

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Consensus Conference Italiana
"La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica"

Supplemento 2

due 2015 ■ anno XXIX

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico

Salvatore Barberi

Comitato di Redazione

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli,
Diego Peroni, Caterina Rizzo

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Roberto Bernardini

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere

Giovanni Battista Pajno

Consiglieri

Giuseppe Baviera, Mauro Calvani,
Gian Luigi Marseglia, Annarosa Soresina

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Luigi Calzone, Nunzia Maiello

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
Info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising Manager
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi
Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacinieditore.it

Segreteria scientifica

Tel. 050 31 30 223 • redazione.riap@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Supplemento 2 • due 2015 ■ anno XXIX

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



Presentazione	pag.	1
1. Terapie topiche	»	2
1.1 Skin care: idratanti e detergenti	»	2
1.2 Corticosteroidi topici	»	3
1.3 Antimicrobici topici	»	6
1.4 Immunomodulatori topici	»	7
1.5 Wet-dressing	»	8
2. Terapie sistemiche	»	9
2.1 Corticosteroidi sistemici	»	9
2.2 Antimicrobici sistemici	»	9
2.3 Immunosoppressori per via sistemica	»	10
2.4 Antistaminici	»	12
2.5 Fototerapia	»	13
2.6 Immunoterapia con allergene	»	14
3. Interventi non farmacologici	»	15
3.1 Ruolo degli alimenti	»	15
3.2 Ruolo dei trigger ambientali	»	17
3.3 I tessuti	»	19
3.4 Le cure termali	»	19
Addendum		
Il modello ideale di intervento psicologico-psicoterapeutico	»	31
La scuola dell'atopia in Germania	»	37



Consensus Conference Italiana “La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica”

Elena Galli^{1*}, Iria Neri^{2*},
Maurizio Barone³, Anna Belloni Fortina⁴
Roberto Bernardini⁵, Irene Berti⁶
Attilio Boner⁷, Carlo Caffarelli⁸
Elisabetta Calamelli⁹, Lucetta Capra¹⁰
Rossella Carello¹, Pasquale Comberiat⁷
Andrea Diociaiuti¹¹, Maya El Hachem¹¹
Elena Fontana⁴, Michaela Gruber¹²
Nunzia Maiello¹³, Paolo Meglio¹⁴
Annalisa Patrizi², Diego Peroni¹⁰
Giampaolo Ricci⁹, Dorella Scarponi⁹
Ingrid Wielander¹², Ermanno Baldo¹⁵

¹ UO Immuno-allergologia dell'età evolutiva, Ospedale “San Pietro Fatebenefratelli” Roma;

² UOC Dermatologia, Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale, Università di Bologna;

³ IPR, Roma (Istituto di Psicoterapia Relazionale);

⁴ Dermatologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova;

⁵ UOC Pediatria, Nuovo Ospedale “S. Giuseppe”, Empoli;

⁶ Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste;

⁷ Clinica Pediatrica, Università di Verona;

⁸ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma;

⁹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna;

¹⁰ Clinica Pediatrica, Università di Ferrara;

¹¹ UOC Dermatologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, IRCCS, Roma;

¹² Dipartimento di Pediatria, Ospedale Centrale di Bolzano;

¹³ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, II Università di Napoli;

¹⁴ Pediatra di Libera Scelta, AUSL Roma C;

¹⁵ UOC di Pediatria, Presidio Ospedaliero “S. Maria del Carmine” di Rovereto; APSS (Azienda Provinciale per i Servizi sanitari), Trento

* Entrambi gli autori hanno contribuito in ugual modo come primi autori.

Corrispondenza

Giampaolo Ricci
Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna
E-mail: giampaolo.ricci@unibo.it

Presentazione

La Consensus Conference Italiana sulla gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica è stata realizzata grazie al coinvolgimento e l'impegno di esperti nel settore e appartenenti alla Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) e alla Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDerP).

La Consensus ha la finalità, in conformità a quelle che sono le più recenti evidenze scientifiche nel settore, di fornire uno strumento utile allo specialista per la gestione di questo apparentemente semplice ma in realtà complesso quadro clinico.

A tal proposito, volutamente, la Consensus è stata divisa in tre grandi capitoli (Terapie topiche, Terapie sistemiche, Interventi non farmacologici) prendendo in considerazione quelli che sono gli aspetti principali di ciascuno. La realizzazione dei box riassuntivi ha la funzione di evidenziare in modo snello e veloce per chi legge i provvedimenti fondamentali da attuare che poi possono essere approfonditi leggendo la parte specifica.

Altro aspetto importante è l'educazione terapeutica. Infatti, la scelta del trattamento varia in funzione dell'aspetto clinico delle lesioni e la modalità di applicazione dei topici richiede un approccio specifico per garantire la compliance del bambino e dei genitori. In Italia è stato avviato da anni un percorso dedicato a questo aspetto in molti centri di riferimento che si rivela sempre più efficace per la gestione dei bambini affetti da questa patologia. In questa Consensus si specificano i livelli e i modelli d'intervento basandosi sia sull'esperienza italiana che su modelli adottati in altri paesi, ad esempio in Germania, dove l'educazione terapeutica per la dermatite atopica è approvata dal Servizio Sanitario Nazionale. Il successo terapeutico della dermatite atopica non si può raggiungere senza una adeguata educazione terapeutica continua.

Inoltre un riconoscimento e un grazie lo rivolgiamo a tutti coloro che hanno contribuito e permesso la realizzazione di questa Consensus e in particolare ad Elena Galli (coordinatrice della Commissione Dermatite Atopica della SIAIP), Iria Neri (membro del Direttivo SiDerP), Ermanno Baldo (Coordinatore Regionale SIAIP) per l'entusiasmo e la professionalità dimostrate e alle Terme di Comano, in Trentino, centro dermatologico d'eccellenza per la cura termale della dermatite atopica, per l'ospitalità e la collaborazione.

Roberto Bernardini
Presidente SIAIP

Maya El Hachem
Presidente SIDerP

1. Terapie topiche

1.1 Skin care: idratanti e detergenti

Il mantenimento delle funzioni della barriera cutanea è riportato in tutte le linee guida delle principali società scientifiche mondiali come trattamento di base nell'algoritmo terapeutico della dermatite atopica (DA) ¹⁻⁵. Tuttavia mancano a tutt'oggi raccomandazioni precise e validate sugli schemi da seguire in età pediatrica per attuare trattamento di base, nelle fasi sia acute sia croniche.

Come noto, la DA è una malattia cronica e se per alcuni pazienti è grave e necessita di terapie sistemiche, per lo più si presenta in forma lieve-moderata. In tali casi si alternano periodi di remissione e di riacutizzazione, oppure il quadro clinico può essere, seppure persistente, sempre di entità molto lieve. In questi casi la terapia topica di base, se correttamente condotta, è da sola sufficiente ad ottenere un buon controllo della DA.

1.1.1 Igiene: i detergenti

La detersione è indicata nei pazienti con DA come parte della terapia di mantenimento (forza delle raccomandazioni C, livello di evidenza II secondo le recenti linee guida americane) ³. Tuttavia rappresenta tuttora un argomento controverso e discusso, in quanto non c'è uniformità di pensiero riguardo alla frequenza e alla durata dei lavaggi nei pazienti con DA ³. Infatti le linee guida, pur suggerendo lavaggi frequenti per rimuovere le croste e gli allergeni (es. acari della polvere) e ridurre la colonizzazione da parte dello *S. aureus*, puntualizzano l'opportunità di non eccedere con detersioni troppo aggressive per non danneggiare la barriera cutanea ^{2,5}.

Parte degli autori suggerisce l'utilizzo di bagni quotidiani con acqua tiepida, di breve durata (es. 5 minuti), seguiti da una asciugatura delicata con panni non ruvidi e dall'applicazione di emollienti quando la pelle è ancora umida ⁶. In caso di lesioni molto infiammate e scarsamente responsive al trattamento anti-infiammatorio, è stato proposto il cosiddetto metodo *soak and smear* che consiste in bagni della durata di 20 minuti seguiti dall'applicazione del trattamento anti-infiammatorio steroideo, evitando di asciugare prima le zone affette ⁷. Nonostante ci siano al momento pochi studi clinici a riguardo, si raccomanda l'uso di saponi non saponi e di detergenti sintetici (i cosiddetti *syndet*) che presentano un pH debolmente acido (preferibilmente

intorno a 5,5-6), il più possibile poveri o privi di conservanti e profumi e in formulazione liquida per facilitare la fase di risciacquo ^{3,8,9}.

Recentemente la raccomandazione per l'utilizzo di bagni con ipoclorito di sodio (NaClO) diluito, proposto sin dal 2007, è stata ribadita e confermata come efficace nel contrastare la proliferazione dello *S. aureus*, nota causa di *flare* della malattia ^{2,3,6,10,11}. Questo trattamento è raccomandato in associazione con l'uso di mupirocina nasale nei pazienti con DA moderato-severa e segni clinici di sovrainfezione batterica ³ (vedi capitolo 1.3 "Antimicrobici topici"). L'eventuale aggiunta ai detergenti di oli o altri antisettici ad oggi è supportata da pochi studi e con risultati contrastanti senza nessun trial clinico randomizzato controllato, pertanto non può essere raccomandata nella pratica clinica ^{3,12,13}. È preferibile che i detergenti oleosi contengano oli minerali per minimizzarne il potere allergizzante, sebbene la modesta durata del contatto col detergente renda di solito molto inferiore la sua capacità di indurre sensibilizzazione e di scatenare eczema da contatto ¹³.

1.1.2 Idratanti-emollienti

Nella DA l'uso degli idratanti e degli emollienti topici è un complemento indispensabile per il trattamento e la prevenzione della xerosi cutanea e viene raccomandato in tutte le linee guida (forza delle raccomandazioni A, livello di evidenza I) ^{1,4}. Studi clinici randomizzati controllati condotti sull'uso dei topici idratanti dimostrano infatti che il loro impiego nel trattamento della DA permette una prevenzione delle recidive e una conseguente riduzione dell'uso degli steroidi topici ^{14,21}.

Gli emollienti possono essere classificati in base alla loro composizione (Tab. I).

Gli idratanti sono composti in diverse parti essenzialmente da agenti con proprietà emollienti che idratano la cute con proprietà occlusive, che riducono la perdita di acqua trans-epidermica (es. vasellina) oppure con proprietà umettanti che attraggono e trattengono l'acqua (es. collagene, acido ialuronico ed altre molecole ad alto peso molecolare) ³. Si possono utilizzare preparati con una base idrofila, ad esempio i preparati contenenti urea in percentuali variabili dal 5 al 10%, a seconda del tipo e sede delle lesioni da trattare e dell'età del bambino ². Gli emollienti più recenti contengono varie molecole quali glicerolo, sostituti del *Natural Moisturizing Factor* (NMF), acido lattico, urea e agiscono sull'idratazione e sul miglioramento della

Tabella I. Caratteristiche dei principali emollienti.

	Prodotto	Azione
• Emollienti di I generazione	Vaselina, olio di paraffina, alcoli grassi, polimeri idrofili (collagene, ac. ialuronico, chitosano, polisaccaridi gelificanti)	Igrosopica ed occlusiva
• Emollienti di II generazione	Glicerolo, sorbitolo, sostituti NMF (Natural Moisturizing Factor), derivati dell'acido pirrolidone carbossilico, urea (5-10%), acido lattico, lattato di ammonio	Ripristino dell'idratazione e funzione barriera
• Emollienti di III generazione	Lipidi fisiologici: ceramidi, colesterolo, ac. grassi polinsaturi	<i>Barrier repair therapy</i>

barriera cutanea. Negli ultimi anni sono stati prodotti altri emollienti che contengono lipidi fisiologici (ceramidi, acidi grassi polinsaturi e colesterolo che favoriscono la differenziazione epidermica e correggono il difetto del cemento lipidico intercorneocitario).

L'assenza di studi clinici su frequenza di applicazione e quantità di prodotto da utilizzare non permette di dare indicazioni definitive^{3 22}. Tuttavia le più recenti linee guida suggeriscono una frequenza delle applicazioni variabile in funzione dell'entità della xerosi, delle condizioni climatiche, delle attività sportive del paziente (ad es. nuoto, ecc.)²¹. Si raccomanda di utilizzare una quantità adeguata di prodotto (150-200 g/settimana per i bambini, fino a 500 g/settimana per l'adulto)^{2 21}.

La maggior parte dei prodotti attualmente disponibili in commercio sono emulsioni più o meno fluide, creme o latti. I prodotti con un più elevato contenuto lipidico sono indicati nella stagione invernale².

Vi sono infine i cosmeceutici ed i *medical devices* che si propongono come presidi terapeutici (*Prescription emollient devices*; *PEDs*). Essi contengono una base a cui sono sovente aggiunti agenti anti-infiammatori naturali quali ad esempio il bisabololo derivato della camomilla e/o l'acido glicirretico derivato della liquirizia oppure acidi grassi essenziali della serie omega 6. Tuttavia gli studi controllati su questi prodotti, compresi gli studi comparativi, sono ancora pochi e non hanno dimostrato la maggiore efficacia di un prodotto rispetto a un altro^{5 11 18 23-30} (Tab. I S, p. 38).

Recentemente alcuni articoli hanno considerato l'uso specifico di emollienti nella prevenzione primaria della DA in neonati geneticamente predisposti; in un lavoro su 124 neonati ad alto rischio per DA che hanno applicato su tutta la superficie cutanea un emolliente l'incidenza della malattia valutata a 6 mesi di vita,

appare ridotta del 50% nei pazienti trattati³¹; risultati simili sono stati osservati da altri Autori anche in neonati prematuri³²⁻³⁴.

Box riassuntivo

Detersione

- Le linee guida suggeriscono l'utilizzo di lavaggi di breve durata in acqua tiepida, con detersivi delicati, il più possibile poveri o privi di conservanti e/o profumi.
- Effettuare una asciugatura delicata con panni non ruvidi.
- In caso di sovrainfezione batterica sono stati suggeriti bagni con ipoclorito di sodio diluito.

Idratazione

- Gli emollienti rappresentano la terapia di base della DA.
- Si deve scegliere la formulazione più adeguata e vanno applicati in quantità sufficiente in funzione dell'entità della xerosi, delle condizioni climatiche, delle attività sportive sull'intera superficie cutanea da una a più volte al giorno, soprattutto in fase di remissione della malattia.
- L'applicazione costante previene i *flares* e diminuisce l'uso di steroidi topici.

1.2 Corticosteroidi topici

I corticosteroidi topici (CST) sono tuttora ritenuti il trattamento farmacologico cardine e di prima scelta della DA³. L'utilizzo dei CST nell'eczema risale a circa 60 anni fa e la loro efficacia è stata dimostrata in più di un centinaio di RCT³⁵. Sono farmaci ad azione antinfiammatoria che si applicano sulla cute lesa per trattare l'eczema in tutte le sue fasi infiammatorie e ridurre il prurito³⁵⁻³⁷. La loro azione si esplica su numerosissime cellule dell'immunità, quali linfociti T, monociti, macrofagi e cellule dendritiche e si ipotizza che attraverso un legame con i loro specifici recettori, i CST interferiscano con i meccanismi di processazione dell'antigene,

sopprimendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie^{3 37}. Proprio in virtù di questi meccanismi d'azione, l'effetto antiprurito dei CST si apprezza solo quando il prurito è secondario all'infiammazione³⁷.

Esiste una standardizzazione riguardo alla dose di CST da applicare, che viene misurata in *finger tip unit* (unità falangetta), quantità pari a 0,5 g e corrispondente ad una riga di preparato disposta longitudinalmente sulla falange distale dell'indice della mano di un adulto, quantità adeguata all'applicazione su una superficie grande quanto i due palmi delle mani di un adulto³⁸. Utile inoltre ricordare che i CST vanno applicati dopo detersione adeguata della sede da trattare³⁹.

Per raggiungere un'efficacia terapeutica anche a lungo termine sono importanti:

A) Scelta del CST, legata a due fattori: la potenza e il veicolo del preparato. I CST sono suddivisi in 4 diversi gruppi in base alla potenza, dove il gruppo I ha potenza minore e il gruppo IV ha potenza maggiore (Tab. II, Tab. II S, p. 40). Inoltre, il veicolo modifica la potenza, ad es. le creme generalmente sono meno potenti degli unguenti di pari principio attivo. La scelta della formulazione varia in funzione della forma e della sede di eczema⁴⁰ (Tab. III). Tuttavia, bisogna tenere sempre conto di alcune considerazioni:

- i CST sono indicati per il trattamento dell'eczema e non della xerosi e/o lichenificazione; questi ultimi vanno curati risolta la fase acuta, con idratanti;

- gli unguenti possono talvolta causare follicoliti;
- il topico va applicato in strato sottile sino ad assorbimento, l'eccesso di prodotto può talvolta causare irritazioni;
- la formulazione scelta deve essere gradita cosmeticamente dal paziente onde garantire la sua compliance.

B) Frequenza delle applicazioni e durata del trattamento: la maggior parte degli studi considera l'uso dei CST una o due volte al giorno, anche perché non ci sono evidenze che una applicazione più frequente possa produrre risultati migliori; anzi, ci sono dati convincenti che suggeriscono che la singola somministrazione giornaliera sia parimenti efficace rispetto a quella doppia^{41 42}.

Spesso non c'è uniformità di comportamento né consenso in letteratura riguardo alla durata della terapia. Tendenzialmente nelle fasi più acute, si preferiscono CST di potenza medio-alta capaci di portare ad un significativo giovamento in tempi brevi⁴³, da applicare sino alla risoluzione dell'eczema, per passare poi a preparati meno potenti o scalare lo stesso sino alla sospensione in modo graduale (concetto di minima dose efficace)³. Maggior attenzione va posta laddove la cute è più sottile, ad es. le palpebre o il collo, per un maggior rischio di assorbimento. In queste sedi, specie se è necessaria un'applicazione di CST frequente, vanno preferiti preparati che hanno ridotto assorbimento sistemico e determinano in misura minore atrofia cutanea, come i nuovi CST (es. fluticasone propionato,

Tabella II. Suddivisione dei CST in 4 gruppi in base alla potenza (da Patrizi e Gurioli⁵⁴).

Poco potenti	Moderatamente potenti	Potenti	Molto potenti
<ul style="list-style-type: none"> • Idrocortisone • Idrocortisone acetato 	<ul style="list-style-type: none"> • Aclometasone dipropionato • Clobetasolo butirrato • Desametasone sodio fosfato • Desametasone valerato • Desonide • Fluocortinbutilestere • Idrocortisone butirrato 	<ul style="list-style-type: none"> • Beclometasone dipropionato • Betametasona benzoato, dipropionato e valerato • Budesonide • Desossimetazone • Diflucortolone valerato • Diflucortolone valerianato • Fluocinolone acetoneide • Fluocinonide • Fluocortolone • Fluocortolone caproato • Fluticasone propionato • Metilprednisolone aceponato • Mometasone furoato • Prednicartrato 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcinonide • Clobetasolo propionato
Gruppo I	Gruppo II	Gruppo III	Gruppo IV

Tabella III. Scelta della formulazione del CST in funzione della forma e sede della DA.

Forma di eczema	Formulazione del CST
Eritema secco	Crema/Latte
Eritema lichenificato	Unguento
Eritema essudante	Lozione/crema
Zone pilifere	Lozione/schiuma/gel

metilprednisolone aceponato, mometasone furoato, desonide) oppure immunomodulatori come gli inibitori topici della calcineurina (TIMs) (vedi Immunomodulatori topici). Una volta raggiunta la guarigione (regressione dell'eczema e miglioramento o scomparsa del prurito), l'obiettivo deve essere quello di prolungare al massimo il periodo libero da recidive, servendosi degli emollienti, ma istruendo il paziente o i familiari a riapplicare lo steroide topico subito in caso di ricaduta. La massima quantità mensile da utilizzare per evitare gli effetti collaterali locali e/o sistemici è pari a 15 g nel lattante, 30 g nel bambino e 60-90 g nell'adulto, con CST di media e alta potenza^{2 38}.

Accanto a questa strategia, negli ultimi anni si sta proponendo soprattutto nei soggetti con riacutizzazioni dell'eczema molto frequenti, un approccio più deciso, denominato "proactive", al fine di ottimizzare il controllo clinico della dermatite. La terapia "proattiva" si attua dopo avere ottenuto la guarigione dell'eczema e prevede l'applicazione intermittente di CST una o due volte a settimana, nelle sedi che più spesso vanno incontro a ricadiva anche in assenza di lesioni infiammatorie evidenti. Tale strategia riduce la percentuale di ricadute e aumenta l'intervallo libero da sintomi in maniera più efficace rispetto all'uso dei soli emollienti^{38 44}. Il razionale della terapia proattiva è quello di ottenere il controllo della malattia subclinica con quantità minime di CST⁴². Nei soggetti con lesioni essudanti e/o erosive, l'applicazione di CST (così come di qualsiasi altro prodotto topico, compresi emollienti e idratanti), può provocare bruciore ed essere mal tollerato, specie nei bambini piccoli. In questi casi l'utilizzo di impacchi riduce l'essudazione e favorisce la ripitelizzazione. L'incidenza riportata di **effetti collaterali** legati all'uso dei CST di nuova generazione è molto bassa³. Va tuttavia ricordato che un uso prolungato dei CST, specie se di elevata potenza, può provocare effetti collaterali

locali e, in rari casi, anche sistemici. Questi ultimi possono verificarsi con maggior frequenza nei bambini a causa dell'elevato rapporto tra superficie corporea totale e peso corporeo, circa 2,5-3 volte maggiore rispetto all'adulto⁴⁵. In condizioni normali solo l'1% del topico applicato svolge la sua azione terapeutica. Il restante 99% viene rimosso dalla superficie cutanea attraverso lo sfregamento, il lavaggio della cute e l'esfoliazione⁴⁵. Nonostante questo, la minima quota di farmaco che viene assorbita, in seguito a terapie inadeguatamente applicate, occlusive, molto prolungate e/o con CST di elevata potenza e di vecchia generazione, può determinare una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, specie se si associa all'utilizzo di corticosteroidi topici per altre patologie (rinite, asma)⁴⁶.

