

## La dermatite atopica: dall'eziopatogenesi all'immunomodulazione topica

La dermatite atopica (DA) è una patologia cutanea ad elevata prevalenza che insorge generalmente nella prima infanzia e può persistere nell'età adulta. La malattia ha andamento cronico e può avere un significativo impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Si tratta di una patologia multifattoriale le cui cause sono note solo in parte. I caposaldi del trattamento sono stati per anni gli antistaminici orali, i corticosteroidi per uso topico e gli emollienti. Recentemente, grazie all'aumento delle conoscenze fisiopatogenetiche, l'armamentario terapeutico si è arricchito di nuovi farmaci quali immunosoppressori, antimetaboliti e dei nuovi immunomodulatori topici (TIM).

### Atopic dermatitis: from pathogenesis to topical immunomodulation

#### Summary

Atopic dermatitis (AD) is a common skin disorder that most often arises in infants and children, but can appear or persist into adulthood. It is a chronic condition and has an enormous impact on quality of life. Atopic dermatitis is a multifactorial disease with many pathogenetic aspects still unknown. The mainstay of therapy has been oral antihistamines, topical corticosteroids and emollients substances. In recent years new management approaches have evolved in understanding of the pathophysiology of the disorder such as the immunosuppressant drugs, antimetabolites, and the newest topical immune response modifiers (TIM).

Esposito M, Chimenti S. Atopic dermatitis: from pathogenesis to topical immunomodulation. *Trends Med* 2004; 4(3): 191-205.

© 2004 Pharma Project Group srl

#### Maria Esposito, Sergio Chimenti

Clinica Dermatologica  
Università "Tor Vergata"  
Roma

#### Key words:

**atopic dermatitis (AD)  
quality of life  
immunosuppressant drugs  
antimetabolites  
topical immune response  
modifiers (TIM)**

#### Sergio Chimenti

Clinica Dermatologica  
Università degli Studi di Roma Tor Vergata  
Policlinico di Tor Vergata  
Viale Oxford, 81  
00133 Roma  
chimenti@dermatologica.it

La dermatite atopica (DA) è una malattia cutanea infiammatoria a carattere cronico-ricidivante altamente pruriginosa, che insorge generalmente nella prima infanzia ma può persistere o anche esordire nell'età adulta<sup>1</sup>. La malattia è frequentemente associata con l'aumento dei livelli circolanti di immunoglobuline IgE, con la presenza di una storia personale o familiare di DA, rinite allergica o asma. La diagnosi si basa sul riconoscimento di alcune caratteristiche cliniche, variabili in funzione dell'età del paziente, dello stadio e della gravità della malattia (tabella 1). Sono stati individuati due tipi di dermatite atopica: una forma estrinseca, associata a sensibilizzazio-

ne IgE mediata, che riguarda il 70-80% dei pazienti, ed una forma intrinseca non IgE mediata che coinvolge il restante 20-30% dei pazienti<sup>3</sup>. L'interesse per questa patologia scaturisce dalla sua crescente prevalenza e dai rilevanti effetti negativi che può avere sulla qualità della vita.

#### Epidemiologia

Con una prevalenza del 10-20% nei bambini e dell'1-3% negli adulti la DA è un problema di sanità pubblica<sup>4</sup>. Si osserva una lieve preponderanza di casi nel sesso femminile, con un rapporto donna/uomo di 1,3:1<sup>4</sup>. Negli ultimi trent'anni la prevalenza della malattia è aumentata di 2-

**Tabella 1.** Criteri clinici per la diagnosi di dermatite atopica. La diagnosi è posta in presenza di almeno tre criteri maggiori e tre criteri minori. (Adattata da Hanifin e Rajka 1980<sup>2</sup>).

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

3 volte nei Paesi ad economia avanzata, mentre risulta molto più bassa nei Paesi meno industrializzati come Europa dell'Est, Cina, Asia centrale ed Africa. E' stata dimostrata, inoltre, una maggior prevalenza nelle aree urbane rispetto alle aree rurali e nei ceti sociali più elevati rispetto alle fasce di popolazione meno agiate<sup>5</sup>.

### Eziopatogenesi

La dermatite atopica è una patologia ad eziologia complessa multifattoriale, in cui predisposizione genetica, alterazioni immunologiche e fattori ambientali sono variamente coinvolti nella patogenesi.

### Genetica

La malattia è geneticamente determinata, come si evince dalla

presenza nel 70% dei casi di una storia familiare<sup>6</sup>. Si è osservato che genitori affetti da DA, con una più forte influenza materna, conferiscono un rischio più alto alla prole di quanto fanno genitori con altre patologie atopiche, quali asma o rinite allergica; questa osservazione suggerisce l'esistenza di geni specifici per la dermatite atopica<sup>6</sup>. Alcune regioni cromosomiche contengono geni candidati ad essere fisiopatologicamente rilevanti, in particolare geni per citochine ed interleuchine (IL) coinvolte nel meccanismo patogenetico. Ad esempio sul cromosoma 5 (5q31-33) è stato evidenziato un cluster di geni per l'IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 e per il GM-CSF<sup>6</sup>. Si è osservato inoltre un link tra il cromosoma 3 (3q21) e i livelli sierici della IgE. E' interessante notare che sono stati re-

centemente individuati loci comuni sul cromosoma 1 (1q21) e 17 (17q25) coinvolti sia nella patogenesi della DA e che della psoriasi<sup>7</sup>.

### Alterazioni immunologiche

L'alterazione fondamentale nella patogenesi della dermatite atopica è lo squilibrio Th1/Th2. In particolare, l'alterata sintesi di IgE è il risultato della disregolazione delle cellule T, che si manifesta in un'anomala risposta infiammatoria agli allergeni<sup>8</sup>. Nei soggetti sani, le risposte Th1, caratterizzate dalla produzione di Interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ed IL-12, sono prevalenti. Nei pazienti affetti da DA invece, si viene a creare un profilo alterato di espressione citochinica; secondo il modello patogenetico bifasico esisterebbe una predo-

minanza in fase precoce di risposta Th2 ed uno switch verso reazioni di tipo Th1 mediate da intensa produzione di IFN- $\gamma$  in fase cronica<sup>8</sup>. A promuovere tale trasformazione sembrerebbe essere l'IL-12 prodotta dalle numerose cellule presentanti l'antigene (APC) che compongono l'infiltrato infiammatorio<sup>9</sup>.

Le cellule Th2 secernono in eccesso IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e sono responsabili della disregolazione immunologica. Al contrario, le cellule Th1 con la produzione di IFN- $\gamma$ , inibiscono le risposte IgE-mediate e lo sviluppo di cellule Th2<sup>10</sup>. Queste alterazioni immunologiche sono di estrema importanza, infatti, l'iperproduzione delle interleuchine Th2 promuove lo switch isotipico verso le IgE, induce l'espressione di molecole di adesione vascolare, come VCAM-1 ed altre, coinvolte nell'infiltrazione eosinofila, ed è responsabile della down-regulation delle citochine prodotte dalle cellule Th1. L'iperattivazione Th2 sembra essere quindi direttamente responsabile della formazione dell'infiltrato infiammatorio cutaneo, dell'aumento dei livelli di IgE e dell'eosinofilia. Il riscontro di bassi livelli sierici di IFN- $\gamma$ , in fase acuta, potrebbe esser determinato da un deficit di IL-18, un induttore della produzione di IFN- $\gamma$ <sup>11,12</sup>.

### Fattori ambientali

A dimostrazione dell'importanza del fattore ambientale, uno studio comparativo svolto nella Germania dell'est e dell'ovest ha dimostrato che le abitudini di vita e l'ambiente svolgono un ruolo determinante nell'espressione delle patologie allergiche e della DA<sup>13</sup>. In particolare lo stile di vita "occidentale" sem-

brerebbe legato all'insorgenza di alcune patologie allergiche. Alcuni Autori chiamano in causa la cosiddetta "ipotesi igienica", secondo la quale un ridotto numero di infezioni durante l'infanzia e l'assenza di segnali polarizzanti le cellule Th1 deputate alla difesa, potrebbe predisporre ad un aumento di risposte allergiche di tipo Th2<sup>14</sup>.

