzata alle mani. Crepy et al. hanno identificato un caso di DAC a diversi allergeni contenuti nei guanti chirurgici in un paziente che presentava DA in trattamento con Dupilumab. La dermatite a seguito del trattamento farmacologico si era ridotta in maniera significativa a livello del volto e del corpo, ma il paziente continuava a presentare dermatite alle mani. Quindi a seguito del sospetto di DAC è stato sottoposto al Patch test che ne ha mostrato la positività; il trattamento con Dupilumab è stato mantenuto quando il paziente ha eseguito il test. È stato possibile trattare la dermatite alle mani del paziente, solamente evitando l'utilizzo di alcuni guanti che contenevano gli allergeni.¹⁹³

Nello studio retrospettivo svolto da Raffi, Suresh, Botto et al. sono stati analizzati un ampio numero di pazienti (48) che presentavano dermatite atopica per cui sono stati trattati con Dupilumab. Hanno eseguito il Patch test sia prima dell'inizio del trattamento con il farmaco, sia quando già i pazienti erano trattati. I risultati di questo studio hanno evidenziato che solo una piccola parte di pazienti al secondo Patch test non presentava più la positività agli allergeni a cui erano risultati positivi al Patch test eseguito prima della somministrazione del farmaco. Quindi, in questo studio il Dupilumab sembra avere un effetto limitato nel trattamento della DAC.¹⁹⁴

Hoot et al. hanno presentato il caso di una paziente di 26 anni con DA dall'infanzia che a seguito di un peggioramento della dermatite e fallimento di diversi trattamenti medici, viene sottoposta alla terapia con Dupilumab. A seguito del nuovo trattamento presenta un ulteriore peggioramento delle sue condizioni cliniche, viene quindi sottoposta al Patch test che mostra positività a molteplici allergeni tra cui la lanolina e la trietanolamina, presenti in alcuni prodotti di cura personale della paziente, e alcuni farmaci come neomicina, bacitracina. Quindi in questo caso, la paziente a seguito del trattamento con Dupilumab ha presentato un peggioramento della DAC.¹⁹⁵

È attualmente in corso il trial clinico *“The effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis”*, in atto da dicembre 2019 con termine stimato a dicembre 2021, in cui verranno reclutati un numero stimato di 20 pazienti. I pazienti reclutati sono coloro che presentano dermatite allergica da contatto che non ha mostrato miglioramenti a seguito dell'evitamento dell'allergene per più di 6 mesi dopo essere stati sottoposti al Patch test. I pazienti riceveranno 10 settimane di trattamento con Dupilumab con schema terapeutico di 300mg

ogni due settimane s.c. Anche in questo studio i risultati verranno valutati con l'indice EASI, oltre ad altri tra cui lo score IGA, prelievi cutanei ed ematici. I criteri di inclusione e di esclusione allo studio sono simili a quelli che abbiamo utilizzato per lo studio oggetto di tesi.¹⁹⁶

3.5 Conclusione

La dermatite allergica da contatto è una tra le più frequenti comorbidità del paziente atopico, e l'eliminazione dello stimolo che causa la reazione di ipersensibilità ritardata di tipo IV rappresenta la scelta terapeutica migliore.

Infatti, attualmente il solo trattamento efficace per la DAC consiste nell'eliminazione del contatto con l'allergene responsabile. Sebbene possa essere presa in considerazione la somministrazione di farmaci immunosoppressori, come la ciclosporina, non può essere applicato in sicurezza questo tipo di trattamento, in quanto la completa scomparsa della sintomatologia della DAC può avvenire in un lungo lasso di tempo dal momento dell'inizio della somministrazione di tale terapia.

Il trattamento con Dupilumab potrebbe rappresentare una possibilità terapeutica per questo tipo di patologia, sebbene siano necessari ulteriori studi a riguardo. Infatti, ad oggi il numero di casi di DAC trattati con tale farmaco risulta essere limitato, così come lo sono il numero di studi presenti nella letteratura scientifica.

È necessario, inoltre, ricordare che quando vengono utilizzati farmaci biologici di cui sono noti i bersagli molecolari ed il meccanismo di azione in vitro, spesso l'azione dello stesso in vivo non ha gli stessi meccanismi di azione e si traduce nello sviluppo di reazioni paradose sia in senso positivo che in senso negativo, quindi si possono ottenere ulteriori benefici oppure dei peggioramenti o altre manifestazioni cliniche.

In conclusione, in base ai risultati emersi dallo studio, seppur con i limiti connessi al ridotto numero di pazienti analizzati, possiamo affermare che il Dupilumab potrebbe rappresentare una possibilità terapeutica per la DAC.

