

Dermatite atopica: score clinico

Salvatore Leonardi
UOC Broncopneumologia Pediatrica
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Universita' di Catania

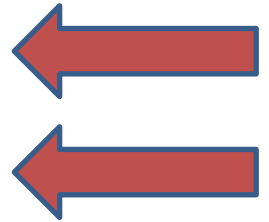
Vittoria 16 gennaio 2016



Atopic dermatitis



- affects 15-20% of children in Europe and North America
- 60% of cases begin in first year of life
- 90% of cases begin in the first 5 years
- adversely affects the quality of life
- Together with asthma and allergic rhinitis forms part of the 'atopic triad'



DA e Allergia alimentare: quale rapporto?

“La presenza di un’allergia alimentare in bambini con DA è stata stimata intorno al 40%”

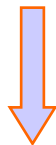
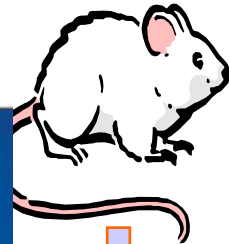
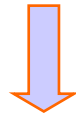
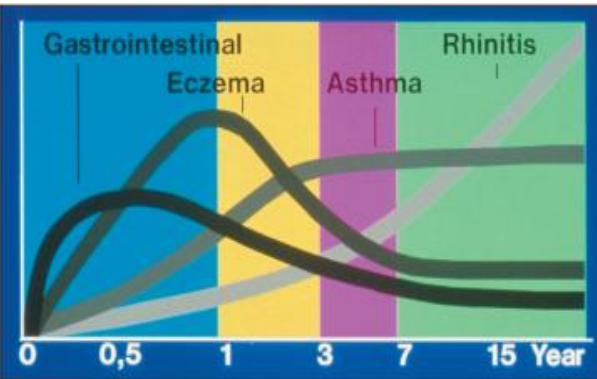
(diagnosi effettuata tramite DBPCFCs)

Rowlands D, Tofte SJ, Hanifin JM: Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. Dermatol Ther 2006

Mouse model: epicutaneous sensitization the cause of asthma

Spergel J et al. *J Clin Invest* 1998

Allergen (skin)



**challenge
(respiratory
tract)**



Atopic eczema
Th2-cell
mediated
Increased serum
IgE
eosinophilia

Airway
eosinophilia
Airway
hyperreactivity
Asthma

The skin is a crucial site for the further course of atopy

AD is (in most cases) the first manifestation of the atopic disposition

definition

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease of the skin primarily seen in the pediatric age group, characterized by dry skin, pruritus, erythema, edema, excoriations, lichenification



Guidelines of care for the management of atopic dermatitis

J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):338-51.

Eichenfield LF¹, Tom WL¹, Chamlin SL², Feldman SR³, Hanifin JM⁴, Simpson EL⁴, Berger TG⁵, Bergman JN⁶, Cohen DE⁷, Cooper KD⁸, Cordoro KM⁵, Davis DM⁹, Krol A⁴, Margolis DJ¹⁰, Paller AS¹¹, Schwarzenberger K¹², Silverman RA¹³, Williams HC¹⁴, Elmetts CA¹⁵, Block J¹⁶, Harrod CG¹⁷, Smith Begolka W¹⁸, Sidbury R¹⁹.

“AEDS”

Eczema atopico
Dermatite atopica
Eczema/dermatite atopica intrinseco
Eczema/dermatite atopica estrinseco
Neurodermatite, neurodermite
Prurigo diatesica
Prurigo di Besnier
Eczema endogeno
Eczematoide essudativo
Eczema-asma
Eczema costituzionale

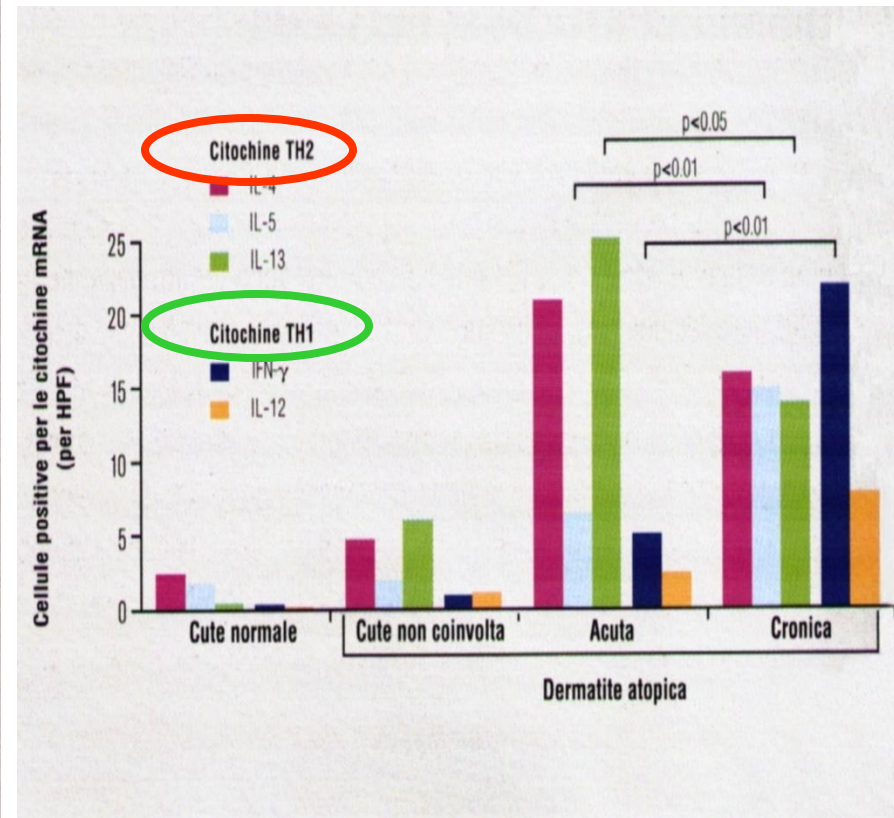
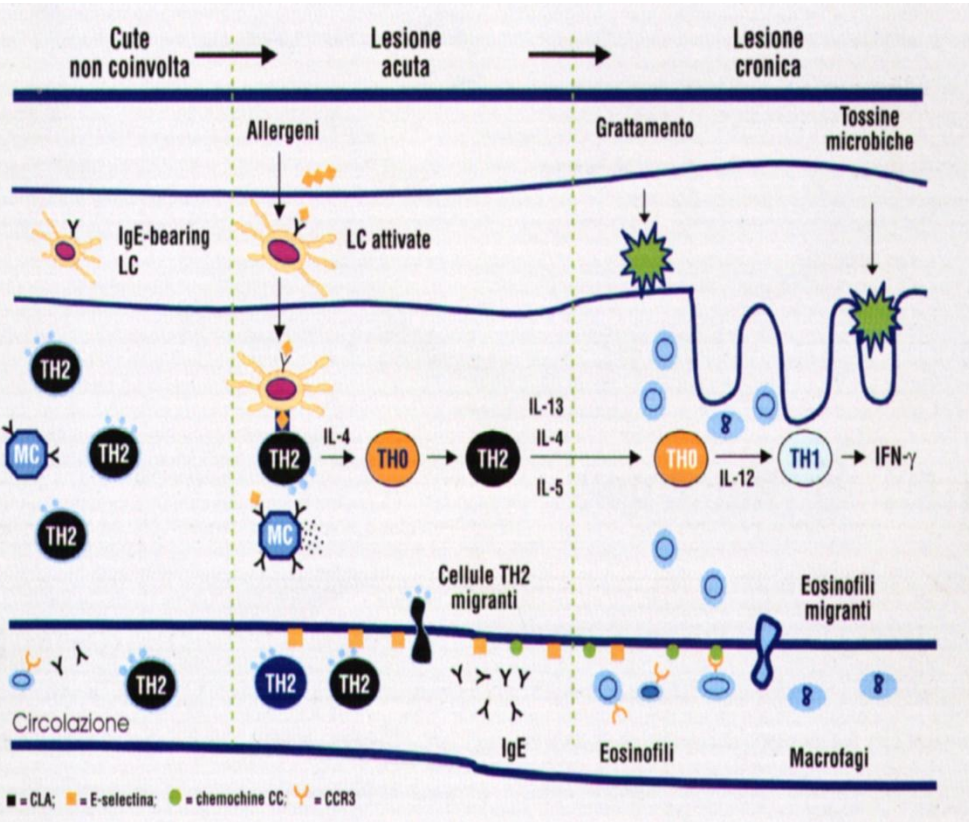
.....→ **“Atopic eczema/dermatitis syndrome”**
(AEDS)

- Comprende i differenti sottotipi della Dermatite Atopica
- Questa nuova nomenclatura mostra che la DA è un complesso di numerose patologie con certe caratteristiche in comune.

Atopy Gene Regions

- Importanti loci associati alla malattia sono localizzati sui cromosomi: 3q21 (CD86, AD-1), 5q31.1 (IL-4, IL-13), 5q32-33 (GC-R, β 2adren-R), 11q13 (FC ϵ RI α), 14q11.2 (chymase), 16p11.2-12.1 (IL-4R α), 17q11.1-12 (RANTES)
- Alcuni di questi loci sono sovrapposti o in vicinanza con loci della **psoriasi**
- Specifici geni tipici delle **malattie allergiche** sono raggruppati.
- Specifici geni tipici delle **malattie infiammatorie della cute** sono raggruppati.

Patogenesi



Acute → **Chronic**

T₂

?

T₁

IL-4,-5,-13

IL-2,-12,IFN γ

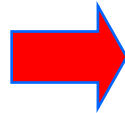
Atopic eczema

GENETIC FACTORS



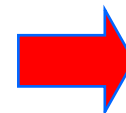
ENVIRONMENT
TRIGGER FACTORS

Atopic E/D
Extrinsic
Immune
System
Th2, IgE ...
Autoimmunity

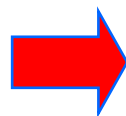


Latent
Disease

- Allergens: Food, inhalants, contact
- Irritants
- Climate
- Infection SA
- Stress: Neuropeptides



Non Atopic E/D
Intrinsic
Barrier
Dysfunction
Dry skin



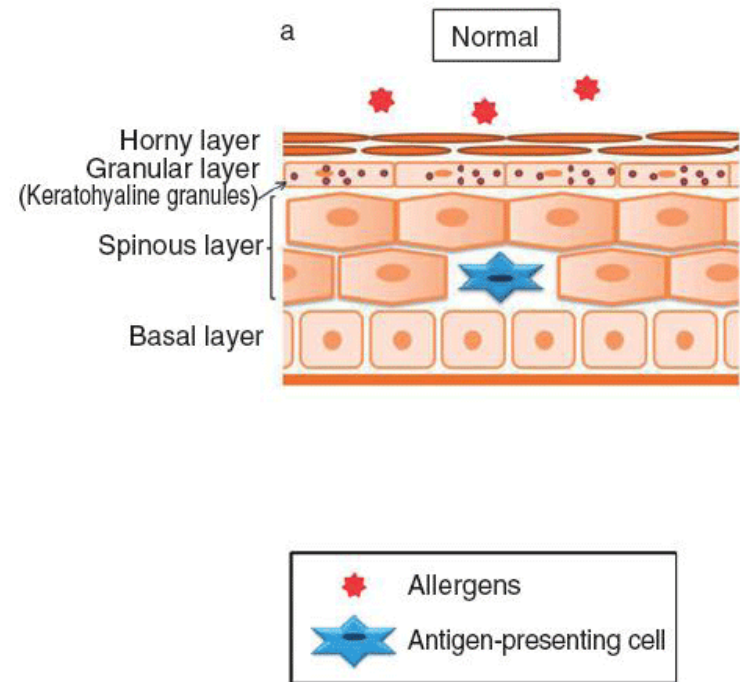
Epithelial skin barrier abnormalities

Eczema
Pruritus

EPITHELIAL SKIN BARRIER ABNORMALITIES

multi-functional role of filaggrin

In normal subjects, formation of the cornified cell envelope involves dephosphorylation and cleavage of profilaggrin by serine proteases ending in the release of **filaggrin**. Filaggrin aggregates the keratin cytoskeleton to facilitate the flattening of keratinocytes in the outermost skin layer



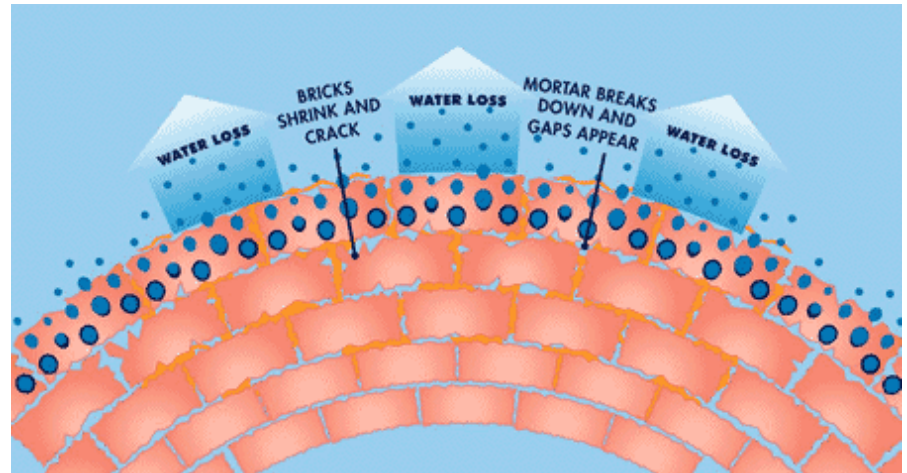
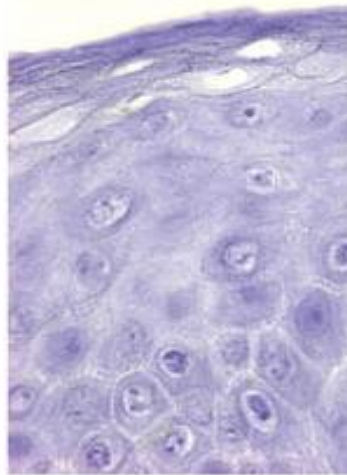
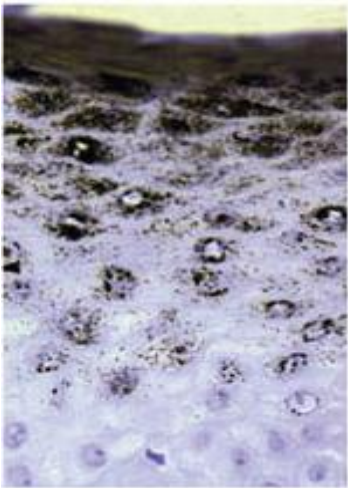
J Allergy Clin Immunol. 2013 Feb;131(2):280-91. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668.

