

2

MAGAZINE

E

P

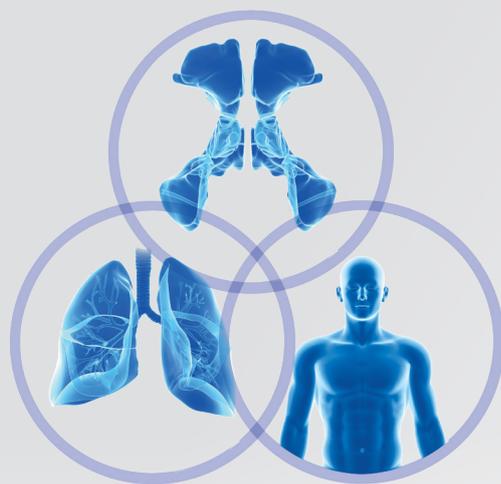
T

Y

P

E

S



Anno XV, Suppl. al N. 2

On **Medicine**
EXPERT VIEW

OVERVIEW SU DERMATITE ATOPICA E COMORBIDITÀ

a cura di:

Laura Bonzano

Francesca Caroppo

Gabriella Fabbrocini

Marco Galluzzo

Maddalena Napolitano

Vincenzo Piccolo

Marina Talamonti

Simona Tavecchio

presentazione di:

Caterina Foti e Vito di Lernia

Sintesi
InfoMedica



TYPE2 MAGAZINE

OVERVIEW SU DERMATITE ATOPICA E COMORBIDITÀ



Le scoperte scientifiche degli ultimi anni hanno evidenziato che la dermatite atopica, la più comune malattia infiammatoria cutanea, è sostenuta dal punto vista eziopatogenetico da un'inflammatione cronica di tipo 2 caratterizzata dalla produzione di citochine, come IL-4 e IL-13, che rivestono un ruolo centrale nella cascata infiammatoria. Spesso, nei pazienti con dermatite atopica, si possono riscontrare altre patologie concomitanti quali asma, rinosinusite cronica con poliposi nasale, rinite allergica ed esofagite eosinofila, che aumentano ulteriormente l'impatto della patologia. È quindi fondamentale che gli specialisti che operano in questi ambiti siano in grado di focalizzare i meccanismi e le conseguenze cliniche dell'inflammatione di tipo 2 e di identificare gli outcome più rilevanti per questi pazienti.

TYPE2 Magazine nasce per soddisfare questa necessità, con l'obiettivo di focalizzare l'impatto sociale e la QoL delle patologie correlate all'inflammatione di tipo 2, identificarne i moverns eziopatogenetici e fare il punto sulle molecole oggi a disposizione del clinico per personalizzare la scelta terapeutica, a vantaggio della qualità di vita del paziente.



INDICE

Presentazione <i>Caterina Foti e Vito di Lernia</i>	2
Dermatite atopica e infiammazione di tipo 2: il complesso meccanismo eziopatogenetico <i>Simona Tavecchio</i>	3
L'infiammazione di tipo 2 nella genesi del prurito <i>Maddalena Napolitano, Gabriella Fabbrocini</i>	5
Dermatite atopica e infiammazione tipo 2: comorbidity <i>Laura Bonzano</i>	8
Manifestazioni cliniche e impatto multidimensionale della dermatite atopica nell'adolescente <i>Francesca Caroppo</i>	11
Dermatite atopica: diagnosi e unmet clinical needs <i>Marina Talamonti, Marco Galluzzo</i>	14
Il nuovo paradigma terapeutico: dupilumab <i>Vincenzo Piccolo</i>	18

PRESENTAZIONE

a cura di **Caterina Foti**¹ e **Vito Di Lernia**²

¹Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

²Struttura Complessa di Dermatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria cronica della cute molto frequente, caratterizzata da prurito e lesioni cutanee eczematose recidivanti. Insorge tipicamente nella prima infanzia ma può esordire anche in età adulta. La malattia è legata essenzialmente a un difetto della barriera cutanea e a una disregolazione dell'immunità innata e adattativa, in particolare della risposta infiammatoria di tipo 2.

Anche altre condizioni patologiche, quali l'asma allergico, la rinocongiuntivite allergica e l'esofagite eosinofila, condividono una predisposizione genetica a sviluppare reazioni infiammatorie di tipo 2 in risposta ad antigeni ambientali. L'attivazione della risposta infiammatoria di tipo 2 nelle malattie atopiche si realizza in seguito all'esposizione degli epitelii cutanei o delle vie aeree a virus, batteri, allergeni e altri triggers ambientali che causano la liberazione di uno specifico subset di citochine quali l'interleuchina (IL) -4, la IL-5, la IL-13 e le IgE, con reclutamento di eosinofili, basofili e mastociti. Queste cellule, a loro volta, producono IL-4, IL-5 e IL-13, amplificando e cronicizzando il processo infiammatorio.

In questo "magazine" viene analizzato il ruolo della risposta di tipo 2 nella patogenesi del difetto della barriera cutanea nei pazienti con DA. Ciò si realizzerebbe attraverso la down-regulation dei lipidi dello strato corneo e dei geni della barriera cutanea che codificano per proteine indispensabili per la funzione e l'integrità della stessa. L'effetto di down-regulation sull'espressione delle suddette proteine è esercitato da IL-4 e IL-13, fondamentali anche nella genesi del prurito. L'azione pruritogena si estrinseca attraverso l'attivazione diretta dei neuroni sensoriali localizzati nel ganglio della radice dorsale mediante specifici recettori, quali il recettore per la IL-4 e la subunità β del recettore A per IL-31/oncostatina M.

Nel magazine viene sottolineato il ruolo di IL-4 e IL-13 nell'induzione della risposta di tipo 2 in altre malattie atopiche. Il concetto di "marcia atopica", sebbene in parte superato dall'arricchimento delle conoscenze su altri quadri morbosi correlati all'atopia non limitati a rinite e asma, è tuttora attuale per illustrare come sia concreta la possibilità che il soggetto atopico possa andare incontro, nel corso della sua vita, allo sviluppo di altre condizioni patologiche accomunate da meccanismi patogenetici comuni. Questa possibile, graduale progressione richiede un rinnovato sforzo dei clinici nel coordinarsi tra loro in un approccio multidisciplinare che, considerando le diverse sfaccettature clinico-patologiche che possono coesistere nel soggetto atopico e manifestarsi in epoche diverse, diventa cardine della gestione terapeutica. Quest'ultima dovrà necessariamente tenere conto della patologia prevalente ed essere adeguata e personalizzata ai bisogni specifici di ogni paziente.

Anche la clinica della DA ha ricevuto rinnovata attenzione negli ultimi anni con l'individuazione, a fianco delle forme di presentazione classica, di fenotipi clinici meno comuni, quali per esempio l'eczema nummulare, la forma prurigo nodulare-like, la follicolite-like portrait dermatitis, la pompholyx-like, per le quali la diagnosi non è semplice e scontata come nelle forme classiche del bambino.

La complessità diagnostica può essere quindi presente in adolescenti e adulti con presentazioni cliniche variabili e influenzate da età, etnia e meccanismi biologici non del tutto noti. La diagnosi rimane clinica, in assenza di test diagnostici e biomarcatori di laboratorio. Il clinico deve mantenere alto l'indice di sospetto negli eczemi cronici non meglio definiti: a questi aspetti e alla diagnosi sono dedicate apposite sezioni.

La terapia della DA fino a pochi anni fa ha rappresentato un bisogno insoddisfatto per gli specialisti, frustrati per l'impossibilità di gestire la patologia con farmaci efficaci e soprattutto sicuri nel lungo termine e ovviamente in primis per i pazienti, spesso delusi al punto di abbandonare ogni controllo dopo tentativi terapeutici inefficaci. Negli ultimi anni la conoscenza dei meccanismi patogenetici ha permesso lo sviluppo di farmaci con meccanismo "target" indirizzati a bloccare specifiche citochine chiave iper-esprese nella DA che, oltre a modulare lo squilibrio della risposta immunitaria, si sono dimostrati in grado di intervenire anche sul deficit di barriera, ponendo quindi in relazione le storiche teorie patogenetiche contrapposte cosiddette inside-out e outside-in. In particolare, ha suscitato crescente interesse il blocco di IL-4/IL-13, che consente, per la prima volta, di trattare contemporaneamente condizioni patologiche diverse che condividono lo stesso meccanismo fisiopatologico. Tale prospettiva risulta ancora più rilevante nel trattamento di poli-patologie coesistenti, offrendo al paziente il vantaggio di trarre beneficio da un'unica terapia su quadri clinici diversi, ma scatenati dallo stesso pathway.

Infine, verrà dato spazio alle opportunità che si sono aperte nel trattamento della DA nel soggetto adolescente: si tratta di un grande passo avanti, se si tiene conto che in questa fascia di età la DA va spesso incontro a esacerbazioni, provocando un impatto critico sulla sfera emotiva e psicologica e influenzando fortemente emozioni e comportamento.

DERMATITE ATOPICA E INFIAMMAZIONE DI TIPO 2: IL COMPLESSO MECCANISMO EZIOPATOGENETICO

Simona Tavecchio

Dipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Università degli Studi di Milano
Unità Operativa di Dermatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Introduzione

La dermatite atopica (DA) è la patologia infiammatoria cutanea più comune: colpisce il 3-7% degli adulti e il 15-25% dei bambini. Il 20-30% dei pazienti hanno una malattia di grado moderato/grave.

La DA è una patologia caratterizzata da intenso prurito e lesioni cutanee eczematose ricorrenti con una presentazione clinica eterogenea. Sebbene possa insorgere a ogni età, tipicamente la prima manifestazione si ha nella prima infanzia, intorno ai 3-6 mesi. Numerose evidenze suggeriscono, tuttavia, che la DA sia comune anche in età adulta, includendo sia forme persistenti dall'infanzia sia forme di nuova insorgenza.

La patofisiologia della DA è sostenuta da un complesso intreccio di componenti:

- processi immuno-infiammatori
- disfunzione di barriera
- fattori genetici (mutazioni con perdita di funzione nel gene che codifica per la filaggrina sono le varianti genetiche meglio conosciute e più frequentemente riportate)
- fattori ambientali.

Nello specifico, la disfunzione di barriera determina un'alterazione della capacità di riparazione del danno e un'aumentata permeabilità, con penetrazione di allergeni e patogeni; la genetica determina una predisposizione alle infezioni e un aumento dell'infiammazione di tipo 2, con conseguente alterazione dell'omeostasi di barriera; fattori microbici e ambientali determinano sensibilizzazione, infezioni e alterazioni di barriera. Allergeni ambientali, come pollini ed epiteli animali, possono contribuire alle riacutizzazioni della DA in pazienti sensibilizzati con meccanismo IgE-mediato. Il livello di IgE correla con la severità di malattia nei pazienti con DA estrinseca, ma non gioca un ruolo centrale nella patogenesi della DA.

Fattori di rischio genetici

Una storia familiare di atopìa, in particolare di DA, rappresenta il fattore di rischio identificabile predominante per lo sviluppo della patologia. La DA ha una forte familiarità (circa il 75% in studi su gemelli), suggerendo l'importanza del fattore genetico. A oggi, studi genetici hanno identificato 34 *loci* che insieme, però, contano meno del 20% dell'ereditarietà della DA. Le varianti genetiche funzionali non sono state identificate in modo definitivo nella maggior parte di questi *loci*, ma queste regioni

genomiche contengono sia i geni della barriera cutanea, ovvero il complesso di differenziazione epidermica (EDC), sia i geni coinvolti nelle risposte immunitarie, incluse la differenziazione di tipo 2, l'attivazione dei linfociti T e delle cellule dell'immunità innata. Le proteine codificate dai geni EDC sono strettamente correlate in termini di funzione, e dal punto di vista evolutivo appartengono a tre famiglie di geni distinte:

- la famiglia dei precursori del *cornified envelope*
- la famiglia della proteina S100
- la famiglia della proteina SFTP (*S100 Fusion Type Protein*).

