



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

---

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Aspetti di genere della dermatite atopica  
dell'adulto: studio nazionale multicentrico  
osservazionale.**

Relatore: Chiar.ma  
**Prof.ssa Annamaria  
Offidani**

Tesi di Laurea di:  
**Marco Traini**

Correlatore: Chiar.ma  
**Prof.ssa Anna  
Campanati**

A.A. 2021/2022

## **INDICE**

### **PRESENTAZIONE**

### **SINTESI DELLO STUDIO SPERIMENTALE**

### **CAPITOLO 1: La Dermatite Atopica**

### **CAPITOLO 2: Opzioni terapeutiche nella Dermatite Atopica**

### **CAPITOLO 3: Differenze di genere nella Dermatite Atopica**

### **CAPITOLO 4: Studio sperimentale**

- **Materiali e Metodi**
- **Obiettivi dello studio**
- **Risultati**
- **Discussione**
- **Conclusioni**

### **BIBLIOGRAFIA**

## **PRESENTAZIONE**

La dermatite atopica è una patologia infiammatoria cronica ricorrente della cute, la cui prevalenza è molto elevata nei bambini, ma che affligge anche l'1-3% della popolazione adulta. Solitamente l'esordio è in età infantile.

L'eziopatogenesi della dermatite atopica è complessa e multifattoriale. Contribuiscono alla sua insorgenza fattori come l'alterata barriera cutanea, la predisposizione genetica, i fattori ambientali e l'alterata risposta infiammatoria cutanea.

In età adulta la patologia si presenta associata a importanti comorbidità, le quali contribuiscono a definire il quadro patologico del paziente adulto affetto da dermatite atopica, influenzando anche le strategie terapeutiche.

Identificare in che modo l'espressione della patologia e le sue comorbidità differiscano nel sesso maschile e femminile è al momento in studio e permette di personalizzare la terapia, facendo in modo che tutti i pazienti possano essere sottoposti a una terapia sartoriale che permetta un miglioramento della qualità di vita.

Lo scopo di questa tesi è valutare proprio le differenze presenti tra i due sessi dal punto di vista clinico e terapeutico, al fine di valutare come le numerose nuove strategie farmacologiche possano essere embricate al fine di garantire un successo terapeutico in tutti i pazienti.

## **SINTESI DELLO STUDIO SPERIMENTALE**

## **Introduzione**

Il paziente adulto affetto da dermatite atopica presenta, rispetto al bambino, comorbidità non atopiche più numerose, a causa del fatto che la maggior parte delle malattie o alterazioni metaboliche tendono a presentarsi in età più avanzata.

La presenza di queste può condizionare le scelte terapeutiche, a volte limitandone l'utilizzo.

## **Scopo dello studio**

Valutare la presenza di differenze tra i due sessi negli aspetti antropometrici, clinici, terapeutici e le eventuali comorbidità in pazienti adulti affetti da dermatite atopica.

## **Materiali e metodi**

Lo studio è di tipo prospettico multicentrico ed è stato svolto reclutando 686 pazienti di età maggiore di 18 anni con dermatite atopica afferenti ai principali centri clinici dermatologici del centro e sud Italia.

## **Risultati**

Dall'analisi dei dati ottenuti è emerso che non ci sono grandi differenze nei pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile, con alcune eccezioni. I pazienti maschi sono generalmente più colpiti da alterazioni metaboliche quali ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, oltre ad avere un BMI e pressione arteriosa più elevati.

Nelle pazienti di sesso femminile alcuni farmaci di seconda linea per il trattamento di forme moderate-severe sono meno utilizzati a causa dei loro effetti negativi su gravidanza e fertilità.

## **Conclusione**

Il nostro studio ha osservato che in generale i pazienti di sesso maschile e femminile non presentano grandi differenze.

Le differenze riscontrate riguardano la terapia immunosoppressiva sistemica con Methotrexate e alcune comorbidità metaboliche.

Queste differenze ci permettono di tentare approcci alternativi di nuova generazione nelle pazienti di sesso femminile, con JAK-i e Dupilumab, i quali, secondo i più recenti studi, possono rappresentare una scelta terapeutica sicura ed efficace senza effetti negativi su fertilità e gravidanza.

## **1.1 Definizione**

La dermatite atopica (DA) è una malattia cutanea infiammatoria ed immunomediata, molto frequente nei bambini (15-20%), ma che affligge anche l'1-3% della popolazione adulta. Ha un decorso remittente-recidivante.

La DA è frequentemente associata a una storia personale e familiare caratterizzata dalla presenza di malattie atopiche, quali rinite allergica, congiuntivite allergica e asma.

La DA è una grave malattia che ha un importante impatto sulla salute dell'individuo, sulla qualità di vita e sul sistema sanitario. [1]

Il prurito è il più frequente e caratteristico sintomo della malattia, associato alla presenza di lesioni eritemato-vescicolose, la cui rottura determina essudazione.

Il continuo grattamento porta alla formazione di escoriazioni e croste, che nel tempo possono residuare in lesioni sclerotiche nodulari. [2, 3]

L'insorgenza è solitamente precoce, nei primi mesi di vita.

Approssimativamente nel 60% dei casi la DA non è più presente alla pubertà, sebbene in più del 50% dei casi si possano osservare recidive in età adulta. [4]

## **1.2 Epidemiologia**

La DA affligge il 15-20% dei bambini e 1-3% degli adulti. L'incidenza ha subito un incremento di 2-3 volte a partire dagli anni '70 nei paesi industrializzati.

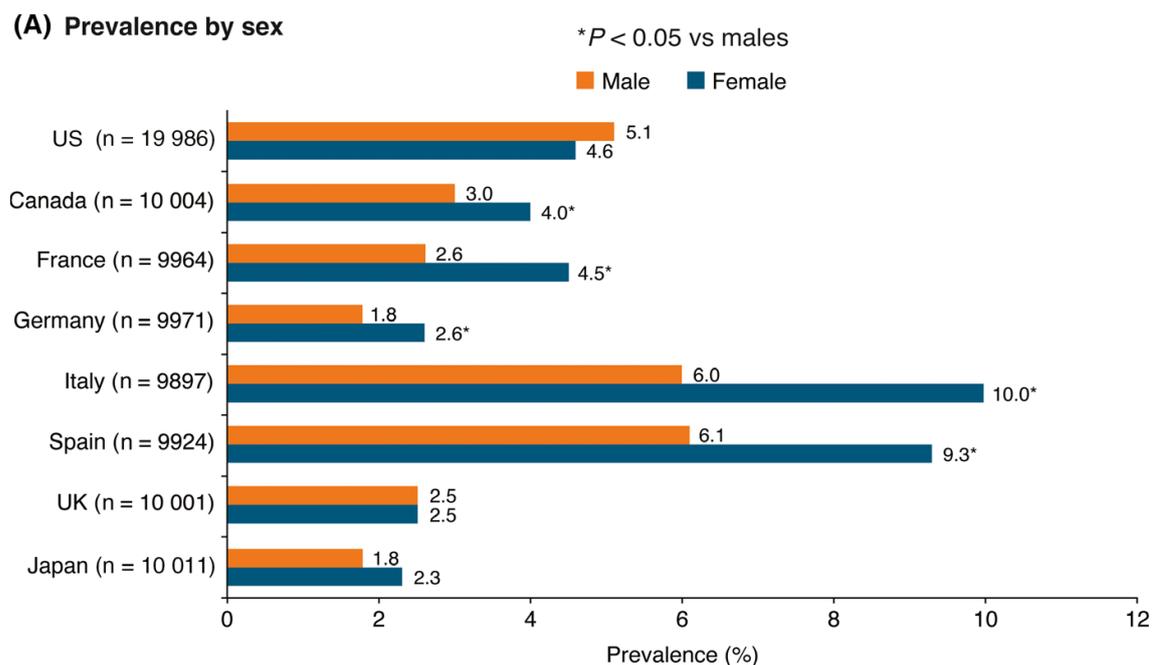
Lo studio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) ha raccolto

dati riguardanti quasi 2 milioni di bambini provenienti da 100 paesi, e ha dimostrato che la prevalenza non è distribuita uniformemente negli stessi, con un picco del 22.5% in Ecuador e un minimo di 0.9% in India. [5]

Studi recenti riguardanti la popolazione adulta nei paesi industrializzati hanno riportato una prevalenza del 4.9% (95% CI: 4.6%, 5.2%) negli Stati Uniti, 3.5% (95% CI: 3.1%, 3.9%) in Canada, 4.4% (95% CI: 4.2%, 4.6%) in Unione Europea e 2.1% (95% CI: 1.8%, 2.3%) in Giappone.

Nei 9897 pazienti analizzati provenienti dall'Italia la prevalenza era di 8.1% (95% CI: 7.5%, 8.6%).

Lo stesso studio ha messo in evidenza, nella DA dell'adulto, una prevalenza maggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile.[6]



**Tabella 1: Sesso e prevalenza. [6]**

Per quanto riguarda la prevalenza nelle varie fasce dell'età adulta, possiamo notare come la patologia presenti un picco nel range 25-34 e 35-44, con tendenza discendente verso età più avanzate [6].

## (B) Prevalence by age

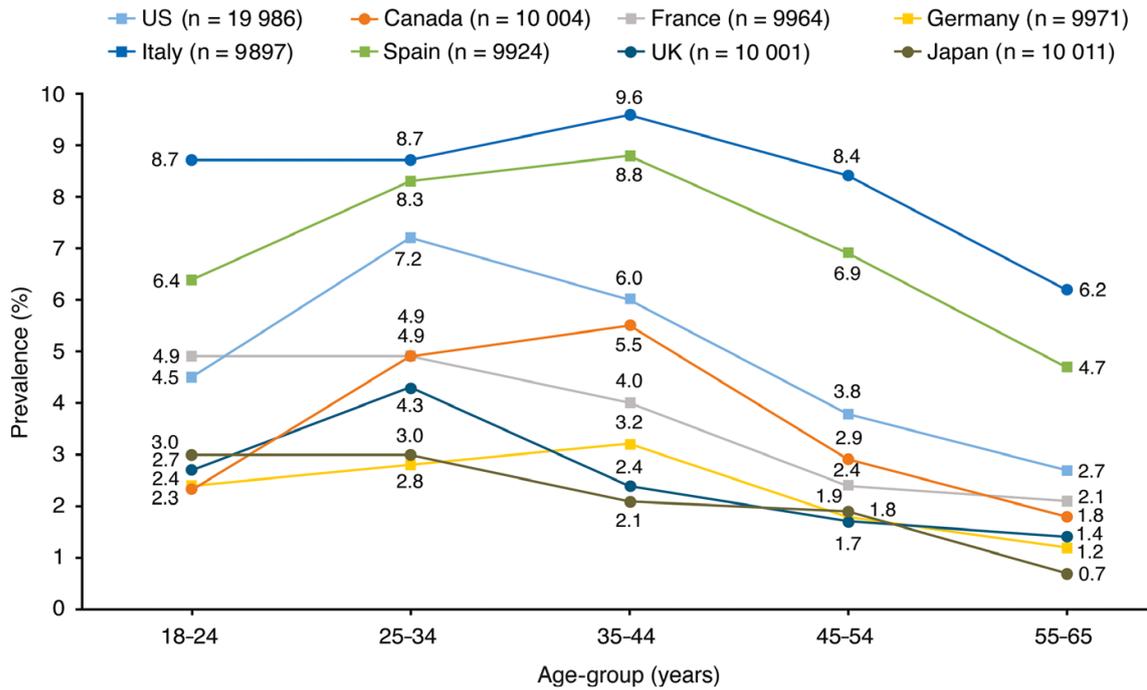
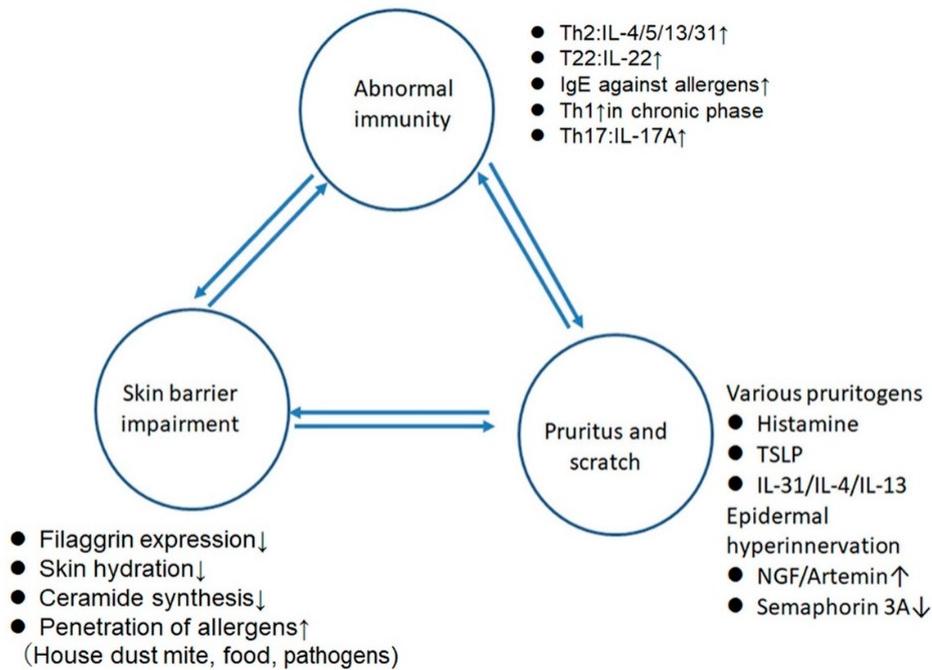


Tabella 2: Et  e prevalenza. [6]

### 1.3 Eziopatogenesi

L'esatta eziopatogenesi della DA non   ancora del tutto delineata. Fattori ambientali e genetici hanno un ruolo importante nello sviluppo e patogenesi della malattia, che   dunque chiaramente multifattoriale.

La deregolazione funzionale delle immunoglobuline di classe E (IgE), i difetti nella risposta immunitaria cellulo-mediata e cambiamenti delle funzioni barriera della cute concorrono a determinare l'insorgenza delle manifestazioni clinico-patologiche. [7]



**Figura 3: gli elementi chiave nella patogenesi della Dermatite Atopica. [53]**

## **Disfunzione nella Barriera Cutanea nella Dermatite Atopica**

Allo stato attuale delle conoscenze riguardo la patofisiologia della dermatite atopica, si ritiene che l'alterazione della funzione barriera svolta dalla cute sia una causa della patologia, piuttosto che una conseguenza della stessa. [8]

La barriera cutanea svolge un ruolo fondamentale come primo baluardo difensivo del corpo umano per contrastare l'attacco di agenti patogeni, oltre a favorire la crescita di una flora microbica non patogena. [9]

Questo importante compito viene svolto tramite la produzione cheratina, ceramidi e acidi grassi, che formano uno strato idrofobo che permette di isolare l'ambiente interno dall'esterno, oltre a prevenire l'eccessiva perdita di liquidi.

Importante ruolo di difesa viene svolto anche da enzimi difensivi come la Beta-defensina2 e Catelicidina. [10]

## **Genetica e alterazioni della funzione barriera**

Numerose sono le alterazioni genetiche studiate, tuttavia la proteina maggiormente coinvolta è la Filaggrina, tanto che circa il 60% della popolazione europea affetta da DA mostra la presenza di mutazioni di questa proteina. [11]

Nella maggior parte dei casi abbiamo una riduzione della sua espressione, con conseguenti alterazioni della permeabilità cutanea, favorendo la perdita di acqua e l'adesione di patogeni, soprattutto lo *S. Aureus*. [12]

## **Disfunzione delle tight junctions**

Le tight junctions, presenti nell'epidermide, possono subire alterazioni che ne determinano un malfunzionamento, con conseguente riduzione della funzione barriera dello strato corneo.

La funzione di queste proteine è di garantire la coesione cellulare, impedendo il passaggio non controllato di molecole e patogeni. [13]

La loro espressione viene up-regolata durante l'invasione di patogeni, con signalling TLR mediato.

Recenti studi hanno dimostrato che l'esposizione di colture cellulari di cute umana all'IL-17, molecola coinvolta nei meccanismi immunitari della DA, determina una ridotta espressione di tight junctions nello strato granuloso. [13]

## **Fattori ambientali e Disfunzione della barriera cutanea**

Le alterazioni biochimiche legate alla presenza di situazioni stressanti, come l'incremento di secrezione surrenalica di cortisolo, inibiscono l'espressione cutanea di ceramidi, colesterolo e acidi grassi liberi, alterando lo strato idrofobico cutaneo.

L'esposizione prolungata a una bassa umidità atmosferica determina un aumento del Transepidermal Water Loss (TEWL), amplificando i difetti di barriera e il signalling delle molecole infiammatorie. [14]

## **Microbioma**

La cute di pazienti affetti da DA è caratterizzata da una ridotta biodiversità, con prevalenza di specie batteriche facenti parte delle famiglie Staphylococcus e Corynebacterium a scapito di Streptococcus, Propionibacterium, Acinetobacter. Si è visto inoltre che dopo un corretto trattamento, durante la remissione, la biodiversità viene ristabilita. [15]

In particolare, svolge un ruolo fondamentale lo S. Aureus, il quale promuove una espansione dei linfociti B, indipendente dalla stimolazione T-mediata, oltre a una maggiore espressione di citochine pro-infiammatorie come IL-4, IL-12 e IL-22, le quali determinano degranulazione mastocitaria e infiammazione cutanea. [16]

L'importanza di un buon equilibrio tra le specie batteriche commensali non è richiesta esclusivamente a livello cutaneo, ma anche a livello intestinale. Anche a questo livello è stata dimostrata una maggior colonizzazione Stafilococchi rispetto ai Bifidobacterium. [17]

Si ritiene che l'eccessiva proliferazione di E. coli e C. difficile determini aumentata permeabilità intestinale, ridotta tolleranza immunologica e produzione di linfociti T regolatori.

Sono comunque necessari ulteriori studi per confermare il ruolo svolto dalle alterazioni del microbioma nella patogenesi della DA. [18]

## **Importanza dell'ambiente nello sviluppo della dermatite atopica**

Diversi studi hanno dimostrato l'importanza dell'esposizione a stimoli esterni nello sviluppo della patologia. Spicca tra queste il contatto con l'acqua, molecola fondamentale alla sopravvivenza umana, le cui caratteristiche possono determinare un incremento della probabilità di sviluppare DA.

In particolare, svolge un ruolo importante la concentrazione di CaCO<sub>3</sub> e Cloro, con maggior prevalenza in soggetti esposti ad acqua contenente elevate concentrazioni di questi soluti, si ritiene a causa di un aumento della TEWL, ma solo in pazienti con mutazioni della Filaggrina, quindi geneticamente predisposti. [19]

Sono inoltre numerosi gli studi riguardanti i comuni inquinanti ambientali; tuttavia, solo l'aumento di formaldeide nell'aria inspirata si è dimostrata determinare rischio aumentato di sviluppare DA. [20]

Si ritiene che questo sia dovuto a un incremento nell'espressione di molecole pro-infiammatorie (IL-4, IL-13 e IFN- $\gamma$ ) nella cute in seguito all'esposizione alla formaldeide. [20]

Si ritiene che l'influenza dell'inquinamento ambientale sulla salute della cute possa spiegare le differenze epidemiologiche tra aree rurali e urbane.

È dimostrato infatti che la presenza di inquinanti determina maggiore sviluppo di manifestazioni allergiche.

PM<sub>10</sub>, composti azotati, monossido di carbonio e soprattutto il benzene determinano alterazioni nella risposta immunitaria, influenzando l'attività di mastociti, basofili, linfociti T e macrofagi. [21]

L'esposizione al fumo di tabacco determina uno stato infiammatorio dominato dall'attivazione di Th2, con probabile incremento di prevalenza di DA in bambini esposti prima e dopo la nascita. [22]

## **Meccanismi neuro immunologici**

La presenza di neuroni sensitivi, responsivi alla stimolazione determinata dall'istamina, tramite recettori H<sub>1</sub> e H<sub>4</sub>, determina il classico prurito dei pazienti affetti da DA. Tuttavia, il meccanismo Istamina-mediato non è sufficiente a spiegare del tutto il prurito, alla luce della resistenza alla terapia antistaminica presente nella fase cronica.

TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), IL-4, IL-13 e IL-31 attivano una via di signalling neuronale, Jak dipendente, ritenuta responsabile del prurito non determinato da istamina. [23]

Inoltre, l'IL-31 induce meccanismi di plasticità neuronale, a supporto di un suo importante ruolo nel prurito cronico o determinato da stimoli minimi nei pazienti con DA. [24]

## Ormoni sessuali e DA

Durante l'età infantile la prevalenza di DA è leggermente maggiore nei bambini di sesso maschile, mentre a partire dalla pubertà è maggiore nel sesso femminile.

La dermatite atopica tende ad aggravarsi in fase premenstruale, a causa dell'influenza dovuta agli ormoni sessuali, in particolare la barriera cutanea è fortificata dalla presenza di estrogeni, mentre il progesterone e gli androgeni la indeboliscono. [25]

Inoltre, gli estrogeni e il progesterone aumentano l'attività dei linfociti Th2 e T-reg, e sopprimono l'attività dei Th1 e Th17.

Gli androgeni sopprimono l'attività Th1, Th2 e Th17, mentre incrementano i T-reg.

Infine, il deidroepiandrosterone, che riduce l'attività dei linfociti Th2 e aumenta i Th1. L'enzima attivante il deidroepiandrosterone è più attivo nel sesso femminile; quindi, le donne potrebbero subire maggiore influenza da questo ormone essendo maggiormente attivo. [25]

Il fatto che la tendenza si inverta nuovamente in età post menopausale, con prevalenza maggiore nell'uomo, sembra ulteriormente confermare l'importante influenza ormonale sulle manifestazioni della patologia.

Hormones	Th1	Th2	Th17	Treg	Skin Barrier Impairment
Androgen	↓	↓	↓	↑	↑
Estrogen	↑~↓	↑	↑~↓	↑	↓
Progesterone	↓	↑	↓	↑	↑
DHEA	↑	↓	?	?	?
Total activity	F < M	F ≫ M	?	?	F < M

↑, Moderate stimulation; ↑, strong stimulation; ↓, moderate suppression; ↓, strong suppression; ?, ambiguous; ↑~↓, Stimulatory or inhibitory effects dependent on the concentration, tissue, or disease context; Th1, T helper 1 cell; Treg, regulatory T cell; DHEA, dehydroepiandrosterone; F, female; M, male.

Figura 4: gli effetti degli ormoni sessuali sull'attività linfocitica. [25]

## 1.4 Meccanismi immunitari della dermatite atopica

“From the inside to the outside and from outside to inside”, sono le due ipotesi patogenetiche apparentemente speculari e non mutuamente esclusive, che motivano l’insorgenza della patologia. La prima supporta il meccanismo correlato con l’esistenza di alterazioni immunologiche come il primum movens per l’instaurarsi della DA, in grado di determinare indebolimento della barriera cutanea.

La seconda invece supporta il concetto patogenetico che l’alterato funzionamento della barriera cutanea sia il primo step, con incrementata interazione tra sistema immunitario e molecole presenti nell’ambiente esterno. [26]

Rimane tuttavia certo il ruolo primario svolto dal sistema immunitario innato, nell’eziopatogenesi della malattia, con risposta aspecifica nei confronti di fattori esterni.