BIBLIOGRAFIA

1. (NIAMS), N. I. of A. and M. and S. D. Handout on Health: Atopic Dermatitis (A type of eczema). *No. 16-4272*.
2. Napolitano, M. *et al.* Adult atopic dermatitis: A review. *G. Ital. di Dermatologia e Venereol.* **151**, 403–411 (2016).
3. Nutten, S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* **66**, 8–16 (2015).
4. Naldi, L. *et al.* Prevalence of atopic dermatitis in Italian schoolchildren: Factors affecting its variation. *Acta Derm. Venereol.* **89**, 122–125 (2009).
5. Leung, D. Y. M. & Bieber, T. Atopic dermatitis. *Lancet* **361**, 151–160 (2003).
6. Novak, N., Bieber, T. & Leung, D. Y. M. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **112**, 128–139 (2003).
7. Leung, D. Y. M., Boguniewicz, M., Howell, M. D., Nomura, I. & Hamid, Q. A. Science in medicine New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* **113**, 651–657 (2004).
8. Spergel, J. M. & Paller, A. S. Atopic dermatitis and the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.* **112**, 118–127 (2003).
9. Spergel, J. M. *et al.* Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J. Clin. Invest.* **101**, 1614–1622 (1998).
10. Novak, N. & Bieber, T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* **112**, 252–262 (2003).
11. Hamid, Q., Boguniewicz, M. & Leung, D. Y. M. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* **94**, 870–876 (1994).
12. Oh, M.-H. *et al.* IL-13 Induces Skin Fibrosis in Atopic Dermatitis by Thymic Stromal Lymphopoietin. *J. Immunol.* **186**, 7232–7242 (2011).
13. Thaçi, D. *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: A randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* **387**, 40–52 (2016).
14. Gutowska-Owsiak, D., Schaupp, A. L., Salimi, M., Taylor, S. & Ogg, G. S. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br. J. Dermatol.* **165**, 492–498 (2011).

15. Seltsmann, J., Werfel, T. & Wittmann, M. Evidence for a regulatory loop between IFN- γ and IL-33 in skin inflammation. *Exp. Dermatol.* **22**, 102–107 (2013).
16. Novak, N., Kraft, S. & Bieber, T. Unraveling the mission of Fc ϵ RI on antigen-presenting cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* **111**, 38–44 (2003).
17. Ong, P. Y. *et al.* Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1151–1160 (2002).
18. Nomura, I. *et al.* Cytokine Milieu of Atopic Dermatitis, as Compared to Psoriasis, Skin Prevents Induction of Innate Immune Response Genes. *J. Immunol.* **171**, 3262–3269 (2003).
19. Sator, P. G., Schmidt, J. B. & Hönigsmann, H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **48**, 352–358 (2003).
20. Liu, X. *et al.* Associations between total serum IgE levels and the 6 potentially functional variants within the genes IL4, IL13, and IL4rA in German children: The German Multicenter Atopy Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* **112**, 382–388 (2003).
21. Kabesch, M. *et al.* Association between polymorphisms in caspase recruitment domain containing protein 15 and allergy in two German populations. *J. Allergy Clin. Immunol.* **111**, 813–817 (2003).
22. Sonesson, A. *et al.* Sensitization to skin-associated microorganisms in adult patients with atopic dermatitis is of importance for disease severity. *Acta Derm. Venereol.* **93**, 340–345 (2013).
23. Leung, D. Y. M. Infection in atopic dermatitis. *Curr. Opin. Pediatr.* **15**, 399–404 (2003).
24. Thyssen, J. P. & Kezic, S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **134**, 792–799 (2014).
25. D'auria, E. *et al.* Atopic dermatitis: Recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pacific J. Allergy Immunol.* **34**, 98–108 (2016).
26. Flohr, C. & Mann, J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **69**, 3–16 (2014).
27. Borirakchanyavat, K. & Kurban, A. K. Atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* (2000) doi:10.1016/S0738-081X(00)00159-0.
28. Hanifin, J. M. *et al.* Guidelines of care for atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **50**, 391–404 (2004).
29. Rudikoff, D. & Lebwohl, M. Atopic dermatitis. *Lancet* (1998) doi:10.1016/S0140-

6736(97)12082-7.

