



SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA, CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE

DERMATITE ATOPICA

2016 - 2017



© Copyright 2016 by Pacini Editore Srl – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore Srl

Via A. Gherardesca – 56121 Pisa

www.pacineditore.it – info@pacineditore.it

Fotolito e Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Il presente manuale è destinato solo alla consultazione. Qualsiasi informazione sui farmaci e loro impiego dovrà essere adeguatamente verificata dal lettore sulle schede tecniche (RCP), nella letteratura e nella pratica clinica.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.

Revisione critica di linee guida e raccomandazioni pratiche per la gestione dei pazienti con dermatite atopica

Carlo Gelmetti¹, Giampiero Girolomoni², Annalisa Patrizi³

¹ Sezione di Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda "Ospedale Maggiore Policlinico", Milano

² Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

³ Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Bologna

Definizione e aspetti generali della dermatite atopica

La dermatite atopica (DA) o eczema atopico è una dermatite pruriginosa ad etiologia multifattoriale, a decorso cronico-ricidivante, con distribuzione tipica delle lesioni a seconda dell'età. La caratteristica fondamentale dei pazienti con DA è la presenza di una difettosa barriera epidermica associata a una iper-reattività cutanea infiammatoria a diversi stimoli ambientali. Frequentemente si osserva una storia personale o familiare di atopìa. Le lesioni cutanee sono tipicamente eczematose, eritemato-vescicolose in fase acuta ed eritemato-squamose e lichenificate in fase cronica. Nei primi mesi di vita può esordire con la così detta "crosta latte" sul capo, poi la malattia può diffondersi sul volto e sulle superfici estensorie degli arti dei lattanti. In seguito, la tipica topografia si sviluppa con un coinvolgimento delle pieghe (Figg. 1, 2). Negli adulti è molto comune l'interessamento del volto e parte alta del tronco (Figg. 3-5). La DA può presentarsi anche come eczema nummulare (Fig. 6) oppure, specie negli adulti, con predominanza di lesioni nodulari escoriate (prurigo atopica) o con dermatite periorifiziale. Il prurito associato alla DA è spesso così intenso da interferire con il sonno, le attività quotidiane, lo studio e le capacità lavorative.

FIGURA 1. DA del volto in un lattante.



FIGURA 2. DA delle pieghe.



FIGURA 3. DA dell'adulto, volto.



FIGURA 4. DA dell'adulto, collo e braccia.



Incidenza/frequenza e decorso

La DA è la più comune malattia infiammatoria cutanea con una prevalenza complessiva tra il 10 e il 20% in età pediatrica e tra il 2 e il 5% in età adulta. La prevalenza della DA tende a essere più elevata nei gruppi socio-economici più abbienti e con più elevata scolarizzazione. L'incidenza della DA è massima nei primi anni di vita: il 60% dei pazienti presenta le prime manifestazioni cliniche nei primi due anni e l'85% nei primi cinque anni di vita. Più raramente insorge prima dei due mesi o in età adolescenziale-adulta. Nel caso degli adulti con DA, i due terzi circa sono esorditi nell'infanzia, mentre un terzo inizia in età adulta. Circa il 60% dei casi infantili non è più presente alla pubertà, sebbene in più del 50% dei casi si possano osservare recidive in età adulta. I fattori che predicono la persistenza di DA nell'età adulta sono una malattia grave con esordio entro i primi due mesi di vita, l'associazione con asma bronchiale e con rinocongiuntivite allergica, e una storia familiare di DA. Accanto a fattori ambientali, è stato suggerito che fattori psicologici come la personalità del bambino e la relazione con i genitori possano avere un valore prognostico. In oltre il 90% dei casi, la malattia è lieve o moderata, mentre nel 10% dei casi è grave tale da richiedere trattamenti sistemici.

Eziopatogenesi

La DA è una malattia complessa e multifattoriale. Hanno un ruolo chiave, oltre alla predisposizione genetica, anche fattori ambientali come esposizione ad allergeni alimentari, inalanti perenni e stagionali, irritanti (inclusa l'esposizione all'acqua "dura") e allergeni da contatto (nichel), infezioni, alterazioni emozionali e abitudini di vita quali l'igiene della pelle. La patogenesi della DA è multifattoriale e include primariamente una difettosa barriera epidermica su base genetica, su cui sopraggiungono una disregolazione della sintesi delle IgE, anomalie nella risposta immunitaria cellulo-mediata della cute, e un'aumentata suscettibi-



FIGURA 5. DA dell'adulto, eczema grave del tronco. Notare eczema essudativo del capezzolo.



FIGURA 6. DA dell'adulto: *eczema nummulare*.



lità alle infezioni cutanee. Le risposte allergiche IgE-mediate non sono la causa della malattia, ma la conseguenza delle alterazioni della barriera epidermica che permettono una maggior penetrazione di allergeni associate a una tendenza a produrre più facilmente e in maggior quantità IgE verso questi. Le alterazioni della barriera hanno un ruolo chiave nella patogenesi della DA (cosiddetto modello *outside-inside-outside*). Infatti la disfunzione della barriera innesca dei segnali che da una parte tendono a riparare la barriera ma dall'altra innescano l'infiammazione. Pertanto, idratare la pelle è essenziale nella prevenzione e terapia della DA. Inoltre, i cheratinociti dei pazienti con DA tendono a produrre di base e dopo stimolo maggiori quantità di citochine pro-infiammatorie. È bene infine tenere sempre presente che l'infiammazione cutanea associata alla DA predispone alle infezioni cutanee, soprattutto batteriche (*S. aureus*) e virali (herpes simplex).

Fattori genetici

Le malattie atopiche sono geneticamente determinate e la concordanza nei gemelli monozigoti

è dell'80% mentre nei dizigoti è del 30%. È stato proposto un tratto multifattoriale che coinvolga numerosi loci genetici su diversi cromosomi. I polimorfismi genetici, che sono stati descritti nella DA, riguardano da un lato proteine strutturali dell'epidermide (es. filaggrina, claudina) coinvolte nella strutturazione della barriera epidermica e dall'altro mediatori dell'infiammazione atopica (ad es. recettore IL-4/IL-13, recettore per IgE).