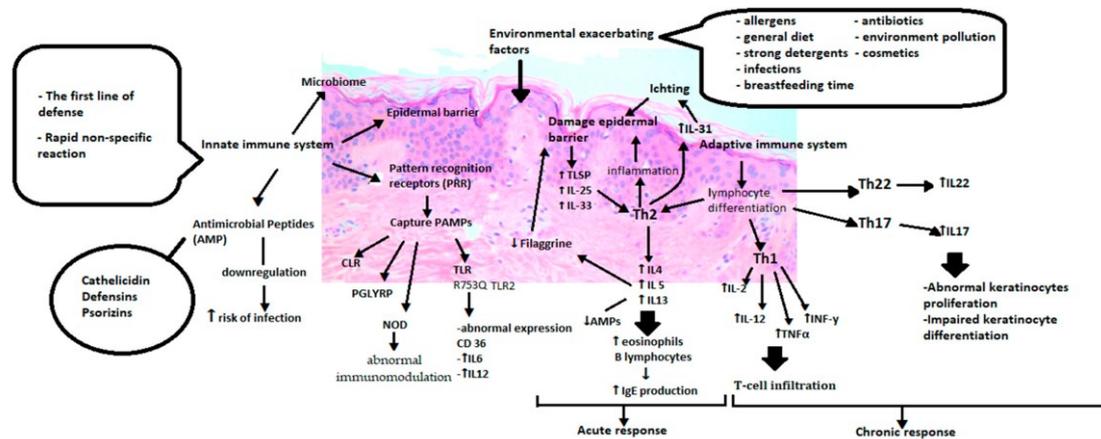


Figura 5: aberrazioni immunologiche nella DA [26]

### Risposta immunitaria nella innata

La risposta immunitaria è deregolata in pazienti affetti da DA, con conseguente aumentato rischio di infezioni e colonizzazione batterica. I PRR (Pattern Recognition Receptors) come NOD2, importante nella risposta a infezioni da S. Aureus, sono down regolati. Inoltre, c’è una ridotta produzione di citochine come TNF-alfa, IL-6 e CXCL8 in risposta allo Stafilococco.[27]

Come già detto precedentemente, sono down regulate numerose molecole con attività antimicrobica innata (AMPs, antimicrobial peptides), tra cui segnaliamo defensine, catelicidine e calprotectine.

La Filaggrina, anche essa precedentemente citata, è una molecola chiave per l'integrità strutturale e biochimica epidermica. La sua mutazione con loss of function è associata a precoce insorgenza di DA. [28]

La ridotta espressione per mutazione in eterozigosi del gene SPINK5, codificante un inibitore serin-proteasico avente ruolo nella difesa immunitaria e nel garantire l'integrità strutturale epidermica, causa insorgenza precoce di DA. La sua mutazione in eterozigosi determina la sindrome di Netherton. [29, 30]

### **Linfopoiatina stromale timica**

Si ritiene che la linfopoiatina stromale timica sia una molecola chiave per il passaggio della risposta immunitaria da innata a adattativa. Condivide la struttura con IL-7 ed è prodotta in elevate quantità dalle cellule epiteliali. [31]

La sua funzione è di richiamare le APC (antigen presenting cells) a livello cutaneo, in particolare Cellule dendritiche, monociti, macrofagi e linfociti T e B. Queste poi migrano nel linfonodo drenante la sede di infiammazione, con ulteriore attivazione della risposta Th2 mediata. [32, 33]

Questa molecola è up-regolata in pazienti con affezioni di tipo atopico. [34]

### **Risposta immunitaria adattativa**

Le APC cutanee, in particolare le cellule dendritiche, a livello linfonodale, espongono l'antigene a linfociti T CD4<sup>+</sup> Th2, i quali producono IL-4 e IL-13. Questa cascata promuove l'espansione clonale di cellule B e loro switch isotipico IgE. [35]

I Linfociti T CD4<sup>+</sup> giocano un ruolo chiave nella continuazione della risposta immunitaria, inizialmente come sottotipi Th3 Th22 e Th17, in fase acuta. Nella fase cronica saranno soprattutto i sottotipi Th1 Th2 e Th22. [36]

In particolare, in fase cronica, oltre all'espressione delle molecole precedentemente citate, si verifica una sovrapproduzione di IFN-gamma da parte dei linfociti Th. Questa citochina attiva i macrofagi M1, potenti APC. Nonostante il meccanismo di attivazione macrofagica non sia ancora del tutto chiaro, la persistenza di elevati livelli pro-infiammatori ne determina elevata presenza nelle lesioni cutanee della DA. [37]

IL-5 prodotta da Th2 e mastociti agisce come fattore di crescita per i linfociti B e gli eosinofili, determinandone chemotassi e sopravvivenza. [38]

Come già accennato precedentemente, l'IL-31 prodotta da Th2 attivati media l'insorgenza del prurito in pazienti affetti da DA, legandosi ai recettori espressi da cellule epiteliali, eosinofili, monociti e macrofagi, oltre che dalle cellule neurali. [39, 40]

## **Linfociti T**

La risposta immunitaria della DA viene classicamente descritta come bifasica, dominata dalla risposta mediata dai linfociti T. In particolare, nelle fasi iniziale prevale una risposta Th2, con switch a favore dei Th1 nella fase cronica. [41]

Dal punto di vista molecolare invece le molecole prevalenti sono IL-4 e IL-13 nella fase iniziale, mentre prende il sopravvento IFN- $\gamma$  in fase cronica, a dimostrare lo switch con cambiamento del tipo di risposta immunitaria, con importanti conseguenze dal punto di vista clinico e terapeutico. [42]

Nuovi studi hanno dimostrato che la presenza di queste molecole oltre a determinare l'insorgenza delle alterazioni cutanee, correla anche con la gravità delle stesse. [7]

Si ritiene che ciò sia dovuto al fatto che le citochine pro-infiammatorie, in particolare IL-13 e IL-4, inducono ridotta espressione di Filaggrina, con conseguente alterata barriera cutanea. [43]

IL-4 e IL-13 condividono gran parte della loro struttura molecolare, attivando gli stessi recettori. Determinano attivazione di Linfociti B e produzione di IgE, oltre a una down-regolazione di Th1.

IL-13 inoltre determina alterazioni cutanee di tipo fibrotico, neoangiogenesi e infiltrazione epidermica di CD4+, mastociti, eosinofili e macrofagi. [44]

Ulteriori recenti studi hanno evidenziato la presenza di Linfociti CD4+ Th22 e Linfociti CD8+ Tc22 citotossici, con i secondi che sembrano avere un ruolo più importante rispetto ai primi. [45]

Determinano infatti una risposta simile a quella determinata da Th17, producendo IL-17 e IL-22. Queste due molecole sono presenti in elevate concentrazione in regioni cutanee affette da DA, sia in fase acuta che cronica. [46]

## **Cellule dendritiche**

Le Cellule dendritiche a livello cutaneo vengono chiamate Cellule di Langherans, attori chiave nella risposta immunitaria innata. Si occupano della presentazione, tramite APC, di molecole degradate alle altre cellule del sistema immunitario, permettendo il passaggio da una risposta innata a una adattativa.

Sono richiamate a livello cutaneo dalla linfopoietina stromale timica.

Si ritrovano nella cute di pazienti affetti da DA, sia in regioni patologiche che in quelle risparmiate da lesioni attive. [7]

Esse hanno elevata affinità per i recettori delle IgE e rispondono attivamente alla penetrazione cutanea di antigeni. [47]

In particolare, un nuovo subset di cellule dendritiche, esprimente elevati livelli di CD11b e CD11c, si ritrova nella cute affetta da DA in fasi molto precoci. Si ritiene che ciò possa richiedere ulteriori studi di approfondimento, per le possibili implicazioni terapeutiche molecolari. [48]

## **IgE**

Gli anticorpi di tipo IgE hanno un ruolo importante nella storia personale di pazienti affetti da asma, rinite allergica e DA. I linfociti Th2, tramite lo stimolo citochinico, determinano lo stimolo alla produzione di IgE da parte dei linfociti B [49]

In particolare, le citochine responsabili sono CCL17 e CCL22, la cui concentrazione sierica correla in maniera diretta e statisticamente significativa con la concentrazione di IgE. Si ritiene che nella DA le IgE vengano prodotte contro autoantigeni cutanei; tuttavia, non sono ancora stati trovati individuati antigenici certi. [49]

Studi molto recenti hanno dimostrato la presenza, in pazienti affetti da DA, di linfociti T CD8+ attivi contro un attivatore trascrizionale ( $\alpha$ -NAC), importante per la sintesi di nuove catene polipeptidiche, il quale non condivide siti antigenici con nessuno degli allergeni noti. [50]

Pazienti atopici che producono autoanticorpi IgE anti- $\alpha$ -NAC hanno livelli molto più alti di IL-17, IL-22 e INF- $\gamma$ . [51]

## **Morte cellulare**

I cheratinociti di pazienti affetti da DA hanno un tasso più alto di apoptosi INF- $\gamma$  mediato, rispetto alla cute di pazienti sani. Ciò è dovuto all'attivazione di geni pro-apoptotici NOD2, DUSP1 e ADM. [52]

Si ritiene che questo evento fisiopatologico sia importante perché determinerebbe aumentati TEWL e penetrazione antigenica, oltre a portare a eccessiva risposta cutanea compensatoria, con produzione di acidi grassi liberi e NMF, fondamentali per il mantenimento della corretta difesa cutanea. [7]

## **1.5 Clinica**

La dermatite atopica insorge classicamente durante i primi 5 anni di vita nel 90% dei pazienti, ma non nelle prime settimane di vita.

La Dermatite Atopica presenta solitamente una distribuzione tipica, età dipendente, coinvolgente volto scalpo e regioni estensorie nell'infante e nel bambino, passando poi ad un coinvolgimento maggioritario delle superfici flessorie nell'adolescente e nell'adulto. [53]

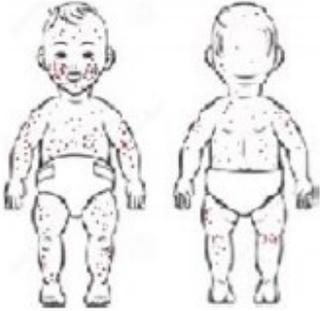
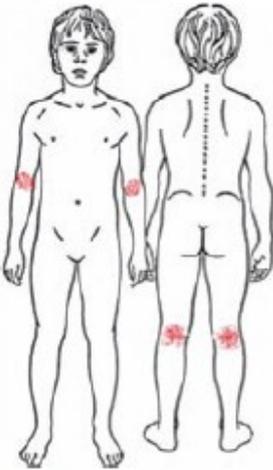
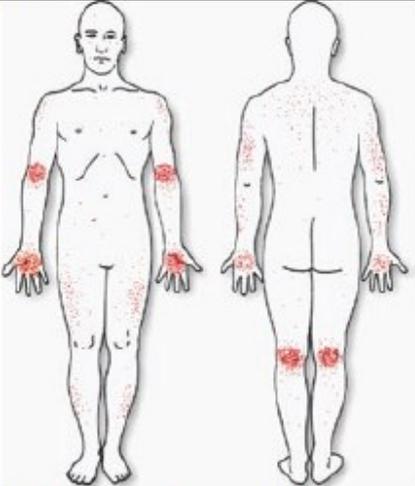
Possiamo infatti suddividere il fenotipo della malattia in tre diverse categorie, le quali si differenziano sia dal punto di vista endotipico che fenotipico: la DA del lattante (0-2 anni), del bambino (2-10 anni) e dell'adolescente e adulto (dopo i 10 anni).

Il prurito è un sintomo tipico e sempre presente nel bambino atopico.

Le lesioni acute sono caratterizzate da papule pruriginose ed eritematose, escoriate dal continuo grattamento, con comparsa di essudato sieroso. [53]

La DA in fase cronica è invece caratterizzata da lesioni lichenificate, accompagnati dalla presenza di noduli fibrotici, sovente associate a lesioni acute. [54]

Le fasi di esacerbazione spesso esordiscono con prurito senza la presenza di lesioni visibili [55]

INFANCY	CHILDHOOD	ADULT
		
<p>Distribution-mainly face, patchy elsewhere</p>	<p>Distribution-flexures</p>	<p>Distribution-Options include:            1-Eczema clears            2-Confined to the hands            3-Confined to flexures            4-Generalized low grade eczema</p>

**Figura 6: localizzazione delle lesioni nelle varie fasce di età.**

## **La dermatite atopica del lattante e del bambino**

Le prime lesioni dermatitiche compaiono solitamente entro i primi mesi di vita, a livello delle guance, con formazione di lesioni pruriginose eritematose, evolvendo in croste. Sono coinvolti anche scalpo, collo, tronco e regioni estensorie. [55]

Dopo 1-2 anni il quadro clinico si trasforma e, pur potendo persistere manifestazioni tipiche della fase acuta, iniziano a prevalere le lesioni lichenificate nelle regioni flessorie. [56]

Possono inoltre comparire placche nummulari e croste a livello di mani e polsi. [56]

Il quadro clinico nel bambino affetto da DA si accompagna spesso alla comparsa di congiuntivite, cheilite, prurito dopo sudorazione, xeroderma/xerosi, dermatite acrale. [57]



**Figure 7-8: distribuzione tipica delle lesioni nel bambino. [54]**

## **La dermatite atopica dell'adulto**

Nell'adulto la dermatite atopica, come già descritto precedentemente, è caratterizzata soprattutto dalla presenza di lesioni lichenificate, croniche, fisse, tipicamente localizzate alla testa, al collo e regioni flessorie. [55]

Sono descritte anche manifestazioni atipiche, con presenza di lichenificazione invertita, a livello estensorio di gomito e ginocchio. Questo avviene soprattutto nei pazienti di età avanzata. [58]

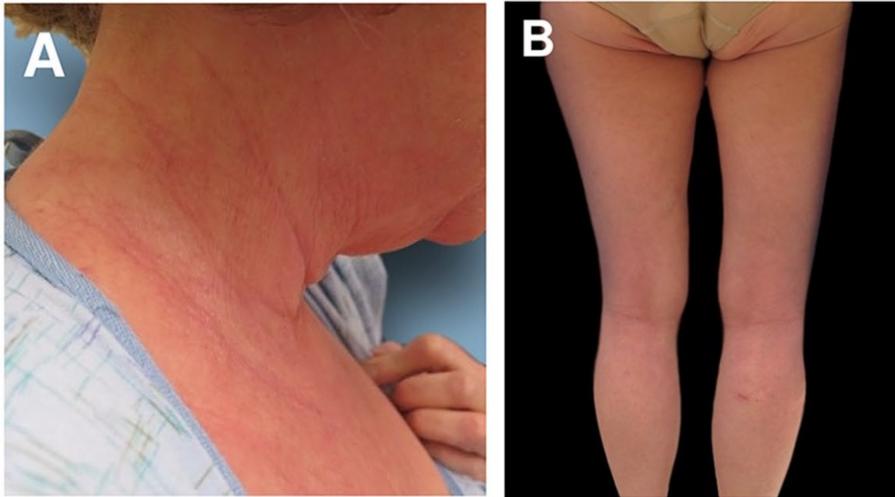
Uno studio svolto negli Stati Uniti, coinvolgente 602 adulti affetti da DA, ha descritto le zone più frequentemente coinvolte, includenti la fossa poplitea, la gamba, la regione dorsale del piede e la fossa antecubitale.

Anche i genitali, il volto, lo scalpo e le mani sono frequentemente coinvolti. [59]

Sottotipo particolare della DA dell'adulto è quella ad insorgenza tardiva, non

caratterizzata dalla comparsa di lesioni in età giovanile.

Questo sottotipo non differisce in maniera sostanziale nelle manifestazioni fenotipiche; tuttavia, si è dimostrato un minor coinvolgimento congiuntivale e facciale. La presenza di eczema nummulare è invece più frequente. [60]



**Figure 9-10: regioni più frequentemente coinvolte nell'adulto.**

## 1.6 Diagnosi

La diagnosi della dermatite atopica, anche a causa della grande varietà fenotipica delle manifestazioni, è prevalentemente clinica, basata sull'anamnesi e sulla distribuzione delle alterazioni patologiche.

Hanifin e Rajka nel 1980 hanno proposto dei criteri clinici maggiori (4) e minori (23) per la diagnosi della DA.

In particolare, nella prima pubblicazione gli autori evidenziavano la necessità della compresenza di tre criteri maggiori e tre minori per porre diagnosi di dermatite atopica. [61]

La tabella proposta dai due autori è stata continuamente rivista, con l'aggiunta di numerosi nuovi criteri maggiori. Nonostante questo, i criteri diagnostici da loro identificati rappresentano ancora oggi un importante strumento diagnostico, soprattutto nei trial clinici.

Nella pratica clinica, tuttavia, l'utilizzo di un numero così ampio di criteri non rappresenta

un approccio sufficientemente pratico.

La scarsa specificità di alcuni criteri e il fatto che alcuni criteri sono specifici ma poco frequenti, hanno comportato una revisione degli stessi. [62]

Nel 2003 un consensus della American Academy of Dermatology ha proposto una revisione schematica dei criteri, rendendoli attuabili in ogni setting clinico, in ogni età e utilizzabili anche da specialisti non dermatologi. [63]

Le manifestazioni sono rappresentate nella tabella sottostante e per la diagnosi sono richieste: la presenza di manifestazioni essenziali, la possibile presenza di manifestazioni importanti e associate, e l'esclusione di caratteristiche escludenti, che richiedono una diagnosi differenziale. [64]

**Box 1.** Features to be considered in the diagnosis of patients with atopic dermatitis

**ESSENTIAL FEATURES**—Must be present:

- Pruritus
- Eczema (acute, subacute, chronic)
  - Typical morphology and age-specific patterns\*
  - Chronic or relapsing history

*\*Patterns include:*

1. Facial, neck, and extensor involvement in infants and children
2. Current or previous flexural lesions in any age group
3. Sparing of the 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
  - Immunoglobulin E reactivity
- Xerosis

**ASSOCIATED FEATURES**—These clinical associations help to suggest the diagnosis of atopic dermatitis but are too nonspecific to be used for defining or detecting atopic dermatitis for research and epidemiologic studies:

- Atypical vascular responses (eg, facial pallor, white dermographism, delayed blanch response)
- Keratosis pilaris/pityriasis alba/hyperlinear palms/ichthyosis
- Ocular/periorbital changes
- Other regional findings (eg, perioral changes/periauricular lesions)
- Perifollicular accentuation/lichenification/prurigo lesions

**EXCLUSIONARY CONDITIONS**—It should be noted that a diagnosis of atopic dermatitis 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

Adapted from Eichenfield et al.<sup>24</sup> Used with permission of the American Academy of Dermatology.

**Figura 11: criteri diagnostici per la DA [64]**

I pazienti con presunta DA dovrebbero essere sottoposti alla valutazione dei criteri compresi nella tabella soprastante. In occasione di diagnosi differenziale difficoltosa possono essere fatte indagini aggiuntive, quali la quantificazione delle IgE, biopsia cutanea, patch test, test genetici e il test con KOH (idrossido di potassio) per escludere infezioni fungine.

## **Quantificazione delle IgE sieriche**

La diagnosi della dermatite atopica è esclusivamente clinica, tuttavia nei casi atipici è possibile orientare la diagnosi attraverso dei test aggiuntivi, i quali tuttavia non permettono, data la bassa specificità e sensibilità, di confermare o escludere la diagnosi. [64]

Le IgE sieriche sono l'alterazione biumorale più frequentemente associata alla DA; tuttavia, è assente in circa il 20% dei malati. [65]

Neanche la presenza di IgE specifiche per determinati allergeni è un test affidabile, essendo positive in circa il 55% dei soggetti sani. [66]

È però confermata una associazione statisticamente significativa tra i livelli di IgE e la gravità della patologia, associazione che rimane tuttavia poco utile a scopi meramente diagnostici. Alcuni individui con patologia grave hanno infatti livelli normali, mentre soggetti non atopici possono averli elevati per la presenza di patologie come parassitosi, neoplasie o malattie autoimmuni. [65, 67, 68]

Possiamo quindi concludere che non ci sono biomarkers specifici che possano essere raccomandati per fare diagnosi/follow up nei pazienti. [64]

Il monitoraggio delle IgE sieriche non è consigliato nella pratica clinica per valutare la gravità della malattia. [64]

### **1.6.1 Scale di valutazione della gravità della DA**

Nonostante la presenza di un gran numero di scale di valutazione della gravità della DA, non è ancora stato identificato un gold standard. [69, 70]

Alcune di queste scale comprendono la disposizione anatomica delle lesioni, altre le caratteristiche oggettive di estensione, altre ancora valutano l'influenza sulla qualità di vita, parametro soggettivo.

Dagli studi statistici di valutazione della qualità dei vari score (affidabilità intra e inter-operatore, validità, affidabilità e importanza clinica), è emerso che i migliori e quindi utilizzabili con certezza in pratica clinica sono lo SCORAD index, EASI score (Eczema Area and Severity Index) e il POEM (Patient Oriented Eczema Measure). [71]

#### ***Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)***

Questa scala di valutazione è stata sviluppata nel 1993 dalla European Task Force on Atopic Dermatitis. [72]

Lo SCORAD index valuta 5 parametri clinici per definire la severità della malattia: eritema, edema/papule, croste, escoriazioni e lichenificazione. Vengono valutati anche l'estensione della malattia e attraverso la scala VAS (Visual Analogue Scales) i sintomi soggettivi quali prurito e alterazioni del sonno. [72]

Questi tre aspetti possono essere combinati tra di loro e il punteggio massimo raggiungibile è 103 ma possono anche essere valutati separatamente.

#### **Patient Oriented Eczema Measure (POEM)**

Scala di misurazione specificatamente progettata per avere una valutazione della malattia "patient oriented", e non "disease oriented."

Utilizza un totale di 7 domande, riguardanti i sintomi e la loro frequenza, fornendo un punteggio per ogni risposta.

Il totale va da 0-2 (malattia assente o molto lieve) fino a un massimo di 25-28 (eczema atopico molto severo). [73]

### ***Eczema Area and Severity Index (EASI)***

L'indice EASI è il secondo score più utilizzato ed è stato sviluppato andando a modificare l'indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Questo score prende in considerazione l'estensione della malattia a livello di 4 aree corporee e valuta 4 segni clinici: eritema, sclerosi/papule, escoriazioni e lichenificazione ognuno dai quali riceve un punteggio da 0 a 3. Lo score EASI assegna un punteggio massimo di 72. [74]

Lo score è quindi basato esclusivamente sulla valutazione oggettiva svolta dal clinico.

### **1.6.2 Scale di Quality of Life e impatto sulla vita quotidiana**

Un totale di 22 scale, sia specifiche per la DA, che generiche, sono state identificate, le quali valutano la qualità della vita e altri outcome psicologici in pazienti affetti da DA. [75, 76, 77]

Le scale vengono utilizzate sia per valutare l'impatto svolto dalla patologia sulla vita di tutti i giorni, permettendo un confronto indiretto tra DA ed altre affezioni dermatologiche e non, sia per valutare l'efficacia terapeutica e confrontare la DA con altre affezioni dermatologiche e non.

Aspetto fondamentale che ogni scala dovrebbe contenere è la valutazione soggettiva del prurito, vista il suo importante ruolo e la sua onnipresenza. [78, 79]

È stato infatti dimostrato che il prurito è il principale fattore che riduce la qualità della vita. La sua intensità è inversamente proporzionale alla qualità di vita. [80, 81]

Un riassunto delle raccomandazioni per l'utilizzo delle scale di valutazione è presente nella seguente tabella riassuntiva.

**Table V. Recommendations for disease severity and clinical outcomes assessment**

---

For the general management of patients with atopic dermatitis, available disease severity measurement scales are not recommended for routine clinical practice, because they were not usually designed for this purpose.

For the general management of patients with atopic dermatitis, available patient quality of life measurement scales are not recommended for routine clinical practice.

It is recommended that clinicians ask general questions about itch, sleep, impact on daily activity, and persistence of disease, and currently available scales be used mainly when practical.

---

**Figura 12. Raccomandazioni per la valutazione di outcome clinici e gravità della malattia.**

### **1.6.3 Diagnosi differenziale**

Nonostante la diagnosi della DA sia solitamente piuttosto semplice, in alcune circostanze la DA rappresenta un grande simulatore clinico di altre affezioni cutanee.

Le diagnosi differenziali possono essere differenti tra adulto e bambino.

Le patologie che simulano la DA possono essere classificate in malattie infiammatorie cutanee, malattie infettive, maligne, disturbi congeniti, immunodeficienze, disordini metabolici e reazioni da farmaco.