The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease.

McAlear MA¹, Irvine AD.

THE JOURNAL OF
**Allergy AND Clinical
Immunology**

As the water content of the stratum corneum drops, filaggrin is proteolyzed into **pyrrolidine carboxylic acid** and **urocanic acid** which contribute to the composition of natural moisturizing factor (NMF) and accounts in part for corneocyte hydration. Filaggrin deficiency in AD contributes to decreased hydration of the stratum corneum and increased transepidermal water loss



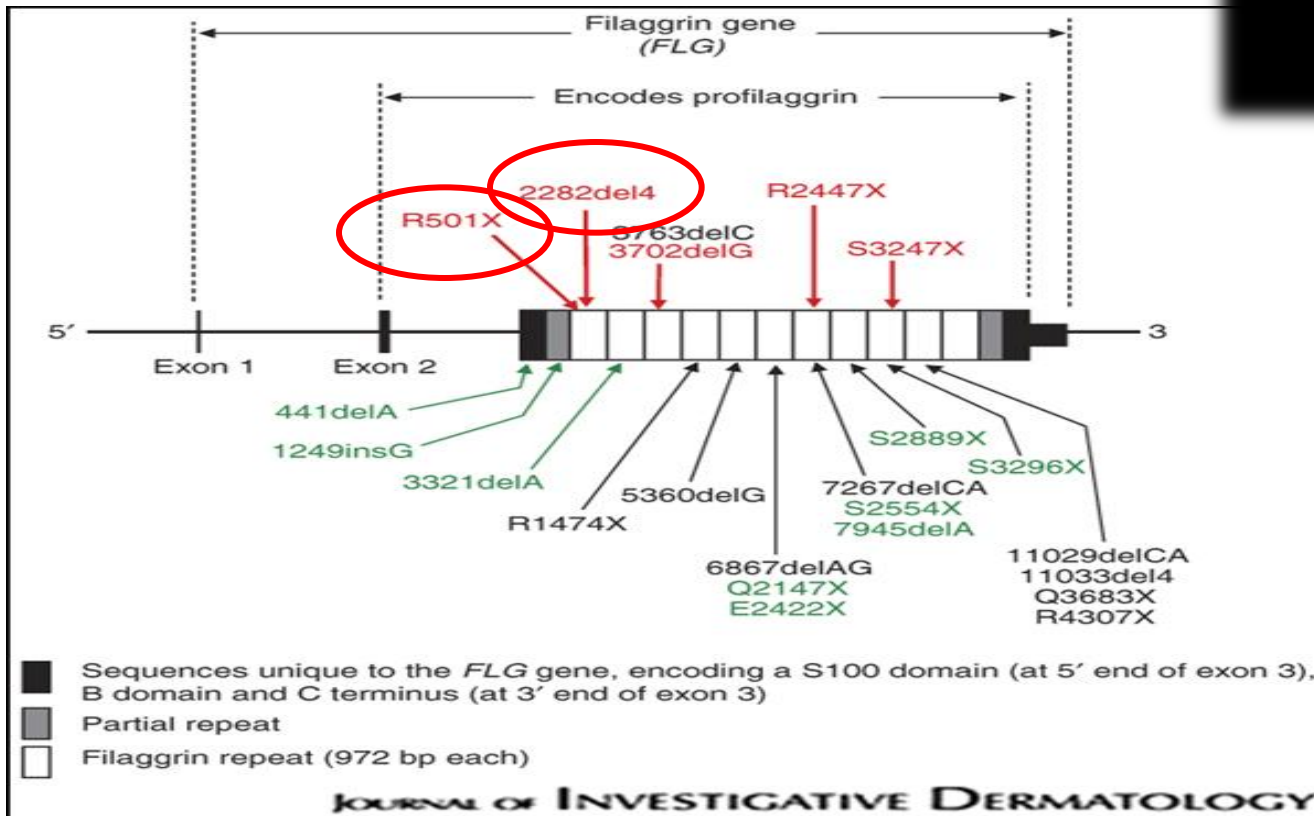
N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1315-27.

Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases.

Irvine AD¹, McLean WH, Leung DY.

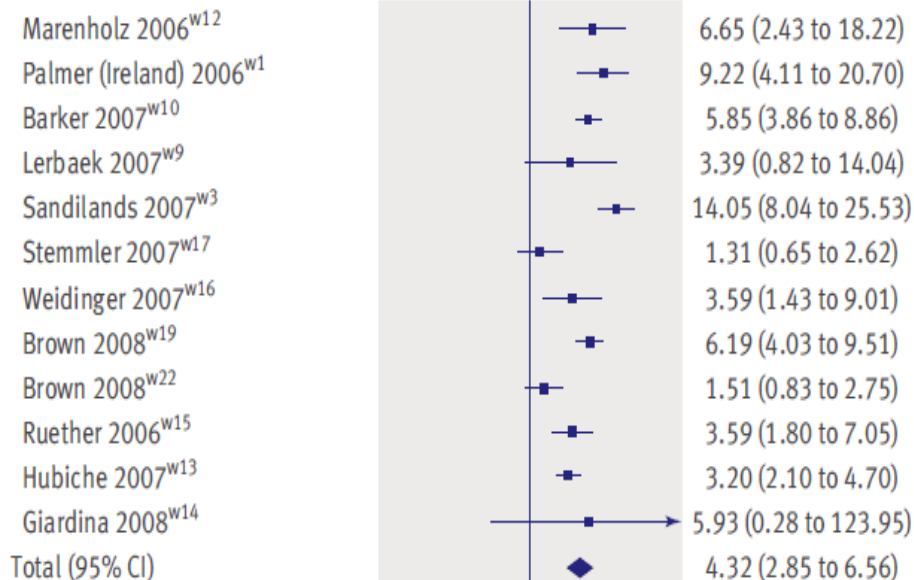


Filaggrin gene defects



Filaggrin R501x mutation

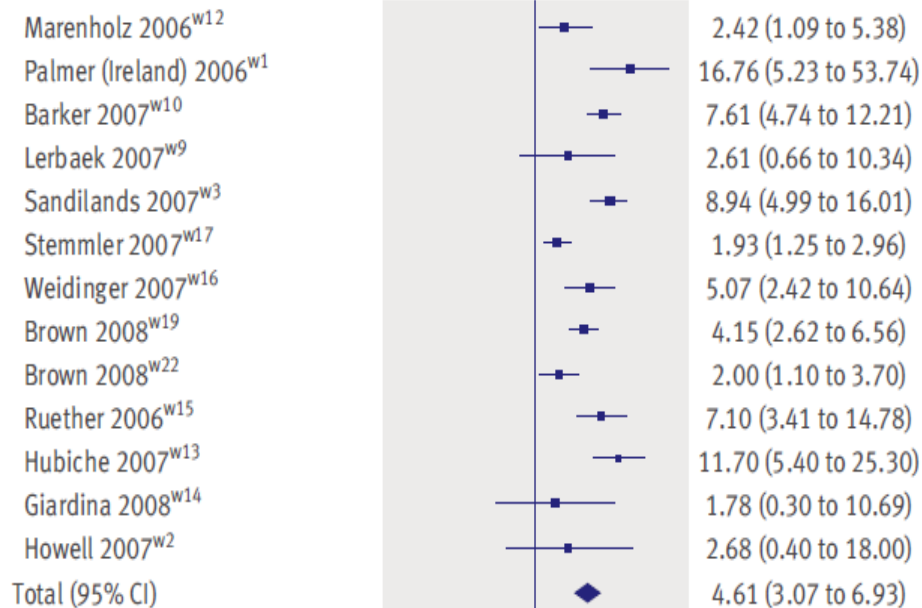
Case-control studies



Test for heterogeneity: $df(Q)=11$, $P=0.001$, $I^2=78\%$, $z=6.871$

Filaggrin 2282del4 mutation

Case-control studies



Test for heterogeneity: $df(Q)=12$, $P=0.001$, $I^2=75.5\%$, $z=7.37$

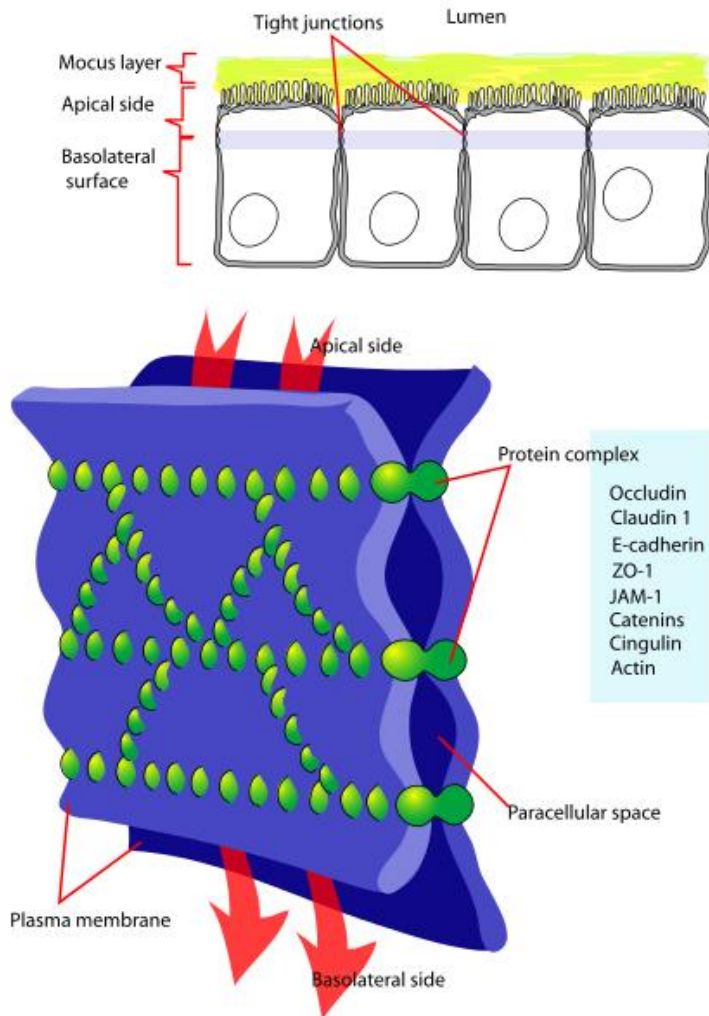
BMI 2009:339:h2433

Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis

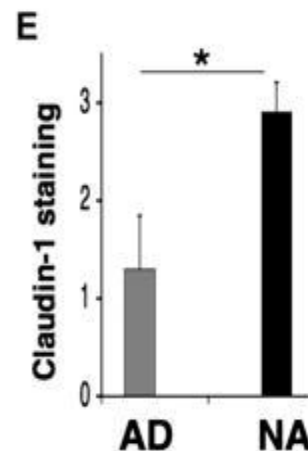
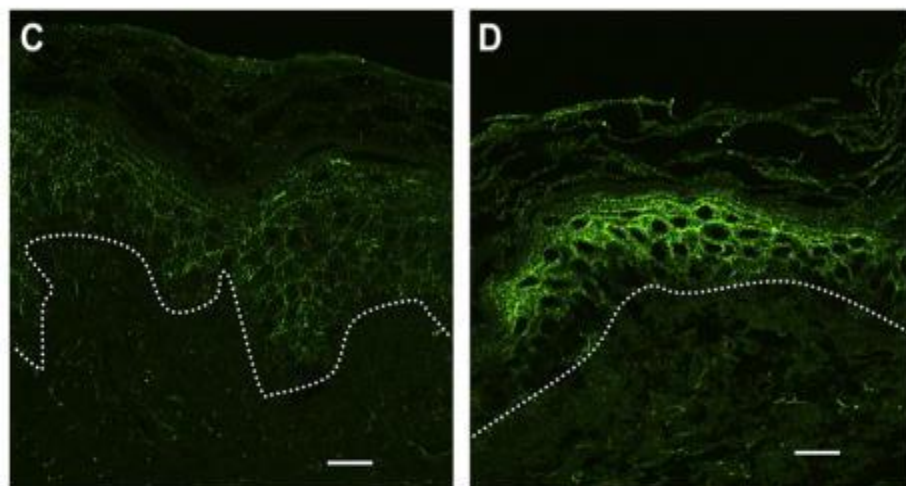
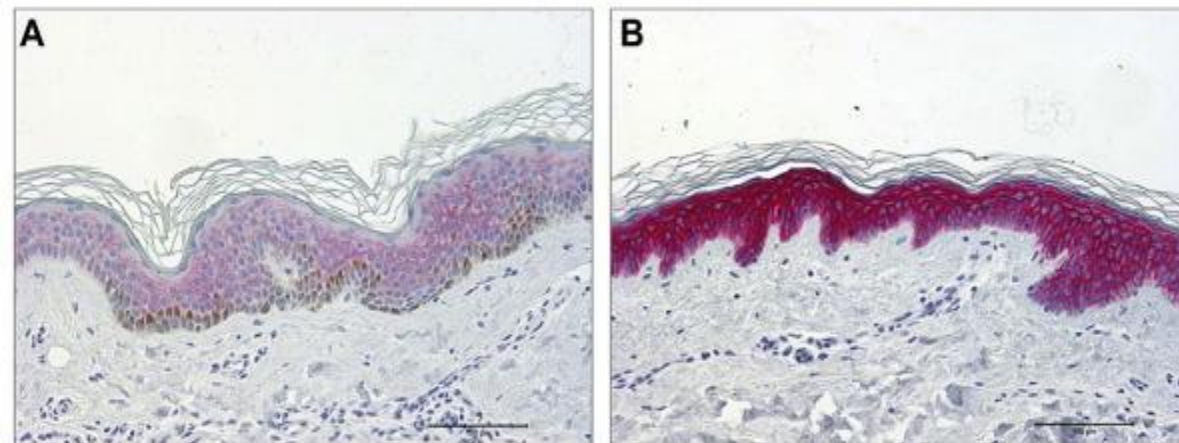
BMJ

Rosanne A H M van den Oord, Socrates research student Aziz Sheikh, professor of primary care research and development

Tight junction abnormalities: a second defect in the physical barrier of ad



Tight junctions are found on opposing membranes of stratum granulosum keratinocytes directly below the stratum corneum and thereby form a second physical barrier in the epidermis. They are made up of a complex of adhesive proteins that control the passage of fluids and solutes through the paracellular pathway.