Filaggrina

Il più forte fattore di rischio genetico identificato per la DA è associato a mutazioni del gene FLG della filaggrina (proteina di barriera cutanea). FLG codifica per la pre-proteina "profilaggrina" che viene successivamente processata in monomeri di filaggrina. Mutazioni con perdita di funzione nel gene FLG causano una riduzione del 50% nell'espressione della proteina nello stato di eterozigosi e una totale perdita di espressione della proteina nello stato di omozigosi. Mutazioni del gene FLG con perdita di funzione conferiscono un rischio 3-5 volte più alto di sviluppo di DA e predispongono ad asma e allergia ad arachidi. Inoltre, il gene FLG ha una variazione intragenica di numero di copie (*Copy Number Variation, CNV*) con alleli che codificano per 10, 11 o 12 monomeri di filaggrina e questo può influenzare la quantità di filaggrina espressa nell'epidermide; la presenza degli alleli più corti conferisce maggiore rischio di insorgenza di DA.

Altri *loci* genetici rilevanti

Solo il 20-40% dei pazienti affetti da DA presentano mutazioni del gene FLG con perdita di funzione, a testimonianza del fatto che molti altri geni sono importanti in questa patologia. Oltre al gene FLG, il *locus* più coinvolto è il cluster delle citochine di tipo 2 sul cromosoma 5. Questo *locus* contiene geni per le classiche citochine dell'immunità di tipo 2: IL-4, IL-13. Un terzo *locus* ampiamente replicato si trova sul cromosoma 11 tra 2 geni noti, EMSY e LRRC32, ed è associato a diversi fenotipi atopici. Sebbene geni causali e loro varianti non siano stati chiaramente identificati, i risultati di studi funzionali e di mappatura indicano che l'espressione, la funzione, o entrambe, delle due proteine potrebbero essere interessate. Nella DA, la diversità nell'ereditarietà, considerando i 34 *loci* identificati a oggi, potrebbe essere correlata a nuovi *loci* non identificati o a effetti epigenetici ereditabili.

Disfunzione di barriera

Lo strato corneo, ovvero la parte più superficiale dell'epidermide, normalmente agisce come una vera e propria barriera fisica, prevenendo l'ingresso di agenti irritanti e allergeni potenzialmente in grado di scatenare una risposta immunitaria sostenuta principalmente da infiammazione di tipo 2.

Nella cute lesionale e non lesionale di pazienti con DA, l'integrità della barriera cutanea è compromessa, come dimostrato dall'aumento della perdita di acqua transepidermica e del pH, dall'aumentata permeabilità agli agenti esterni, dalla ridotta conservazione di acqua e dall'alterata costituzione lipidica. L'alterazione della funzione di barriera nella DA è multifattoriale, includendo sia fattori genetici, come le mutazioni del gene FLG, sia fattori fisici, come il danno indotto dal grattamento. La funzione di barriera della cute può essere ulteriormente compromessa dall'alterazione della flora microbica, inclusa la colonizzazione da parte di *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e *Malassezia*.

L'attivazione immunitaria di tipo 2 nella cute provoca la down-regolazione dei lipidi dello strato corneo e dei geni della barriera cutanea, esacerbando il sottostante difetto di barriera. I cheratinociti della barriera epidermica danneggiata inviano segnali proinfiammatori attraverso le allarmine epidermiche IL-33 e TSLP (linfopoietina timica stromale) determinando richiamo di cellule infiammatorie di tipo 2 e attivazione di cellule linfoidi innate di tipo 2 residenti nella cute. I geni che codificano per (e le proteine di espressione di) loricrina e involucrina, proteine importanti per la funzione e l'integrità della barriera cutanea, sono significativamente ridotti nelle lesioni di fase acuta e nella cute non lesionale dei soggetti affetti da DA. Un effetto down-regolatorio sull'espressione di loricrina e involucrina nei cheratinociti è inoltre esercitato da IL-4 e IL-13, citochine chiave dell'infiammazione di tipo 2.

Il ruolo del microbioma

La DA è associata a un'alterazione del microbioma con lo *S. aureus* come predominante elemento patogeno e colonizzatore. Lo *S. aureus* è in grado di determinare alterazione di barriera ed effetto proinfiammatorio diretto con attivazione dell'immunità di tipo 2. La relazione temporale tra un microbioma alterato e lo sviluppo di DA non è chiara, ma alcuni studi suggeriscono che la colonizzazione precoce con commensali diversi da *S. aureus* riduca il rischio di DA, mentre la colonizzazione precoce con *S. aureus* conduca allo sviluppo di DA in età avanzata. Inoltre, una perdita di varietà nella composizione del microbioma è stata osservata nel periodo precedente le riacutizzazioni della malattia.

I lieviti cutanei, come quelli del genere *Malassezia*, potrebbero determinare l'esacerbazione dell'infiammazione cutanea sebbene il meccanismo sia poco chiaro. Gli individui affetti da DA grave, soprattutto con localizzazione testa-collo, mostrano una specifica reattività IgE-mediata verso gli antigeni della *Malassezia*.

Alterazione immunologica e infiammazione

La cute lesionale dei pazienti affetti da DA mostra un infiltrato a cellule T caratterizzato prevalentemente da cellule CD4+. Il profilo infiammatorio è complesso, con attivazione di cellule dendritiche infiammatorie residenti nella cute, cellule linfoidi innate (ILC) e cellule di Langerhans. Il danno di barriera determina il rilascio delle allarmine con conseguente attivazione di cellule dendritiche epidermiche e risposta immuno-infiammatoria di tipo 2. Le cellule dendritiche, in seguito all'aumentata permeabilità di barriera e al venir meno delle giunzioni cellulari (*tight junctions*) dello stato granuloso, sono in grado di estendere i dendriti oltre questa seconda barriera per rilevare e, quindi, presentare gli antigeni. Le cellule Th2 attivate rilasciano IL-4 e IL-13, promuovendo la produzione di IgE antigene-specifiche da parte delle cellule B.

È interessante sottolineare che nei pazienti con DA anche la cute non lesionale mostra cambiamenti immuno-istologici, inclusa la spongiosi (anormale accumulo di liquido tra le cellule), e infiltrazioni di cellule T simili a quelle rilevate nella cute lesionale, anche se meno marcati. Allo stesso modo, l'espressione citochinica propende verso un profilo di tipo 2 con sovra-rappresentazione dell'immunità innata e dei marker di angiogenesi.

La cute lesionale mostra una disregolazione nell'espressione di un'ampia gamma di geni, per lo più correlati all'attività dei cheratinociti e all'infiltrazione dei linfociti T, in particolare geni Th2-associati (IL-4, IL-10, IL-13) e Th22-associati.

Oltre ai linfociti Th2, anche le cellule coinvolte nella risposta immunitaria innata, come ILC2, mastociti, basofili, eosinofili sono in grado di produrre IL-4, IL-13 e IL-5 (Fig. 1).

In particolare, IL-4 e IL-13, oltre a essere criticamente coinvolte nella fase cronica di fisiopatologia del prurito, a livello cutaneo sono in grado di:

- favorire la spongiosi
- ridurre la differenziazione terminale dei cheratinociti
- aumentare la secrezione da parte dei cheratinociti di TSLP
- aumentare la colonizzazione di *S. aureus*
- promuovere la differenziazione e l'attivazione delle cellule dendritiche
- supportare l'attivazione e la sopravvivenza dei Th2
- attivare le cellule B e lo switch verso le IgE
- diminuire la sintesi di lipidi
- diminuire i peptidi antimicrobici

elementi questi che concorrono a sostenere il processo eziopatogenetico della DA.

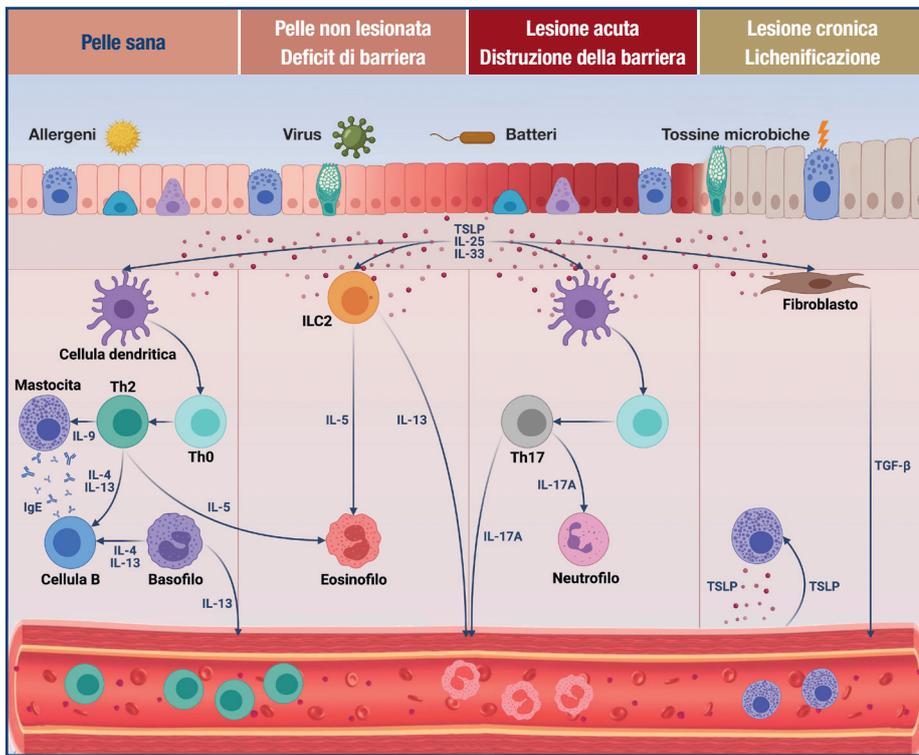


Figura 1. Patofisiologia della dermatite atopica. La cute clinicamente sana ha una disfunzione epidermica di barriera con una riduzione dell'eterogeneità del microbioma. Nella cute lesionale le cellule di Langerhans, cellule dendritiche infiammatorie epidermiche, supportano il legame IgE-specifico al recettore ad alta affinità per le IgE e le cellule dendritiche legando allergeni e antigeni. Le citochine di tipo 2, IL-4, IL-13 e IL-31, attivano direttamente i nervi sensoriali promuovendo il prurito. Con il passaggio verso la fase cronica, c'è un progressivo aumento delle citochine prodotte dai cheratinociti e dalle cellule Th.

Bibliografia di riferimento

- Gandhi NA et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50.
- Hönzke S et al. Influence of Th2 cytokines on the cornified envelope, tight junction proteins, and β -defensins in filaggrin-deficient skin equivalents. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):631-639.
- Kim BE et al. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol.* 2008;126(3):332-337.
- Langan SM et al. Atopic Dermatitis. *Lancet* 2020;396:345-360.
- Noda S et al. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):324-336.
- Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(5):271-282.



L'INFIAMMAZIONE DI TIPO 2 NELLA GENESI DEL PRURITO

Maddalena Napolitano¹, Gabriella Fabbrocin²

¹Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio", Università degli Studi del Molise, Campobasso

²Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli

Impatto del prurito nella dermatite atopica

Il prurito è definito come una sensazione spiacevole che provoca il desiderio di grattarsi (1). È un sintomo comune a molteplici malattie cutanee sia infiammatorie sia neoplastiche e, quando inadeguatamente controllato, può avere un enorme impatto sulla qualità della vita dei pazienti e interferire fortemente con il sonno, le attività sociali e lavorative (1).

Il prurito è il principale criterio diagnostico nella dermatite atopica (DA), una delle malattie infiammatorie cutanee croniche più comuni (2,3). Tra i fattori scatenanti il prurito generalmente più riportati dai pazienti atopici ci sono cli-

ma caldo-umido, calore, stress e sudore (3).

Nei pazienti atopici il prurito costante induce un senso di frustrazione, rabbia e senso di colpa rispetto agli altri membri della famiglia, con un impatto negativo sull'autostima del paziente e anche sui rapporti interpersonali (4). Questi aspetti, specialmente quando combinati ai disturbi del sonno e alla stigmatizzazione sociale conseguente alla presenza di lesioni cutanee in aree visibili, possono indurre un aumento dei tassi di depressione, ansia e suicidio (4). Infatti, dai dati della letteratura emerge che i pazienti affetti da DA hanno quasi il doppio delle probabilità di ammalarsi di depressione rispetto

a pazienti non affetti da questa condizione, e una probabilità 3-5 volte maggiore rispetto ai controlli sani di avere una forma di depressione moderata-grave (5).