I principali **effetti collaterali locali** sono sovrainfezione dell'eczema, *striae rubrae*, atrofia cutanea, telangiectasie, oltre alla comparsa di bruciore, eritema, follicolite o eruzioni acneiformi⁴⁷. Il più temuto tra gli effetti collaterali locali è l'atrofia cutanea. Il meccanismo attraverso cui si può indurre l'atrofia dipende da un lato dall'inibizione della proliferazione dei fibroblasti, dall'altro da una ridotta sintesi di collagene. Va peraltro ricordato che la letteratura recente è abbastanza confortante in riferimento al rischio di atrofia cutanea; ad es. uno studio in cui è stato misurato lo spessore cutaneo prima e dopo un uso prolungato di steroidi topici di media e alta potenza in quantitativi discreti che non eccedono le suddette raccomandazioni, non ha dimostrato alcun grado di atrofia nelle aree di cute trattate⁴⁷. Altri studi hanno dimostrato che l'atrofia cutanea, qualora si instauri, è un fenomeno reversibile dopo qualche settimana di sospensione della terapia con CST⁴⁸. Da segnalare possibili dermatiti da contatto, da ipotizzare quando l'eczema ben trattato non risponde o peggiora con la terapia steroidea locale³; in questi casi è indicata l'esecuzione di un patch test a scopo diagnostico. Si può verificare inoltre steroido-resistenza nel caso di sovrainfezione da stafilococco⁴⁹. Ancora più eccezionale è l'osservazione di effetti **collaterali sistemici** sulla crescita, così come l'iperglicemia, l'ipertensione ed il glaucoma, riportati in studi molto datati⁵⁰, possibile complicanza delle terapie steroidee sistemiche, molto meno descritta per le terapie locali⁴⁵. Nei pazienti che devono effettuare un utilizzo prolungato di CST è necessario un follow-up per insulino-resistenza.

Si sottolinea come una revisione sistematica della letteratura riguardante gli effetti collaterali dei CST, ha concluso che **un uso corretto dei nuovi CST**, che tenga conto delle adeguate modalità di applicazione e della loro potenza, **è sicuro e garantisce un buon profilo di sicurezza**⁵¹.

Una condizione che troppo spesso si osserva specie nelle famiglie ma anche nei sanitari, è la **corticofobia** o cortisonofobia⁵²: è questa una condizione da evitare perché, a seguito di applicazioni insufficienti ed inadeguate, non si ottengono risultati utili bensì si peggiora la compliance terapeutica⁴⁷⁻⁵³. Sotto questo aspetto diventa opportuno, specie nelle forme severe di DA, mettere in risalto l'utilità di un approccio multidisciplinare, dove anche l'educazione terapeutica abbia un ruolo di rilievo.

I CST pertanto, costituiscono la terapia di prima scelta dell'eczema, e nella gran parte dei casi, sono in grado di mantenere un buon controllo della dermatite, con dei benefici che superano ampiamente gli ipotetici rischi iatrogeni⁴⁵.

Box riassuntivo

- I CST sono la terapia cardine nell'eczema specialmente moderato/grave: si applicano su cute lesa, eritematosa e/o essudante.
- L'efficacia è in relazione alla potenza (Tab. II), al veicolo del preparato (Tab. III) e alle modalità di applicazione.
- A seconda dell'età del paziente, della sede e tipologia dell'eczema va scelto il prodotto e veicolo più adatto (unguenti, creme, lozioni, latti o schiume).
- Preferibile la mono-applicazione serale e la sospensione solo dopo completa remissione della lesione trattata.
- Il bendaggio delle lesioni favorisce l'assorbimento del farmaco.
- Nelle forme recidivanti favorire la terapia "proattiva" con applicazione del CST 2 sere alla settimana sulle sedi delle recidive.
- La dose mensile di sicurezza è: 15 g nei lattanti, 30 g nei bambini, 60-90 g in adolescenti-adulti.
- I CST di più nuova generazione hanno un profilo di sicurezza molto ampio, specialmente se vengono utilizzati in modo adeguato, sino alla guarigione.

1.3 Antimicrobici topici

Le infezioni cutanee nei pazienti affetti da DA sono più frequentemente causate da *S. aureus*, *S. pyogenes* e dal virus *H. simplex* (HSV). Nei pazienti affetti da DA la prevalenza della colonizzazione cutanea e/o

nasale da parte di *S. aureus* varia dal 60 al 100%, mentre nei soggetti di controllo senza DA varia dal 5 al 30%; è segnalata inoltre una correlazione fra colonizzazione batterica e severità dell'eczema⁵⁵. Alcune delle tossine prodotte da *S. aureus* agiscono come superantigeni, inducendo l'attivazione massiva dei linfociti T contribuendo ad aggravare o mantenere le lesioni cutanee. Le tossine inoltre sembrano indurre la produzione di IgE specifiche, l'attivazione di basofili e la conseguente cascata infiammatoria⁵⁶.

La terapia antibiotica topica è indicata per il trattamento di infezioni batteriche monofocali o per impetiginizzazioni non estese, ma non in presenza di una semplice colonizzazione.

La maggior parte degli antibiotici ad uso topico sono disponibili in due formulazioni: crema e unguento. La crema è preferibile nelle forme essudanti, l'unguento è da preferire nelle forme secche con componente desquamativa (eczemi microbici lichenificati).

Acido fusidico e mupirocina sono gli antibiotici più indicati, applicati 2 volte al giorno con bendaggio laddove possibile, altrimenti 3 volte al giorno, per 7-10 giorni⁵⁷⁻⁵⁹. Poiché sono stati isolati ceppi di stafilococchi resistenti alla mupirocina, è consigliabile non prolungare la terapia oltre i 10 giorni⁵⁶. Nei bambini di età inferiore ad 1 anno si sconsiglia l'applicazione di mupirocina poiché mancano studi condotti su questa fascia d'età.

Dal 2007 negli USA la retapamulina è approvata per uso pediatrico nei pazienti al di sopra dei 9 mesi di età per la terapia dell'impetigine da *S. pyogenes* e *S. aureus* resistente a meticillina⁶⁰. È disponibile in unguento e la sua efficacia in 5 giorni di terapia è paragonabile a quella dell'acido fusidico utilizzato più a lungo; tuttavia va riservata come trattamento di seconda scelta per ceppi resistenti ai trattamenti convenzionali. Si consigliano 2 applicazioni al giorno per 5 giorni⁶¹.

La ricorrenza delle infezioni nei pazienti con DA è frequentemente associata a colonizzazione nasale da parte di *S. aureus*; in caso di positività del tampone nasale, si è dimostrata efficace la decolonizzazione con mupirocina nasale (previa esecuzione di antibiogramma) con 2 applicazioni al giorno in entrambe le narici per 5 giorni al mese, per un periodo variabile di 3-18 mesi⁵⁷.

Gli effetti collaterali più frequentemente segnalati in seguito all'applicazione di antibiotici topici comprendono: irritazioni, prurito, dermatite da contatto. Gli

episodi di dermatite da contatto sono generalmente riconducibili agli eccipienti o ai conservanti contenuti nel medicamento (i.e. lanolina, alcool cetilico, alcool stearilico)⁶².

Uno dei problemi principali nella terapia delle infezioni stafilococciche è la presenza di molteplici ceppi di *S. aureus* resistenti ai più comuni antibiotici. Negli ultimi 10 anni vi è stato un incremento di impetigini diffuse causate da *S. aureus* resistenti alla terapia con acido fusidico probabilmente legato al suo ampio e spesso inadeguato uso nelle dermatosi croniche^{62 63}. L'uso di antibiotici topici nell'eczema impetiginizzato consente una guarigione dell'infezione con minor assorbimento e bassissimo rischio di effetti collaterali sistemici. La durata del trattamento deve essere limitata alla cura dell'impetiginizzazione per prevenire rischio di sensibilizzazione e/o di sviluppo di resistenza al farmaco.

Box riassuntivo

- Gli antibiotici topici più indicati per il trattamento di una sovrainfezione batterica monofocale o non estesa sono acido fusidico e mupirocina (2-3 appl/die per 7-10 giorni).
- In caso di ricorrenza di infezioni, effettuare la ricerca dello *S. aureus* nel tampone nasale. Se positivo mupirocina nasale (2 appl/die per 5 giorni al mese) per 3-18 mesi.
- Per ceppi resistenti ai trattamenti convenzionali è indicata retapamulina unguento come seconda linea di trattamento.

1.4 Immunomodulatori topici

Tacrolimus (Protopic®) e pimecrolimus (Elidel®) appartengono alla classe degli immunomodulatori topici che agiscono inibendo la attività della calcineurina; sono stati approvati rispettivamente nel 2000 e nel 2001 per il trattamento della DA nell'adulto e nel bambino a partire dai 2 anni di età⁶⁴. Il tacrolimus è prodotto dal batterio *Streptomyces tsukubaensis*, mentre il pimecrolimus è un derivato chimico dell'ascomicina prodotta da *Streptomyces hygroscopicus*⁶⁵. I TIMs inibiscono l'attivazione dei linfociti T attraverso un meccanismo d'azione altamente selettivo che garantisce un buon controllo della patologia, un basso rischio di effetti indesiderati soprattutto quando sono necessarie terapie a lungo termine o laddove i CST possono causare effetti collaterali (es. palpebre). Il tacrolimus agisce anche su eosinofili, mastociti e basofili bloccando la produzione di citochine infiammatorie e diminuendo l'attivazione

dei linfociti T da parte delle cellule di Langerhans, mentre il pimecrolimus inibisce anche il rilascio di citochine infiammatorie da parte dei mastociti⁶⁵. I TIMs sono indicati in bambini con età superiore a 2 anni affetti da DA lieve/moderata (pimecrolimus) o moderata/severa (tacrolimus)³ che presentino uno dei seguenti requisiti: a) non siano responsivi alla terapia di prima linea con corticosteroidi topici; b) presentino controindicazioni alla terapia con corticosteroidi topici; c) presentino effetti collaterali indotti dall'uso di corticosteroidi topici come atrofia cutanea e teleangectasie; d) presentino la necessità di una terapia di mantenimento nel lungo periodo⁶⁴.

Il pimecrolimus è disponibile in crema all'1% e il suo assorbimento percutaneo è minore rispetto al tacrolimus unguento. Il tacrolimus è invece disponibile in unguento: nei bambini fra 2 anni e 15 anni è indicato allo 0,03% mentre in pazienti con età uguale o superiore ai 16 anni è indicata la formulazione allo 0,1%. Il trattamento con TIMs prevede 2 applicazioni al giorno per 2-3 settimane, poi 1 volta al giorno fino a risoluzione delle lesioni cutanee e della sintomatologia pruriginosa correlata alla dermatite.

Nel caso in cui non si verificano miglioramenti dopo 2 settimane di trattamento va considerata un'opzione terapeutica alternativa. La terapia *proattiva* illustrata per i CST si può adottare anche per TIMs, rivalutando la condizione del paziente dopo 12 mesi allo scopo di decidere se continuare la terapia^{3 66}. In caso di riacutizzazione è possibile riprendere la terapia con 2 applicazioni al giorno. Eventuali linfadenopatie presenti al momento dell'inizio della terapia vanno valutate e tenute sotto osservazione⁶⁷.

Controindicazioni all'uso di TIMs sono: pazienti con immunodeficienza congenita e/o acquisita, sospetta o accertata infezione batterica o virale, lesioni erose e/o essudanti, esposizione solare.

Il pimecrolimus e il tacrolimus possono causare una iniziale e transitoria sensazione di bruciore e/o prurito nella sede di applicazione, soprattutto se la dermatite è in fase acuta; pertanto i pazienti vanno sempre avvisati circa la possibilità di questi effetti ai fini di aumentare l'aderenza al trattamento. Per ridurre il verificarsi di bruciore o prurito può essere considerata la possibilità di iniziare prima il trattamento con corticosteroidi.

Come effetti avversi sono riportati in letteratura casi di dermatite allergica da contatto e reazioni granulomatose rosaceiformi in seguito all'applicazione di TIMs e

di melanosi delle labbra in seguito all'uso di tacrolimus unguento 0,1%^{3 68}. Numerosi studi dimostrano che l'utilizzo intermittente o continuativo dei TIMs non causa immunosoppressione sistemica e non aumenta il rischio di infezioni batteriche o virali a 5 anni^{3 69}.

La potenziale carcinogenicità dei TIMs, segnalata dalla Food and Drug Administration nel 2006, deriva dal fatto che sono stati riportati alcuni casi di tumori della pelle e linfomi in pazienti trattati con TIMs. Tuttavia i molteplici studi di sorveglianza sul farmaco condotti dopo l'immissione in commercio dei TIMs dimostrano che il numero di neoplasie maligne e linfomi nei pazienti in trattamento con TIMs è inferiore rispetto alla popolazione generale e uno studio di sorveglianza sulla popolazione pediatrica dimostra che la comparsa di neoplasie maligne e linfomi nei bambini in trattamento con TIMs è comparabile a quella della popolazione pediatrica generale^{69 70}.

Non è attualmente raccomandato il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e pimecrolimus per il trattamento topico della DA³.

Box riassuntivo

- I TIMs rappresentano una terapia di seconda linea nella DA.
 - Tacrolimus unguento è indicato per le forme moderate/severe:
 - formulazione allo 0,03% per pazienti di 2-15 anni;
 - formulazione allo 0,1% per pazienti ≥ 16 anni.
 - Pimecrolimus crema 1% è indicato per le forme lievi/moderate in pazienti di età ≥ 2 anni.
 - Controindicazioni all'uso dei TIMs:
 - età < 2 anni;
 - immunosoppressione congenita o acquisita;
 - sospetta o accertata infezione;
 - lesioni erose e/o essudanti, esposizione solare.
-

1.5 Wet-wrap dressing

La medicazione umida, o wet-wrap therapy, consiste nell'applicazione del topico, e nel bendaggio successivo con doppio strato di garze o tubolari, di cui il primo strato viene inumidito, mentre il secondo rimane asciutto.

Dopo un bagno breve, di 5 minuti, con acqua tiepida, si asciuga la cute tamponando senza sfregare, quindi si applica il topico. Successivamente si inumidisce il primo strato di garze con acqua tiepida, rimuovendo gli eccessi di liquido e si applica questo primo stra-

to di bendaggio, poi un secondo bendaggio asciutto. Qualora possibile, si rinnova l'umidificazione del primo strato durante il giorno, ogni 2-3 ore, con vaporizzatore ed acqua tiepida, dopo aver rimosso lo strato asciutto, ma non durante le ore notturne. Si raccomanda inoltre un'accurata pulizia del vaporizzatore.

I **topici più indicati** per questo trattamento sono il fluticasone propionato, il metilprednisolone aceponato, il mometasone furoato, l'idrocortisone acetato, il prednicarbato da associare ad un emolliente con base idrofilica ad una diluizione del 10% (1 parte di steroide e 9 parti di emolliente) e del 5% se si tratta il volto⁷²⁻⁷⁷. Possono essere utilizzati bendaggi aderenti ed elastici, latex-free e lavabili da applicare da 3 a 24 ore, anche se il bendaggio giornaliero è preferibile. La **durata del trattamento è variabile** da 2 a 14 giorni. I risultati maggiori si ottengono durante la prima settimana di trattamento.

È un trattamento di seconda linea, da impiegarsi nelle forme severe o refrattarie di DA, in pazienti con età superiore ai 6 mesi di vita⁷¹⁻⁷³. Non esistono precise linee guida; l'efficacia e gli effetti collaterali variano in funzione dell'età del paziente, dei topici utilizzati, del tempo di occlusione e della durata del trattamento. È necessario però avere cautele particolari quando si applica il CST nei pazienti in età puberale per il maggior rischio di sviluppare *striae distensae*.

L'**effetto collaterale** più temibile è rappresentato dall'assorbimento sistemico del topico steroideo con transitorio aumento dei livelli di cortisolo. Altri possibili effetti collaterali sono follicoliti, sovrainfezione batterica o virale, brividi durante l'applicazione dello strato bagnato se l'acqua non è sufficientemente calda. Tale trattamento necessita di personale specializzato ed è realizzabile al domicilio, solo se i pazienti ricevono una adeguata e specifica educazione terapeutica.

Box riassuntivo

- La medicazione umida si effettua con un doppio strato di garze o tubolari, il primo dei quali viene inumidito, mentre il secondo strato rimane asciutto.
 - L'indicazione è la presenza di una DA grave o resistente ai trattamenti topici di prima scelta, in pazienti con un'età superiore ai 6 mesi di vita.
 - Si utilizzano topici steroidei diluiti con emollienti al 10%, per breve periodo.
 - L'effetto collaterale più temibile è rappresentato dall'assorbimento sistemico dello steroide.
-

2. Terapie sistemiche

2.1 Corticosteroidi sistemici

I corticosteroidi sistemici, in età pediatrica ed adulta, hanno un ruolo limitato solo alla gestione terapeutica della DA grave o di difficile controllo⁷⁸⁻⁸⁰. Nonostante l'effetto antinfiammatorio, non agiscono direttamente nel ripristino della barriera cutanea e al contempo possono causare diversi e importanti effetti collaterali⁷⁸. Spesso, inoltre, si osserva un effetto rebound, cioè la comparsa di riaccensioni dopo la loro sospensione. Studi assunti a supporto della loro efficacia sono pochi e condotti su casistiche molto ridotte. Di fatto, esiste un solo studio verso placebo eseguito da Schmitt et al.⁷⁹ che valuta l'efficacia del prednisolone *per os* vs ciclosporina e placebo in pazienti che continuavano a praticare terapia topica (emollienti e steroidi). Solo 1 paziente su 27 che assumevano corticosteroidi sistemici, ha manifestato una remissione persistente nel tempo (miglioramento > 75% nello SCORAD basale dopo 2 settimane di steroidi orali e dopo altre 4 settimane di follow-up). Si sottolinea peraltro che questo studio è stato interrotto per la comparsa di significative riaccensioni dell'eczema nel gruppo trattato con prednisolone.

Una recente revisione dei trattamenti sistemici per la DA⁸⁰ in pediatria identifica solo altri 2 studi di valutazione di efficacia randomizzati controllati. Il primo lavoro ha valutato l'efficacia di una terapia di 4 settimane a base di beclometasone dipropionato, su 26 bambini affetti da eczema grave refrattario. Il risultato è stato positivo; lo SCORAD medio di gravità si riduceva del 22% senza evidenza di gravi effetti avversi. Nel secondo studio⁸², altrettanto positivo, tutti i bambini inclusi sono stati trattati per 2 settimane con flunisolide *per os* e la gravità clinica dell'eczema si riduceva in media del 39% senza riacutizzazioni dopo 3 settimane dalla sospensione della terapia. La qualità di entrambi questi studi è però molto bassa ed i dati non possono essere traslati al metilprednisolone che invece è il corticosteroide più utilizzato nella pratica clinica. In uno studio condotto in aperto⁸³ su 7 bambini affetti da eczema molto grave non responsivo, è stato somministrato metilprednisolone *ev* in bolo alla dose di 20 mg/kg/die per 3 giorni. Al termine della terapia le lesioni cutanee ed il prurito miglioravano per alcuni mesi, senza effetti collaterali di rilievo a parte una significativa ma transitoria linfopenia.

Le linee guida del Practical Allergy (PRACTALL) Consensus Group⁸⁴ del 2006 hanno suggerito che i pazienti possono beneficiare di un breve ciclo di corticosteroidi sistemici, in alcuni casi di riaccensioni acute ma il loro uso a lungo termine, specie nei bambini deve essere evitato.

In età pediatrica quindi non è consigliato l'impiego routinario di corticosteroidi sistemici.

Brevi cicli di terapia possono essere proposti in situazioni molto particolari, come una riacutizzazione grave che colpisca diffusamente la superficie corporea con prurito intenso e disturbante, un protocollo di transizione per l'inserimento a breve termine di immunomodulatori sistemici non steroidei o in presenza di comorbidità come una severa esacerbazione dell'asma⁸⁵⁻⁸⁷.