Gene expression profiling of nonlesional epithelium from patients with extrinsic AD, nonatopic subjects, and patients with psoriasis recently revealed a strikingly lower level of the tight junction proteins, claudin-1 and claudin-23, in patients with AD

[J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127\(3\):773-86.e1-7.](#)

Tight junction defects in patients with atopic dermatitis.

De Benedetto A¹, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, Berger AE, Zhang K, Vidyasagar S, Yoshida T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin JM, Gallo RL, Novak N, Weidinger S, Beaty TH, Leung DY, Barnes KC, Beck LA.



Dermatite atopica

DA: Tipo puro

Assenza di sintomi respiratori

DA: Tipo misto

Allergie respiratorie quali asma o rinite; obbligatoria sensibilizzazione polivalente IgE verso inalanti o alimenti.

Tipo “estrinseco” o allergico (AAEDS)

Sensibilizzazione IgE polivalente verso inalanti e/o alimenti

Tipo “intrinseco” o non allergico (NAAEDS) (15-45%)

Assenza di sensibilizzazione IgE mediata.

IgE totali normali

LA DIAGNOSI DI DERMATITE ATOPICA: LINEE GUIDA

L'utilità delle linee guida nella diagnosi di Dermatite Atopica è maggiore nelle forme intrinseche e nella prima infanzia, e specialmente quando non sono presenti dati laboratoristici indicativi per la diagnosi differenziale con altre patologie cutanee

Criteri Diagnostici


- Hanifin & Rajka (1980)
- The UK Working Party's Diagnostic Criteria for DA (1994)
- Lillehammer Criteria (1994)
- Diepgen et al.(1996)
- The Millennium Criteria for the Diagnosis of DA (2001)
- AIEA (Giannetti et al. 2003)

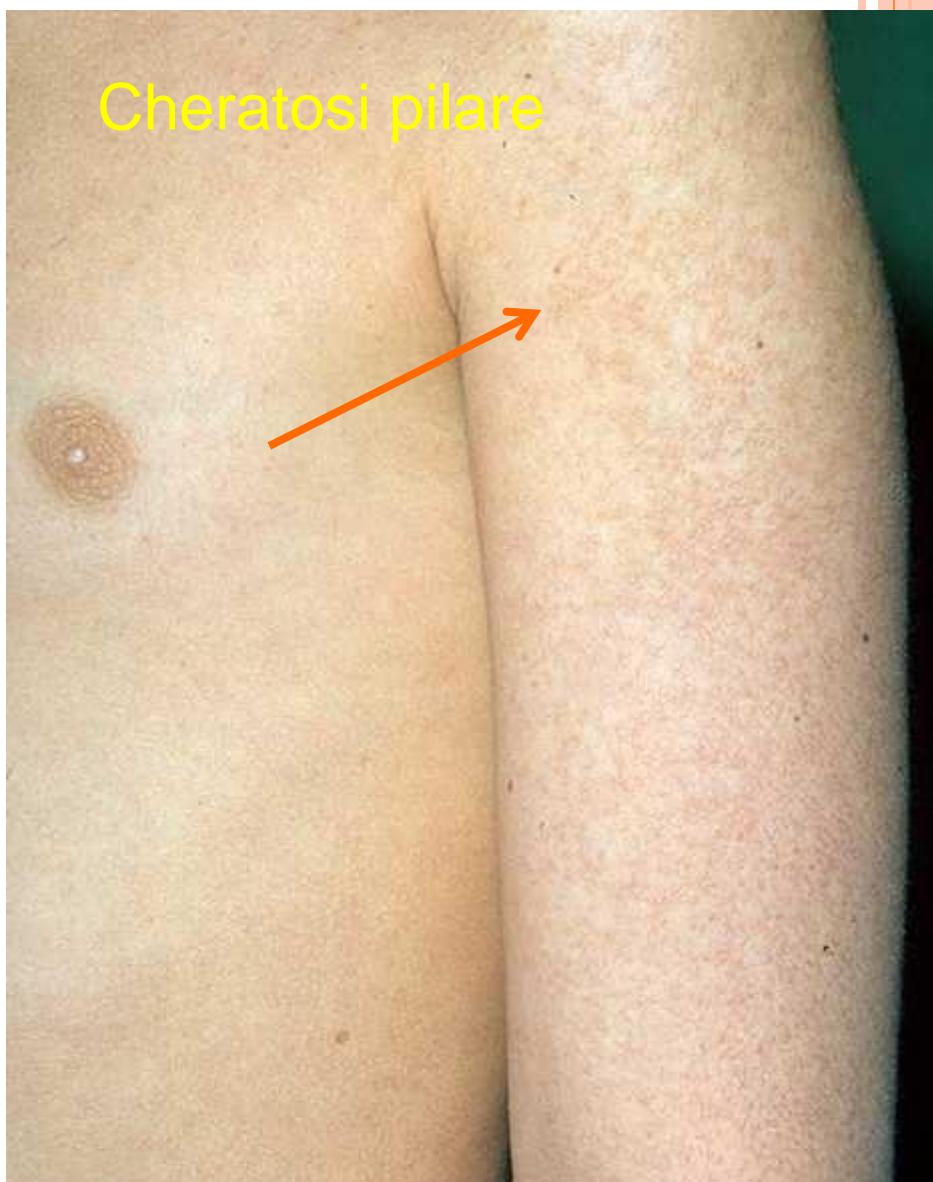
CRITERI DI HANIFIN & RAJKA: MAGGIORI

- 1) Prurito
- 2) Distribuzione e morfologia tipica:
 - Lichenificazione flessurale o linearità in adulti
 - Interessamento facciale o interessamento estensorio in bambini
- 3) Dermatite cronica o cronico recidivante
- 4) Anamnesi familiare o personale + per atopia



CRITERI DI HANIFIN & RAJKA: MINORI

- Xerosi
 - Ittiosi/iperlinearità palmare/keratosis pilaris
 - Reattività tipo I ai test cutanei
 - Elevate Ig E sieriche
 - Esordio precoce
 - Infezioni recidivanti (spec. da S. Aureo e Herpes Simplex) / ridotta immunità cellulo-mediata
 - Tendenza a dermatiti non specifiche delle mani e dei piedi
 - Eczema del capezzolo
 - Cheilite
 - Congiuntivite ricorrente
 - Piega infraorbitaria di Dennis-Morgan
 - Pityriasis alba
 - Cheratocono
 - Cataratta anteriore sottocapsulare
 - Iperpigmentazione orbitaria
 - Pallore faciale/eritema faciale
 - Solchi anteriori del collo
 - Prurito durante la sudorazione
 - Intolleranza alla lana e a solventi per lipidi
 - Intolleranza ai cibi
 - Disturbo da fattori ambientali/emozionali
 - Dermografismo bianco
- 



DA: cheilite del labbro



DA: eczema del capezzolo



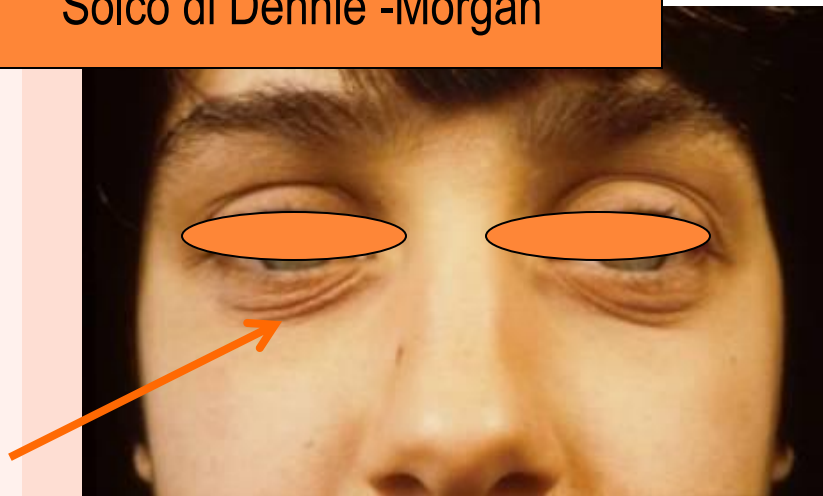
DA: RAGADE SOTTO-RETRO
AURICOLARE

DA: dermatite periorifizia

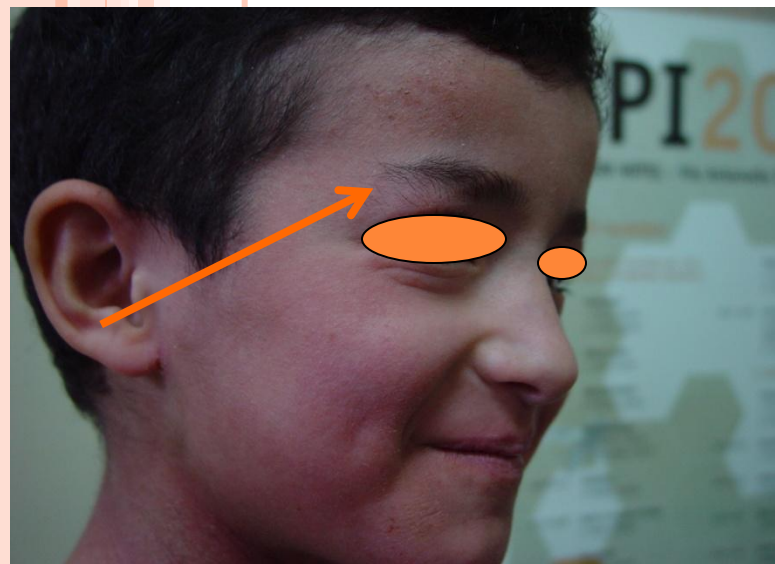
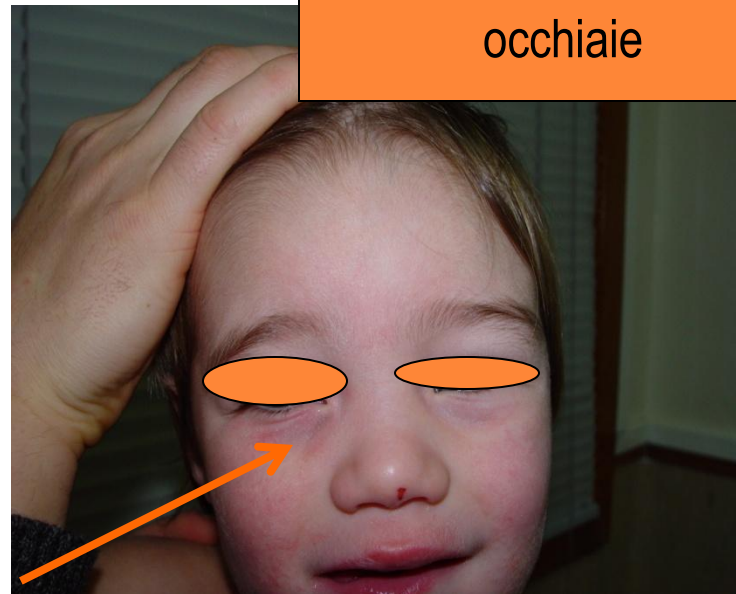


DERMATOLOGIA DELL'AREA OCULARE -DERMATITE ATOPICA

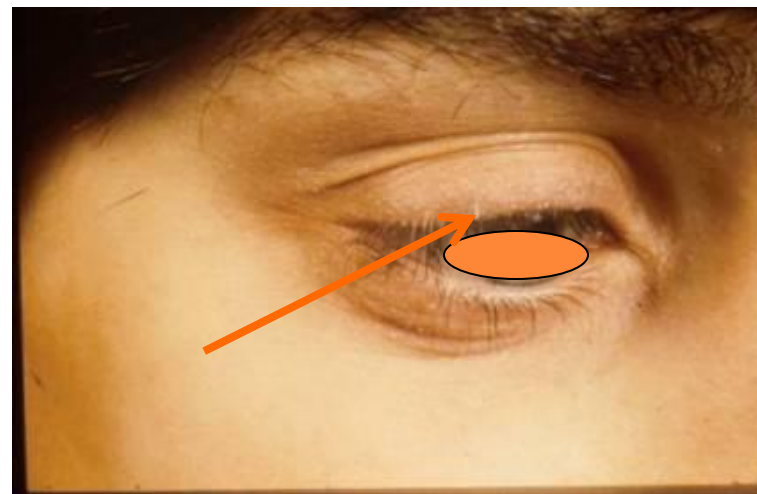
Solco di Dennie -Morgan



occhiaie



Segno di Hertoghe



blefarite

Eczema delle mani e dei piedi



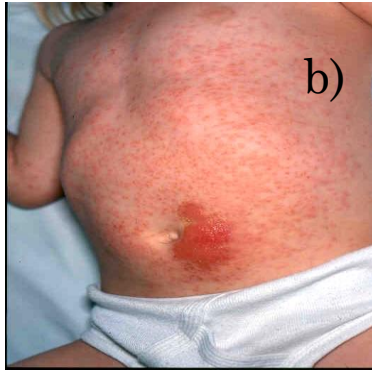
Eczema nummulare



LA DIAGNOSI DI "ECZEMA" E' CORRETTA?