### Fattori alimentari

Allergeni alimentari possono indurre manifestazioni eczematose e contribuire a determinare la severità delle lesioni cutanee in circa il 40% dei bambini affetti<sup>15</sup>. Tuttavia, l'argomento è molto dibattuto, infatti, non esiste ancora accordo tra gli esperti sul ruolo degli alimenti nella patogenesi della malattia. Tradizionalmente, gli alimenti chiamati in causa sono il latte vaccino ed i suoi derivati, l'uovo, il pesce, il pomodoro e le arachidi. Va sottolineato tuttavia, che il riscontro di IgE specifiche (RAST) contro un alimento non implica che esso sia coinvolto nel processo patogenetico<sup>16,17</sup>.

Nonostante la tendenza alla iperproduzione di IgE, la DA non rappresenta un puro fenomeno di ipersensibilità di tipo immediato ed infatti, nella maggioranza dei casi, l'introduzione dell'allergene alimentare determina la comparsa di un infiltrato mononucleare solo a distanza di 24-48 ore. In soggetti altamente sensibilizzati ed in particolare in età infantile, però, non è raro osservare un rush cutaneo immediatamente dopo l'assunzione di determinati alimenti.

### Aeroallergeni

In pazienti affetti da DA sensibilizzati, in seguito a prove di scatenamento indotte dall'inhalazione bronchiale o intranasale di

---

**La dermatite atopica è una malattia a patogenesi multifattoriale, che può avere un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente.**

---

aeroallergeni, si può osservare la comparsa di lesioni cutanee eczematose e prurito<sup>18</sup>. Inoltre, l'applicazione epicutanea di aeroallergeni, quali polvere di casa, graminacee, forfore animali e acari mediante patch test su cute indenne, può determinare la riaccensione di lesioni eczematose nel 30-50% dei casi<sup>19,20</sup>. È stato dimostrato che il grado di sensibilizzazione IgE mediata verso aeroallergeni è direttamente correlato alla gravità della DA<sup>21</sup>. Inoltre, l'isolamento a livello delle lesioni cutanee di cellule T che rispondono selettivamente al *Dermatophagoides pteronyssinus* e ad altri aeroallergeni conferma che la risposta immune a livello della cute di pazienti con DA può esser determinata anche da aeroallergeni<sup>22</sup>.

### Agenti infettivi

I pazienti con dermatite atopica hanno un'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche e fungine. In particolare, è stato sottolineato il ruolo di *Staphylococcus aureus*, batterio che accentua e mantiene la flogosi cutanea attraverso la produzione di superantigeni che stimolano l'attivazione immunologica<sup>23,24</sup> e di *Pityrosporum orbicolare* (*Malassezia furfur*). Quest'ultimo microrganismo è presente frequentemente nelle zone seborroiche, sul cuoio capelluto e nelle forme di dermatite della testa e del collo.

### Alterazioni della barriera cutanea

L'alterazione funzionale della barriera cutanea sembra dovuta



**Figura 1.** Caratteristiche cliniche della dermatite atopica. In (a) DA con esteso interessamento del viso in un neonato. In (b) lesioni eritemato-lichenificate, con escoriazioni da grattamento della regione del collo, in ragazzo di 16 anni. In (c) e (d) lesioni croniche eritemato-papulose a carico di tronco e arti inferiori in soggetti adulti. In (e) eczema cronico delle mani.



ad un alterato contenuto di lipidi, in particolare di sfingolipidi. Recentemente è stata messa in evidenza in questi soggetti la ridotta concentrazione delle ceramidi epidermiche e l'alterata conversione dell'acido linolenico in acido  $\gamma$ -linolenico<sup>25</sup>. Tali anomalie si esprimono clinicamente in estrema secchezza cutanea o xerosi, nell'aumentata perdita transepidermica di acqua ed in una esagerata irritabilità cutanea<sup>26</sup>.

### Manifestazioni cliniche

Nella fase di esordio e nelle ricattizzazioni, le lesioni hanno carattere eritemato-essudativo, mentre nella forma cronica assumono un aspetto scarsamente eritematoso, con prevalenza di lesioni papulose, lichenificazione e lesioni da grattamento. La xerosi cutanea ed il prurito sono le caratteristiche invariabilmente presenti in tutte le forme di DA. La distribuzione delle

lesioni ed il pattern di reattività cutanea variano con l'età del paziente e l'attività della malattia. La maggior parte dei pazienti presenta manifestazioni prima dei 12 anni: il 60% entro il primo anno, il 30% entro i 5 anni, il 10% tra 5 e 20 anni. Tuttavia, nel 60% circa dei casi ad esordio infantile si assiste alla remissione clinica prima dell'adolescenza<sup>4</sup>.

Nei primi due anni di vita, le lesioni eczematose della DA

coinvolgono prevalentemente il viso, specialmente le guance e la fronte, con risparmio elettivo della sede periorale e dei solchi nasogenieni (figura 1a). Dai due anni di età all'adolescenza le sedi tipiche sono rappresentate dalle regioni flessorie degli arti superiori ed inferiori, dalle caviglie, dalle regioni laterali del collo (figura 1b).

Nell'adolescente e nell'adulto la malattia presenta estremo polimorfismo clinico. Le sedi più tipiche sono rappresentate da alcune aree del viso, quali la regione periorale, la fronte ed in particolare le palpebre. Nelle forme più gravi si ha interessamento diffuso del tronco e degli arti (figura 1c e d). In molti pazienti adulti, un eczema cronico delle mani può rappresentare la manifestazione primaria della malattia (figura 1e).

## Trattamento

L'approccio ideale al trattamento prevede un intervento integrato che coinvolga la cura quotidiana della cute, in particolare nel bambino, l'individuazione e l'allontanamento dei fattori scatenanti ed una corretta terapia farmacologica: questa è volta a contrastare la malattia e le frequenti sovrainfezioni batteriche e virali. Fattori irritativi, quali saponi e detergenti, il contatto con sostanze chimiche presenti nei diversi prodotti per l'igiene, il fumo ed alcuni indumenti possono peggiorare la xerosi. Vanno preferiti detergenti con scarso potere delipidizzante ed un pH neutro.

### Identificazione ed allontanamento dei fattori scatenanti

Attraverso un'accurata anamnesi e l'esecuzione di specifici test allergologici (Prick Test, Rast,

Atopy Patch Test, prove di scatenamento orale ed intranasale) è possibile individuare gli allergeni potenzialmente responsabili delle manifestazioni cliniche della malattia.

Di norma diete di esclusione molto drastiche non comportano alcun miglioramento significativo della sintomatologia ed anzi possono determinare gravi deficit nutrizionali<sup>27</sup>. Al contrario, l'esclusione dalla dieta di alimenti individuati attraverso test controllati, determina un evidente miglioramento clinico. Molti bambini allergici ad alimenti superano questa loro ipersensibilità nei primi anni di vita, rendendo questo fattore scatenante meno cruciale in età adulta.

Un'attenta bonifica dell'ambiente domestico comporta, in pazienti sensibilizzati all'acaro della polvere, un netto miglioramento delle condizioni cliniche. L'efficacia dell'immunoterapia specifica con aeroallergeni nel trattamento della DA non è stata ancora dimostrata con certezza.

## Terapia tradizionale

### Catrame

Sebbene l'impiego dei catrami vegetali sia oggi molto limitato, il loro utilizzo storicamente ha rappresentato una valida opzione nel trattamento della DA. Le preparazioni a base di catrame possiedono un effetto cutaneo anti-pruriginoso ed anti-infiam-

matorio, ma hanno minore efficacia rispetto ai corticosteroidi topici<sup>28</sup>. Inoltre il trattamento può favorire l'insorgenza di fenomeni di fotosensibilizzazione e follicoliti batteriche. Esiste inoltre il rischio teorico che l'impiego di catrame si associ allo sviluppo di alcune neoplasie cutanee.