Box riassuntivo

- I pochi studi disponibili rilevano che i corticosteroidi sistemici hanno un ruolo limitato nella gestione terapeutica della DA grave in età pediatrica.
 - Le riacutizzazioni dei sintomi dopo la sospensione degli steroidi sistemici sono frequenti.
 - L'uso protratto degli steroidi sistemici è responsabile di rilevanti effetti collaterali.
 - Brevi cicli di terapia possono essere proposti in situazioni molto particolari.
-

2.2 Antimicrobici sistemici

L'alterazione di barriera e i difetti dell'immunità innata predispongono la DA alle complicazioni infettive, principalmente batteriche ma anche fungine e virali.

2.2.1 Infezioni batteriche

Come è noto, la sovrainfezione batterica più frequente è quella sostenuta da *S. aureus*, talvolta dallo *S. pyogenes* (vedi cap. 1.3 "Antimicrobici topici").

Lo *S. aureus* può essere isolato fino al 90% delle lesioni cutanee eczematose, più raramente nel bambino sotto i 2 anni (50% delle lesioni) e la densità di colonie tende ad aumentare con la gravità clinica. Tuttavia il trattamento con antibiotici sistemici va riservato solo in presenza di una chiara infezione batterica⁸⁶⁻⁹²⁻⁹⁴. La sola presenza di colonie di batteri ma senza segni clinici di infezione cutanea non è indicazione per l'antibiotico sistemico⁸⁶⁻⁸⁹ (forza di raccomandazione B; livello di evidenza II)⁸⁶.

Il tampone cutaneo non è necessario di routine per la

scelta dell'antibiotico⁹⁵. Le sovrainfezioni batteriche, comprese quelle da stafilococchi non complicate⁹⁶, possono essere trattate *per os* con un beta-lattamico per 7-14 giorni: come prima scelta la flucloxacillina (in Italia è presente solo in compresse) o in alternativa amoxicillina e ac. clavulanico o cefalosporine attive sullo *S. aureus* di I o II generazione come cefurossima e cefixima. Nei soggetti allergici ai beta lattamici si possono utilizzare la clindamicina (presente solo in compresse), oppure i macrolidi, tenendo conto che la resistenza verso questi ultimi è segnalata in una percentuale abbastanza elevata di pazienti⁹⁵. Nei casi in cui la terapia antibiotica non risultasse efficace è opportuno rivalutare la diagnosi, il livello di adesione terapeutica ed eseguire un tampone cutaneo con antibiogramma e un tampone nasale in entrambe le narici³.

Nei pazienti ospedalizzati con gravi infezioni che non rispondono alla terapia orale, si somministra vancomicina o teicoplanina per via parenterale e come seconda linea il linezolid⁹⁶.

Nelle forme ricorrenti per evitare o limitare le recidive, è opportuna l'applicazione di mupirocina intranasale 2 volte al dì per 10 giorni e/o fare un bagno con acqua addizionata di clorexidina o di soluzioni di ipoclorito di sodio (0,005%)^{90 91 97}.

È opportuno non condividere oggetti da toilette, usare saponi liquidi, lavare la biancheria da letto settimanalmente^{91 98}.

2.2.2 Infezioni virali

L'infezione da HSV si manifesta nel 3% dei pazienti e può presentare, se non diagnosticata e trattata precocemente, complicanze sistemiche (eczema erpetico, eruzione varicelliforme di Kaposi). Generalmente l'infezione è localizzata al volto e alle estremità degli arti, ma può essere anche diffusa; talvolta sono presenti febbre, linfadenopatia, cheratocongiuntivite, sovrainfezione batterica. La meningoencefalite associata è infrequente⁹⁹. Un'attenta osservazione clinica consente la diagnosi che è caratterizzata dalla presenza di vescicole di 2-4 mm di diametro, ombelicate, spesso confluenti e ricoperte da croste sierose, giallastre¹⁰⁰. La diagnosi differenziale più frequente è con l'impetiginizzazione e più raramente con l'"eczema coxsackium", in cui si manifestano lesioni compatibili con infezione da coxsackie a livello delle aree eczematose e che non richiede un trattamento sistemico¹⁰¹.

I bambini con eczema erpetico necessitano un tratta-

mento causale con acyclovir il più precocemente possibile. Il farmaco va somministrato *per os* in assenza di febbre e di sintomi sistemici, negli altri casi va somministrato *ev*^{95 102 103} (forza di raccomandazione C; livello di evidenza II⁸⁶). L'utilizzo precoce di questo trattamento ha azzerato la mortalità^{102 104}. La terapia con inibitori della calcineurina è controindicata in fase acuta¹⁰². Le ricadute possono presentarsi in circa il 15% dei casi¹⁰⁵.

2.2.3 Infezioni fungine

È stata ipotizzato che la *Malassezia* in età adolescenziale possa causare una riaccensione dell'eczema¹⁰⁶ con meccanismo immunologico e sarebbe responsabile delle forme di DA che interessano capo e collo e che non rispondono alla terapia convenzionale. In questi casi il trattamento con itraconazolo (o in alternativa ketoconazolo e fluconazolo) per via orale, si è dimostrato efficace, anche se solo in una parte dei pazienti¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

Box riassuntivo

- Il trattamento con antibiotici sistemici va riservato esclusivamente in presenza di segni e sintomi di una chiara infezione batterica, non se la cute eczematosa è solo colonizzata da batteri.
 - L'antibiotico di scelta è un beta-lattamico: flucloxacillina, amoxicillina ed ac. clavulanico o cefalosporine attive sullo *S. aureus* come cefurossima e cefixima.
 - Per evitare e limitare recidive può essere utile associare anche un trattamento con mupirocina intranasale o bagni con un antisettico quale ad esempio ipoclorito di sodio.
 - I bambini con eczema erpetico sostenuto da HSV necessitano di terapia sistemica con acyclovir prima possibile.
 - In pazienti, prevalentemente adolescenti, con DA del capo e del collo che non risponde alla terapia, si deve sospettare la presenza della *Malassezia* e si può somministrare antimicotico per via orale (itraconazolo).
-

2.3 Immunosoppressori per via sistemica

Gli immunosoppressori per via sistemica possono rappresentare una valida opzione terapeutica in presenza di dermatite estesa e molto grave, refrattaria alla terapia topica pur effettuata adeguatamente, poiché i corticosteroidi sistemici, come già detto, hanno un ruolo limitato nella gestione terapeutica. Gli immunosoppressori vanno presi in considerazione soprattutto se la malattia ha un forte impatto negativo non solo fisico ma anche sullo stato psicologico e sociale del

bambino. Il loro utilizzo va comunque riservato a Centri esperti secondo la normativa locale vigente.

Gli studi randomizzati controllati che comparano le differenti terapie sistemiche sono pochi ed è perciò difficile determinare la relativa efficacia di ciascun farmaco. Prevalentemente la letteratura suggerisce l'uso di ciclosporina, ma anche di azatioprina e methotrexate.

2.3.1 Ciclosporina

La Ciclosporina A (CsA) è un farmaco immunosoppressore che agisce direttamente sul sistema immunitario, inibendo la funzione T-cellulare^{110 111} e trova indicazione nel trattamento di diverse dermatosi¹¹². Il razionale del suo impiego nella DA si fonda su evidenze che indicano la patologia come risultato dell'attivazione di una risposta infiammatoria T-mediata a livello cutaneo (di tipo Th2 nelle lesioni acute e Th1 in fase cronica)¹¹³. Il ruolo della CsA nei pazienti affetti da DA severa e refrattaria alle terapie tradizionali è oggi consolidato (forza della raccomandazione B; livello di evidenza I-II⁸⁶). Il farmaco ha in effetti dimostrato una notevole efficacia valutabile sia in termini di riduzione degli score clinici, dell'estensione delle lesioni, del prurito e della privazione di sonno, sia per quanto riguarda un miglioramento della qualità di vita^{85 114 115}. A discapito degli indiscussi benefici della CsA, 10 trial clinici hanno rilevato, entro 8 settimane dalla sospensione del farmaco, una rapida riaccensione della dermatite, con ritorno degli score clinici ai livelli pre-trattamento¹¹⁶. Un recente studio ha confermato questo dato, indicando un tasso di ricaduta del 42%, soprattutto nei pazienti sottoposti a terapie di breve durata¹¹⁵.

La CsA può essere somministrata secondo schemi terapeutici *short-term* o *long-term*, ad alte o basse dosi. Tradizionalmente si consiglia un dosaggio di attacco di 5 mg/kg/die (secondo alcuni autori anche fino a 7 mg/kg/die) per le prime 2 settimane di trattamento, da ridurre, una volta ottenuta la risposta clinica, a 1,5-3 mg/kg/die, per una durata totale di 6-12 mesi⁸⁵. Purtroppo non esistono ad oggi evidenze sicure riguardo l'efficacia e la sicurezza di terapie di lunga durata con CsA. Nel breve periodo, invece, dosaggi elevati appaiono più efficaci nell'ottenere una rapida risposta clinica¹¹⁷.

I numerosi effetti avversi che gravano sull'assunzione del farmaco hanno indotto molti studiosi a consigliare regimi terapeutici tarati sul minimo dosaggio efficace per ciascun paziente^{115 117}.

La CsA presenta effettivamente innumerevoli effetti collaterali, reversibili, da lievi (cefalea, ipertricosi, iperplasia gengivale, parestesie) a gravi (ipertensione arteriosa, insufficienza renale)⁸⁵, con un *rate* settimanale compreso tra l'1 e il 28,2% per i primi e tra lo 0 e il 2,2% per i secondi¹¹⁷. La somministrazione del farmaco deve comunque essere necessariamente accompagnata da un attento monitoraggio, in particolare della pressione arteriosa e della funzionalità renale; la rilevazione di un'alterazione dei suddetti parametri costituisce indicazione alla riduzione o alla sospensione della terapia. Diversi *trial* clinici hanno però evidenziato come il profilo di tollerabilità del farmaco risulti migliore nel bambino rispetto all'adulto, con gli effetti avversi maggiori raramente riscontrati in età infantile¹¹⁸⁻¹²⁰. Non sono attualmente disponibili evidenze in letteratura sul possibile aumento del rischio di disordini linfoproliferativi legati all'assunzione prolungata di CsA nel trattamento della DA¹¹⁴.

In conclusione, le attuali linee guida raccomandano il ricorso alla CsA quale farmaco di prima scelta in caso di DA severa refrattaria ai trattamenti topici di prima e seconda linea¹⁰⁰. Il suo utilizzo apporta ai bambini affetti dalla malattia possibili benefici, seppure con le dovute cautele e privilegiando schemi *short term*¹¹⁸.

2.3.2 Azatioprina

L'Azatioprina (AZA) è un analogo della purina che inibisce la produzione di DNA, con azione preferenziale sulle cellule ad alta riproduzione, come le cellule B e T durante la fase infiammatoria.

I dati riguardanti l'efficacia^{121 122} dell'AZA in età pediatrica dimostrano un certo beneficio, anche se il dosaggio ottimale e la migliore durata della terapia non sono stabiliti (forza della raccomandazione B; livello di evidenza II⁸⁶). Il metabolismo dell'AZA è legato all'attività della tiopurina-metiltransferasi (TPMT), principale enzima della via delle tiopurine, di cui esistono differenti polimorfismi genetici che influiscono sulla sua azione. La mielotossicità del farmaco risulta individuale e si associa a bassa attività del TPMT.

Il range terapeutico dell'AZA somministrato ai pazienti affetti da dermatite, è variabile tra 1 e 4 mg/kg die⁸⁶. Il dosaggio più comunemente utilizzato è 2,5 mg/kg die. In Italia l'AZA è in commercio solo in compresse da 50 mg.

A volte alcuni pazienti necessitano di un trattamen-

to prolungato fino a 12 settimane per ottenere un pieno beneficio clinico. Per monitorare i possibili effetti avversi si raccomanda il controllo dei livelli di attività enzimatica del TPMT (quando possibile), dell'esame emocromocitometrico e degli enzimi epatici prima e durante il trattamento¹²³. La concomitante fototerapia non è consigliata a causa dell'aumentato rischio di danneggiamento del DNA e della carcinogenesi, in particolare con l'esposizione agli UVA¹²³.

2.3.3 Methotrexate

Il Methotrexate (MTX) è un metabolita antifolico in grado di bloccare la sintesi di DNA, RNA e purine. Probabilmente agisce con parziale meccanismo di blocco sulla funzionalità delle cellule T.

Diversi studi effettuati negli ultimi anni hanno messo in evidenza l'efficacia del MTX prevalentemente negli adulti con DA, senza gravi effetti collaterali¹²⁴ (forza della raccomandazione B; livello di evidenza II⁸⁶).

In ambito pediatrico ci sono al momento pochi studi controllati e di conseguenza l'utilizzo del MTX è prevalentemente limitato all'ambito della ricerca clinica^{125 126}; tuttavia l'utilizzo off-label di MTX può essere considerato in assenza di alternative terapeutiche¹²⁵.

La dose terapeutica in età pediatrica è considerata tra 0,2 e 0,7 mg/kg/settimana e la durata della terapia è di 10-16 settimane. La supplementazione di folati è sempre indicata durante il trattamento per ridurre la tossicità del MTX a livello dell'apparato gastroenterico e midollare. In uno studio aperto randomizzato in bambini con dermatite grave non responsivo a terapia topica e fototerapia, MTX e CsA si sono dimostrati di efficacia equivalente, riducendo dopo 12 settimane di trattamento lo SCORAD del 40%¹²⁶.

Gli effetti avversi sono numerosi. Gli esami ematologici e di funzionalità epatica e renale vanno strettamente monitorati durante tutto il trattamento. Prima di avviare questa terapia vanno eseguiti anche i test per l'infezione da epatite B e da epatite C ed una radiografia del torace.

I **farmaci biologici** (recettori solubili, anticorpi monoclonali e citochine quali interferone ricombinante, anti-TNF ed inibitori della via IgE/IL-5) sono relativamente nuovi e la mancanza di dati rende impossibile una raccomandazione all'uso allo stato attuale delle conoscenze.

Box riassuntivo

- L'utilizzo degli immunosoppressori è riservato a Centri esperti secondo la normativa locale vigente.
- La CsA è un farmaco immunosoppressore che le attuali linee guida raccomandano come prima scelta in caso di DA severa refrattaria ai trattamenti topici di prima e seconda linea.
- La CsA è efficace con riduzione degli *score* clinici e un miglioramento della qualità di vita ma sono da segnalare frequenti riaccensioni dopo la fine del trattamento.
- La somministrazione della CsA deve essere necessariamente accompagnata da un attento monitoraggio, in particolare della pressione arteriosa e della funzionalità renale.
- AZA e MTX possono essere una possibile alternativa nella DA severa refrattaria, ma mancano studi controllati che definiscano il dosaggio ottimale e la migliore durata della terapia.

2.4 Antistaminici

Gli antistaminici orali, cioè gli antagonisti dei recettori H1, che agiscono con un meccanismo competitivo, bloccando gli effetti della stimolazione dei recettori H1 (vasodilatazione, eritema, edema), compaiono da sempre nelle proposte di schemi terapeutici e linee guida per il trattamento della DA.

La loro utilità effettiva, tuttavia, è oggetto di controversie ed è stata più volte contestata^{95 127}: in tutte le pubblicazioni il loro uso viene "tollerato" o quantomeno "permesso" per brevi periodi allo scopo di controllare il prurito. Per alcuni autori^{86 128} l'uso dell'antistaminico sistemico trova il suo razionale unicamente nei pazienti con dermatite associata a sintomi di oculorinite allergica¹²⁹, usandoli, quindi, in buona sostanza, per una patologia diversa dalla dermatite. Infatti il prurito della dermatite riconosce una patogenesi molto complessa, non riconducibile alla sola liberazione di istamina¹³⁰, ma con il coinvolgimento di diversi altri mediatori in grado di evocare il prurito, come proteasi, *gastrin-releasing peptide*, sostanza P e IL-31. Dati sperimentali mostrano con sempre maggior forza che la componente predominante del prurito è mediata da recettori PAR-2 (presenti sui cheratinociti e su altre cellule cutanee) attivati da proteasi¹³¹.

Gli antistaminici anti-H1 di prima generazione sono lipofili, cosa che consente loro il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica e il conseguente effetto sedativo. Gli antistaminici di II generazione sono poco o nulla lipofili e quindi, non superando la barriera ematoencefalica, hanno scarse o nulle proprietà sedative (Tab. IV, Tab. III S, p. 41).

Si intuisce quindi perché, pur in assenza di prove di efficacia, sia pediatri sia dermatologi anche se non "rac-

comandano", trovino una giustificazione all'uso di antistaminici di prima generazione per sfruttarne l'effetto sedativo e cercare di migliorare il riposo notturno¹³². Da segnalare che l'osservatorio dell'EMA (*European Medicines Agency*), nel maggio 2014 ha avviato una revisione dei farmaci contenenti idrossizina a causa dei possibili effetti indesiderati sull'attività elettrica del cuore¹³³. Oltre ai recettori H1 e H2 (in prevalenza gastrici) esistono recettori H3 espressi prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale e, in quantità minore, in quello periferico, e recettori H4 che giocano un ruolo che si va definendo come sempre più importante nella regolazione delle risposte infiammatorie ed immuni. Per completezza di informazione, è doveroso un accenno all'euforia che si era creata attorno all'uso dell'antistaminico (cetirizina/levocetirizina) come farmaco che potesse in qualche modo modificare la storia naturale della malattia atopica¹³⁴. I primi risultati dello studio ETAC furono pubblicati nel 1998, ma negli anni successivi l'analisi dei rapporti rischio/costo del trattamento/beneficio hanno dimostrato la non applicabilità della somministrazione dell'antistaminico come "preventivo" e su questo studio multicentrico è rapidamente sceso l'oblio, pur restando confermata la sostanziale buona tollerabilità del farmaco¹³⁵. Molti studi sono in corso sui recettori H4 e i loro antagonisti, per gli effetti che potrebbero avere sulla risposta infiammatoria ed immune in diverse malattie compresa la DA, dove la loro espressione su cellule dendritiche e cheratinociti favorirebbe una risposta di tipo TH2 e la produzione di vari mediatori della flogosi, compresa IL-31, implicata nella complessa genesi del prurito¹³⁶. Infine l'utilizzo topico non è raccomandato per rischio di assorbimento e di allergia da contatto³.

Box riassuntivo

- Non ci sono evidenze per raccomandare l'uso generalizzato degli antistaminici come terapia di supporto della DA.
- Brevi cicli di antistaminici sedativi (I generazione) possono essere utilizzati nei bambini in cui il prurito provoca disturbi del sonno.
- L'utilizzo topico non è raccomandato per rischio di assorbimento e di allergia da contatto.

2.5 Fototerapia

La fototerapia è un trattamento di secondo livello, da utilizzare quando la DA non è controllata con emol-

Tabella IV. Classificazione degli antistaminici e relativo nome commerciale (da Repertorio AIFA 2015).

Classificazione	Nome commerciale
I generazione	
Alchilamine: Clorfeniramina	Trimeton
Dimetindene	Fenistil
Etanolamine: Difenidramina	Allergan, Aliserin
Etilendiamine: Tonzilamina	–
Fenotiazine: Prometazina	Farganesse
Piperazine: Idrossizina	Atarax
Piperidine: Ciproeptadina	Periactin
Oxatomide	Tinset
Considerate come "intermedie, ancora dotate di una certa lipofilia	
Ketotifene	Allerket, Chetofen, Sosefen, Zaditen
II generazione	
Cetirizina	Cerchio, Ceteris, Formistin, Generit, Leviorinil, Prizitec, Raingen, Rinalgit, Ritecam, Sotrizol, Stamidix, Suspiria, Tezastin, Zirtec
Loratadina	Clarityn, Fristamin
Ebastina	Clever, Kestine, Netan
Acrivastina	–
Astemizolo	–
Terfenadina	–
Azelastina	–
Mizolastina	Mizollen, Zolistam
Bilastina	Robilas, Ayrinal
Rupatadina	Pafinur, Rupafin
Levocabastina	–
Metaboliti attivi degli aa di II generazione (c.d III generazione)	
Levocetirizina	Xyzal
Decarboetossiloratadina o Desloratadina	Aerius, Azomyr, Dasselta, Efestad
Norastemizolo	–
Terfenadina carbossilato o fexofenadina	Fixodin, Telfast

* Gli equivalenti generici sono riportati in Tabella III S.

lienti, steroidi topici e TIMs. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia della fototerapia nella DA, sia nella fase acuta sia in quella cronica^{86 137}.

Gli apparecchi attualmente disponibili emettono spettri di radiazione UVA e UVB; in particolare UVB a banda stretta (narrow-band UVB o UVBTLO1 311-313 nm) e UVA1 (340-400 nm). La fototerapia con UVA1 può essere effettuata con alte dosi (130 J cm²), medie (50 J cm²) o basse (10 J cm²).

Il meccanismo d'azione degli UV nell'eczema non è completamente noto ma si ipotizza un effetto antimicrobico con riduzione della colonizzazione dello *S. aureus*, e induzione della produzione di citochine con azione antinfiammatoria ed immunosoppressiva.

