

MiniReview

Marcia Atopica: ci sono nuove evidenze?

Angela Klain, Cristiana Indolfi, Giulio Dinardo, Dario Bifulco, Gaetano Quaranta, Chiara Lucia Bencivenga, Fabio Decimo, Michele Miraglia del Giudice

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

ABSTRACT

Il concetto di marcia atopica è stato introdotto circa 15 anni fa per definire la progressione temporale di diverse condizioni allergiche, da dermatite atopica e allergie alimentari nella prima infanzia allo sviluppo di asma e rinite allergica nei bambini più grandi. Questa progressione temporale riflette la progressione spaziale della marcia atopica, partendo dalla cute e dal tratto gastrointestinale fino a interessare alte e basse vie aeree.

Attualmente, la definizione di marcia atopica intesa come progressione sequenziale di dermatite atopica, allergia alimentare, asma e rinite allergica è molto dibattuta; infatti, recenti studi¹⁻⁴ hanno sottolineato la complessa eterogeneità delle malattie atopiche, che non può essere spiegata in maniera semplicistica come un modello progressivo lineare, quanto piuttosto come un "multimorbidity framework", cioè uno spettro di disordini atopici associabili tra loro in diverse combinazioni spaziali e temporali. Le nuove evidenze sulla progressione atopica forniscono le basi per la ricerca di meccanismi sottostanti le malattie atopiche non ancora conosciuti e di strategie per il trattamento e la prevenzione.

PAROLE CHIAVE: marcia atopica, bambino, dermatite atopica, rinite allergica, asma, allergia alimentare, machine learning

CORRISPONDENZA

Michele Miraglia del Giudice

michele.miragliadelgiudice@unicampania.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Klain A, Indolfi C, Dinardo G. Marcia Atopica: ci sono nuove evidenze? Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):17-22.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

MECCANISMI ALLA BASE DELLA MARCIA ATOPICA

Il primo evento nella marcia atopica è rappresentato da una disfunzione della barriera cutanea, che determina, inizialmente, sensibilizzazione nei confronti di un epitopo comune. Il danno cutaneo, infatti, permette l'ingresso transdermico di allergeni (inclusi allergeni inalanti e alimentari) che stimolano le cellule epiteliali a rilasciare linfoipoietina stromale timica (TSLP), IL-25 e IL-33. Queste molecole attivano alcune cellule immunitarie nel derma [ad es. basofili, mastociti, cellule dendritiche, eosinofili, cellule linfoidi innate (ILC)] a secernere citochine che attivano le cellule dendritiche. Queste ultime, una volta attivate, elaborano l'antigene, lo legano al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e circolano nei linfonodi drenanti dove interagiscono con i linfociti T e B. I linfociti T naïve si differenziano in Th2, che producono le citochine IL-4 e IL-13, le quali stimolano le cellule B a produrre IgE specifiche per gli allergeni. Le cellule Th2 allergene-specifiche tornano nella pelle attraverso l'espressione del recettore delle chemochine C-C di tipo 4 (CCR4), dell'antigene linfocitario cutaneo (CLA) e di altre molecole^{2,5,6}. Una volta prodotti, i linfociti Th2 allergene-specifici possono esercitare i loro effetti in diversi distretti, inclusi polmone⁷, esofago⁸ e sistema gastrointestinale⁹.

Sembrerebbe, inoltre, che la presenza di una risposta immunitaria Th2 a un allergene possa potenziare lo sviluppo di ulteriori risposte Th2. Questo fenomeno può essere spiegato dal *by-stander effect*, cioè effetto spettatore, in cui lo stato infiammatorio esistente induce lo sviluppo di ulteriori risposte Th2 mediate⁵, grazie soprattutto al ruolo dei basofili nello sviluppo e nella progressione dell'infiammazione mediata dalle citochine Th2¹⁰.