Fattori ambientali, personali e animali domestici

Tra i fattori di rischio ambientali sembrano cruciali le esposizioni in età prenatale (in utero) e perinatale. In particolare, assumono importanza le caratteristiche dell'abitazione e l'esposizione precoce ad agenti biologici. Le modificazioni degli ambienti domestici caratterizzati da un buon isolamento termico, riscaldamento, presenza di tappeti e moquette, differiscono notevolmente rispetto a quelli di alcuni decenni or sono. È stata dimostrata un'associazione tra uso di caloriferi e umidità dell'ambiente domestico e prevalenza di DA, e un'associazione negativa tra frequenza di aspirazione delle polveri in casa e DA; alcuni studi forniscono variabili prove di efficacia per misure atte a ridurre le polveri domestiche. È interessante notare, d'altra parte, come un certo numero di pazienti con DA possa sviluppare una reazione eczematosa dopo applicazione locale di estratti allergenici derivati dalle polveri di casa (*Atopy Patch Test*, ATP). La prevalenza di DA sembra maggiore in coloro che vivono nelle vicinanze di strade di grande percorrenza. Il ruolo di agenti inquinanti ambientali come diossido di zolfo o protossido di azoto originati dalle emissioni dei veicoli non è definito. Una recente revisione sistematica delle prove disponibili conclude come non esistano dati convincenti relativi a un rapporto inverso tra infezioni e DA (ipotesi igienista). Lo studio documenta invece una relazione diretta tra uso di antibiotici e rischio di DA. I dati relativi alla dieta e soprattutto all'allattamento al seno non sono univoci ma sembra che un allattamento esclusivo prolungato favorisca la DA mentre un divezzamento precoce la contrasti. Tra i fattori di rischio della DA sembra che vi siano pure una durata della gravidanza superiore a 40 settimane e l'età avanzata della madre alla prima gravidanza. La presenza di basso peso alla nascita, il parto prematuro e nascere in primavera/estate sono considerati protettivi verso lo sviluppo della DA, mentre l'ittero neonatale e nascere nella stagione fredda appaiono fattori favorevoli. L'obesità è stata recentemente messa in relazione con l'insorgenza della DA, soprattutto in età pediatrica. L'esposizione ai cani, ma non ai gatti sembra prevenire la DA.

Diagnosi

La diagnosi di DA è clinica. In alcuni casi può essere di ausilio l'esame istologico che mostra un quadro di dermatite spongiosa, e quando viene fatto è per escludere altre patologie cutanee. Le principali diagnosi differenziali della DA sono elencate nella tabella I. Gli esami di laboratorio non servono a fare diagnosi di DA. Nel 60% dei casi si trovano aumentati livelli di IgE totali e specifiche verso allergeni ubiquitari, sia inalanti sia alimentari. La determinazione degli anticorpi IgE specifici (che si può dimostrare in vivo o in vitro) può essere utile per valutare il contributo di allergie nell'espressione della patologia nei casi gravi. Dato l'alto valore predittivo negativo di tali test (95%), può essere utile l'esecuzione degli stessi per escludere il contributo di allergie nell'espressione della patologia. In caso di positività, i test sono meno utili poiché il valore predittivo positivo raggiunge solamente il 40%. In alcuni casi si riscontra un'eosinofilia ematica che può correlare con la severità della malattia. L'utilità dei test epicutanei è da considerare nel caso si sospetti una concomitante dermatite allergica da contatto. Il valore diagnostico dell'*Atopy Patch Test* (*dermatophagoides* o alimenti) non è noto. Nei pazienti con DA, è sempre importante valutare la presenza di infezioni cutanee, che vanno sospettate quando le lesioni sono eritematose ed essudanti (*S. aureus*) o in presenza di lesioni specifiche (herpes simplex). La misurazione della *transepidermal water loss* (TEWL) può essere utile per monitorare lo stato di idratazione della cute e l'efficacia della terapia emolliente.

Complicanze

La DA è frequentemente complicata da infezioni ricorrenti sia batteriche sia virali e fungine. Le infezioni batteriche, prevalentemente stafilococciche, sono molto frequenti nelle zone escoriate e conferiscono un aspetto essudante alle lesioni eczematose. La presenza di un aumentato numero di colonie di *Stafilococcus aureus* ha un ruolo patogenetico nella DA e giustifica il beneficio di trattamenti antisettici e, in alcuni casi, l'utilità del trattamento con antibiotici associati o meno ai corticosteroidi. Le infezioni virali più frequenti sono quelle da Herpes simplex, con la possibilità di disseminazione virale o eruzione varicelliforme di Kaposi o eczema erpetico, che si manifesta con lesioni vescicolose e pustole che possono estendersi a vaste aree. Un quadro analogo è stato recentemente descritto in corso di malattia Mani-Piedi-Bocca (*Eczema coxackium*). Meno chiara è l'associazione della DA con infezioni da mollusco contagioso e papillomavirus umano. Le infezioni micotiche, soprattutto da dermatofiti, mostrano, talora, un decorso particolarmente lungo e possono anche esse esacerbare la DA. La *Malassezia* spp. potrebbe contribuire alla genesi o al mantenimento della DA, soprattutto negli adulti (*head and neck dermatitis*), anche se mancano dati definitivi al riguardo. Altre complicazioni molto frequenti sono i problemi oculari come le dermatiti palpebrali, le blefariti croniche, la cheratocongiuntivite atopica, le congiuntiviti primaverili fino ad arrivare, anche se molto più di rado al cheratocono e alla cataratta atopica. Un'altra complicazione è l'eritrodermia atopica che rappresenta il 5% delle eritrodermie infantili ed è spesso scatenata da brusche interruzioni di trattamenti con steroidi per via sistemica. Dermatiti irritative aspecifiche delle mani, eczema disidrosico e dermatite allergiche da contatto (DAC) possono complicare il quadro portando anche a disabilità professionale.

TABELLA I. *Principali diagnosi differenziale della DA.*

COMUNI	RARE
Dermatite da contatto*	Acrodermatite enteropatica
Scabbia	Malattia di Letterer Siwe
Orticaria papulosa	Sindrome da Iper-IgE
Psoriasi	Sindrome di Wiskott-Aldrich
Ittiosi volgare*	Sindrome di Netherton
Dermatite erpetiforme	Fenilchetonuria
Linfomi cutanei T	Sindrome IPEX

* *Frequentemente concomitante alla DA.*

Malattie associate

Nel 50% dei casi la DA si associa ad altre manifestazioni di atopia come rino-congiuntivite allergica, broncospasmo, asma e sindrome orale allergica. La DA, infatti, è spesso la prima tappa della cosiddetta "marcia atopica". Comune è l'associazione con l'ittiosi volgare, con cui la DA può condividere il deficit di filaggrina. L'orticaria acuta è più comune nei pazienti con DA. Esistono studi che hanno valutato l'associazione DA con altre malattie, quali obesità, autismo, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, vitiligine e altre, ma sono necessari ulteriori studi per valutarne la rilevanza.

Valutazione della severità della DA

La stadiazione della malattia, rimane ad oggi un argomento ancora controverso. L'estensione delle lesioni, la loro localizzazione, la gravità del prurito e la perdita di sonno sono gli indicatori principali della severità. L'estensione della malattia è generalmente definita dal calcolo della superficie dell'area affetta, mentre la severità è determinata dal "grading" delle singole lesioni eczematose (eritema, papule/edema, escoriazioni, lichenificazione, essudazione/croste, desquamazione) e dall'interpretazione della severità della sintomatologia pruriginosa. I criteri ritenuti più validi e più utilizzati nei trial clinici includono l'indice SCORAD (0-103), e l'indice EASI (0-72). Il più recente *patient oriented* (PO)-SCORAD valuta la gravità maggiormente dal punto di vista del paziente. La DA è generalmente definita come lieve, moderata, grave e molto grave. La DA è considerata grave quando i farmaci topici non sono sufficienti a controllare la malattia, l'indice EASI è > 21 o l'indice SCORAD è > 50.