TABLE 1

**Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis**

Diagnosis	Morphology*	Age	Etiology	Other features
Contact dermatitis	Erythematous vesicles	Affects all ages	Hypersensitivity reaction	Rash occurs at site of exposure
Cutaneous T-cell lymphoma	Erythematous, dry patches	Rare in children	Unknown	Rash develops slowly
Dermatitis herpetiformis	Symmetrical vesicles and papules	Rare in children	Autoimmune	Association with gluten sensitivity
Impetigo	Honey-colored crusts	Common in children	Bacterial	Very contagious
Lichen simplex chronicus	Well-circumscribed, thick scales	Rare in children	Chronic scratching	Association with stress and anxiety
Molluscum contagiosum	Flesh-colored papules in clusters	Common in children	Viral	Typically resolves within months
Nummular eczema	Annular erythematous patches	Rare in children	Unknown	Patches can last weeks to months
Psoriasis	Erythematous patches with silvery scale	Rare in children	Immune-mediated	Can have nail involvement
Scabies	Linear erythematous papules	Affects all ages	Parasitic	Intense itching at night
Seborrheic dermatitis	Yellow, greasy scales	Affects all ages	Unknown	Scalp and face distribution
Tinea corporis	Erythematous, annular patches with raised scaly borders	Common in children	Fungal	Common in body folds
Urticaria	Erythematous papules or plaques	Uncommon in children	Immune-mediated	Usually resolves within 24 hours
Viral exanthems	Diffuse erythematous macules and papules	Common in children	Viral	Resolves after illness

\*—Common presentations.

**Figura 13: schermo riassuntivo delle principali diagnosi differenziali della DA.****Patologie infiammatorie della cute**

La dermatite seborroica rappresenta la principale diagnosi differenziale della DA, soprattutto nel bambino, dove esordisce sotto forma di crosta latteata.

Anche questa patologia insorge precocemente, ma è caratterizzata dalla presenza di croste untuose, cute rosa salmone, coinvolgimento dello scalpo e spesso l'assenza del prurito.

La biopsia cutanea non è utile per differenziare le due patologie.

Nell'adulto la presenza di croste untuose a livello di sopracciglia, pieghe cutanee e in regione retroauricolare, permette agilmente di fare una corretta diagnosi di Dermatite seborroica. [82]

La dermatite da contatto può essere presente nel bambino e non essere facile da differenziare dalla DA. l'anamnesi può aiutare in quanto questa si presenta esclusivamente in sede di contatto con sostanze irritanti o sensibilizzanti.

La sindrome di Giannotti-Crosti affligge bambini tra 2 mesi e 2 anni ed è caratterizzata da lesioni papulo-vescicolari della faccia e delle parti distali degli arti.

La carenza di Zinco (acrodermatite enteropatica) può simulare la DA, ma le lesioni sono classicamente periorali. Affligge solitamente bambini che non bevono latte materno, nei primi giorni/settimane di vita. [83, 84]

### **Patologie infettive della cute**

L'infestazione da *Sarcoptes scabiei* da prurito intenso, il quale insieme alla presenza di lesioni eritematose, può simulare la DA.

Tuttavia, la patologia colpisce soprattutto i distretti acrali e le grandi pieghe nell'adulto. La diagnosi differenziale può essere svolta con l'esame a fresco oppure con l'inchiostro di china, il quale mette in evidenza la presenza dei cunicoli della scabbia.

Inoltre, la patologia tende a distribuirsi all'interno della famiglia del paziente affetto, essendo altamente contagiosa. [85]

L'impetigine, infezione batterica cutanea da *S. Aureus*, così come le candidosi o le infezioni da *Herpes simplex* possono andare in diagnosi differenziale con la DA o complicarne la clinica. [86]

Il virus HIV può presentarsi con rash cutanei simili a quelli della DA, per questo motivo in pazienti senza precedente diagnosi di DA in cui compaiono lesioni compatibili con la stessa, va sempre sospettata l'infezione da HIV. [87]

### **Patologie immunologiche**

La Dermatite Erpetiforme di Duhring è una manifestazione cutanea legata al morbo celiaco. Il quadro clinico è sostenuto dalla deposizione cutanea di IgA a livello della

giunzione dermo-epidermica con pattern granulare.

Non è tuttavia necessario effettuare una biopsia cutanea per confermare la diagnosi, in quanto tutti i pazienti con Dermatite Erpetiforme hanno positività bioumorale per IgA antigliadina.

La condizione migliora con una dieta priva di glutine. [88]

Il Pemfigo Foliaceo è una patologia bollosa con localizzazione molto superficiale delle bolle, a causa della deposizione di IgG nel terzo superiore dell'epidermide.

A causa di ciò la cute affetta appare eczematosa e va in diagnosi differenziale con la DA.

## **Patologie maligne**

I pazienti con linfomi T cutanei, come la micosi fungoide, possono avere manifestazioni iniziale eczematose, le quali potrebbero essere scambiate per la DA.

Una biopsia rivelerà la presenza di un infiltrato cellulare con nuclei pleomorfi e altre modificazioni tipiche, come gli ascessi di Pautrier.

Nella fase eritrodermica (sindrome di Sezary), la micosi fungoide può simulare una DA in fase acuta generalizzata. [89]

L'istiocitosi X è una patologia soprattutto pediatrica, con infiltrato di cellule di Langerhans unifocale (scheletrico) o multifocale (scheletrico e viscerale).

Nel secondo caso saranno presenti a livello del collo, scalpo e testa, che mimano la DA. [90]

## **Patologie congenite**

L'ittiosi volgare è una malattia dovuta a mutazione del gene della filaggrina. In particolare, in questi pazienti essa è mutata in omozigosi ed i pazienti si caratterizzano per la presenza di lesioni eczematose generalizzate associate a cute secca.

Le due patologie oltre ad avere aspetto clinico molto simile, hanno anche un importante fattore patogenetico comune, cioè la mutazione con loss of function della filaggrina. Mutazioni di questo tipo sono associate a un rischio 13 volte maggiore di sviluppare la

DA. [91]

La sindrome di Netherton è causata da mutazioni di stop nel gene SPINK5, il quale codifica per un inibitore proteasico. Questo determina maggiore attività proteolitica sistemica e a livello cutaneo, con degradazione dei corneodermosomi e forse anche della filaggrina.

Questi pazienti hanno una dermatite caratteristica, chiamata ittiosi lineare circonflessa, in cui abbiamo lesioni eczematose che si spostano con andamento serpiginoso lineare. [92, 93]

## **Sindromi legate ad aumento delle IgE**

Queste sindromi sono immunodeficienze primitive rare associate ad eczema severo, ricorrenti ascessi e polmoniti da S. Aureus e alti livelli sierici di IgE.

Possono essere autosomiche dominanti con mutazioni del gene STAT3, o autosomiche recessive con mutazione di DOCK8.

## **1.7 Comorbidità**

La DA, la quale già di per sé determina una riduzione della qualità della vita, salute generale e maggiore accesso a cure e ospedali, è associata spesso a patologie con eziopatogenesi comune. Inoltre, le alterazioni cliniche e immunologiche della malattia possono determinare conseguenze sistemiche, che vanno ben oltre il semplice interessamento cutaneo. [94]

Alcune di queste sono così costanti che vengono spesso incluse nei criteri diagnostici della malattia. [95, 96]

Le principali patologie che vengono analizzate negli studi afferiscono alle seguenti categorie: patologie autoimmuni, metaboliche, cardiovascolari e salute mentale.

è dunque importante tenere conto delle varie comorbidità durante il trattamento della DA.

Il paziente andrebbe correttamente informato, con lo scopo di mantenere comportamenti atti a ridurre il rischio che le comorbidità possano presentarsi, evitando quindi l'aggravamento della malattia stessa.

Il trattamento delle comorbidità non riduce la gravità della stessa ma può avere importanti risultati migliorativi sulla qualità di vita in generale.

Viene in seguito proposto uno schema riassuntivo delle principali comorbidità e il loro livello di evidenza.

**Table III.** AD comorbidity statements

No.	Statement
Atopic and allergic conditions	
1.0	AD in adults <b>is associated</b> with asthma ( <b>moderate</b> certainty evidence)
1.1	Greater AD severity <b>is associated</b> with increasing asthma prevalence ( <b>moderate</b> certainty evidence)
1.2	AD in adults <b>is associated</b> with food allergies ( <b>high</b> certainty evidence)
1.3	Greater AD severity <b>is associated</b> with increasing food allergy prevalence ( <b>moderate</b> certainty evidence)
1.4	AD in adults <b>is associated</b> with allergic rhinitis ( <b>moderate</b> certainty evidence)
1.5	The association between AD in adults and allergic conjunctivitis <b>is uncertain</b> ( <b>low</b> certainty evidence)
1.6	AD in adults <b>may be associated</b> with eosinophilic esophagitis ( <b>low</b> certainty evidence)
Immune-mediated conditions	
2.0	AD in adults <b>is associated</b> with AA ( <b>moderate</b> certainty evidence)
2.1	AD in adults <b>is associated</b> with urticaria ( <b>moderate</b> certainty evidence)
Mental health and substance use	
3.0	AD in adults <b>is associated</b> with clinician-diagnosed depression ( <b>moderate</b> certainty evidence)
3.1	AD in adults <b>is associated</b> with clinician-diagnosed anxiety ( <b>moderate</b> certainty evidence)
3.2	AD in adults <b>may be associated</b> with suicide ( <b>low</b> certainty evidence)
3.3	AD in adults <b>may be associated</b> with alcohol abuse disorders ( <b>low</b> certainty evidence)
3.4	AD in adults <b>may be associated</b> with cigarette smoking ( <b>low</b> certainty evidence)
ADHD and autism spectrum disorders	
4.0	AD in adults <b>may be associated</b> with ADHD ( <b>low</b> certainty evidence)
4.1	The association between AD in adults and autism spectrum disorders <b>is uncertain</b> ( <b>very low</b> certainty evidence)
Cardiovascular diseases	
5.0	AD in adults <b>is probably associated</b> with hypertension ( <b>moderate</b> certainty evidence) <i>Remark: The evidence suggests a small magnitude of association between AD and hypertension in adults.</i>
5.1	AD in adults <b>is probably associated</b> with coronary artery disease ( <b>moderate</b> certainty evidence) <i>Remark: The evidence suggests a small magnitude of association between AD and coronary artery disease in adults.</i>
5.2	AD in adults <b>is probably associated</b> with peripheral artery disease ( <b>moderate</b> certainty evidence) <i>Remark: The evidence suggests a small to moderate magnitude of association between AD and peripheral artery disease in adults, with greater AD severity associated with a greater magnitude of association.</i>
5.3	The association between AD in adults and myocardial infarction <b>is uncertain</b> ( <b>low</b> certainty evidence)
5.4	Severe AD in adults <b>may be associated</b> with myocardial infarction ( <b>low</b> certainty evidence)
5.5	The association between AD in adults and stroke is uncertain ( <b>very low</b> certainty evidence)
5.6	AD in adults <b>is probably associated</b> with congestive heart failure ( <b>moderate</b> certainty evidence) <i>Remark: The evidence suggests a small to moderate magnitude of association between AD and congestive heart failure in adults, with greater AD severity associated with a greater magnitude of association.</i>
5.7	AD in adults <b>is probably associated</b> with thromboembolic diseases ( <b>moderate</b> certainty evidence) <i>Remark: The evidence suggests a small magnitude of association between AD and thromboembolic diseases in adults.</i>
5.8	AD in adults <b>may be associated</b> with cardiovascular death ( <b>low</b> certainty evidence) <i>Remark: The evidence suggests a small magnitude of association between AD and cardiovascular death in adults.</i>
Metabolic disorders	
6.0	AD in adults <b>is probably associated</b> with obesity ( <b>moderate</b> certainty evidence)
6.1	AD in adults <b>is probably associated</b> with dyslipidemia ( <b>moderate</b> certainty evidence)
6.2	AD in adults <b>may not be associated</b> with diabetes ( <b>low</b> certainty evidence)
6.3	The association between AD in adults and metabolic syndrome is <b>uncertain</b> ( <b>very low</b> certainty evidence)
Bone health	
7.0	AD in adults <b>is associated</b> with osteoporosis ( <b>high</b> certainty evidence)
7.1	AD in adults <b>is associated</b> with bone fractures ( <b>moderate</b> certainty evidence)
Skin infection	
8.0	AD in adults <b>is associated</b> with skin infection ( <b>moderate</b> certainty evidence)

**Figura 14:** comorbidità della DA e loro livello di evidenza. [97]

### 1.7.1 Malattie allergiche e atopiche

L'associazione tra asma e DA è tra quelle che viene riconosciuta da più tempo, con una associazione media del 24.8% (95% CI, 22.2%-27.5%) [97] secondo le più recenti metanalisi, c'è tuttavia una grande eterogeneità tra i vari studi analizzati.

I pazienti affetti da DA hanno un rischio tre volte più alto di sviluppare asma, soprattutto in casi di DA severa secondo la scala POEM. [98]

Secondo la teoria della marcia atopica, si ritiene che il malfunzionamento della barriera cutanea nella DA determini maggior penetrazione antigenica cutanea, con rischio di sviluppare sensibilizzazione e conseguente reazione anche in altre superfici epiteliali, bronchiali in questo caso. [99]

Tuttavia, studi longitudinali hanno dimostrato che le manifestazioni cutanee non sempre si manifestano per prime, dando quindi credito all'ipotesi secondo la quale è principalmente la predisposizione genetica all'atopia, insieme all'esposizione ambientale, a determinare l'associazione tra DA e altre patologie legate all'atopia. [100, 101]

L'associazione tra asma e DA potrebbe avere anche implicazioni terapeutiche, in quanto solitamente pazienti asmatici presentano un fenotipo più persistente di DA, anche nell'età adulta. [102]

L'allergia alimentare è un'altra condizione spesso associata alla DA, in percentuale del 11%; 95% CI, 6%-16% [97], tuttavia è presente ampia eterogeneità tra i vari studi analizzati, probabilmente a causa di una diversa definizione utilizzata per definire l'allergia alimentare.

Anche in questo caso la presenza di allergia alimentare IgE mediata correla in maniera direttamente proporzionale con la severità della DA, fino a un massimo RR dell'8.49; 95% CI, 5.44-11.54 in pazienti con DA severa. [98]

Non è tuttavia ancora chiaro se l'esposizione ad allergeni alimentari abbia importanza nello sviluppo o gravità della DA. [103]

La rinite allergica non è stata studiata in modo approfondito come le condizioni precedenti, rimane tuttavia una comune comorbidità, comparando anche come criterio diagnostico in alcuni algoritmi. [104, 105]

Per quanto riguarda invece la congiuntivite allergica e la esofagite eosinofila, gli studi a riguardo sono pochi e non sufficienti per dimostrare una chiara associazione. [97]

### **1.7.2 Malattie immunomediate**

Come sappiamo, la DA è una patologia determinata sia dalla alterata permeabilità cutanea, ma anche da alterazioni dei meccanismi del sistema immunitario. Questo spiega l'associazione tra DA e altre patologie immunomediate, spesso motivate da alterazioni genetiche ed epigenetiche. [106]

Secondo uno studio danese DA aumenta di 2.5 volte il rischio di essere affetto da una malattia autoimmune, e di 3.5 volte il rischio di essere affetto da due o più malattie autoimmuni, se confrontato con pazienti sani. [107]

L'alopecia areata è probabilmente una delle condizioni più frequentemente associate. Lo studio danese sopra citato dichiara un odds ratio per l'associazione del 26.31 (95% CI, 14.48-47.80). [107]

Inoltre, l'alopecia areata quando associata a DA, è caratterizzata da un decorso più grave e persistente, con minor risposta alle terapie. [108]

Per quanto riguarda l'orticaria, essa può essere secondaria alle allergie alimentari, già discusse.

Tuttavia, anche l'orticaria cronica idiopatica si associa alla DA, con odds ratio del 9.92 (95%CI, 6.43-15.32) [97]

Questa associazione ha importanti conseguenze cliniche, dato che determina un aggravamento del prurito in pazienti con DA.

### **1.7.3 Depressione, ansia e comportamenti autolesionisti**

I pazienti affetti da DA sono a maggior rischio di sviluppare sintomi depressivi e ansiosi, che possono portare alla diagnosi di sindromi psichiatriche conclamate. [109, 110]

Per quanto riguarda ansia e depressione, dall'analisi di studi condotti in passato risulta che pazienti con DA abbiano un odds ratio di 1.99 (95% CI, 1.53-2.59) di sviluppare queste patologie rispetto a controlli sani. [97]

L'ideazione suicidaria è anche aumentata in pazienti con DA (OR, 1.71; 95% CI, 1.43-2.03) [97], senza tuttavia portare a un incremento delle morti per suicidio. [97]

Non è ancora chiaro il meccanismo per cui queste malattie mentali si associno maggiormente a pazienti con DA, ma si ritiene che sia dovuto soprattutto alla riduzione della qualità della vita, i principali fattori sono il prurito e i disturbi del sonno.

È stato inoltre dimostrato che il miglioramento della sintomatologia della DA determina una riduzione di ansia, depressione e istinti suicidi. [111, 112]

### **1.7.4 Abuso di sostanze**

L'uso e abuso di alcol non viene considerato essere un fattore aggravante la patologia; tuttavia, c'è un rischio maggiore di uso moderato (OR, 1.33;95% CI, 1.09-1.62) e di abuso (OR, 1.58; 95% CI,1.23-2.03) rispetto a soggetti sani. [113, 114]

Gli studi non sono conclusivi, tuttavia si ritiene che questa associazione sia dovuta soprattutto alla presenza di disturbi depressivi, i quali spingono il paziente al consumo di alcolici. [97]

### **1.7.5 Patologie cardiovascolari**

L'infiammazione è un riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare, così come sappiamo che il trattamento dell'infiammazione determina miglioramento del coinvolgimento cardiovascolare. Per questo motivo, è ormai consolidata l'idea di considerare le patologie infiammatorie cutanee come un potenziale fattore di rischio

cardiovascolare modificabile. [115]

L'incremento della concentrazione sierica di marker di infiammazione Th2 mediata correla positivamente con l'infiammazione vascolare e formazione di placche aterosclerotiche. [116, 117]

Questa associazione non è tuttavia forte come lo è ad esempio in pazienti affetti da malattia psoriasica.

L'associazione è comunque certa, e correla con la gravità della DA, determinando un aumento di infarto del miocardio, stroke, cardiopatia congestizia e morte da cause cardiovascolari. [97]

Le implicazioni cliniche di questa associazione non sono al momento certe, non sappiamo dunque se i pazienti con DA richiedano uno screening più approfondito rispetto alla popolazione generale per quanto riguarda le affezioni cardiovascolari.

Le patologie trombotiche venose e l'embolia polmonare non sono al momento considerate comorbidità della DA. [118, 119]

### **1.7.6 Disturbi metabolici**

Allo stato attuale delle evidenze, la DA si associa a un lieve aumento di obesità e dislipidemia. [97]

Non è tuttavia al momento noto se la gravità della DA correli con il rischio di sviluppo delle suddette condizioni patologiche, a causa di una ampia eterogeneità degli studi presenti in letteratura. [120]

Molto interessante è invece il fatto che dall'analisi degli studi in letteratura risulta una correlazione inversa per quanto riguarda il Diabete mellito di tipo 1 (OR, 0.89; 95% CI, 0.80-0.99) e 2 (OR, 0.83; 95% CI, 0.76-0.90), senza tuttavia saperne tuttavia la motivazione patogenetica. [97]

### **1.7.7 Metabolismo osseo**

In uno studio svolto in Taiwan, l'osteoporosi si associa in maniera importante con la DA con Hazard Ratio di 4.72; (95% CI, 3.68-6.05). [121]

Questo si ripercuote sul rischio di fratture patologiche associate all'osteoporosi, con aumento del 200%, 66%, e 50% del rischio di fratture di vertebre, pelvi e anca, rispettivamente. [122]

Le interpretazioni fornite per sostanziare queste comorbidità sono diverse, tra cui l'alterazione del metabolismo osseo dovuto al persistente stato pro-infiammatorio, [123, 124] la riduzione della concentrazione ematica media di Vit. D in pazienti con DA [125] e la presenza di maggior rischio di caduta in pazienti con disturbi del sonno, frequente in pazienti con DA. [126]

Le alterazioni del metabolismo osseo causate dai corticosteroidi, farmaci frequentemente utilizzati nella DA, sembrano contribuire in maniera importante ad aumentare osteoporosi e fratture patologiche. [127, 128, 129]

Per questo motivo si potrebbe in futuro consigliare a pazienti che utilizzano alte dosi di corticosteroidi, una terapia preventiva per ridurre il rischio di frattura. [130, 131, 132]

### **1.7.8 Infezioni cutanee**

L'associazione tra DA e infezioni cutanee da *S. Aureus* è tanto riconosciuta da essere frequentemente inserita nei criteri diagnostici. [104]

La superinfezione di lesioni eczematose da parte di virus erpetici (eczema herpeticum) è una delle più severe complicazioni della DA. [133]

Le infezioni erpetiche hanno inoltre rischio doppio di avvenire in pazienti con DA. [134] È inoltre stato dimostrato che l'incidenza di infezioni cutanee batteriche sia più alta in pazienti con manifestazioni dermatitiche non correttamente trattate, [135] e che le stesse siano tendenzialmente più gravi rispetto ai pazienti sani, con rischio di ospedalizzazione e coinvolgimento sistemico grave di molto aumentato. [97]

### **1.7.9 Disturbi del sonno**

Secondo una review sistematica del 2017, svolta da Caleb Jeon e il suo gruppo, i disturbi del sonno sono una delle affezioni che più frequentemente si associano alla DA.

Questo determina ovviamente una notevole riduzione della qualità di vita, oltre a causare conseguenze sulla salute mentale e sul rischio di caduta, con conseguenti cadute, che in compresenza di indebolimento strutturale osseo, causa frequenti fratture. [136]

Lo studio ha compreso nell'analisi un totale di 39 articoli ritenuti rilevanti, in quanto rispettavano i parametri di inclusione.

L'analisi della qualità del sonno è stata fatta con lo svolgimento di un questionario, il PSQI (Pittsburg Sleep Quality Assessment, il quale analizza i pattern e la qualità del sonno nell'adulto. [137]

Questo questionario è composto da 7 categorie (qualità soggettiva del sonno, latenza di addormentamento, durata del sonno, efficienza del sonno, disturbi del sonno, utilizzo di farmaci per migliorare i disturbi e infine l'influenza sulla vita quotidiana). [137]

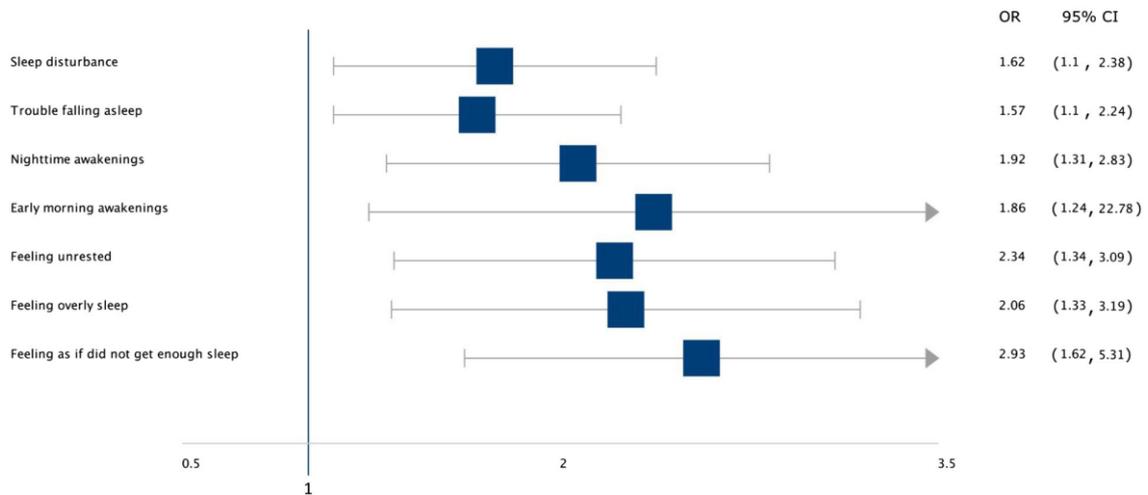
Il punteggio complessivo ha un range che va da 0 a 21, con il punteggio massimo che equivale a un disturbo del sonno severo.