30. William, H. C. Atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* (2005) doi:10.1056/NEJMcp042803.
31. Rudzki, E. *et al.* Frequency and significance of the major and minor features of hanifin and rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology* (1994) doi:10.1159/000246781.
32. Chalmers, D. A. *et al.* Validation of the U.K. Working Party diagnostic criteria for atopic eczema in a Xhosa-speaking African population. *Br. J. Dermatol.* **156**, 111–116 (2007).
33. Mevora, B., Frenk, L., Wietlisbach, V. & Carrel, C. F. Minor clinical features of atopic dermatitis: Evaluation of their diagnostic significance. *Dermatology* (1988) doi:10.1159/000248607.
34. Williams, H. C. *et al.* The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validationHAY on behalf of the U.K. Atopic Dermatitis Diagnostic Criteria Working Party Composition of the Atopic Dermatitis Diagnostic Criteria Working Party. *Br. J. Dermatol.* **131**, 406–416 (1994).
35. De, D., Kanwar, A. J. & Handa, S. Comparative efficacy of Hanifin and Rajka's criteria and the UK working party's diagnostic criteria in diagnosis of atopic dermatitis in a hospital setting in North India. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **20**, 853–859 (2006).
36. Eichenfield, L. F., Hanifin, J. M., Luger, T. A., Stevens, S. R. & Pride, H. B. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **49**, 1088–1095 (2003).
37. Kabashima, K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J. Dermatol. Sci.* **70**, 3–11 (2013).
38. Schulte-Herbrüggen, O., Fölster-Holst, R., Von Elstermann, M., Augustin, M. & Hellweg, R. Clinical relevance of nerve growth factor serum levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **144**, 211–216 (2007).
39. Amon, U., Memmel, U., Stoll, R. & Amon, S. Comparison of severity scoring of atopic dermatitis values and serum levels of eosinophil cationic protein and mast cell tryptase for routine evaluation of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* **80**, 284–286 (2000).
40. Eichenfield, L. F. *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group. *J. Am. Acad.*

- Dermatol.* **70**, 338–351 (2014).
41. Rehal, B. & Armstrong, A. Health outcome measures in atopic dermatitis: A systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985–2010. *PLoS One* **6**, (2011).
 42. Schmitt, J., Langan, S. & Williams, H. C. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* **120**, 1389–1398 (2007).
 43. Kunz, B. *et al.* Clinical validation and guidelines for the scorad index: Consensus report of the european task force on atopic dermatitis. *Dermatology* (1997) doi:10.1159/000245677.
 44. Hanifin, J. M. *et al.* The eczema area and severity index (EASI): Assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.* **10**, 11–18 (2001).
 45. Siegfried, E., Korman, N., Molina, C., Kianifard, F. & Abrams, K. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.* **17**, 143–150 (2006).
 46. Berth-Jones, J. Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) severity score: A simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatology, Suppl.* **135**, 25–30 (1996).
 47. Chamlin, S. L. *et al.* Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale. *Arch. Dermatol.* **143**, (2007).
 48. Hon, K. L. E. *et al.* Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin. Exp. Dermatol.* **33**, 705–709 (2008).
 49. Dawn, A. *et al.* Itch characteristics in atopic dermatitis: Results of a web-based questionnaire. *Br. J. Dermatol.* **160**, 642–644 (2009).
 50. Lewis-Jones, S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: The misery of living with childhood eczema. *Int. J. Clin. Pract.* **60**, 984–992 (2006).
 51. Weisshaar, E. *et al.* Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): Correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm. Venereol.* **88**, 234–239 (2008).
 52. 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.* **18**, 245–249 (2007).
 53. Chamlin, S. L. *et al.* The price of pruritus: Sleep disturbance and cosleeping in atopic

- dermatitis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* (2005) doi:10.1001/archpedi.159.8.745.
54. Bender, B. G., Ballard, R., Canono, B., Murphy, J. R. & Leung, D. Y. M. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **58**, 415–420 (2008).
 55. Gupta, M. A. & Gupta, A. K. Sleep-wake disorders and dermatology. *Clin. Dermatol.* **31**, 118–126 (2013).
 56. Bender, B. G., Leung, S. B. & Leung, D. Y. M. Actigraphy assessment of sleep disturbance in patients with atopic dermatitis: An objective life quality measure. *J. Allergy Clin. Immunol.* **111**, 598–602 (2003).
 57. Gander, P. H., Marshall, N. S., Harris, R. B. & Reid, P. Sleep, sleepiness and motor vehicle accidents: A national survey. *Aust. N. Z. J. Public Health* **29**, 16–20 (2005).
 58. Silverberg, J. I. & Paller, A. S. Association between eczema and stature in 9 US population-based studies. *JAMA Dermatology* **151**, 401–409 (2015).
 59. Laske, N. & Niggemann, B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr. Allergy Immunol.* **15**, 86–88 (2004).
 60. Yaghmaie, P., Koudelka, C. W. & Simpson, E. L. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **131**, 428–433 (2013).
 61. Brunsting, L. A. Atopic dermatitis (disseminated neurodermatitis) of young adults: Analysis of precipitating factors in one hundred and one cases and report of ten cases with associated juvenile cataract. *Arch. Derm. Syphilol.* (1936) doi:10.1001/archderm.1936.01470180002001.
 62. Schmitt, J., Romanos, M., Schmitt, N. M., Meurer, M. & Kirch, W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA - Journal of the American Medical Association* (2009) doi:10.1001/jama.2009.136.
 63. Yu, S. H. & Silverberg, J. I. Association between atopic dermatitis and depression in US Adults. *J. Invest. Dermatol.* **135**, 3183–3186 (2015).
 64. Linnet, J. & Jemec, G. B. E. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* **140**, 268–272 (1999).
 65. Silverberg, J. I., Joks, R. & Durkin, H. G. Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: A US population-based study. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **69**, 95–103 (2014).
 66. Seiffert, K., Hilbert, E., Schaechinger, H., Zouboulis, C. C. & Deter, H. C. Psychophysiological reactivity under mental stress in atopic dermatitis. *Dermatology*