### Wet Wrap Therapy

Tale modalità di trattamento, prevalentemente diffusa nei paesi del nord Europa, consiste nell'impiego di un bendaggio con garza tubulare inumidita con acqua, eventualmente in associazione a medicinali topici<sup>29</sup>. Tale sistema di trattamento trova indicazione particolare nel neonato; il bendaggio consente di aumentare l'idratazione della cute, di creare una barriera nei confronti dei microtraumi e del grattamento e di ridurre prurito ed infiammazione. In particolare se ne consiglia l'impiego durante le ore notturne per i pazienti soggetti a grattamento involontario, principalmente per le localizzazioni del viso e degli arti.

### Corticosteroidi

Il trattamento con corticosteroidi topici ha rappresentato il golden standard nel trattamento della dermatite atopica per oltre 40 anni. A partire dal 1960 sono stati condotti numerosi trials clinici sull'efficacia e la sicurezza dei corticosteroidi nelle differenti formulazioni e classi di potenza<sup>30</sup>. Tuttavia, tali studi spesso presentano errori metodologici, casistiche e tempi di trattamento limitati, rendendo difficile un giudizio di efficacia univoco.

Gli effetti collaterali degli steroidi topici sono direttamente correlati alla potenza d'azione della molecola impiegata e alla

---

**Nella scelta del trattamento va effettuato un bilancio tra l'efficacia terapeutica, la necessità di terapie a lungo termine e il rischio di effetti collaterali.**

---

durata del trattamento. I principali sono: atrofia cutanea, sovrainfezioni batteriche e virali, strie rubre, discromie, teleangectasie, acne, ipertricosi e dermatiti da contatto sono i più frequenti. Per tale motivo è necessario sensibilizzare il paziente circa tali rischi ed effettuare un bilancio tra i benefici, la necessità di una terapia a lungo termine ed il rischio di effetti collaterali talvolta irreversibili.

In ragione di queste considerazioni, si preferisce impiegare i corticosteroidi prevalentemente nel controllo delle fasi acute e delle esacerbazioni della sintomatologia. Inoltre, è preferibile utilizzare steroidi molto potenti solo per periodi brevi, nelle aree di lichenificazione, con esclusione del viso e delle pieghe cutanee. Per evitare le recrudescenze alla sospensione è importante, oltre alla riduzione scalare delle dosi, l'intensificazione del trattamento locale con idratanti ed emollienti.

### Antistaminici

Sebbene non sia completamente chiarito l'esatto meccanismo del prurito nella DA, esso rappresenta uno dei caratteri distintivi della malattia. Gli antistaminici agiscono attraverso il blocco dei recettori di tipo H1 dei mastociti dermici. Sebbene l'istamina sia soltanto uno dei numerosi mediatori del prurito, un discreto numero di pazienti trae giovamento dal trattamento con antistaminici.

Gli antistaminici di seconda generazione, quali terfenadina, loratadina, azelastina, fexofenadina, cetirizina, levocetirizina ed ebastina hanno scarsi effetti sedativi e possiedono altresì un modesto effetto antinfiammatorio, inibendo il rilascio dei mediatori della flogosi e della chemiotassi leucocitaria<sup>31</sup>.

I lavori di recente pubblicazione sull'efficacia dei nuovi antistaminici sul controllo del prurito sono discordanti e nel 1999 un vasto lavoro di revisione sull'efficacia degli antistaminici non sedativi ha messo in evidenza che non esistono valide prove che supportino il loro uso nel trattamento del prurito associato alla DA<sup>32</sup>.

### Antibiotici topici

Nel trattamento dei pazienti scarsamente controllati che manifestano una colonizzazione o una infezione da *S. aureus*, è utile l'impiego di antibiotici per via topica<sup>33</sup>. Per lesioni impetiginizzate di tipo localizzato mupirocina ed acido fusidico sembrerebbero più adatti, mentre, in caso di estesa superinfezione da parte di colonie di *S. aureus* sensibili, risulta utile un ciclo di terapia antibiotica di tipo sistemico con eritromicina o nuovi macrolidi (azitromicina e claritromicina); in caso di resistenza ai macrolidi, vanno preferite le penicilline penicillasi-resistenti e le cefalosporine di prima generazione<sup>34</sup>. Nei pazienti nei quali si sospetti un'infezione da *Malassezia furfur* ed altri dermatofiti è prudente effettuare un ciclo di trattamento con antimicotici topici o sistemici<sup>34</sup>.

### Nuove terapie

Nel corso degli ultimi anni sono stati impiegati con successo numerosi farmaci in grado di interferire direttamente con i meccanismi immunologici alla base della malattia, in particolare gli immunosoppressori, ciclosporina A ed antimetaboliti (azatioprina, micofenolato-mofetil, methotrexate). Molto recentemente molecole ad attività immunomodulante, ampiamente utilizzate nei trapianti, sono sta-

te formulate in preparazioni per uso topico (tacrolimus e pimecrolimus). Riferiremo inoltre sull'impiego della fototerapia e sui nuovissimi farmaci in corso di sperimentazione (IFN- $\gamma$ , antagonisti dei leucotrieni e delle fosfodiesterasi, anti-TNF $\alpha$ ).

### Immunomodulatori topici

Nell'ultimo decennio si è avuta una progressiva evoluzione dei farmaci immunomodulatori, molecole ad elevata selettività d'azione che agiscono a monte dei processi patogenetici e che, pertanto, sono dotati di efficacia e tollerabilità superiore rispetto ai tradizionali farmaci antinfiammatori. L'introduzione degli immunomodulatori topici (TIM) nel trattamento della DA rappresenta un enorme progresso nella gestione della malattia<sup>35</sup>.

I due principali farmaci appartenenti a questa categoria sono il tacrolimus ed il pimecrolimus. Il loro meccanismo d'azione è in parte sovrapponibile a quello della ciclosporina A (CsA)<sup>36</sup>. Esistono alcune importanti differenze tra TIM, ciclosporina A e corticosteroidi in quanto a caratteristiche fisiche, meccanismi farmacodinamici ed effetti collaterali (tabella 2).

La possibilità di impiego in formulazione topica del tacrolimus e del pimecrolimus è determinata da alcune caratteristiche fisiche di tali molecole, quali il basso peso molecolare e l'elevata lipofilia, che ne consentono l'attraversamento della barriera cutanea e delle membrane citoplasmatiche<sup>35</sup>. Entrambi questi farmaci agiscono inibendo le funzioni della calcineurina (Cn), una proteina citoplasmatica ad attività fosfatase, attraverso la formazione di un complesso tra il farmaco ed una

**Tabella 2.** Confronto tra caratteristiche degli immunomodulatori topici, della ciclosporina A e dell'idrocortisone.

	<b>Tacrolimus FK506</b>	<b>Pimecrolimus SDZ ASM 981</b>	<b>Ciclosporina A</b>	<b>Idrocortisone</b>
Peso Molecolare	822,5 Da	810,48 Da	1203 Da	362 Da
Permeabilità attraverso la cute	SI	SI	NO	SI
Atrofia cutanea	NO	NO	NO	SI
Target	FKBP (macrofillina- 12)	FKBP (macrofillina-12)	Ciclofillina	Recettore nucleare dei corticosteroidi
Meccanismo d'azione	Inibizione Calcineurina Blocco NFAT	Inibizione Calcineurina Blocco NFAT	Inibizione Calcineurina Blocco NFAT	Blocco attività trascrizionale sulle citochine e sul collagene
Effetti	↓ IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, TNF $\alpha$	↓ IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, TNF $\alpha$	↓ IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, TNF $\alpha$	↓ IL-1, IL-2, IL-6, IFN- $\alpha$ , TNF $\alpha$

proteina citoplasmatica nota come proteina legante, la FKBP-12, una macrofillina di 12kD. Il complesso che si viene a creare blocca l'attività della calcineurina, interferendo con il meccanismo di attivazione del fattore nucleare di attivazione dei linfociti T (NFAT). Ciò determina la conseguente inibizione della produzione dell'IL-2, che rappresenta il principale fattore di stimolazione autocrina dei linfociti T, nonché di IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF e TNF $\alpha$ , anch'esse coinvolte nel processo flogistico<sup>35,36</sup> (figura 2).