Impatto sulla qualità di vita

L'impatto sulla qualità di vita della DA può essere devastante. A parte l'aspetto della cute arrossata, desquamante o essudante che spesso interessa aree visibili (volto e collo) e che già di per sé può interferire con le relazioni sociali, il prurito grave e incessante associato alla malattia è causa di difficoltà alla concentrazione, allo studio e al lavoro, con perdita di sonno, stanchezza, e deterioramento delle relazioni sociali. L'essudazione delle fasi acute e la desquamazione delle fasi croniche sono pure fonte di grave disagio. Il prurito che si accentua con la sudorazione impedisce le attività sportive.

Gestione terapeutica

La gestione delle esacerbazioni della DA è una sfida terapeutica, dato che richiede un controllo efficace a breve termine dei sintomi acuti, senza compromettere il piano di trattamento globale che è finalizzato a una stabilizzazione a lungo termine e alla prevenzione delle riacutizzazioni evitando il più possibile gli effetti collaterali. Le esacerbazioni possono talvolta smascherare dei rilevanti fattori scatenanti, per esempio infezioni. Di conseguenza la messa a punto iniziale deve includere un'inchiesta dettagliata sulle circostanze della poussée acuta e un attento esame dermatologico che comprenda i linfonodi, gli orifizi e tutte le pieghe cutanee. La capacità professionale nel far fronte alle fasi acute della malattia è determinante per migliorare l'aderenza alle raccomandazioni e alla terapia. I pazienti o i genitori hanno spesso le proprie idee sulle origini dell'esacerbazione, e svilire le loro osservazioni in quel momento potrebbe solo incrementarne la frustrazione. Le paure concernenti gli effetti collaterali devono essere prese in seria considerazione con un'attitudine costruttiva. È fondamentale istruire pazienti e/o genitori sulle conoscenze necessarie concernenti le basi della cura della pelle e i comportamenti (Tab. II). Il ruolo delle allergie nella DA è probabilmente minimo e solo in pochissimi casi la rimozione dell'allergene aiuta a controllare la malattia. Diverso è se il paziente soffre pure di atopia respiratoria in cui il ruolo degli allergeni è più frequente, e nel qual caso è opportuno prendere misure efficaci di prevenzione o vaccinazione.

Terapia di base e cura della pelle

La DA è una malattia cronica con fasi di esacerbazione e altre di miglioramento spontaneo. Il trattamento deve essere pianificato in una prospettiva a lungo termine e deve tener conto dei molti aspetti della malattia: soprattutto della secchezza cutanea, della iper-reattività infiammatoria della cute e anche degli aspetti immunologici. La terapia farmacologica può essere interpretata come terapia d'induzione della remissione e terapia di mantenimento, e terapia delle complicanze infettive

TABELLA II. Possibili fattori aggravanti e consigli per i pazienti con DA (da Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-47, mod.).

- Usare regolarmente emollienti dopo il bagno con la pelle ancora umida
- Usare detergenti delicati
- Tenere una temperatura fresca nelle camere da letto ed evitare coperte troppo pesanti
- Esposizione al sole: di solito è utile. L'esposizione al sole consolida la remissione, ma la sudorazione accentua il prurito. Non esporre lesioni acute al sole
- Abbigliamento: evitare contatto con fibre irritanti (lana, fibre tessili grossolane); non usare indumenti stretti o troppo caldi per evitare una sudorazione eccessiva
- Esercizio fisico: non restrizioni. Se la sudorazione induce degli attacchi di DA, adattatevi progressivamente all'esercizio. Doccia ed emollienti dopo la piscina
- Evitare il contatto con lesioni erpetiche attive. Fare una visita urgente se la riacutizzazione è di aspetto insolito
- Dieta normale, salvo che uno screening allergologico adeguato abbia dimostrato la necessità di escludere un cibo in particolare
- Mantenete l'allattamento al seno sino al 4° mese, se possibile
- Acari della polvere (in caso di dimostrato ruolo): usare una ventilazione ambientale adeguata; tenere le stanze areate anche in inverno; evitare i pavimenti in moquette o con troppi tappeti; rimuovete la polvere con una spugna umida; usare l'aspirapolvere con un filtro adeguato per pulire una volta la settimana i pavimenti e l'arredamento; evitare i pupazzi di peluche sul letto (nella culla), eccetto quelli lavabili; lavare le lenzuola a temperatura maggiore di 55°C ogni dieci giorni; utilizzare rivestimenti del materasso e del cuscino in GoreTex® o simili
- Animali da compagnia con pelo: consigliabile evitarli se l'allergia è dimostrata
- Pollini: tenere le finestre chiuse quando vi è il picco pollinico e limitare il più possibile il permanere fuori casa. Areare di notte e il mattino presto o quando piove. Evitare situazioni a rischio (ad es. tagliare erba se allergico all'erba dei prati). Installare dei filtri per polline nell'auto. I vestiti e gli animali da compagnia possono trasportare degli aeroallergeni, pollini inclusi
- Tabacco: evitare l'esposizione
- Vaccini: si possono fare le vaccinazioni obbligatorie, anche nei pazienti allergici all'uovo

(Fig. 7). Oltre alla terapia farmacologica è importante la continua attività educativa dei pazienti e dei genitori, può essere importante un supporto psicologico e, in alcuni casi ben documentati, l'allontanamento degli allergeni (Tab. II).