L'impatto negativo sulla qualità della vita è maggiore all'aumentare della gravità dei segni e sintomi della DA (6). Da uno studio condotto tra pazienti atopici adulti è emerso che circa la metà di essi riporta limitazioni nello stile di vita e nelle interazioni sociali, e che circa 1 paziente su 4 pensa di avere uno stato di salute medio o scarso o si ritiene insoddisfatto della propria vita (6). L'intensità e il decorso temporale del prurito devono essere inclusi nella valutazione della gravità della DA e devono essere obiettivi del trattamento.

Neurofisiologia del prurito

Le vie del prurito sono complesse e non completamente stabilite, e in parte possono sovrapporsi a quelle del dolore (7). Le unità recettoriali del prurito (pruricettori) sono localizzate prevalentemente a livello dell'epidermide e della giunzione dermoepidermica (7). Infatti, in modelli animali, la rimozione dell'epidermide elimina la percezione del prurito, mentre le fibre nervose del derma reticolare profondo e del tessuto adiposo non sono capaci di trasmettere stimoli pruritogeni (7).

Il prurito viene elaborato e trasmesso al cervello attraverso percorsi specifici che comprendono:

- due classi di fibre C afferenti primarie (le fibre C mecano-insensibili e le unità C mecano-responsive)
- le fibre sottili mielinizzate A δ (8).

Questi neuroni sensoriali hanno i corpi cellulari localizzati nel ganglio della radice dorsale (DRG). Essi proiettano afferenze primarie alla cute e inviano proiezioni al corno dorsale del midollo spinale, dove formano sinapsi con neuroni di secondo o terzo ordine a formare parte del tratto spinotalamico, che poi sale fino al talamo e procede alla corteccia somatosensoriale e cingolata anteriore (9). I neuroni di secondo e terzo ordine nel midollo spinale hanno funzioni sia eccitatorie sia inibitorie (10).

I pruricettori vengono classificati in istaminergici e non istaminergici, in relazione alla loro capacità o meno di essere attivati dall'istamina (11,12). Essi attivano fibre nervose cutanee distinte che seguono tratti spinotalamici separati, per connettersi infine con differenti percorsi neurali nel sistema nervoso centrale (12). Nella patogenesi del prurito atopico sembra che sia rilevante l'attivazione di molteplici pruricettori non istaminergici (12). Le molecole che attivano questi recettori includono (12):

- proteine derivate dai cheratinociti
- fattori rilasciati dai mastociti
- sostanze chimiche ambientali
- molecole derivate da patogeni
- citochine.

Molti pruricettori non istaminergici inducono anche l'attivazione di recettori-canali (*Transient Receptor Potential [TRP] channels*) che determinano variazioni transitorie di poten-

ziale regolando il passaggio intracellulare del calcio (13). In particolare, sembra che i TRP vanilloid 1 (TRPV1) e ankyrin 1 (TRPA1) siano coinvolti nella segnalazione del prurito al midollo spinale (13). A livello di quest'ultimo, poi, i segnali del prurito vengono trasmessi al tratto spinotalamico tramite alcuni neuroni la cui attività sembra essere regolata dai livelli di acido gamma-aminobutirrico (GABA) (1,12,13). Diversi studi in modelli murini hanno dimostrato che la perdita di interneuroni GABAergici o la sotto-regolazione di una subunità del recettore GABA è importante per il controllo del prurito cronico (12).

L'immunità T helper (Th)2 nella patogenesi del prurito

A livello cutaneo, i cheratinociti, le cellule immunitarie, i pruricettori e i neuroni sensoriali sono disposti a formare una sorta di nicchia anatomica e funzionale (14,15). È stato ampiamente dimostrato che il cross-talk neuro-immuno-epiteliale è centrale sia nell'induzione sia nell'amplificazione del prurito.

Lo stress epiteliale indotto da stimoli pruritogeni (endogeni ed esogeni) e la perdita dell'integrità della barriera cutanea possono indurre l'attivazione dei cheratinociti che emettono vari segnali di avvertimento o allarme (16). Questi includono (1,12):

- citochine di derivazione epiteliale, come interleuchina (IL)-1 α , linfopoietina stromale timica (TSLP), IL-25, IL-31, IL-33, proteasi (callicreine, catepsine)
- proteine della matrice extracellulare, come la periostina.

Le allarmine derivate dai cheratinociti possono direttamente o indirettamente attivare i pruricettori cutanei, dando inizio alla sensazione di prurito (12). È interessante notare che sia TSLP sia IL-33 e IL-31 possono promuovere direttamente il prurito tramite l'attivazione dei loro recettori espressi dai neuroni pruricettivi TRPV1 e TRPA1 (12). Da dati recenti sembra che il TSLP abbia il ruolo di interruttore principale nel cross-talk neuro-immuno-epiteliale, essendo capace sia di attivare i pruricettori sia di stimolare le cellule immunitarie di tipo 2 (ILC2, mastociti e basofili e, soprattutto, le cellule Th2) (1,12). Le citochine chiave del pathway Th2 (IL-4, IL-13 e IL-31) non sono solo mediatori proinfiammatori, ma sono anche citochine con intensa attività pruritogena (17). Esse sono in grado di attivare direttamente neuroni sensoriali localizzati nel DRG attraverso specifici recettori, come il recettore per IL-4 e la subunità β del recettore A per IL-31/oncostatina M (OSMR β) (18), ma agiscono anche sui cheratinociti stessi con un meccanismo di feedback positivo che, inducendo una maggiore espressione di TSLP nei cheratinociti, contribuisce al mantenimento del prurito (18).

Sensibilizzazione neurale del prurito atopico

La sensibilizzazione è un processo comune alla percezione sia del dolore sia del prurito, in cui una risposta neurale po-

tenziata può essere innescata da uno stimolo sottosoglia e persistere in modo anomalo dopo la rimozione dello stimolo stesso (12). Molti pazienti atopici con prurito cronico possono presentare il fenomeno della sensibilizzazione neurale che può essere periferica o centrale (12).

La sensibilizzazione periferica, definita da una ridotta soglia di attivazione dei pruricettori, è indotta da mediatori dell'infiammazione e determina un'aumentata reattività delle fibre nervose con rilascio di neurotrasmettitori come il glutammato e il fattore neurotrofico derivato dal cervello (19,20).

Nella sensibilizzazione centrale, che può essere indotta da una ridotta capacità inibitoria della trasmissione sinaptica GABAergica e dei recettori della glicina, le vie del sistema nervoso centrale accoppiano stimoli non pruriginosi alla sensazione pruriginosa (alloccnesi) o reagiscono in modo eccessivo agli stimoli pruriginosi (iperccnesi) (12,20).

Nei pazienti atopici, i meccanismi di sensibilizzazione sembrano coinvolgere principalmente la cute lesionale, con una maggiore reattività agli stimoli pruritogeni chimici, meccanici e termici (1,12). È ormai chiaro che negli atopici i meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nella sensibilizzazione periferica al prurito sono molteplici e supportati sia dalle allarmine epidermiche sia dalle citochine dell'asse Th2 (12).

Il fattore di crescita neuronale derivato dai cheratinociti (NGF) è stato collegato alla sensibilizzazione periferica attraverso l'induzione dell'iper-innervazione e alla capacità di indurre la sovraregolazione dell'espressione di TRPV1 sulle terminazioni nervose cutanee (21,22). Inoltre, l'NGF induce un aumentato rilascio della sostanza P e di CGRP (*Calcitonin Gene Related Peptide*) coinvolti nel meccanismo di ipercnesi e nell'amplifi-

cazione dell'infiammazione neurogena (21,22). Infine, la comunicazione diretta tra la sostanza P e i mastociti gioca un ruolo nell'aumentata reattività dei pruricettori (21,22).

Nell'ambito delle citochine dell'asse Th2, modelli sperimentali *in vitro* e murini hanno dimostrato che IL-31 è in grado di indurre l'allungamento e la proliferazione delle fibre nervose (1). Inoltre, i recettori di IL-4 e IL-13 sono espressi anche su sottoinsiemi pruriginosi di neuroni sensoriali espressi a livello del DRG e possono modularne la reattività neuronale (23). Studi di delezione genica hanno dimostrato che l'espressione della via neuronale di IL-4RA è fondamentale per il mantenimento del prurito cronico (23). Infatti, piuttosto che innescare il prurito acuto, l'attivazione di IL-4RA sensibilizza i neuroni sensoriali a molti altri stimoli pruritogeni (23). Nel contesto dell'infiammazione atopica, IL-13 stimola anche l'espressione dei canali TRPA1 nei neuroni sensoriali dermici e nei mastociti, supportando ulteriormente l'importanza del cross-talk neuro-immune a livello cutaneo (1,23).

Conclusioni

Il prurito è il sintomo principale della dermatite atopica e causa un onere rilevante sulla qualità della vita e sul benessere psicofisico dei pazienti. Trattamenti innovativi potrebbero colpire singole citochine coinvolte nella patogenesi del prurito (anticorpi monoclonali) o inibire più citochine pruritogeniche bloccando le comuni vie di trasduzione del segnale (anti-JAK).

In effetti, molti nuovi farmaci sistemici e topici con eccellente attività antipruriginosa sono in fase di studio o sono già approvati per il trattamento di questa condizione.

Bibliografia

1. Garcovich S et al. Pruritus as a distinctive feature of Type 2 inflammation. *Vaccines* (Basel). 2021;9(3):303.
2. Hong MR et al. A real-world study of the longitudinal course of itch severity and frequency in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2021 Mar 13.
3. Silverberg JI et al. Association of itch triggers with atopic dermatitis severity and course in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(5):552-559.e2.
4. Girolomoni G et al. The economic and psychosocial comorbidity burden among adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in Europe: Analysis of a cross-sectional survey. *Dermatol Ther* (Heidelb). 2021;11(1):117-130.
5. Rönstad ATM et al. 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;79(3):448-456.e30.
6. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):144-151.
7. Schmelz M. Itch and pain differences and commonalities. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2015;227:285-301.
8. Yosipovitch G et al. Itch: from mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1375-1390.
9. Najafi P et al. Itch processing in the brain. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(5):1058-1066.
10. Carstens E, Akiyama T. Central mechanisms of itch. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:11-17.
11. Akiyama T, Carstens E. Neural processing of itch. *Neuroscience*. 2013;250:697-714.
12. Yosipovitch G et al. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):239-250.
13. Fernandes ES et al. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol*. 2012;166(2):510-521.
14. Jain A et al. Unraveling the plastic peripheral neuroimmune interactome. *J Immunol*. 2020;204(2):257-263.
15. Talagas M et al. Keratinocytes communicate with sensory neurons via synaptic-like contacts. *Ann Neurol*. 2020;88(6):1205-1219.
16. Schwendinger-Schreck J et al. Interactions between keratinocytes and somatosensory neurons in itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:177-190.
17. Sonkoly E et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411-417.
18. Cevikbas F et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):448-460.
19. Ji RR. Neuroimmune interactions in itch: do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:81-86.
20. Potenziari C, Udem BJ. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:8-19.
21. Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci*. 1993;16:353-359.
22. Chen PS et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 2001;50:409-416.
23. Oetjen LK et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017;171(1):217-228.e13.

DERMATITE ATOPICA E INFIAMMAZIONE TIPO 2: COMORBIDITÀ

Laura Bonzano

SC Dermatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Modena

Epidemiologia

La dermatite atopica (DA) è una patologia cutanea infiammatoria, pruriginosa, con andamento cronico-ricidivante.