- 210**, 286–293 (2005).
67. Grundy, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* **112**, 2735–2752 (2005).
 68. Wakkee, M. & Nijsten, T. Comorbidities in Dermatology. *Dermatol. Clin.* **27**, 137–147 (2009).
 69. Shalom, G. *et al.* Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **33**, 1762–1767 (2019).
 70. Danso, M. O. *et al.* TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J. Invest. Dermatol.* **134**, 1941–1950 (2014).
 71. Daniels, S. R., Khouury, P. R. & Morrison, J. A. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: Differences by race and gender. *Pediatrics* **99**, 804–807 (1997).
 72. Hill, D. A., Grundmeier, R. W., Ram, G. & Spergel, J. M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: A retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* **16**, 1–8 (2016).
 73. Gustafsson, D., Sjöberg, O. & Foucard, T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - A prospective follow-up to 7 years age. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **55**, 240–245 (2000).
 74. Mollanazar, N. K., Smith, P. K. & Yosipovitch, G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **51**, 263–292 (2016).
 75. Yosipovitch, G. & Papoiu, A. D. P. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr. Allergy Asthma Rep.* **8**, 306–311 (2008).
 76. Kamo, A., Tominaga, M., Tengara, S., Ogawa, H. & Takamori, K. Inhibitory effects of UV-based therapy on dry skin-inducible nerve growth in acetone-treated mice. *J. Dermatol. Sci.* **62**, 91–97 (2011).
 77. Toyoda, M. *et al.* Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* **147**, 71–79 (2002).
 78. Tominaga, M., Ogawa, H. & Takamori, K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* **158**, 842–844 (2008).
 79. Han, L. & Dong, X. Itch Mechanisms and Circuits. *Annu. Rev. Biophys.* (2014)

doi:10.1146/annurev-biophys-051013-022826.

80. Yosipovitch, G., Greaves, M. W. & Schmelz, M. Itch. *Lancet* (2003) doi:10.1016/S0140-6736(03)12570-6.
81. Rerknimitr, P., Otsuka, A., Nakashima, C. & Kabashima, K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm. Regen.* **37**, 1–15 (2017).
82. Raap, U. *et al.* Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2008) doi:10.1016/j.jaci.2008.05.047.
83. Kido-Nakahara, M., Furue, M., Ulzii, D. & Nakahara, T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **37**, 113–122 (2017).
84. Adam, R. *et al.* Visual analogue scale: Evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm. Venereol.* **92**, 497–501 (2012).
85. Rawlings, A. V., Canestrari, D. A. & Dobkowski, B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol. Ther.* **17**, 49–56 (2004).
86. Verallo-Rowell, V. M., Dillague, K. M. & Syah-Tjundawan, B. S. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis* **19**, 308–315 (2008).
87. Breternitz, M., Kowatzki, D., Langenauer, M., Elsner, P. & Fluhr, J. W. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: Biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol. Physiol.* **21**, 39–45 (2008).
88. Grimalt, R., Mengeaud, V. & Cambazard, F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: A randomized controlled study. *Dermatology* **214**, 61–67 (2006).
89. Peris, K. *et al.* Efficacy evaluation of an oil-in-water emulsion (Dermoflan) in atopic dermatitis [3]. *Acta Derm. Venereol.* **82**, 465–466 (2002).
90. Tan, W. P., Suresh, S., Tey, H. L., Chiam, L. Y. & Goon, A. T. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis: Clinical dermatology • Concise report. *Clin. Exp. Dermatol.* **35**, 109–112 (2010).
91. Draelos, Z. D. An evaluation of prescription device moisturizers. *J. Cosmet. Dermatol.* **8**, 40–43 (2009).
92. Chamlin, S. L. *et al.* Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: Changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease

- activity. *J. Am. Acad. Dermatol.* **47**, 198–208 (2002).
93. Hon, K. L. E. *et al.* Estimating emollient usage in patients with eczema. *Clin. Exp. Dermatol.* **35**, 22–26 (2010).
 94. Bigby, M. A thorough systematic review of treatments for atopic eczema. *Arch. Dermatol.* **137**, 1635–1636 (2001).
 95. Yentzer, B. A. *et al.* Improvement in treatment adherence with a 3-day course of fluocinonide cream 0.1% for atopic dermatitis. *Cutis* (2010).
 96. Nelson, A. A., Miller, A. D., Fleischer, A. B., Balkrishnan, R. & Feldman, S. R. How much of a topical agent should be prescribed for children of different sizes? *J. Dermatolog. Treat.* **17**, 224–228 (2006).
 97. Lassus, A. Clinical Comparison of Alclometasone Dipropionate Cream 0.05% with Hydrocortisone Butyrate Cream 0.1% in the Treatment of Atopic Dermatitis in Children. *J. Int. Med. Res.* **11**, 315–319 (1983).
 98. Hebert, A. A. Desonide foam 0.05%: Safety in children as young as 3 months. *J. Am. Acad. Dermatol.* **59**, 334–340 (2008).
 99. Williams, H. C. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *Br. Med. J.* **334**, 1272 (2007).
 100. Glazenburg, E. J., Wolkerstorfer, A., Gerretsen, A. L., Mulder, P. G. H. & Oranje, A. P. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: Differences between boys and girls? *Pediatr. Allergy Immunol.* **20**, 59–66 (2009).
 101. Schmitt, J., Von Kobyletzki, L., Svensson, Å. & Apfelbacher, C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.* **164**, 415–428 (2011).
 102. Callen, J. *et al.* A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* **156**, 203–221 (2007).
 103. Pariser, D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: Focus on percutaneous absorption. *Am. J. Ther.* **16**, 264–273 (2009).
 104. Gong, J. Q. *et al.* Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: A double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* **155**, 680–687 (2006).
 105. Mimesh, S. & Pratt, M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids:

- Reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* **17**, 137–142 (2006).
106. Ellison, J. A. *et al.* in Atopic Dermatitis. **105**, (2017).
 107. Hengge, U. R., Ruzicka, T., Schwartz, R. A. & Cork, M. J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J. Am. Acad. Dermatol.* **54**, 1–15 (2006).
 108. Grassberger, M. *et al.* A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: In vitro pharmacology. *Br. J. Dermatol.* **141**, 264–273 (1999).
 109. El-Batawy, M. M. Y., Bosseila, M. A. W., Mashaly, H. M. & Hafez, V. S. G. A. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Dermatol. Sci.* **54**, 76–87 (2009).
 110. Abramovits, W., Fleischer, A. B., Jaracz, E. & Breneman, D. Adult patients with moderate atopic dermatitis: Tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream. *J. Drugs Dermatology* (2008).
 111. Kapp, A. *et al.* Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J. Allergy Clin. Immunol.* **110**, 277–284 (2002).
 112. Ruer-Mulard, M. *et al.* Twice-daily versus Once-daily applications of pimecrolimus cream 1% for the prevention of disease relapse in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* **26**, 551–558 (2009).
 113. Thaci, D. *et al.* Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: Clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **24**, 1040–1046 (2010).
 114. Frankel, H. C. & Qureshi, A. A. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am. J. Clin. Dermatol.* **13**, 113–123 (2012).
 115. Nakahara, T., Koga, T., Fukagawa, S., Uchi, H. & Furue, M. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *J. Dermatol.* **31**, 524–528 (2004).
 116. Bath-Hextall, F. J., Birnie, A. J., Ravenscroft, J. C. & Williams, H. C. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: An updated Cochrane review. *Br. J. Dermatol.* **163**, 12–26 (2010).
 117. Schuttelaar, M. L. A. & Coenraads, P. J. A randomized, double-blind study to assess

- the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **22**, 1076–1082 (2008).
118. 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.* **42**, 653–659 (2000).
 119. Meggitt, S. J., Gray, J. C. & Reynolds, N. J. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* **367**, 839–846 (2006).
 120. Menter, A. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* **61**, 451–485 (2009).
 121. Weatherhead, S. C., Wahie, S., Reynolds, N. J. & Meggitt, S. J. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* **156**, 346–351 (2007).
 122. Murray, M. L. & Cohen, J. B. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* **32**, 23–27 (2007).
 123. Meduri, N. B., Vandergriff, T., Rasmussen, H. & Jacobe, H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: A systematic review. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **23**, 106–112 (2007).
 124. Stern, R. S., Nichols, K. T. & Väkevä, L. H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet a radiation (PUVA). *N. Engl. J. Med.* (1997) doi:10.1056/NEJM199704103361501.
 125. Food and Drug Administration (FDA). DUPIXENT® (dupilumab) Highlights of Prescribing. *FDA* (2017).
 126. Simpson, E. L. *et al.* Two Phase 3 Trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* **375**, 2335–2348 (2016).
 127. Chen, Y. L. *et al.* Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci. Transl. Med.* **11**, (2019).
 128. Schwartz, D. M., Bonelli, M., Gadina, M. & O’Shea, J. J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **12**, 25–36 (2016).
 129. Guttman-Yassky, E. *et al.* Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy*