È stata inoltre utilizzata anche l'actigrafia, semplice strumento da polso che permette di analizzare i pattern del riposo notturno. [137]

Infine, la ben conosciuta polisonnografia, la quale fornisce risultati interpolando dati derivanti da tre parametri, i movimenti oculari, l'elettrocardiogramma e l'elettroencefalogramma. [137]

I risultati ottenuti ci dicono che la DA correla con i disturbi del sonno in percentuali comprese tra il 33-87.1% nei pazienti adulti. [138, 139, 140]

Secondo le analisi svolte dal gruppo, la presenza di disturbi del sonno si correla non solo alla presenza di DA, ma anche alla sua gravità, con una prevalenza degli stessi in quasi il 100% dei pazienti affetti da DA severa secondo l'EASI score. [140]

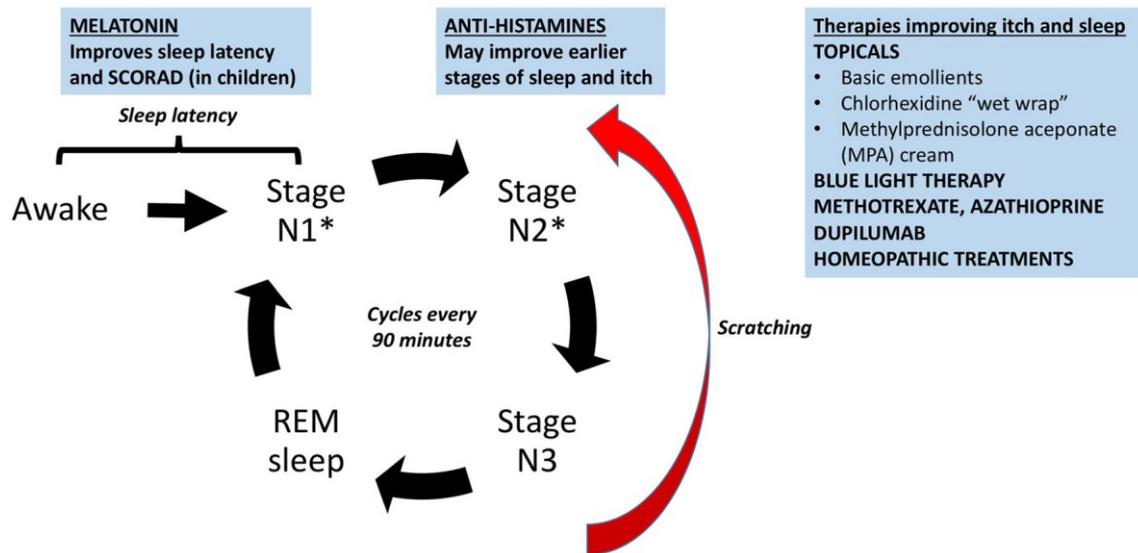


**Figura 15: principali alterazioni legate al sonno e loro OR (overall risk) in pazienti con DA.**

Si ritiene che il principale fattore responsabile della presenza di disturbi del sonno in questi pazienti sia il prurito, sintomo sempre presente, che influenza negativamente la qualità del riposo notturno. [137]

È stato dimostrato anche un miglioramento dei disturbi in caso di corretto inquadramento terapeutico del paziente. [137]

Per questo motivo la principale terapia per i disturbi del sonno in questi pazienti consiste nella cura della DA, non trascurando tuttavia l'importanza di eventuali interventi terapeutici mirati, con farmaci agenti direttamente a livello della regolazione del ritmo sonno veglia. [137]



**Figura 16: interventi terapeutici in grado di interrompere il circolo il prurito migliorando il riposo notturno.**

## **CAPITOLO 2: LE OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA DERMATITE ATOPICA**

Concetto fondamentale nel tentativo di cura di una patologia cronica come la DA, caratterizzata da importante eterogeneità tra i vari individui, è la personalizzazione del trattamento. [141]

Questo è dovuto al fatto che non tutti i pazienti rispondono positivamente agli stessi trattamenti e lo stesso farmaco in pazienti diversi può causare effetti collaterali diversi. [141]

Non vanno trascurate inoltre le preferenze del paziente stesso, il quale va responsabilizzato ed ha un ruolo importante nella scelta tra le opzioni terapeutiche. [141] Per fare ciò è fondamentale che il clinico spenda del tempo per rendere il paziente edotto sulla patologia, cosa questa comporta, le comorbidità a cui si può accompagnare e sulle possibilità terapeutiche.

Vanno individuate e stratificate le manifestazioni cliniche del paziente, le quali possono essere trattate con due presidi fondamentali, un trattamento di fondo (terapia non farmacologica topica ed evitamento di particolari trigger) ed una terapia antinfiammatoria topica a base di glucorticosteroidi ed inibitori topici della Calcineurina. [141]

Questi due approcci combinati determinano spesso un buon controllo a breve e lungo termine della DA, ma sono spesso limitati da scarsa compliance ed effetti collaterali. [141]

È per questo scopo che è fondamentale una buona informazione del paziente.

Casi particolarmente gravi di DA vanno trattati con la collaborazione di un gruppo multidisciplinare.

In caso di scarso controllo della malattia il paziente va informato riguardo eventuali nuovi presidi terapeutici e i loro possibili effetti collaterali. [141]

(a) **Treatment recommendation for atopic eczema: adult**

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with <sup>1</sup>
- Licensed indication are marked with <sup>2</sup>, off-label treatment options are marked with <sup>3</sup>

<b>SEVERE:</b> SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A <sup>2</sup> , short course of oral glucocorticosteroids <sup>2</sup> , dupilumab <sup>1,2</sup> , methotrexate <sup>3</sup> , azathioprin <sup>3</sup> , mycophenolate mofetil <sup>3</sup> ; PUVA <sup>1</sup> ; alitretinoin <sup>1,3</sup>
--	--

<b>MODERATE:</b> SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus <sup>2</sup> or class II or class III topical glucocorticosteroids <sup>3</sup> , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
---	--

<b>MILD:</b> SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II <sup>2</sup> or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors <sup>2</sup> , antiseptics incl. silver <sup>2</sup> , silver coated textiles <sup>1</sup>
---	---

<b>BASELINE:</b> Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)
-----------------------------------	--

(b) **Treatment recommendation for atopic eczema: children**

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with <sup>1</sup>
- Licensed indication are marked with <sup>2</sup>, off-label treatment options are marked with <sup>3</sup>

<b>SEVERE:</b> SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporine A <sup>3</sup> , methotrexate <sup>3</sup> , azathioprin <sup>3</sup> , mycophenolate mofetil <sup>1,3</sup>
--	--

<b>MODERATE:</b> SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus <sup>2</sup> or class II or III topical glucocorticosteroids <sup>3</sup> , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm) <sup>1</sup> , psychosomatic counseling, climate therapy
---	--

<b>MILD:</b> SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II <sup>2</sup> or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors <sup>2</sup> , antiseptics incl. silver, silver coated textiles
---	--

<b>BASELINE:</b> Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)
-----------------------------------	--

Figura 17: algoritmo terapeutico con distinzione tra adulto (a) e bambino (b) [141]

## **2.1 strategie non farmacologiche e di evitamento**

È cruciale trovare eventuali fattori individuali trigger delle esacerbazioni della DA, in modo da poter attuare strategie individualizzate di evitamento.

Spesso questa semplice strategia permette di annullare del tutto i sintomi e raggiungere una persistente remissione della patologia. [141]

Questi comportamenti riescono ovviamente ad agire sulle lesioni cutanee, ma non sulla intrinseca ipersensibilità cutanee con alterazione della funzione barriera. [141]

### **Fattori aggravanti non specifici**

Questi possono determinare riacutizzazioni della patologia. Questi fattori sono irritanti meccanici, chimici o biologici (microbi e allergeni). Il paziente va informato sull'importanza di questi in modo da poterli evitare.

[141]

L'educazione ad una buona igiene e la sensibilizzazione verso la "skin care" rappresentano il primo approccio terapeutico.

Gas di scarico, inquinamento ambientale, il fumo di tabacco e inquinanti volatili come la formaldeide sono frequenti fattori non specifici che determinano un peggioramento della patologia. [142, 143, 144, 145, 146]

Studi recentissimi svolti sulla popolazione danese hanno dimostrato che il fumo di sigaretta, in pazienti predisposti, favorisce l'insorgenza della DA, e una volta insorta ne determina anche un decorso più severo. [147]

Per questi motivi evitare il fumo e i gas di scarico delle automobili è stato recentemente inserito tra i comportamenti di prevenzione primaria per la DA del bambino. [148]

## **Fattori aggravanti specifici**

Gli aeroallergeni possono determinare la comparsa di lesioni cutanee in pazienti sensibilizzati affetti da DA. La penetrazione avviene direttamente a livello cutaneo a causa della incrementata permeabilità della stessa. [149]

Molti aeroallergeni derivano da acari della famiglia *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*, i quali producono enzimi litici in grado di scindere le tight junctions cutanee, già malfunzionanti nel paziente con DA. [150]

Questi comuni microrganismi sono di frequente riscontro domestico e non possono essere rimossi con le normali attività di pulizia. Tuttavia, l'utilizzo di copriletto specifici ne permette l'eliminazione, con consistente miglioramento della sintomatologia. [151, 152]

I pollini stagionali sono un altro importante aeroallergene, rimane tuttavia difficile applicare una strategia di evitamento, data la loro presenza ubiquitaria nell'aria. Restano tuttavia utili l'utilizzo di filtri domestici e il trasferimento in zone di montagna, dove i pollini sono presenti in concentrazioni ridotte. [141]

Nuovi studi riguardanti allergeni di derivazione animale, hanno mostrato che le proteine epiteliali del gatto sono un importante fattore specifico, che andrebbe evitato in pazienti affetti da DA. [153, 154]

Controverso è invece il ruolo delle proteine del cane, in quanto alcuni studi ne dimostrano addirittura un ruolo protettivo nei confronti della DA. Questo sembra essere dovuto alla presenza di batteri non patogeni che hanno effetto protettivo sulla cute umana. [155, 156, 157]

Resta in ogni caso fondamentale l'evitamento sia del cane che del gatto in caso di sensibilizzazione già avvenuta, anche in considerazione della loro colonizzazione cutanea da parte dello *S. Aureus*. [158]

La sensibilizzazione alimentare rappresenta un altro grande capitolo, con la presenza di sensibilizzazione alimentare in circa il 50 % dei bambini affetti da DA. [141]

In circa il 30% dei bambini con DA le esacerbazioni sono dovute ad esposizioni alimentari, per questo andrebbero il più possibile evitate.

Quest determina ovviamente un importante effetto negativo sulla qualità della vita del paziente, oltre ad essere molto difficili da mettere in pratica. [141]

Si può ridurre la sensibilizzazione alimentare praticando una dieta esclusivamente composta da latte materno durante i primi 4 mesi di vita del bambino. [141]

Non c'è alcuna motivazione, in letteratura, per la quale i bambini affetti da DA debbano evitare le normali vaccinazioni previste dal calendario vaccinale, non essendo implicate nell'insorgenza della malattia. [159]

Unica eccezione a questa regola è il vaccino contro il vaiolo, il quale può determinare in pazienti affetti da DA l'insorgenza di eczema vaccinatum. [160]

L'utilizzo di vestiti morbidi è fondamentale per evitare irritazioni cutanee. È inoltre importante evitare sensazione di caldo eccessivo, con conseguente sudorazione.

Le attività occupazionali che comportano esposizione a sostanze irritanti o sensibilizzanti, così come attività che determinano frizione a livello cutaneo vanno evitate dai pazienti affetti da DA. [161]

## **2.2 Terapia con emollienti cutanei e preservazione di una buona barriera cutanea**

È universalmente riconosciuto che l'utilizzo di terapia emolliente riduce di molto alcune delle caratteristiche modificazioni della cute dei pazienti affetti da DA, come la TEWL e la secchezza cutanea. [141]

La cute del paziente Atopico va pulita in maniera meticolosa ma gentile, sia per eliminare le croste che i contaminanti batterici.

Si utilizzano preparazioni dermatologicamente testate prive di allergeni. Il lavaggio va sempre seguito dall'utilizzo di sostanze emollienti allo scopo di reidratare la cute. [141]

Si possono utilizzare anche soluzioni antisettiche (ipoclorito di sodio e candeggina allo 0.005%), le quali determinano ridotta concentrazione di batteri contaminanti, con miglioramento della sintomatologia soprattutto nel bambino. Questo permette inoltre di

ridurre l'utilizzo di antibiotici e corticosteroidi topici. [162]

Gli emollienti sono un trattamento che permette sia di idratare lo strato corneo (grazie all'urea e glicerolo) e di evitare la TEWL (grazie al petrolatum). Per definizione gli emollienti non contengono principi attivi farmacologici. Sono stati tuttavia commercializzati recentemente emollienti con molecole aventi blando effetto farmacologico (saponine, flavonoidi e riboflavine). [141]

Gli emollienti non vanno utilizzati sulla cute in presenza di lesioni attive, in quanto scarsamente tollerate.

Vanno somministrate due volte al giorno, per sfruttare il loro effetto idratante, ammorbidente e di riduzione dell'evaporazione.

Purtroppo, poiché in molti paesi (Italia compresa) non viene riconosciuta loro una valenza terapeutica, la dispensazione non ricade sul sistema sanitario nazionale ed il loro impiego viene limitato dai costi che rimangono a carico del paziente e spesso rappresentano un fattore limitante in relazione anche alla quantità da impiegare per ottenere beneficio clinico. [141]

Tuttavia, anche questi non sono privi di effetti collaterali. I preparati contenenti urea vanno evitati negli infanti ed usati con dosaggi bassi nel bambino, a causa dell'effetto dannoso a livello renale.

Il glicole propilenico non va usato sotto i 2 anni in quanto associato a tossicità.

Il solo utilizzo di emollienti senza una corretta terapia immunomodulante topica determina aumentato rischio di infezioni virali e batteriche disseminate. [163]

Gli studi di efficacia degli emollienti hanno dimostrato che essi possono sia ridurre la necessità di uso di corticosteroidi topici, [164, 165] sia favorire il mantenimento nel lungo periodo della remissione ottenuta con le terapie immunomodulanti topiche, se utilizzati con costanza. [166, 167]

## **2.3 terapia antinfiammatoria topica**

Essa va sempre somministrata seguendo 3 principi fondamentali: sufficiente attività antinfiammatoria, dosaggio sufficiente e corretta applicazione. [168]

Esistono un gran numero di formulazioni, quindi la scelta del farmaco giusto ha importanti conseguenze terapeutiche sulla patologia. [141]

Il trattamento andrebbe sempre fatto su cute idratata.

A volte può risultare difficile l'applicazione su lesioni attive e nel bambino. A tale scopo è utile utilizzare bendaggi umidi per facilitare la successiva somministrazione.

Solitamente è sufficiente una somministrazione giornaliera; tuttavia, in caso di lesioni acute particolarmente aggressive potrebbero essere necessarie somministrazioni multiple per alcuni giorni. [141]

Classicamente la somministrazione di terapia topica veniva protratta fino alla scomparsa delle lesioni.

Attualmente si consiglia un trattamento di tipo proattivo, con somministrazione bisettimanale di antinfiammatori topici sulle zone precedentemente colpite dalle lesioni, accompagnate da una terapia emolliente giornaliera su tutto il corpo. [169]

Questa strategia può essere usata per lunghi periodi (52 settimane) con gli inibitori della Calcineurina, mentre per i corticosteroidi è sconsigliata (massimo 16 settimane) a causa degli effetti collaterali.

## **I Glucorticoidi topici**

Sono la prima linea di trattamento delle lesioni cutanee infiammatorie. Sono presenti numerose molecole e formulazioni.

L'utilizzo di corticosteroidi in dosi mensili di 15g nell'infante, 30g nel bambino e fino a 60-90g nell'adulto, per tre volte a settimana, in combinazione con emollienti giornalieri, è spesso sufficiente a mantenere un ottimo controllo della patologia in casi moderatamente gravi. [170, 171, 172, 173]

Questo non determina solitamente effetti collaterali sistemici.

La scelta della molecola dipende dalla sede colpita, dall'estensione da trattare, età del paziente e dalla potenza della molecola. La potenza viene classificata secondo Niedmer da classe I (debole), II (media), III (potente), IV (molto potente). [174]

Quelli del gruppo III e IV non vanno usati in alcune condizioni, come nel bambino e nelle regioni del volto. [141]

Il prurito è il principale sintomo utilizzato per valutare l'efficacia della terapia, e la stessa non andrebbe scalata fino a quando il prurito non è totalmente scomparso. [175, 176]

La terapia con corticosteroidi va scalata per evitare effetti sistemici dovuti all'insufficienza corticosurrenalica, riducendo la potenza dello stesso o aumentando il tempo tra le somministrazioni.

Il miglior modo per ridurre l'utilizzo e gli effetti collaterali dei corticosteroidi è usarli intensamente durante le riacutizzazioni di malattia. [177]

I principali effetti collaterali dell'utilizzo topico di corticosteroidi sono a livello cutaneo, principalmente con una riduzione dello spessore cutaneo, atrofizzazione, formazione di teleangectasie, ecchimosi, cicatrici, smagliature e ipertricosi. [141]

È per questi motivi necessario che il paziente venga seguito costantemente durante le lunghe terapie corticosteroidiche.

A livello del volto un uso eccessivamente prolungato di corticosteroidi topici determina alterazioni simili alla rosacea, caratterizzata da modificazioni eritematose, dovute a una dipendenza cutanea da corticosteroidi. [178]

La presenza di questi effetti collaterali determina spesso corticofobia nei pazienti, la quale può essere evitata con una corretta educazione per evitare under treatment. [179, 180, 181]

La somministrazione simultanea di inibitori topici della Calcineurina e corticosteroidi non sembra dare alcun effetto terapeutico aggiuntivo nei bambini. [182]

Si possono tuttavia utilizzare terapie combinate, come inibitori della Calcineurina a livello di zone sensibili del volto, e corticosteroidi nel resto del corpo, oppure far precedere la terapia con inibitori della Calcineurina da alcuni giorni di terapia con corticosteroidi in caso di sensibilizzazione cutanea alla prima. [183]

## **Gli inibitori topici della Calcineurina**

Sono stati validati due differenti formulazioni per il trattamento della DA, un unguento a base di Tacrolimus e crema a base di Pimecrolimus, entrambi efficaci sia nel breve che nel lungo periodo. [184, 185, 186, 187]

Il Tacrolimus viene utilizzato anche nella terapia “proattiva”, con efficace riduzione delle riacutizzazioni. [141]

Il potere antinfiammatorio di questi farmaci è paragonabile ai corticosteroidi di classe II, con potenza intermedia.

La monoterapia con Tacrolimus a lungo termine si è dimostrata efficace in adulti e bambini, ma ci sono pochi dati sotto i 2 anni, per questo motivo l’unione europea ha autorizzato l’utilizzo di entrambi i farmaci, ma non sotto i 2 anni di età. [188, 189]

Studi su un gran numero di pazienti hanno dimostrato la sicurezza ed efficacia di questi farmaci nel lungo periodo (4 anni per il Tacrolimus e 5 per il Pimecrolimus). [190, 191]

I trattamenti a lungo termine in pazienti adulti con Tacrolimus 0.1% su tronco ed estremità ha efficacia paragonabile, se non superiore, all’utilizzo di corticosteroidi, mentre è più efficace a livello del volto e collo. [141]

È ampiamente dimostrata la sicurezza di questo trattamento anche nel lungo periodo. I principali effetti collaterali segnalati riguardano i primi giorni di somministrazione, con parestesie, sensazione di calore o cocore nella sede sottoposta a terapia. Scompaiono tuttavia dopo alcuni giorni di somministrazione. [192]

In pazienti in fase acuta di infiammazione sono stati segnalati, soprattutto per il Tacrolimus, transienti peggioramenti, a volte tanto severi da richiedere una interruzione del trattamento. Per questo motivo andrebbe considerato un trattamento di attacco iniziale con corticosteroidi. [193]

Si ritiene che ci sia un aumentato rischio di affezioni generalizzate da agenti virali (eczema herpeticum o molluscum), tuttavia un gran numero di studi clinici ha smentito questa associazione. [194, 195, 196, 197]

Il fatto che gli inibitori topici della Calcineurina non determinino atrofia cutanea ne rende preferibile l'utilizzo in regioni corporee sensibili come la cute del volto, genitale, ascellare e inguinale. [141]

Dagli studi risulta che questi farmaci ad uso topico non determinano aumentato rischio di linfomi, non-melanoma skin Cancer o altri tumori solidi. Tuttavia, dato che le terapie sistemiche con ciclosporina determinano incremento nell'incidenza di queste neoplasie, si suggerisce l'utilizzo di protezioni dai raggi UV. [168]

## **Terapie topiche emergenti**

Un inibitore topico della fosfodiesterasi 4, il Crisaborolo, è stato autorizzato per pazienti aventi 2 o più anni affetti da DA lieve/moderata negli Stati Uniti. [198]

Dagli studi emerge tuttavia una probabile scarsa efficacia. Non è attualmente commercializzato in UE. Vengono tuttavia attualmente studiati altre molecole inibitrici della fosfodiesterasi 4. [141]

Il Tofacitinib, inibitore di JAK (Janus Kinase), si era dimostrato promettente in studi di fase II. Gli studi sono stati tuttavia accantonati. [141]

## **2.4 Fototerapia**

La fototerapia viene utilizzata in quanto si è visto che la maggior parte dei pazienti migliora durante la stagione estiva. Alcuni pazienti, tuttavia, peggiorano dopo esposizione a radiazioni UV.

Uno studio recente ha riportato la completa risoluzione della sintomatologia nel 74% dei pazienti durante le vacanze estive, un netto miglioramento nel 16% e nessun cambiamento nel 9%. [141]

Tuttavia, l'esposizione solare determina completa risoluzione nel 91% di pazienti in cui l'esposizione avviene al mare, contro l'11% di quelli che passano le vacanze estive in montagna. La sola esposizione a raggi solari non è quindi sufficiente per spiegare il miglioramento. [199]

L'esposizione a livello cutaneo agli UV ha effetto immunosoppressivo, immunomodulante, antiinfiammatorio e antiprurítico. Questo avviene grazie a una incrementata apoptosi di cellule infiammatorie, inibizione delle cellule di Langerhans e ridotta produzione citochinica. [200]

Attualmente in Europa la maggior parte dei protocolli prevede l'esposizione a NB-UVB (Narrow Band UVB, 311-313 nm) e UVA1 (340-400nm).

La preoccupazione per l'utilizzo di radiazioni ionizzanti in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva ha portato a fare numerosi studi sull'eventuale rischio di insorgenza di non-melanoma skin Cancer, senza tuttavia aver dato al momento risultati conclusivi. [201, 202]

Attualmente si utilizzano soprattutto NB-UVB in forme croniche moderate di DA, mentre UVA1 ad alte dosi si preferiscono in pazienti con DA severa. [203]

La fototerapia è complicata da svolgere a causa dell'elevato costo della strumentazione e della necessità da parte del paziente di dover raggiungere sedi lontane per 6-12 settimane, 3-5 volte a settimana. La terapia non può inoltre essere utilizzata in zone coperte da peli e capelli.

La fototerapia è indicata nelle fasi croniche della DA, caratterizzate soprattutto da prurito e lesioni cutanee atrofiche/lichenificate. [141]

Questa terapia viene utilizzata principalmente negli adulti, in un trattamento combinato con altri trattamenti topici. Può determinare una completa risoluzione del quadro cutaneo, oltre a ridurre la colonizzazione cutanea e la necessità di antinfiammatori. [141]

## **2.5 Terapia contro il prurito**

Il prurito è senza dubbio la manifestazione della DA che maggiormente ruba il paziente. Una terapia che migliora questo sintomo è quindi importante, e mira a ridurre la secchezza cutanea, l'infiammazione, le lesioni da grattamento e le conseguenti sovrainfezioni.

La terapia antinfiammatoria topica con corticosteroidi e inibitori della Calcineurina determina un ottimo controllo del prurito nel 36% dei pazienti. [204]

La terapia topica con doxepina, utilizzata per il suo effetto antistaminico è efficace nel ridurre il prurito nel 27% dei pazienti. [204]

Non è stato tuttavia autorizzato in Europa per il rischio di sensibilizzazione cutanea.

Gli agonisti dei recettori dei cannabinoidi, il polidocanolo (anestetico locale) e altri anestetici locali hanno dimostrato efficacia nella riduzione del prurito, tuttavia nessuno di essi ha ricevuto specifica indicazione terapeutica nella DA.

Nonostante questo, la prilocaina, lidocaina e benzocaina vengono comunemente utilizzati per ottenere un rapido controllo del prurito. [141]

## **2.6 Terapia sistemica**

Le terapie sistemiche vanno distinte in tre grandi categorie, gli immunodepressori (corticosteroidi, ciclosporina, Azatioprina, Methotrexate e Micofenolato Mofetile), i biologici (Dupilumab, Tralokinumab), piccole molecole (Abrocitinib ed Upadacitinib) e terapie aggiuntive (antimicrobici).