La prevalenza della DA è aumentata in tutto il mondo negli ultimi 30 anni (1,2), tanto che ora rappresenta una delle malattie croniche più comuni, colpendo circa un quinto della popolazione nei paesi sviluppati. La prevalenza nei bambini, nella maggior parte dei paesi del mondo, è stimata intorno al 20%, mentre negli adulti tra il 2 e l'8% (3). Nella maggior parte dei casi la DA insorta nell'infanzia si risolve spontaneamente verso l'età adulta, tuttavia può persistere nel 10-30% dei casi (4). Meno frequentemente, le prime manifestazioni di DA si sviluppano in età adulta e solo recentemente è stato introdotto il termine DA *adult-onset* (2). Tra gli adulti che sviluppano DA, l'incidenza di picco si verifica all'età di 20-40 anni (5), con persistenza della malattia negli anni a seguire.

Per quanto riguarda il sesso, la DA negli adulti si verifica prevalentemente nelle donne, anche se questa tendenza è invertita negli individui di età superiore ai 65 anni, quando i casi diagnosticati coinvolgono maggiormente gli uomini (6).

I meccanismi della DA a esordio adulto rimangono poco chiari. Può essere che i meccanismi genetici e immunologici sottostanti siano identici sia in età adulta sia nella DA ad esordio infantile e programmati all'inizio della vita. Tuttavia, sembrano giocare un ruolo importante alcuni fattori scatenanti ambientali o climatici che possono variare nel corso della vita (7). In uno studio su 241 pazienti con DA si è riscontrato che le 4 mutazioni geniche più comuni di perdita di funzione della filaggrina si associano solo alla DA con esordio infantile (8 anni), ma non nella tarda infanzia (8-17 anni) o nella malattia a esordio adulto (18 anni) (8). Studi futuri sono necessari per chiarire i meccanismi della DA a esordio adulto.

Riconoscimento e presentazione clinica

Sebbene nel tempo siano stati proposti diversi criteri diagnostici per la DA, i classici criteri di Hanifin e Rajka (1980) rimangono tuttora attuali e ampiamente utilizzati in tutto il mondo (9).

La diagnosi di DA è basata su caratteristiche cliniche, accompagnata dalla valutazione della storia medica personale e familiare del paziente. Il decorso della DA è generalmente intermittente, con fasi di latenza ed esacerbazione. Le caratteristiche cliniche possono variare a seconda dell'età del paziente e del fatto che la malattia sia in fase acuta o cronica.

Tipicamente, l'evoluzione della malattia può verificarsi con decorsi differenti, configurando 3 diversi pattern clinici:

- forma cronico-persistente (*chronic-persistent form*): le manifestazioni compaiono nell'infanzia e persistono fino all'età adulta con decorso cronico-persistente; clinicamente le lesioni sono simmetriche a livello delle pieghe antecubitali e poplitee con associato interessamento del viso
- forma ricorrente (*relapsing-course*): insorgenza della malattia in età infantile, apparente risoluzione in età adolescenziale e ripresa delle manifestazioni in età adulta; è caratterizzata tipicamente da lesioni alle mani che talvolta vengono interpretate come dermatite da contatto irritativa piuttosto che DA
- forma a esordio adulto (*adult-onset*): le lesioni eczematose si manifestano per la prima volta in età adulta.

La diagnosi di DA risulta essere relativamente semplice nei bambini con eczema cronico e negli adulti con DA che persiste dall'infanzia. La DA può risultare difficile da diagnosticare in quelle forme a comparsa in età adolescenziale o in età adulta, soprattutto quando le manifestazioni cliniche differiscono dalle tipiche forme dell'età infantile (10). La difficoltà nel diagnosticare la DA dell'adulto talvolta deriva da una tendenza a credere che la presentazione clinica sia simile in bambini e adulti, sospettando la DA principalmente quando vi è una forma di eczema fissurale o simmetrico. In realtà, alcune forme di DA sono più specifiche per gli adulti: per esempio, dermatite testa-collo, eczema delle mani, eczema nummulare-*like*, presenza di multiple aree di lichenificazione o lesioni da prurigo nodulare-*like* (11). Inoltre, i dati clinici e la letteratura ci suggeriscono l'esistenza di diverse forme cliniche di presentazione della DA negli adulti che a volte possono coesistere nello stesso paziente (10). In queste situazioni, la DA a esordio adulto è una diagnosi di esclusione e di solito porta alla necessità di eseguire ulteriori test per escludere altre malattie, che possono essere meno comuni della DA. La complessità diagnostica, inoltre, è dovuta al fatto che pazienti adulti con DA mostrano presentazioni cliniche diverse a seconda dell'età, dell'etnia e dei meccanismi biologici sottostanti (12).

Talvolta la diagnosi di DA si rivela una vera e propria sfida diagnostica, in quanto non esistono biomarcatori di laboratorio patognomonici per la diagnosi della malattia. La caratteristica più tipica, il rialzo dei livelli di IgE totali o allergenici nel siero o il rilevamento della sensibilizzazione mediata da IgE nei test cutanei, non è presente in tutti gli individui affetti da DA (3). Dopo aver stabilito la diagnosi di DA, la gravità com-

plessiva della malattia deve essere determinata valutando sia i segni sia i sintomi soggettivi legati alla patologia. Poiché vi sono alcuni punteggi che valutano solo i segni della malattia e non considerano la parte soggettiva del prurito e del disturbo del sonno (per es. *Eczema Area and Severity Index* – EASI), per valutare la gravità complessiva della malattia è necessario utilizzare i punteggi compositi che valutano segni e sintomi (per es. *Scoring Atopic Dermatitis* – SCORAD) (13).

Caso clinico simulato virtuale

Pietro è un ragazzo di 32 anni, affetto da DA severa dall'età infantile nella forma cronico-persistente. Tale pattern di DA dell'adulto coinvolge quei pazienti che hanno presentato DA fin dall'infanzia, circa il 20-30% dei casi, ed è questo il gruppo di pazienti con DA dell'adulto maggiormente riconosciuto. Molti di loro hanno una malattia grave che è molto difficile da gestire, proprio come nel caso di Pietro, che presenta una dermatite diffusa, simmetrica e fissurale, con localizzazione di eczema al volto, associata a irregolare coinvolgimento di tronco e arti. Dall'infanzia è stato trattato con numerosi trattamenti topici (corticosteroidi topici, inibitori della calcineurina) e sistemici (cicli di steroide orale, ciclosporina, cicli di antibiotici) senza tuttavia ottenere il controllo della patologia, presentando numerose recidive e riacutizzazioni che hanno richiesto il ricovero in ospedale.

Pietro presenta inoltre un interessamento delle mani, zona considerata sensibile, dovuto a una sovrapposta dermatite allergica da contatto (DAC) con riscontro di positività a nichel solfato clinicamente rilevante, legata all'esposizione professionale. La correlazione tra DA e DAC è ben descritta in letteratura, seppur talvolta motivo di dibattito (14, 15). Entrambe le condizioni cutanee hanno una patogenesi immunitaria. La DA è caratterizzata da alterazioni della barriera cutanea e da un'inflammatione di tipo 2 con coinvolgimento anche di cellule Th1, Th17 e Th22 in fase cronica (16) in un ruolo dinamico nelle differenti fasi della patologia; dall'altro lato la sensibilizzazione da contatto è caratterizzata dall'induzione di risposte ai linfociti T specifici (17), principalmente risposte T citotossiche (Tc)1/Th1, con induzione anche di cellule Th2.

L'alterazione della barriera cutanea nella DA favorisce la penetrazione dell'aptene e la possibilità di acquisire una sensibilizzazione da contatto, così come una maggiore esposizione agli allergeni topici per la gestione della DA comporta un aumento di prevalenza per la sensibilizzazione da contatto. Inoltre, il profilo T helper 2 nella DA facilita l'acquisizione di sensibilizzazione da contatto (14, 15).

La forma di DA di Pietro negli anni ha assunto caratteri di cronicità, manifestando una presentazione clinica peculiare al collo, definita *dirty neck*, che indica la persistenza dei processi infiammatori sottostanti (18, 19). Inoltre, Pietro nei primi anni di vita ha manifestato allergia alle proteine dell'uovo, alimento reintrodotto successivamente nella dieta con tolleranza,

oltre che episodi ricorrenti di *wheezing*, con comparsa in età adolescenziale di asma bronchiale allergico ad acari della polvere di grado lieve, completamente reversibile.

La storia di Pietro percorre in tutte le sue fasi la marcia atopica, dove i meccanismi dell'inflammatione di tipo 2, che coinvolgono l'immunità sia innata sia adattativa, rappresentano il denominatore comune di una serie di manifestazioni atopiche: nel caso specifico di Pietro la DA, l'allergia alimentare e l'asma bronchiale. La DA è considerata il primo step della marcia atopica che porta allo sviluppo di rinite allergica e/o asma (20); inoltre, la DA precoce e l'allergia alimentare sono predittori di asma nell'infanzia (21). Pertanto la DA, seppur primariamente colpisca la cute, è considerata una malattia sistemica che si associa a comorbidità atopiche e non atopiche. I pazienti con DA hanno segni di inflammatione sistemica, inclusa l'attivazione dei linfociti T sistemici e un'alta quota di cellule B della memoria attivate cronicamente. Infine, la cute non lesionale dei pazienti con DA moderato-severa mostra notevoli alterazioni immunitarie e di barriera, a confermare ulteriormente la natura sistemica della malattia (22). L'inflammatione cronica della cute riflette l'inflammatione sistemica che può così interessare progressivamente altri organi.

Gestione delle comorbidità

La DA porta con sé un carico, legato alla malattia, considerevole per il paziente e uno spettro di comorbidità atopiche, tra cui asma, rinite allergica, congiuntivite allergica, cheratocongiuntivite atopica, rinosinusite cronica, allergie alimentari ed esofagite eosinofila, nonché comorbidità non atopiche, inclusi diversi disturbi principalmente neuropsichiatrici, malattie cardiovascolari e autoimmunitarie (23) (Fig. 1).

Tra i pazienti adulti con DA moderato-severa circa il 60% soffre di almeno un'altra comorbidità atopica (24). Pertanto, il carico della malattia per il paziente e le comorbidità dovrebbero essere presi in considerazione nella valutazione e nella gestione del trattamento dei pazienti affetti da DA per poter migliorare il processo decisionale terapeutico e gli outcome (25), approcciando così il paziente con una visione olistica, multidimensionale in una logica di multidisciplinarietà. Alcuni agenti terapeutici che hanno come target selettivamente i potenziatori della via di tipo 2 hanno mostrato efficacia in una o più di queste malattie atopiche, ma poche molecole si sono dimostrate ampiamente applicabili in più malattie atopiche contestualmente.

Due citochine chiave, interleuchina (IL)-4 e IL-13, sono fondamentali per l'induzione e la perpetuazione della risposta di tipo 2 e sono implicate in numerose malattie atopiche.

Il fatto che queste malattie si verifichino spesso come comorbidità e rispondano alla stessa terapia suggerisce che esiste una via patogena sottostante comune e che le citochine IL-4 e IL-13 siano fondamentali per regolare la patogenesi di queste malattie atopiche.

Dupilumab, anticorpo monoclonale umano che lega la subunità alfa del recettore dell'IL-4 e pertanto inibisce IL-4 e IL-13, ha dimostrato una significativa efficacia clinica nella DA, asma grave e sinusite cronica con poliposi nasale (26,27). Queste citochine sono principalmente prodotte

dalle cellule Th2 e hanno un ruolo centrale nella patogenesi della DA e di altre patologie (26). L'efficacia e la sicurezza di dupilumab nella DA sono state ampiamente dimostrate con dati di sperimentazione clinica (28-30) e in studi di *real-life* (25,31-42).