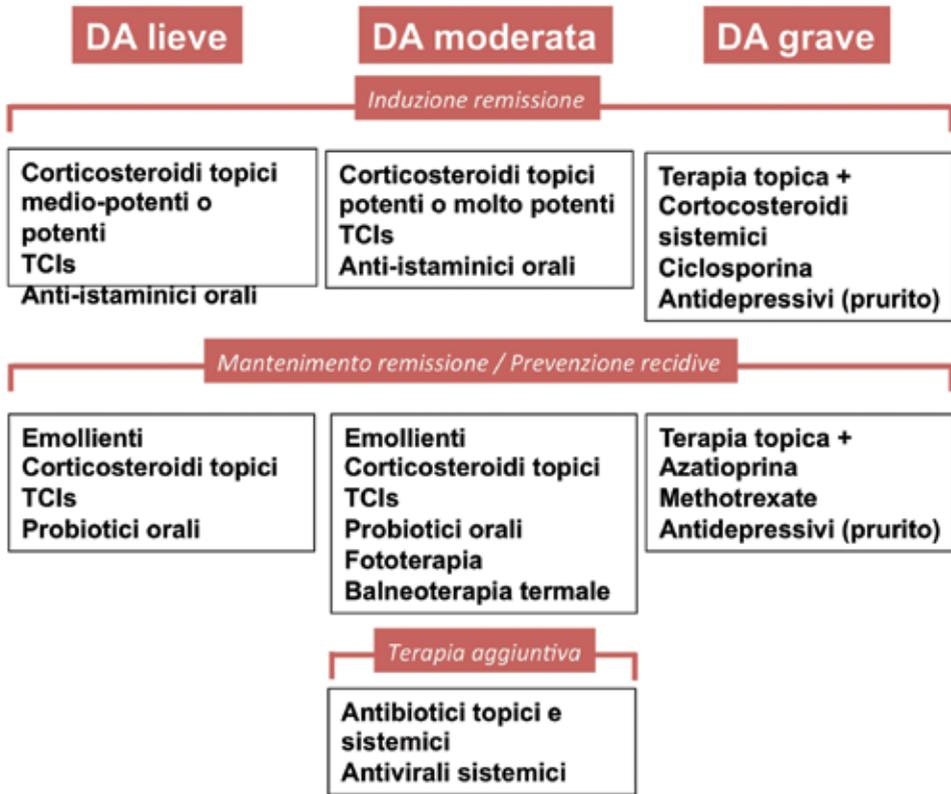
Igiene della cute

La cute deve essere deterse accuratamente, ma ciò deve essere fatto con delicatezza e con attenzione per rimuovere le croste ed eliminare meccanicamente i contaminanti batterici in caso di superinfezione batterica. Si possono usare detergenti con o senza antisettici (la durata d'azione di alcuni antisettici è molto limitata e quindi la pulizia meccanica è probabilmente più importante) in formulazioni non irritanti e ipoallergeniche disponibili in varie formulazioni galeniche (*syndets*, soluzioni acquose). Il bagno dovrebbe essere fatto con acqua tiepida e di breve durata (solo 5 minuti). L'uso di oli da bagno (gli 2 ultimi minuti) è rivolto a impedire la disidratazione dell'epidermide. Dopo una delicata asciugatura, si devono sempre applicare emollienti.

Uso degli emollienti (terapia emolliente)

Gli emollienti/idratanti sono per lo più cosmetici, ma alcuni appartengono al gruppo dei dispositivi medici per cui è prevista una specifica normativa. Gli emollienti sono per lo più emulsioni (latte e balsami), talora più consistenti (creme) o ricchi di grassi (oli, cerati, unguenti). Tutti contengono una base, molti anche sostanze con certa azione antiinfiammatoria o cheratolitica. Tra queste sostanze vanno ricordati l'acido

FIGURA 7. Schema di trattamento della DA lieve, moderata e grave distinta nella induzione della remissione e nella fase di mantenimento.



TCIs, inibitori topici della calcineurina

glicirretico, il bisabololo, la vitamina E e il pantenolo. Quest'ultimo è la forma alcoolica della vitamina B5 o acido pantotenico rispetto al quale presenta una maggiore stabilità. Il suo utilizzo in campo cosmetico è legato alle sue spiccate capacità idratanti ed emollienti. La scelta dell'emolliente va valutata in base alla fase della DA, sulle aree affette, sulla stagione e soprattutto sulla tollerabilità e gradevolezza del prodotto da parte del paziente. I rischi di sensibilizzazione da contatto sono minimi e di solito legati a profumi e conservanti. Negli ultimi anni è stata dimostrata l'importanza dell'impiego degli emollienti nella DA, per cui questi fanno parte integrante della terapia e della prevenzione della malattia

Gli emollienti nella prevenzione primaria della DA

L'applicazione metodica di emollienti nei neonati e nei lattanti a rischio sembra migliorare la funzione barriera della cute e prevenire lo sviluppo della DA. In particolare Horimukai et al. hanno valutato 118 neonati ad alto rischio di DA. I pazienti arruolati sono stati suddivisi in due gruppi, in uno dei quali si è provveduto all'applicazione quotidiana di un'emulsione di tipo idratante durante le prime 32 settimane di vita. Nel periodo oggetto dello studio, il 32% in meno di neonati che avevano ricevuto la terapia idratante presentavano DA rispetto ai soggetti di controllo. Tuttavia non si sono ottenuti valori statisticamente significativi relativi all'uso di emolliente nella riduzione della sensibilizzazione allergica, calcolata in base ai livelli di anticorpi IgE contro l'albumine d'uovo. Nello studio di Simpson et al. sono stati arruolati 124 neonati ad alto rischio di DA per presenza di familiarità positiva per la malattia. I genitori nel gruppo di trattamento dovevano applicare la terapia emolliente una volta al giorno a partire dalle prime 3 settimane di vita e fino a 6 mesi. L'incidenza

cumulativa di DA a 6 mesi è risultata essere ridotta, come rischio relativo, del 50% nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo.

Gli emollienti nella prevenzione secondaria della DA

L'utilizzo degli emollienti come parte integrante della terapia della DA è fortemente sottolineato da tutte le principali linee guida internazionali. A questo proposito va chiarito quale scopo, si vuole attribuire a tale terapia: se contrastare le lesioni eczematose, se prevenire le recidive o se mostrare entrambe tali attività. Certamente gli emollienti hanno un rilevante effetto risparmiatore sull'impiego dei corticosteroidi topici e sono molto importanti nel mantenere la remissione dell'eczema. Le nuove formulazioni in commercio si propongono non solo di ripristinare la barriera cutanea compromessa nella DA diminuendo la TEWL, ma anche di contrastare l'eczema grazie all'attività antiinfiammatoria e anti pruriginosa dei loro componenti. Infine i nuovi emollienti appaiono in grado di proteggere la cute dalla proliferazione dello *S. aureus*, ripristinando una corretta microflora batterica cutanea residente.

Efficacia degli emollienti nel contrastare la xerosi cutanea

Lo scopo principale dell'emolliente è di contrastare la xerosi diminuendo la TEWL. Il contrastare la xerosi svolge di per se un'azione anti-infiammatoria e anti-prurito, e quindi l'emolliente è una vera e propria terapia della DA. L'emolliente andrebbe applicato sull'intera superficie cutanea e l'idratazione della pelle è generalmente mantenuta da almeno due applicazione quotidiane. Recentemente assistiamo alla formulazione di emollienti che mantengono a lungo la loro azione idratante per cui è consigliata anche una sola applicazione al giorno, con un risparmio sui costi e un beneficio sulla aderenza al trattamento. L'applicazione andrebbe eseguita su cute umida poco dopo un breve bagno in modo che è trattenuta più acqua nell'epidermide. I pazienti tendono a utilizzare quantità insufficienti di prodotto specie per il disagio che può creare la sensazione di untuosità che alcuni prodotti lasciano sulla pelle, sia per il costo.