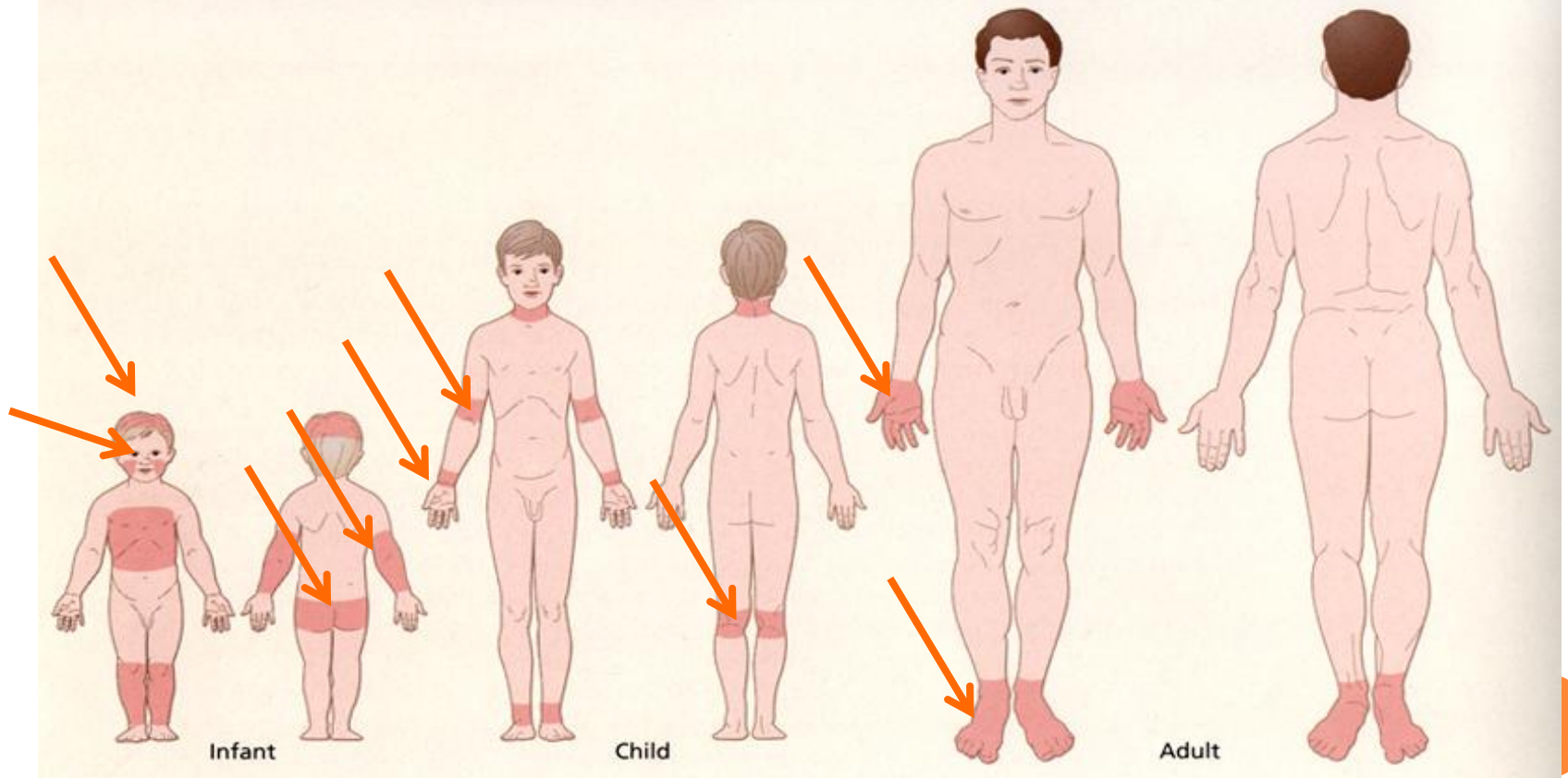
o La diagnosi di DA puo' essere confusa con:

- a) Scabbia
- b) Dermatite da contatto
- c) Tinea corporis
- d) Psoriasi /Dematite seborroica
- e) dermatite da deficit nutrizionale
- f) dermatite da immunodeficienza
- g) eritrodermia



CLINICAL EXPRESSION VARIES WITH PATIENT AGE

- **Three main age-related stages.** Dry skin and pruritus associated with all stages. Skin barrier function decreased, may lead to increased absorption of topically applied treatments. Usually improves with adequate treatment





Fase acuta

eritema
edema
papule
vescicole
croste



Fase cronica:

desquamazione
lichenificazione
iperpigmentazione
fissurazioni



SEVERITY SCORES

SSS (Simple Scoring System)

SCORAD

SASSAD score

EASI score

EASI modificato

OSAAD

SCORAD (European Task Force on AD)

- **A** **estensione delle lesioni** (% di superficie coperta per ogni zona del corpo)

volto	bambino 8,5	adulto 4,5
tronco (ant.)	bambino 18	adulto 18 ecc.

- **B** **intensità delle lesioni** valutata con punteggio da 1 a 3 per ciascun tipo di lesione (eritema, edema, essudazione, escoriazione, ecc)

- **C** **sintomi soggettivi** punteggio da 1 a 10

prurito

insonnia

formula x calcolo $A/5+7B/2+5$



SCORAD (EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS), 1993

Surname	
Name	
Date of birth	_ / _ / _ _
Date of visit	_ / _ / _ _

Center	
Doctor	

Topical steroid used	
Quantity/month	
Number of flares/month	

Criteria	Intensity
erythema	
edema/papules	
oozing/crusts	
excoriations	
lichenification	
dryness*	

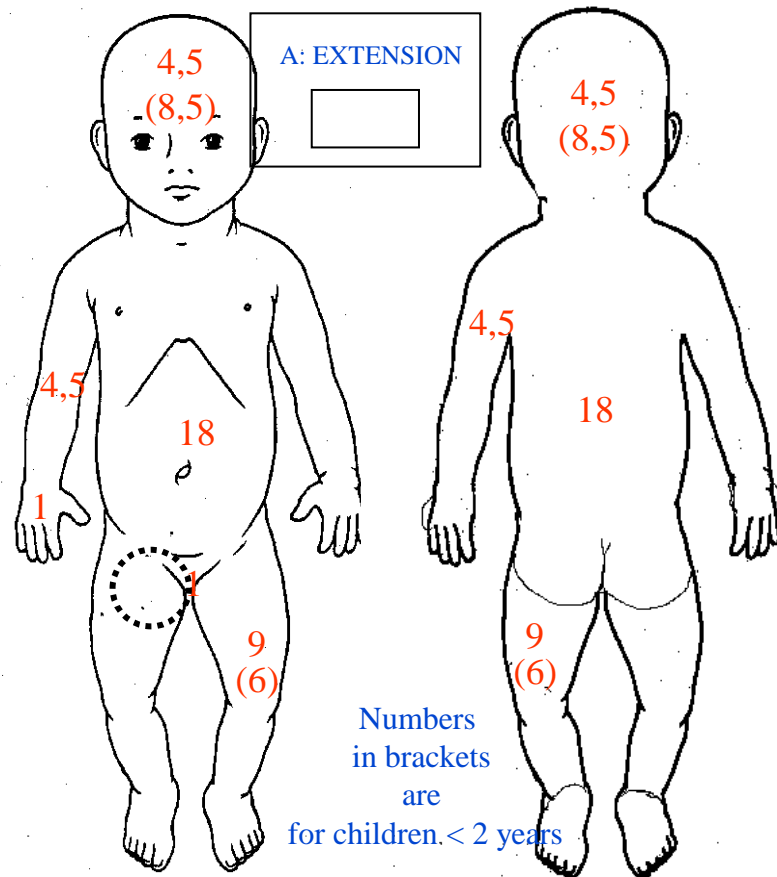
Intensity
 0 = absent
 1 = mild
 2 = moderate
 3 = severe

B: INTENSITY

* dryness is evaluated on non lesional areas

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS <input type="text"/>	
Pruritus	0 10
Loss of sleep	0 10
<i>mean of the last 3 days or nights</i>	

Treatment	
Notes	



SCORAD A/5+7B/2+C
<input type="text"/>

AD mild	AD moderate	AD severe
------------	----------------	--------------



Laboratorio

- **Skin tests**

- **RAST**

WHAT ABOUT ALLERGY TESTING?

Is it a Food Allergy?

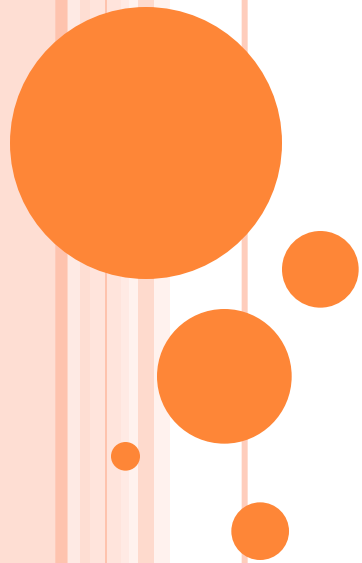
- negative tests may be helpful
- 80% of atopic children have positive prick and RAST tests
- often leads to unnecessary food and lifestyle restrictions with consequences for child's emotional and nutritional well-being
- parents must be told that positive tests are < 20% predictive of clinical allergy

- no conclusive evidence that eczema is “a food allergy”
- atopic children have a higher incidence of urticaria or anaphylaxis to peanuts, eggs, fish, milk
- certain foods cause contact irritation and erythema eg. tomato sauce

• **Dieta di eliminazione e challenge**



LA DIETOTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DELLA DERMATITE ATOPICA



ALLERGIA ALIMENTARE: STRATEGIE DI PREVENZIONE

- Identificare i soggetti ad “alto rischio”
- Dimostrare l’efficacia dell’intervento proposto
- Utilizzare interventi “accettabili”
- Assenza di effetti negativi dell’intervento proposto
- Soddisfacente rapporto costo/beneficio



SOGGETTI A RISCHIO

Neonati a rischio: almeno un parente di primo grado con documentata malattia allergica

36

Bambini ad alto rischio: due parenti di primo grado (entrambi i genitori; un genitore e un fratello) con documentata malattia allergica (asma, rinocongiuntivite, dermatite atopica e/o allergia alimentare)

Joint Statement ESPACI_ESPGHAN, 1999
Committee on Nutrition AAP, 2000



STRATEGIE PREVENTIVE

Livelli di prevenzione

1° Step

**Alimentazione
della nutrice**

2° step

Allattamento

3° step

Svezzamento



ALIMENTAZIONE DELLA NUTRICE

“Alcuni trials dimostrano che l’esclusione in corso di allattamento al seno dei maggiori allergeni (latte, uova, pesce, arachidi) riduce il rischio di *eczema atopico nei primi anni di vita*”

Wolkerstorfer A, Wahn U, Kjellman NI, et al.: Natural course of sensitization to cow’s milk and hen’s egg in childhood atopic dermatitis: ETAC study group. Clin Exp Allergy 2002, 32:70–73.



NELLA PRATICA.....

“Nessuna restrizione per la dieta della nutrice raccomandabile di routine eccetto ,arachidi noci e altri allergeni alle madri di neonati a rischio atopico”

Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW, ***Effect of allergen avoidance on the development of allergic disorders in infancy.*** Lancet 1992



ALLATTAMENTO MATERNO



- L'allattamento al seno è raccomandato per tutti i lattanti indipendentemente dal rischio allergico e si associa a riduzione di incidenza di DA

”

Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. **Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema.** J Allergy Clin Immunol. 2005;116:657–661



ALLATTAMENTO MATERNO



Nei lattanti ad “alto rischio” l’allattamento esclusivo al seno è la misura di prevenzione più efficace per il rischio di sviluppo di DA

Raccomandazione : livello A - B



E SE LA MADRE NON HA LATTE?

Gli idrolisati estensivi rispetto agli idrolisati parziali e alle formule adattate del latte vaccino hanno dimostrato una maggiore efficacia preventiva nei lattanti con familiarità per allergia (riduzione del rischio pari al 50%)

42

Non esiste evidenza per raccomandare l'utilizzo di formule ipoallergeniche oltre il sesto mese di vita

Osborn DA, Sinn J. Cochrane database Syst Rev 2003



E SE LA MADRE NON HA LATTE?



Non vi sono evidenze sui benefici delle formule di soia sulla prevenzione vs sviluppo di DA o di altre malattie allergiche (raccomandazione di grado A)

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006

SVEZZAMENTO

Introduzione dei cibi solidi nei bambini a “rischio”

- 6 mesi
- latte vaccino dopo il 12 mese
- Uova dopo il 2 anno
- Pesce e nocciole dopo il 3 anno



- 5 mesi



PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Timing of Solid Food Introduction in Relation to Atopic Dermatitis and Atopic Sensitization: Results From a Prospective Birth Cohort Study

Anne Zutavern, MD, MSc^{a,j}, Inken Brockow, MD, MPH^{a,b}, Beate Schaaf, MD^c, Gabriele Bolte, PhD, MPH^{a,d}, Andrea von Berg, MD^e, Ulrike Diez, MD, PhD^f, Michael Borte, MD, PhD^f, Olf Herbarth, PhD^{g,h}, H-Erich Wichmann, MD, PhD^{a,i}, Joachim Heinrich, PhD^a, the LISA Study Group

“No evidence for a protective effect of a delayed introduction of solids **past the sixth month of life** on AD and sensitization at 2 years of age”

Pediatrics 2006;117;401-411



SVEZZAMENTO

In conclusione...