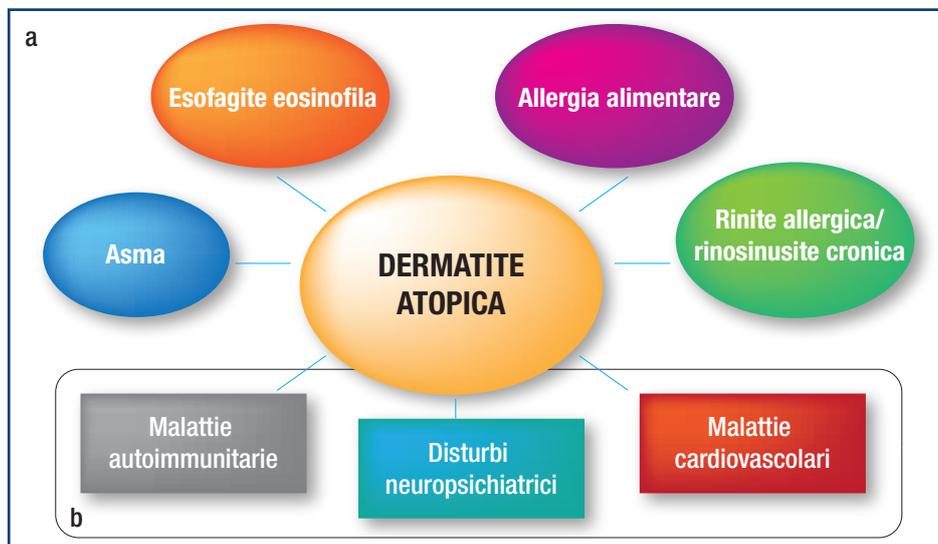


Figura 1. La dermatite atopica può essere associata a uno spettro di comorbidità atopiche (a) e non atopiche (b).

Bibliografia

1. Fölster-Holst R. Management of atopic dermatitis: are there differences between children and adults? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28 Suppl 3:5-8.
2. Bannister MJ et al. Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol.* 2000;41:225-228.
3. Wollenberg A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-682.
4. Perkin MR et al. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:221-229.
5. Thappa DM et al. Is there something called adult onset atopic dermatitis in India? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:145-147.
6. Katsarou A et al. Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:12-18.
7. Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:28-33.
8. Rupnik H et al. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol.* 2015;172:455-461.
9. Hanifin JM et al. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol. (Suppl)* 1980;92:44-47.
10. Silvestre Salvador JF et al. Atopic dermatitis in adults: A diagnostic challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(2):78-88.
11. Hello M et al. Atopic dermatitis of the adult. *Rev Med Interne.* 2016;37:91-99.
12. Kaufman BP et al. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups. Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol.* 2018;27(4):340-357.
13. Wollenberg A et al. 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;30:729-747.
14. Thyssen JP et al. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy.* 2014;69(1):28-36.
15. Raffi J et al. The impact of dupilumab on patch testing and the prevalence of comorbid allergic contact dermatitis in recalcitrant atopic dermatitis: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):132-138.
16. Yerich K et al. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy.* 2013;68:974-982.
17. Martin SF. Contact dermatitis: from pathomechanisms to immunotoxicology. *Exp Dermatol.* 2012;21:382-389.
18. Seghers AC et al. Atopic dirty neck or acquired atopic hyperpigmentation? An epidemiological and clinical study from the National Skin Centre in Singapore. *Dermatology.* 2014;229:174-182.
19. Kuriyama S et al. Leukoderma in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2015;42:215-218.
20. Bantz SK et al. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5(2):202.
21. Roduit C et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):655-662.
22. Suárez-Fariñas M et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:954-964.e1-e4.
23. Silverberg JI et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:604-612.
24. Simpson EL et al. 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;74:491-498.
25. Nettis E et al. Efficacy of dupilumab in atopic comorbidities associated with moderate-to-severe adult atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;00:1-9.
26. Gandhi NA et al. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(5):1-13.
27. Beck LA et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130-139.
28. de Bruin-Weller M et al. 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;178(5):1083-1101.
29. Simpson EL et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-2348.
30. Blauvelt A et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:2287-2303.

31. Wollenberg A et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1778-1780.
32. Faiz S et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):143-151.
33. Olesen CM et al. Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: experience from a tertiary referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(8):1562-1568.
34. Wijs L et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. *Br J Dermatol.* 2019;182(2):418-426.
35. Armario-Hita JC et al. Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice: a multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):1072-1074.
36. Ruiz-Villaverde R et al. Fifty-two week follow-up safety and effectiveness results of dupilumab treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a retrospective, multicentric series. *Dermatol Ther.* 2019;32(4):e12931.
37. Fargnoli MC et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2019;28:1-7.
38. Tauber M et al. Effect of dupilumab on atopic manifestations in patients treated for atopic dermatitis in real-life practice. *Br J Dermatol.* 2019;180(6):1551-1552.
39. Nettis E et al. Use of dupilumab for 543 adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A multicenter, retrospective study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020 Aug 26:0. doi:10.18176/jiaci.0641.
40. Nettis E et al. Efficacy of dupilumab in concomitant atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A preliminary study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(2):347-349.
41. Nettis E et al. Long-term effectiveness of dupilumab up to 52 weeks in atopic dermatitis in 253 adult patients. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):561-563.
42. Nettis E et al. Dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis: A multicenter real-life experience. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(3):201-204.



MANIFESTAZIONI CLINICHE E IMPATTO MULTIDIMENSIONALE DELLA DERMATITE ATOPICA NELL'ADOLESCENTE

Francesca Caroppo

Unità di Dermatologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova, Padova

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria cutanea ad andamento cronico-ricidivante che si caratterizza per la presenza di prurito e per le tipiche morfologia e localizzazione delle lesioni cutanee. In particolare, la DA nell'adolescente può presentarsi con alcune caratteristiche cliniche specifiche.

Caratteristiche cliniche maggiori

Dermatite eczematosa/lichenificata delle pieghe (antecubitali e poplitee)

La forma eczematosa/lichenificata è la forma clinica più comune di DA dell'adolescente e si caratterizza per la presenza di aree eczematosi a livello delle superfici flessorie degli arti superiori e inferiori (pieghe antecubitali e cavi poplitei). La forma eczematosa evolve generalmente nella forma lichenificata con il passare del tempo, manifestandosi con escoriazioni, lesioni da grattamento, squame, croste e xerosi. A livello delle lesioni cutanee in fase attiva-eczematosa si osservano lesioni essudanti, squamo-crostose ed erosioni con possibile sovra-infezione batterica.

Il sintomo principale associato è l'intenso prurito. Contemporaneamente alle lesioni in fase attiva-eczematosa o in fase cronica-lichenificata possono comparire nelle stesse sedi lesioni acromiche post-infiammatorie.

Dermatite eczematosa/lichenificata del distretto testa-collo

Il coinvolgimento del distretto testa-collo è frequente nella DA dell'adolescente. A livello del volto, le aree più frequentemente colpite sono quella perioculare e quella periorale. Il coinvolgimento della regione del collo è un segnale di DA di lunga durata. Le manifestazioni cliniche di DA nel distretto testa-collo sono caratterizzate da lesioni eczematosi, eritema, xerosi, squame e croste.

A livello del collo la presentazione tipica è il cosiddetto quadro clinico definito *dirty neck*; vista la cronicità delle lesioni, in questa regione sono infatti più frequenti le manifestazioni cliniche caratterizzate da lichenificazione ed esiti iperpigmentati che conferiscono un aspetto caratteristico.

Cheilite eczematosa

Il coinvolgimento delle labbra è frequente negli adolescenti affetti da DA. Generalmente la DA a livello delle labbra si manifesta con intensa xerosi, eritema, desquamazione, erosioni e croste. Talvolta la cheilite eczematosa può associarsi a edema delle labbra, fissurazioni e ragadi. La cheilite associata alla DA può rappresentare un sintomo particolarmente fastidioso poiché, oltre al prurito, possono essere presenti anche bruciore e dolore che tendono ad accentuarsi con i movimenti delle labbra. Fattori precipitanti, in particolare nelle ragazze, possono essere l'utilizzo di cosmetici e prodotti make-up non adeguati.

Caratteristiche cliniche minori

Le caratteristiche cliniche minori della DA nell'adolescenza sono rappresentate dalla presenza di xerosi cutanea, pitiriasi alba e dall'ipercheratosi follicolare. Tali caratteristiche cliniche sono spesso presenti nei pazienti affetti da DA e possono rappresentare elementi utili nel processo diagnostico.

Forme particolari di dermatite atopica dell'adolescente

Eczema nummulare

La DA dell'adolescente può manifestarsi con multiple lesioni eczematose di forma nummulare, localizzate in particolare a livello di tronco e arti. Le lesioni si caratterizzano per la presenza di eritema, desquamazione e croste, presentano forma ovalare o circolare e hanno dimensioni variabili da qualche millimetro ad alcuni centimetri, confluenso talvolta in chiazze più grandi. Le forme di eczema nummulare di più lunga durata si possono manifestare con lesioni cutanee lichenificate.

Così come nell'adulto, anche nell'adolescente le forme di eczema nummulare sono da considerarsi una forma particolare di DA dopo aver escluso la possibile presenza di dermatiti allergiche da contatto mediante i patch test e un'accurata anamnesi.

Forma prurigo nodulare-like

La DA dell'adolescente si può manifestare con multiple lesioni papulo-nodulari, intensamente pruriginose, accompagnate spesso da lesioni da grattamento ed escoriazioni. Tali lesioni si localizzano preferenzialmente agli arti inferiori e superiori e talvolta al tronco.

Forma follicolite-like o *portrait dermatitis*

Un'altra modalità di presentazione della DA, tipica in particolare dell'adolescente, è la forma follicolite-like o *portrait dermatitis*. In questa forma di DA le lesioni cutanee, oltre a coinvolgere tipicamente la testa e il collo, si estendono coinvolgendo le aree seborroiche del tronco (regione superiore del torace, anteriormente e posteriormente), conferendo appunto un aspetto di "dermatite da ritratto". In questo caso la diagnosi differenziale si pone principalmente con la dermatite seborroica e con la follicolite.

Forma pompholyx-like

Un'altra modalità di presentazione della DA dell'adolescente è la forma pompholyx-like. Questa forma di DA si presenta con il quadro clinico tipico dell'eczema disidrosico, coinvolgendo mani e piedi (in particolare palmo delle mani e aree interdigitali, spesso bilateralmente). Le lesioni cutanee si presentano nella forma di papule eritemato-vescicolose con desquamazione e possibile sovra-infezione batterica, con un tipico decorso cronico-recidivante e accompagnate da intenso prurito e/o bruciore.

Impatto multidimensionale della dermatite atopica nell'adolescente

La DA ha un impatto notevole nella vita del paziente dal punto di vista emotivo, psicologico e sociale, anche e soprattutto negli adolescenti. L'impatto della DA sulla qualità della vita (QoL) è dovuto prima di tutto alla sintomatologia pruriginosa che costituisce una delle componenti cliniche principali.

Impatto emotivo e psicologico

La DA ha un notevole impatto sulla sfera emotiva e psicologica degli adolescenti, influenzandone fortemente le emozioni e il comportamento. I bambini e gli adolescenti con DA sembrano essere interessati frequentemente da problemi di tipo comportamentale, tra cui iperattività e irrequietezza.

Per un adolescente, il fatto di apparire diverso rispetto agli altri a causa di una malattia cutanea, localizzata inoltre spesso su aree "visibili" (come viso e mani), influisce negativamente durante questa delicata fase dello sviluppo emotivo in cui il ragazzo costruisce la propria identità e autostima attraverso il confronto costante con il mondo esterno. Gli adolescenti con DA sviluppano spesso infatti problemi di ansia e imbarazzo nelle relazioni sociali e interpersonali, portando a difficoltà nella socializzazione e talvolta a fenomeni di isolamento.

Disturbi del sonno

I bambini e gli adolescenti con DA sono generalmente interessati da anomalie e disturbi del sonno, sia nella fase di addormentamento sia nel mantenimento del sonno. Queste alterazioni del sonno sono solitamente causate dal sintomo del prurito. Le conseguenze di questi disturbi includono una maggiore difficoltà di risveglio, stanchezza, irritabilità diurne, difficoltà di apprendimento e il rischio di sviluppare anomalie comportamentali.

Impatto nell'ambito familiare

La DA dell'adolescente influisce notevolmente sul benessere emotivo, sociale, ma anche economico, della famiglia. I genitori di ragazzi affetti da DA manifestano spesso, infatti, molte preoccupazioni relativamente ai possibili fattori scatenanti della malattia, al possibile sviluppo futuro di altre patologie correlate, all'uso prolungato di farmaci e al timore di un mancato pieno sviluppo psicofisico.