- Clin. Immunol.* 877–884 (2019) doi:10.1016/j.jaci.2019.11.025.
130. Bissonnette, R. *et al.* Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br. J. Dermatol.* **175**, 902–911 (2016).
 131. Paller, A. S. *et al.* Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* **75**, 494-503.e6 (2016).
 132. Rustemeyer, T., Van Hoogstraten, I. M. W., Von Blomberg, B. M. E., Gibbs, S. & Scheper, R. J. Mechanisms of irritant and allergic contact dermatitis. in *Contact Dermatitis (Fifth Edition)* (2011). doi:10.1007/978-3-642-03827-3_3.
 133. Kaplan, D. H., Igyártó, B. Z. & Gaspari, A. A. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nature Reviews Immunology* (2012) doi:10.1038/nri3150.
 134. Vocanson, M., Hennino, A., Rozières, A., Poyet, G. & Nicolas, J. F. Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **64**, 1699–1714 (2009).
 135. Larsen, J. M., Bonefeld, C. M., Poulsen, S. S., Geisler, C. & Skov, L. IL-23 and TH17-mediated inflammation in human allergic contact dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **123**, 486-492.e1 (2009).
 136. Pennino, D. *et al.* IL-17 Amplifies Human Contact Hypersensitivity by Licensing Hapten Nonspecific Th1 Cells to Kill Autologous Keratinocytes. *J. Immunol.* **184**, 4880–4888 (2010).
 137. Simon, D., Aeberhard, C., Erdemoglu, Y. & Simon, H. U. Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **69**, 125–131 (2014).
 138. Alinaghi, F., Bennike, N. H., Egeberg, A., Thyssen, J. P. & Johansen, J. D. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* **80**, 77–85 (2019).
 139. Friis, U. F. *et al.* Occupational irritant contact dermatitis diagnosed by analysis of contact irritants and allergens in the work environment. *Contact Dermatitis* **71**, 364–370 (2014).
 140. Thyssen, J. P., Johansen, J. D., Linneberg, A., Menné, T. & Engkilde, K. The association between contact sensitization and atopic disease by linkage of a clinical database and a nationwide patient registry. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **67**, 1157–1164 (2012).

141. Dotterud, L. K. & Smith-Sivertsen, T. Allergic contact sensitization in the general adult population: A population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* **56**, 10–15 (2007).
142. Gittler, J. K., Krueger, J. G. & Guttman-Yassky, E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: Implications for contact dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2013) doi:10.1016/j.jaci.2012.06.048.
143. Thyssen, J. P., McFadden, J. P. & Kimber, I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **69**, 28–36 (2014).
144. Dhingra, N. *et al.* Molecular profiling of contact dermatitis skin identifies allergen-dependent differences in immune response. *J. Allergy Clin. Immunol.* **134**, 362–372 (2014).
145. Nakae, S. *et al.* Antigen-specific T cell sensitization is impaired in Il-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity* **17**, 375–387 (2002).
146. Uehara, M. & Sawai, T. A Longitudinal Study of Contact Sensitivity in Patients With Atopic Dermatitis. *Arch. Dermatol.* **125**, 366–368 (1989).
147. Cavani, A., Pennino, D. & Eyerich, K. Th17 and Th22 in skin allergy. *Chem. Immunol. Allergy* **96**, 39–44 (2012).
148. Kohli, N. & Nedorost, S. Inflamed skin predisposes to sensitization to less potent allergens. *J. Am. Acad. Dermatol.* **75**, 312-317.e1 (2016).
149. Thyssen, J. P., Linneberg, A., Engkilde, K., Menné, T. & Johansen, J. D. Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: New insight. *Br. J. Dermatol.* **166**, 1255–1261 (2012).
150. Mailhol, C., Lauwers-Cances, V., Rancé, F., Paul, C. & Giordano-Labadie, F. Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: A study in 641 children. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **64**, 801–806 (2009).
151. Chen, J. K. *et al.* A Pragmatic Approach to Patch Testing Atopic Dermatitis Patients: Clinical Recommendations Based on Expert Consensus Opinion. *Dermatitis* **27**, 186–192 (2016).
152. Ballardini, N. *et al.* Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: A report from the BAMSE birth cohort. *Br. J. Dermatol.* **168**, 588–594 (2013).