Strategie universali *indipendentemente dal rischio allergico*

- Allattamento al seno esclusivo fino al sesto mese o almeno fino al 4
- Introduzione alimenti solidi preferibilmente non prima del sesto mese, almeno dopo il 4 (raccomandazione B)

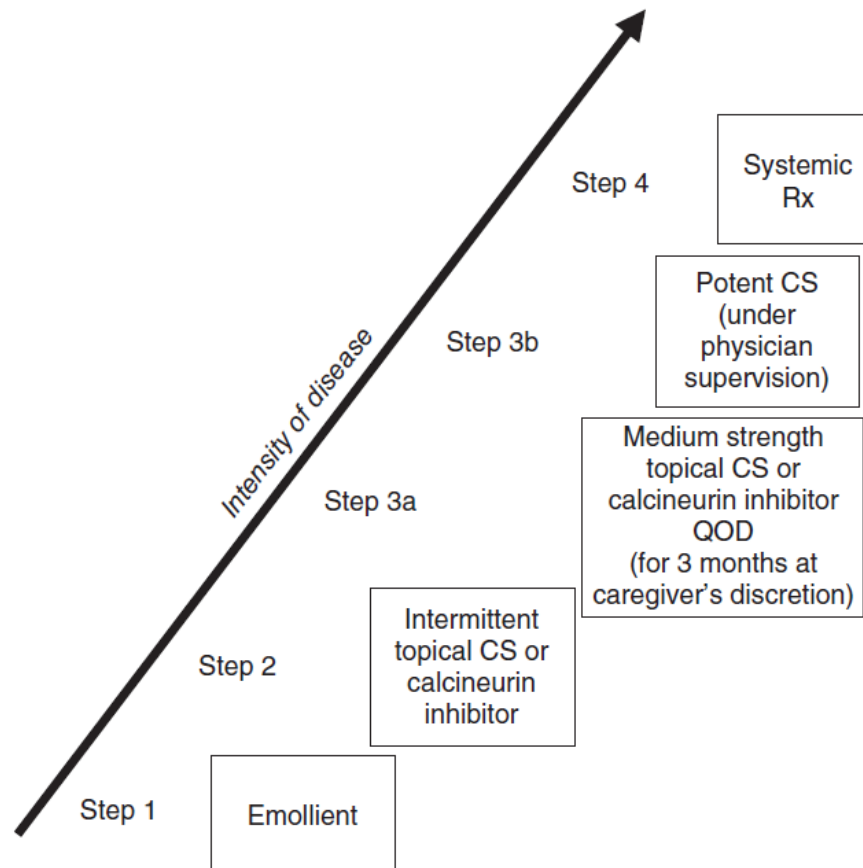
Strategie “aggiuntive” per lattanti a rischio allergico

- **Divezzamento non prima del 5-6 mese; introduzione graduale degli alimenti; alimenti a > potenziale allergenico dopo il 12 mese**
- **Nei lattanti a rischio: nessuna evidenza dell'efficacia delle misure preventive oltre *il sesto mese!* (raccomandazione D)**



TREATMENT AND MANAGEMENT OF AD

- Step 1
– Dry skin only
- ♦ Step 2
– Mild to moderate eczema
- ♦ Step 3a
– Moderate AD uncontrolled by Step 2 treatment
- ♦ Steps 3b and 4
– Uncontrolled severe eczema



New Insights into Atopic Dermatitis: Role of Skin Barrier and Immune Dysregulation

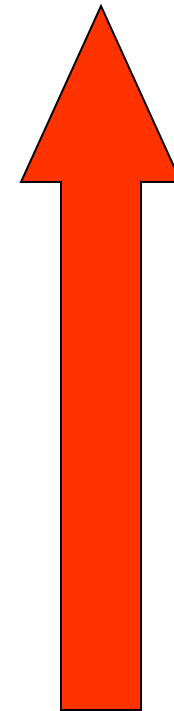
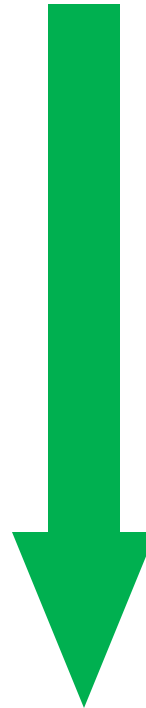
Donald YM Leung¹

Allergy International. 2013;62:151-161
DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564

SELECTION OF TREATMENT

This depends on

- Disease severity
- Age
- Compliance
- Efficacy
- Safety data
- Treatment costs



COME CURARE UN BAMBINO CON DA ?

Prima di tutto bisogna evitare i fattori scatenanti

Prima di tutto bisogna adottare comportamenti virtuosi

Fisici

Igiene scorretta
Detergenti energici
Tessuti ruvidi, sintetici o lana
Farmaci o cosmetici irritanti
Temperature eccessive
Focolai infettivi

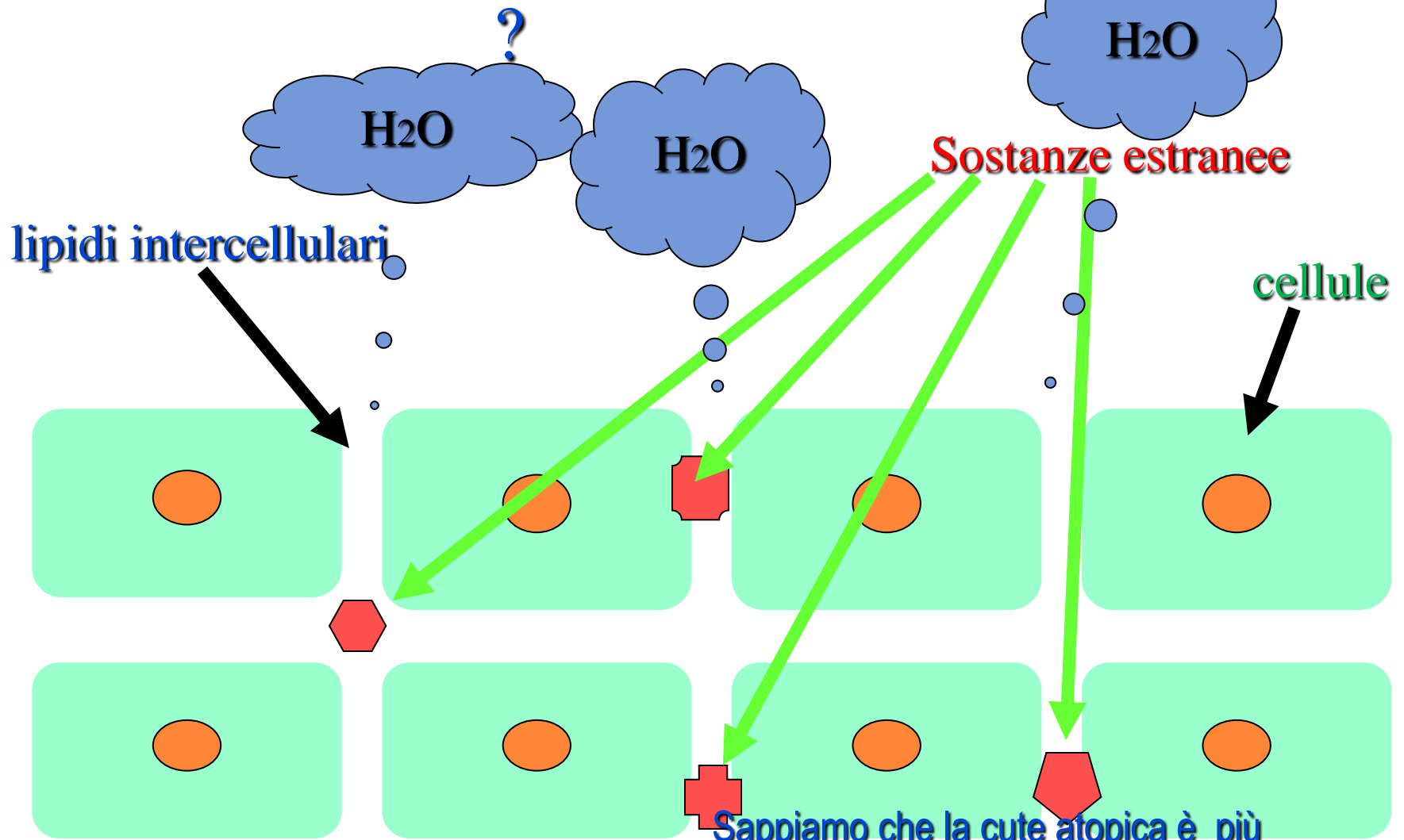
Igiene corretta, Detergenti delicati
Tessuti lisci di cotone, lino, seta (microfibra)
Aumentare la quantità d'acqua bevuta
Aumentare la quantità di emollienti
Abbassare la temperatura ambientale
Abbassare la polvere ambientale (arredi e *Air-Cleaner*)

Psicologici

Contrasti intrafamiliari
Contrasti in ambiente scolastico

Risolvere i contrasti intrafamiliari
Utilizzare il momento della medicazione per un massaggio che abbia anche un effetto rilassante

Come curare un bambino con DA



Noi non sappiamo ancora esattamente perché la cute atopica è secca e più permeabile...

- ...si formano meno lipidi epidermici?
- ...si degradano più velocemente i lipidi epidermici?
- ...si formano lipidi epidermici meno funzionali?

Sappiamo che la cute atopica è più permeabile sia nella DA estrinseca che in quella intrinseca



NONPHARMACOLOGIC INTERVENTIONS

MOISTURIZERS

Xerosis is one of the cardinal clinical features of AD and results from a dysfunctional epidermal barrier. Topical moisturizers are used to combat xerosis and transepidermal water loss, with traditional agents containing varying amounts of emollient, occlusive, and/or humectant ingredients.

Class	Mechanism of action	Similarity to normal skin components	Examples
Occlusives	Form a hydrophobic film to retard TEWL of SC	Intercellular lipid bilayers - Ceramide - Cholesterol - Free fatty acids	Beewax Carnuba Lanolin Mineral oils Paraffin Petrolatum Propylene glycol Silicones Squalene
Humectants	Attract and bind water from deeper epidermis to SC	NMF in corneocytes	Alpha hydroxy acids Glycerin Hyaluronic acid Propylene glycol Pyrrolidone carboxylic acid Sorbitol Sugars Urea
Emollients	Smooth skin by filling the cracks between desquamating corneocytes	Natural lipids found on skin and sebum	Lauric acid Linoleic acid Linolenic acid Oleic acid Stearic acid

Asian Pac J Allergy Immunol 2013;31:91-8

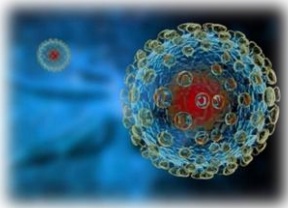
Moisturizers for patients with atopic dermatitis

Supenya Varothai, Sunatra Nitayavardhana and Kanokvalai Kulthanan



PROTEZIONE DELLA PELLE

IS THE ECZEMA INFECTED?

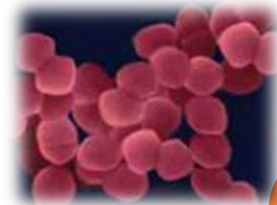


Eczema Herpeticum



- most cases of eczema are colonized by *Staphylococcus Aureus* - staphylococcal superantigens may play a pathogenetic role
- consider antistaphylococcal antibiotic therapy in all cases of weeping, crusted or very excoriated eczema
- also consider
 - *STREPTOCOCCUS*,
HERPES SIMPLX

Staphylococcal Infection



COME CURARE UN BAMBINO CON DA?

Ci sono varie possibilità:

Cure topiche

Inibitori topici della Calcineurina o TIMs
Corticosteroidi (pulsati)
Antinfiammatori topici non steroidei
Galenici all'ossido di zinco

Cure sistemiche

Fototerapia
Cure termali
Soggiorni in ambiente marino
Antistaminici
Antibiotici - antimicotici

TOPICAL CORTICOSTEROIDS (TCS)

- Safe and effective when used as recommended
- Weakest steroid that will keep the eczema under control should be used
- Potent steroids should be used in short pulses, generally 2-3 weeks



- Not common with intermittent application
- More common in teenagers than infants and younger children
- Fear is disproportionate to risk



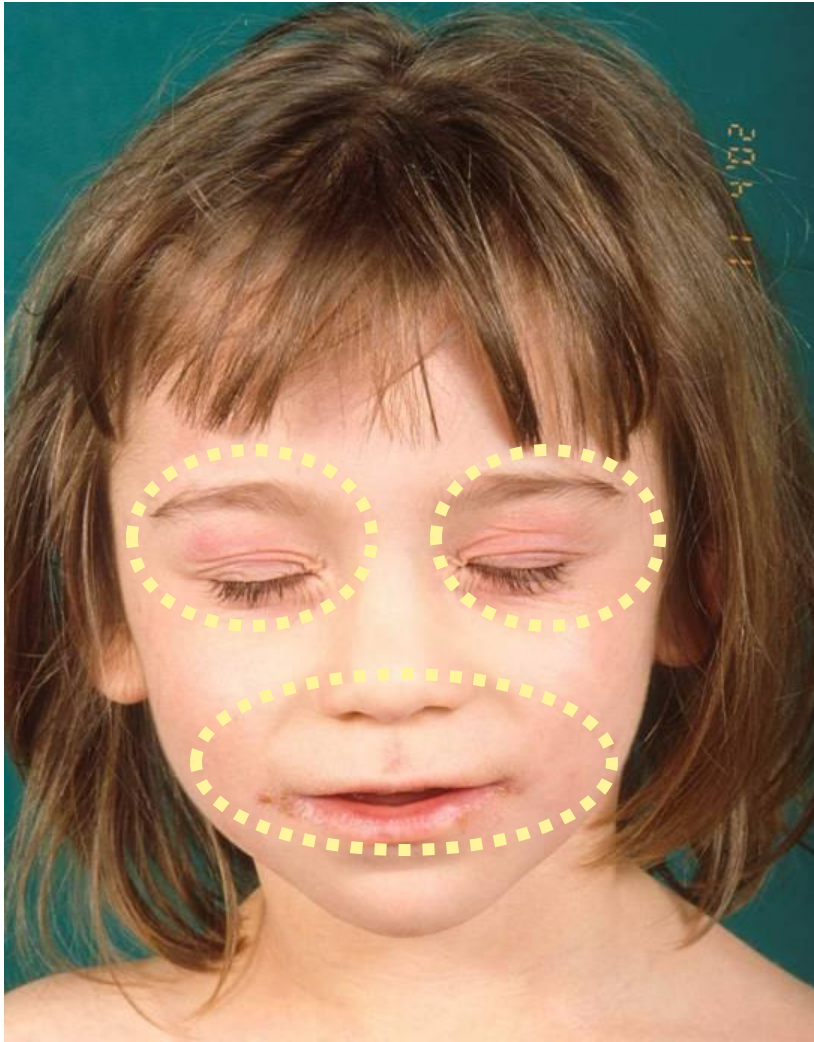
TOPICAL STEROID THERAPY

PRODUCT		AGE GROUP
Clobetasol propionate	0.05% foam	> 12 years
Fluocinolone acetonide	0.01% scalp oil	> 12 years
Mometasone	0.1% cream/ointment	> 2 years
Fluticasone	0.05% lotion	> 1 year
Aclometasone	0.05% cream/ointment	> 1 year
Prednicarbate	0.1% cream/ointment	> 1 year
Fluticasone	.05% cream	> 1 year
Desonide	0.05% foam/gel	> 3 months
Hydrocortisone butyrate	0.1% cream	> 3 months
Fluocinolone acetonide	0.01% body oil	> 3 months

- mild (hydrocortisone) to diaper area, face
- medium potency (betamethasone valerate 0.1%, mometasone furoate (Elocon) for trunk and limbs
- high potency steroids (clobetasol propionate) may be necessary for hand and foot dermatitis
- Oil or non-alcohol lotion for scalp. Alcohol solutions sting!!