Non meno importanti sono anche le preoccupazioni dei genitori legate ai costi da sostenere per la gestione della patologia, dovuti principalmente ai prodotti topici (creme emollienti, detergenti specifici ecc.) che il paziente deve usare quotidianamente.

Qualità della vita

Tutti gli aspetti descritti finora influiscono negativamente sulla QoL dell'adolescente affetto da DA. La QoL è definita come il benessere psicofisico e lo stato di salute complessive.

sivo dell'individuo, considerando quindi anche e soprattutto gli aspetti psicologici, sociali ed emotivi del paziente.

La DA ha dimostrato avere un notevole impatto sulla QoL negli adolescenti, anche superiore rispetto ad altre patologie cutanee (come orticaria, acne, alopecia). Per valutare e quantificare l'impatto delle patologie dermatologiche sulla QoL nei pazienti in età pediatrica viene generalmente utilizzato il *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), che è un questionario di semplice utilizzo utile per valutare, quantificare e monitorare l'impatto di una patologia cutanea nei vari aspetti della vita dell'adolescente (attività scolastiche, relazioni sociali e familiari, sonno).

Per migliorare la QoL nei ragazzi con DA, le visite mediche "di gruppo" e i gruppi di sostegno formati dai ragazzi e dalle loro famiglie possono aiutare ad aumentare la compliance del paziente ai trattamenti e a ridurre i sentimenti di isolamento sociale da parte del ragazzo e della famiglia stessa. Nella gestione degli adolescenti con DA è importante anche il ruolo dell'educazione terapeutica nei confronti del paziente e dei genitori. L'educazione terapeutica dovrebbe avere come obiettivi principali quelli di far comprendere e spiegare in modo semplice, sia al ragazzo sia ai genitori, le cause della DA, le sue manifestazioni cliniche, la gestione e i trattamenti necessari nelle fasi di riacutizzazione, nonché l'importanza della prevenzione delle riacutizzazioni stesse.

Caso clinico simulato virtuale

Negli ultimi anni la prevalenza della DA nei soggetti di origine africana sembra essere in notevole aumento, in particolare nei paesi industrializzati. La diagnosi di DA può risultare particolarmente complessa poiché questa patologia assume spesso delle caratteristiche cliniche particolari nei soggetti con pelle scura, per la morfologia delle lesioni e per la loro localizzazione, in età sia pediatrica sia adulta.

Tra le caratteristiche cliniche della DA peculiari dei soggetti di origine africana o comunque dei soggetti con fototipo scuro (5-6 secondo Fitzpatrick) vi è innanzitutto la localizzazione delle lesioni, che tendono a interessare più frequentemente le superfici estensorie degli arti (coinvolgendo soprattutto le ginocchia e i gomiti), e la prevalenza della componente cutanea legata alla lichenificazione. In questi soggetti può risultare difficile, in particolare, riuscire a distinguere le lesioni tipiche della DA poiché, se da un lato la desquamazione è generalmente ben evidente, dall'altro viene spesso a mancare la seconda componente clinica tipica delle chiazze eczematose, ossia l'eritema; nei soggetti con pelle scura l'eritema può essere infatti del tutto assente oppure assumere delle colorazioni variabili dal marrone scuro al grigio/nero (a seconda della pigmentazione cutanea del soggetto).

Nei pazienti con fototipo scuro, inoltre, la DA si può manifestare con delle lesioni cutanee particolari (lesioni prurigo nodulare-like, in cui prevalgono escoriazioni, segni da

grattamento, croste ed esiti discromici papulo-nodulari). Da alcuni studi è emerso inoltre che la DA sembra avere un maggiore impatto sulla QoL nei bambini e negli adolescenti con pelle scura rispetto ai soggetti con fototipo chiaro.

Di seguito riportiamo il caso clinico di una ragazza di 14 anni di origine africana, giunta alla nostra attenzione per un peggioramento della DA, i cui sintomi erano iniziati nei primi anni di vita. La DA interessava in modo severo l'intera superficie corporea e il prurito era molto intenso; anteriormente erano presenti estese aree eczematose, in gran parte lichenificate, e a livello dell'addome erano presenti lesioni da grattamento, escoriazioni ed esiti discromici papulari (lesioni prurigo nodulare-like) (Fig. 1).

Posteriormente erano presenti estese aree lichenificate agli arti inferiori ed eczema con lesioni da grattamento a livello della regione lombare (Fig. 2).

La xerosi era particolarmente accentuata sul viso e nella regione periorbitale (Fig. 3).



Figura 1. Ragazza di 14 anni affetta da dermatite atopica severa. A livello degli arti inferiori e dell'addome sono evidenti estese aree di eczema e lichenificazione con segni di grattamento ed escoriazioni.



Figura 2. Eczema e lichenificazione diffusi posteriormente agli arti inferiori e al tronco.



Figura 3. Xerosi intensa e desquamazione a livello del volto con particolare interessamento della regione periorbitale e delle guance.

Bibliografia di riferimento

- Brunner PM et al. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(5):449-455.
- Chamlin SL et al. Quality-of-life outcomes and measurement in childhood atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(3):281-288.
- Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther.* 2006;19(2):104-107.
- Lewis-Jones MS et al. The Children's Dermatology Life Quality Index: initial validation and practical use. *Br J Dermatol.* 1995;132:942-949.
- Na CH et al. Quality of life and disease impact of atopic dermatitis and psoriasis on children and their families. *Children (Basel).* 2019;6(12):133.
- Tracy A et al. Update on pediatric atopic dermatitis. *Cutis.* 2020;106(3):143-146.



DERMATITE ATOPICA: DIAGNOSI E UNMET CLINICAL NEEDS

Marina Talamonti, Marco Galluzzo

Dermatologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

Diagnosi

La diagnosi di dermatite atopica (DA) è una diagnosi essenzialmente clinica. Difatti, non esiste un test diagnostico specifico o un biomarcatore di laboratorio patognomonico per la diagnosi di DA. Fondamentali sono l'anamnesi e le caratteristiche cliniche, tra cui la morfologia e la distribuzione delle lesioni cutanee, e i segni clinici associati. Le caratteristiche essenziali sono il prurito e le lesioni eczematose che possono essere acute, subacute o croniche.

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

Per supportare la diagnosi, nel tempo sono state proposte diverse serie di criteri diagnostici, la maggior parte dei quali si basa sui segni cutanei dell'atopia; ma i criteri originali di Hanifin e Rajka rimangono i più utilizzati a livello mondiale; nel 1980, infatti, misero in evidenza che la nomenclatura della DA variava tra specialità mediche e tra paesi diversi, per cui ritennero importante introdurre dei criteri uniformi per la diagnosi di DA fino a quando non sarebbe stato disponibile

un test diagnostico definitivo. I criteri risultanti, attualmente ancora utilizzati, includono criteri maggiori e criteri minori.

Una diagnosi di DA si basa sul riscontro da parte del medico di almeno 3 criteri maggiori, tra cui prurito, morfologia e distribuzione tipiche, decorso cronico o cronico-ricidivante e storia personale o familiare di atopia, e di 3 criteri minori (Tab. 1).

La biopsia cutanea può essere necessaria per i pazienti con presentazioni atipiche per escludere altre condizioni della pelle che possono simulare una DA. Queste condizioni includono altre dermatosi infiammatorie (dermatite seborroica, psoriasi, dermatite da contatto allergica o irritante e pitiriasi lichenoidale), ittiosi primaria, tumori maligni (più comunemente i linfomi cutanei a cellule T) e disordini metabolici. Bisogna sempre considerare la micosi fungoide nei pazienti con un'eruzione cutanea che può simulare la DA, ma che si presenta molto più tardi nella vita o è completamente resistente alla terapia. Potrebbe essere necessario eseguire biopsie seriali per una diagnosi definitiva se vi è un alto indice di sospetto.

Clinimetria

La clinimetria, ossia l'uso clinico degli strumenti di valutazione, rappresenta la base per definire la gravità di malattia e per valutare gli esiti della terapia.

Tabella 1. Criteri diagnostici di Hanifin e Rajka.

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

EASI e SCORAD

La gravità della DA può essere misurata utilizzando sistemi di punteggio convalidati come l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) e lo *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD), che rappresentano gli strumenti preferiti per misurare i segni di DA. Entrambi considerano eritema, infiltrazione, escoriazione e lichenificazione nonché l'estensione dell'area interessata; lo SCORAD considera anche la presenza di essudato, la formazione delle croste e i sintomi soggettivi del paziente quali prurito e sonno.

Attraverso l'EASI vengono valutate solo le lesioni visibili, dando lo stesso peso sia all'intensità sia all'entità delle lesioni e senza valutare i sintomi soggettivi della DA, con un punteggio che, variando da 0 a 72, definisce una DA:

- lieve: punteggio ≤ 7
- moderata: punteggio compreso da 7,1 a 21,0
- grave: punteggio compreso tra 21,1 e 50,0
- molto grave: punteggio ≥ 51 .

Lo SCORAD è un punteggio composito che attribuisce circa il 60% del punteggio totale all'intensità delle lesioni, il 20% alla diffusione e il 20% ai segni soggettivi segnati dal paziente. Sulla base della valutazione della gravità del medico e dei sintomi soggettivi, possiamo distinguere una DA:

- lieve: punteggio ≤ 25
- moderata: punteggio compreso tra 26 e 50
- grave: punteggio ≥ 51 .

DLQI/CDLQI, POEM e PO-SCORAD

Gli strumenti preferiti per misurare i sintomi riportati dai pazienti negli studi sulla DA sono essenzialmente tre:

- *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)/*Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)
- *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM)
- *Patient Oriented SCORAD* (PO-SCORAD).

Il DLQI è uno strumento generico che valuta la qualità di vita (QoL) per le malattie dermatologiche; i pazienti rispondono a

10 domande che valutano quanto la malattia abbia influito nei 7 giorni precedenti su diversi domini della vita, quali sintomatologia, attività quotidiane, attività lavorative/scolastiche e attività ricreative. Il punteggio varia da 0 a 30; maggiore è il punteggio, maggiore è l'impatto sulla vita.

L'indice CDLQI dei bambini è stato sviluppato nel 1995 come strumento per valutare la QoL nei bambini con malattie della pelle; al pari del DLQI, consta di 10 domande, il cui punteggio varia da 0 a 30.

Il POEM è uno strumento di auto-valutazione che aiuta i pazienti a monitorare la propria DA nella pratica clinica e negli studi clinici. Misura la frequenza, attraverso una scala a 5 punti, con cui il paziente segnala la presenza di sintomi cutanei tra cui prurito, disturbi del sonno, presenza di essudato, desquamazione e xerosi; viene definito un punteggio che varia da 0 a 28.

Il PO-SCORAD fornisce un punteggio di auto-valutazione che permette ai pazienti di riportare in modo esaustivo la loro percezione di malattia e i sintomi. Diviso in 3 parti con cui i pazienti classificano l'aspetto della loro pelle in base a immagini standardizzate in termini di estensione e gravità (secchezza, arrossamento, gonfiore, graffi, trasudazione/croste e ispessimento), include anche una scala analogica visiva per prurito e disturbi del sonno.

L'utilizzo di tutti questi strumenti può aiutare a capire come l'impatto di questa malattia vada oltre i segni e sintomi fisici cutanei, come ben riportato dalle maggiori società scientifiche italiane, in presenza di:

- EASI ≥ 16
- EASI < 16 nel caso in cui siano rispettate le seguenti condizioni:
 - coinvolgimento delle aree visibili/sensibili (viso, mani e/o genitali)
 - prurito NRS (*numerical rating scale*) ≥ 7
 - disturbi del sonno: NRS ≥ 7
 - score DLQI/CDLQI ≥ 10 .

Approccio terapeutico

Alla luce delle caratteristiche cliniche e dell'impatto sulla QoL dei pazienti, la gestione della DA deve considerare la variabilità clinica individuale della malattia; pertanto, regole di trattamento altamente standardizzate non sono sicuramente raccomandate.