**TABLE 1** Summary of the main characteristics of immunosuppressants and biologics adopted in atopic dermatitis management

	CycA	MTX	AZA	Myc	Oral Cort	Dup
Recommendation	Acute flare	Long-term maintenance	Long-term maintenance	Long-term maintenance	Short term	Long-term maintenance
Lab tests	CBC, cratinemia, seric magnesium, seric potassium, seric sodium, seric	CBC, transaminases, GGT, ALP	CBC, TPMT, LDH, ALT, AST, GGT, ALP	CBC, creatinemia, glycemia, Hb1c	CBC, glycemia, Hb1c	CBC, ocular exam
Response timing, weeks	2	8-12	8-12	8-12	1-2	4-6
Relapse timing, weeks	<2	>12	>12	>12	<2	>8
Starting dose	Adults: 4-5 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> Children: 5 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup>	Adults: 5-15 mg/week Children: 10-15 mg m <sup>-2</sup> week <sup>-1</sup>	Adults: 50 mg/day Children: 25-50 mg/day	Adults: 1-2 g/day Children: 20-50 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup>	Children and adults: 0.2-0.5 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup>	Adults: 600 mg loading dose Children: Currently under investigation
Maintenance dose	Children and adults: 2.5-3 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup>	Adults: Usual 15-25 mg/week Children: Increase of 2.5-5 mg/week, decrease 2.5 mg/week until the lowest responsive dose	Children and adults: 2-3 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> , decreased to 1-1.5 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> in case of TPMT heterozygote	Adults: 2-3 g/day Children: Increase of 500 mg every 2-4 weeks until 30-50 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup>	Not for maintenance	Adults: 300 mg/2 weeks Children: Currently under investigation
Renal or hepatic failure	Correct for renal creatinemia	Hepatic failure is a contraindication	Contraindicated in case of severe hepatic failure	In case of renal filtration <25 ml do not overgo 2 g/day	No correction	No adjustment
Main side effects	++: Renal dysfunction, hyperlipidemia, tremor, headache, hypertension, irsutism. +: Leucopenia, pyrexia, myalgia, cramps, acne, hypertransaminasemia, nausea, diarrhea, gingival hyperplasia, peptic ulcer, flushes, hyperglycemia, anorexia, hyperuricemia, hyperkalemia, hypomagnesemia	++: Abdominal pain, nausea, vomit, stomatitis +: Rash, itch, interstitial pneumonia, headache, anemia, bone marrow low activity, pneumonia, herpes zoster	++: Infections +: Alopecia, hepatic dysfunctions, pancreatitis, leucopenia	++: Herpes zoster, herpes simplex, leucopenia, thrombocytopenia, anemia +: Pneumonia, airways inflammation, cutaneous neoplasia, pancytopenia, leukocytosis, acidosis, hypo-hypertensiemia, hypocalcemia, hypercolesterolemia, hypophosphatemia, hyperuricemia	++: Gastric ulcers	++: Injection site reaction +: Cephalaea, conjunctivitis, oral herpes,
Conception	Possible	Pregnancy: Contraindicated Fathering: Conflicting data	Pregnancy and fathering: Conflicting data, possible under strict monitoring	Pregnancy: Contraindicated Fathering: Conflicting data	Possible	No data yet

Note: ++, very common ( $\geq 1/10$ ); +, common ( $< 1/10$  and  $\geq 1/100$ ); children: <18 years. Source: Wollenberg et al., 2018a.

Abbreviations: AZA, Azathioprine; Cort, Corticosteroids; CycA, Cycloporine A; Dup, Dupikumab; MTX, Methotrexate; Myc, Mycophenolate mofetil.

## Figura 18: Schema riassuntivo delle principali terapie sistemiche. [205]

Le evidenze riguardanti l'utilizzo di glucocorticoidi orali sono di basso grado. Possono essere utilizzati nella terapia di attacco per massimo una settimana ha efficacia moderata ma rapporto rischi benefici non favorevole.

Non si consiglia dunque una terapia a lungo termine, a causa degli importanti e numerosi effetti collaterali. L'utilizzo a breve termine può essere tenuto in considerazioni a dosaggi di 0.5 mg/kg. [205]

L'utilizzo di Ciclosporina-A può essere tenuto in considerazione per periodi fino a un massimo di 2 anni in pazienti con DA cronica severa.

Negli adolescenti e nei bambini il suo uso è off-label, va quindi utilizzato con cautela, tenendo attentamente sotto controllo funzione renale e pressione cardiaca. [205]

La terapia andrebbe iniziata a dosaggi di 5mg/kg/die fino al miglioramento clinico, per poi ridurre la dose di 1mg/kg/die ogni due settimane.

Dopo 2 anni di utilizzo la terapia va sostituita con un altro trattamento sistemico.

Inoltre, il suo utilizzo non va combinato alla fototerapia a causa del suo effetto

fotosensibilizzante. [205]

L'Azatioprina può essere utilizzato come farmaco off-label sia nell'adulto che nel bambino, in caso di non risposta/perdita di efficacia delle altre terapie.

Prima dell'utilizzo va fatto uno screening delle mutazioni della TPMT (TioPurina S-MetilTrasferasi), al fine di scongiurare una eventuale tossicità midollare. [205]

Si inizia con un dosaggio di 50mg/die, con graduale aumento sotto stretto controllo ematologico e della funzionalità epatica. [205]

È sconsigliato associarla alla fototerapia. [141]

Il Micofenolato Mofetile è consigliato come trattamento off-label in caso di fallimento della terapia con la Ciclosporina-A, o quando questa è controindicata.

Non vanno superati i 3g/die nell'adulto.

Si può utilizzare anche in bambini e adolescenti come trattamento off-label. [205]

A casa dei riconosciuti effetti teratogeni, è necessario associare al suo utilizzo una efficace terapia contraccettiva. [141]

Il Methotrexate è un farmaco utilizzato in off-label sia nei bambini che nell'adulto, agli stessi dosaggi consigliati nella terapia della psoriasi.

Anche qui è necessario utilizzare una terapia contraccettiva, sia durante che nei 6 mesi dopo il trattamento. [205]

Il Dupilumab è un anticorpo monoclonale umano, specifico contro la regione comune del recettore dell'IL-4 e IL-13.

È attualmente l'unico farmaco biologico che ha ricevuto l'approvazione per il trattamento della DA, in cui fa parte della terapia di prima linea in pazienti adulti con malattia moderata/severa. [205]

In particolare, viene utilizzato in pazienti che non rispondono sufficientemente alle terapie topiche e in cui gli altri trattamenti sistemici sono controindicati. [141]

Ha un'ottima sicurezza, essendo associato solo a un aumento della frequenza di congiuntivite rispetto al placebo o ai corticosteroidi. [205]

La terapia con Dupilumab andrebbe continuata nel lungo periodo se il farmaco si è

dimostrato efficace nella terapia di attacco. Può essere associato all'utilizzo di corticosteroidi topici ed emollienti. [206]

Un altro anticorpo monoclonale attualmente in studio è il Tralukinumab, neutralizzante la IL-13, il quale si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento di soggetti affetti da DA moderata-severa.

Gli studi ECZTRA 1 e ECZTRA 2, multinazionali, randomizzati, controllati in doppio cieco, hanno valutato l'efficacia e sicurezza di questi pazienti, seguiti per un totale di 52 settimane.

Tralukinumab ha ridotto i punteggi IGA, EASI75 e NRS già dopo 16 settimane rispetto al placebo.

Dopo 52 settimane, i pazienti sono stati ri-randomizzati in 3 gruppi (mantenimento dose, dose ridotta, passaggio al placebo) con risultati nettamente migliori nei pazienti che hanno mantenuto il Tralukinumab in terapia, anche a dose dimezzata.

Gli effetti collaterali erano soprattutto lievi e reversibili; comprendevano infezioni delle vie aeree superiori e congiuntivite. [207]

I JAK-i, farmaci a somministrazione orale, tra i quali ricordiamo Tofacitinib, Baricitinib e Upadacitinib, sono stati approvati per l'utilizzo nella terapia di pazienti affetti da Artrite Reumatoide.

Upadacitinib è un JAK1-i specifico, dimostratosi efficace in alcuni trial a un dosaggio di 30mg. Nella fase 3 degli studi ha ottenuto EASI75 nel 73% dei pazienti adulti, contro il 13% ottenuto dal placebo.

Tra gli effetti collaterali si sono notati un incremento moderato dei lipidi e insorgenza di acne; al contrario non sono insorte neoplasie o embolie polmonari. [208]

Abrocitinib, inibitore JAK1 specifico, è stato utilizzato in studi di fase tre, in cui è stato somministrato a pazienti adulti con DA moderata/severa.

I risultati sono positivi, con riduzione di EASI75 (61% vs 10.4% del placebo).

Tra gli effetti collaterali si segnalano modesto aumento di CPK e lipidi, trombocitopenia,

nausea, acne e cefalea. [208]

La terapia antimicrobica con antibiotici, in assenza di manifestazioni cliniche legate alla presenza di una infezione andrebbe evitato, per scongiurare l'insorgenza di sensibilizzazione e la selezione di ceppi resistenti. [205]

In pazienti con lesioni dovute all'infezione da *S. Aureus* vanno utilizzati brevi terapie con antibiotici topici o sistemici. [205]

Medicinali antifungini topici o sistemici possono essere utilizzati per eliminare la colonizzazione da *Mallassezia* spp. in casi in cui vi sia una documentata ipersensibilità IgE mediata alla stessa. [205]

In caso di eczema herpeticum va iniziata rapidamente terapia sistemica antivirale. [205]

## **2.6 Trattamenti off label**

Il Nemolizumab, anticorpo monoclonale anti IL-31-R ha dimostrato elevata efficacia nel controllare il prurito dovuto a DA, tuttavia determina edema periferico. Va quindi utilizzato con particolare cautela. [205]

Altri biologici come Rituximab (anti CD-20), Mepolizumab (anti IL-5), Omalizumab (anti IgE) e Ustekinumab (anti IL-12/23) sono attualmente non consigliati nella terapia della DA. [205]

L'Apemilast, inibitore della fosfodiesterasi 4 potrebbe ridurre i sintomi della DA ed essere utilizzato in pazienti non responsivi alle terapie on-label.

Esso incrementa il contenuto intracellulare di AMPc e down regola citochine quali IL-2, IL-5 e IL-23. [205]

Il Tofacitinib, inibitore di JAK potrebbe ridurre lo SCORAD del 60/70% in pazienti con DA, è stato tuttavia studiato poco e vi sono quindi scarse evidenze a supporto. [205]

## **2.7 Counselling psicosomatico**

I fattori psicologici ed emozionali hanno influenza sul decorso clinico della DA. vanno quindi svolti interventi come l'educazione del paziente, piani di azione e un costante

follow up, i quali determinano un miglioramento della compliance del paziente alla terapia.

Da studi svolti in centri specialistici risulta che circa il 50% dell'inefficacia delle terapie possa essere ricondotta al fatto che il paziente non segue correttamente la terapia. [205]

Gli approcci psicoterapici, come il counselling psicosomatico, la terapia comportamentale, il training autogeno e il rilassamento, possono essere un utile adiuvante alla classica terapia farmacologica, anche alla luce del fatto che l'ansia e la depressione sono due importanti comorbidità della DA. [141]

### **Capitolo 3: Differenze di genere nella Dermatite Atopica**

L'analisi approfondita della presenza di differenze di genere nella DA è argomento attualmente in corso di studio.

Allo stato attuale, tuttavia, gli studi pubblicati sono decisamente poco numerosi e manca una analisi approfondita dell'argomento.

I pochi studi in letteratura vertono spesso su singoli aspetti della DA, senza dare una visione di insieme, con analisi approfondite delle comorbidità e di come loro si intersecano a determinare il complesso quadro clinico dei pazienti affetti da DA.

#### **Ansia e Depressione nei soggetti con DA, differenze di genere**

Come già precedentemente trattato, l'ansia e la depressione sono due comuni comorbidità della DA.

Uno studio trasversale indiano del 2015, riguardo 81 pazienti afferenti a una clinica dermatologica di Terzo livello, ha analizzato la prevalenza di ansia e depressione, con focus sulle loro differenze di genere. [209]

Il 57% dei pazienti era affetto da depressione clinicamente significativa, mentre per quanto riguarda il disturbo d'ansia, esso era presente nel 48% della popolazione. [209]

Dichiaravano istinti suicidi il 22.2% delle donne e solo l'8.3% degli uomini. [209]

L'utilizzo di strumenti di valutazione come il GAD-7 (Generalized anxiety disorder scale) per l'ansia, e PHQ-9 (patient health questionnaire) per la depressione ha permesso di

constatare una presenza maggiore di ansia e depressione nel sesso femminile. [209]

Il dato riguardante gli istinti suicidi non è risultato statisticamente significativo. [209]

Parameter (n=81)	Gender	Total score Mean±S.D.	T	95% CI		P value
				Lower	Upper	
PHQ-9	Male	4.61±5.16	2.51	0.304	2.533	0.03*
	Female	7.11±5.09				
GAD-7	Male	4.06±4.48	2.11	0.084	2.268	0.04*
	Female	6.24±5.25				
Suicidal ideation	Male	0.08±0.28	1.66	-0.026	0.303	0.08
	Female	0.27±0.58				

\*P value significant at <0.05, GAD-7: Generalized anxiety disorder scale, PHQ-9: Patient health questionnaire, CI: Confidence interval

Figura 19: ansia e depressione nei soggetti con DA di sesso maschile e femminile [209]

lo studio ha riscontrato differenze statisticamente significative nei punteggi di severità riguardanti la depressione, ma non il disturbo d'ansia. [209]

Parameter	Score	N (%)			Intergroup gender difference
		Male	Female	Total	
PHQ-9	0-4	23 (63.9)	12 (26.7)	35 (43.2)	Cramer's V=0.397 P=0.012*
	5-9	9 (25.0)	22 (48.9)	31 (38.3)	
	10-14	1 (2.8)	7 (15.6)	8 (9.9)	
	15-19	2 (5.6)	3 (6.7)	5 (6.2)	
	20-27	1 (2.8)	1 (2.2)	2 (2.5)	
GAD-7	0-4	23 (63.9)	19 (42.2)	42 (51.9)	Cramer's V=0.267 P=0.12
	5-9	10 (27.8)	17 (37.8)	27 (33.3)	
	10-14	-	4 (8.9)	4 (4.9)	
	15-21	3 (8.3)	5 (11.1)	8 (9.9)	

\*P value significant at <0.05, GAD-7: Generalized anxiety disorder scale, PHQ-9: Patient health questionnaire

## **Figura 20: score di gravità in pazienti con DA di sesso maschile e femminili [209]**

### **Differenze di genere secondo lo studio svedese BAMSE**

Il progetto BAMSE, nato in Svezia nel 1994, ha seguito 4089 bambini con DA dai 2 mesi fino ai 24 anni.

Alla fine dei 24 anni, i giovani adulti sono stati sottoposti a un questionario riguardante manifestazioni di asma, rinite ed Eczema atopico.

Inoltre, sono stati svolti esami ematochimici e valutazioni con la scala POEM (Patient oriented eczema measure).

Dei 4089 bambini inizialmente arruolati, solo 543 (17,8%) era ancora affetto da DA all'età di 24 anni. [210]

In entrambi i sessi le lesioni eczematose erano più frequentemente localizzate a livello di mani ed estremità.

L'inguine e la regione pubica erano più frequentemente colpiti nel sesso maschile (14.1%) rispetto al sesso femminile (7.9%) (P=0.02).

Alla domanda "il prurito ha affetto negativamente il tuo riposo notturno nell'ultimo anno?", hanno risposto positivamente il 26.1% delle femmine e il 15.5% dei maschi (P<0.003).

Per quanto riguarda la frequenza dei disturbi del sonno femmine vs. maschi i risultati riportano: mai (47.7% vs. 58.7%), raramente (26.1% vs. 25.8%), occasionalmente (19.8% vs. 9.9%), spesso (5.5% vs. 3.8%) e sempre (0.9% vs. 1.9%). [210]

L'analisi sulle differenze terapeutiche è riassunta nella tabella sottostante.

Reported treatments for AD the past year	Females		Males		P-value†
	n	%	n	%	
Emollients	312/322	96.9	183/198	92.4	0.02
Topical glucocorticoids	215/322	66.8	121/198	61.1	0.19
Phototherapy	13/317	4.1	6/196	3.1	0.54
Oral glucocorticoids	32/317	10.1	16/196	8.2	0.46
Other alternative AD treatments	99/317	31.2	58/196	29.6	0.69

AD, atopic dermatitis.

†P-values calculated by chi-squared tests.

### Figura 21. Differenze terapeutiche nel sesso maschile e femminile. [210]

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nell'analisi della gravità della DA nelle due classi di pazienti, valutata secondo la scala POEM. [210]

Le IgE sieriche specifiche contro comuni antigeni aventi ruolo nella riacutizzazione della DA, erano presenti nel 67.8% dei 543 pazienti nel gruppo ancora affetto da DA all'età di 24 anni, contro il 39.0% dei pazienti che non aveva avuto manifestazioni cliniche di DA nell'ultimo anno.

La sensibilizzazione IgE mediata è significativamente più frequente in pazienti di sesso maschile rispetto al sesso femminile (79.6% vs. 61.3%),  $P < 0.0001$ . [210]

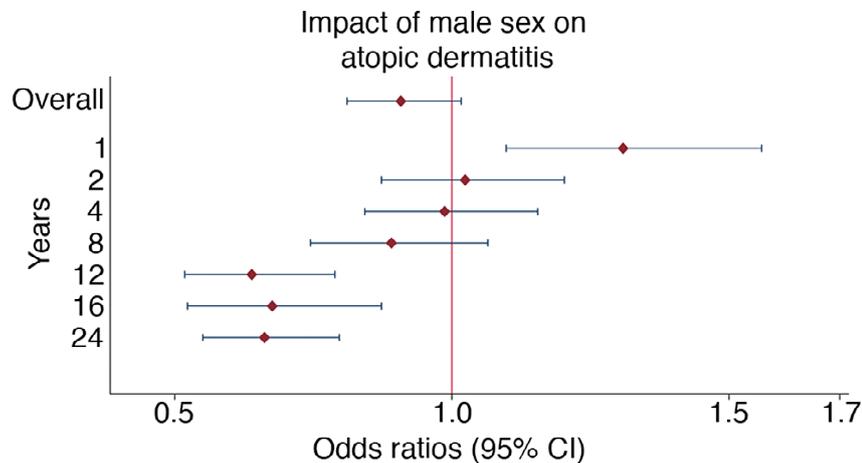
Sono molto interessanti, infine, i risultati ottenuti analizzando quanti dei 4089 pazienti inizialmente inclusi a 2 mesi d'età nello studio presentassero ancora DA dopo 1, 2, 4, 8, 12, 16 e 24 anni di follow-up.

Usando il sesso femminile come riferimento, l'odds ratio lungo tutto il periodo per il sesso maschile era di 0.90 (95% CI; 0.81-1.02).

Tuttavia, come mostrato in tabella, l'impatto del sesso maschile cambia negli anni, con OR di 1.31 (CI; 1.10-1.56) nel primo anno.

Dopo 2, 4 e 8 anni non ci sono differenze significative.

Esse ricompaiono dopo 12, 16 e 24 anni d'età, con ridotto rischio di essere ancora affetti da DA (OR: 0.64, 95% CI; 0.52–0.79) (OR: 0.68, 95% CI; 0.52–0.87) (OR: 0.66, 95% CI; 0.55–0.80). [210]



**Figura 22: impatto del sesso maschile nella Dermatite Atopica. [210]**

### **La presenza di lesioni eczematose in regioni visibili influenza maggiormente la qualità di vita nel sesso femminile?**

Uno studio svolto dal Roskilde Hospital, in Danimarca, ha analizzato l'influenza del sesso nella differente percezione della gravità della DA, con ovvie conseguenze sulla qualità della vita. [210]

Lo studio ha analizzato le risposte date da 112 pazienti adulti (età media 35.3 anni), a un questionario riguardante le caratteristiche cliniche della patologia, la localizzazione, l'estensione, la gravità percepita e altri fattori, riguardanti qualità della vita, terapia e aspettative future. [211]

le pazienti di sesso femminile dichiaravano una maggiore estensione della malattia, coinvolgente in media 5.27 delle 8 regioni corporee comprese nel questionario, contro le 3.95 degli uomini (differenza media 1.32, 95% CI, 0.47-2.16) [211]

Il 78.3% delle pazienti dichiarava coinvolgimento delle regioni visibili (testa, collo e

mani), contro il 55.7% dei pazienti di sesso maschile.

Le femmine dichiaravano inoltre in media il coinvolgimento di 2.35 parti visibili su 3, contro l'1.75 degli uomini (differenza media 0.60; 95% CI 0.26-0.95; P = 0.001). [211]

Lo score DLQI (Dermatology Life Quality Index) non presentava differenze tra i due sessi (9.44 M, 9.74 F).

È stata trovata una correlazione statisticamente significativa tra punteggio DLQI e coinvolgimento di regioni visibili (testa, collo, mani) per quanto riguarda il sesso femminile, analizzato con metodo Kruskal-Wallis, utilizzato per l'analisi di variabili non parametriche (KW test, 14.2; P = 0.001).

Questa correlazione non era presente nel sesso maschile.

Lo studio dichiara dunque che il sesso abbia una influenza sia sulla localizzazione delle lesioni della DA, ma soprattutto sulla percezione della gravità delle stesse e la loro influenza sulla qualità della vita.

Si ritiene dunque che le pazienti di sesso femminile diano maggiore importanza alle conseguenze deturpanti delle malattie dermatologiche. [211]

## **4 Studio sperimentale**

### **4.1 Introduzione**

La dermatite atopica è una patologia infiammatoria immunomediata cutanea, che colpisce soprattutto i bambini, ma che è presente anche nell'1-3% degli adulti.

Il prurito e le lesioni eczematose sono le manifestazioni cardine della DA, alla quale si associano espressioni cliniche diverse, le quali differiscono nelle varie fasi di vita del soggetto affetto da DA.

In età adulta la DA ha una clinica caratterizzata soprattutto da lesioni lichenificate associate a noduli, dovuti al continuo grattamento, attuato dal paziente nel tentativo di lenire il prurito.

Il paziente adulto è inoltre caratterizzato dalla presenza di un gran numero di comorbidità, sia atopiche che non.

In particolare le comorbidità non atopiche possono avere una grande influenza sulla qualità di vita del paziente e determinare problematiche concomitanti, le quali, oltre a peggiorare il quadro generale del paziente, possono anche limitare le strategie terapeutiche.

L'analisi della differente incidenza delle varie comorbidità nei due sessi è argomento non ancora studiato in maniera approfondita in letteratura. Si trovano soprattutto studi analizzanti singole comorbidità, senza dare una visione d'insieme.

Le differenze biologiche e patologiche presenti nei due sessi possono portare a differenti scelte terapeutiche, costringendoci a volte a dover escludere terapie efficaci ma gravate da eccessivi effetti collaterali.

## **4.2 Materiali e Metodi**

### **Design dello studio**

Lo studio è di tipo trasversale, osservazionale, multicentrico ed è stato eseguito in accordo con l'ultima revisione della dichiarazione di Helsinki (2009/58)

### **Popolazione analizzata**

Lo studio ha raccolto i dati di 686 pazienti (357 M e 329 F) affetti da dermatite atopica attualmente in cura presso i principali centri clinici dermatologici del centro e sud Italia tra cui: policlinico di Tor Vergata (Roma), Modena, Milano, Cattolica, Firenze, Genova, L'Aquila, Chieti, Catania, Bologna, Bari, Ancona, Ferrara, Cagliari, La sapienza Polo Pontino (Roma), due centri clinici dermatologici di Napoli, Pisa, Università della Calabria.