La fototerapia con UVBTLO1 è indicata nelle forme moderate croniche di DA, mentre nelle fasi più severe ed essudanti si prediligono gli UVA1 a dosi alte. La fototerapia con UVBTLO1 è ad oggi la più utilizzata sia per la maggiore disponibilità di queste apparecchiature nei centri, sia per la buona tollerabilità, efficacia e basso rischio cancerogeno a lungo termine^{137 138}. Non è però indicata in bambini con meno di sei anni; ad oggi non esistono precise linee guida ed in generale si seguono i protocolli della psoriasi (2-3 sedute settimanali) e la dose iniziale si calcola o con la dose minima eritemigena o in base al fototipo secondo Fitzpatrick. Si può associare agli emollienti che migliorano l'efficacia del trattamento e, se necessario, agli steroidi topici per meglio controllare l'eczema all'inizio della terapia. Mancano dati relativi alla durata della remissione e di confronto fra i vari schemi impiegati. Effetti collaterali comuni all'inizio del trattamento sono: prurito, senso di bruciore, eritema, follicoliti. Non è noto il rischio della fototerapia con UVBTLO1 sul lungo termine anche se sembra dimostrata la sicurezza dai dati estrapolati nei pazienti con psoriasi.

Box riassuntivo

- La fototerapia è un trattamento di secondo livello da utilizzare quando la DA non è controllata da altre terapie.
- La fototerapia può essere indicata dall'età scolare utilizzando in prevalenza la UVB a banda stretta (UVBTLO1).
- Gli schemi terapeutici sono quelli impiegati per la psoriasi e si effettuano 2-3 sedute alla settimana per periodi in genere di alcuni mesi in base alla risposta clinica.
- Non sono riportati effetti cancerogeni a lungo termine.

2.6 Immunoterapia con allergene

L'immunoterapia con allergene (seguendo l'acronimo inglese AIT) potrebbe teoricamente rappresentare un'ulteriore opzione terapeutica in quel sottogruppo di pazienti in cui l'intervento di prevenzione ambientale per gli acari non ha portato a miglioramenti significativi. La base su cui si fonda l'AIT è indurre una tolleranza immunologica agli allergeni, somministrando al paziente allergico dosi crescenti dell'allergene inducente la sintomatologia, allo scopo di renderlo tollerante all'allergene stesso e "rieducando" in tal modo il suo sistema immunitario^{140 141}. L'efficacia terapeutica dell'AIT è stata chiaramente dimostrata nell'asma, nella rinite e nell'allergia agli imenotteri¹⁴²⁻¹⁴⁵.

Ad oggi l'AIT non rappresenta un trattamento di provata efficacia nella cura della DA. Infatti, mentre le linee guida europee della DA del 2012 affermavano che l'immunoterapia potesse avere effetti positivi in un gruppo altamente selezionato di pazienti con sensibilizzazione allergica ed eczema, le ultime linee guida del 2014 dell'AAD non prendono assolutamente in considerazione questo tipo di trattamento⁸⁶.

Per molti anni l'AIT non è stata considerata un'opzione terapeutica poiché la si riteneva associata ad un peggioramento della malattia. Negli ultimi studi sino ad ora eseguiti non sono stati, però, evidenziati peggioramenti importanti delle lesioni cutanee: anzi il trattamento è stato generalmente ben tollerato nella maggior parte dei pazienti^{146 147}.

Dal 1974 sono stati pubblicati diversi studi clinici sul trattamento della DA con AIT che hanno incluso anche soggetti in età pediatrica (Tab. IV S, p. 42); tuttavia pochi sono gli studi controllati: in revisioni recenti gli autori concludono che gli studi non erano ancora sufficienti per raccomandare l'impiego della AIT come opzione terapeutica^{148 149}. Tuttavia gli autori individuano come possibili candidati all'AIT un sottogruppo di pazienti altamente selezionati e con le seguenti caratteristiche: a) sensibilizzazione IgE-mediata (in particolare agli acari della polvere, ma anche polline di betulla e graminacee); b) DA severa (SCORAD > 50); c) eventuale positività degli Atopy Patch Test per l'allergene in causa. Una recente meta-analisi effettuata su 8 RCT che coinvolgevano anche popolazioni in età adulta ha dimostrato l'efficacia dell'AIT, ma l'analisi del sottogruppo riguardante i quattro studi sulla popolazione pediatrica non ha mostrato risultati significativi.

L'analisi della sicurezza del trattamento ha evidenziato un numero comparabile di reazioni sistemiche e locali tra i pazienti trattati e i controlli e l'assenza di reazioni avverse severe in tutti gli studi inclusi. Nonostante le conclusioni degli autori siano favorevoli all'efficacia del trattamento della DA con AIT, la metodologia utilizzata per la metanalisi è stata recentemente messa in discussione¹⁵⁰. Mancano ancora trial randomizzati ed osservazionali a lungo termine contro placebo che valutino inoltre i possibili reali effetti "disease modifying". Pertanto, nonostante gli studi pubblicati fino ad ora abbiano mostrato l'assenza di controindicazioni, la sua indicazione terapeutica nei pazienti affetti esclusivamente da DA rimane tuttora controversa².

Box riassuntivo

- L'AIT non può essere considerata un'opzione terapeutica in tutti i pazienti affetti da dermatite, anche se gli studi clinici effettuati hanno rilevato un buon profilo di sicurezza.
 - La presenza di uno scarso numero di studi clinici randomizzati controllati e l'elevata eterogeneità dei lavori pubblicati costituisce un forte limite per la sua indicazione nella pratica clinica quotidiana.
 - L'AIT potrebbe invece rappresentare un'opzione terapeutica in un sottotipo selezionato di pazienti: presenza di sensibilizzazione agli acari della polvere, identificazione di correlazione tra esposizione all'allergene e quadro clinico, dermatite severa.
-

3. Interventi non farmacologici

3.1 Ruolo degli alimenti

Il tema del legame tra DA e allergia alimentare (AA), o meglio dell'AA come causa della DA, continua a dividere le opinioni di chi si occupa di questa complessa malattia. Tale nesso di causalità, nasce dall'osservazione dell'insorgenza in bambini con DA di reazioni allergiche di tipo immediato dopo l'eliminazione e la successiva reintroduzione di alcuni cibi, in particolare del latte vaccino (LV) e dell'uovo¹⁵²⁻¹⁵⁸. Va inoltre rilevato che in molti studi è stato dimostrato che più grave è la DA¹⁵⁸⁻¹⁶¹ e più precoce il suo esordio¹⁶² e maggiore è l'associazione con un'AA IgE-mediata (comorbidità). I cibi che con più frequenza sono causa di AA in soggetti con DA sono LV, uovo, arachide, grano, soia, nocciole e pesce¹⁶¹.

Sebbene la DA si sia rivelata malattia eterogenea e molto complessa, un importante spartiacque è dato dalla presenza di IgE elevate (IgE-associata o estrinseca) o normali (non IgE-associata o intrinseca). Quest'ultima, che è più comune nei bambini di età prescolare¹⁶³ e nell'adulto¹⁶⁴, è associata, fra l'altro, a un minore rischio di sviluppare asma.

Secondo Bergmann et al.¹⁶⁵ i pattern delle reazioni cliniche al cibo in pazienti con DA possono essere suddivisi in tre gruppi: a) reazioni di tipo immediato, generalmente IgE-dipendenti, insorgenti entro le 2 ore e caratterizzate da orticaria, angioedema, rash, prurito e possibile coinvolgimento del tratto gastrointestinale e respiratorio; b) reazioni di tipo ritardato (*delayed*) che si presentano da 6 a 48 ore dopo l'introduzione del cibo con predilezione delle zone tipiche dell'eczema e suggestive di un pattern non-IgE mediato; c) un tipo misto, presente nel 40% dei bambini con DA e test di provocazione alimentare positivo¹⁶⁶.

Nel 1978 Atherton et al.¹⁶⁷ hanno per primi dimostrato, con uno studio ben controllato, un miglioramento della DA a seguito di una dieta senza LV e uovo. Studi successivi^{155 156 158 168} segnalano, nella gran parte dei casi, solamente l'insorgenza di sintomi immediati dopo l'assunzione dei cibi dimostrando sostanzialmente la presenza, insieme alla DA, di un'AA (comorbidità). Nei suddetti lavori, a quest'osservazione seguono una serie di spiegazioni circa il ruolo delle IgE (e del successivo rilascio dell'istamina) nell'insorgenza di reazioni immunologiche che in seguito, senza che questo sia dimostrato negli stessi studi, dovrebbero portare all'insorgenza o all'aggravamento delle vere lesioni eczematose. In contrasto con questi studi, Rowlands et al.¹⁶⁹ sono riusciti a dimostrare un nesso fra reintroduzione dei cibi precedentemente eliminati e recrudescenza (tardiva) della DA in un solo bambino su 17 ospedalizzati con DA grave. Altri studi che dimostrino l'insorgenza di reazioni tardive di tipo eczematoso senza essere precedute da reazioni allergiche immediate sono scarsi e talora metodologicamente deboli^{157 170}.

Ci si deve comunque porre il problema se nei soggetti con DA IgE-associata l'eventuale presenza di un'AA sia un problema a sé stante (comorbidità) e senza effetti sulla DA stessa oppure se la fase acuta (IgE-dipendente) possa essere un fattore scatenante (*trigger*) le lesioni di tipo tardivo. Un'altra opzione è se un alimento possa di per sé e direttamente generare le lesioni tardive della DA. Questa problematica è messa ancora più in

evidenza da Rowlands et al.¹⁶⁹ che argomentano che spesso il contrasto fra le opinioni dipende dal fatto che se da un lato c'è chi richiede l'evidenza di un'eczematizzazione delle lesioni dopo test di provocazione orale con alimenti, dall'altro c'è chi interpreta le reazioni acute come il rash, l'orticaria o il prurito come precursori delle lesioni eczematose. Questi Autori, dal canto loro, concludono che sebbene sia possibile che il cibo possa indurre una vera lesione eczematosa (evento infrequente e nella loro casistica dipendente dal solo uovo), questa sia piuttosto un'eccezione che la regola. La predisposizione genetica che porta a un difetto di formazione della barriera cutanea è accompagnata a una risposta immunologica anomala che rende la cute ancora più debole rispetto a fattori aggressivi ambientali. Va però notato che non tutti i pazienti con DA manifestano un difetto di barriera e che non tutti i pazienti con deficit di filaggrina (FLG) presentano DA. È vero, però, che soggetti con DA e concomitante deficit di FLG tendono ad avere un più precoce esordio della malattia che a sua volta è più grave, persistente e più facilmente associata alla sensibilizzazione allergica¹⁷¹⁻¹⁷³. Riguardo agli alimenti è stato dimostrato, in particolare, un maggior nesso fra mutazione della FLG e allergia all'arachide¹⁷⁴ e, secondo una più recente ipotesi, sarebbe proprio il deficit di FLG a permettere la penetrazione attraverso la cute anche di allergeni alimentari che, interagendo col sistema immune, indurrebbero un'AA. Infatti, sebbene la sensibilizzazione agli alimenti avvenga classicamente attraverso l'intestino, Lack et al.¹⁷⁵ hanno dimostrato che la sensibilizzazione all'arachide si può realizzare senza una sua precedente ingestione, ma semplicemente applicandola, sciolta in un olio, su una cute infiammata. Inoltre, Fox et al.¹⁷⁶ hanno rilevato un'associazione fra l'esposizione ambientale con arachide e il rischio di sviluppare allergia all'arachide ed è stato dimostrato che tracce di questo alimento possono trovarsi nell'ambiente su suppellettili, nella polvere e sulle mani¹⁷⁷.

Quanto sopra esposto ha portato recentemente a far pensare di ribaltare il meccanismo patogenetico che legherebbe l'AA alla DA: non sarebbe, infatti, l'AA a indurre la DA, ma sarebbe una cute con un deficit di barriera ed esposta al cibo la responsabile dapprima di una sensibilizzazione e, in seguito, di una vera AA¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Per contro, il consumo precoce degli alimenti indurrebbe, attraverso il sistema gastrointestinale, una tolleranza alimentare¹⁸¹⁻¹⁸³. La tempistica e il

bilanciamento dell'esposizione cutanea e/o intestinale determinerebbero se il bambino svilupperà un'allergia o una tolleranza alimentare¹⁸⁴. Questo modello umano relativo all'arachide troverebbe conferma in alcuni modelli murini ove l'abrasione della pelle e la successiva deposizione di arachide o ovalbumina porta a una significativa risposta IgE specifica^{185 186} che, a sua volta, può esitare in una AA clinicamente evidente come nel caso di soggetti con DA esposti all'olio di arachidi¹⁷⁵, specialmente se l'esposizione viene effettuata con dosi relativamente alte dell'allergene.

Questa nuova visione del problema appare semplicistica poiché tenta di esportare il modello dell'arachide a ogni altro alimento, segnatamente al LV, l'uovo e il grano. È probabile, infatti, che la concentrazione nell'aria degli allergeni alimentari (eccezion fatta per l'arachide) non sia così elevata come quella degli allergeni inalanti. La dinamica della sensibilizzazione agli allergeni alimentari in soggetti con DA ha, infatti, un profilo diverso da alimento ad alimento¹⁸⁷ comportandosi l'arachide similmente a un allergene inalante (aumento continuo della concentrazione delle IgE specifiche nel tempo), mentre le IgE specifiche per il LV e l'uovo tendono a diminuire nel tempo. Inoltre, la concentrazione di allergeni alimentari presenti nella polvere dei materassi varia da alimento ad alimento¹⁸⁸. È noto, infine, che bambini con DA possono essere già sensibilizzati all'uovo¹⁸⁹ anche senza averlo mai ingerito¹⁹⁰.

Quanto esposto sopra è per porre l'accento sul fatto che sebbene la cute del soggetto con DA possa consentire l'ingresso di allergeni alimentari e non, essa non dovrebbe essere considerata né l'unica, né l'esclusiva porta d'entrata di allergeni alimentari per il motivo semplice che l'AA si manifesta anche in soggetti che non presentino DA o laddove non vi sia un danno cutaneo¹⁹¹. Nello studio di Flohr et al.¹⁹² sono stati reclutati 619 bambini allattati esclusivamente al seno reclutati a 3 mesi di età. Di essi 154 (24,9%) soffrivano di DA, ma a loro volta solo il 24% presentava una mutazione della FLG (peraltro presente anche nell'8,4% dei soggetti che non avevano DA). In maniera inattesa per gli Autori, la DA correlava con la sensibilizzazione alimentare, ma non con il deficit di FLG. Gli Autori sostengono, quindi, che poiché i bambini erano tutti allattati al seno e poiché nel latte materno sono presenti pochi allergeni è possibile che la sensibilizzazione sia avvenuta attraverso la pelle e non attraverso l'intestino e supportano questo concetto

con la loro precedente dimostrazione della sensibilizzazione all'arachide attraverso il contatto della cute di soggetti con DA con olio di arachide¹⁷⁵. A nostro parere questa spiegazione contiene una forzatura poiché è stato ampiamente dimostrato che il passaggio di proteine eterologhe nel latte materno può essere notevole, sia nei soggetti con DA, sia in quelli sani¹⁹³. Sarebbe poi la predisposizione individuale o le particolari condizioni intestinali a far sì che questo passaggio di proteine possa indurre dapprima una sensibilizzazione e poi una vera e propria AA. La cute lesionata (ma soprattutto con infiammazione immunologica) rappresenterebbe, quindi, solo una possibile via di entrata per gli allergeni, ma probabilmente per avere un impatto sulla malattia, essa deve essere aggredita in modo notevole come avviene, appunto, con le arachidi quando esse vengano spalmate direttamente sulla cute oppure quando se ne faccia un grande uso cui può conseguire lo sporcarsi le mani per il modo peculiare in cui esse vengono in genere mangiate. La cosa avviene necessariamente meno per il LV che, invece, è bevuto e non portato alla bocca con le mani che, quindi, restano in genere pulite.

Infine, va considerato che la stessa infiammazione allergica, comunque prodotta, è capace di provocare un danno alla stessa barriera cutanea inibendo la formazione di FLG¹⁹⁴. Ci si può quindi porre il problema su cosa fare una volta che l'infiammazione allergica sia presente anche nel caso che sia indotta da un'AA. Tale approccio non dovrebbe apparire peregrino se si pensa agli sforzi che si fanno nei soggetti con DA per eliminare altri fattori *trigger* come, ad esempio, l'acaro della polvere¹⁹⁵. Da quanto precede, possiamo proporre le seguenti conclusioni e indicazioni pratiche:

Box riassuntivo

- La DA è malattia multigenica e multifattoriale spesso associata alla produzione di un eccesso di IgE totali e/o specifiche. Questo può associarsi a una possibile sensibilizzazione ad allergeni sia inalanti sia alimentari.
- Accanto alla sensibilizzazione gastrointestinale o via latte materno, anche la via transcutanea si annovera quando la cute sia difettosa e/o sia sede d'infiammazione allergica. Quest'ultima, a sua volta, può essere causa di altro danno alla barriera cutanea con l'innescare di un circolo vizioso.
- Se dall'anamnesi di un soggetto con DA si evince una possibile AA (comorbidità) andrà valutato se esista una sensibilizzazione alimentare e se i sintomi siano tali da dover adottare una dieta di eliminazione (sintomi im-

mediati importanti quali shock, orticaria, diarrea persistente, asma). In caso contrario, molto spesso, vale la pena di non eliminare dalla dieta alimenti cui il soggetto è sensibile, anche al fine di indurre una sorta di desensibilizzazione alimentare.

- Nel caso che un'adeguata terapia con emollienti e corticosteroidi topici sia inefficace e vi sia il sospetto di una possibile un'eziologia alimentare, si può tentare una dieta di eliminazione con successivo challenge alimentare. Va detto che in genere, se la DA è adeguatamente curata, l'effetto stesso della terapia può superare l'eventuale danno lieve indotto da un alimento col vantaggio di eludere gli effetti dannosi di una dieta di eliminazione.
- In soggetti con DA medio-grave è giustificabile l'esecuzione dei test cutanei, in particolare per l'uovo. Se esso risulta positivo è consigliabile l'introduzione dell'uovo in ambiente protetto.
- Da alcuni, pur ammettendo una possibilità remota che un alimento possa essere implicato nel peggioramento di una DA, non è approvata la procedura di porre il soggetto con DA a una dieta diagnostica per la possibilità che la successiva reintroduzione dell'alimento sospetto possa causare reazioni allergiche anche gravi.

3.2 Ruolo dei trigger ambientali

Diversi fattori ambientali sembrano avere un ruolo nella DA ed in particolare nelle sue riacutizzazioni. Oltre ai noti irritanti meccanici e chimici (es. la lana, i saponi forti, articoli da toilette contenenti alcol o profumi), è stato ipotizzato un ruolo anche degli allergeni domestici, degli inquinanti ambientali e delle variazioni climatiche.

3.2.1 Acari

Gli acari della polvere, il *D. pteronyssinus* ed il *D. farinae*, sono stati riconosciuti come la principale fonte di allergeni domestici, in particolare nelle regioni a clima temperato². Gli acari rilasciano nell'ambiente numerosi allergeni, tra cui cistein-proteasi (Der p 1, Der f 1), serin-proteasi (Der p 3, 6 e 9), glicosidasi, proteine leganti i carboidrati, proteine leganti il calcio, proteine muscolari e del citoscheletro¹⁹⁶. Oltre alla classica via di sensibilizzazione allergica, ci sono evidenze che alcuni allergeni dell'acaro (quali le proteasi) possono esercitare anche un'azione pro-infiammatoria non-IgE mediata, agendo sia direttamente sulla barriera epiteliale, sia stimolando i recettori del sistema immunitario innato a rilasciare citochine ed interleuchine pro-infiammatorie^{196 197}. Diversi studi hanno poi osservato una correlazione tra il grado di esposizione agli allergeni dell'acaro durante la prima infanzia ed il rischio

di sensibilizzazione allergica^{198 199}. In alcuni pazienti con DA, è stato documentato che l'esposizione agli acari della polvere mediante contatto diretto o per via inalatoria può esacerbare la malattia²⁰⁰. Tuttavia il ruolo di tale esposizione nella patogenesi della DA rimane ancora controverso, in quanto correlazioni positive si sono osservate prevalentemente in studi di tipo osservazionale²⁰¹. Inoltre, gli studi di intervento in cui è stata valutata l'efficacia della profilassi ambientale anti-acaro, quali l'utilizzo di federe copri-cuscino e copri-materasso in tessuto anti-acaro, sebbene dimostrino l'utilità di tali misure nel ridurre la concentrazione degli allergeni degli acari nelle aree domestiche di accumulo, non risultano tuttavia concordi in merito alla loro efficacia sul rischio di sensibilizzazione allergica²⁰²⁻²⁰⁴ e sulla gravità della DA. Un significativo miglioramento dello score clinico della DA è stato ottenuto grazie a stringenti misure di profilassi ambientale rispetto al gruppo di controllo, specie nei soggetti con DA più severa²⁰⁵. Simili risultati, seppur di minore entità, si sono osservati in altri due studi condotti rispettivamente su una popolazione di soli bambini ed una di soli adulti affetti da DA^{206 207}. I numerosi studi sul rapporto DA e ambiente, non hanno ad oggi fornito una conferma precisa sul rapporto tra acari ambientali e evoluzione della DA. Tuttavia una delle possibili ragioni di tale discordanza, oltre alla complessa eziopatogenesi della DA, è la mancanza di omogeneità nelle misure di profilassi adottate^{195 208 209}.