La gestione della DA ha l'obiettivo di migliorare i sintomi e stabilire il controllo della malattia a lungo termine. I piani di gestione dovrebbero includere l'eliminazione dei fattori scatenanti individuali, il ripristino delle funzioni della barriera e un approccio terapeutico volto a ridurre l'infiammazione in base alla gravità della malattia. Il primo principio, rappresentato dal mantenimento delle funzioni della barriera cutanea, attraverso l'uso di idratanti, è riportato in tutte le linee guida delle principali società scientifiche mondiali come trattamento di base principale nell'algoritmo terapeutico della DA.

La scelta della terapia antinfiammatoria tradizionale è in gran parte basata sulla gravità della malattia; la DA lieve di solito può essere controllata con trattamenti topici, mentre una malattia più grave richiede fototerapia, terapia immunomodulante sistemica o entrambe.

Terapia topica e fototerapia

Il trattamento antinfiammatorio topico a base di corticosteroidi e inibitori della calcineurina è indicato per la gestione delle riacutizzazioni e per la terapia proattiva per il controllo a lungo termine. I corticosteroidi topici rimangono il trattamento di prima linea, riducendo la recidiva della malattia se usati in modo intermittente. Gli inibitori topici della calcineurina, tacrolimus e pimecrolimus, approvati per l'uso intermittente a breve termine e cronico nei bambini di età ≥ 2 anni e negli adulti, sono preferiti nelle aree sensibili, comprese le aree intertriginose o il viso. Se il controllo della malattia non può essere ottenuto con la terapia topica, si può prendere in considerazione la fototerapia (di solito 4-8 settimane).

Terapia sistemica

Qualora le terapie topiche e la terapia con luce ultravioletta falliscano, è necessario ricorrere ai trattamenti sistemici convenzionali; quelli più comunemente usati sono ciclosporina, metotressato, azatioprina e micofenolato mofetile. Tuttavia, mancano in gran parte dati affidabili a lungo termine sugli effetti di questi farmaci nella DA e la maggior parte degli studi rimane controllata con placebo senza confronti diretti.

Con l'eccezione della ciclosporina, che è approvata per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 16 anni in almeno 15 paesi europei, Australia e Giappone, l'uso di questi immunosoppressori è considerato *off-label*. La ciclosporina, in diversi trial clinici, ha mostrato efficacia e sicurezza con un miglioramento medio dei punteggi di gravità clinica del 55% rispetto al basale dopo 6-8 settimane di trattamento; ha una rapida insorgenza d'azione, ma può associarsi a organo-tossicità e rischio cumulativo di malignità che ne determinano un utilizzo limitato nel tempo, pertanto la maggior parte delle linee guida ne consiglia l'uso continuo per non più di 1-2 anni.

Sebbene i dati affidabili a lungo termine siano scarsi, l'azatioprina e il metotressato sembrano essere efficaci e abbastanza sicuri per la DA grave, anche nei bambini.

La potenziale tossicità degli immunosoppressori sistemici convenzionali ne limita l'uso a lungo termine. Inoltre, tali farmaci non hanno come target i pathway immunitari e molecolari ritenuti alla base della patogenesi della malattia, la cui natura sistemica ha portato il mondo della ricerca a studiare terapie sicure ed efficaci che mirino alla sua fisiopatologia, che è più complessa di quanto sappiamo e non ancora del tutto compresa.

Unmet clinical needs

La DA è una condizione cronica abbastanza comune nella popolazione generale che ha mostrato, nel corso degli anni, bisogni insoddisfatti per i pazienti e molte esigenze mediche insoddisfatte, che coincidono con lo scarso controllo della malattia nel lungo termine. Inoltre, l'impatto di questa malattia va oltre i segni e sintomi fisici cutanei, e ha bisogno di un approccio incentrato a determinare il benessere del paziente e a migliorare la sua QoL. Gli *unmet clinical needs* nella DA possono essere riassunti in 4 concetti:

- trattamenti efficaci che allevino i sintomi e migliorino i risultati a lungo termine
- strategie efficaci per garantire/incoraggiare l'aderenza ai farmaci
- biomarkers affidabili per guidare la scelta del trattamento
- linee guida *consensus-based* chiare e aggiornate.

Nell'ambito delle terapie l'arrivo di un farmaco biologico quale dupilumab sta rispondendo a uno di questi *unmet needs*, in quanto offre un buon controllo della malattia, previene le riacutizzazioni e migliora l'aderenza del paziente. Dupilumab è la prima terapia biologica a essere approvata dalla FDA e dall'EMA per il trattamento di pazienti con DA; in Italia è attualmente approvata per i pazienti di età ≥ 12 anni.

Caso clinico simulato virtuale

F., maschio di 17 anni, affetto da DA fin dai 6 mesi di vita.

Storia personale di atopìa: positiva per rinite allergica (allergia accertata a parietaria, graminacea e acari della polvere).

Anamnesi familiare positiva per atopìa: madre e padre affetti da rinite allergica stagionale.

Terapie precedenti: corticosteroidi topici e sistemici dai 2 ai 14 anni, ciclosporina per 2 anni e azatioprina per 6 mesi associata a cicli di antibiotico-terapia per impetiginizzazioni ricorrenti.

Anamnesi prossima: il paziente si presenta con un quadro grave di DA, con lesioni eritematose e da grattamento su gran parte della superficie corporea, comprese le cosiddette aree sensibili, quali viso (Fig. 1) e mani.

Clinimetria: EASI 30, DLQI 10, VAS prurito 10, VAS sonno 8.



Figura 1. Quadro clinico del paziente al momento della prima visita.

Il paziente riferisce di essersi assentato da scuola, negli ultimi anni, per diverse settimane a causa della DA, soprattutto per la sintomatologia pruriginosa persistente e per la mancanza di un sonno continuo durante la notte. Inoltre, dai 12 anni non pratica più attività sportiva per l'esacerbazione delle lesioni durante il movimento; allo stesso modo riferisce una vita sociale e relazionale molto limitata.

Approccio terapeutico: alla luce della gravità della patologia di base e a causa dell'importante impatto della DA sul benessere psicosociale del paziente si imposta terapia con dupilumab al dosaggio di 300 mg fl s.c. secondo scheda tecnica.

Outcome: dopo 6 settimane di trattamento, alla visita di follow-up, il paziente mostra un netto miglioramento: EASI 8, DLQI 3, VAS prurito 2, VAS sonno 2. Alla 22^a settimana, pre-

senta una risoluzione del quadro clinico (Fig. 2) con EASI 1, DLQI 0, VAS prurito 0 e VAS sonno 0.

Conclusioni

Dal caso presentato si evince come sia importante considerare la gravità complessiva della malattia valutando sia i segni oggettivi (valutazioni mediche della gravità della malattia) sia i sintomi soggettivi (sintomi riferiti dal paziente ed esiti di QoL). Poiché sia la valutazione oggettiva sia quella soggettiva della gravità della malattia sono importanti, le caratteristiche cliniche come la recidiva o la persistenza della malattia e la localizzazione delle aree colpite dovrebbero riflettersi nel giudizio complessivo della gravità della malattia e nella considerazione della scelta della terapia.



Figura 2. Risoluzione del quadro clinico dopo 6 settimane di trattamento con dupilumab.

Bibliografia di riferimento

- Barbarot S et al. Therapeutic patient education in atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2014;170 (suppl 1):44-48.
- Barnes L et al. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf.* 2015;38:493-509.
- Basra MK et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* 2008;159:997-1035.
- Boguniewicz M et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1519-1531.
- Calzavara-Pinton P et al. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP). *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;156(2):184-197.
- Charman CR et al. The Patient-Oriented Eczema Measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol.* 2004;140:1513-1519.
- Ersser SJ et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD004054.
- European Task Force for Atopic Dermatitis. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: the SCORAD Index. *Dermatology.* 1993;186:23-31.
- Hanifin JM et al. The Eczema Area and Severity Index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001;10(1):11-18.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1980;92:44-47.
- Hill MK et al. Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:906-917.
- Hon KL et al. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. *Drugs Context.* 2018;7:212530.
- Kunz B et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997;195:10-19.
- LeBovidge JS et al. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:325-334.
- Leshem YA et al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J of Dermatol.* 2015;172:1353-1357.
- Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol.* 1995;6:942-949.
- Rodenbeck DL et al. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2016;34:607-613.
- Silverberg JI et al. Severity strata for POEM, PO-SCORAD, and DLQI in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(4):464-471.
- Simpson EL et al; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-2348.
- Stalder JF et al. Patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy.* 2011;66(8):1114-1121.
- Tofte SJ et al. Eczema area and severity index (EASI): A new tool to evaluate atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;11:S197.
- van Zuuren EJ et al. Emollients and moisturizers for eczema: a bridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2017;177:1256-1271.
- Weidinger S et al. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2017;177:999-1003.
- Weidinger S et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:1.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387:1109-1122.
- Wollenberg A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:657-682.
- Wollenberg A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:850-878.

IL NUOVO PARADIGMA TERAPEUTICO: DUPILUMAB

Vincenzo Piccolo

Dermatologia Pediatrica, Unità di Dermatologia, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

La dermatite atopica: *burden* e bisogno insoddisfatto delle terapie convenzionali

La dermatite atopica (DA) è una malattia cronicorecidivante della pelle a carattere infiammatorio che colpisce fino al 20% della popolazione pediatrica e al 3% degli adulti nei paesi industrializzati, con un conseguente secondario impatto socio-economico notevole sui pazienti, sulle famiglie e sul sistema sanitario (1).

L'eziopatogenesi della DA è molto complessa e non completamente chiarita. L'ipotesi di un meccanismo multifattoriale è al momento quella maggiormente accettata. Un'alterazione primitiva della barriera cutanea a livello epidermico (in particolare a carico della filaggrina) associata a un'anomala risposta immunitaria prevalentemente di tipo Th2 rappresenterebbero certamente gli elementi predisponenti allo sviluppo della malattia. Nel contempo, la tendenza alla proliferazione microbica da parte soprattutto dello *Stafilococco aureo* e i fattori ambientali favorirebbero l'effettiva comparsa delle manifestazioni cliniche.

Andando un po' più nel dettaglio della componente infiammatoria della DA, la malattia può essere considerata un modello di infiammazione di tipo 2 nell'ambito della quale certamente le citochine IL-4 e IL-13 rappresentano gli attori principali, sebbene giochino un ruolo importante anche le cellule T helper 2 (Th2), gli eosinofili, i mastociti, i basofili, le cellule linfoidi innate di gruppo 2 (ILC2), i macrofagi e le IgE.

In base a quanto detto in precedenza, è ormai assodato che la DA rappresenti il primo elemento della cosiddetta marcia atopica, caratterizzata dalla progressione verso lo sviluppo di malattie classicamente considerate allergiche come l'asma, la rinite, la congiuntivite e le allergie alimentari. In particolare, sembrerebbe che il rischio di sviluppare l'asma nei bambini con DA oscilla tra il 25 e l'80%, a seconda degli studi.

Elemento clinico che accomuna tutte le forme di DA è l'eczema in tutte le sue espressioni (acuta, subacuta o cronica) con manifestazioni cliniche e sedi cutanee di insorgenza della malattia spesso molto diverse nella DA del lattante, del bambino, dell'adolescente e dell'adulto.

Va tenuto presente, inoltre, che mentre una buona parte delle forme di DA del bambino va incontro a remissione con il passare del tempo, circa il 10-20% dei pazienti avrà una persistenza durante l'adolescenza o l'età adulta. Esistono, invece, delle forme che, dopo un'iniziale remissione nel bambino, recidivano in età adolescenziale/adulta, o anche forme mai comparse prima che si manifestano nell'adolescente o nell'adulto (1).