**Aree "vietate" ai CTS →
TIMs preferiti**



**Aree a basso assorbimento →
CTS preferiti**



TOPICAL IMMUNOSUPPRESSANTS

- ✓ Newest pharmacological class for AD
- ✓ Direct immunosuppressive action in diseases with immunologic basis
- **2 FDA approved products**

- **Tacrolimus (Protopic) ointment (Fujisawa)**
- **Pimecrolimus (Elidel) cream (Novartis)**



BACKGROUND

- **Elidel (pimecrolimus) cream 1%** approved on 12/13/2001

- Indicated for patients 2 years of age and older for short and intermittent long term therapy in the treatment of *patients with mild to moderate atopic dermatitis*

- Both drugs not approved for use in children less than 2 years of age

- Systemic absorption can take place in both adult and pediatric age groups from topical application of both drugs

- **Protopic (tacrolimus) ointment** approved on 12/08/2000, **0.03%** ointment approved for children 2 to 15 years, **0.1%** ointment approved for adults.

Indication in both age groups is short and intermittent long term therapy of *patients with moderate to severe AD.*

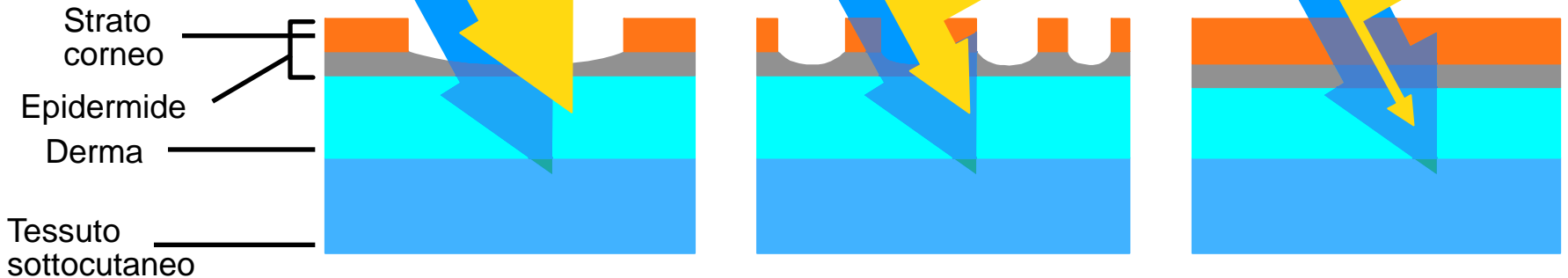
- Systemic tacrolimus (Prograf) first introduced for prevention of allograft rejection, now used in kidney, liver and heart transplantation



L'ASSORBIMENTO È AUTOLIMITANTE

■ Tacrolimus
822.05 Da

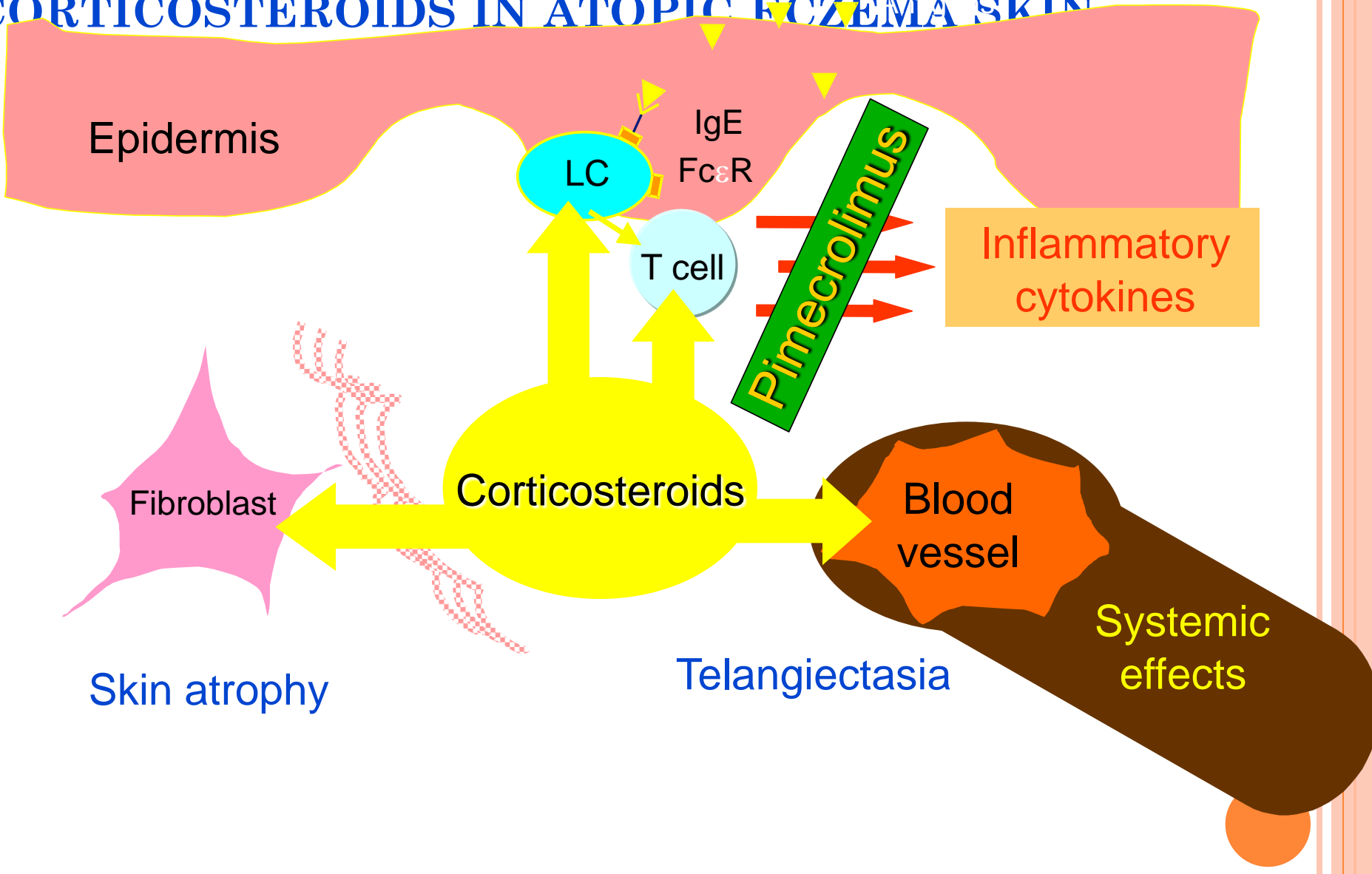
■ Corticosteroidi
<500 Da



Guarigione della cute



SELECTIVE EFFECT OF PIMECROLIMUS VS CORTICOSTEROIDS IN ATOPIC ECZEMA SKIN



Antihistamines

- May need twice daily treatment
- Larger doses may be needed
- Combinations of AH can be useful
- Some newer antihistamines can sedate
- Expense is a significant barrier for therapy
- Cetirizine and Loratadine now subsidised
- Syrup can be cheaper



TERAPIA SISTEMICA ANTISTAMINICI

Table XI. Recommendations for the use of systemic antihistamines

There is insufficient evidence to recommend the general use of antihistamines as part of the treatment of atopic dermatitis.

Short-term, intermittent use of sedating antihistamines may be beneficial in the setting of sleep loss secondary to itch, but should not be substituted for management of atopic dermatitis with topical therapies.

Nonsedating antihistamines are not recommended as a routine treatment for atopic dermatitis in the absence of urticaria or other atopic conditions such as rhinoconjunctivitis.

Guidelines of care for the management of atopic dermatitis



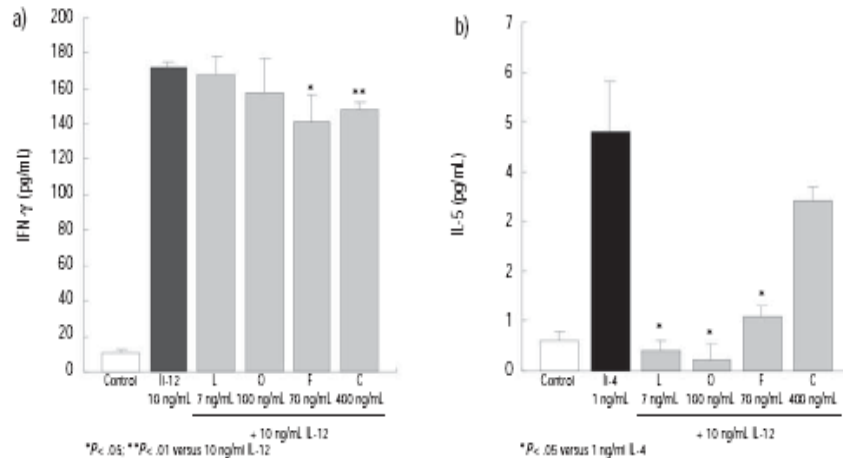
livello di evidenza 1 B



Inhibition of Cytokine-Induced Expression of T-Cell Cytokines by Antihistamines

MS Ashenager,¹ T Grgela,¹ Y Aragane,² A Kawada¹

J Investig Allergol Clin Immunol 2007; Vol. 17(1): 20-26



Effects of Fexofenadine, Cetirizine, Olopatadine, and Loratadine on Cytokine Secretion*

T cells	Cytokine	Fexofenadine	Cetirizine	Olopatadine	Loratadine
T _H 2	IL-4/IL-5	+	-	+	+
T _H 1	IL-12/IFN- γ	+	+	-	-

*T_H1 indicates type 1 helper T cell; T_H2, type 2 helper T cell; IL, interleukin; IFN, interferon.

Figure 3. Effect of loratadine (L), olopatadine (O), fexofenadine (F), and cetirizine (C) on (a) interleukin (IL)-12-induced interferon (IFN)- γ production and (b) IL-4-induced IL-5 production in isolated T cells.

CONCLUSIONS: Therefore in addition to demonstrating the modulatory impact of antihistamines on cytokine responses, our findings suggest that **antihistamines have distinct immunologic effects that may allow the choice of treatment to be directed by atopic dermatitis signs and symptoms.**



TERAPIA SISTEMICA CORTICOSTEROIDI

- ❑ systemic steroids are used by some providers to treat AD because they rapidly improve clinical symptoms, caution is warranted to ensure their administration is time-limited and judicious.
- ❑ Rebound flare and increased disease severity is a commonly observed phenomenon upon discontinuation of systemic steroids. Thus, although temporarily effective, systemic steroids (oral or parenteral) should generally be avoided in adults and children with AD because the potential short- and long-term adverse effects, described below, largely outweigh the benefits.
- ❑ Systemic steroids may be considered for short term use in individual cases whereas other systemic or phototherapy regimens are being initiated and/or optimized.

**Guidelines of care for the management of
atopic dermatitis**

© 2014 by the American Academy of Dermatology, Inc.



TERAPIA SISTEMICA IMMUNOMODULATORI

- Systemic immunomodulatory agents are indicated for the subset of adult and pediatric patients in whom optimized topical regimens and/or phototherapy do not adequately control the signs and symptoms of disease.
- Systemic immunomodulatory agents are indicated when the patient's skin disease has significant negative physical, emotional, or social impact.
- All immunomodulatory agents should be adjusted to the minimal effective dose once response is attained and sustained.
- Adjunctive therapies should be continued to use the lowest dose and duration of systemic agent possible.

**Guidelines of care for the management of
atopic dermatitis**

© 2014 by the American Academy of Dermatology, Inc.