L'impiego di tali molecole può essere vantaggioso nel trattamento di pazienti che non rispondano in modo soddisfacente agli steroidi, che abbiano manifestato effetti collaterali, che siano reticenti al loro utilizzo oppure nel trattamento delle dermatiti del viso e del collo, aree soggette ad atrofia cutanea e sovrainfezioni da prolungato impiego di steroidi. L'utilizzo di tali farmaci sembra molto vantaggioso anche nella terapia di mantenimento e nella prevenzione delle recidive.

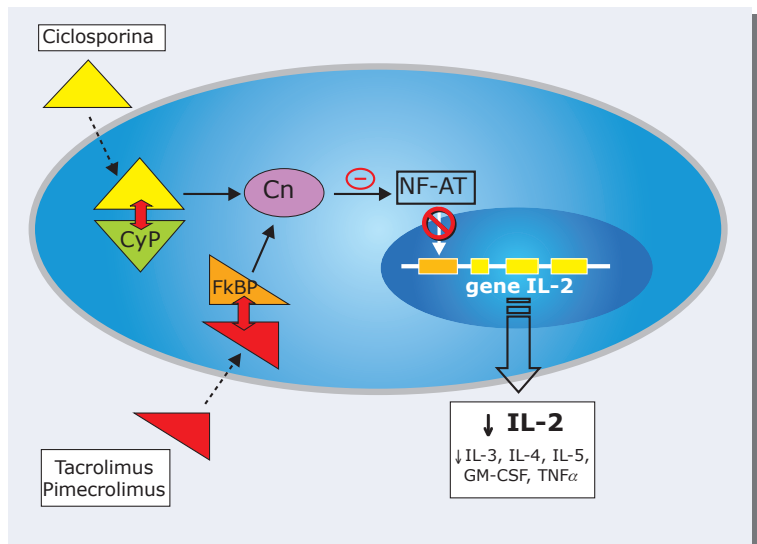
### Tacrolimus

Il tacrolimus (FK 506), nelle due formulazioni topiche oggi disponibili (0,03% e 0,1% unguento) è il primo immunomodulatore topico (TIM) non steroideo specificamente sviluppato per il trattamento della dermatite atopica. Il principio attivo è stato originariamente isolato dallo *Streptomyces tsukubaensis*, un eu-

batterio miceliale identificato per la prima volta in Giappone. Come precedentemente detto grazie alla elevata lipofilia ed al basso peso molecolare è in grado di penetrare attraverso la cute, in particolare nelle sedi di lesione<sup>35,36</sup>.

**Efficacia.** Il farmaco ha ottenuto in Italia la prima autorizzazione nel febbraio del 2002, ed attualmente è commercializ-

**Figura 2.** Meccanismo d'azione degli immunomodulatori topici (TIM) e della ciclosporina A nella dermatite atopica.



zato in due formulazioni (0,03% e 0,1%), indicate per il trattamento della DA nell'adulto.

Numerosi studi clinici ne hanno confermato l'efficacia e la sicurezza sia in età adulta che pediatrica<sup>37-41</sup>. I risultati del primo importante studio europeo sono stati resi noti nel 1997<sup>42</sup>. Questo studio ha mostrato una riduzione media della gravità delle lesioni del 67%, 83% e 75% nei tre gruppi di pazienti che applicavano il farmaco a concentrazione rispettivamente dello 0,03%, 0,1% e 0,3%, senza differenza di efficacia nelle varie sedi trattate. L'irritazione locale nella sede di applicazione è risultato il principale effetto collaterale.

In seguito, altri studi di fase II, condotti su campioni più ampi ed anche su casistiche pediatriche hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità del farmaco, senza differenze significative tra la formulazione 0,1% e 0,3%. In base a tali evidenze, le formulazioni 0,03% e 0,1% sono state prescelte per le valutazioni negli studi clinici di fase III condotti negli anni successivi. Tali studi hanno definitivamente validato l'efficacia del tacrolimus nella DA. Dati significativi sono stati ottenuti da Hanifin e collaboratori su pazienti adulti con lesioni di grado moderato-severo ed estensione >45% della superficie corporea<sup>43</sup>. I risultati di questo studio sono riportati in figura 3. Sia negli adulti che nei bambini il trattamento è risultato associato ad un rapido controllo della malattia, paragonabile a quello ottenuto con l'impiego di corticosteroidi topici di media ed alta potenza, con beneficio significativo sui sintomi e sulle manifestazioni cliniche già durante i primi 7 giorni di trattamento; nei pazienti adulti il mantenimento dell'efficacia

persiste fino a 12 mesi.

Tacrolimus unguento alla concentrazione dello 0,03% è stato approvato nel bambino (2-15 anni) per la terapia a breve termine delle forme moderate-gravi o nella terapia a lungo termine di tipo intermittente. In figura 4 è riportato il caso di una nostra paziente di 5 anni prima e dopo trattamento con tacrolimus.

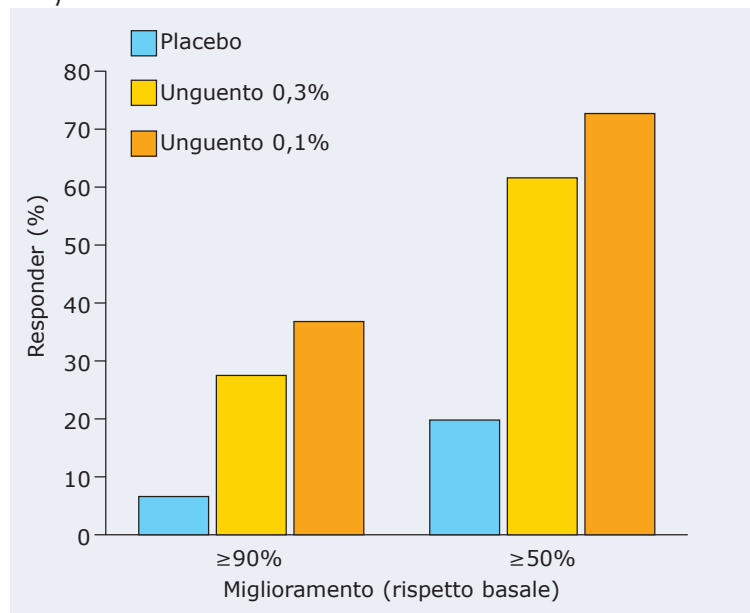
In uno studio condotto su 351 bambini con età media di 6 anni (range 2-15 anni) sono stati osservati tassi di risposta clinica, intesi come miglioramento delle lesioni e del prurito >90% rispetto al basale in circa il 30% dei trattati<sup>44</sup>.

**Effetti collaterali.** La sensazione locale di bruciore è l'evento avverso più frequente (47%-58%)<sup>37</sup>. Alcune casistiche riportano anche una maggior frequenza di infezioni cutanee, in particolare di eczema erpeticum ed herpes simplex. Questo dato tuttavia non è apparso rilevante

nel più recente studio condotto specificamente su questo aspetto. Su complessivi 1554 pazienti trattati con entrambe le formulazioni non si è osservato alcun aumento significativo del tasso di infezioni, né in pazienti adulti né nei bambini (figura 5). A causa dell'aumentata incidenza di tumori cutanei non melanocitari registrata tra i pazienti sottoposti a trapianto d'organo e trattati con tacrolimus per via sistemica, è consigliata la fotoprotezione delle aree cutanee trattate.