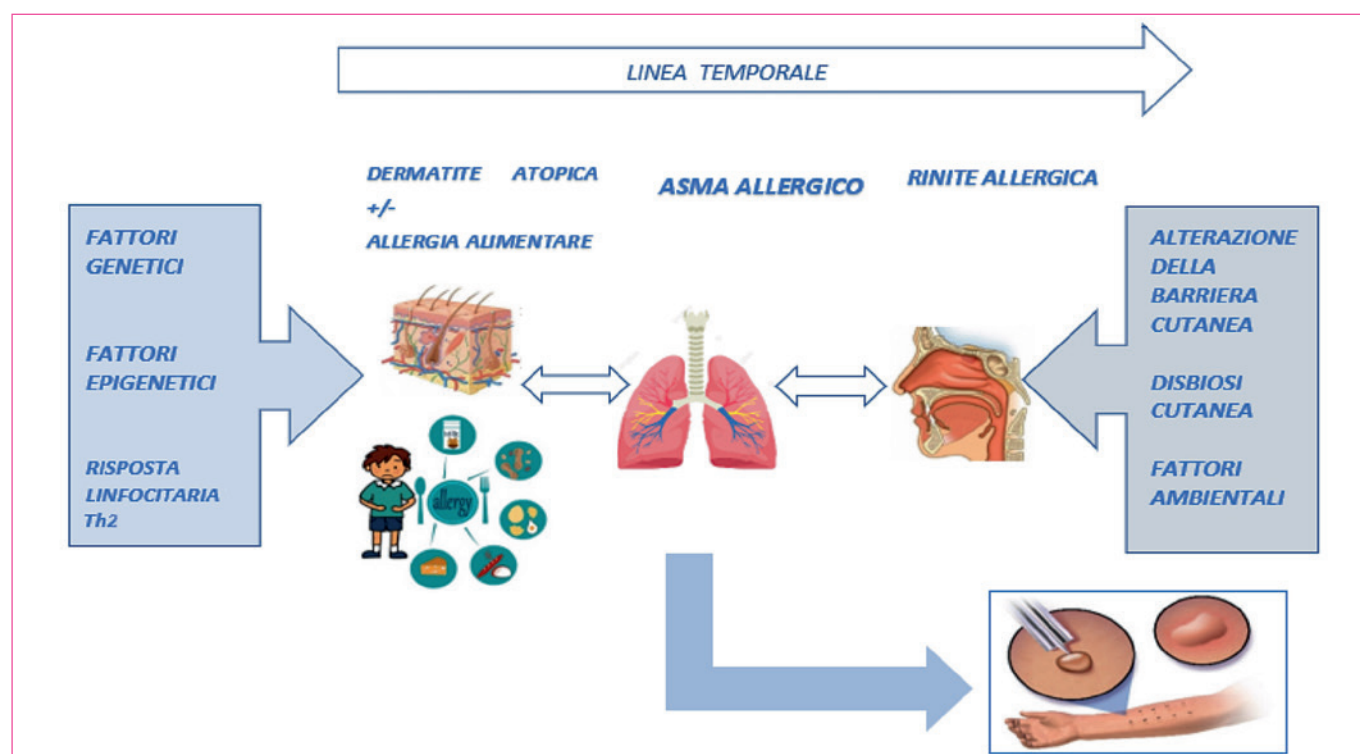


FIGURA 1. Eziologia multifattoriale della marcia atopica. Le frecce bidirezionali indicano che i diversi disturbi atopici possono precedersi, susseguirsi e coesistere in diverse combinazioni temporali. Le malattie atopiche riconoscono un'eziopatogenesi comune, cioè l'attivazione di una risposta Th2 mediata con conseguente produzione di IL-4 e IL-13 che stimolano le cellule B a produrre IgE specifiche. Questo fenomeno si manifesta come positivizzazione di diverso grado allo skin prick test.

La progressione dei disordini atopici è il risultato dell'interazione tra fattori genetici, ambientali, immunologici e relativi al microbioma cutaneo (Fig. 1).

Il fattore di rischio genetico più significativo per la dermatite atopica (AD) sono le mutazioni *loss of function* (LoF) del gene *FLG* che codifica per la filaggrina¹¹. La filaggrina è una proteina dello strato corneo che gioca un ruolo importante nella funzione di barriera cutanea, in particolare nel mantenimento del pH e nell'idratazione, ed ha proprietà antimicrobiche e immunosoppressive¹². Le mutazioni *loss of function* del gene *FLG* sono associate a un rischio aumentato di sviluppare AD e disordini allergici^{13,14}.

Czarnowicki et al. hanno classificato diversi endotipi di eczema atopico in base a vari fattori: età, stadiazione della malattia, etnia, livelli di IgE e severità delle mutazioni di *FLG*¹⁵. Hanno scoperto che l'AD associata alle mutazioni di *FLG* rappresenta un endotipo distinto (AD *FLG*), caratterizzato da iperlinearità palmare, aumento del rischio di asma, eczema erpetico, aumento della gravità e sensibilizzazione allergica, incremento delle infezioni da *Staphylococcus aureus* e predilezione dell'AD per viso e mani. Inoltre, IL-4 e IL-13, prodotte dai linfociti Th2, sono forti soppressori dell'espressione di *FLG*¹⁶.