Attualmente le raccomandazioni per la profilassi anti-acaro prevedono infatti l'applicazione contemporanea di più livelli di intervento, quali la riduzione del livello di umidità relativa in casa (principale fattore favorente la crescita degli acari) da mantenere attorno al 50%, l'utilizzo di federe copri-materasso e copri-cuscino in tessuto dimostrato anti-acaro, l'eliminazione delle fonti di accumulo dell'allergene (come moquette, tappeti, tende, peluche), il lavaggio settimanale delle federe a temperature di circa 60° e l'aspirazione periodica degli ambienti con aspirapolvere dotato di filtro in grado di rimuovere l'allergene (filtro HEPA)¹⁹⁵. In ogni caso, alla luce dei risultati promettenti di alcuni studi sulla profilassi anti-acaro, la società americana di dermatologia si è da poco espressa sull'argomento, raccomandando di prendere in considerazione le misure di profilassi anti-acaro (in particolare le federe copri-cuscino e copri-materasso) nei pazienti sensibilizzati

ad acari della polvere e con DA non controllata dalla terapia topica⁸⁶.

3.2.2 *Animali domestici*

Oltre agli acari, un ruolo è stato ipotizzato anche per l'esposizione agli allergeni degli animali domestici. Tuttavia, attualmente la relazione tra esposizione precoce a tali allergeni e la comparsa di sensibilizzazione e di malattie allergiche è controversa. Recenti studi di coorte indicano che il primo anno di vita rappresenta un periodo critico, durante il quale l'esposizione agli animali domestici, in particolare al cane, potrebbe ridurre il rischio di sviluppare sensibilizzazione allergica e DA in età successive²¹⁰. I risultati non sono però sempre omogenei e sono spesso gravati da fattori confondenti, quali la presenza di familiarità per allergie ed il grado di esposizione *outdoor* agli allergeni del cane e del gatto, che si trovano in concentrazioni significative nei luoghi pubblici e nelle scuole anche in assenza di tali animali²¹¹. Ad oggi non ci sono pertanto evidenze conclusive per raccomandare di tenere o di allontanare un animale domestico già presente in casa allo scopo di prevenire la sensibilizzazione e la comparsa di malattie allergiche, compresa la DA²¹².

3.2.3 *Inquinanti ambientali*

Crescenti evidenze dimostrano una correlazione tra il livello di inquinanti ambientali e le malattie respiratorie allergiche, particolarmente evidente nelle regioni che vanno incontro a rapidi processi di industrializzazione²¹³. Risulta invece meno definito il ruolo dell'esposizione a tali inquinanti nei soggetti con DA, in quanto solo alcuni studi prospettici hanno documentato un associazione tra le concentrazioni di inquinanti, in particolare quelli prodotti dal traffico veicolare (ossidi di azoto, particolato aerodisperso, PM), e la DA²¹⁴. Ciononostante, recenti evidenze sembrano supportare il ruolo degli inquinanti ambientali come fattori esacerbanti la DA. Le concentrazioni di PM 10 e di acidi organici volatili sono state correlate con le esacerbazioni della DA²¹⁵ mentre un miglioramento clinico si è osservato accentuando le misure di pulizia entro le aule di una scuola materna con riduzione ambientale del PM 10²¹⁶.

3.2.4 *Influenze climatiche*

Infine recente attenzione è stata rivolta al ruolo delle variazioni climatiche, che potrebbero in parte influire

sulla diversa prevalenza della DA nel mondo. Osborne et al. hanno documentato una minore prevalenza della DA nei bambini australiani che abitano nelle regioni più vicine all'equatore²¹⁷. Similmente, Silverberg et al. hanno mostrato che la prevalenza di DA negli Stati Uniti è inferiore nelle regioni con più alta esposizione solare²¹⁸. Questi dati supportano l'ipotesi di legame fra DA e livello di vitamina D. D'altro canto invece in una recente indagine prospettica è stato osservato che una più alta esposizione solare e temperature più calde si associano ad una DA non controllata²¹⁹. Sebbene tali correlazioni non provino una causalità, è necessario educare il paziente e la famiglia al possibile ruolo dei fattori climatici, con particolare attenzione all'esposizione a temperature molto calde (sia ambientali sia domestiche durante i periodi invernali), che possono aumentare la sudorazione e l'evaporazione di acqua dalla pelle, incrementando la secchezza e l'irritazione cutanea²¹⁹.

Box riassuntivo

- Evitare irritanti meccanici e chimici (es. lana, saponi forti, articoli da toilette contenenti alcol o profumi).
 - Le misure di profilassi anti-acaro andrebbero raccomandate nei pazienti sensibilizzati agli acari e con un quadro di DA non controllata dalla terapia topica.
 - Non ci sono evidenze conclusive per raccomandare di tenere un animale domestico o di allontanarlo se già presente in casa allo scopo di prevenire la comparsa di sensibilizzazione e DA.
 - Adattare la terapia emolliente a seconda delle caratteristiche climatiche dell'area (umidità relativa, esposizione solare, temperatura).
-

3.3 I tessuti

Nei pazienti con DA il contatto diretto con alcuni tessuti (es. lana o nylon) è una fonte di irritazione per la forma rigida delle fibre, mentre l'utilizzo di tessuti più morbidi (es. tessuti a maglia di seta, in cotone anche arricchiti con argento) può favorire la riduzione dell'irritazione cutanea²²⁰. Questi tessuti hanno proprietà benefiche in quanto riducono l'attrito e permettono alla pelle di respirare e assorbire il sudore e gli essudati, fattori importanti nel mantenimento dell'equilibrio idrolipidico della pelle²²¹. L'efficacia dei nuovi tessuti a maglia di seta addizionati con agenti antibatterici (es. Dermasilk®), è stata però valutata in un numero molto limitato di studi clinici controllati. Questi studi hanno

mostrato risultati incoraggianti, per quanto riguarda il miglioramento degli score clinici e la riduzione delle recidive in fase di mantenimento²²¹⁻²²⁴; uno di questi prodotti come lenzuola (DermaTherapy®) ha ricevuto l'approvazione FDA come dispositivo medico di classe I²²⁵. In uno studio di Gauger et al.²²⁶, anche i tessuti arricchiti con argento sono risultati efficaci nel migliorare i sintomi della DA entro 2 settimane dall'inizio del trattamento, con comfort e funzionalità significative. Tuttavia, bisogna tenere conto del possibile assorbimento percutaneo dell'argento che diventa maggiore su cute lesa, anche se in un recente studio questo non è stato osservato²²⁷.

In considerazione del numero limitato di studi clinici effettuati, a fronte degli elevati costi di questi tessuti, le più recenti linee guida americane riportano un'evidenza limitata a supporto dell'utilizzo di questi prodotti tessili specifici per il trattamento della DA⁸⁶ pur auspicando un ampliamento degli studi con metodi più appropriati. Si ritiene utile in ogni caso evitare tessuti sintetici e di lana a diretto contatto con la cute.

Box riassuntivo

- Il contatto con tessuti non irritanti è determinante nei pazienti con DA.
 - L'utilizzo di prodotti tessili specifici con associata azione antibatterica deve essere confermato da ulteriori studi.
-

3.4 Le cure termali

Per balneoterapia si intende l'immersione del corpo o parti di esso in acqua minerale presente in bagni o piscine. A questo si può aggiungere l'effetto adiuvante fornito dalla climatoterapia (clima caldo), dall'esposizione solare (elioterapia), dai programmi di educazione terapeutica che si svolgono spesso in sede e dall'atmosfera rilassante delle terme, ben diversa da quella stressante della vita quotidiana²²⁸.

Le acque minerali si distinguono in funzione della temperatura, concentrazione molecolare, composizione chimica e meccanismi di azione terapeutici²²⁹. In base alla loro composizione chimica possono essere classificate in: solforose, bicarbonate, solfate, carboniche, arsenicali e ferruginose. Inoltre, in base alla concentrazione degli oligoelementi vengono classificate in: ipotoniche, isotoniche o ipertoniche. Anche la temperatu-

ra delle acque utilizzate può variare in un intervallo di valori compreso tra 20 e 40°C. Per essere definite "mediche", le acque devono possedere un minimo di concentrazione di ioni e/o gas per indurre rilevanti effetti clinici. La composizione e dose soglia delle acque termali possono variare da una regione all'altra o addirittura tra i vari health resort²³⁰.

Nell'ambito delle acque oligominerali, le acque bicarbonato-calcio magnesiate trovano le maggiori indicazioni nella terapia dell'eczema. Per anni sono state utilizzate nella gestione delle patologie cutanee le acque del Mar Morto. Esse sono le più salate del mondo, particolarmente ricche di sali come l'MgCl₂, il CaCl₂, il KCl, ed il MgBr₂. Il loro contenuto in sali è di 350 g/l vs 40 g/l presenti in altri oceani o mari²³¹. La presenza del CaCl₂ conferisce alle acque del Mar Morto la sensazione di viscido²³² che si percepisce quando ci si immerge in esse. In particolare queste acque sono molto ricche di magnesio che è essenziale nel metabolismo cellulare in quanto favorisce la maturazione e la differenziazione dei cheratinociti ed è particolarmente utile nei pazienti con psoriasi²³³. Sappiamo inoltre che tale oligoelemento è un idratante naturale in grado di accentuare la capacità della cute a trattenere acqua.

Alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato gli effetti benefici del trattamento climatico e dei Sali del Mar Morto in pazienti affetti da DA ed altre patologie cutanee, in assenza di importanti effetti collaterali²³⁴.

Purtroppo pochi e metodologicamente insufficienti sono gli studi pubblicati. Gli effetti benefici del trattamento con acqua di Avène per 3 settimane sono stati valutati in uno studio osservazionale²³⁵; il trattamento con bagni per 20 minuti a 32° C e docce per rimuovere le scaglie era somministrato 6 giorni su 7 per tre settimane consecutive. Lo score clinico della DA migliorava significativamente al termine della terapia con benefici anche a distanza di tempo. Uno studio randomizzato controllato in aperto ha valutato l'efficacia clinica della combinazione di bagni di durata ≥ 4 minuti in una soluzione di Sali del Mar morto al 10% e fototerapia (esposizione per 15-30 minuti ad UVB 311 nm) rispetto alla sola fototerapia rilevando un miglioramento clinico nel gruppo che ha effettuato i bagni²³⁶.

Infine uno studio in aperto randomizzato controllato²³⁷ ha utilizzato le acque termali di Comano in 104 bambini tra 1 e 14 anni con DA lieve-moderata. I pazienti sono stati alternativamente assegnati a balneoterapia o a trattamento topico con corticosteroidi per 2 settimane. Al termine della terapia in entrambi i gruppi si osservava un significativo miglioramento della gravità dell'eczema e della qualità della vita. Tuttavia nel gruppo trattato con corticosteroidi si osservava un miglioramento clinico iniziale più marcato ma a 4 mesi veniva riportata una significativa differenza nel numero e nella durata delle riacutizzazioni a favore del gruppo sottoposto a balneoterapia. Gli effetti della balneoterapia sono potenziati anche dall'azione di altri fattori concorrenti legati alla frequentazione di un ambiente termale rilassante, così come è stato messo in evidenza in una recente sintesi in cui è stata valutata l'importanza del clima alpino nel controllo della DA²³⁸.

La terapia termale è in genere sconsigliata nella fase acuta dell'eczema, specie nel bambino. Controindicazioni alla terapia termale sono affezioni febbrili, comparsa di malattie esantematiche, impetiginizzazione. Dopo 5-7 gg dall'inizio della cura può verificarsi una esacerbazione transitoria del quadro clinico (reazione termale); questo fenomeno si osserva in particolare se la dermatite non è stabile e si risolve al termine della balneoterapia²³⁷. La terapia termale può essere quindi valutata come possibile terapia adiuvante nella gestione dell'eczema, ma risultano necessari ulteriori studi per confermarne l'efficacia.

Box riassuntivo

- La terapia termale può essere una possibile terapia adiuvante nella gestione a lungo termine della DA.
 - Sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati per valutarne l'efficacia.
 - Gli effetti della balneoterapia sono probabilmente potenziati dall'azione di altri fattori come ambiente termale rilassante, clima ed esposizione solare, maggiore attenzione dei genitori nella gestione della dermatite.
-

Bibliografia

- 1 Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006;61:969-87.
- 2 Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60.
- 3 Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32.
- 4 Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. *Allergol Int* 2014;63:377-98.
- 5 Mack Correa MC, Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. *Dermatol Res Pract* 2012;2012:836931.
- 6 Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008;122:812-24.
- 7 Gutman AB, Kligman AM, Sciacca J, et al. Soak and Smear. A Standard Technique Revisited. *Arch Dermatol* 2005;141:1556-9.
- 8 Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, et al. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther* 2004;17(Suppl 1):16-25.
- 9 Solodkin G, Chaudhari U, Subramanyan K, et al. Benefits of mild cleansing: synthetic surfactant based (syndet) bars for patients with atopic dermatitis. *Cutis* 2006;77:317-24.
- 10 Huang JT, Abrams M, Tlougan B, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123:e808-14.
- 11 Barnes TM, Greive KA. Use of bleach baths for the treatment of infected atopic eczema. *Australas J Dermatol* 2013;54:251-8.
- 12 Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:614-8.
- 13 Gelmetti C. La pratica dell'atopia. Ed. Springer Verlag 2008.
- 14 Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:39-45.
- 15 Peris K, Valeri P, Altobelli E, et al. Efficacy evaluation of an oil-in-water emulsion (Dermoflan) in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2002;82:465-6.
- 16 Korting HC, Schollmann C, Cholcha W, et al. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicenter, randomized vehicle-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1176-82.
- 17 Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis* 2008;19:308-15.
- 18 Grimalt R, Menegeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007;214:61-7.
- 19 Draelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. *J Cosmet Dermatol* 2009;8:40-3.
- 20 Harcharik S, Emer J. Steroid-sparing properties of emollients in dermatology. *Skin Therapy Lett* 2014;19:5-10.
- 21 Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, et al. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol* 2013;40:160-71.
- 22 Hon KL, Ching GK, Leung TF, et al. Estimating emollient usage in patients with eczema. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:22-6.
- 23 Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:198-208.
- 24 Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, et al. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:73-82.
- 25 Sugarman JL, Parish LC. Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2009;8:1106-11.
- 26 Nebus J, Wallo W. Evaluating the tolerance and efficacy of a colloidal oatmeal cream and cleanser in infants and children (ages 2 months-6 years) with atopic dermatitis. [poster P619]. Proceedings of the 34th Annual Meeting of the Society of Pediatric Dermatology, Snowbird, Utah, USA, July 2008.
- 27 Kircik LH, Del Rosso JQ. Nonsteroidal treatment of atopic dermatitis in pediatric patients with a ceramide-dominant topical emulsion formulated with an optimized ratio of physiological lipids. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:25-31.
- 28 Giordano-Labadie F, Cambazard F, Guillet G, et al. Evaluation of a new moisturizer (Exomega milk) in children with atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2006;17:78-81.

- 29 Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2011;10:531-7.
- 30 Simpson E, Dutronc Y. A new body moisturizer increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults. *J Drugs Dermatol* 2011;10:744-74.
- 31 Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:818-23.
- 32 Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:824-30.
- 33 Kvenshagen BK, Carlsen KH, Mowinckel P, et al. Can early skin care normalise dry skin and possibly prevent atopic eczema? A pilot study in young infants. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42:539-43.
- 34 Schario M, Lünemann L, Stroux A, et al. Children with dry skin and atopic predisposition: daily use of emollients in a participant-blinded, randomized, prospective trial. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27:208.
- 35 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
- 36 Blume-Peytavi U, Metz M. Atopic dermatitis in children: management of pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(Suppl 6):2-8.
- 37 Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapies for pruritus. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:118-26.
- 38 www.prodigy.nhs.uk/home
- 39 Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis-all you can do from the outside. *Br J Dermatol* 2014;170(Suppl 1):19-24.
- 40 Ference JD, Allen RL. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician* 2009;79:135-40.
- 41 Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ* 2007;334:1272.
- 42 Prakash A, Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 1998;55:145-63.
- 43 Thomas KS, Armstrong S, Avery A, et al. Randomized controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild to moderate atopic eczema. *BMJ* 2002;324:768.
- 44 Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis-an emerging concept. *Allergy* 2009;64:276-8.
- 45 Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1-15.
- 46 Ellison JA, Patel L, Ray DW, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics* 2000;105:794-9.
- 47 Hong E, Smith S, Fisher G. Evaluation of atrophogenic potential of topical corticosteroids in pediatric dermatology patients. *Pediatr Dermatol* 2011;28:393-6.
- 48 Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, et al. Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopic dermatitis using optical coherence tomography. *Exp Dermatol* 2011;20:832-6.
- 49 Leung DY, Hanifin JM, Pariser DM, et al. Effects of pimecrolimus cream 1% in the treatment of patients with atopic dermatitis who demonstrate a clinical insensitivity to topical corticosteroids: a randomized, multicentre vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;161:435-43.
- 50 Gomez EC, Frost P. Induction of glycosuria and hyperglycemia by topical corticosteroid therapy. *Arch Dermatol* 1976;112:1559-62.
- 51 Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al. A systematic review of safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007;156:203-21.
- 52 Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
- 53 Smith SD, Hong E, Fearn S, et al. Corticosteroid phobia and other confounders in the treatment of childhood atopic dermatitis explored using parent focus groups. *Australas J Dermatol* 2010;51:168-74.
- 54 Patrizi A, Gurioli C. Corticosteroidi topici in Dermatologia: una review. Conference Insight 2014 [http://www.springerhealthcare.it/_upload/oaj/20140630140434.pdf].
- 55 Petry V, Liphnarski G, Bessa GR, et al. Prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in patients with atopic dermatitis in Porto Alegre, Brazil. *Int J Dermatol* 2014;53:731-5.
- 56 Spaulding AR, Salgado-Pabon W, Kohler PL, et al. Staphylococcal and Streptococcal superantigen exotoxin. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:422-46.
- 57 Tang CS, Wang CC, Huang CF, et al. Antimicrobial sus-

- ceptibility of *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis. *Pediatr Int* 2011;53:363-7.
- 58 Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther* 2008;21:187-95.
- 59 Bonamonte D, Belloni Fortina A, Neri L, et al. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149:453-9.
- 60 Kircik LH. Efficacy and tolerability of retapamulin 1% ointment for the treatment of infected atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol* 2012;11:858-60.
- 61 Scangarella-Oman NE, Shawar RM, Bouchillon S, et al. Microbiological profile of a new topical antibacterial: retapamulin ointment 1%. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:269-79.
- 62 Green CM, Holden CR, Gawkrödger DJ. Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study. *Contact Dermatitis* 2007;56:229-31.
- 63 Sina H, Ahoyo TA, Moussaoui W, et al. Variability of antibiotic susceptibility and toxin production of *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin, soft tissues, and bone related infections. *BMC Microbiology* 2013;13:188.
- 64 Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Pediatr Drugs* 2013;15:303-10.
- 65 Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis – an update on safety issues. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;3:167-72.
- 66 Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicenter, comparative study. *Br J Dermatol* 2008;159:1348-56.
- 67 European public assessment reports (EPAR), European Medicine Agency 2011; <http://www.ema.europa.eu>
- 68 Zattra E, Albertin C, Belloni Fortina A. Labial melanotic macule after application of topical tacrolimus: two case reports. *Acta Derm Venereol* 2010;90:527.
- 69 Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015 Jan 3. doi: 10.1111/pai.12331. [Epub ahead of print].
- 70 Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:163-78.
- 71 Devillers AC, Oranje AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. *Pediatr Dermatol* 2012;29:24-7.
- 72 Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, et al. Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:400-6.
- 73 Janmohamed SR, Oranje AP, Devillers AC, et al. The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1076-82.
- 74 Pei AY, Chan HH, Ho KM. The effectiveness of wet-wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 2001;18:343-8.
- 75 Schnopp C, Holtmann C, Stock S, et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis - a vehicle-controlled trial. *Dermatology* 2002;204:56-9.
- 76 Beattie PE, Lewis-Jones MS. A pilot study on the use of wet wraps in infants with moderate atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:348-53.
- 77 Foelster-Holst R, Nagel F, Zoellner P, et al. Efficacy of crisis intervention treatment with topical corticosteroid prednicarbat with and without partial wet-wrap dressing in atopic dermatitis. *Dermatology* 2006;212:66-9.
- 78 Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
- 79 Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010;162:661-8.
- 80 Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-38.
- 81 Heddle RJ, Soothill JF, Bulpitt CJ, et al. Combined oral and nasal beclomethasone dipropionate in children with atopiceczema: a randomized controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:651-4.
- 82 La Rosa M, Musarra I, Ranno C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial for systemic flunisolide in the treatment of children with severe atopic dermatitis. *Curr Therap Res* 1995;56:720-4.
- 83 Galli E, Chini L, Moschese V, et al. Methylprednisolone bolus: a novel therapy for severe atopic dermatitis. *Acta Paediatr* 1994;83:315-7.
- 84 Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/

- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-69.
- ⁸⁵ Ricci G, Dondi A, Patrizi A, et al. Systemic therapy of atopic dermatitis in children. *Drugs* 2009;69:297-306.
- ⁸⁶ Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327.
- ⁸⁷ Cotes ME, Swerlick RA Practical guidelines for the use of steroid-sparing agents in the treatment of chronic pruritus. *Dermatol Therapy* 2013;26:120-34.
- ⁸⁸ Park H-Y, Kim C-R, Huh I-S, et al. Staphylococcus aureus colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2013;25:410-6.
- ⁸⁹ Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, et al. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010;163:12-26.
- ⁹⁰ Huang JT, Abrams M, Tloutan B, et al. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123:808-14.
- ⁹¹ Ong PY. Recurrent MRSA skin infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:396-9.
- ⁹² Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB, et al. Effects of cefuroxime axetil on Staphylococcus aureus colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:651-6.
- ⁹³ Weinberg E, Fourie B, Allmann B, et al. The use of cefadroxil in superinfected atopic dermatitis. *Curr Ther Res* 1992;52:671-6.
- ⁹⁴ Travers JB, Kozman A, Yao Y. Treatment outcomes of secondary impetiginized pediatric atopic dermatitis lesions and the role of oral antibiotics. *Ped Derm* 2012;2989-96.
- ⁹⁵ SIGN. Management of atopic eczema in primary care. March 2011, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign125.pdf>
- ⁹⁶ Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:18-55.
- ⁹⁷ <http://nationaleczema.org/hypochlorite-wash-pediatric-atopic-dermatitis/>
- ⁹⁸ Fritz SA, Hogan PG, Hayek G, et al. Household versus individual approaches to eradication of community-associated Staphylococcus aureus in children: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2012;54:743-51.
- ⁹⁹ Leung DYM. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Research* 2013;9:153-7.
- ¹⁰⁰ Atopic eczema in children <http://www.nice.org.uk/guidance/qs44>
- ¹⁰¹ Johnson VK, Hayman JL, McCarthy CA, et al. Successful treatment of eczema herpeticum with wet wrap therapy and low-dose topical corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:803-4.
- ¹⁰² Aronson PL, Yan AC, Mittal MK. Delayed acyclovir and outcomes of children hospitalized with eczema herpeticum. *Pediatrics* 2011;128:1161-7.
- ¹⁰³ Luca NJC, Lara-Corrales I, Pope E. Eczema herpeticum in children: clinical features and factors predictive of hospitalization. *J Pediatr* 2012;161:671-5.
- ¹⁰⁴ Studdiford JS, Valko GP, Belin LJ, et al. Eczema herpeticum: making the diagnosis in the emergency department. *J Emerg Med* 2011;40:167-9.
- ¹⁰⁵ Wollenberg A, Zoch C, Luca NJC, et al. Eczema herpeticum in children: clinical features and factors predictive of hospitalization. *J Pediatr* 2012;161:671-5.
- ¹⁰⁶ Lange L, Alter N, Keller T, et al. Sensitization to Malassezia in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics. *Allergy* 2008;63:486-7.
- ¹⁰⁷ Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, et al. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:125-36.
- ¹⁰⁸ Takahata Y, Sugita T, Kato H, et al. Cutaneous Malassezia flora in atopic dermatitis differs between adults and children. *Br J Derm* 2007;157:1178-82.
- ¹⁰⁹ Kaffenberger BH, Mathis J, Zirwas MJ. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test-negative head and neck predominant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:480-3.
- ¹¹⁰ Madan V, Griffiths CEM. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20:239-50.
- ¹¹¹ Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BAC, et al. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006;155(Suppl 2):1-16.
- ¹¹² Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:925-46.
- ¹¹³ Tan A, Gonzalez M. Management of severe atopic dermatitis in children. *J Drugs Dermatol* 2012;11:1158-65.
- ¹¹⁴ Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:606-19.

- ¹¹⁵ Sibbald C, Pope E, Ho N, et al. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Ped Dermatol* 2015;32:36-40.
- ¹¹⁶ McAleer MA, Flohr C, Irvine AD. Management of difficult and severe eczema in childhood. *BMJ* 2012;345:e4770.
- ¹¹⁷ Roekevisch E, Spuls PH, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis. A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-38.
- ¹¹⁸ Harper JL, Ahmed IA, Barclay G, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.
- ¹¹⁹ Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicentre study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1016-21.
- ¹²⁰ Bunikowski R, Staab D, Kussebi F, et al. Low-dose cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis: clinical and immunological effects. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:216-23.
- ¹²¹ Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Derm* 2002;147:308-15.
- ¹²² Caufiel BA, Wynnis LT. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *Am Acad Dermatol* 2013;68:29-35.
- ¹²³ Perrett CM, Walker SL, O'Donovan P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol* 2008;159:198-204.
- ¹²⁴ Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NY. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-51.
- ¹²⁵ Tsakok T, Flohr C. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2014;170:496-8.
- ¹²⁶ El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, et al. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013;172:351-6.
- ¹²⁷ Maiello N, Longo G, Baviera G, et al. Le linee guida NICE commentate e interattive. *RIAP* 2011;25(02):2-27.
- ¹²⁸ Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, et al. The European treatment of severe atopic eczema in children taskforce (TREAT) survey. *Br J Dermatol* 2013;169:901-9.
- ¹²⁹ Van Zuuren EJ, Apfelbacher CJ, Fedorowicz Z, et al. No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane Systematic review. *System Rev* 2014;3:25.
- ¹³⁰ Metz M, Wahn U, Gieler U, et al. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:527-39.
- ¹³¹ Papoiu AD, Coghill RC, Kraft RA, et al. A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *Neuroimage* 2012;59:3611-23.
- ¹³² Klein PA, Clark RA. Evidence-based review of efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135:1522-5.
- ¹³³ http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Hydroxyzine_start_of_referral.pdf
- ¹³⁴ ETAC Study Group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC- trial. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:116-24.
- ¹³⁵ Simons FE, EPAAC STUDY Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-42.
- ¹³⁶ Jemina EA, Prema A, Thangan EB. Functional characterization of Histamine H4 receptor on human mastcells. *Mol Immunol* 2014;62:19-28.
- ¹³⁷ Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:77-84.
- ¹³⁸ Darné S, Leech SN, Taylor AE. Narrowband ultraviolet B phototherapy in children with moderate-to-severe eczema: a comparative cohort study. *Br J Dermatol* 2014;170:150-6.
- ¹³⁹ Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, et al. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol* 2014;170:501-13.
- ¹⁴⁰ Kwong KY, Leibel S. Update on allergen immunotherapy for treatment of allergic disease. *Advances in Pediatrics* 2013;60:144-65.
- ¹⁴¹ Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64(Suppl 91):1-59.
- ¹⁴² Calamita Z, Saconato H, Pela AB, et al. Efficacy of sub-lingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials. *Allergy* 2006;61:1162-72.
- ¹⁴³ Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002893.

- ¹⁴⁴ Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in children: meta analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
- ¹⁴⁵ Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:157-61.
- ¹⁴⁶ Gendelman SR, Lang DM. Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systemic review using the Grade system. *Ann Allergy Immunol* 2013;111:555-61.
- ¹⁴⁷ Bae JM, Choi YY, Chang OK, et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:110-7.
- ¹⁴⁸ Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:277-83.
- ¹⁴⁹ Darsow U. Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:665-9.
- ¹⁵⁰ Tam H, Calderon MA, Boyle RJ. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1012-3.
- ¹⁵¹ Guibas GV, Makris M, Chliva C, et al. Atopic dermatitis, food allergy and dietary interventions. A tale of controversy. *An Bras Dermatol* 2013;88:839-41.
- ¹⁵² Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669-75.
- ¹⁵³ Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113:447-51.
- ¹⁵⁴ Sampson HA. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;176:34-7.
- ¹⁵⁵ Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:e8.
- ¹⁵⁶ Burks AW, Mallory SB, Williams LW, et al. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113:447-51.
- ¹⁵⁷ Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-6.
- ¹⁵⁸ Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:95-100.
- ¹⁵⁹ 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;9:13-9.
- ¹⁶⁰ Rancé F. What is the value of allergologic tests for the diagnosis and management of atopic dermatitis? *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:s53-63.
- ¹⁶¹ Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:s114-22.
- ¹⁶² Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:161-8.
- ¹⁶³ Bohme M, Wickman M, Lennart Nordvall S, et al. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1226-31.
- ¹⁶⁴ Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001;56:841-9.
- ¹⁶⁵ Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, et al. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:22-8.
- ¹⁶⁶ Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA²LEN. *Allergy* 2007;62:723-8.
- ¹⁶⁷ Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, et al. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978;1:401-3.
- ¹⁶⁸ Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:473-80.
- ¹⁶⁹ Rowlands D, Tofte SJ, Hanifin JM. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. *Dermatol Ther* 2006;19:97-103.
- ¹⁷⁰ Breuer K, Hetatizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.
- ¹⁷¹ Henderson J, Northstone K, Lee SP, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:872-7.
- ¹⁷² Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1203-9.
- ¹⁷³ Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, et al. Null mutations in

- the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007;127:564-7.
- ¹⁷⁴ Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7.
- ¹⁷⁵ Lack G, Fox D, Northstone K, et al. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977-85.
- ¹⁷⁶ Fox AT, Sasieni P, du Toit G, et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:417-23.
- ¹⁷⁷ Perry TT, Conover-Walker MK, Pomes A, et al. Distribution of peanut allergen in the environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:973-6.
- ¹⁷⁸ Dubrac S, Schmutz M, Ebner S. Atopic dermatitis: the role of Langerhans cells in disease pathogenesis. *Immunol Cell Biol* 2010;88:400-9.
- ¹⁷⁹ Bartnikas LM, Gurish MF, Burton OT, et al. Epicutaneous sensitization results in IgE-dependent intestinal mast cell expansion and food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:451-60.e1-6.
- ¹⁸⁰ Noti M, Kim BS, Siracusa MC, et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1390-9.
- ¹⁸¹ Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:377-82.
- ¹⁸² Marth T, Strober W, Kelsall BL. High dose oral tolerance in ovalbumin TCR transgenic mice—systemic neutralization of IL-12 augments TGF-beta secretion and T cell apoptosis. *J Immunol* 1996;157:2348-57.
- ¹⁸³ Strid J, Thomson M, Hourihane J, et al. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology* 2004;113:293-303.
- ¹⁸⁴ Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1187-97.
- ¹⁸⁵ Saloga J, Renz H, Larsen GL, et al. Increased airways responsiveness in mice depends on local challenge with antigen. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:65-70.
- ¹⁸⁶ Strid J, Hourihane J, Kimber I, et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol* 2004;34:2100-9.
- ¹⁸⁷ Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1160-70.
- ¹⁸⁸ Bertelsen RJ, Faeste CK, Granum B, et al. Food allergens in mattress dust in Norwegian homes – a potentially important source of allergen exposure. *Clin Exp Allergy* 2014;44:142-9.
- ¹⁸⁹ Monti G, Muratore MC, Peltran A, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1515-9.
- ¹⁹⁰ Ibáñez MD, Escudero C. What to do with children who have never eaten egg and are egg-sensitized. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:231-2.
- ¹⁹¹ Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S116-25.
- ¹⁹² Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol* 2014;134:345-50.
- ¹⁹³ Cant A, Marsden RA, Kilshaw PJ. Egg and cows' milk hypersensitivity in exclusively breast fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. *Br Med J* 1985;291:932-5.
- ¹⁹⁴ Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(Suppl 2):r7-12.
- ¹⁹⁵ Ricci G, Patrizi A, Specchia F, et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;143:379-84.
- ¹⁹⁶ Langan SM, Williams HC. What causes worsening of eczema? A systemic review. *Br J Dermatol* 2006;155:505-14.
- ¹⁹⁷ Williams HC. Atopic eczema. *BMJ* 1995;311:1241-2.
- ¹⁹⁸ Klepeis NE, Nelson WC, Ott WR, et al. The National Human Activity Pattern Survey (NHAPS): a resource for assessing exposure to environmental pollutants. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001;11:231-52.
- ¹⁹⁹ Brasche S, Bischof W. Daily time spent indoors in German homes—baseline data for the assessment of indoor exposure of German occupants. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208:247-53.
- ²⁰⁰ Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. House dust mite-related allergic diseases: role of skin prick test, atopy patch test, and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy. *Eur J Pediatr* 2010;169:819-24.
- ²⁰¹ Hart BJ. Life cycle and reproduction of house dust mites: environmental factors influencing mite populations. *Allergy* 1998;53:13-7.

- 202 Bessot JC, Pauli G. Mite allergens: an overview. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:141-56.
- 203 Stahl J, Paps J, Bäumer W, et al. Dermatophagoides farinae house dust mite allergen challenges reduce stratum corneum ceramides in an experimental dog model of acute atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012;23:497.
- 204 Kato T. Mite serine protease activates protease-activated receptor-2 and induces cytokine release in human keratinocytes. *Allergy* 2009;64:1366-74.
- 205 de Benedictis FM. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy* 2009;64:295-303.
- 206 Maeda J. House dust mite antigen in naturally occurring lesions of atopic dermatitis: the relationship between HDM antigen in the skin and HDM-sIgE antibody. *J Dermatol Sci* 1992;3:73-7.
- 207 Shek LP. Specific profiles of house dust mite sensitization in children with asthma and in children with eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:718-22.
- 208 Kuehr J, Frischer T, Meinert R. Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:44-52.
- 209 Vervloet D, Pradal M, Porri F, et al. The epidemiology of allergy to house dust mites. *Revue des Maladies Respiratoires* 1991;8:59-65.
- 210 Brunekreef B, Von Mutius E, Wong G, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology* 2012;23:742-50.
- 211 Gaffin JM, Spergel JM, Boguniewicz M, et al. Effect of cat and daycare exposures on the risk of asthma in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:282-8.
- 212 Ownby DR, Johnson CC. Does exposure to cats or dogs in early life alter a child's risk of atopic dermatitis? *J Pediatr* 2011;158:184-6.
- 213 Ahn K The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:993-9.
- 214 Lee JH, Lee HS, Park MR, et al. Relationship between indoor air pollutant levels and residential environment in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:517-24.
- 215 Bakke JV, Wieslander G, Norback D, et al. Eczema increases susceptibility to PM10 in office indoor environments. *Arch Environ Occup Health* 2012;67:15-21.
- 216 Kim HH, Lee CS, Jeon JM, et al. Analysis of the association between air pollution and allergic diseases exposure from nearby sources of ambient air pollution within elementary school zones in four Korean cities. *Environ Sci Pollut Res Int* 2013;20:4831-46.
- 217 Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, et al. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:865-7.
- 218 Silverberg JI, Braunstein M, Lee-Wong M. Association between climate factors, pollen counts, and childhood hay fever prevalence in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:463-469.e5.
- 219 Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004-2012. *J Invest Dermatol* 2014;134:51-7.
- 220 Ricci G, Neri I, Ricci L, et al. Silk fabrics in the management of atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett* 2012;17:5-7.
- 221 Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, et al. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:127-31.
- 222 Koller DY, Halmerbauer G, Bock A, et al. Action of a silk fabric treated with AEGIS in children with atopic dermatitis: a 3-month trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:335-8.
- 223 Stinco G, Piccirillo F, Valent F. A randomized double-blind study to investigate the clinical efficacy of adding a non-migrating antimicrobial to a special silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2008;217:191-5.
- 224 Fontanini C, Berti I, Monasta L, et al. DermaSilk in long-term control of infantile atopic dermatitis: a double blind randomized controlled trial. *G Ital Dermatol Venereol* 2013;148:293-7.
- 225 U.S. Food and Drug Administration. Medical Devices. January 2007 510(k) Clearances. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/devicesatfda/index.cfm?db=pmn&id=K061242>
- 226 Gauger A, Fischer S. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;4:265-72.
- 227 Juenger M, Ladwig A, Staecker S, et al. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD). *Curr Med Res Opin* 2006;22:739-50.
- 228 Katz U, Shoenfeld Y, Zakin V, Set al. Scientific evidence of the therapeutic effects of dead sea treatments: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:186-20.
- 229 Lotti T, Ghersetich I. Le basi della dermocosmetologia termale. In: Caputo R, Monti M, eds. *Manuale di Dermocosmetologia*. Milano: Raffaello Cortina 1995, pp. 751-762.
- 230 Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol* 2010;54:495-507.

- ²³¹ Even-Paz Z, Shani J. The dead sea and psoriasis. Historical and geographic background. *Int J Dermatol* 1989;28:1-9.
- ²³² David M, Efron D, Hodak E, et al. Treatment of psoriasis at the Dead Sea: Why, how and when? *Isr Med Assoc J* 2000;2:232-4.
- ²³³ Proksch E, Nissen HP, Bremgartner M, et al. Bathing in a magnesium rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration and reduces inflammation in atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005;44:151-7.
- ²³⁴ Harari M. Climatotherapy of Skin Diseases at the Dead Sea – an update. *Anales de Hidrología Médica* 2012;5:39-51.
- ²³⁵ Merial-Kieny C, Mengual X, Guerrero D, et al. Clinical efficacy of Ave'ne hydrotherapy measured in a large cohort of more than 10,000 atopic or psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 1):30-4.
- ²³⁶ Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:765-73.
- ²³⁷ Farina S, Gisondi P, Zanoni M, et al. Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano spa in Trentino, Italy. *Dermatolog Treat* 2011;22:366-71.
- ²³⁸ Fieten KB, Weststrate ACG, van Zuuren EJ, et al. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy* 2015;70:12-25.
- ²³⁹ Kaufman HS, Roth HL. Hyposensitization with alum precipitated extracts in atopic dermatitis: a placebo-controlled study. *Ann Allergy* 1974;32:321-30.
- ²⁴⁰ Warner JO, Price JF, Soothill JF, et al. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978;2(8096):912-5.
- ²⁴¹ Di Prisco de Fuenmayor MC, Champion RH. Specific hyposensitization in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1979;101:697-700.
- ²⁴² Ring J. Successful hyposensitization treatment in atopic eczema: results of a trial in monozygotic twins. *Br J Dermatol* 1982;107:597-602.
- ²⁴³ Seidenari S, Mosca M, Taglietti M, et al. Specific hyposensitization in atopic dermatitis. *Dermatologica* 1986;172:229.
- ²⁴⁴ Glover MT1, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992;22:440-6.
- ²⁴⁵ Heijer A. Hyposensitization with aeroallergens in atopic eczema. *Allergo J* 1993;2:3-7.
- ²⁴⁶ Galli E, Chini L, Nardi S, et al. Use of a specific oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994;22:18-22.
- ²⁴⁷ Trofimowicz A, Rzepecka E, Hofman J. Clinical effects of specific immunotherapy in children with atopic dermatitis. *Rocz Akad Med Białymst* 1995;40:414-22.
- ²⁴⁸ Zwacka G, Glaser S, Reiger B. Therapeutische Erfahrungen mit Pangramin-SLIT im verleich zu einer subkutanen Immunotherapie und zur symptomatischen medikamentösen Behandlung bei Kindern mit Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis und Atopischer dermatitis. *Allergologie* 1996;19:580.
- ²⁴⁹ Czarnecka-Operacz M, Silny W. Specific immunotherapy in atopic dermatitis-Four-year treatment in different age and airborne allergy type subgroups. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006;14:230-40.
- ²⁵⁰ Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70
- ²⁵¹ Cadario G, Galluccio AG, Pezza M, et al. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2503-6.
- ²⁵² Bussmann C, Maintz L, Hart J, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1277-85.
- ²⁵³ Nahm DH, Lee ES, Park HJ, et al. Treatment of atopic dermatitis with a combination of allergen-specific immunotherapy and a histamine-immunoglobulin complex. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:235-40.
- ²⁵⁴ Kwon YS, Oh SH, Wu WH, et al. CC chemokines as potential immunologic markers correlated with clinical improvement of atopic dermatitis patients by immunotherapy. *Exp Dermatol* 2010;19:246-51.

Addendum

Il modello ideale di intervento psicologico-psicoterapeutico

Maurizio Barone¹
 Andrea Diociaiuti²
 Dorella Scarponi³

¹ IPR – Roma (Istituto di Psicoterapia Relazionale);

² UOC Dermatologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, IRCCS, Roma;

³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

I. Introduzione

La dermatite atopica (DA) è definita come patologia cronica multifattoriale ad andamento recidivante, ad insorgenza pressoché esclusiva in età evolutiva, caratterizzata da un notevole impatto sulla vita dei pazienti e delle loro famiglie¹. In accordo con tale premessa, l’approccio clinico ritenuto attualmente più efficace, prevede l’intervento di più esperti professionisti, per una risposta ai diversi livelli integranti la complessità del disturbo.

II. Complessità

Gli elementi che sostanziano la complessità clinica della DA possono essere così schematizzati: 1) multifattorialità etiopatogenetica (genomica e ambientale); 2) cronicità; 3) epoca di insorgenza prevalente (età evolutiva); 4) coinvolgimento del sistema familiare.

La **multifattorialità** chiama in causa fattori genetici e fattori ambientali intesi, questi ultimi, come espressione sia dell’ambiente fisico (quali igiene e clima) che di quello psico-sociale. La **cronicità** impone il ricorso a modelli di intervento che assicurino, da parte del paziente (in funzione dell’età) e dei suoi familiari o caregiver, un’adeguata conoscenza della patologia, un’adeguata gestione della stessa e l’aderenza alle esigenze imposte dal programma terapeutico adottato. L’interessamento prevalente dell’**età evolutiva** (0-14 aa), la specifica fase di insorgenza e il succedersi delle manifestazioni della DA nelle diverse fasi di sviluppo, impone la conoscenza delle implicazioni variabili sul piano psico-sociale e relazionale, per orientare e strutturare le diverse modalità di intervento richieste. Il **sistema familiare** è il luogo di sviluppo delle dinamiche emotivo-affettive, educative, organizzative e sociali correlate al benessere psicofisico degli individui che lo compongono. Da questa prospettiva possiamo

definire il contesto familiare sia come ambito costitutivo delle premesse che influiscono sulle diverse forme espressive della DA, sia come bersaglio – in termini psico-sociali – delle ricadute della DA.