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati anamnestici, demografici e clinici : età, sesso, durata di malattia, età di esordio, BMI, circonferenza vita, circonferenza fianchi, rapporto circonferenza vita/fianchi, glicemia, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, pressione arteriosa sistolica e diastolica, intensità del prurito, qualità della vita attraverso lo score DLQI e severità della malattia cutanea definita tramite gli score SCORAE e EASI, comorbidità associata alla dermatite atopica (asma, rinite, congiuntivite, alopecia, disturbi del sonno, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, obesità addominale). Per ogni paziente è stata eseguita l'anamnesi farmacologica per quanto riguarda terapie pregresse e in atto per la cura della dermatite atopica

### **Criteri di selezione della popolazione da analizzare**

Criteri di eleggibilità per l'inclusione nello studio sono: età  $\geq$  18 aa affetti da dermatite atopica lieve, moderata o severa e in trattamento con farmaci convenzionali topici e/o sistemici (corticosteroidi topici, corticosteroidi sistemici, inibitori topici della Calcineurina,

ciclosporina A, Methotrexate, Azatioprina, Micofenolato Mofetile sodico, antistaminici sistemici, PUVA/UVA/UVBnb). La scelta di prediligere criteri di inclusione ampi risponde alla necessità di identificare una popolazione di pazienti il più aderente possibile a quella riscontrabile nella real life e rappresentativa dell'intero spettro di malattia.

## **Obiettivi dello studio**

La finalità dello studio è valutare le eventuali differenze di genere in pazienti affetti da DA, sia dal punto di vista clinico, le comorbidità e le eventuali strategie terapeutiche.

## **Analisi statistica**

Il test di Shapiro-Wilk ha mostrato che le variabili non quantitative non avevano distribuzione normale; perciò, è stato utilizzato un approccio non parametrico per l'analisi.

Mediane e range interquartile (IQR) riassumevano le variabili quantitative, frequenza assoluta e relativa riassumevano le variabili qualitative.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi differenti: a esordio precoce (< 50 anni) e a esordio tardivo (> 50 anni).

Il confronto tra i gruppi è stato effettuato con Wilcoxon rank sum test e Chi-square per le variabili quantitative, Fisher exact test per le variabili qualitative.

Sono stati ritenuti statisticamente significativi p-value <0.001.

## **4.3 Risultati**

### ***Caratteristiche demografiche e cliniche in base al genere***

La popolazione analizzata comprendeva un totale di 686 pazienti, di cui 357 maschi (52%) e 329 femmine (48%).

La mediana era di 36 anni (IQR: 25; 50) di età e 22 (IQR: 11; 32) anni di durata di malattia, senza differenze significative tra il sesso femminile e maschile (p=0.628)

		Total 686	Gender		p
			Males 357	Females 329	
Age [median (IQR)]	Years	36 (25;50)	34 (25;50)	36 (26;49)	0.838
AD onset [n (%)]	Early	n = 660 616 (93.3)	n = 345 318 (92.2)	n = 315 298 (94.6)	0.274
	Late	44 (6.7)	27 (7.8)	17 (5.4)	
Disease duration [median (IQR)]	Years	22 (11;32)	21 (11;30)	23 (10;34)	0.628
DLQI [median (IQR)]	(0-30)	14 (8;20)	14 (8;20)	14 (8;20)	0.922
Pruritus [median (IQR)]	(1-10)	8 (6;9)	8 (6;9)	8 (6;9)	0.503
BMI [median (IQR)]	Kg/m <sup>2</sup>	23.4 (21.2;26.1)	24.2 (22.8;26.9)	21.9 (20.2;24.8)	<0.001
Waist circumference [median (IQR)]	cm	79 (70;90)	85 (78;95)	74 (68;82)	<0.001
Hip circumference [median (IQR)]	cm	93 (86;100)	93 (85;100)	92 (86;98)	0.716
Glycaemia [median (IQR)]	mg/dL	82 (74;90)	83 (72;90)	82 (74;89)	0.954
Serum cholesterol [median (IQR)]	mg/dL	174 (156;197)	174 (158;200)	174 (156;194)	0.571
Serum triglycerides [median (IQR)]	mg/dL	95 (77;125)	98 (80;140)	91 (74;118)	0.006
Serum cholesterol HDL [median (IQR)]	mg/dL	54 (46;62)	51 (44;58)	57 (50;67)	<0.001
Systolic blood pressure [median (IQR)]	mmHg	120 (110;130)	120 (120;130)	120 (110;125)	<0.001
Dyastolic blood pressure [median (IQR)]	mmHg	80 (70;80)	80 (70;80)	75 (70;80)	<0.001

p refers to the Wilcoxon rank sum test for quantitative variables; IQR: 1°- 3° quartiles;

\*Chi-square test for categorical variables

Dall'analisi statistica non sono emerse significative differenze per quanto riguarda la maggior parte delle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da DA.

Nella maggior parte dei pazienti, in maniera concorde con quanto presente in letteratura, la DA insorge soprattutto precocemente.

Solo il 6.7 % dei pazienti ha infatti avuto insorgenza dopo i 50 anni e anche in questo caso le modiche differenze tra i sessi (7.8% M, 5.4% F), sono risultate non statisticamente significative (p=0.274).

Grande concordanza è presente per fattori come la qualità di vita dichiarata dai pazienti valutata con la scala DLQI (range 0-30), con mediana di 14 (IQR 8; 20) per entrambe le popolazioni (p=0.922).

Allo stesso modo è presente grande concordanza nei livelli glicemici dei pazienti di entrambi i sessi, con valore mediano di 82 mg/dL (IQR 74; 90) per l'intera popolazione, 83 mg/dL (IQR 72; 90) nel maschio e 82 mg/dL (IQR 74; 89) nella femmina (p=0.954).

Fattori come il prurito e colesterolemia totale non presentavano differenze statisticamente significative, con p-value di 0.503 e 0.571 rispettivamente, mentre la trigliceridemia era più bassa nelle donne rispetto all'uomo (98 M; 91 F;  $p = 0.006$ ).

Sono risultate statisticamente significative le differenze di alcuni valori antropometrici come il BMI, con mediana di 23.4 Kg/ m<sup>2</sup> nell'intera popolazione (IQR 21.2; 26.1), con valori di 24.2 Kg/ m<sup>2</sup> (IQR 22.8; 26.9) nel maschio e 21.9 Kg/ m<sup>2</sup> nella femmina ( $p < 0.001$ )

La circonferenza addominale si è rivelata significativamente maggiore nel maschio (85 cm; IQR 78; 95) rispetto alla femmina (74 cm; IQR 68; 72) ( $p < 0.001$ )

Per il colesterolo HDL sierico la mediana di tutta la popolazione era di 54 mg/dL (IQR 46; 62), nelle femmine era di 57 mg/dL (IQR 50; 67), nel maschio di 51 mg/dL (IQR 44; 58).

In questo caso la differenza è risultata statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Infine, sono risultati statisticamente significative anche le differenze nella pressione arteriosa, sia sistolica (M 120 mmHg; IQR 120; 130) (F 120 mmHg; IQR 110; 125), che diastolica (M 80 mmHg; IQR 70; 80) (F 75 mmHg; IQR 70; 80) con  $p < 0.001$ .

### ***Comorbidità metaboliche in base al genere***

I risultati dell'analisi riguardo alla prevalenza delle comuni comorbidità cardiometaboliche in pazienti affetti da DA ha mostrato l'assenza di differenze statisticamente significative ( $p < 0.001$ ) in tutti i fattori valutati nell'analisi statistica, come è possibile vedere nella tabella sottostante.

		Gender			
		Total	Males	Females	p
Hypercholesterolemia [n (%)]	No	n=509 397 (78)	n=259 197 (76.1)	n=250 200 (80)	0.287
	Yes	112 (22)	62 (23.9)	50 (20)	
Hypertriglyceridemia [n (%)]	No	n=505 494 (97.8)	n=256 246 (96.1)	n=249 248 (99.6)	0.011
	Yes	11 (2.2)	10 (3.9)	1 (0.4)	
Diabetes [n (%)]	No	n=504 497 (98.6)	n=253 248 (98)	n=251 249 (99.2)	0.450
	Yes	7 (1.4)	5 (2)	2 (0.8)	
Hypertension [n (%)]	No	n=538 470 (87.4)	n=277 231 (83.4)	n=261 239 (91.6)	0.004
	Yes	68 (12.6)	46 (16.6)	22 (8.4)	
Metabolic syndrome [n (%)]	No	n=486 482 (99.2)	n=244 241 (98.8)	n=242 241 (99.6)	0.624
	Yes	4 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)	

p refers to Fisher exact test

In generale la prevalenza di queste comorbidity risulta generalmente piuttosto bassa, soprattutto per quanto riguarda il diabete, presente solo nell' 1.4% dei pazienti analizzati (2% M; 0.8% F) e la sindrome metabolica nello 0.8% dei pazienti (1.2% M; 0.4 % F), senza differenze statisticamente significative.

Decisamente più elevate la prevalenza di ipercolesterolemia (22%) e di ipertensione (12.6%), senza tuttavia differenze significative tra i due sessi.

Infine, l'ipertrigliceridemia è presente nel 2.2% dei pazienti (3.9% M; 0.4 % F), senza differenze significative (p = 0.011).

### ***Comorbidity atopiche in base al genere***

L'analisi delle comorbidity "atopiche", riguardanti cioè quell'insieme di meccanismi che vengono spiegati con la teoria della marcia atopica, e aventi in genere fisiopatologia in comune, ha dimostrato anch'essa una mancanza di differenze statisticamente significative.

Le patologie valutate e la loro frequenza è mostrata nella tabella sottostante.

		Total	Gender		p
			Males	Females	
Asthma [n (%)]	No	n=686 453 (66)	n=357 227 (63.6)	n=329 226 (68.7)	0.171
	Yes	233 (34)	130 (36.4)	103 (31.3)	
Conjunctivitis [n (%)]	No	n=686 399 (58.2)	n=357 208 (58.3)	n=329 191 (58.1)	0.999
	Yes	287 (41.8)	149 (41.7)	138 (41.9)	
Rhinitis [n (%)]	No	n=686 289 (42.1)	n=357 151 (42.3)	n=329 138 (41.9)	0.938
	Yes	397 (57.9)	206 (57.7)	191 (58.1)	
Sleep disorders [n (%)]	No	n=686 272 (39.7)	n=357 140 (39.2)	n=329 132 (40.1)	0.815
	Yes	414 (60.3)	217 (60.8)	197 (59.9)	
Alopecia [n (%)]	No	n=589 535 (90.8)	n=309 286 (92.6)	n=280 249 (88.9)	0.153
	Yes	54 (9.2)	23 (7.4)	31 (11.1)	

p refers to Fisher exact test

Le comorbidità atopiche presentano una prevalenza decisamente alta in pazienti con DA, soprattutto per quanto riguarda la rinite (57.9%) e la congiuntivite (41.8%).

In queste due in particolare è presente una elevata concordanza tra i due gruppi in analisi, con prevalenza del 57.7% nel maschio e 58.1% nella femmina per quanto riguarda la rinite, e del 41.7% nel maschio e 41.9% nella femmina per quanto riguarda la congiuntivite.

Elevatissima è la prevalenza dei disturbi del sonno, riconosciuti infatti in letteratura come una dei principali disturbi che affliggono i pazienti con DA.

Essa si attesta al 60.3% (60.8 M; 59.9 F), senza differenze significative tra i due gruppi.

L'asma è presente nel 34% dei pazienti (36.4% M; 31.3% F)

Infine, tra le comorbidità analizzate in questo gruppo la meno frequente è l'alopecia con frequenza del 9.2% (7.4 M; 11.1 F)

### ***Differenza nei trattamenti, topici e sistemici, in base al genere***

L'analisi riguardante i vari trattamenti somministrati ai pazienti, ha valutato la terapia attuale e le terapie pregresse, specificando anche se un paziente non ha mai assunto un

certo tipo di terapia farmacologica.

Le terapie analizzate sono i corticosteroidi topici e sistemici, gli inibitori topici della Calcineurina, gli antistaminici sistemici, Ciclosporina A, Methotrexate e Azatioprina.

Tra le terapie non farmacologiche si è analizzata la fototerapia con Puva/uva/uvbnb.

Le più frequentemente utilizzate sono le terapie topiche, con al primo posto i corticosteroidi topici, mai somministrati solo all'1.6% del totale della popolazione (1.7% M; 1.5% F) e attualmente utilizzati dal 43.4% (42% M; 45% F).

Molto utilizzati sono anche gli inibitori topici della Calcineurina, anche se meno frequentemente dei corticosteroidi topici.

In questo caso è attualmente in terapia con questi farmaci il 19% della popolazione (19.6% M; 18.2% F), mentre non l'ha mai assunta il 33.1% del totale (19.6% M; 18.2% F).

Tra le terapie sistemiche la più frequentemente utilizzata è quella antistaminica, non somministrata mai solo all'8.2% dei pazienti (7.3% M; 9.1% F) e attualmente presente nella terapia del 25.4% dei pazienti (27.7% M; 22.8% F).

Gran parte dei pazienti in passato è stato sottoposto a terapia con corticosteroidi sistemici (73.5%; 72.3% M; 74.8% F), senza che sia tuttavia presente nella terapia attuale (8.2%; 8.7% M; 7.6% F).

Dati simili riguardano la ciclosporina A, la quale è presente nella terapia attuale del 9.6% della popolazione (10.6% M; 8.5% F), ed è stata usata in passato dal 54.4% del totale (58% M; 50.8% F).

La maggior parte dei pazienti (96.2%; 95.2% M; 97.3% F) non ha mai assunto l'Azatioprina e solo lo 0.3% (0.3% M; 0.3% F) lo assume al momento dell'indagine.

L'unica terapia non farmacologica analizzata è la fototerapia.

La maggior parte dei pazienti non è mai stato sottoposto a questa terapia (61.9%; 61.2% M; 62.7% F), e solo il 3.1% è attualmente in terapia (2.8% M; 3.4% F).

Nessuna delle terapie sopra citate presenta differenze statisticamente significative tra sesso maschile e femminile ( $p > 0.001$ )

Unica terapia che ha mostrato differenze di genere statisticamente significative è il Methotrexate, farmaco poco utilizzato, come dimostra il fatto che il 90.5% (86.3% M; 95.1% F) della popolazione non l'ha mai assunto, e solo l'1% (1.7% M; 0.3% F) lo sta assumendo attualmente

In questo caso vediamo un utilizzo maggiore nei pazienti di sesso maschile ( $p < 0.001$ )

La seguente tabella riporta i dati ottenuti dallo studio riguardo le differenze terapeutiche rispetto al sesso.

		Gender			p
		Total n=686	Males n=357	Females n=329	
Topical corticosteroids [n (%)]	Never	11 (1.6)	6 (1.7)	5 (1.5)	0.735
	Previous	377 (55)	201 (56.3)	176 (53.5)	
	On-going	298 (43.4)	150 (42)	148 (45)	
Topical calcineurin inhibitors [n (%)]	Never	227 (33.1)	112 (31.4)	115 (35)	0.605
	Previous	329 (48)	175 (49)	154 (46.8)	
	On-going	130 (19)	70 (19.6)	60 (18.2)	
Systemic corticosteroids [n (%)]	Never	126 (18.4)	68 (19)	58 (17.6)	0.748
	Previous	504 (73.5)	258 (72.3)	246 (74.8)	
	On-going	56 (8.2)	31 (8.7)	25 (7.6)	
Systemic antihistamines [n (%)]	Never	56 (8.2)	26 (7.3)	30 (9.1)	0.274
	Previous	456 (66.5)	232 (65)	224 (68.1)	
	On-going	174 (25.4)	99 (27.7)	75 (22.8)	
Puva/uva/uvbnb [n (%)]	Never	423 (61.9)	218 (61.2)	205 (62.7)	0.797
	Previous	239 (35)	128 (36)	111 (33.9)	
	On-going	21 (3.1)	10 (2.8)	11 (3.4)	
Cyclosporine A [n (%)]	Never	246 (35.9)	112 (31.4)	134 (40.7)	0.035
	Previous	374 (54.5)	207 (58)	167 (50.8)	
	On-going	66 (9.6)	38 (10.6)	28 (8.5)	
Metotrexate [n (%)]	Never	621 (90.5)	308 (86.3)	313 (95.1)	<0.001
	Previous	58 (8.5)	43 (12)	15 (4.6)	
	On-going	7 (1)	6 (1.7)	1 (0.3)	
Azathioprine [n (%)]	Never	660 (96.2)	340 (95.2)	320 (97.3)	0.279
	Previous	24 (3.5)	16 (4.5)	8 (2.4)	
	On-going	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	

p refers to Fisher exact test

## 4.4 Discussione

I dati a nostra disposizione forniscono diversi spunti di riflessione, riguardanti sia l'aspetto clinico che le strategie terapeutiche della DA nei due sessi.

In linea generale possiamo sicuramente dichiarare che alla luce dello studio, le differenze non sono numerose, con tuttavia alcune eccezioni che non vanno trascurate.

Dal punto di vista demografico e clinico i pazienti analizzati presentano grande omogeneità nei due sessi, senza grandi differenze.

In entrambi i sessi abbiamo soprattutto pazienti "metabolicamente sani", non presentanti quindi in generale quelle comorbidità e fattori di rischio cardiovascolari, molto frequenti

nella popolazione generale.

Dagli studi si è dimostrato infatti che, a differenza di altre patologie infiammatorie cutanee, non esista una grande associazione tra DA e maggior rischio cardiovascolare o disordini metabolici. [97]

Anche i livelli glicemici della popolazione analizzata erano nella norma (mediana 82 mg/dL), a conferma di quanto è stato riscontrato da una recente (2022) review sistematica analizzante le comorbidità della DA, che ha rilevato addirittura una correlazione inversa tra DA e Diabete Mellito, soprattutto di tipo 2. [97]

Al contrario, BMI, circonferenza addominale, colesterolemia HDL, pressione sistolica e diastolica hanno mostrato alcune piccole differenze tra i due gruppi in analisi.

BMI e circonferenza addominale, indici di adiposità dei pazienti, ci mostrano anche in questo caso una popolazione normopeso e senza aumentata obesità viscerale, con tuttavia delle differenze.

Il BMI dei pazienti maschi è leggermente più alto delle femmine (24.2 vs 21.9), così come è maggiore la circonferenza addominale (85cm vs 74cm).

Nell'interpretazione di questi dati dobbiamo tuttavia considerare che i punteggi medi di BMI nella popolazione italiana differiscono tra maschio e femmina.

Focalizzandoci soprattutto sulla fascia di età 31-45, di cui fa parte la maggior parte dei pazienti del nostro studio (età mediana 36 anni), vediamo che il BMI medio italiano si attesta su 23.02 nella femmina e 25.47 nel maschio, con differenze sostanzialmente sovrapponibili a quelle presenti nella popolazione del nostro studio. [212]

Allo stesso modo le differenze di circonferenza addominale tra i due sessi, anche se statisticamente significative, non mostrano una reale differenza tra i due gruppi, considerando che questo indice ha intervalli di riferimento diversi per il maschio e la femmina.

In entrambi i sessi i valori sono nei range di normalità.

Discorso analogo può essere fatto per i valori di colesterolemia HDL e di pressione arteriosa.

Dai dati raccolti dall'European Society of Cardiology (ESC) tra il 1998 e 2012 nella popolazione italiana, notiamo infatti che per tutti e tre i valori citati, le differenze presenti tra i due sessi sono presenti anche nella popolazione generale. [213]

I livelli di colesterolemia HDL nella popolazione dello studio ESC si attestano infatti su livelli medi più alti nella femmina (62mg/dL vs 51mg/dL), in linea con quanto trovato nel nostro studio (mediana 57 mg/dL vs 51 mg/dL).

Allo stesso modo le differenze pressorie che notiamo nel nostro studio sono riscontrabili anche nella popolazione generale italiana, con valori medi sistolici e diastolici più elevati nel maschio rispetto alla femmina. [213]

Possiamo quindi concludere che le differenze presenti nei pazienti con DA in studio sono riconducibili a differenze intrinseche presenti nell'intera popolazione, non dovute a espressioni diverse della malattia nei due sessi.

Discorso analogo può essere fatto per le comorbidità "atopiche", aventi quindi come substrato fisiopatologico gli analoghi meccanismi determinanti l'insorgenza della Dermatite Atopica.

L'analisi dei dati a nostra disposizione non ha rivelato alcuna differenza statisticamente significativa nell'insorgenza di Asma, Congiuntivite, Rinite, Disturbi del sonno e Alopecia.

È tuttavia interessante notare l'altissima incidenza di disturbi del sonno (60.3% dei pazienti M e F), che sono riconosciuti come uno dei principali fattori aventi influenza negativa sulla qualità di vita dei pazienti, insieme al prurito, anche esso ben presente e piuttosto intenso nei soggetti analizzati, con punteggio mediano pari a 8 su una scala da 1 a 10.

Non sono infine presenti grandi differenze nell'approccio terapeutico nei pazienti dei due sessi, con la maggior parte di essi trattati con terapie topiche con corticosteroidi e antistaminici sistemici per il prurito.

Gli antistaminici sono ancora molto utilizzati, nonostante gli studi dimostrino la loro scarsa efficacia; questo ampio utilizzo è probabilmente dovuto alla loro sicurezza e povertà di effetti collaterali.

Le terapie sistemiche immunosoppressive sono ovviamente le meno utilizzate, rappresentando un trattamento di seconda linea delle forme gravi e resistenti, a causa dei numerosi effetti collaterali.

Proprio gli effetti collaterali di questi farmaci ci permettono di dare una spiegazione all'unica differenza significativa presente nella terapia nei due sessi.

Il Methotrexate è presente o è stato utilizzato in passato nel 13.7% dei pazienti maschi, contro solo il 4.9% delle pazienti femmina.

Alla luce del fatto che la mediana dell'età dei pazienti presenti nel nostro studio era di 36 anni, è chiaro che vanno tenuti in considerazione, quando somministriamo una terapia, le sue implicazioni negative su fertilità ed eventuali problematiche in gravidanza, ed è questo il motivo per il quale il Methotrexate è poco utilizzato nelle pazienti di sesso femminile.

Il Methotrexate è un farmaco avente effetti teratogeni e pro abortivi, utilizzato infatti nell'interruzione precoce delle gravidanze ectopiche.

È fondamentale dunque abbinare alla terapia con Methotrexate, in entrambi i sessi, una buona contraccezione per evitare gli effetti negativi.

Uno studio prospettico multicentrico, svolto nel 2014, analizzava gli effetti della terapia con Methotrexate in pazienti gravide affette da malattia reumatica, riscontrando aborti spontanei nel 42.5% delle gravidanze e presenza di difetti congeniti maggiori nel 6.6% dei bambini nati vivi. [214]

La scelta terapeutica nel sesso femminile durante la gravidanza è ulteriormente complicata dal fatto che essa stessa determina esacerbazioni o insorgenza *de novo* di

lesioni cutanee eczematose, soprattutto durante il terzo trimestre. [215]

Nell'80% delle pazienti affette da DA le manifestazioni rimangono stabili o peggiorano durante la gravidanza, rendendo quindi non praticabile una sospensione terapeutica, strategia frequentemente utilizzata in gran parte delle patologie, a causa del fatto che la maggior parte degli studi sulla sicurezza dei farmaci escludono a priori le pazienti gravide. [215]

A questo va aggiunto il fatto che il 70% delle pazienti gravide rifiuta qualsiasi tipo di terapia, indipendentemente dalla patologia, a causa della paura di mettere a rischio la gravidanza. [216]

Le nuove strategie terapeutiche con Jak-i e anticorpi monoclonali, come il Dupilumab, rappresentano una possibile rivoluzione nella terapia, è quindi chiaro che va analizzato la sicurezza di un loro utilizzo proprio nelle giovani pazienti di sesso femminile, le quali corrono il rischio di non essere adeguatamente trattate.

Va considerato infatti che oltre ai farmaci, anche una DA non trattata ha influenze negative nella paziente gravida.

Oltre alle complicanze infettive come infezioni Stafilococciche e Eczema Herpeticum, sono più frequenti problematiche riguardanti la salute mentale della madre e un aumentato rischio di patologie atopiche nel nascituro. [215]

Attualmente la terapia con Jak-i non è approvata per l'utilizzo durante la gravidanza, in quanto studi svolti sugli animali hanno dimostrato effetto teratogeno se utilizzati a dosaggi molto elevati, mentre a dosaggi terapeutici non sono risultati dannosi. [215]

Allo stato attuale è disponibile solo uno studio case report, riguardante una donna sottoposta a terapia con baricitinib fino alla 17esima settimana di gestazione; la gravidanza è stata portata a termine senza alcuna complicanza.

Resta dunque obbligatorio l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci per almeno una settimana dopo la fine della terapia con Jak-i.