Trattamenti antinfiammatori topici

La terapia anti-infiammatoria topica si basa su tre principi fondamentali: potenza sufficiente; dose sufficiente e applicazione corretta. È stata sempre praticata solo su cute lesionale ed è stata interrotta o scalata alla risoluzione del quadro. Negli ultimi anni è intervenuto il concetto di trattamento proattivo, cioè la combinazione di un trattamento antinfiammatorio predefinito a lungo termine e a basse dosi su aree di cute precedentemente malata, in associazione con un uso liberale di emollienti su tutta la superficie cutanea. Lo schema terapeutico proattivo, solitamente bisettimanale, comincia dopo che tutte le lesioni sono state trattate con successo. Dati da studi clinici controllati e randomizzati sono disponibili per i corticosteroidi topici e anche per il tacrolimus e il pimecrolimus topici.

Corticosteroidi

I corticosteroidi topici sono ancora il trattamento di prima scelta della DA. Nelle forme moderate e gravi è bene usare all'inizio corticosteroidi potenti anche più volte al giorno per ottenere una remissione rapida, e migliorare l'aderenza alla terapia. Se la DA è lieve, l'applicazione di una piccola quantità di corticosteroidi topici 2 o 3 volte alla settimana (quantità mensili nel range di 15-30 g nei bambini e di 60-90 g negli adolescenti e negli adulti), associata con un impiego liberale di emollienti ottiene, di solito, una buona e duratura remissione. Tali posologie mensili non hanno effetti collaterali sistemici o locali, anche in caso di corticosteroidi topici potenti o molto potenti. Il prurito è il sintomo chiave per la valutazione della risposta al trattamento e non bisognerebbe ridurre la terapia prima che il prurito sia scomparso. La riduzione della dose dovrebbe essere graduale per evitare un rimbalzo. Il modo più costruttivo per risparmiare corticosteroidi ed evitarne gli effetti collaterali è quello di stabilizzare la malattia e di prevenire con emollienti le riacutizzazioni che richiedono una terapia d'attacco. Con l'utilizzo corretto degli steroidi topici nessun effetto sistemico grave o atrofia cutanea sono stati riportati negli studi controllati randomizzati a breve termine. Effetti avversi minori come bruciore, prurito, follicoliti, ipertricosi, dermatite da contatto, e alterazioni pigmentarie si manifestavano in meno del 10% dei pazienti. Alterando le condizioni locali, idratando e/o occludendo così come variando il veicolo, si possono modificare l'assorbimento e l'effetto dello steroide topico. I pazienti con lesioni acute, essudanti in partico-

lare bambini, possono essere pretrattati con impacchi o medicazioni umide (*wet wraps*) finché cessi l'essudazione. Si utilizzano corticosteroidi diluiti per tali medicazioni fino a un massimo di 14 giorni (di solito bastano 3 giorni). La *wet wrap therapy* è un trattamento sicuro dei momenti di crisi della DA grave o resistente, ha come principale effetto collaterale un transitorio assorbimento sistemico dei corticosteroidi. Gli effetti avversi degli steroidi sono spesso enfatizzati dal pubblico e la "steroido-fobia" è molto comune. Una spiegazione sul miglior profilo di sicurezza dei nuovi corticosteroidi (metilprednisolone, mometasone, fluticasone), e sul corretto impiego migliorano l'accettazione e l'aderenza. L'uso a lungo termine intermittente di corticosteroidi sembra essere una modalità efficace e sicura di controllo della malattia.

Inibitori topici della calcineurina (TCIs)

I due TCIs, tacrolimus unguento e pimecrolimus crema, sono stati autorizzati per il trattamento topico dell'eczema dai 2 anni di vita in su. L'efficacia di entrambi è stata dimostrata contro placebo in studi clinici a breve e a lungo termine. Inoltre la terapia proattiva con tacrolimus unguento si è dimostrata sicura ed efficace fino a 1 anno nel ridurre il numero di riacutizzazioni e migliorare la qualità di vita in adulti e bambini. La potenza antinfiammatoria dell'unguento allo 0,1% di tacrolimus è simile ai corticosteroidi di potenza intermedia, mentre questi ultimi sono più attivi della crema all'1% di pimecrolimus. Pimecrolimus crema all'1% è stata dimostrata essere efficace quanto tacrolimus unguento allo 0,03% in bambini con DA moderata trattati per 6 settimane, ma il pimecrolimus risultava meglio tollerato del tacrolimus. I dati di sicurezza di entrambi i TCIs sono stati confermati in molti studi clinici, e comprovati nell'uso routinario giornaliero. L'effetto collaterale più frequente è una transitoria sensazione di bruciore nel sito di applicazione durante i primi giorni di applicazione. In alcuni casi tuttavia il bruciore è insopportabile e costringe il paziente a interrompere definitivamente la terapia. Sono stati, inoltre, osservati casi di flushing al viso accompagnati da sensazione di calore per contemporanea assunzione di bevande alcoliche e casi di eruzione a tipo rosacea al viso. In contrasto ai corticosteroidi, nessuno dei TCIs induce atrofia cutanea. Ciò favorisce il loro uso rispetto ai corticosteroidi, in aree delicate del corpo come la regione palpebrale e periorale, l'area genitale, le pieghe ascellari o inguinali e per trattamenti protratti.

Terapia anti-infiammatoria e immunosoppressiva sistemica

I trattamenti sistemici dovrebbero essere limitati ai casi gravi dove il potenziale del trattamento topico (o della aderenza alla terapia del paziente) si è esaurito. I farmaci sistemici attualmente disponibili includono principalmente i corticosteroidi, la ciclosporina, l'azatioprina e il methotrexate.

Corticosteroidi sistemici

I corticosteroidi sono rapidamente efficaci, ma possono essere usati solo per periodi brevi (poche settimane) soprattutto nel caso di esacerbazioni acute, a causa dei loro effetti collaterali sul lungo periodo. Generalmente si impiegano a un dosaggio iniziale di 0,5-1 mg/kg di prednisone, da ridurre gradualmente quando l'eczema e il prurito sono regrediti.

Ciclosporina

L'utilità della ciclosporina (3-5 mg/kg/die) è stata ben documentata in diversi studi clinici sia nei bambini che negli adulti. La terapia con ciclosporina A è rapidamente efficace sia sul prurito sia sui segni cutanei. S'impiega per 2-6 mesi, ma in alcuni casi anche per trattamenti più prolungati, comunque inferiori ai due anni. La terapia richiede un'attenta valutazione delle possibili controindicazioni (assolute e relative) e un monitoraggio preciso per i possibili effetti collaterali. È un farmaco approvato per il trattamento sistemico della DA in molti paesi. È il farmaco per il quale esistono più evidenze di efficacia. Spesso è impiegata in trattamenti intermittenti rispetto a quelli continuativi può ridurre il rischio di effetti avversi.