III. Livelli dell’intervento

Affrontare una patologia cronica come la DA con la famiglia e con il paziente in una delle diverse fasi dell’età evolutiva, impone il ricorso ad interventi di rete, nei quali siano rappresentate ed armonizzate, le competenze necessarie a fornire risposte appropriate ai diversi livelli del complesso scenario. I diversi livelli implicati possono essere riassunti nei seguenti tre: 1) livello *bio-farmacologico*; 2) livello educativo, *pedagogico-istruttivo*; 3) livello *psicologico/psicoterapeutico*.

IV. Modello di intervento

Ormai da molti anni la ricerca di risposte terapeutiche efficaci nel trattamento della DA ha spostato l’asse del modello biomedico-tecnico, verticistico e paternalistico, verso modelli di tipo bio-psyco-sociale ed educativo, orizzontali e “democratici”. In questo senso il paradigma dell’Educazione Terapeutica (ET) così come definito dall’OMS²: *L’Educazione Terapeutica deve permettere ai pazienti di acquisire e di conservare delle competenze che li aiutino a vivere in maniera ottimale con la loro malattia. Si tratta di un processo permanente, integrato nelle cure e centrato sul paziente. L’educazione implica delle attività organizzate di sensibilizzazione, di informazione, di apprendimento dell’autogestione e di sostegno psicologico, riguardanti la malattia e il trattamento prescritto, le cure, l’ambiente ospedaliero e di cura, le informazioni organizzative e i comportamenti di salute e di malattia. L’educazione terapeutica mira ad aiutare i pazienti e la loro famiglia a comprendere la malattia e il trattamento, a cooperare con i curanti, a vivere in maniera più sana e a mantenere o migliorare la loro qualità di vita* consente di fornire, non solo una serie di informazioni tecniche relative alla patologia e ai corrispondenti trattamenti, quanto piuttosto di definire – ai vari livelli (par. 3) – un piano condiviso e personalizzato con tutte le persone coinvolte nel caso. Oltre al tema della partecipazione del paziente al percorso di cure, non pare trascurabile alla produzione scientifica internazionale il problema dell’interferenza dei fattori emotivi nello sviluppo dei pazienti atopici, quali i sentimenti di insicurezza e inadeguatezza, l’ansia, la depressione, la difficoltà ad esprimere le proprie emozioni, la dipendenza³.

Così come pesa sugli effetti complessivi dell'intervento clinico, la qualità della risposta fornita dalla famiglia, afflitta, oltre che dallo stress economico legato al costo del trattamento, anche da un carico psicologico importante, tanto maggiore quanto più la dermatite è severa ed è minore l'età del paziente⁴.

Tutto ciò consente di costruire la mappa di un Modello Ideale teorico d'intervento, che approfondisca alcuni paradigmi dell'intervento psico-educativo pediatrico, prevedendo una loro integrazione con la Consulazione Psicologica e la Psicoterapia, intese come elementi sempre attivabili in ogni percorso e in ogni fase della cura (Fig. 1a).

IV.a. Il Modello Ideale d'Intervento (MIi)

Il MIi sulla DA, che integra diversi modelli teorico-operativi, corrisponde ad un assetto metodologico (Modello) di base che lo staff, proprio perché composto da

operatori con diverse competenze, può fare proprio per occuparsi in maniera coerente, del paziente pediatrico e della sua famiglia.

All'interno di tale assetto il colloquio ad orientamento educativo è lo strumento principe. Condiviso dai diversi professionisti esso rende evidente fin dalla prima formulazione diagnostica, l'approccio metodologico adottato: "non direttivo, centrato sulla persona", preferibilmente svolto in équipe; esso pone l'accento sulla qualità della relazione tra il curante e il paziente (ascolto, empatia, autenticità e non giudizio), secondo i presupposti teorici del Colloquio Motivazionale⁵ (CM). L'essenza del CM risiede nel riconoscimento della collaborazione tra il curante e il paziente-famiglia, quale elemento necessario al trattamento nei diversi contesti di cura; la fiducia da parte del paziente-famiglia nei confronti del curante non è un presupposto ma

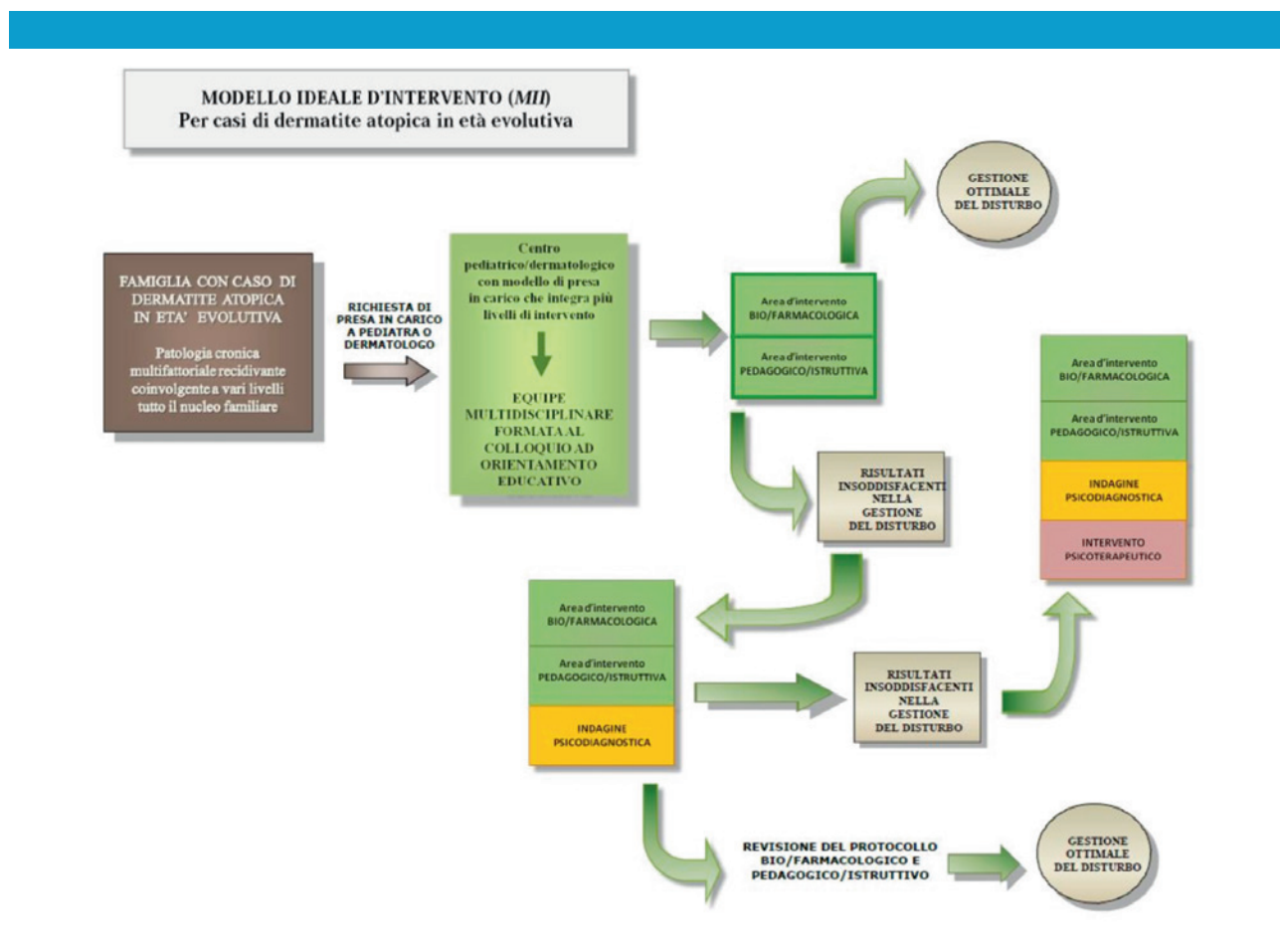


Figura 1a. Modello Ideale d'Intervento (MIi) per casi di dermatite atopica in età evolutiva.

una *co-costruzione* volta a rendere il paziente-famiglia capace di mantenere, o adottare per la prima volta, una posizione consapevole e autonoma nei confronti della malattia e dei percorsi terapeutici previsti. Il *CM* favorisce, da parte del medico, la conoscenza della posizione esistenziale del paziente-famiglia, comprensiva dei significati emotivo-relazionali, evocati dall'esperienza di malattia.

In contesti di patologia cronica, a maggior ragione se in età evolutiva, ogni operatore responsabile e competente avverte la sua insufficienza ad erogare da solo la cura.

Nonostante la patologia non sia ad esito infausto, la complessità, la cronicità, le riacutizzazioni, le ripercussioni psico-affettive sul nucleo familiare e la grande fatica mentale degli operatori fanno pensare a contesti emozionali molto costosi. Gli operatori formati al lavoro in *équipe* possono contare su un clima di collaborazione e diluizione delle tensioni, tipico di un approccio multidisciplinare. Tutto ciò conduce ad evidenziare quale debba essere la natura del **gruppo multidisciplinare e di lavoro**, sia in termini di integrazione di competenze sia in quelli più complessi e delicati di risorsa sul piano delle emozioni e della resilienza delle figure terapeutiche.

Il *MII* dunque presuppone uno **Staff** costituito dallo specialista medico (Pediatra, Allergologo, Dermatologo...), dallo psicologo/psicoterapeuta e da figure professionali – quali ad esempio quella dell'Infermiere – formate al modello dell'*ET*.

Gli strumenti dell'ET

Lo specialista medico durante l'attività ambulatoriale presenta l'esperto in *ET* alle famiglie e ai pazienti che hanno un maggiore grado di sofferenza clinica o che hanno chiesto un sostegno di tipo psicologico.

I genitori ed i bambini/ragazzi sono invitati quindi ad un **primo colloquio psicologico ad orientamento educativo**, nel corso del quale vengono proposti:

- la **raccolta della storia di malattia**. Viene condotta un'intervista semi-strutturata con domande relative: all'esordio e all'andamento della malattia; alla terapia, ai punti critici e alle difficoltà ad aderire al trattamento, così come percepita dai diversi componenti la famiglia. Un esempio di griglia è riportato di seguito:
 - Raccontate la storia della vostra malattia.
 - Quale ritenete sia la causa della vostra malattia?

- Quali fattori peggiorano o migliorano la malattia?
- Quale aspetto della malattia risulta più fastidioso?
- Qual è il trattamento? Avete preoccupazioni riguardo le terapie?
- Come risponde la malattia ai trattamenti?
- Ci sono limitazioni nella vita quotidiana dovute alla malattia?
- Com'è la relazione con la famiglia, parenti e amici?
- Cosa fate quando sentite bisogno di aiuto? A chi vi rivolgete?
- Cosa vi aspettate da questo incontro?
- la **valutazione dei sintomi prurito e alterazione del sonno**, anche attraverso strumenti quantitativi, appositamente redatti sull'esempio del Patient Oriented SCORAD (PO-SCORAD⁶) e della scala visuale analogica del prurito (PRURISCORE);
- nello stesso colloquio o in colloqui seguenti vengono presentate le **strategie di coping**⁷ come tecniche utili alla gestione dei sintomi: prurito e alterazione del sonno, in grado di rendere la famiglia più capace di trovare sollievo da essi. Le strategie di coping per la gestione del sintomo prurito hanno alla base l'esplorazione dei vissuti emotivi relativi al grattamento del bambino (paura, ansia, sconforto, rabbia, impotenza, ecc.) e l'identificazione dei comportamenti erranei che producono il rinforzo del grattamento: a) volgere l'attenzione al bambino nel momento in cui si sta grattando; b) sgridare il bambino; c) pensare che il bambino da solo possa imparare a non grattarsi. A questa fase segue la fase educativa all'adozione di una serie di comportamenti che favoriscano l'estinzione del comportamento di grattamento: a) spiegare al bambino che non è utile grattarsi perché più si gratta più avrà prurito; b) insegnare al bambino comportamenti alternativi al grattamento (quali picchiettare, o massaggiare); c) insegnare al bambino ad idratarsi quando ha prurito; d) lodare il bambino quando metterà in pratica i comportamenti adeguati a contrastare il sintomo del prurito; e) ignorare il bambino quando si gratta; f) utilizzare la *tecnica del massaggio infantile* adattato per il bambino atopico. Qualora si evidenzino delle problematiche circa i ritmi del sonno i genitori sono invitati a:
 - descrivere la qualità del sonno dei loro figli e quella propria, anche in termini di modalità di addormentamento, risvegli notturni, pavor;

- osservare gli errori nello stile di addormentamento adottato;
- intraprendere un *percorso di rieducazione* ad un buon sonno;
- apprendere nuove tecniche di facilitazione del buon sonno.

Un **secondo (o successivo) colloquio ad orientamento educativo** può essere fornito a breve da parte del team formato da medico (dermatologo, pediatra, allergologo), infermiera ed eventualmente psicologo.

- Obiettivi previsti: l'insegnamento dell'applicazione delle medicazioni topiche e del riconoscimento delle lesioni cutanee; il superamento della cortisofobia e la prevenzione dei flare-up.
- L'incontro deve prevedere inoltre una dimostrazione pratica anche della tecnica del **bendaggio** e del **bagno** da parte dell'infermiera. La maggiore difficoltà incontrata nelle medicazioni a casa è rappresentata dall'atteggiamento di opposizione del bambino correlato ad una scarsità di risorse gestionali familiari. Per superare simili condizioni si possono insegnare ai caregiver tecniche quali, ad esempio, il **baby massage** per l'applicazione delle creme, che sono in grado di trasformare il momento della medicazione in un'occasione di gioco e di contatto proficuo genitore/figlio. Le creme non devono essere applicate direttamente sulla cute del bambino ma prima sfregate sulle mani, l'applicazione viene effettuata mediante il massaggio con movimenti ampi e circolari sulle superfici estese e con i polpastrelli su mani e piedi. Si inizia dalle gambe per finire con il viso, che è la parte dove i bambini non gradiscono essere toccati. Nel caso si volesse organizzare un incontro collettivo può essere effettuato in forma di lettura (più adatto a gruppi numerosi) o come workshop di piccoli gruppi (più efficace e con possibilità di dimostrazioni pratiche personalizzate⁸).

Gli strumenti dell'*ET* vengono proposti alle famiglie come strategie che possono migliorare complessivamente la qualità della vita, parametro usualmente considerato tra quelli di rilevanza psico-sociale⁹, prestando particolare attenzione alla spiegazione-comprensione delle dinamiche psicologiche sottostanti all'assunzione di atteggiamenti/comportamenti disfunzionali. La letteratura del settore e la pratica clinica suggeriscono di porre particolare attenzione ai passaggi educativi relativi ai sintomi prevalenti del *prurito-grattamento*, *sonno-alterazione del sonno*, e *gestione delle terapie*

topiche per arrecare sollievo e sviluppare competenze autoterapeutiche.

Gli strumenti dell'Indagine PsicoDiagnostica (IPD)

A questa prima fase dell'educazione terapeutica, se la famiglia lo richiede o se ne emerge l'indicazione nello staff, può seguire la fase di **approfondimento psico-diagnostico** per il paziente e i genitori¹⁰.

- L'**IPD** del paziente è resa necessaria dalla elevata percentuale di casi in cui la DA, soprattutto nella forma severa, si ritrova correlato a quadri psicopatologici franchi individuali/familiari. L'**IPD** oltre alla valutazione clinica si avvale della somministrazione di alcuni strumenti diagnostici ai genitori e al paziente di età superiore a 4 anni. Di seguito – a titolo d'esempio – è riportato il protocollo adottato nell'Ambulatorio Psicologia, Psicopatologia, Psicoterapia - UO Pediatria Pession, dell'Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico "S Orsola-Malpighi". Naturalmente ogni Centro potrà strutturare l'**IPD** adottando gli strumenti e le metodologie ritenute più idonee ed efficaci¹¹.

La scheda di auto-valutazione/etero-valutazione del sintomo prurito composta da:

- La scala analogico-visiva (VAS). Con un punteggio che varia da 0 (nessun prurito-alterazione) a 5 (prurito intollerabile), essa ci dà la dimensione quantitativa del sintomo.
- La sagoma corporea. Essa fornisce la mappa delle aree corporee interessate. Viene richiesto di segnalare le aree del corpo coinvolte dal sintomo del prurito, colorandole all'interno della sagoma.
- **La scheda di etero-valutazione della qualità del sonno.** Tale scheda è somministrata esclusivamente ai genitori. Comprende 3 item di cui due relativi all'IDQOL (Infant's Dermatitis Quality of Life), lo strumento di valutazione della qualità di vita del bambino e uno relativo al DFIQ (Dermatitis Family Impact Questionnaire), il questionario che valuta la qualità di vita della famiglia.
- **I proiettivi del disegno.** Sono somministrati al paziente. Essi sono: il disegno della famiglia, il disegno della figura umana e il disegno dell'albero. Lo scopo è quello di fare luce su eventuali conflitti, blocchi, traumi, attraverso un linguaggio alternativo alla verbalizzazione⁷.
- **Il Children's Depression Inventory.** Tale reattivo è somministrato ai pazienti di età compresa tra gli

8 e i 17 anni. Trattasi di una scala di autovalutazione della depressione composta da 27 item che quantificano un'ampia varietà di sintomi: disturbi dell'umore, capacità di provare piacere, funzioni vegetative, stima di sé e del comportamento sociale. Una buona parte degli item esplora in modo particolare le conseguenze della condizione depressiva in contesti rilevanti per il bambino, come ad esempio l'ambiente scolastico.

- **Il Questionario Scala d'Ansia per l'Età Evolutiva.** Trattasi di un questionario di autosomministrazione per la valutazione dell'ansia in età evolutiva proposto ai pazienti tra i 7 e i 15 anni di età. L'ansia valutata è intesa come significativa variabile della personalità. Il testo consta di 45 item che compongono due scale: una valuta le situazioni ansiogene relative all'ambiente scolastico (Ansia Scolastica – AS) l'altra le situazioni riguardanti l'ansia ambientale o genericamente extrascolastica (Ansia Ambientale – AA).
- **Il Symptom Questionnaire di R. Kellner.** È somministrato ai genitori ed ai pazienti adolescenti allo scopo di valutare una eventuale condizione attuale di sofferenza psicologica, reattiva allo stato di malattia. Trattasi di un breve e maneggevole reattivo composto da 92 item raccolti in: 4 scale di malessere (ansia, depressione, sintomi somatici, ostilità) e 4 scale di benessere (rilassatezzazza, contentezza, benessere fisico, buona disposizione). Più è elevato il punteggio delle singole scale, maggiore è la condizione di sofferenza psicologica riferita dai genitori o dai giovani pazienti.
- **PO SCORAD.** (Patient Oriented SCORAD).

L'IPD può condurre ad una revisione del percorso di ET ispirata a criteri di maggiore efficacia e orientati dall'esito dell'indagine condotta, o può, in altri casi, suggerire la necessità di attingere a nuove risorse cliniche attraverso l'avvio di un percorso psicoterapeutico strutturato¹².

L'Intervento Psicoterapeutico (IP)

L'IP dedicato al paziente e ai genitori, fornito da un professionista adeguatamente formato, e caratterizzato dal ricorso prevalente, ma non esclusivo, ad uno dei diversi approcci teorici (ad esempio quello

Psicodinamico ad orientamento Psicoanalitico sia individuale che di gruppo o ancora quello **Sistemico-Relazionale con setting familiare o multifamiliare**, ecc.) consente di attuare un intervento clinico più incisivo sulla sofferenza emotiva associata alla malattia o supportante la stessa e contribuisce al raggiungimento di un più stabile equilibrio esistenziale e relazionale.

Per i genitori che presentano angosce di morte e forti vissuti di isolamento, potrebbe essere valutata la proposta di **gruppi psicoterapeutici** mediati dalla parola.

V. Conclusioni

In questa sezione della Consensus è stato definito e descritto il *MII* in ambito bio-psicopedagogico, in casi di DA ad esordio in età evolutiva.

Si è ritenuto più appropriato ed illustrativo definire "modello" il disegno nel suo insieme, per evidenziarne la natura di **mappa integrativa di diversi modelli teorico-operativi** dotati ognuno di specificità propria. Elemento fondante del modello è il paradigma dell'*ET* i cui metodi e strumenti, oltre a costituire una parte essenziale dei contenuti oggetto della relazione terapeutica con il paziente-famiglia, rappresentano il quadro di riferimento sul quale si modella l'organizzazione e l'attività del team clinico nel suo complesso.

Il modello inoltre indica progressive modalità operative corrispondenti ad altrettanti livelli di complessità del processo di cura, la cui puntuale definizione spetta al team in funzione di specifiche esigenze diagnostico-terapeutiche emerse.