153. Shaughnessy, C. N., Malajian, D. & Belsito, D. V. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: Reactivity to topical preservatives. *J. Am. Acad. Dermatol.* **70**, 102–107 (2014).
154. Seo, K. S., Park, J. Y., Terman, D. S. & Bohach, G. A. A quantitative real time PCR method to analyze T cell receptor V β subgroup expansion by staphylococcal superantigens. *J. Transl. Med.* **8**, 1–9 (2010).
155. Ong, P. Y. & Leung, D. Y. M. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **30**, 309–321 (2010).
156. Hamann, C. R., Bernard, S., Hamann, D., Hansen, R. & Thyssen, J. P. Is there a risk using hypoallergenic cosmetic pediatric products in the United States?: To the editor. *J. Allergy Clin. Immunol.* **135**, 1070–1071 (2015).
157. Kordus K., Ś. R. Emolienty z apteki – pomoc czy zagrożenie dla chorych na wyprysk? Emollients from the pharmacy – a relief or a threat to patients with eczema? *Alerg. Astma Immunol.* (2012).
158. Laguna, C. *et al.* Dermatitis alérgica de contacto por cosméticos. *Actas Dermosifiliogr.* (2009) doi:10.1016/S0001-7310(09)70057-2.
159. Api, A. M. Only Peru Balsam extracts or distillates are used in perfumery. *Contact Dermatitis* **54**, 179 (2006).
160. Frosch, P. J. *et al.* Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis* **52**, 207–215 (2005).
161. Maier, L. E., Lampel, H. P., Bhutani, T. & Jacob, S. E. Hand Dermatitis: A Focus on Allergic Contact Dermatitis to Biocides. *Dermatol. Clin.* **27**, 251–264 (2009).
162. Aerts, O., Cattaert, N., Lambert, J. & Goossens, A. Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. *Contact Dermatitis* **68**, 250–251 (2013).
163. Aerts, O. *et al.* The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: A multicentre study. *Contact Dermatitis* **71**, 41–48 (2014).
164. DeKoven, J. G. *et al.* North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. *Dermatitis* **29**, 297–309 (2018).
165. Pelletier, J. L., Perez, C. & Jacob, S. E. Contact dermatitis in pediatrics. *Pediatr. Ann.* **45**, e287–e292 (2016).
166. Corrente, S. *et al.* Temporary henna tattoo is unsafe in atopic children. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **96**, 469–471 (2007).

167. Warshaw, E. M. *et al.* Positive patch test reactions to lanolin: Cross-sectional data from the North American contact dermatitis group, 1994 to 2006. *Dermatitis* **20**, 79–88 (2009).
168. Jappe, U., Schnuch, A. & Uter, W. Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared with nonatopic individuals: Analysis of multicentre surveillance data, 1995-1999. *Br. J. Dermatol.* **149**, 87–93 (2003).
169. Zmudzinska, M., Czarnecka-Operacz, M. & Silny, W. Contact allergy to glucocorticosteroids in patients with chronic venous leg ulcers, atopic dermatitis and contact allergy. *Acta Dermatovenerologica Croat.* (2008).
170. Fonacier, L. S. & Aquino, M. R. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **30**, 337–350 (2010).
171. Paulsen, E. Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis* **47**, 189–198 (2002).
172. Paulsen, E., Otkjær, A. & Andersen, K. E. Sesquiterpene lactone dermatitis in the young: Is atopy a risk factor? *Contact Dermatitis* **59**, 1–6 (2008).
173. Jacob, S. E. & Stechschulte, S. A. Tosylamide/formaldehyde resin allergy - A consideration in the atopic toddler. *Contact Dermatitis* **58**, 312–313 (2008).
174. Beattie, P. E., Green, C., Lowe, G. & Lewis-Jones, M. S. Which children should we patch test? *Clin. Exp. Dermatol.* **32**, 6–11 (2007).
175. Guillet, G., Guillet, M. H. & Dagregorio, G. Allergic contact dermatitis from natural rubber latex in atopic dermatitis and the risk of later Type I allergy. *Contact Dermatitis* **53**, 46–51 (2005).
176. Lachapelle, J. M. Allergic contact dermatitis: Clinical aspects. *Rev. Environ. Health* **29**, 185–194 (2014).
177. Warshaw, E. M. *et al.* Contact dermatitis of the hands: Cross-sectional analyses of North American Contact Dermatitis Group Data, 1994-2004. *J. Am. Acad. Dermatol.* **57**, 301–314 (2007).
178. Bracci, F., Contreras, M. D. & Díaz-Madrigal, S. Contact Points. *Springer Monogr. Math.* 407–427 (2020) doi:10.1007/978-3-030-36782-4_14.
179. Stingeni, L. *et al.* Italian Guidelines in patch testing - Adapted from the European Society of Contact Dermatitis (ESCD). *G. Ital. di Dermatologia e Venereol.* (2019) doi:10.23736/S0392-0488.19.06301-6.
180. Radi, G., Diotallevi, F., Campanati, A. & Offidani, A. Global coronavirus pandemic (2019-nCoV): Implication for an Italian medium size dermatological clinic of a ii