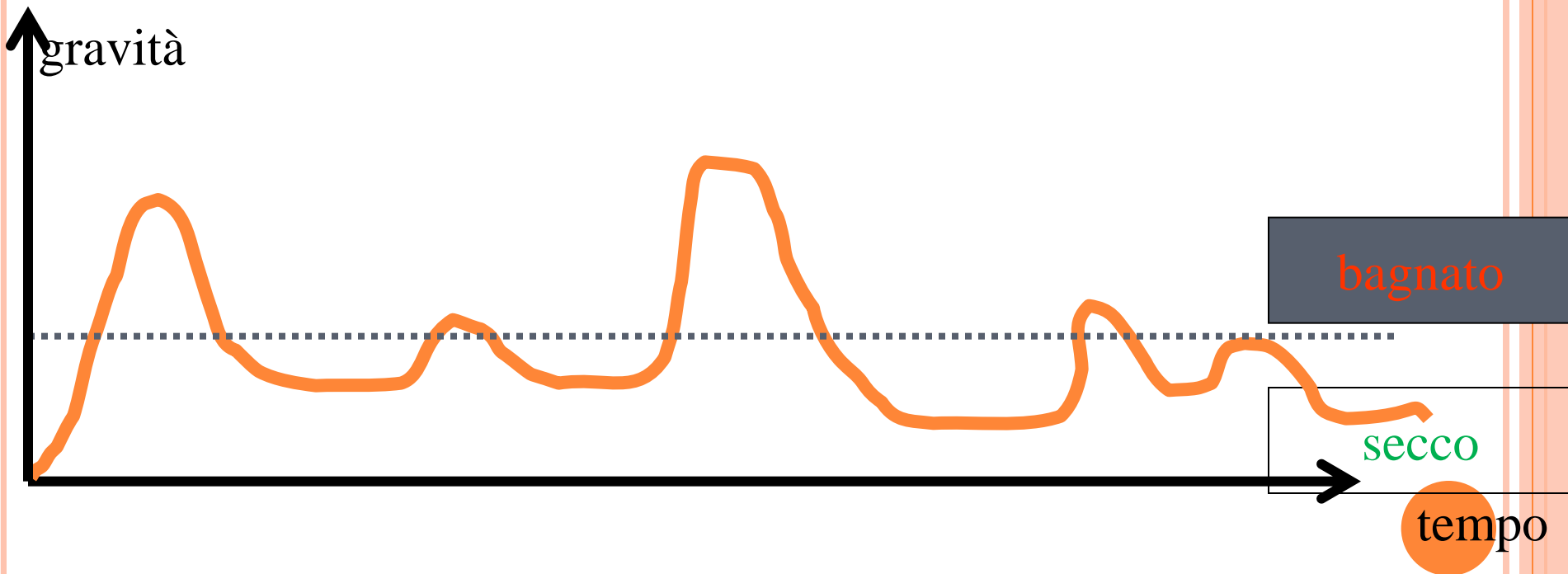


CYCLOSPORIN IS SAFE AND EFFECTIVE IN SEVERE ATOPIC DERMATITIS OF CHILDHOOD. REPORT OF THREE CASES



Leonardi S, et al Minerva Pediatrica 2004

IL DECORSO DELLA DA È SOLITAMENTE CARATTERIZZATO DA **BREVI EPISODI DI ECZEMA ACUTO (ESSUDANTE)** E **LUNGI PERIODI DI ECZEMA SUBACUTO O CRONICO (CUTE SECCA E/O LICHENIFICATA)**



U
DE

Questa è
essudante e
molto
pruriginosa

ESEMPIO DI DA:
ESSURALE DEL COL

Questa non è
essudante ma
sempre
pruriginosa



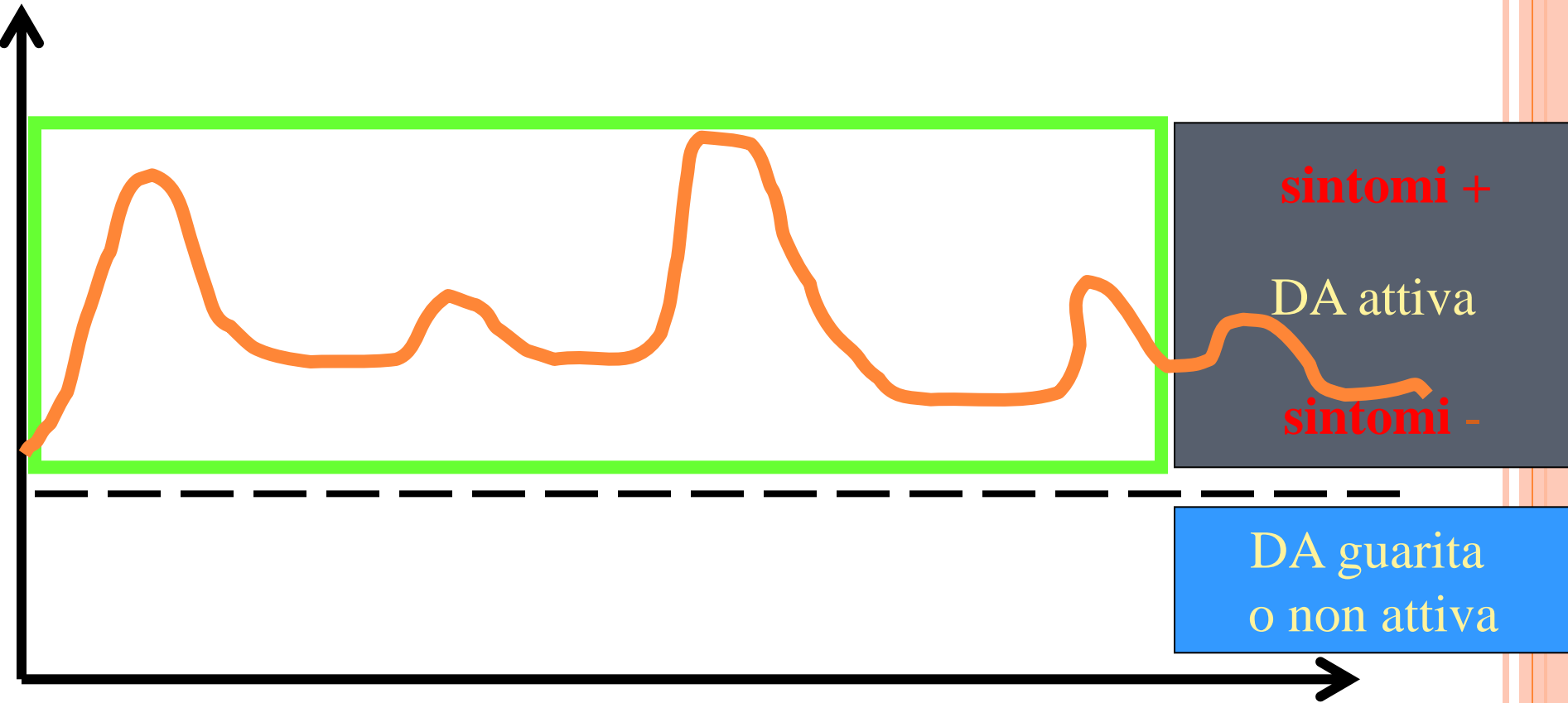
DA acuta



Ma questo
paziente è ancora
malato!

SE CUTI XEROTICA = **DA ATTIVA**

IL TRATTAMENTO DEVE ESSERE CONTINUATO SINO A
SCOMPARSA DELLA XEROSI



= area del trattamento

tempo



Studio clinico: Valutare la risposta al trattamento e la sicurezza di

Tacrolimus unguento 0,03% (Protopic)

in bambini di età compresa tra 2 e 15 anni affetti da DA moderata-grave

						Profilo dei pazienti dello studio					
	Paziente	Età	Sesso	IgE Tot	Eosinofili	PRICK test	RAST	SCORAD	Familiarità	Asma	Rinite
1	M.C.P.	3	M	307,4	200	parietaria olivo albume acari gramin.	/	38,7	Padre: rinite	Si	/
2	L.P.	9	M	808,5	200	pariet. olivo acari gramin.	/	49,7	/	Si	/
3	A.S.G.	2	M	141	700	pariet. olivo	Neg	37,8	Padre e nonna: allergia parietaria	/	/
4	S.D.	6	F	298	200	Neg	/	40,6	/	/	/
5	F.B.	3	M	91,9	190	/	/	56,3	/	/	/
6	D.B.	13	M	1312	800	acari gramin. olivo compos.	/	26,8	/	Si	/
7	L.M.	8	M	727	600	/	Olivo: 1°	41,16	/	/	/
8	L.U.	11	M	4950	800	gramin. olivo pariet. altern.	/	47,4	Padre, nonno e zio paterno	Si	Si
9	S.D.	3	F	324	700	/	/	21,9	/	/	/
10	F.M.	8	F	139,7	100	Neg	/	36,4	/	/	/
11	M.B.	5	F	/	200	Neg	/	41,56	/	/	/
12	V.S.	3	F	8	700	/	/	45,9	/	/	/
13	A.B.	5	F	44,4	500	/	/	40,5	Padre e nonna: Derm. atopica	/	/
14	M.S.	6	F	31,5	100	/	/	19,8	/	/	/
15	A.P.	7	F	8,6	600	/	/	64,4	/	/	/
16	S.M.	3	M	9,2	300	/	/	19,5	/	Si	/
17	G.G.	5	F	89,6	200	/	/	30,3	/	/	/

Modalità di trattamento

Inizialmente

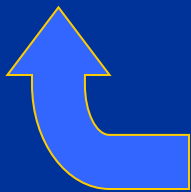


2 applicazioni al giorno
per max 3 settimane

In seguito



1 applicazione al giorno
fino alla guarigione
(scomparsa di prurito e lesioni)



In caso di recidiva

Trattamento con Protopic (1 settimana)

■ prima



•dopo



Trattamento con Protopic (1 settimana)

• Pre trattamento

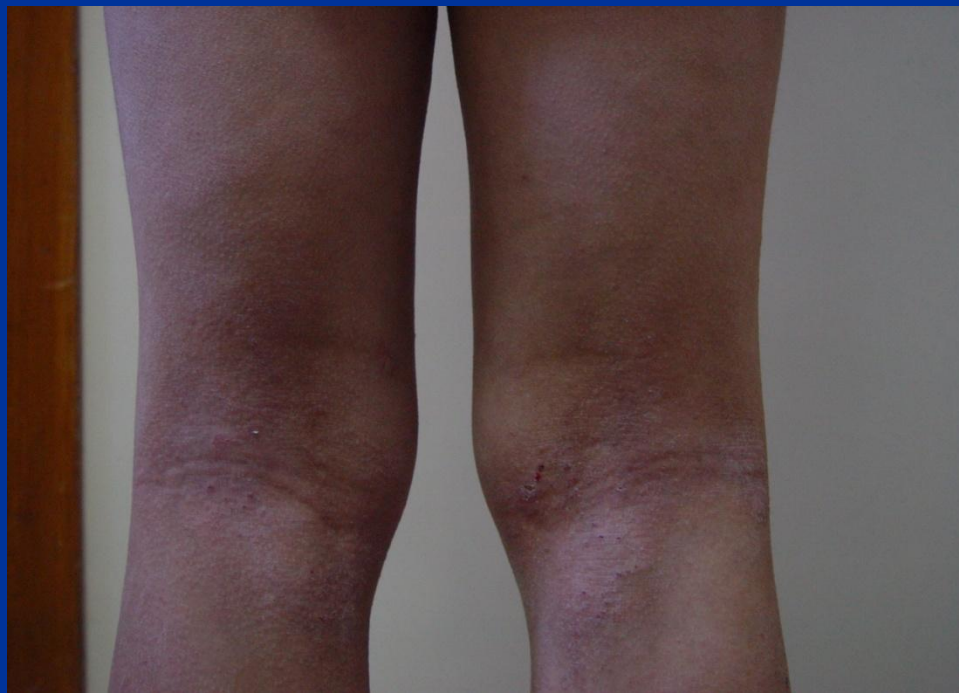


• Post trattamento



Trattamento con Protopic
(1 mese)

Prima



Dopo



Intense tacrolimus ointment therapy in children with serious atopic eczema dermatitis syndrome.

Leonardi S, Vitaliti G, Spicuzza L, La Rosa M.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2009

Table 1. Immunologic, Hematologic, and Clinical Findings Across Time in Patients With AEDS

	Value, mean (SD)		P value ^a
	Baseline	End of treatment	
IgE total, U/mL	358 (488)	360 (482)	.98
IgG total, mg/dL	1,092 (168)	1,090 (189)	.97
IgG1, mg/dL	723 (144)	738 (139)	.73
IgG2, mg/dL	265 (143)	278 (165)	.78
IgG3, mg/dL	68 (38)	63 (31)	.64
IgG4, mg/dL	56 (50)	61 (63)	.77
IgM, mg/dL	110 (55)	112 (60)	.91
IgA, mg/dL	98 (45)	95 (43)	.82
RBCs, /mm	4,230,000 (630,000)	4,350,000 (570,000)	.52
Platelets, cell/mm	264,300 (82,440)	263,800 (76,120)	.98
Leukocytes, / μ L	8,760 (1,780)	8,543 (1,103)	.63
Neutrophils, / μ L	2,943 (1,126)	2,928 (1,500)	.97
Lymphocytes, / μ L	3,463 (1,089)	3,462 (1,052)	.99
Eosinophils, / μ L	423 (285)	429 (276)	.94
SCORAD score	37.2 (10.7)	10.3 (12.4)	<.001
SCORAD (atopic) score	36.59 (10.73)	9.5 (13.7)	<.001
SCORAD (nonatopic) score	36.52 (18.95)	10.3 (12.03)	<.006

Abbreviations: AEDS, atopic eczema dermatitis syndrome; RBC, red blood cell; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis.

^a Using the *t* test for paired data.