Per quanto riguarda il Dupilumab, anticorpo monoclonale, utilizzato come terapia in pazienti affetti da DA moderata e severa, sembra essere più sicuro in gravidanza, ma resta al momento controindicato e richiede anch'esso utilizzo di metodi contraccettivi sicuri.

La problematica di questo farmaco deriva dal fatto che essendo una IgG, passa liberamente la barriera emato-placentare e raggiunge il sangue fetale.

Durante gli studi clinici per l'approvazione del Dupilumab si sono verificate 42 gravidanze nonostante l'utilizzo di contraccettivi, e nessuna di esse ha mostrato complicanze e malformazioni. [215]

Allo stesso modo i report clinic disponibili al momento confermano l'assenza di effetti negativi su una eventuale gravidanza.

Alla luce di quanto detto, si ritiene che il Dupilumab possa in futuro rappresentare una strategia terapeutica sicura nel sesso femminile, ma al momento a causa della scarsità di prove, derivanti soprattutto da case reports e non da studi randomizzati controllati, se ne sconsiglia l'utilizzo, lasciando comunque la possibilità di eventuali utilizzi off-label in caso di buon rapporto rischio beneficio. [215]

In conclusione, possiamo dire che al momento non esistono terapie che permettano una buona efficacia nel trattamento delle giovani donne affette da DA senza avere influenze negative su una eventuale gravidanza indesiderata.

Sono presenti tuttavia segnali positivi, riguardanti sia i Jak-i che la terapia con Dupilumab.

Per quanto riguarda i Jak-i, nonostante siano al momento controindicati in gravidanza perché teratogeni negli studi su animali, rappresentano comunque un'ottima strategia terapeutica, grazie ai loro scarsi effetti collaterali al di fuori della gravidanza.

Tra questi ricordiamo, soprattutto per le nuove molecole come Abrcitinib e Upadacitinib,

un lieve incremento dei livelli lipidici; questo rappresenterebbe una eventuale controindicazione in pazienti affetti da dislipidemia, in quanto potrebbe incrementare i rischi cardiovascolari.

Come abbiamo riscontrato dai dati del nostro studio, le pazienti di sesso femminile affette da DA presentano un miglior profilo lipidico (HDL più elevate) e pressione sia sistolica che diastolica più bassa rispetto ai pazienti maschi; questo permette quindi un utilizzo più sicuro proprio nelle pazienti di sesso femminile.

Inoltre, i Jak-i presentano comunque alcune caratteristiche positive, grazie alla loro breve emivita, mancanza di accumulo e nessun effetto mutageno durante la gametogenesi; questo fa in modo che sia richiesto l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci solo per una settimana dopo l'ultima somministrazione.

In questo modo le pazienti di sesso femminile che desiderano una gravidanza possono essere coperte dalla terapia in maniera più costante prima della ricerca di una gravidanza. [215]

Il Methotrexate e il Micofenolato Mofetile, utilizzati in pazienti con DA moderata o severa resistente alle terapie tradizionali, richiedono infatti la sospensione terapeutica dai 3 ai 6 mesi prima dell'eventuale ricerca di una gravidanza. [215]

Ancor più vantaggioso sembra essere il Dupilumab, il quale non richiede un periodo di washout prima della ricerca di una eventuale gravidanza e sembra avere potenziale sicurezza durante la stessa.

Sono tuttavia richiesti studi più approfonditi che dimostrino in maniera forte una sicurezza del suo utilizzo, al fine di poterne implementare l'uso in pazienti gravide.

## **Conclusione**

La presenza di un numero sempre maggiore di strategie terapeutiche, riguardanti qualsiasi patologia e in questo caso la dermatite atopica, ci permette di fare scelte terapeutiche sempre più sartoriali, tagliate su misura sul singolo paziente.

Per fare scelte di questo tipo dobbiamo tenere conto delle varie peculiarità di ogni singolo paziente, quali il sesso, le comorbidità, le patologie metaboliche e le alterazioni bioumorali.

Gli studi in questo campo saranno sempre più numerosi e permetteranno nel tempo di delineare singoli fenotipi o endotipi di ogni singola malattia, consentendo scelte terapeutiche personalizzate e sempre più efficaci.

Le differenze di genere presenti in pazienti adulti affetti da dermatite atopica sono in realtà poco numerose e rispecchiano in linea generale le differenze presenti nella popolazione generale.

Questo indica quindi una scarsa influenza della DA su alcune comorbidità metaboliche e cardiovascolari, come confermato anche dagli studi presenti in letteratura.

Questo non esclude che le pazienti di sesso femminile, essendo meno affette da ipertensione e dislipidemia, possano essere trattate in maniera più aggressiva con farmaci di nuova generazione, quali i JAK-i, i quali determinano un lieve incremento dei livelli lipidici.

In pazienti adulte di sesso femminile dobbiamo anche considerare gli eventuali desideri di gravidanza, con tutte le complicanze ad essa legate.

La gravidanza determina spesso una esacerbazione della DA, richiedendo in linea teorica un approccio più aggressivo, poco attuabile sia perché molti farmaci si sono dimostrati teratogeni, sia perché le pazienti preferiscono non assumere alcun farmaco durante la gravidanza.

Il Methotrexate, unica strategia terapeutica in cui abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra i due sessi, è meno utilizzato nel sesso femminile proprio a causa degli effetti dannosi in caso di gravidanze indesiderate e la poca maneggevolezza in caso di ricerca di una gravidanza, richiedendo 6 mesi di washout.

In questo quadro di complicata gestione terapeutica, alcuni nuovi farmaci, come il Dupilumab, possono rappresentare una rivoluzione sia per sicurezza che per efficacia. Nonostante gli studi attualmente a disposizione siano case report, il Dupilumab sembra essere efficace e privo di effetti collaterali anche in gravidanza.

Sono necessari ulteriori studi sia per analizzare in maniera più approfondita le differenze di genere legate alla DA, sia per valutare come le nuove strategie terapeutiche possano ottimizzare la copertura terapeutica di entrambi i sessi, alla luce delle differenze biologiche e patologiche presenti nei due gruppi.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Eichenfield LF, Frazer-Green L, Paller AS, Silverberg JI, Singh AM, Sidbury R. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jun;86(6):1335-1336.e18. doi: 10.1016/j.jaad.2022.01.009. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35085682.
- [2] Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lübke J, Seidenari S, Ring J; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Mar;24(3):317-28. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x. Epub 2009 Aug 31. PMID: 19732254.
- [3] Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020 May 15;101(10):590-598. PMID: 32412211.
- [4] Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005 Jun 2;352(22):2314-24. doi: 10.1056/NEJMcp042803. PMID: 15930422.
- [5] Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:8-16. doi: 10.1159/000370220. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25925336.
- [6] Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, Margolis DJ, de Bruin-Weller M, Eckert L. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1284-1293. doi: 10.1111/all.13401. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29319189.
- [7] David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0\_3. PMID: 29063428.
- [8] Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic

- dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol.* 1995 Nov;75(6):429-33. doi: 10.2340/0001555575429433. PMID: 8651017.
- [9] Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol.* 2005 Aug;125(2):183-200. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23668.x. PMID: 16098026.
- [10] Braff MH, Di Nardo A, Gallo RL. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *J Invest Dermatol.* 2005 Feb;124(2):394-400. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23443.x. PMID: 15675959.
- [11] Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct;9(5):437-46. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832e7d36. PMID: 19550302; PMCID: PMC2852024.
- [12] Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, Guy RH, Macgowan AL, Tazi-Ahnini R, Ward SJ. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009 Aug;129(8):1892-908. doi: 10.1038/jid.2009.133. Epub 2009 Jun 4. PMID: 19494826.
- [13] Yuki T, Tobiishi M, Kusaka-Kikushima A, Ota Y, Tokura Y. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. *PLoS One.* 2016 Sep 2;11(9):e0161759. doi: 10.1371/journal.pone.0161759. PMID: 27588419; PMCID: PMC5010286.
- [14] Sato J, Denda M, Chang S, Elias PM, Feingold KR. Abrupt decreases in environmental humidity induce abnormalities in permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2002 Oct;119(4):900-4. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.00589.x. PMID: 12406336.
- [15] Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Polley EC, Komarow HD; NISC Comparative Sequence Program; Murray PR, Turner ML, Segre JA. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012 May;22(5):850-9. doi:

- 10.1101/gr.131029.111. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22310478; PMCID: PMC3337431.
- [16] Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, Hata TR, Gallo RL. Staphylococcus aureus Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *J Invest Dermatol.* 2016 Nov;136(11):2192-2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27381887; PMCID: PMC5103312.
- [17] Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, Kumemura M. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Mar;111(3):587-91. doi: 10.1067/mai.2003.105. PMID: 12642841.
- [18] Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007 May;56(5):661-7. doi: 10.1136/gut.2006.100164. Epub 2006 Oct 17. PMID: 17047098; PMCID: PMC1942165.
- [19] Perkin MR, Craven J, Logan K, Strachan D, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE, MacCallum SF, McLean WH, Lack G, Flohr C; Enquiring About Tolerance Study Team. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug;138(2):509-16. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.031. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27241890.
- [20] Kim J, Han Y, Ahn JH, Kim SW, Lee SI, Lee KH, Ahn K. Airborne formaldehyde causes skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2016 Aug;175(2):357-63. doi: 10.1111/bjd.14357. Epub 2016 Feb 28. PMID: 27535603.
- [21] Pénard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, Annesi-Maesano I. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J.* 2010 Jul;36(1):33-40. doi:

- 10.1183/09031936.00116109. Epub 2010 Jan 14. PMID: 20075054.
- [22] Wang IJ, Chen SL, Lu TP, Chuang EY, Chen PC. Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2013 May;43(5):535-43. doi: 10.1111/cea.12108. PMID: 23600544.
- [23] Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 21;4(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z. PMID: 29930242.
- [24] Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G, Hevezi P, Plessner K, Schrupf H, Krjutskov K, Sergeeva O, Müller HW, Tsoka S, Kere J, Dillon SR, Steinhoff M, Homey B. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;138(2):500-508.e24. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.020. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27212086.
- [25] Kanda N, Hoashi T, Saeki H. The Roles of Sex Hormones in the Course of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 20;20(19):4660. doi: 10.3390/ijms20194660. PMID: 31547021; PMCID: PMC6802354.
- [26] Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130. PMID: 33923629; PMCID: PMC8074061.
- [27] Tsybikov NN, Petrisheva I, Fefelova EV, Kuznik BI, Magen E. Expression of TLR2 and TLR4 on peripheral blood monocytes during exacerbation of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015 Nov-Dec;36(6):e140-5. doi: 10.2500/aap.2015.36.3901. PMID: 26534745.
- [28] Manti S, Amorini M, Cuppari C, Salpietro A, Porcino F, Leonardi S, Giudice MMD,

- Marseglia G, Caimmi DP, Salpietro C. Filaggrin mutations and Molluscum contagiosum skin infection in patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Nov;119(5):446-451. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.019. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28866311.
- [29] Dežman K, Korošec P, Rupnik H, Rijavec M. SPINK5 is associated with early-onset and CHI3L1 with late-onset atopic dermatitis. *Int J Immunogenet*. 2017 Oct;44(5):212-218. doi: 10.1111/iji.12327. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28681574.
- [30] Di WL, Hennekam RC, Callard RE, Harper JI. A heterozygous null mutation combined with the G1258A polymorphism of SPINK5 causes impaired LEKTI function and abnormal expression of skin barrier proteins. *Br J Dermatol*. 2009 Aug;161(2):404-12. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09231.x. Epub 2009 May 12. PMID: 19438860.
- [31] Tsilingiri K, Fornasa G, Rescigno M. Thymic Stromal Lymphopoietin: To Cut a Long Story Short. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan 17;3(2):174-182. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.005. PMID: 28275684; PMCID: PMC5331833.
- [32] Indra AK. Epidermal TSLP: a trigger factor for pathogenesis of atopic dermatitis. *Expert Rev Proteomics*. 2013 Aug;10(4):309-11. doi: 10.1586/14789450.2013.814881. PMID: 23992412; PMCID: PMC4038411.
- [33] Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, Gilliet M, Ho S, Antonenko S, Lauerma A, Smith K, Gorman D, Zurawski S, Abrams J, Menon S, McClanahan T, de Waal-Malefyt Rd R, Bazan F, Kastelein RA, Liu YJ. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 2002 Jul;3(7):673-80. doi: 10.1038/ni805. Epub 2002 Jun 10. PMID: 12055625.
- [34] Yi L, Cheng D, Zhang K, Huo X, Mo Y, Shi H, Di H, Zou Y, Zhang H, Zhao J, Xu Y, Erle DJ, Zhen G. Intelectin contributes to allergen-induced IL-25, IL-33, and TSLP expression and type 2 response in asthma and atopic dermatitis. *Mucosal Immunol*. 2017

- Nov;10(6):1491-1503. doi: 10.1038/mi.2017.10. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28224996; PMCID: PMC5568519.
- [35] Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev.* 2017 Jul;278(1):219-236. doi: 10.1111/imr.12555. PMID: 28658547.
- [36] Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. *Exp Dermatol.* 2018 Apr;27(4):409-417. doi: 10.1111/exd.13336. Epub 2017 May 9. PMID: 28266782.
- [37] Kasraie S, Werfel T. Role of macrophages in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:942375. doi: 10.1155/2013/942375. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23533313; PMCID: PMC3603294.
- [38] Namkung JH, Lee JE, Kim E, Cho HJ, Kim S, Shin ES, Cho EY, Yang JM. IL-5 and IL-5 receptor alpha polymorphisms are associated with atopic dermatitis in Koreans. *Allergy.* 2007 Aug;62(8):934-42. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01445.x. PMID: 17620072.
- [39] Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy.* 2018 Jan;73(1):29-36. doi: 10.1111/all.13239. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28670717.
- [40] Saito S, Aoki A, Arai I, Takaishi S, Ito H, Akiyama N, Kiyonari H. Regulation of Th2 responses by different cell types expressing the interleukin-31 receptor. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017 Apr 17;13:23. doi: 10.1186/s13223-017-0194-9. PMID: 28428802; PMCID: PMC5392993.
- [41] Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004 Mar;113(5):651-7. doi: 10.1172/JCI21060. PMID: 14991059; PMCID: PMC351324.

- [42] Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kadono T. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017 Jul;66(3):398-403. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.002. Epub 2017 Jan 2. PMID: 28057434.
- [43] Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S, Uchi H. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci.* 2015 Nov;80(2):83-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.011. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26276439.
- [44] Zheng T, Oh MH, Oh SY, Schroeder JT, Glick AB, Zhu Z. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol.* 2009 Mar;129(3):742-51. doi: 10.1038/jid.2008.295. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18830273; PMCID: PMC4356214.
- [45] Fujita H, Nogales KE, Kikuchi T, Gonzalez J, Carucci JA, Krueger JG. Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4<sup>+</sup> T cells lacking IL-17 production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Dec 22;106(51):21795-800. doi: 10.1073/pnas.0911472106. Epub 2009 Dec 8. PMID: 19996179; PMCID: PMC2799849.
- [46] Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, Mitsui H, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Dec;130(6):1344-54. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22951056; PMCID: PMC3991245.
- [47] Nakajima S, Igyártó BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Inaba K, Miyachi Y, Kaplan DH, Kabashima K. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr;129(4):1048-55.e6.

- doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.063. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22385635; PMCID: PMC4600611.
- [48] Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, Hoetzenecker W, Knol E, Simon HU, Wollenberg A, Bieber T, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Traidl-Hoffmann C, Akdis CA. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;138(2):336-49. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010. PMID: 27497276.
- [49] Poulsen LK, Hummelshoj L. Triggers of IgE class switching and allergy development. *Ann Med*. 2007;39(6):440-56. doi: 10.1080/07853890701449354. Epub 2007 Jul 6. PMID: 17852040.
- [50] Heratizadeh A, Mittermann I, Balaji H, Wichmann K, Niebuhr M, Valenta R, Werfel T. The role of T-cell reactivity towards the autoantigen  $\alpha$ -NAC in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):316-24. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10090.x. PMID: 20973764.
- [51] Hradetzky S, Roesner LM, Balaji H, Heratizadeh A, Mittermann I, Valenta R, Werfel T. Cytokine effects induced by the human autoallergen  $\alpha$ -NAC. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1570-1578. doi: 10.1038/jid.2014.25. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24441101.
- [52] Fang C, Weng T, Hu S, Yuan Z, Xiong H, Huang B, Cai Y, Li L, Fu X. IFN- $\gamma$ -induced ER stress impairs autophagy and triggers apoptosis in lung cancer cells. *Oncoimmunology*. 2021 Aug 10;10(1):1962591. doi: 10.1080/2162402X.2021.1962591. PMID: 34408924; PMCID: PMC8366549.
- [53] Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Feb;35(1):161-83. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.008. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25459583; PMCID: PMC4254569.

- [54] Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, Vestergaard C, Seneschal J, Werfel T, Cork MJ, Kunz B, Fölster-Holst R, Trzeciak M, Darsow U, Szalai Z, Deleuran M, von Kobyletzki L, Barbarot S, Heratizadeh A, Gieler U, Hijnen DJ, Weidinger S, De Raeve L, Svensson Å, Simon D, Stalder JF, Ring J; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12):2717-2744. doi: 10.1111/jdv.16892. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33205485.
- [55] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X. Epub 2015 Sep 13. PMID: 26377142.
- [56] Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Feb;35(1):161-83. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.008. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25459583; PMCID: PMC4254569.
- [57] Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1526-1532.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1241. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29864464.
- [58] Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Mar;16 Suppl 1:75-86. doi: 10.1111/ggi.12771. PMID: 27018286.
- [59] Silverberg JI, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, Chiesa Fuxench ZC, Simpson EL, Gelfand JM. Distribution of atopic dermatitis lesions in United States adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jul;33(7):1341-1348. doi: 10.1111/jdv.15574. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30883885.
- [60] Silverberg JI, Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor

- R, Hsu DY. Phenotypical Differences of Childhood- and Adult-Onset Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jul-Aug;6(4):1306-1312. doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.005. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29133223; PMCID: PMC5945342.
- [61] Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;92:44–7.
- [62] Mevorah B, Frenk E, Wietlisbach V, Carrel CF. Minor clinical features of atopic dermatitis. Evaluation of their diagnostic significance. *Dermatologica.* 1988;177(6):360-4. doi: 10.1159/000248607. PMID: 3234581.
- [63] Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Dec;49(6):1088-95. doi: 10.1016/s0190-9622(03)02539-8. PMID: 14639390.
- [64] Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmetts CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2):338-51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24290431; PMCID: PMC4410183.
- [65] Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013 Apr;70(1):3-11. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.001. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23473856.
- [66] Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Aug;116(2):377-83. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.017. PMID: 16083793.

- [67] Murat-Susić S, Lipozencić J, Zizić V, Husar K, Marinović B. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2006 Oct;45(10):1156-60. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02865.x. PMID: 17040428.
- [68] 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*. 2007;144(3):211-6. doi: 10.1159/000103994. Epub 2007 Jun 18. PMID: 17579279.
- [69] Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*. 2011 Apr 13;6(4):e17520. doi: 10.1371/journal.pone.0017520. Erratum in: *PLoS One*. 2011;6(6): 10.1371/annotation/6d5e99c5-bd8f-4cef-b77a-fbb795633da0.. Armstrong, April [Corrected to Armstrong, April W]. PMID: 21533286; PMCID: PMC3076368.
- [70] Holm EA, Jemec GB. Time spent on treatment of atopic dermatitis: a new method of measuring pediatric morbidity? *Pediatr Dermatol*. 2004 Nov-Dec;21(6):623-7. doi: 10.1111/j.0736-8046.2004.21601.x. PMID: 15575843.
- [71] Schmitt J, Langan S, Williams HC; European Dermato-Epidemiology Network. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1389-98. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.011. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17910890.
- [72] Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195(1):10-9. doi: 10.1159/000245677. PMID: 9267730.
- [73] Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*.

- 2011 Apr 13;6(4):e17520. doi: 10.1371/journal.pone.0017520. Erratum in: PLoS One. 2011;6(6): 10.1371/annotation/6d5e99c5-bd8f-4cef-b77a-fbb795633da0.. Armstrong, April [Corrected to Armstrong, April W]. PMID: 21533286; PMCID: PMC3076368.
- [74] Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001 Feb;10(1):11-8. doi: 10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x. PMID: 11168575.
- [75] Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. PLoS One. 2011 Apr 13;6(4):e17520. doi: 10.1371/journal.pone.0017520. Erratum in: PLoS One. 2011;6(6): 10.1371/annotation/6d5e99c5-bd8f-4cef-b77a-fbb795633da0.. Armstrong, April [Corrected to Armstrong, April W]. PMID: 21533286; PMCID: PMC3076368.
- [76] Chamlin SL, Lai JS, Cella D, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Chren MM. Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale: reliability, discriminative and concurrent validity, and responsiveness. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):768-72. doi: 10.1001/archderm.143.6.768. PMID: 17576944.
- [77] Linnet J, Jemec GB. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1999 Feb;140(2):268-72. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02661.x. PMID: 10233221.
- [78] Hon KL, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol*. 2008 Nov;33(6):705-9. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02853.x. Epub 2008 Aug 2. PMID: 18681872.
- [79] Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rassette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009 Mar;160(3):642-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x. Epub 2008 Nov 25. PMID:

19067703.

- [80] Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract.* 2006 Aug;60(8):984-92. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x. PMID: 16893440.
- [81] Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Szcepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. 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.* 2008;88(3):234-9. doi: 10.2340/00015555-0432. PMID: 18480921.
- [82] Naldi L, Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis. *N Engl J Med.* 2009 Jan 22;360(4):387-96. doi: 10.1056/NEJMcp0806464. PMID: 19164189.
- [83] Fastenberg M, Morrell DS. Acral papules: Gianotti-Crosti syndrome. *Pediatr Ann.* 2007 Dec;36(12):800-4. doi: 10.3928/0090-4481-20071201-10. PMID: 18229522.
- [84] Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* 2008 May-Jun;14(5-6):353-7. doi: 10.2119/2008-00033.Prasad. PMID: 18385818; PMCID: PMC2277319.
- [85] Chouela E, Abeldaño A, Pellerano G, Hernández MI. Diagnosis and treatment of scabies: a practical guide. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(1):9-18. doi: 10.2165/00128071-200203010-00002. PMID: 11817965.
- [86] Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008 Apr 3;358(14):1483-94. doi: 10.1056/NEJMra074081. PMID: 18385500.
- [87] Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002 Jul;2(4):275-81. doi: 10.1007/s11882-002-0050-x. PMID: 12044260.

- [88] Reunala T. Dermatitis herpetiformis: coeliac disease of the skin. *Ann Med.* 1998 Oct;30(5):416-8. doi: 10.3109/07853899809002482. PMID: 9814827.
- [89] Wollina U. Cutaneous T cell lymphoma: update on treatment. *Int J Dermatol.* 2012 Sep;51(9):1019-36. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05337.x. PMID: 22909354.
- [90] Badalian-Very G, Vergilio JA, Fleming M, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu Rev Pathol.* 2013 Jan 24;8:1-20. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-163959. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22906202.
- [91] Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006 Apr;38(4):441-6. doi: 10.1038/ng1767. Epub 2006 Mar 19. PMID: 16550169.
- [92] Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, Rieber N, Cremer R, Maass E, Dopfer R, Reichenbach J, Wahn V, Hoenig M, Jansson AF, Roesen-Wolff A, Schaub B, Seger R, Hill HR, Ochs HD, Torgerson TR, Belohradsky BH, Renner ED. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):611-7.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.029. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov;126(5):1015. PMID: 20816194.
- [93] Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, Chen A, Kim HS, Lloret MG, Schulze I, Ehl S, Thiel J, Pfeifer D, Veelken H, Niehues T, Siepermann K, Weinspach S, Reisli I, Keles S, Genel F, Kutukculer N, Camcioğlu Y, Somer A, Karakoc-Aydiner E, Barlan I, Gennery A, Metin A, Degerliyurt A, Pietrogrande MC, Yeganeh M, Baz Z, Al-Tamemi S, Klein C, Puck JM, Holland SM, McCabe ER,

- Grimbacher B, Chatila TA. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1289-302.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.038. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Mar;125(3):743. Kutuculer, Necil [corrected to Kutukculer, Necil]. PMID: 20004785; PMCID: PMC2818862.
- [94] Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017 Jan;137(1):26-30. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27616422.
- [95] Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm-Venereol*. 1980;44-47.
- [96] Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994 Sep;131(3):406-16. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532.x. PMID: 7918017.
- [97] Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Eichenfield LF, Frazer-Green L, Paller AS, Silverberg JI, Singh AM, Sidbury R. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jun;86(6):1335-1336.e18. doi: 10.1016/j.jaad.2022.01.009. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35085682.
- [98] Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Simpson EL, Ong PY, Chiesa Fuxench ZC. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Nov;121(5):604-612.e3. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.042. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30092266.
- [99] Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019

Jan;143(1):46-55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30458183.