Gestione terapeutica

In questo *mare magnum* clinico, il medico ha a disposizione un armamentario terapeutico da adattare *ad personam* per ogni singolo paziente e per ogni fascia d'età. I trattamenti della DA prevedono dall'utilizzo di terapie più blande di supporto con bagni oleati ed emollienti, al ricorso a farmaci sia topici (corticosteroidi, inibitori topici delle calcineurine, crisaborolo) sia sistemici (ciclosporina, metotressato, azatioprina, micofenolato mofetile, corticosteroidi, dupilumab). In particolare, le terapie sistemiche tradizionali, sebbene possano avere un effetto nelle forme più severe di DA, hanno spesso una scarsa maneggevolezza a causa delle frequenti reazioni avverse associate e, soprattutto, un profilo di sicurezza nel trattamento a lungo termine sovente non accettabile in una malattia cronica come la DA.

Dupilumab è un farmaco di recente sviluppo che ha dimostrato efficacia nella DA superando i limiti di sicurezza delle terapie sistemiche tradizionali. Di seguito verranno sviscerate le informazioni note su dupilumab, in particolare sul meccanismo d'azione, sulle indicazioni terapeutiche e sull'innovazione che il farmaco ha comportato e sta comportando tra i pazienti affetti da DA.

Dupilumab

Meccanismo d'azione

Dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4 completamente umanizzato che inibisce la trasduzione del segnale per IL-4 e IL-13 legandosi alla subunità α condivisa del recettore per l'IL-4 (2). Uno studio ha anche dimostrato una riduzione sierica della CCL17/TARC (*Thymus and Activation-Regulated Chemokine*) (3), un regolatore chiave nella risposta immunitaria di tipo Th2 e un affidabile e specifico biomarker della severità della DA. Il meccanismo di funzionamento di dupilumab si basa sulle nuove acquisizioni, già in parte citate nell'introduzione, secondo le quali la DA è caratterizzata da una sovra-espressione delle citochine di tipo 2, in particolare proprio IL-4 e IL-13. IL-4 giocherebbe un ruolo nell'amplificazione della risposta immunitaria di tipo 2 reclutando cellule Th2 CD4+, mentre IL-13 può essere considerata una citochina effettrice diretta della malattia stessa. Inoltre, IL-4 e IL-13 possono attivare le cellule Th2 attraverso uno stimolo alla differenziazione delle cellule dendritiche mieloidi "atopiche", attivando le cellule B, stimolando lo *switching* delle IgE e promuovendo il reclutamento degli eosinofili. Infine, i livelli di IL-4 e IL-13 sembrerebbero avere una connessione diretta sull'attività di malattia nella DA. Di conseguenza, il blocco di IL-4/IL-13 indotto da dupilumab è efficace nell'inibizione della risposta immunitaria di tipo Th2.

Evidenze di efficacia

Sono ormai centinaia i lavori che dimostrano con evidenze valide l'efficacia di dupilumab nella DA e sulle comorbidità associate sia nei trial sia nella pratica clinica. Gli studi registrativi hanno dimostrato l'efficacia della molecola a settimane alterne sia in monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2) (2) sia in combinazione con steroidi topici (CHRONOS) (3) nel trattamento della DA moderata-severa negli adulti rispetto a placebo, con pronta risposta multidimensionale su segni e sintomi della DA e anche riduzione dei sintomi ansioso-depressivi, con conseguente miglioramento della qualità della vita (QoL).

Hamilton et al. (4) hanno dimostrato un miglioramento della DA con dupilumab (rispettivamente 150 e 300 mg/settimana) nei confronti del placebo. In particolare, gli Autori hanno riportato una riduzione nell'attività dei geni iperfunzionanti nella DA durante il trattamento, dimostrando una riduzione dell'mRNA dei geni correlati all'iperplasia (K16 e MKI67) e alle cellule T e dendritiche (CD1b e CD1c), e un'inibizione delle chemochine associate alla risposta Th2 (CCL17, CCL18, CCL22 e CCL26).

Halling et al. (5) hanno recentemente raccolto i dati di 22 studi di pratica clinica per un totale di 3303 pazienti adulti e adolescenti con DA moderata-severa trattati con dupilumab (600 mg come induzione e 300 mg a settimane alterne), dimostrando un'efficacia e una buona tollerabilità del farmaco, a parte per alcuni effetti collaterali quali congiuntivite, blefarite, reazioni nel sito d'iniezione e infezioni erpetiche.

Mentre gli studi illustrati in precedenza erano prevalentemente incentrati sull'utilizzo di dupilumab nell'adulto, studi più recenti ne hanno dimostrato l'utilità e la sicurezza nell'adolescente di età compresa tra 12 e 17 anni. In particolare, uno studio di Simpson et al. (6) ne ha dimostrato un'efficacia su segni, sintomi e QoL e una sicurezza nell'adolescente sovrapponibili a quelle dell'adulto (LIBERTY AD ADOL).

Un trial ancora più recente condotto da Paller et al. (LIBERTY AD PEDS) (7) ha valutato sicurezza ed efficacia di dupilumab in associazione a corticosteroidi topici nei pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni, dimostrando un ottimo profilo di sicurezza ed efficacia dell'anticorpo anche in un'età più precoce, con effetti collaterali praticamente sovrapponibili ad adolescenti e adulti, in particolare congiuntivite e bruciore nella sede di iniezione.

Allo stato attuale l'utilizzo di dupilumab è approvato nei pazienti con DA moderata-severa di età ≥ 6 anni (in attesa di rimborso nella fascia 6-11 anni), nei pazienti con asma allergico e nei pazienti con rinosinusite cronica con poliposi nasale. Per gli adulti è raccomandata la dose di 600 mg come induzione (2 iniezioni da 300 mg) e una dose da 300 mg a settimane alterne; negli adolescenti se il peso è ≥ 60 kg si utilizza lo stesso dosaggio dell'adulto, se invece è < 60 kg, il paziente riceverà 400 mg come induzione (2 iniezioni da

200 mg) e una dose di 200 mg a settimane alterne. La somministrazione del farmaco è per via sottocutanea.

In ambito pediatrico, lo sviluppo futuro di dupilumab si concentrerà sul trattamento della DA moderata-severa del bambino in età prescolare (< 6 anni) (LIBERTY AD PRESCHOOL) (8) con asma, esofagite eosinofila, allergie alimentari, poliposi nasale e orticaria (9).

Vantaggi della personalizzazione della terapia

Con le nuove scoperte circa i meccanismi immunologici alla base della DA si è definito il concetto di endotipo, ovvero un fenotipo di DA caratterizzato da un profilo citochinico che può essere differente da paziente a paziente. Da questo deriva la possibilità di effettuare un trattamento personalizzato, come un vestito cucito su misura per ogni singolo paziente affetto da DA, attraverso la cosiddetta *precision medicine* che si basa sull'identificazione dei *treatable traits*, ovvero quegli elementi genetici, immunitari e ambientali che possono essere alterati nel paziente con DA. Lo scopo di una terapia personalizzata è chiaramente quello di poter predire in qualche modo la risposta al trattamento evitando i "tentativi terapeutici" e ridurre al minimo gli eventi avversi delle terapie. Dupilumab ha aperto la strada alla *precision medicine* nella DA, strada che nel breve futuro sarà percorsa da altri farmaci diretti contro gli altri *treatable traits* (10).

Caso clinico simulato virtuale

Un ragazzo di 12 anni giungeva alla nostra osservazione con una forma grave di DA diagnosticata sin dalla tenera età di 1 anno di vita. La malattia aveva conosciuto fasi di recrudescenza alternata a fasi di remissione, gestite in maniera discontinua con l'utilizzo di corticosteroidi topici, inibitori topici delle calcineurine e antistaminici, con un parziale controllo sulla sintomatologia pruriginosa e sull'eczema. Il paziente aveva però avuto un netto peggioramento durante il periodo del lockdown secondario alla pandemia da COVID-19, con un marcato aggravamento delle condizioni cliniche e dell'impatto della malattia sulla QoL del paziente stesso con la comparsa di disturbi del sonno e dell'umore, per i quali i genitori si erano particolarmente preoccupati.

Al paziente veniva prescritta ciclosporina *per os* (5 mg/kg/die), che determinava un iniziale impatto positivo sulla malattia, sospesa però dopo 1 mese per la comparsa di cefalea e ipertricosi.

Alla nostra osservazione il paziente si presentava con delle placche eczematose prevalentemente localizzate alle areole mammarie, ai genitali e alle pieghe cubitali e poplitee (Figg. 1 e 2), con EASI (*Eczema Area and Severity Index*) 16 e NRS (*Numerical Rating Scale*) 8. Il paziente soffriva anche di rinite cronica.

Data la severità del quadro clinico, veniva prescritta terapia con dupilumab, 600 mg in induzione e 300 mg a settimane

alterne. Il paziente è attualmente al 3° mese di trattamento e ha avuto una clearance quasi completa delle manifestazioni cliniche (Figg. 3 e 4), miglioramento parziale della rinite, ma soprattutto un impatto notevole sulla QoL, grazie al rapido effetto sulla sintomatologia pruriginosa e sui disturbi del sonno, non solo del paziente ma anche dell'intera famiglia, provata dalle condizioni del ragazzo.

Conclusioni

La DA è una malattia complessa nella cui genesi compar-

tecipano fattori genetici, immunologici e ambientali.

Dupilumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-4 e IL-13 indicato nei pazienti con DA moderata-severa di età ≥ 12 anni, nei pazienti con asma allergico e nei pazienti con rinosinusi cronica con poliposi nasale che permette di gestire con efficacia i diversi aspetti di malattia (segni, sintomi, QoL) e si associa a un buon profilo di sicurezza.

Nel prossimo futuro, si auspica di poter applicare il concetto della *precision medicine* ai pazienti con DA grazie alla definizione dell'endotipo del singolo paziente.



Figura 1. Eczema cronico dell'areola.



Figura 3. Guarigione delle manifestazioni cliniche a livello areolare a distanza di 3 mesi.



Figura 2. Placche eczematose lichenificate ai cavi poplitei con associate lesioni da grattamento.

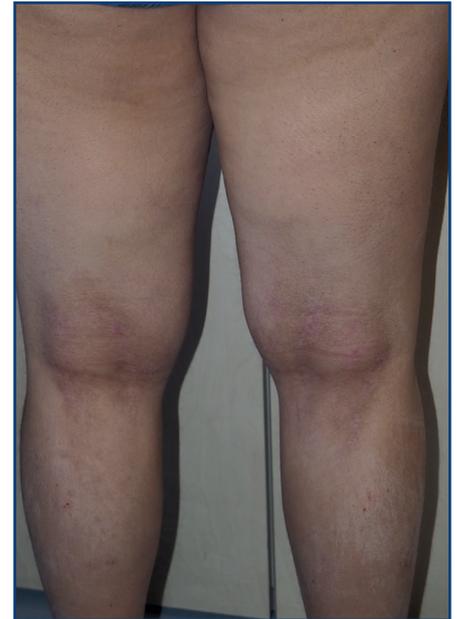


Figura 4. Clearance della dermatite atopica ai cavi poplitei dopo l'inizio della terapia con dupilumab.

Bibliografia

1. Calzavara-Pinton P et al; RADAR Group. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SiDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP). *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;156(2):184-197.
2. Simpson EL et al; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-2348.
3. Blauvelt A et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:2287-2303.
4. Hamilton JD et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1293-1300.
5. Halling AS et al. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:139-147.
6. Simpson EL et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156:44-56.
7. Paller AS et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1282-1293.
8. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis (Liberty AD PRESCHOOL) (Liberty AD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03346434>.
9. Muñoz-Bellido FJ et al. Dupilumab: A review of present indications and uses out of indication. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021 Mar 3:0. doi: 10.18176/jiaci.0682.
10. Zhou S et al. Biological therapies for atopic dermatitis: A systematic review. *Dermatology.* 2021;1-11. doi: 10.1159/000514535.



Copyright © 2021 by Sintesi InfoMedica
Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica s.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.

Suppl. a On Medicine Anno XV, Numero 2
Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Board Scientifico: www.onmedicine.it
Direttore responsabile: Alberto De Simoni
Marketing e vendite: Marika Calò

Stampa: SINCRONIA IN PRINTING SRL
Via Cesare Balbo, 30 - 20025 Legnano MI
Luglio 2021



Realizzato grazie al contributo non condizionante di

SANOFI GENZYME 