Azatioprina

Ha un'efficacia minore rispetto alla ciclosporina ed è lenta nel manifestare gli effetti benefici (1-2 mesi). Si impiega al dosaggio di 2-3 mg/kg/die in due somministrazioni. Una bassa attività della tiopurina-metiltransferasi (TPMT) è stata associata con una aumentata mielotossicità, ma i pazienti a rischio possono essere identificati in precedenza testando l'attività di questo enzima. Se il test non

è disponibile si può iniziare con una dose bassa e verificare l'emocromo dopo 7-15 giorni. Data la lentezza di azione può essere impiegata all'inizio con una bassa dose di corticosteroidi. L'azatioprina non può essere considerata come un trattamento di prima scelta per la DA, ma come seconda scelta nei pazienti in cui ciclosporina non ha mostrato efficacia o abbia dato effetti collaterali, o sia controindicata. Tuttavia la azatioprina è più idonea a un trattamento a lungo termine soprattutto nei pazienti con malattia persistente.

Methotrexate (o metotressato)

È usato come trattamento di terza scelta nei pazienti in cui ciclosporina o la azatioprina non hanno mostrato efficacia o abbiano dato effetti collaterali, o siano controindicate. Anche se uno studio controllato ha evidenziato che è efficace quanto la ciclosporina, nella pratica il methotrexate è nella maggior parte dei casi meno efficace di quest'ultima. Si usa un dosaggio di 7,5-15 mg/settimana e può essere impiegato a lungo termine. Può essere somministrato per via orale, sottocutanea o intramuscolare.

Micofenolato mofetile

Si usa al dosaggio di 2 g al giorno. Sembra offrire un profilo di sicurezza comparativamente più favorevole e la sua utilità nella DA grave è stata documentata in studi prospettici e retrospettivi. Il micofenolato tuttavia non è prescrivibile per la DA in Italia, ma è stato proposto per il controllo della DA severa, ma sempre come trattamento di terza scelta nei pazienti in cui ciclosporina non ha mostrato efficacia o abbia dato effetti collaterali, o sia controindicata.

Altri farmaci sistemici

Altri farmaci sistemici per i quali esistono alcune evidenze di efficacia includono l'alitretinoina, che è indicata nell'eczema atopico cronico delle mani non responsivo ai corticosteroidi topici; la leflunomide, un inibitore della sintesi delle pirimidine, e apremilast, inibitore della fosfodiesterasi, che al momento non sono indicati nella terapia della DA.

Fototerapia

La fototerapia può essere utile nella terapia di mantenimento della DA ed è indicata nei pazienti età superiore ai 12 anni. Le sorgenti attuali di UV comprendono degli apparecchi capaci di emettere spettri di radiazione selettivi quali UV a banda larga (UVA + UVB = 290-400 nm), UV a banda stretta (311-313 nm) e UVA1 (340-400 nm). La scelta di differenti trattamenti con gli UV è limitata dalla disponibilità degli apparecchi per fototerapia e dall'obbligo di spostarsi per accedere ai Centri dotati degli apparecchi idonei. In sintesi e considerando la tollerabilità individuale, gli nb-UVB sono stati indicati per le forme moderate croniche di DA e sono attualmente preferibili ai raggi UV a banda larga perché sono meno eritemigeni, mentre gli UVA1 possono essere utili anche nelle fasi infiammatorie. I corticosteroidi topici e gli emollienti devono essere considerati all'inizio della fototerapia per ridurre le possibili riaccensioni, mentre gli immunosoppressori topici come il tacrolimus e il pimecrolimus devono essere evitati. Tutti i trattamenti con UV e, a maggior ragione, la fotochemioterapia (PUVA), pongono degli interrogativi sul rischio di sviluppare tumori cutanei a lungo termine, insieme al fatto dimostrato di un invecchiamento cutaneo più precoce.

Antistaminici e altre terapie per il prurito

Gli antistaminici possono essere utili nel diminuire il prurito e favorire il sonno durante i periodi di acuzie. In questo scenario le molecole sedative anti H1 sono frequentemente prese in considerazione come più utili dei recenti farmaci meno sedativi. Esistono studi che hanno dimostrato anche un potenziale anti-infiammatorio, ma non è chiaro se questo si espliciti pure in vivo. Gli antistaminici sono farmaci sicuri che non danno in genere effetti collaterali. Gli antistaminici di prima generazione tuttavia possono favorire aritmie cardiache, dare sedazione o eccitazione paradossa. Per questi motivi è consigliato l'uso di antistaminici di seconda generazione. A dispetto di un loro largo impiego nella pratica clinica, le prove di efficacia degli antistaminici nella DA sono insufficienti per raccomandarne l'uso sistematico. Il prurito cronico associato alla DA può essere disastroso e spesso si instaurano meccanismi di "ipersensibilità" con fenomeni di allodinesia e iperknesia. Nel caso di prurito molto intenso soprattutto con le caratteristiche del prurito neuropatico (sensazioni di spilli,

aghi, scosse elettriche) o nel caso di prurigo atopica può essere utile impiegare farmaci quali gli antiepilettici (pregabalin), gli antidepressivi triciclici (amitriptilina e nortriptilina) e gli antidepressivi inibitori del reuptake della serotonina (paroxetina, mirtazapina). Anche gli antagonisti degli oppioidi (naltrexone) possono essere utili nei casi refrattari.

Balneoterapia

I bagni nell'acqua termale sono da molto tempo impiegati per dare sollievo alle malattie infiammatorie della pelle (balneoterapia). La chiave del successo attuale della balneoterapia va ricercata soprattutto nel fatto che è "naturale" e priva di effetti collaterali. Molti pazienti e pure molti medici sviluppano un timore o un vero e proprio terrore nei confronti dei farmaci "chimici" che li rende avulsi dall'assumere o prescrivere terapie farmacologiche. La pressoché costante assenza di effetti collaterali della balneoterapia rassicura enormemente i pazienti e gli stessi medici. Peraltro, diversi studi in vitro hanno dimostrato la potenzialità anti-infiammatoria delle acque termali e studi clinici ne hanno confermato l'efficacia terapeutica. Inoltre, la balneoterapia trae un importante effetto benefico dall'idratazione prolungata della cute. Infine, essa rappresenta un momento di cura più complessivo, durante il quale documentarsi, scambiare opinioni e impressioni con individui con gli stessi problemi e le stesse attitudini. La terapia termale è in genere sconsigliata nella fase acuta dell'eczema, specie nel bambino, e può essere associata vantaggiosamente alla fototerapia nb-UVB (balneo-fototerapia).