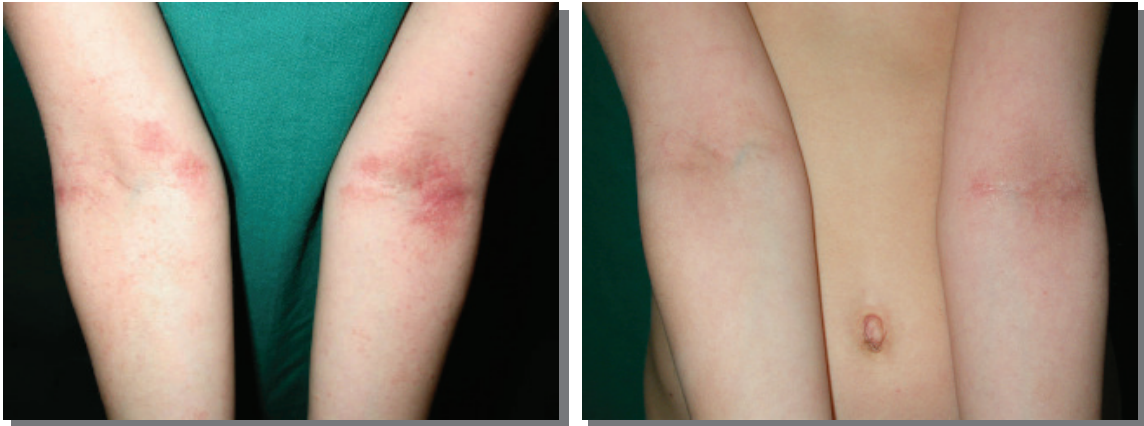
I numerosi studi di tollerabilità della formulazione topica hanno dimostrato che la somministrazione di tacrolimus non altera i livelli di immunoglobuline circolanti, non modifica i valori delle sottopopolazioni linfocitarie, non interferisce con le risposte immunologiche e non determina effetto immunosoppressivo sistemico<sup>45</sup>. Inoltre, a differenza degli steroidi topici, anche nel trattamento molto prolun-

**Figura 3.** Risposta clinica dopo 12 settimane di trattamento con tacrolimus unguento. Endpoint erano estensione delle lesioni e prurito, con valutazione sia oggettiva che soggettiva. (Hanifin et al.<sup>43</sup>).





**Figura 4.** Bambina di 5 anni con lesioni eritematose della regione flessoria prima (a) e dopo 15 giorni di trattamento con tacrolimus 0,03% (b).



gato non si verifica atrofia in sede di applicazione, con possibilità di impiego anche nelle lesioni del viso e delle palpebre<sup>39</sup>. Benché valori ematici elevati di tacrolimus non sono mai stati osservati, ad eccezione di casi sporadici nelle fasi iniziali di trattamento, tale rischio va comunque considerato in bambini con forme molto estese<sup>45</sup>. In situazioni a rischio di assorbimento sistemico va perciò sempre considerata la possibilità di monitoraggio dei livelli ematici del farmaco.

**Pimecrolimus**

Il pimecrolimus (SDZ ASM 981) è un immunomodulatore topico non steroideo, appartenente alla categoria dei macrolidi naturali derivante dal fungo *Streptomyces hygroscopicus* var. *Ascomyceticus*<sup>40,46</sup>. I primi trials clinici sull'efficacia del farmaco nella DA risalgono al 1998<sup>46</sup>; negli anni successivi sono stati condotti vasti studi multicentrici di fase III. Pimecrolimus nella formulazione in crema allo 0,2%, 0,6% e 1% si è dimostrato superiore al placebo e dotato di buona attività nel controllo delle manifestazioni cliniche. Nella formulazione all'1% ha dimostrato un'efficacia superio-

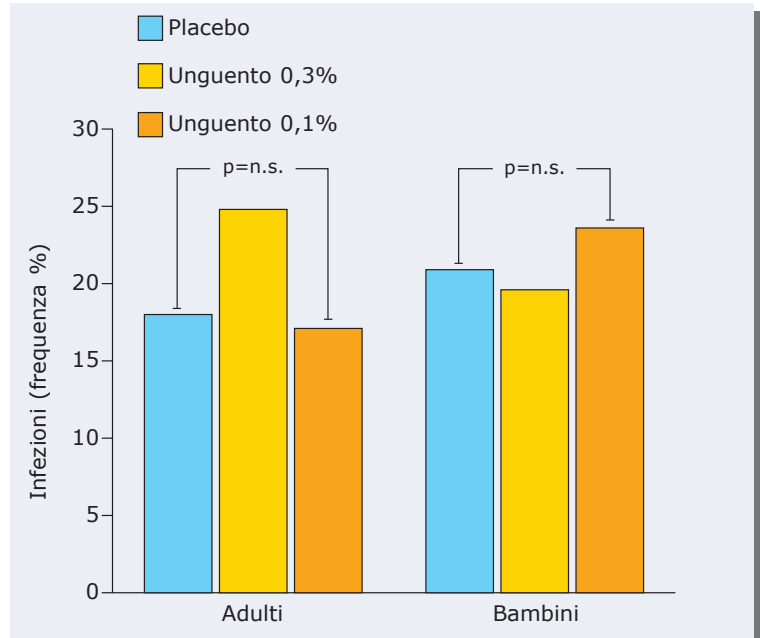
re al betametasone con effetti collaterali nettamente inferiori<sup>48</sup>. Altri studi, dedicati all'impiego del farmaco in pazienti di età compresa tra i 3 mesi ed i 18 anni hanno mostrato che l'applicazione 2 volte al giorno per 6 settimane consente di ottenere miglioramenti significativi già alla fine della prima settimana, con una quota di pazienti che ottiene remissione completa o semi-completa variabile dal 12%

al 17%<sup>49</sup>. Pimecrolimus crema all'1% è approvato in molti Paesi, ma non ancora in Italia, per la terapia a breve termine e nel trattamento intermittente a lungo termine della DA lieve e moderata nei pazienti di età superiore ai due anni.

**Immunosoppressori**

Nei pazienti con forme severe e/o resistenti ad altri trattamenti, si dimostrano utili i farmaci

**Figura 5.** Tassi di infezione registrati dopo 12 settimane di trattamento con tacrolimus. (Fleischer et al.<sup>47</sup>).



in grado di inibire la risposta cellulare T-mediata ed il rilascio di citochine pro-infiammatorie.

### *Ciclosporina-A*

La Ciclosporina-A (CsA) è una molecola peptidica di origine fungina, dotata di attività immunosoppressiva sui linfociti T e di effetto antinfiammatorio sulle cellule effettrici della flogosi. Inizialmente il farmaco è stato impiegato nella prevenzione e nel trattamento delle reazioni di rigetto dei trapianti d'organo; in seguito ne è stato esteso l'impiego a numerose patologie immunomediate, comprese alcune dermatosi<sup>36</sup>. Il primo studio clinico controllato contro placebo sull'impiego della CsA (5 mg/kg) nella DA grave dell'adulto risale al 1991<sup>50</sup>: il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre il prurito già nel corso della prima settimana di trattamento, con progressivo miglioramento delle manifestazioni cliniche nel corso del primo mese<sup>51</sup>. Gli effetti collaterali (incremento degli indici di funzionalità renale, aumento dei valori pressori, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, cefalea, parestesie, iperplasia gengivale) sono risultati poco frequenti, dose dipendenti e reversibili alla sospensione del trattamento<sup>52</sup>. Negli anni successivi numerosi lavori scientifici ed in particolare una Consensus Conference europea ne hanno confermato l'efficacia e la sicurezza in questa patologia, benchè non vi fosse accordo generale circa schemi e tempi di trattamento<sup>53-57</sup>. Per alcuni Autori, infatti, era preferibile l'impiego di bassi dosaggi (2-2,5 mg/Kg/die) allo scopo di minimizzare il rischio di effetti nefrotossici, per altri invece il dosaggio pieno (2,5-5 mg/Kg/die) garantiva una risposta più rapida, con effetti collaterali rari e

comunque ben controllabili, consentendo di migliorare la gestione della malattia con beneficio significativo sulla qualità di vita. Altri Autori, inoltre, hanno proposto l'impiego di dosaggi fissi, indipendenti dal peso corporeo, di 300 mg/die nei casi più gravi o di 150 mg/die nei casi in cui sia necessario un più attento monitoraggio degli effetti renali, cardiovascolari o ematologici. Nella nostra esperienza la dose di 2,5-5 mg/Kg/die, impiegata per cicli di trattamento di breve durata (3-5 mesi), sembra essere più adatta al controllo dei casi di DA grave e resistente al trattamento convenzionale, purchè vengano effettuati controlli periodici costanti e scrupolosi per la possibile insorgenza di effetti collaterali.