Table 2. CD Markers in Patients With AEDS Before and After Topical Tacrolimus Treatment

	Percentage, mean (SD)		P value ^a
	At baseline (n = 21 patients)	12 wk later (n = 21 patients)	
CD3	66.12 (9.73)	63.94 (7.71)	.42
CD4 ⁺	37.87 (9.30)	37.44 (4.41)	.85
CD8 ⁺	24.38 (6.85)	23.62 (4.10)	.68
HLA-DR IN CD3	12.69 (11.79)	10.25 (3.53)	.37
CD57 in CD8	14.75 (10.72)	13.8 (8.70)	.76
CD19	19.68 (8.19)	20.44 (7.29)	.73
CD5 in CD20	51.71 (9.96)	48.87 (10.70)	.36
CD16	10.44 (8.32)	11 (5.83)	.78
CD3-CD56 ⁺	10.50 (7.97)	10.56 (5.85)	.99
CD45Ra in CD4	63.19 (15.51)	65.25 (8.1)	.58
CD25	12.37 (9.32)	10.20 (2.43)	.32
CD4/CD8	1.67 (0.69)	1.56 (0.30)	.80

Abbreviation: AEDS, atopic eczema dermatitis syndrome.

^a Using the *t* test for paired data.

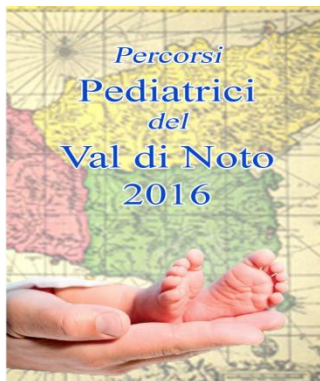
TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS

CONCLUSIONS

- Aim of treatment is to improve the child's quality of life and that of the family
- Treatment better than searching for the "cause"
- There is no "cure"
- Eczema can be controlled
- 60% of children "outgrow" eczema by 11 years of age



DERMATITE ATOPICA: SCORE CLINICO



Vittoria
16 gennaio 2016



SALVO

8 MESI



Anamnesi remota: nato a termine da parto eutocico con peso alla nascita 3550 Kg.



Anamnesi familiare: sorellina di 6 aa asmatica con allergia ad acari e graminacee. Fratellino di 3 anni con celiachia.



Anamnesi prossima: il piccolo assume latte materno fino all'età di 5 mesi



6 mesi

Integrazione del latte materno con latte formulato



Dopo 2 settimane





Comparsa di eritema al viso, arti, tronco. Rigurgito e ridotto accrescimento

Pediatra curante



Elimina **glutine** e **latte** dalla dieta + **antistaminico**



La dermatite **MIGLIORA** ma **NON SCOMPARE**



Il piccolo **RIASSUME** dosi crescenti di **LATTE VACCINO** in attesa della consulenza specialistica mantenendo terapia antistaminica



La dermatite **RICOMPARE** evidente



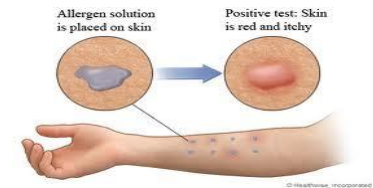


GIUNGE ALLA NOSTRA OSSERVAZIONE

Dieta di **ELIMINAZIONE** da **LATTE** con reintroduzione graduale del glutine + dosaggio **IgEs** e sospensione della terapia farmacologica.



DOPO 10 GIORNI SI ESEGUE **PRICK TEST** CON ESITO **POSITIVO** PER **LATTE FRESCO** E **B-LATTOGLOBULINA** (POMFO 4 MM) E SI PRENDE VISIONE DEGLI ESAMI RICHIESTI



IgEs

Eosinofili	14,3 %	V.n. (2,0-3,0)
Latte	2,20 KUA/L	< 0,2 KUA/L
Lattoalbumina	0,82 KUA/L	< 0,2 KUA/L
Lattoglobulina	1,24 KUA/L	< 0,2 KUA/L
Caseina	0.13 KUA/L	< 0,2 KUA/L



Si **CONFERMA** DIETA PRIVA DI LATTE VACCINO con introduzione di latte ad idrolisi estensiva di proteine animali



1 mese

Netto **MIGLIORAMENTO CUTANEO** con ripresa graduale della crescita ponderale

OIT



Follow-up mensile clinico, auxologico e dieta alimentare

Prick test e RAST a 6 mesi ed eventuale TPO in ambiente protetto



Riccardo

12 mesi

Anamnesi remota: nato a termine da parto eutocico, peso alla nascita 3,400 gr, dopo gravidanza decorsa fisiologicamente

Anamnesi familiare: padre con 2 episodi di orticaria in età scolare non indagati

Anamnesi prossima: assume latte materno esclusivo fino all'età di 6 mesi, a 3 mesi e mezzo compare eritema al volto con lieve essudazione.



Solo **TRATTAMENTO TOPICO** senza restrizioni dietetiche per la madre nutrice



Miglioramento parziale

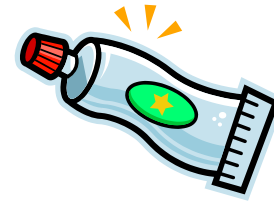


a 5 mesi

assume farina lattea

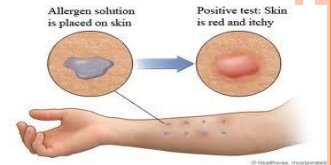


Dopo 72 h



Sospensione farina lattea e mantenimento del latte materno

Esegue Prick-test che risulta **NEGATIVO** per latte fresco e frazioni proteiche confermato dal RAST



Divezzamento: Pastina con brodo vegetale e poco parmigiano



Significativo **PEGGIORAMENTO** della DA prevalentemente alle guance



Si decide di proseguire l'allattamento materno privando la madre di assumere latte vaccino e derivati, e integrare la dieta del piccolo con crema di riso, liofilizzato di agnello, brodo vegetale e mela

La dermatite per un mese **SCOMPARE** del tutto



Oggi Riccardo ha 1 anno, sta bene e viene alimentato con **latte d'asina** e **alimenti privi di latte vaccino**





Salvo

Riccardo

Esordio

6 mesi

3 mesi e mezzo

IgE specifiche
proteine latte vaccino

positive

Negative

Prick-test

positivo

Negativo

Dieta di eliminazione

Efficace

Efficace

TPO (Test di
provocazione orale)

Positivo

Positivo

INDICAZIONI DEL TEST DI PROVOCAZIONE

- Completamento dell'iter diagnostico
- Identificazione della dose minima scatenante
- Valutazione dell'eventuale acquisizione di tolleranza clinica

**GOLD STANDARD x LA
DIAGNOSI**



Gracie



Probiotici e Atopia

“Studies examining fecal flora in atopic children have shown a delay in the development of beneficial commensals, reflecting that the microbial stimulus for postnatal maturation of Th1-like Immunity may indeed be lacking”

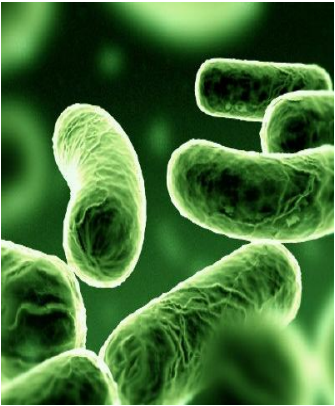
Kalliomaki M Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003

Probiotici e atopia

Nel neonato atopico presenza di **flora microbica Alterata** che favorisce la persistenza di citochine derivanti dai linfociti **Th2** (IL4, IL5, IL13), prevalenti alla nascita, e che non consente il riequilibrio **Th1/Th2** (cioè prevalenza di una risposta di tipo Th1, con produzione di IL12 e IFN γ)

Bjorksten B: **The gastrointestinal flora and the skin--Is there a link?** *Pediatr Allergy Immunol* 2001

Probiotici e atopia



I probiotici possono agire in modo significativo sul sistema linfatico intestinale (GALT) dei neonati permettendo lo shift Th2/Th1

Kirjavainen PV, et al.: *Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants. a target of bifidobacterial therapy at weaning?* Gut 2002

Probiotic in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial

*Kalliomaki M, et al.
Lancet, 2001*

L. GG per 2-4 settimane pre-parto a gravide con casi di atopia in famiglia + per 6 mesi ai neonati (132)

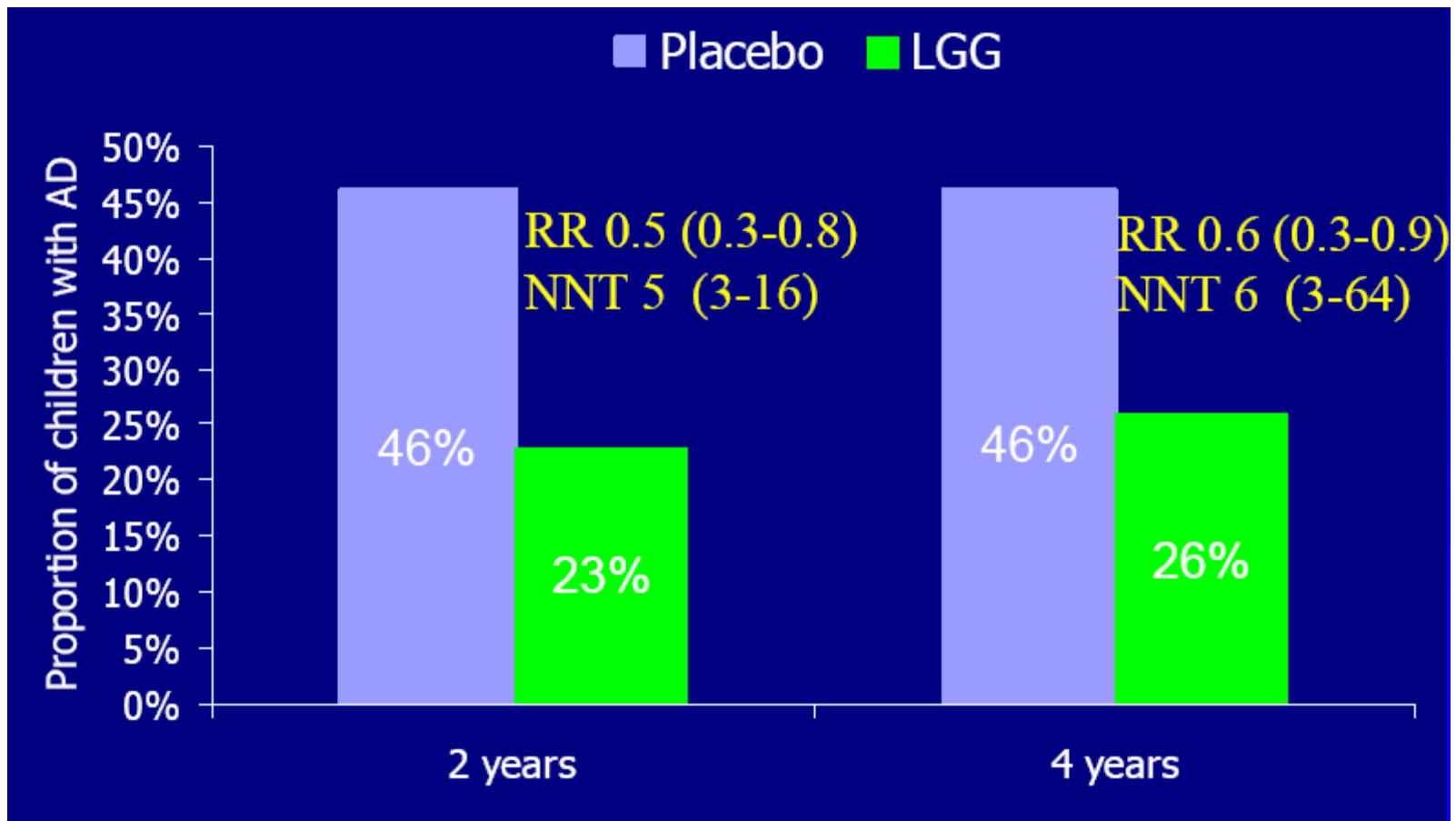
ENDPOINT: eczema cronico/ricorrente nei primi 2 anni di vita

RISULTATI:

eczema atopico nel 46% dei bambini controllo vs 23% dei bambini supplementati con L.GG

Probiotic in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial

*Kalliomaki M, et al.
Lancet, 2001*



Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial

Kalliomaki M, *et al.*
J Allergy Clin Immunol 2007

Lactobacillus GG or placebo was given to pregnant mothers with a strong family history of eczema, allergic rhinitis or asthma, and to their infants for the first six months after delivery

Results:

The frequency of developing atopic dermatitis in the offspring was significantly reduced by 2, 4, and 7 years [26-28], by 50%, 44%, and 36% respectively

Efficacy of probiotics in treatment of pediatric atopic dermatitis a meta-analysis of randomized, controlled trials

Michail S, Onady G, Stolfi A, Johnson T
Allergy 2008

The meta-analysis identified ten randomized, controlled trials

Results:

- A significant overall benefit was demonstrated after the use of probiotics, resulting in a reduction of the dermatitis scores (SCORAD) compared to placebo
- *Lactobacillus GG* appeared to be more effective than other probiotic preparations

Conclusioni

Approccio proibizionista:

Strategie preventive:

- Esclusione di alimenti allergizzanti nella nutrice di bambini a rischio;
- Allattamento esclusivo materno fino almeno al 4 mese
- In caso di allattamento artificiale: privilegiare l'eHF
- Nei bambini a rischio svezzamento al 6 mese introduzione graduale dei cibi a crescente potere allergico a partire dal 12 mese di vita

Conclusioni

Approccio proibizionista:

Strategie terapeutiche nel bambino con DA e AA:

Nel lattante con APLV:

- **A rischio shock anafilattico:** 1° scelta miscela AA, 2° scelta eHF
- **No episodi di shock anafilattico:** 1° scelta eHF

Nel bambino con allergia alimentare:

- **Monoallergia:** dieta di eliminazione esclusiva (singolo alimento)
- **Poliallergia:** 1° scelta diete oligo antigeniche (mc Ewen; Rezza -Cardi)
2° scelta miscele di AA

Conclusioni

Approccio promozionista

Strategie terapeutiche nel bambino con DA e AA:

- Desensibilizzazione orale, in ambiente protetto
- Aggiunta nella dieta di probiotici (L-GG) sia scopo preventivo che terapeutico

Grazie