- [100] Martin PE, Matheson MC, Gurrin L, Burgess JA, Osborne N, Lowe AJ, Morrison S, Mészáros D, Giles GG, Abramson MJ, Walters EH, Allen KJ, Dharmage SC. Childhood eczema and rhinitis predict atopic but not nonatopic adult asthma: a prospective cohort study over 4 decades. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1473-9.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.041. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21458851.
- [101] Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, Beschorner J, Hoffmann U, Schuster A, Bauer CP, Forster J, Zepp F, Lee YA, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn U, Lau S, Keil T; MAS study group. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Aug;26(5):431-7. doi: 10.1111/pai.12410. PMID: 26011739; PMCID: PMC4744942.
- [102] Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, Evans DM, Vonk JM, Brunekreef B, Wijga AH, Henderson AJ, Koppelman GH, Brown SJ. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):964-971. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29129583; PMCID: PMC5840507.
- [103] Batchelor JM, Ridd MJ, Clarke T, Ahmed A, Cox M, Crowe S, Howard M, Lawton S, McPhee M, Rani A, Ravenscroft JC, Roberts A, Thomas KS. The Eczema Priority Setting Partnership: a collaboration between patients, carers, clinicians and researchers to identify and prioritize important research questions for the treatment of eczema. *Br J Dermatol*. 2013 Mar;168(3):577-82. doi: 10.1111/bjd.12040. Epub 2013 Jan 18. PMID: 22963149.
- [104] Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm-Venereol*. 1980;44-47.
- [105] Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994

Sep;131(3):406-16. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532.x. PMID: 7918017.

- [106] Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Oct 19;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5. PMID: 27777593; PMCID: PMC5069938.
- [107] Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):274-280.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.047. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27742171.
- [108] Barahmani N, Schabath MB, Duvic M; National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Oct;61(4):581-91. doi: 10.1016/j.jaad.2009.04.031. Epub 2009 Jul 16. PMID: 19608295.
- [109] Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Sep;79(3):448-456.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.017. PMID: 30119868.
- [110] Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, Chiesa Fuxench ZC, Simpson EL. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3):554-565. doi: 10.1111/bjd.17683. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30838645; PMCID: PMC6850653.
- [111] de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018 May;178(5):1083-1101. doi: 10.1111/bjd.16156. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29193016.

- [112] Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Silverberg JI, Papacharalambous J, Zhu L, Zhang W, Beebe JS, Vincent M, Peeva E, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Chen L, Sikirica V, Xenakis J. Patient-Reported Symptoms and Disease Impacts in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results From a Phase 2b Study With Abrocitinib. *Dermatitis*. 2021 Oct 1;32(1S):S53-S61. doi: 10.1097/DER.0000000000000725. PMID: 33795561.
- [113] Egeberg A, Andersen YM, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy*. 2017 May;72(5):783-791. doi: 10.1111/all.13085. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27864954.
- [114] Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):721-8.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.023. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25579484.
- [115] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28845751.
- [116] Villani AP, Pavel AB, Wu J, Fernandes M, Maari C, Saint-Cyr Proulx E, Jack C, Glickman J, Choi S, He H, Ungar B, Estrada Y, Kameyama N, Zhang N, Gonzales J, Tardif JC, Krueger JG, Bissonnette R, Guttman-Yassky E. Vascular inflammation in moderate-to-severe atopic dermatitis is associated with enhanced Th2 response. *Allergy*. 2021 Oct;76(10):3107-3121. doi: 10.1111/all.14859. Epub 2021 May 4. PMID: 33866573.
- [117] Brunner PM, Suárez-Fariñas M, He H, Malik K, Wen HC, Gonzalez J, Chan TC, Estrada Y, Zheng X, Khattri S, Dattola A, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The atopic dermatitis

- blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep.* 2017 Aug 18;7(1):8707. doi: 10.1038/s41598-017-09207-z. Erratum in: *Sci Rep.* 2018 May 29;8(1):8439. PMID: 28821884; PMCID: PMC5562859.
- [118] Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1101-1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207.
- [119] Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, Beck LA, Mohamed MF, Othman AA, Anderson JK, Gu Y, Teixeira HD, Silverberg JI. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Mar;145(3):877-884. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.025. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31786154.
- [120] Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Apr;72(4):606-16.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.013. PMID: 25773409.
- [121] Wu CY, Lu YY, Lu CC, Su YF, Tsai TH, Wu CH. Osteoporosis in adult patients with atopic dermatitis: A nationwide population-based study. *PLoS One.* 2017 Feb 16;12(2):e0171667. doi: 10.1371/journal.pone.0171667. PMID: 28207767; PMCID: PMC5313211.
- [122] Matthewman J, Mansfield KE, Prieto-Alhambra D, Mulick AR, Smeeth L, Lowe KE, Silverwood RJ, Langan SM. Atopic Eczema-Associated Fracture Risk and Oral Corticosteroids: A Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Jan;10(1):257-266.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.026. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34571200; PMCID: PMC7612204.
- [123] Bonefeld CM, Petersen TH, Bandier J, Agerbeck C, Linneberg A, Ross-Hansen K,

- Stender S, Szecsi PB, Johansen JD, Geisler C, Thyssen JP. Epidermal filaggrin deficiency mediates increased systemic T-helper 17 immune response. *Br J Dermatol*. 2016 Oct;175(4):706-12. doi: 10.1111/bjd.14570. Epub 2016 Jun 23. PMID: 26997324.
- [124] Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):361-70. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.046. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23777851; PMCID: PMC3991240.
- [125] Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;121(2):533-4. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.005. Epub 2008 Jan 4. PMID: 18177693.
- [126] Garg NK, Silverberg JI. Eczema is associated with osteoporosis and fractures in adults: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):1085-1087.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.043. Epub 2014 Dec 13. PMID: 25512080.
- [127] Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, Girolomoni G, Dhar S, Flohr C, Murrell DF, Paller AS, Guttman-Yassky E. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):768-775. doi: 10.1111/bjd.15928. Epub 2018 Jan 28. PMID: 28865094; PMCID: PMC5901393.
- [128] Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, Pirozzi G, Mastey V. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):491-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.043. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26777100.
- [129] Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000 Jun;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993. PMID: 10841167.

- [130] Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsman A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010 Nov 23;182(17):1864-73. doi: 10.1503/cmaj.100771. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20940232; PMCID: PMC2988535.
- [131] Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, Humphrey MB, Lane NE, Magrey M, Miller M, Morrison L, Rao M, Robinson AB, Saha S, Wolver S, Bannuru RR, Vaysbrot E, Osani M, Turgunbaev M, Miller AS, McAlindon T. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2017 Nov;69(11):2246. PMID: 28585373.
- [132] Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21229233.
- [133] Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, Flaig M, Streib JE, Wong C, Pavicic T, Boguniewicz M, Leung DY. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Apr;117(4):836-41. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1345. Epub 2006 Feb 14. PMID: 16630942; PMCID: PMC2727734.
- [134] Langan SM, Abuabara K, Henrickson SE, Hoffstad O, Margolis DJ. Increased Risk of Cutaneous and Systemic Infections in Atopic Dermatitis-A Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2017 Jun;137(6):1375-1377. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.030. Epub 2017 Feb 12. PMID: 28202403; PMCID: PMC5660507.
- [135] Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018

- Jan;78(1):62-69.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.052. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28987493.
- [136] Jeon C, Yan D, Nakamura M, Sekhon S, Bhutani T, Berger T, Liao W. Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Sep;7(3):349-364. doi: 10.1007/s13555-017-0192-3. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28707054; PMCID: PMC5574743.
- [137] Cole JC, Motivala SJ, Buysse DJ, Oxman MN, Levin MJ, Irwin MR. Validation of a 3-factor scoring model for the Pittsburgh sleep quality index in older adults. *Sleep*. 2006 Jan;29(1):112-6. doi: 10.1093/sleep/29.1.112. PMID: 16453989.
- [138] Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 2016 Mar-Apr;27(2):50-8. doi: 10.1097/DER.000000000000161. PMID: 26983091.
- [139] Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, Pirozzi G, Mastey V. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):491-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.043. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26777100.
- [140] Sánchez-Pérez J, Daudén-Tello E, Mora AM, Lara Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Jan;104(1):44-52. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2012.03.008. Epub 2012 Jul 28. PMID: 22841507.
- [141] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation

- of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jul;33(7):1436. PMID: 29676534.
- [142] Eberlein-König B, Przybilla B, Kühnl P, Pechak J, Gebefügi I, Kleinschmidt J, Ring J. Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Jan;101(1 Pt 1):141-3. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70212-X. PMID: 9449520.
- [143] Huss-Marp J, Eberlein-König B, Breuer K, Mair S, Ansel A, Darsow U, Krämer U, Mayer E, Ring J, Behrendt H. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clin Exp Allergy*. 2006 Mar;36(3):338-45. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02448.x. PMID: 16499645.
- [144] Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Aug;27(5):478-85. doi: 10.1111/pai.12543. Epub 2016 May 13. PMID: 26842875.
- [145] Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, Behrendt H, Herbarth O, von Berg A, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; GINI Study Group; LISA Study Group. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1331-7. doi: 10.1164/rccm.200701-036OC. Epub 2008 Mar 12. PMID: 18337595.
- [146] Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Fujimura T, Aiba S, Nakayama K, Okuyama R, Yamamoto M. The aryl hydrocarbon receptor AhR

- links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol.* 2017 Jan;18(1):64-73. doi: 10.1038/ni.3614. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27869817.
- [147] Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR, Skov L, Thyssen JP. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul;138(1):310-312.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.015. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26971689.
- [148] Schäfer T, Bauer CP, Beyer K, Bufe A, Friedrichs F, Gieler U, Gronke G, Hamelmann E, Hellermann M, Kleinheinz A, Klimek L, Koletzko S, Kopp M, Lau S, Müsken H, Reese I, Schmidt S, Schnadt S, Sitter H, Strömer K, Vagts J, Vogelberg C, Wahn U, Werfel T, Worm M, Muche-Borowski C. S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). *Allergo J Int.* 2014;23(6):186-199. doi: 10.1007/s40629-014-0022-4. PMID: 26120530; PMCID: PMC4479452.
- [149] Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, Hoetzenecker W, Knol E, Simon HU, Wollenberg A, Bieber T, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Traidl-Hoffmann C, Akdis CA. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug;138(2):336-49. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010. PMID: 27497276.
- [150] Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int.* 2011 Mar;60(1):25-35. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0273. Epub 2011 Dec 25. PMID: 21173566.
- [151] Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet.* 1996 Jan 6;347(8993):15-8. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91556-1. PMID: 8531541.

- [152] Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'Angelo V, Masi M. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000 Aug;143(2):379-84. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03666.x. PMID: 10951149.
- [153] Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:1-34. doi: 10.1159/000323290. Epub 2011 May 12. PMID: 21576944.
- [154] Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):616-622.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.009. Epub 2013 May 24. PMID: 23711545.
- [155] Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy*. 2011 Feb;66(2):206-13. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02464.x. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20804468.
- [156] Lappalainen MH, Huttunen K, Roponen M, Remes S, Hirvonen MR, Pekkanen J. Exposure to dogs is associated with a decreased tumour necrosis factor- $\alpha$ -producing capacity in early life. *Clin Exp Allergy*. 2010 Oct;40(10):1498-506. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03566.x. PMID: 20633030.
- [157] Thorsteinsdottir S, Thyssen JP, Stokholm J, Vissing NH, Waage J, Bisgaard H. Domestic dog exposure at birth reduces the incidence of atopic dermatitis. *Allergy*. 2016 Dec;71(12):1736-1744. doi: 10.1111/all.12980. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27385647.
- [158] Kettleleson EM, Adhikari A, Vesper S, Coombs K, Indugula R, Reponen T. Key determinants of the fungal and bacterial microbiomes in homes. *Environ Res*. 2015 Apr;138:130-5. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.003. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25707017; PMCID: PMC4385485.
- [159] Wollenberg A, Vogel S, Renner ED. Impfungen bei Neurodermitis und anderen chronisch entzündlichen Hauterkrankungen [Vaccinations with atopic dermatitis and other chronic

- inflammatory skin diseases]. *Hautarzt*. 2010 Nov;61(11):985-93; quiz 994. German. doi: 10.1007/s00105-010-2019-3. PMID: 20967404.
- [160] Wollenberg A, Engler R. Smallpox, vaccination and adverse reactions to smallpox vaccine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;4(4):271-5. doi: 10.1097/01.all.0000136758.66442.28. PMID: 15238792.
- [161] Lushniak BD. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Dermatol Clin*. 1995 Jul;13(3):671-80. PMID: 7554514.
- [162] Hon KL, Tsang YC, Lee VW, Pong NH, Ha G, Lee ST, Chow CM, Leung TF. Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce *Staphylococcus aureus* colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(2):156-62. doi: 10.3109/09546634.2015.1067669. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26270469.
- [163] Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Oct;112(4):667-74. doi: 10.1016/j.jaci.2003.07.001. PMID: 14564342.
- [164] Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Nov;19(7):614-8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00706.x. Epub 2008 Jan 18. PMID: 18208463.
- [165] Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Jan;22(1):73-82. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02351.x. PMID: 18181976.
- [166] Åkerström U, Reitamo S, Langeland T, Berg M, Rustad L, Korhonen L, Lodén M, Wirén K, Grände M, Skare P, Svensson Å. Comparison of Moisturizing Creams for the

- Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta Derm Venereol.* 2015 May;95(5):587-92. doi: 10.2340/00015555-2051. PMID: 25594845.
- [167] Mengeaud V, Phulpin C, Bacquey A, Boralevi F, Schmitt AM, Taieb A. An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015 Mar-Apr;32(2):208-15. doi: 10.1111/pde.12464. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25529232.
- [168] Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergard C, Ring J, Darsow U; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 May;30(5):729-47. doi: 10.1111/jdv.13599. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27004560.
- [169] Wollenberg A, Frank R, Kroth J, Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema--an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Feb;7(2):117-21. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06772.x. Epub 2008 Aug 7. PMID: 18691346.
- [170] Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol.* 2002 Sep;147(3):528-37. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05006.x. PMID: 12207596.
- [171] Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA; Multinational Study Group. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ.* 2003 Jun 21;326(7403):1367. doi: 10.1136/bmj.326.7403.1367. PMID: 12816824; PMCID: PMC162129.
- [172] Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The

- management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol*. 1999 Jun;140(6):1114-21. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02893.x. PMID: 10354080.
- [173] Peserico A, Städtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol*. 2008 Apr;158(4):801-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08436.x. Epub 2008 Feb 16. PMID: 18284403.
- [174] Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden [Therapy with systemic glucocorticoids]. *Hautarzt*. 2001 Nov;52(11):1062-71; quiz 1072-4. German. doi: 10.1007/pl00002604. PMID: 11757464.
- [175] Queille C, Pommarede R, Saurat JH. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol*. 1984 Jan;1(3):246-53. doi: 10.1111/j.1525-1470.1984.tb01124.x. PMID: 6494068.
- [176] Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003 May-Jun;21(3):193-200. doi: 10.1016/s0738-081x(02)00368-1. PMID: 12781437.
- [177] Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF Jr, Sampson HA, Weiss ST, Leung DY. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003 Mar;111(3):608-16. doi: 10.1542/peds.111.3.608. PMID: 12612244.
- [178] Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, Block J, Simpson EL; (the National Eczema Association Task Force). A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Mar;72(3):541-549.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2014.11.024. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25592622.

- [179] Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, Misery L, Young P, Chastaing M, Danou N, Lombrail P, Boralevi F, Lacour JP, Mazereeuw-Hautier J, Stalder JF, Barbarot S. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*. 2011 Oct;165(4):808-14. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10449.x. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21671892.
- [180] Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical Corticosteroid Phobia among Parents of Children with Atopic Eczema in Korea. *Ann Dermatol*. 2015 Oct;27(5):499-506. doi: 10.5021/ad.2015.27.5.499. Epub 2015 Oct 2. PMID: 26512163; PMCID: PMC4622883.
- [181] Müller SM, Tomaschett D, Euler S, Vogt DR, Herzog L, Itin P. Topical Corticosteroid Concerns in Dermatological Outpatients: A Cross-Sectional and Interventional Study. *Dermatology*. 2016;232(4):444-52. doi: 10.1159/000446068. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27322385.
- [182] Meurer M, Eichenfield LF, Ho V, Potter PC, Werfel T, Hultsch T. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat*. 2010 May;21(3):157-66. doi: 10.3109/09546630903410158. PMID: 20394491.
- [183] Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol*. 2012 Aug;24(3):253-60. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.253. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22879707; PMCID: PMC3412232.
- [184] Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska S, Ahmed I, Thestrup-Pedersen K, Daniel F, Finzi A, Reitamo S. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Sep 18;337(12):816-21. doi: 10.1056/NEJM199709183371203. PMID: 9295241.
- [185] Van Leent EJ, Gräber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis.

- Arch Dermatol. 1998 Jul;134(7):805-9. doi: 10.1001/archderm.134.7.805. PMID: 9681343.
- [186] Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, Christophers E, Kapp A, Lahfa M, Rubins A, Jablonska S, Rustin M. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol. 2000 Aug;136(8):999-1006. doi: 10.1001/archderm.136.8.999. PMID: 10926735.
- [187] Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Jünger M, Bräutigam M; CASM-DE-01 study group. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. Dermatology. 2002;205(3):271-7. doi: 10.1159/000065863. PMID: 12399676.
- [188] Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. Arch Dermatol. 2003 Sep;139(9):1184-6. doi: 10.1001/archderm.139.9.1184. PMID: 12975161.
- [189] Reitamo S, Mandelin J, Rubins A, Remitz A, Mäkelä M, Cirule K, Rubins S, Zigure S, Ho V, Dickinson J, Undre N. The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis. Int J Dermatol. 2009 Apr;48(4):348-55. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03853.x. PMID: 19335418.
- [190] Reitamo S, Rustin M, Harper J, Kalimo K, Rubins A, Cambazard F, Brenninkmeijer EE, Smith C, Berth-Jones J, Ruzicka T, Sharpe G, Taieb A; 0.1% Tacrolimus Ointment Long-term Follow-up Study Group. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. Br J Dermatol. 2008 Sep;159(4):942-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08747.x. Epub 2008 Jul 15. PMID: 18637898.
- [191] Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, Schauer U, Qaqundah P, Poulin Y, Kristjansson S, von Berg A, Nieto A, Boguniewicz M, Paller

- AS, Dakovic R, Ring J, Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):597-606. doi: 10.1542/peds.2014-1990. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25802354.
- [192] Bornhövd EC, Burgdorf WH, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002 May;3(5):708-12. PMID: 12090543.
- [193] Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol*. 2012 Aug;24(3):253-60. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.253. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22879707; PMCID: PMC3412232.
- [194] Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, Schauer U, Qaqundah P, Poulin Y, Kristjansson S, von Berg A, Nieto A, Boguniewicz M, Paller AS, Dakovic R, Ring J, Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):597-606. doi: 10.1542/peds.2014-1990. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25802354.
- [195] Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(9):641-54. doi: 10.2165/00128071-200304090-00006. PMID: 12926982.
- [196] Bornhovd E, Wollenberg A. Topische immunmodulatoren zur ekzembehandlung. *Allergo J* 2003; 12: 456–462.
- [197] Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Bieber T, Fölster-Holst R, Vena G, Bos JD, Fabbri P, Groenhoej Larsen C; European Tacrolimus Ointment Study Group. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1282-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06592.x. PMID: 15948994.
- [198] Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS,

- Eichenfield LF, Forsha DW, Rees WC, Simpson EL, Spellman MC, Stein Gold LF, Zaenglein AL, Hughes MH, Zane LT, Hebert AA. 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*. 2016 Sep;75(3):494-503.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.046. Epub 2016 Jul 11. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2017 Apr;76(4):777. PMID: 27417017.
- [199] Patrizi A, Savoia F, Giacomini F, Tabanelli M, Gurioli C. The effect of summer holidays and sun exposure on atopic dermatitis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009 Aug;144(4):463-6. PMID: 19755951.
- [200] Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):1117-20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08498.x. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18363757.
- [201] Diffey BL, Farr PM, Oakley AM. Quantitative studies on UVA-induced erythema in human skin. *Br J Dermatol*. 1987 Jul;117(1):57-66. doi: 10.1111/j.1365-2133.1987.tb04091.x. PMID: 3651335.
- [202] Gilchrest BA, Soter NA, Hawk JL, Barr RM, Black AK, Hensby CN, Mallet AI, Greaves MW, Parrish JA. Histologic changes associated with ultraviolet A--induced erythema in normal human skin. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Aug;9(2):213-9. doi: 10.1016/s0190-9622(83)70131-3. PMID: 6886112.
- [203] Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, Holland-Letz T, Boms S, Skrygan M, Altmeyer P, Kreuter A. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol*. 2009 Mar;160(3):652-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08984.x. Epub 2008 Dec 11. PMID: 19120333.
- [204] Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2012 Sep;92(5):455-61. doi: 10.2340/00015555-1360. PMID: 22773026.

- [205] Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, Hansel K, Cusano F; “Skin Allergy” Group of SIDeMaST; “ADOI” (Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani); “SIDAPA” (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale); Pigatto PDM. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis-Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatol Ther.* 2019 Nov;32(6):e13121. doi: 10.1111/dth.13121. Epub 2019 Nov 7. Erratum in: *Dermatol Ther.* 2021 Sep;34(5):e15091. PMID: 31625221.
- [206] Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A; Atopic Dermatitis Working Group of the Allergic Skin Diseases Committee of the AAAAI. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Mar;1(2):142-51. doi: 10.1016/j.jaip.2012.09.002. Epub 2012 Dec 14. PMID: 24565453.
- [207] Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, Spelman L, Katoh N, Saeki H, Poulin Y, Lesiak A, Kircik L, Cho SH, Herranz P, Cork MJ, Peris K, Steffensen LA, Bang B, Kuznetsova A, Jensen TN, Østerdal ML, Simpson EL; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021 Mar;184(3):437-449. doi: 10.1111/bjd.19574. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33000465; PMCID: PMC7986411.
- [208] Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jan;126(1):21-31. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.016. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32818591.
- [209] Mina S, Jabeen M, Singh S, Verma R. Gender differences in depression and anxiety among atopic dermatitis patients. *Indian J Dermatol.* 2015 Mar-Apr;60(2):211. doi: 10.4103/0019-5154.152564. PMID: 25814727; PMCID: PMC4372931.

- [210] Johansson EK, Bergström A, Kull I, Melén E, Jonsson M, Lundin S, Wahlgren CF, Ballardini N. Prevalence and characteristics of atopic dermatitis among young adult females and males-report from the Swedish population-based study BAMSE. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 May;36(5):698-704. doi: 10.1111/jdv.17929. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35032357; PMCID: PMC9303811.
- [211] Holm EA, Esmann S, Jemec GB. Does visible atopic dermatitis affect quality of life more in women than in men? *Gend Med*. 2004 Dec;1(2):125-30. doi: 10.1016/s1550-8579(04)80017-2. PMID: 16115590.
- [212] Krul AJ, Daanen HA, Choi H. Self-reported and measured weight, height and body mass index (BMI) in Italy, the Netherlands and North America. *Eur J Public Health*. 2011 Aug;21(4):414-9. doi: 10.1093/eurpub/ckp228. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089678.
- [213] Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D; Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Sep;22(2 Suppl):9-37. doi: 10.1177/2047487315589011. PMID: 26195612.
- [214] Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers; Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 May;66(5):1101-10. doi: 10.1002/art.38368. PMID: 24470106.
- [215] Balakirski G, Novak N. Atopic dermatitis and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1185-1194. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.010. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35090948.

[216] Twigg MJ, Lupattelli A, Nordeng H. Women's beliefs about medication use during their pregnancy: a UK perspective. *Int J Clin Pharm*. 2016 Aug;38(4):968-76. doi: 10.1007/s11096-016-0322-5. Epub 2016 May 30. PMID: 27241342; PMCID: PMC4929153.