I trials clinici condotti su casistiche pediatriche hanno mostrato risultati molto soddisfacenti, sovrapponibili a quelli riscontrati nell'adulto sia in termini di efficacia e sicurezza che di miglioramento della qualità di vita. I casi candidati al trattamento con CsA in età pediatrica sono quelli con esteso e grave interessamento della superficie cutanea, resistenti alle terapie tradizionali, caratterizzati da disturbi del sonno, interferenza con le attività quotidiane, con l'apprendimento e significativo impatto sulla qualità di vita del bambino e della famiglia<sup>56,57</sup>. La nostra esperienza di impiego della CsA nella DA si è sviluppata nell'arco degli ultimi 10 anni. Sono stati trattati numerosi pazienti affetti da DA grave, con coinvolgimento cutaneo superiore al 60% della superficie corporea, con manifestazioni cliniche e sintomatologia pruriginosa resistenti ai trattamenti convenzionali. Lo schema impiegato era di tipo intermitten-

---

### ***Il trattamento con ciclosporina si dimostra altamente efficace sotto il profilo clinico e di qualità della vita.***

---

te, con cicli di trattamento della durata di 3-5 mesi alla dose di 2,5-5 mg/kg/die e riduzione scalare di 0,5-1 mg/kg/die ogni due settimane dopo il raggiungimento dell'effetto terapeutico. Ai pazienti veniva richiesto il controllo mensile per le valutazioni di efficacia ed il monitoraggio dei possibili eventi avversi tramite l'esame clinico e la lettura degli esami ematochimici.

Sono stati esclusi dalla terapia i pazienti affetti da ipertensione arteriosa grave e resistente, insufficienza cardiaca, renale o epatica, dislipidemie, infezioni gravi, malattie neoplastiche ed immunosoppressione; viceversa la gravidanza non rappresentava una controindicazione assoluta.

L'efficacia terapeutica si è dimostrata elevata: in particolare il miglioramento della sintomatologia pruriginosa è apparso significativo nella quasi totalità dei pazienti già dai primi giorni di trattamento, così come si è osservato precocemente il rallentamento nella comparsa di nuove lesioni, in genere con caratteristiche di gravità minore. Con il proseguire della terapia e la riduzione del grattamento l'efficacia clinica raggiunge il suo massimo, offrendo ai pazienti periodi anche prolungati di benessere. Alla sospensione, soprattutto nelle forme più gravi, le recidive si sono manifestate nell'arco di 30-40 giorni, generalmente con sintomatologia meno intensa rispetto alle condizioni di base e facilmente con-

trollabili con trattamenti topici di mantenimento.

Il trattamento si è dimostrato maneggevole ed il grado di soddisfazione dei pazienti è risultato molto elevato.

Gli effetti collaterali prevalentemente osservati sono rialzo dei valori pressori, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, incremento degli indici di funzionalità renale, iperplasia gengivale, irsutismo, cefalea e parestesie. Tali effetti, osservati in un esiguo gruppo di pazienti, si sono dimostrati lievi e reversibili nei casi in cui è stata necessaria la sospensione del trattamento.

Alla luce di tali valutazioni ed in considerazione della ormai vasta esperienza d'impiego acquisita dai dermatologi nel corso degli ultimi dieci anni, la CsA va considerata come trattamento sistemico di scelta della DA grave e resistente, sia in età adulta che nei bambini.

### **Micofenolato mofetil**

Il micofenolato è un inibitore della biosintesi delle purine nei linfociti B e T, con azione molto selettiva mediata dalla forma metabolicamente attiva del farmaco, l'acido micofenolico. Nonostante la scarsità degli studi finora pubblicati e la mancanza di casistiche ampie, i risultati finora ottenuti con questa molecola sembrano incoraggianti. È stato dimostrato che il trattamento breve con micofenolato (2 g/die) in monoterapia provoca la remissione delle lesioni cutanee negli adulti affetti da DA resistenti ad altri trattamenti. Il micofenolato sembra possedere una buona tollerabilità ed un elevato rapporto rischio/beneficio<sup>58</sup>. Alla sospensione del trattamento, che nella maggior parte dei Centri ha una durata di circa 8 settimane, i pazienti in remissione clinica mantengono i

benefici per periodi duraturi. In caso di mancata risposta dopo le prime 4-8 settimane, l'assunzione del farmaco deve essere interrotta<sup>58</sup>.

### **Methotrexate**

È un antimetabolita con un potente effetto inibitorio sulla sintesi delle citochine pro-infiammatorie e sulla chemiotassi cellulare. Il farmaco è stato impiegato nei pazienti con forme gravi e resistenti ad altri trattamenti<sup>59</sup>. Gli studi ad oggi disponibili risultano tuttavia scarsi.

### **Azatioprina**

Si tratta di un analogo purinico con effetto anti-infiammatorio ed anti-proliferativo, efficace nel trattamento della DA grave. Sebbene il suo utilizzo nella pratica clinica sia diffuso soprattutto nei Paesi anglosassoni, finora sono stati pubblicati pochi studi clinici controllati nella dermatite atopica<sup>60</sup>. Il farmaco è utilizzato alla dose di 2,5 mg/kg/die. Disturbi gastro-intestinali, leucopenia ed incremento degli enzimi epatici rappresentano gli eventi avversi più frequenti e la concentrazione ematica della tiopurin-metiltransferasi costituisce un indice predittivo del rischio individuale di sviluppare effetti collaterali.

### **Fototerapia**

È osservazione comune che la radiazione solare abbia efficacia terapeutica nei pazienti con DA. A partire dal 1970 la fototerapia con lampade a fluorescenza e spettro di emissione ben definito è stata inserita nel trattamento di diverse patologie dermatologiche. La fototerapia UVB ed UVA a banda larga e la fotochemioterapia con psoraleni più UVA (PUVA-terapia) rappresentano le modalità fototerapiche classiche per il tratta-

mento della dermatite atopica. Negli ultimi anni si è assistito anche all'introduzione degli UVB a banda stretta (311 nm) e degli UVA-1 (340-400 nm), nonché della fotoforesi e della combinazione di UVA con UVB<sup>61-64</sup>. La fotochemioterapia con psoraleni ed UVA è riservata a pazienti con forme gravi e diffuse, sebbene siano necessari ulteriori studi comparativi per meglio valutare rischi, benefici ed indicazioni di questa metodica nella dermatite atopica<sup>62</sup>. La fotoforesi extracorporea consiste nell'attraversamento da parte di leucociti trattati con psoralene di un sistema extracorporeo a raggi UVA<sup>65</sup>. È stato infatti descritto in letteratura il miglioramento dei sintomi associato alla riduzione della concentrazione delle IgE sieriche in alcuni pazienti affetti da forme severe e resistenti di DA trattati con fotoforesi extracorporea in associazione al trattamento con corticosteroidi topici.

Seguendo il modello patogenetico bifasico della malattia è possibile suddividere le diverse modalità fototerapiche in base al momento clinico della malattia: in fase acuta e nelle riacensioni sembrano più indicate la PUVA terapia o l'UVA-1 ad alte dosi, o in alternativa la fotoforesi. In fase cronica invece sembrerebbe consigliabile l'impiego di UVB o UVA a banda larga, degli UVB a 311 nm oppure la combinazione di UVB più UVA. Nella quasi totalità delle metodiche di fototerapia, gli effetti collaterali a breve termine sono principalmente l'eritema, il fastidio, il prurito e l'iperpigmentazione in sede di applicazione; i rischi a lungo termine riguardano essenzialmente il fotoinvecchiamento, il fotodanneggiamento e la cancerogenesi.