Terapia anti-infettiva

La DA è associata a deficit dell'immunità innata cutanea che predispongono alle infezioni, soprattutto batteriche e virali. Inoltre l'infiammazione della DA favorisce la colonizzazione cutanea dello *S. aureus*. Pertanto, migliorare l'eczema con un regime antinfiammatorio (ad es. corticosteroidi topici, TCl, UV) ne diminuisce la colonizzazione batterica. Ciò porta alla visione attuale per cui i pazienti con una colonizzazione elevata di *S. aureus* possono trarre beneficio da un trattamento combinato con corticosteroidi e antibatterici, soprattutto usando antisettici topici come triclosan, clorexidina, cristalvioletto 0,3%, KMnO₄ (1/10.000) o ipoclorito di sodio (5/100.000). Solo quando vi sono riesacerbazioni della DA associate a segni clinici di impetiginizzazione, è giustificato un trattamento con antibiotici sistemici. Anche altre infezioni secondarie come quelle da lieviti, sono considerate fattori di aggravamento nella DA. L'itraconazolo sistemico e la ciclopiroxolamina topica sono stati proposti per il trattamento della DA del capo e del collo (*head and neck dermatitis*) associata a superinfezione con *Malassezia spp*, ma le evidenze oggettive di efficacia sono molto deboli. Le infezioni virali sono più frequenti nei pazienti con DA che negli individui normali e mostrano una tendenza a divenire diffuse e disseminate. Queste ultime includono l'eczema *herpeticum*, *molluscum*, *vaccinatum*, e *coxackium*. Un'eruzione chiaramente monomorfa e disseminata di vescicole cupoliformi accompagnata da febbre, malessere e linfadenopatia è suggestiva per eczema *herpeticum*. La diagnosi clinica dovrebbe essere confermata dalla dimostrazione del virus, in genere mediante analisi genetica (PCR). Nell'eczema *herpeticum* è essenziale un robusto e celere trattamento antivirale sistemico.

Probiotici orali

Il microbiota intestinale svolge un ruolo fondamentale sia nello sviluppo sia nel mantenimento del sistema immunitario. In particolare l'esposizione intestinale ad agenti microbici, precocemente nella vita, induce lo sviluppo di una popolazione immunitaria di tipo Th1 a svantaggio della popolazione cellulare Th2 che notoriamente predispone alle allergie. Il microbiota dei pazienti con DA differisce da quello dei soggetti non atopici per una minore colonizzazione da parte di enterococchi e bifidobatteri e un più alto tasso di *S. aureus* e di clostridi. Sono definiti dalla FAO (*Food and Agriculture Organisation*) e dalla WHO (*World Health Organisation*) probiotici, i micro-organismi vivi che, somministrati in adeguate quantità, conferiscono un beneficio per la salute dell'ospite. Essi appaiono, infatti, in grado di modulare il microbiota intestinale e ridurre la permeabilità limitando l'assorbimento di molecole potenzialmente nocive. Un micro-organismo probiotico deve preferibilmente essere di origine umana, riuscire a sopravvivere alla digestione, essere stabile nella composizione in cui è

stoccato per l'uso e non causare danni ma benefici all'uomo. I diversi ceppi di probiotici interagiscono diversamente con il nostro organismo. Sia i probiotici che i sinbiotici (misure di probiotici e prebiotici) sono stati oggetti di numerosi studi clinici per la prevenzione primaria e secondaria e il trattamento della DA, soprattutto in età pediatrica.

I probiotici nella prevenzione primaria della DA

Numerosi studi e meta-analisi hanno confermato che i probiotici somministrati durante il terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento sono efficaci nel prevenire la comparsa della DA nel nascituro. L'effetto sulla prevenzione della DA è evidente solo se l'assunzione è fatta dalla madre durante la gravidanza e durante l'allattamento, è significativa anche nei soggetti ad alto rischio (con fratelli o genitori affetti da DA), ed è molto più evidente quando vengono usate combinazioni di batteri (*Lactobacillus salivarius* e *Bifidobacterium breve*). L'effetto preventivo sulla DA si mantiene fino all'età di 2-6 anni, ma non riguarda l'asma bronchiale.

I probiotici nel trattamento della DA

Le evidenze a supporto dell'impiego dei probiotici nella terapia della DA sono più limitate. Una recente meta-analisi ha confermato l'utilità dei probiotici nel trattamento della DA nei bambini di età superiore a un anno, ma esistono evidenze di efficacia anche nei pazienti adulti. Tuttavia sono necessarie nuove conferme del ruolo della terapia probiotica ed è importante definire meglio quale sottotipo di malattia possa trarne maggior beneficio, i ceppi batterici, dose ottimale e durata del trattamento.

Nuove terapie per la DA

Numerosi nuovi farmaci topici, orali o iniettivi per la DA sono in fase di sviluppo più o meno avanzato. Tra i farmaci topici stanno suscitando interesse gli inibitori della fosfodiesterasi 4 quali il crisaborolo e il roflumilast. Farmaci orali (molecole di basso peso molecolare) includono antagonisti di Jak (baricitinib e tofacitinib), antagonisti del recettore H4 dell'istamina o della CTRH2 (ad es, fevipritant) espresso dalle cellule Th2. I farmaci biologici in corso di sviluppo hanno come target il recettore delle IL-4/IL-13 (dupilumab), la IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab), IL-31, IL-31-R, e la *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) e TSLP-R. Alcuni studi preliminari indicano che pure omalizumab (anticorpo anti-IgE) potrebbe essere efficace nella DA, ma tale dato necessita di conferme in studi controllati e randomizzati. Il farmaco biologico in stadio più avanzato di sviluppo è il dupilumab, che ha dimostrato un'efficacia elevata nei pazienti adulti con DA moderata-grave in più studi randomizzati e controllati, ed è prossimo all'approvazione da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

Programmi educativi e counselling, e di sostegno psicologico

Lo scopo principale è quello di informare in maniera più complessiva i genitori o i pazienti stessi sulla complessità della malattia, sulle implicazioni nella vita quotidiana e sugli effetti delle terapie, aspetti questi che difficilmente vengono affrontati nelle visite ambulatoriali routinarie. Le modalità di applicazione dei farmaci topici, la cura della pelle, le implicazioni "allergologiche" sono aspetti rilevanti che possono essere meglio discusse nei programmi educativi interattivi. Nell'ultima decade, i programmi educativi per pazienti e i genitori si sono ormai affermati in diversi paesi Europei. Programmi interdisciplinari standardizzati che coinvolgono dermatologi, pediatri e psicologi si sono dimostrati migliorare la comprensione della malattia e l'uso delle medicazioni e dei farmaci in genere, con effetti positivi sui pazienti. Rappresentano anche un momento di confronto e di notevole conforto per le famiglie. Oltre a migliorare l'accettazione della malattia e della sua cronicità, i programmi educativi aiutano a migliorare l'aderenza alla terapia.