Si sottolinea che il *MII*, ancorché personalizzabile (purché chiaramente definito e illustrato) in base a specifiche esigenze e teorie di riferimento, costituisce una guida operativa concepita a partire dal possesso di risorse economiche e professionali ottimali.

Laddove, nella pratica, così non fosse, questo non comporterà la perdita di valore clinico del *MII* ma al contrario, ne sottolineerà l'importanza come guida teorica per il team o il professionista, sia pure in presenza di una sua traduzione semplificata o parziale.

In siffatti scenari ciò che non è disponibile come risorsa interna al Servizio che prende in carico, per un caso di DA, un paziente pediatrico e la sua famiglia, potrà essere attivato – per ognuno dei livelli implicati e in base all'emergere di specifiche esigenze cliniche – attraverso l'invio a figure professionali esterne sensibilizzate.

Bibliografia

- 1 Maiello N, Longo G, Baviera G, et al. Le linee guida NICE commentate e interattive. A cura della commissione Orticaria e Dermatite Atopica della SIAP. RIAP 2011;25(05):2-27.
- 2 World Health Organization Regional Office for Europe Copenhagen. Therapeutic Patient Education. Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Disease. Report for a Who Working Group; 1998.
- 3 Fontes Neto PTL, Weber MB, Fortes SD, et al. Evaluation of emotional and Behavioral symptom in children and adolescents with atopic dermatitis. Rev Psiquiatr Rio Gd Sul 2005;27(3).
- 4 Kemp AS. Cost of illness of atopic dermatitis in children: a societal perspective. Pharmacoeconomics 2003;21:105-13.
- 5 Miller WR, Rollnick S. Il colloquio motivazionale. Preparare la persona al cambiamento. Trento: Edizioni Centro Studi Erickson 2004.
- 6 Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, et al., Patient-oriented SCORAD: a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated. Eur Allergy 2011;66:1114-21.
- 7 Lazars R. Psychological stress and the coping process. NewYork: McGraw-Hill 1966.
- 8 Barbarot S, Bernier C, Deleuran M. Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations. Pediatr Dermatol 2013;30:199-206.
- 9 Monti F, Agostini F, Gobbi F, et al. Quality of life measures in Italian children with atopic dermatitis and their families. Ital J Pediatr 2011;37:59.
- 10 Ricci G, Bendandi B, Aiazzi R, et al. Three years of italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2009;26:1-5.
- 11 Aiazzi R, Scarponi D, Ricci G, et al. Dermatite atopica: la consultazione psicologica in allergologia pediatrica. RIAP 2014;28(01):38-45.
- 12 Barone M, Galli E. Dermatite atopica ad esordio in età evolutiva e intervento psicoterapeutico complesso. Ricognizione preliminare sui presupposti teorici di un meta modello nell'ottica sistemico-relazionale. RIAP 2014;28(02):41-46.

La scuola dell'atopia in Germania

Michaela Gruber
Ingrid Wielander

Dipartimento di Pediatria, Ospedale Centrale di Bolzano

In Germania esistono diverse Scuole specializzate per bambini affetti da DA, asma, anafilassi, obesità, diabete mellito di tipo 1.

Ogni bambino affetto ha il diritto di partecipare alla scuola una volta; la scelta dei bambini che possono frequentare la Scuola compete il Pediatra di fiducia. La scuola viene, dopo controllo delle indicazioni del Pediatra, approvata dal Sistema Sanitario Nazionale Tedesco e finanziato da esso.

Gli obiettivi della Scuola sono quelli di conoscere e sapere gestire la malattia per rendere la famiglia autonoma e per aumentare l'aderenza alla terapia.

La didattica viene adeguata all'età del paziente, per cui vengono fatti diversi gruppi: istruzione del gruppo dei genitori da soli (per bimbi 0-7 anni); per i ragazzini 8-12 anni (e i genitori in sessioni parallele); per gli adolescenti (con o senza genitori).

Un gruppo consiste in max. 6-12 persone: i genitori sono presenti preferibilmente in coppia. Sono previsti 6 incontri ambulatoriali della durata di circa 2 ore, preceduti da un primo colloquio e un incontro individuale a distanza dal termine della scuola ambulatoriale o in ambito di una clinica riabilitativa.

Il team di istruttori è multidisciplinare e consiste in Pediatri e/o Dermatologi, Infermieri professionali, Psicologi, Dietisti. I partecipanti ricevono il loro quaderno tenendo sempre conto dell'età.

Come metodologia si utilizza un modo interattivo, integrando sempre le esperienze, le domande e i dubbi dei partecipanti.

Nei vari incontri vengono svolti i seguenti argomenti:

I incontro: definizione della DA, sinonimi, anatomia e funzione della cute, decorso clinico con presentazione di immagini, definizione atopia-allergia; circolo vizio-

so (infiammazione - prurito - grattamento) ed elaborazione di strategie per interromperlo; diagnostica della DA, fattori scatenanti.

II incontro: prurito, stress come fattore importante che riduce la soglia del prurito (il grattamento porta a emozioni negative e sensi di colpa e aumenta lo stress). Elaborazione di alternative al grattamento: rinfrescare la cute, distrarsi, stimolazione cutanea alternativa, metodi di rilassamento (p.e. rilassamento muscolare progressivo secondo Jacobson).

III incontro: terapia di base, quali creme emollienti, come spalmare (il gruppo porta le creme che usa a domicilio), la detersione cutanea, il bagno; scelta corretta degli indumenti, ambiente del bambino (allergeni, in particolare acari), bendaggi con tè nero e/o soluzione fisiologica, uso di bendaggi grassi-umidi, uso di ossido di zinco; uso di triclosan.

IV incontro: alimentazione, informazioni sull'alimentazione adeguata per età dal punto di vista nutritivo, alimentazioni alternative, intolleranze/allergie in pazienti con DA, saper scegliere e consigliare alimentazioni diverse, scambio di esperienze.

V incontro: ripetizione terapia della DA, piano terapeutico a gradini: cortisonici, inibitori topici della calcineurina, immunoterapia specifica, trattamenti sistemici. Complicazioni della DA; metodi diagnostici e terapie non convenzionali.

VI incontro: domande, incertezze, dimostrazione di apprendimento, gioco di ruolo (trasferimento delle nuove conoscenze nella quotidianità), le attese sono state soddisfatte?

Alla fine di ogni incontro viene dato il compito a casa: integrare contenuti nuovi a livello pratico nella vita quotidiana (come valutazione della pelle, alternative al grattamento, gratificazioni se meno grattamento).

Questa metodologia ha prodotto risultati eccellenti tanto che in un lavoro controllato si è mostrato sovrapponibile a terapia con CST². Pertanto è auspicabile possa diventare un patrimonio anche per il SSN italiano.

Bibliografia

¹ Werfel T, Lotte C, Scheewe S, et al. Manuale per la Scuola della Dermatite Atopica (Manual Neurodermitisschulung). Dustri-Verlag 2008.

² Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:933-8.

Tabella 1 S. Studi effettuati sull'utilizzo degli emollienti in pazienti in età pediatrica affetti da dermatite atopica.

Popolazione	Trattamento	Durata studio	
Lattanti (età < 12 mesi) con DA moderato-severa (n = 173) Grimalt et al. 2007 ¹⁸	Emolliente contenente estratto di avena (Exomega, Laboratories Pierre Fabre, France)	2 vv/die per 6 settimane	
Lattanti e bambini (età 2 mesi-6 anni) con DA lieve-moderata (n = 25) Nebus et al. 2008 ²⁶	Crema occlusiva contenente farina di avena colloidale e detergente con farina di avena colloidale e glicerina (Aveeno, Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc., Skillman, USA)	Crema: 2 vv/die per 4 settimane Detergente: ad ogni lavaggio	
Bambini (età 3 mesi-16 anni) con DA lieve moderata (n = 65) Kircik et al. 2011 ²⁷	Emulsione a base di ceramidi (EpiCeram)	2 vv/die per 3 settimane	
Bambini con DA (età 6 mesi-12 anni) (n = 76) Giordano-Labadie 2006 ²⁸	Latte idratante (Exomega) vs controllo	2 vv/die per 2 mesi	
Bambini (età 6 mesi-12 anni) con DA lieve moderata (n = 142) Breternitz et al. 2008 ¹⁴	Crema a base di acido glicirretico (Atopiclair) vs veicolo	3 vv/die per 43 gg	
Bambini e adolescenti (età 6 mesi-18 anni) con DA lieve moderata (n = 121) Sugarman et al. 2009 ²⁵	Emulsione a base di ceramidi (EpiCeram) vs fluticasone crema (Cutivate, PharmaDerm, Melville, NY, USA)	2 vv/die per 28 gg	
Bambini (età 1,5-12 anni) con DA resistente ai trattamenti/recalcitrante (n = 24) Chamlin et al. 2002 ²³	Emulsione a base di ceramidi (TriCeram, Osmotics Corp, Denver, CO, USA) al posto del precedente idratante, proseguendo la terapia con tacrolimus o corticosteroide topico	2 vv/die per 12 settimane, poi 1 vv/die per 9 settimane	
Bambini e adolescenti (età 2-17 anni) con DA lieve moderata (n = 39) Miller et al. 2011 ²⁹	Crema a base di acido glicirretico (Atopiclair) vs emulsione a base di ceramidi (EpiCeram) vs unguento a base di petrolato (Aquaphor Healing Ointment, Beiersdorf Inc, Wilton, CT, USA)	3 vv/die per 3 settimane	
Bambini e adulti (età 2-70 anni) con DA lieve moderata (Studio 1, n = 66; studio 2, n = 127) Simpson et al. 2011 ³⁰	Cetaphil Restoraderm idratante (Galderma Laboratories, Fort Worth, TX, USA)	Studio 1: 2 vv/die per 4 settimane Studio 2: 2 vv/die per 4 settimane come adiuvante a corticosteroide topico	

da Mack Correa et al., 2012⁵, mod.

Efficacia	Sicurezza
Riduzione significativa nell'utilizzo di CS topici ad elevata potenza e miglioramento di SCORAD e QoL	Due reazioni severe. Nel 94% dei pazienti buona tolleranza
Significativo miglioramento di IGA, secchezza e prurito a 2 e 4 settimane; QoL significativamente migliorata a 4 settimane	Ben tollerato; non reazioni severe correlate al trattamento
Miglioramento IGA, soddisfazione del paziente e QoL	Non reazioni severe correlate al trattamento
Significativo miglioramento di secchezza, prurito e QoL	Livello di tolleranza soddisfacente o eccellente nel 97% dei pazienti
Significativo miglioramento di IGA, ridotto utilizzo di corticosteroidi topici	Non reazioni severe correlate al trattamento
Significativo miglioramento SCORAD index. Comparabile efficacia tra i due trattamenti	Non reazioni severe correlate al trattamento
Significativo miglioramento SCORAD nel 92% dei pazienti entro 3 settimane, 100% entro 21 settimane; diminuzione perdita d'acquatrans-epidermica; migliorato stato di idratazione e integrità strato corneo	Non reazioni severe correlate al trattamento
Miglioramento nei 3 bracci di trattamento senza differenze; l'unguento a base di petrolato ha mostrato il maggiore miglioramento attraverso la valutazione	Ben tollerato; non reazioni severe correlate al trattamento
Studio 1: diminuzione significativa del prurito e miglioramento di idratazione e QoL. Studio 2: solo vs steroide: significativo miglioramento di idratazione, diminuzione score EASI e più rapida azione	Non reazioni severe correlate al trattamento

Tabella II S. Principio attivo e nome commerciali dei principali CS topici utilizzati per il trattamento della DA in età pediatrica suddivisi per potenza secondo la classificazione utilizzata da Patrizi e Gurioli⁵⁴ (da Repertorio AIFA 2015).

Potenza	Principio attivo (nome commerciale)
Poco potenti	<ul style="list-style-type: none"> • Idrocortisone acetato (Cortidro, Dermirit, Lanacort, Lenirit, Idrocortisone acetato, Sintotrat) • Idrocortisone (Dermocortal)
Moderatamente potenti	<ul style="list-style-type: none"> • Alclometasone dipropionato • Clobetasone butirato (Eczederma, Eumovate) • Desametasone sodio fosfato (Soldesam) • Desametasone valerato (Dermadex) • Desonide (Sterades) • Fluocortinbutilestere • Idrocortisone butirato (Locoidon)
Potenti	<ul style="list-style-type: none"> • Beclometasone dipropionato (Beclometasone Doc, Menaderm simplex) • Betametasono benzoato (Beben) • Betametasono dipropionato (Betamesol, Betametasono Dipr. San., Diprosone, Flogoderm) • Betametasono valerato (Ecoval, Bettamousse) • Budesonide (Bidien) • Desossimetazone (Flubason) • Diflucortolone valerato (Nerisona, Dermaval, Cortical, Dervin, Temetex, Flu Cortanest) • Fluocinolone acetoneide (Fluovitef, Locafluo) • Fluocinonide (Topsyn) • Fluocortolone (Ultralan) • Fluocortolone caproato • Fluticasone propionato (Flixoderm, Flunutrac, Fluticrem) • Metilprednisolone aceponato (Advantan, Avancort) • Mometasono furoato (Elocon, Altosone, Frondava, Mundoson, Ivoxel) • Prednicarbato (Dermatop)
Molto potenti	<ul style="list-style-type: none"> • Alcinonide (Halciderm) • Clobetasolo dipropionato (Clobesol, Olux, Clobaderm, Clobetasolo Pierre Fabre)

Tabella III S. Equivalenti generici dei principali antistaminici. (da Repertorio AIFA 2015).

Principio attivo	Equivalente generico
Cetirizina	Ceterizina ABC Cetirizina ACT Cetirizina Actav Cetirizina Alter Cetirizina Doc Cetirizina EG Cetirizina Epif Cetirizina FG Cetirizina Germed Cetirizina IG Cetirizina Ipso Cetirizina MG Cetirizina Pensa Cetirizina Ranb Cetirizina Rat Cetirizina Sand Cetirizina Teva Cetirizina Wint Cetirizina Zent
Chetotifene	Chetotifene M.G.
Desloratadina	Desloratadina Act Desloratadina Doc Desloratadina EG Desloratadina GE Desloratadina Myl Desloratadina San Desloratadina TE Desloratadina Zen
Ebastina	Ebastina Doc Ebastina Teva
Fexofenadina	Fexofenadina DR Fexofenadina MG Fexofenadina S.A.
Levocetirizina	Levocetirizina AC Levocetirizina Actavis Levocetirizina Doc Levocetirizina EG Levocetirizina Fidia Levocetirizina My Levocetirizina Ratiopharm Levocetirizina SA Levocetirizina Teva
Loratadina	Loratadina EG Loratadina Hexal Loratadina Ranb. Loratadina Sandoz Loratadina Teva

Tabella IV S. Studi osservazionali e trial clinici randomizzati controllati (RCT) sulla ITS che hanno incluso anche pazienti pediatrici con dermatite atopica (DA).

Studio	Disegno dello studio	Pazienti n, età (aa)	Allergene ITS	Tipologia ITS	
Kaufman et al. 1974 ²³⁹	qRCT DBPC	52 (2-47)	Epiteli HDM Muffe Pollini	SCIT	
Warner et al. 1978 ²⁴⁰	RCT DBPC	20 (5-14)	HDM	SCIT	
Di Prisco de Fuenmayor et al. 1979 ²⁴¹	Oss	15 (6-14)	Aeroallergeni	SCIT	
Ring ²⁴²	PC	2 gemelli (10)	Pollini (gram)	SCIT	
Seidenari et al. 1986 ²⁴³	Aperto	63 (4-45)		SCIT	
Glover et al. 1992 ²⁴⁴	RCT DBPC	24 (5-16)	HDM	SCIT	
Heijer et al. ²⁴⁵	Oss	93 (6-66)	Aeroall	SCIT	
Galli et al. 1994 ²⁴⁶	RCT PC	34 (0,5-12)	HDM	SLIT	
Trofimowicz et al. 1995 ²⁴⁷	Oss	22	HDM Pollini	SCIT	
Zwacka et al. ²⁴⁸	Controllato	212 (6-15)	Aeroallergeni	SCIT vs SLIT	
Czarnecka-Operacz et al. ²⁴⁹	RCT DBPC	66 (5-44) - 37 ITS - 29 Controlli	HDM Pollini	SCIT	
Pajno et al. 2007 ²⁵⁰	RCT DBPC	56 (5-16) - 28 ITS - 28 Controlli	HDM	SLIT	
Cadario et al. 2007 ²⁵¹	Oss.	86 (3-60)	HDM	SLIT	
Bussmann et al. 2007 ²⁵²	Oss.	25 (5-65)	HDM (allergoide)	SCIT	
Nahm et al. 2008 ²⁵³	Oss	20 (7-58)	HDM	SCIT	
Kwon et al. 2010 ²⁵⁴	Oss	20 (6-33)	HDM	SCIT	

Durata ITS (mesi)	Outcome	Reazioni avverse, % ITS vs C	Esito
24	Successo del trattamento (medico)	Sistemiche: NA Locali: 50 vs 40	Positivo nel 81% del gruppo in trattamento vs il 40% dei controlli
12	Successo del trattamento (paziente)	Sistemiche: NA Locali: NA	Positivo
-	Quadro clinico	Occasionale esacerbazione della DA	Positivo nel 60% dei pazienti
24	Quadro clinico IgEs (gram) e IgE tot	Occasionale arrossamento dell'eczema nel paziente SCIT	Positivo
6-24	Clinica	Occasionale lieve esacerbazione DA	Positivo nel 65% dei pazienti
8 (I fase)+ 6 (II fase)	Successo del trattamento (paziente)	Sistemiche: 0 vs 8 Locali: NA	Dubbio con possibile effetto positivo del trattamento prolungato (II fase)
39	Clinica IgE totali	Asma, RC, febbre, stanchezza, prurito, vertigini	Positivo
36	Successo del trattamento (medico)	Sistemiche: 0 Locali: 6,3 vs 5,6	Negativo
36	Clinica	-	Positivo nel 75% dei pazienti trattati con ITS per HDM e fino all'80% dei pazienti trattati con ITS per pollini
24	Clinica; IgE tot	-	Positivo sia per SLIT che per SCIT
48	Successo del trattamento (medico)	-	Positivo
18	SCORAD (medico) Farmaci	- Reazioni locali in 7 pazienti in SLIT - Prurito e arrossamento generalizzato in 2 pazienti in SLIT	Positivo solo nei pazienti con DA lieve-moderata, non nelle forme severe
12 (almeno)	SCORAD IgEs e totali	No reazioni severe	Positivo
7	SCORAD IgEs; IgG4s IL/mediatori	-	Positivo
12	SCORAD clinico	No rilevanti	Positivo
12-60	Clinico IgEs (DP) e IgE tot Chemochine	No esacerbazioni	Positivo

Finito di stampare nel mese di maggio 2015
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it





“ Per anni mia figlia, affetta da dermatite atopica, è stata sottoposta a diversi trattamenti, senza riscontri positivi. Quest'anno ha fatto i bagni termali a Comano. I risultati sono stati sorprendenti. L'acqua termale ha ridotto l'infiammazione e il grattamento. Per mia figlia ora è iniziata una nuova vita. ”

L.M., Sicilia

ALLE TERME DI COMANO LA CURA NATURALE PER LA DERMATITE ATOPICA

L'acqua delle Terme di Comano, in Trentino, è bicarbonato calcio magnesiacca. Unica in Italia ha proprietà lenitive ed emollienti, calmanti ed antinfiammatorie.

I bagni termali riducono le fasi acute della dermatite atopica e prolungano le fasi di remissione. La terapia termale consente un miglioramento clinico della malattia, con diminuzione di desquamazione, prurito e arrossamento e una riduzione dell'uso di farmaci nei mesi successivi. I benefici non sono gravati da effetti collaterali e durano nel tempo.

I bagni termali sono convenzionati con il Servizio Sanitario Nazionale.

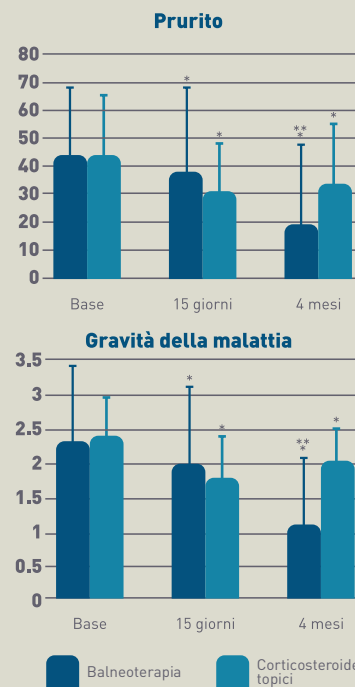


TERME DI COMANO

Tel. 0465701277 | www.termecomano.it

Efficacia della cura

Farmaci e cure termali a confronto*



* Il confronto si basa su un campione di **50 bambini** sottoposti a balneoterapia a Comano e **50 bambini** trattati con corticosteroidi in ospedale.

Da "Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano Spa in Trentino, Italy": Farina S., Gisoni P., Zanoni M., Pace M., Rizzi L., Baldo E., Girolomoni G. J Dermatol Treat 2011;22(6):366-71