### *Luce monocromatica ad eccimeri*

Nella nostra clinica, nel corso degli ultimi due anni, abbiamo maturato una significativa esperienza sull'utilizzo di una nuova modalità di trattamento, definita luce monocromatica ad eccimeri. Si tratta di una radiazione UVB con lunghezza d'onda pari a 308 nm, non molto differente perciò da quella impiegata nella fototerapia ad UVB a banda stretta; essa produce una densità di potenza di 48 mW/cm<sup>2</sup> alla distanza di 15 cm dalla sorgente. Abbiamo trattato con luce monocromatica ad eccimeri pazienti in età pediatrica affetti da DA con interessamento limitato al 25-30% della superficie cutanea. Le lesioni sono state trattate con irraggiamento iniziale di 8 secondi (0,4 J/cm<sup>2</sup>) ed incremento di 3 secondi (0,15 J/cm<sup>2</sup>) nei trattamenti successivi, fino ad un massimo di 25 secondi (1,25 J/cm<sup>2</sup>). Lo schema di trattamento prevede un'applicazione settimanale per complessive 12 sedute. Durante il trattamento ai pazienti è stato consentito unicamente l'impiego di idratanti. La riduzione del prurito è stata riferita dalla maggior parte dei pazienti già a partire dalla terza applicazione, con

graduale miglioramento fino alla scomparsa dello stato infiammatorio. Dopo un follow-up di 2 mesi i pazienti da noi studiati non hanno manifestato recidive. Non sono stati osservati effetti collaterali importanti. Alcuni pazienti hanno presentato lieve eritema in sede di trattamento e, in pochissimi casi, alla risoluzione delle lesioni infiammatorie si è rilevata iperpigmentazione di grado lieve. La possibilità di trattare in modo selettivo le lesioni, preservando la cute sana dai possibili rischi a lungo termine degli UV, congiuntamente alla rapida remissione dei sintomi e all'ottima tollerabilità, rappresentano i vantaggi di questo nuovo approccio terapeutico in pazienti opportunamente selezionati

### **Terapie in corso di sperimentazione**

Trattandosi di una malattia a patogenesi particolarmente complessa, è evidente la possibilità di interferire su diversi targets, umorali e cellulari, direttamente o indirettamente coinvolti nell'espressione clinica della stessa. Per queste ragioni sono attualmente in corso numerosi studi clinici con svariate classi di farmaci. Sono di seguito riportate le molecole più promettenti.

### *Interferon gamma*

Come precedentemente detto l'IFN- $\gamma$  inibisce le risposte IgE-mediate e down-regola l'attività delle cellule Th2<sup>10</sup>; nella DA i suoi livelli, in particolare nella fase acuta di malattia, sono ridotti. E' stato dimostrato che il trattamento con IFN- $\gamma$  ricombinante provoca un miglioramento clinico apprezzabile, attraverso la correzione dello squilibrio immunologico<sup>66</sup>. L'efficacia del farmaco nel contrastare le manifestazioni patologiche correlate alla DA dipende dalla sua capacità di ridurre l'eosinofilia plasmatica. Purtroppo l'insorgenza precoce di alcuni effetti collaterali, soprattutto di sintomatologia simil-influenzale, rende poco maneggevole e limita l'impiego di questa citochina.

### *Antagonisti dei leucotrieni*

I leucotrieni (LT) sono mediatori pro-infiammatori molto potenti derivati dall'acido arachidonico grazie all'attività della lipossigenasi. I leucotrieni sembrano coinvolti nella patogenesi delle malattie allergiche, ed in particolare nella DA. Alcuni Autori hanno segnalato negli ultimi anni l'utilizzo nella dermatite atopica di antagonisti dei

**Figura 6.** Uomo di 60 anni: a sinistra lesioni eritemato-essudative della regione palpebrale associate a lesioni da grattamento, esiti sclero-cicatriziali con restringimento della rima palpebrale e parziale perdita degli annessi piliferi; a destra significativo miglioramento delle manifestazioni cliniche dopo un mese di trattamento con etanercept.



leucotrieni, in particolare di montelukast. Tali studi hanno dimostrato che il trattamento per 4-8 settimane possiede un'efficacia significativa nel controllo dei sintomi e delle manifestazioni della malattia con un profilo di tollerabilità molto buono<sup>67,68</sup>.

### **Inibitori delle fosfodiesterasi (PDE)**

I leucociti dei pazienti con dermatite atopica dimostrano un'aumentata attività fosfodiesterasica cellulare cAMP-PDE, mentre i monociti presentano un'aumentata concentrazione di PGE-2 ed IL-10, molecole in grado di inibire la produzione di l'IFN- $\gamma$  da parte delle cellule T. Di recente è stato dimostrato che l'impiego di inibitori delle PDE, in particolare della cipamfillina 0,15% in crema, è in grado di normalizzare l'attività fosfodiesterasica, migliorando il quadro clinico della dermatite atopica<sup>69</sup>.

### **Altri trattamenti**

Come è noto, l'IL-12 è una molecola centrale nel processo infiammatorio, essendo responsabile dello switch Th1-Th2. Nell'induzione *in vitro* di tale citochina appare necessaria la presenza di alcune molecole, tra cui in particolare il TNF- $\alpha$ <sup>9</sup>. Il TNF- $\alpha$  è una citochina pro-infiammatoria prodotta per lo più da macrofagi e monociti attivati; il suo ruolo nella DA è ancora discusso, ma sembrerebbe agire sia come secondo segnale

nell'induzione dell'IL-12 sia come fattore chemiotattico per il richiamo degli eosinofili attraverso la stimolazione della produzione di eotaxina<sup>9</sup>.

**Etanercept.** Sono in studio diverse molecole in grado di inibire l'attività biologica e gli effetti patogenetici del TNF- $\alpha$ . Tra questi l'etanercept è da alcuni anni impiegato nel trattamento di varie malattie a patogenesi immunologica; si tratta di una proteina di fusione tra il recettore umano p75 del TNF- $\alpha$  con il frammento Fc delle immunoglobuline ottenuta attraverso tecniche di DNA ricombinante. Come il recettore solubile, l'etanercept si lega con elevata affinità al TNF- $\alpha$  circolante, bloccandone l'attività biologica<sup>70</sup>.

Presso la nostra Clinica abbiamo trattato due pazienti adulti affetti da dermatite atopica grave, di lunga durata (oltre 30 anni) e con rapido e recente peggioramento del quadro clinico. I pazienti erano resistenti alle terapie tradizionali (corticosteroidi topici, antistaminici, ciclosporina A, methotrexate) e, in un paziente, erano evidenti numerosi danni attribuibili al prolungato impiego di corticosteroidi sistemici (ipertensione arteriosa, cataratta). Il farmaco è stato somministrato bisettimanalmente per via sottocutanea alla dose di 25 mg per sei mesi. In un caso abbiamo osservato un miglioramento dei sintomi e segni della malattia già a partire dalla secon-

da settimana di trattamento e, al termine del primo mese, si è osservata riduzione dell'eritema, delle lesioni da grattamento con cicatrizzazione delle aree escoriate (figura 6).

Sono tuttavia necessari studi più approfonditi e su casistiche più ampie per meglio definire il valore reale di queste osservazioni.

### **Conclusioni**

Negli ultimi anni i progressi della biologia molecolare hanno consentito l'ampliamento delle conoscenze sull'eziopatogenesi della DA. Le novità terapeutiche di cui attualmente disponiamo, nate grazie all'identificazione dei target molecolari coinvolti nei meccanismi patogenetici, rappresentano un enorme avanzamento. Ciononostante, la malattia rappresenta ancora oggi un problema in campo dermatologico, per le difficoltà terapeutiche, in particolare nelle forme più gravi e per l'impatto negativo della malattia sulla qualità di vita dei pazienti e delle famiglie<sup>71</sup>. Inoltre, la costante crescita della prevalenza, e la possibilità che la DA nel bambino rappresenti un indice prognostico per lo sviluppo, nel corso della vita, di altre e più gravi patologie allergiche giustificano il crescente interesse per questa malattia e spingono la ricerca verso l'identificazione farmacogenetica di molecole sempre più moderne, selettive ed efficaci. **T.M.**

### **Bibliografia**

1. **Bieber T, Leung DYM**, eds. Atopic dermatitis. New York: Marcel Dekker, 2002.
2. **Hanifin JM, Rajka G**. Diagnostic features of atopic eczema. Acta Derm Venereol (Stockh) 1980; 92:44-47.
3. **Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al.** A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001; 56:813-824.
4. **Schultz-Larsen F, Hanifin JM**. Epidemiology of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am 2002; 22:1-24.
5. **Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M, et al.** Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-15 war. Lancet 1984; 2:1255-1257.
6. **Forrest S, Dunn K, Elliott K, et al.** Identifying genes predisposing to atopic eczema. F Allergy