In molte patologie croniche è stato dimostrato come la "presa di coscienza" della propria condizione e la possibilità di adottare strategie di "convivenza" con la stessa (*coping*) possano avere effetti favorevoli sugli esiti a lungo termine. Inoltre, è stato suggerito che il grattamento nella DA possa divenire un'abitudine che può essere contrastata con interventi che inducano un cambiamento (*habit reversal technique*). Infine, è stato suggerito che lo stress psicofisico possa peggiorare la malattia che potrebbe dunque trarre beneficio da tecniche di rilassamento.

Bibliografia di riferimento

- Baquerizo Nole KL, Yim E, et al. *Probiotics and prebiotics in dermatology*. J Am Acad Dermatol 2014;71:814-21.
- Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, et al. *Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations*. Pediatr Dermatol 2013;30:199-206.
- Barnes TM, Greive KA. *Use of bleach baths for the treatment of infected atopic eczema*. Australas J Dermatol 2013;54:251-8.
- Bass AM, Anderson KL, Feldman SR. *Interventions to increase treatment adherence in pediatric atopic dermatitis: a systematic review*. J Clin Med 2015;4:231-42.
- Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. *Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis*. N Engl J Med 2014;371:130-9.
- Bianchi P, Theunis J, Casas C, et al. *Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis*. Pediatr Dermatol 2016;33:165-71.
- Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. *Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: a 15-year experience*. J Am Acad Dermatol 2016;75:410-9.
- Cabanillas B, Novak N. *Atopic dermatitis and filaggrin*. Curr Opin Immunol 2016;42:1-8.
- Chang YS, Trivedi MK, Jha A, et al. *Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials*. JAMA Pediatr 2016;170:236-42.
- Cipriani F, Dondi A, Ricci G. *Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema*. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:630-8.
- Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar, et al. *Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Allergy Clin Immunol 2015;136:952-61.
- Czarnowicki T, Malajian D, Khattry S, et al. *Petrolatum: Barrier repair and antimicrobial responses underlying this "inert" moisturizer*. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1091-102.
- Devillers AC, Oranje AP. *Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline*. Pediatr Dermatol 2012;29:24-7.
- Egeberg A, Andersen YM, Gislasen G, et al. *Neonatal risk factors of atopic dermatitis in Denmark - Results from a nationwide register-based study*. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:368-74.
- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies*. J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2014;70:338-51.
- Farina S, Gisondi P, Zanoni M, et al. *Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano spa in Trentino, Italy*. J Dermatol Treat 2011;22:366-71.
- Gerbens LA, Prinsen CA, Chalmers JR, et al. *Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for atopic eczema: a systematic review*. Allergy 2016 Jun 20. doi: 10.1111/all.12959 [Epub ahead of print].
- Goad N, Gawkrödger DJ. *Ambient humidity and the skin: the impact of air humidity in healthy and diseased states*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016 Jun 15. doi: 10.1111/jdv.13707 [Epub ahead of print].
- Holm JG, Agner T, Clausen ML, et al. *Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016 Jun 10. doi: 10.1111/jdv.13689 [Epub ahead of print].
- Holm JG, Agner T, Sand C, et al. *Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature*. Int J Dermatol 2016 Jun 23. doi: 10.1111/ijd.13353 [Epub ahead of print].
- Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. *Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2014;134:824-30.
- Iemoli E, Trabattini D, Parisotto S et al. *Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis*. J Clin Gastroenterol 2012;46(Suppl):S33-40.
- Kim SO, Ah YM, Yu Y, et al. *Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:217-26.
- Kong TS, Han TY, Lee JH, et al. *Correlation between severity of atopic dermatitis and sleep quality in children and adults*. Ann Dermatol 2016;28:321-6.
- Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, et al. *Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis*. J Am Acad Dermatol 2015;72:992-1002.

- Leitch CS, Chu R, Ray R, et al. *Preventing atopic eczema from birth using emollients*. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1663-4.
- Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. *Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants*. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:306-15.
- Neri I, Dondi A, Wollenberg A, et al. *Atypical forms of hand, foot, and mouth disease: a prospective study of 47 Italian children*. Pediatr Dermatol 2016;33:429-37.
- Ng JPX, Liew HM, Ang SB. *Use of emollients in atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:854-7.
- Notaro ER, Sidbury R. *Systemic agents for severe atopic dermatitis in children*. Paediatr Drugs 2015;17:449-57.
- Nutten S. *Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors*. Ann Nutr Metab 2015;66(Suppl 1):8-16.
- Ong PY, Leung DY. *Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review*. Clin Rev Allergy Immunol 2016 Jul 5 [Epub ahead of print].
- Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, et al. *Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:232-42.
- Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. *Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy*. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015;8:511-20.
- Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, et al. *Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies*. J Allergy Clin Immunol 2013;132:616-22.
- Perkin MR, Craven J, Logan K, et al. *Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: a population-based cross-sectional study*. J Allergy Clin Immunol 2016 Apr 28. pii: S0091-6749(16)30187-7.
- Peserico A, Städtler G, Sebastian M, et al. *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;158:801-7.
- Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, et al. *Phenotypes of atopic dermatitis*. J Dtsch Dermatol Ges 2011;9:12-20.
- Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, et al. *Probiotics and atopic dermatitis: an overview*. Front Microbiol 2016;7:507.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1045-60.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1176-93.
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. *Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review*. J Allergy Clin Immunol 2014;133:429-38.
- Schmitt J, Langan S, Deckert S, et al. *Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation*. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1337-47.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents*. J Am Acad Dermatol 2014;71:327-49.
- Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al. *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches*. J Am Acad Dermatol 2014;71:1218-33.
- Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G. *Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies*. J Dermatolog Treat 2016;11:1-9.
- Silverberg NB, Lee-Wong M, Yosipovitch G. *Diet and atopic dermatitis*. Cutis 2016; 97:227-32.
- Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. *Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention*. J Allergy Clin Immunol 2014;134:812-23.
- Simpson MR, Dotterud CK, Storrø O, et al. *Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial*. BMC Dermatol 2015;15:13.
- Stull C, Lavery MJ, Yosipovitch G. *Advances in therapeutic strategies for the treatment of pruritus*. Expert Opin Pharmacother 2016;17:671-87.
- Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. *Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study*. Br J Dermatol 2008;159:1348-56.
- Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. *Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial*. Lancet 2016;387:40-52.

- Thurmond RL, Kazerouni K, Chaplan SR, et al. *Antihistamines and itch*. *Handb Exp Pharmacol* 2015;226:257-90.
- Tsakok T, Marrs T, Mohsin M et al. *Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review*. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1071-8.
- Turati F, Bertuccio P, Galeone C, et al. *Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children*. *Allergy* 2016;71:878-88.
- Weidinger S, Novak N. *Atopic dermatitis*. *Lancet* 2016;387:1109-22.
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. *2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-47.
- Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, et al. *Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment*. *Allergy* 2008;63:742-50.
- Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. *Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum – a retrospective analysis of 100 cases*. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:198-205.
- Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. *Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis*. *Allergy* 2015;70:1356-71.

Finito di stampare nel mese di Agosto 2016
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