- level hospital. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 1–5 (2020) doi:10.1111/jdv.16386.
181. Chipalkatti, N. *et al.* Dupilumab as a Treatment for Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis* **29**, 347–348 (2018).
 182. Jacob, S. E., Sung, C. T. & Machler, B. C. Dupilumab for Systemic Allergy Syndrome With Dermatitis. *Dermatitis* **30**, 164–167 (2019).
 183. Joshi, S. R. & Khan, D. A. Effective Use of Dupilumab in Managing Systemic Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis* **29**, 282–284 (2018).
 184. Goldminz, A. M. & Scheinman, P. L. A case series of dupilumab-treated allergic contact dermatitis patients. *Dermatol. Ther.* **31**, 8–10 (2018).
 185. Machler, B. C., Sung, C. T., Darwin, E. & Jacob, S. E. Dupilumab use in allergic contact dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **80**, 280-281.e1 (2019).
 186. Raffi, J. & Botto, N. Patch Testing and Allergen-Specific Inhibition in a Patient Taking Dupilumab. *JAMA Dermatology* (2019) doi:10.1001/jamadermatol.2018.4098.
 187. Ruge, I. F., Skov, L., Zachariae, C. & Thyssen, J. P. Dupilumab treatment in two patients with severe allergic contact dermatitis caused by sesquiterpene lactones. doi:10.1111/cod.13545.
 188. Zhu, G. A., Chen, J. K., Chiou, A., Ko, J. & Honari, G. Repeat patch testing in a patient with allergic contact dermatitis improved on dupilumab. *JAAD Case Reports* **5**, 336–338 (2019).
 189. Stout, M. & Silverberg, J. I. Variable impact of dupilumab on patch testing results and allergic contact dermatitis in adults with atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **81**, 157–162 (2019).
 190. Suresh, R. & Murase, J. E. The role of expanded series patch testing in identifying causality of residual facial dermatitis following initiation of dupilumab therapy. *JAAD Case Reports* **4**, 899–904 (2018).
 191. Chipalkatti, N. *et al.* A retrospective review of dupilumab for atopic dermatitis patients with allergic contact dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **80**, 1166–1167 (2019).
 192. Collantes-Rodríguez, C., Jiménez-Gallo, D., Ossorio-García, L., Villegas-Romero, I. & Linares-Barrios, M. Recall dermatitis at patch test sites in an atopic dermatitis patient treated with dupilumab. *Contact Dermatitis* **80**, 69–70 (2019).
 193. Crepy, M. N., Nosbaum, A. & Bensefa-Colas, L. Blocking type 2 inflammation by

- dupilumab does not control classic (type 1-driven) allergic contact dermatitis in chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* **81**, 145–147 (2019).
194. Raffi, J., Suresh, R., Botto, N. & Murase, J. E. The impact of dupilumab on patch testing and the prevalence of comorbid allergic contact dermatitis in recalcitrant atopic dermatitis: A retrospective chart review. *J. Am. Acad. Dermatol.* **82**, 132–138 (2020).
 195. Hoot, J. W., Douglas, J. D. & Falo, L. D. Patch Testing in a Patient on Dupilumab. *Dermatitis* **29**, 164 (2018).
 196. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03935971?cond=allergic+contact+dermatitis&draw=2&rank=2>

RINGRAZIAMENTI

Tante volte ho pensato al “momento finale” di questo percorso di studi iniziato con una destinazione lontana, e che mai sarei riuscita a concludere senza l’appoggio ed il sostegno di tutti voi.

Ringrazio la Professoressa Annamaria Offidani e la Professoressa Anna Campanati senza le quali non sarebbe stato possibile scrivere questa tesi. Un ringraziamento anche alla dottoressa Emanuela Martina per la sua indispensabile presenza e per avermi guidato con pazienza nella stesura della tesi.

Ringrazio tutti i compagni che ho incontrato, con cui ho condiviso gioie e dolori di questa lunga corsa ad ostacoli, grazie ad Alessia, Alessandra, Daisy, Sofia, alle mie coinquiline, ed anche a tutti coloro che mi sono stati vicini quando ero lontano dal “porto sicuro”, grazie per avermi fatto sentire a casa, mai dimenticherò la vostra ventosa Catanzaro.

Un ringraziamento speciale ai miei genitori Emanuela e Sergio, a cui devo tanto, senza il loro sostegno ed aiuto sicuramente non avrei mai raggiunto questo obiettivo, a mio fratello Matteo che con la sua simpatia è in grado di strapparci un sorriso in qualsiasi situazione.

Grazie a Pietro, che ha saputo supportarmi e sopportarmi anche nei momenti più difficili, che ha saputo esserci. Che questo traguardo possa rappresentare per noi un nuovo inizio.

Grazie a tutta la mia famiglia, ai miei nonni, agli zii che hanno compreso con pazienza le mie assenze.

Grazie alle mie amiche di sempre che sono state le prime ad aspettarmi per festeggiare ogni piccolo traguardo e che nonostante gli infiniti impegni ci sono e ci saranno sempre.