- Clin Immunol 1999; 104:1066-1070.
7. **Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, et al.** Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001; 27:372-373.
  8. **Akdis CA, Akdis M, Trautmann A, et al.** Immune regulation in Atopic Dermatitis. *Current Opin Immunol* 2000; 12:641-646.
  9. **Lim YC, Henault L, Wagers AJ, et al.** Expression of functional selectin ligands on Th cells is differentially regulated by IL-12 and IL-4. *J Immunol* 1999; 162:3193-3201.
  10. **Lester MR, Hofer MF, Gately M, et al.** Down-regulation effects of IL-4 and IL-10 on the IFN- $\alpha$  response in atopic dermatitis. *J Immunol* 1995; 154:6174-6181.
  11. **Higashi N, Gesser B, Kawana S, et al.** Expression of IL-18 mRNA and secretion of IL-18 are reduced in monocytes from patients with atopic dermatitis. *F Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 607-614.
  12. **Van Reijsen FC, Bruijnzeel-Koomen CA, Kalthoff FS, et al.** Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *F Allergy Clin Immunol* 1992; 90:184-193.
  13. **Schäfer T, Krämer U, Vieluf D, et al.** The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type. *Br J Dermatol* 2000; 143:992-998.
  14. **Von Mutius E.** The environmental predictors of allergic disease. *F Allergy Clin Immunol* 2000; 105:9-19.
  15. **Sampson HA.** Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *F Allergy Clin Immunol* 1999; 103:717-728.
  16. **Lever R, MacDonald C, Waugh P, et al.** Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9:13-19.
  17. **Van Reijsen FC, Felius A, Wauters EA, et al.** T-cell reactivity for a peanut-derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *F Allergy Clin Immunol* 1998; 101:207-209.
  18. **Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, et al.** Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *F Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1064-1070.
  19. **Wheatley LM, Platts-Mills TAE.** Role of inhalant allergens in atopic dermatitis. In: Leung DYM, Greaves MW, eds. *Allergic skin disease: a multidisciplinary approach*. New York: Marcel Dekker, 2000: 423.
  20. **Tan BB, Weald D, Strickland I, et al.** Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347:15-18.
  21. **Scalabrin DM, Bavbek S, Perzanowski MS, et al.** Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *F Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1273-1279.
  22. **Keller P.** Beitrag zu den Beziehungen von Asthma und Ekzem. *Arch Derm Syph Berl* 1924; 148:82.
  23. **Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al.** Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *F Clin Invest* 1993; 92:1374-1380.
  24. **Breuer K, Wittmann M, Borsche B, et al.** Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000; 55:551-555.
  25. **Fartasch M, Diepgen TL.** The barrier function in atopic dry skin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176:26-31.
  26. **Taieb A.** Hypothesis: from barrier dysfunction to atopic disorder. *Contact Dermatitis* 1999; 41:177-180.
  27. **David TJ, Waddington E, Stanton RHJ.** Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1984; 59:323-325.
  28. **Langeveld-Wildschut EG, Riedl H, Thepen T, et al.** Modulation of the atopy patch test reaction by topical corticosteroid and tar. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:737-743.
  29. **Wolkerstorfer A, Visser RL, De Waard van der Spek FB, et al.** Efficacy and safety of wet-wrap dressing in children with severe atopic dermatitis: influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol* 2000; 143:999-1004.
  30. **Furie M, Terao H, Rikihisa W, et al.** Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003; 148:128-133.
  31. **Henz BM, Metzner P, O'Keefe E, et al.** Differential effect of new-generation H1-receptor antagonist in pruritic dermatoses. *Allergy* 1998; 53:180-183.
  32. **Klein PA, Clark RAF.** An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1522-1525.
  33. **Leung DY.** Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:399-404.
  34. **Leung DYM, Bieber T.** Atopic Dermatitis 2003; 361:151-160.
  35. **Nghiem P, Pearson G, Langley RG.** Tacrolimus and Pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:228-241.
  36. **Schreiber SL, Crabtree GR.** The mechanism of action of cyclosporin A and FK 506. *Immunol Today* 1992; 13:136-142.
  37. **Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, et al.** Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000; 136:999-1006.
  38. **Rustin M.** Tacrolimus ointment for the management of atopic dermatitis. *Hosp Med* 2003; 64:214-217.
  39. **Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, et al.** Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:553-563.
  40. **Eichenfield LF, Beck L.** Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a non-steroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;

- 111:1153-1168.
41. **Rico MJ, Lawrence I.** Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: clinical and pharmacologic effects. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23:191-197.
  42. **Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al.** A short term trial of Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus multicenter study group. *N Eng J Med* 1997; 337:816-821.
  43. **Hanifin JM, Ling MR, Langley R, et al.** Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (1 Suppl.):S28-S38.
  44. **Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, et al.** A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (1 Suppl.):S47-S57.
  45. **Lauerma AI, Surber C, Maibach HI.** Absorption of topical tacrolimus (FK506) in vitro through human skin: comparison with cyclosporin A. *Skin Pharmacol* 1997; 10:230-234.
  46. **Van Leent E, Graber M, Thurston M, et al.** Effectiveness of the ascomycin macrolattam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134:805-809.
  47. **Fleischer AB Jr, Ling M, Eichenfield L, et al.** Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:562-570.
  48. **Luger T, Van Leent EJ, Graber M, et al.** SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144:788-794.
  49. **De Prost Y, Wahn U, Bos J, et al.** Pimecrolimus cream reduces the number of flares and the need for topical corticosteroids in children with atopic dermatitis: a 12 months, double blind, controlled study. *At: Am Acad Dermatol Annual Meeting* 2002 Feb New Orleans LA.
  50. **Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JD, et al.** Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338:137-140.
  51. **Wahlgreen CF, Scheynius A, Hagemark O.** Antipruritic effect of oral Cyclosporin A in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1990; 70:323-329.
  52. **Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, et al.** Renal function and blood pressure in psoriatic patients treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1990; 122 (Suppl 36):57-69.
  53. **Van Joost T, Heule F, Korstanje M, et al.** Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994; 130:634-640.
  54. **Granlund H, Erkkö P, Sinialo M, et al.** Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol* 1995; 132:106-112.
  55. **Harper JI, Ahmed I, Barclay G, et al.** Cyclosporin for severe atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142:52-58.
  56. **Berth Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al.** Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:1016-1021.
  57. **Gonzalez-Otero F.** Cyclosporin in children with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:1029-1030.
  58. **Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, et al.** Mycophenolate Mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001; 137:870-873.
  59. **Dutz JP, Ho VC.** Immunosuppressive agents in Dermatology. *An Update. Dermatol Clin* 1998; 16:235-251.
  60. **Berth-Jones, Takawale A, Tan E, et al.** Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 324-330.
  61. **Sheinfeld NS, Tutron WD, Weinberg JM, et al.** Phototherapy of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21:241-248.
  62. **Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB.** Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1978; 98:25-30.
  63. **Hjerppe M, Hasan T, Saksala I, et al.** Narrow-band UVB treatment in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81:439-440.
  64. **Abeck D, Schmidt T, Fesq H, et al.** Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 (2 Pt 1):254-257.
  65. **Prinz B, Nachbar F, Plewig G.** Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol Res* 1994; 287:48-52.
  66. **Chang TT, Stevens SR.** Atopic dermatitis: a role of recombinant interferon-gamma therapy. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:175-183.
  67. **Yanase DJ, David-Bajar K.** The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:89-93.
  68. **Chari S, Clark-Loser L, Shupack J, et al.** A role for leukotriene antagonist in atopic dermatitis? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2:1-6.
  69. **Griffiths CE, Van Leent EJ, Gilbert M, et al.** Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitors, cipampylline cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147:200-307.
  70. **Suffredini AF, Reda D, Banks SM, et al.** Effects of recombinant dimeric TNF-receptor on human inflammatory responses following IV endotoxin administration. *J Immunol* 1995; 155:5038-5045.
  71. **Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ.** Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150:284-290.

ADV