Oltre alla filaggrina sono stati scoperti altri geni implicati nella pro-

gressione della marcia atopica. L'*TSLP* (*thymic stromal lymphopoietin*) è un'interleuchina che regola la risposta Th2 mediata. I livelli di *TSLP* sono elevati nei polmoni dei pazienti con asma e, nei modelli murini, è stato dimostrato che promuove l'infiammazione Th2 nelle vie aeree¹⁷. Schaper-Gerhardt et al. hanno scoperto che l'istamina, un mediatore chiave delle malattie allergiche, regola l'espressione di *TSLP* nei cheratinociti e nelle cellule epiteliali nasali tramite il recettore dell'istamina H4 e può dunque avviare le risposte *TSLP*-mediate nelle malattie atopiche¹⁸. Negli ultimi anni il *TSLP* ha suscitato interesse come bersaglio farmacologico, in quanto gli anticorpi anti-*TSLP* potrebbero potenzialmente prevenire la marcia atopica¹⁹. Gli anticorpi anti-*TSLP* (come il tezepelumab) sono, attualmente, in fase di sperimentazione e studi recenti mostrano risultati contrastanti sull'efficacia farmacologica^{20,21}.

Anche i meccanismi epigenetici sembrerebbero rappresentare marker di sensibilizzazione allergica infantile.

Cheng Peng et al. hanno esaminato l'associazione delle metilazioni epigenetiche del DNA nel sangue periferico con la sensibilizzazione atopica e la sensibilizzazione ad allergeni ambientali/inalanti e alimentari in 739 bambini di due coorti di nascita (*Project Viva-Boston* e *Generation Study R-Rotterdam*)²². Hanno scoperto che 705 siti di

metilazione (505 geni) sono significativamente associati in modo trasversale alla sensibilizzazione atopica, 1.411 (905 geni) alla sensibilizzazione ad allergeni ambientali e 45 (36 geni) alla sensibilizzazione agli allergeni alimentari.

RUOLO DEL MICROBIOMA CUTANEO

Nell'ultimo decennio, i ricercatori hanno studiato attivamente il ruolo del microbioma cutaneo nella fisiopatologia dei disturbi atopici. Le specie che dominano il microbioma cutaneo includono *Propionibacterium* e *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Proteobacteria* e *Bacteroidetes*. Kong et al. hanno scoperto che l'aumento della gravità dell'AD è direttamente correlato alla diminuzione della diversità microbica²³. La diversità microbica durante le riacutizzazioni dell'AD dipende dalla presenza o dall'assenza di trattamenti recenti di AD, con trattamenti anche intermittenti legati a una maggiore diversità batterica rispetto a nessun trattamento recente. I cambiamenti della diversità batterica associati al trattamento della pelle suggeriscono che i trattamenti per l'AD diversificano i batteri della pelle prima di migliorare l'attività della malattia.

Kennedy et al. hanno studiato la disbiosi del microbioma cutaneo di pazienti con AD nei primi mesi di vita, scoprendo che gli stafilococchi commensali sono significativamente meno abbondanti nei bambini colpiti da AD a un anno di vita²⁴. Anche la riduzione della diversità del microbioma intestinale è stata associata a un rischio aumentato di sviluppare allergie alimentari e altri disturbi atopici^{25,26}.

PROGRESSIONE DELLA MARCIA ATOPICA

Da anni la AD è considerata la prima manifestazione della marcia atopica. È una malattia cutanea cronica ricorrente caratterizzata da infiammazione, secchezza cutanea, prurito e alterazione della barriera cutanea. Interessa circa il 45% dei bambini prima dei 6 mesi di vita, il 60% prima del primo anno, fino all'85% prima dei 5 anni²⁷.

Numerosi studi²⁸⁻³¹ hanno evidenziato che l'AD infantile è associata a un rischio maggiore di sviluppare rinite allergica (AR) e/o asma allergico (AA) nelle età successive, considerandola, pertanto, il primo passo nella marcia atopica. Lo studio prospettico DBH, condotto da von Kobyletzki et al., che ha coinvolto una coorte di 3.124 bambini di 1-2 anni di età, in *follow-up* per 5 anni, ha dimostrato che i bambini con AD hanno un rischio aumentato di sviluppare AA (OR: 3,07; 95% CI: 1,79-5,27) e AR (OR: 2,63; 95% CI: 1,85-3,73) rispetto a quelli senza AD³². Risultati analoghi sono stati messi in evidenza anche in Canada, dove Tran et al., su una coorte di 2.311 bambini, seguiti dalla nascita fino ai 3 anni di età, hanno evidenziato che l'AD con sensibilizzazione a 1 anno di vita aumenta il rischio di sviluppare AA e AR rispettivamente di 11 e 7 volte, rispetto ai bambini non sensibilizzati³³. Nel 2017, lo studio thailandese condotto da Somanunt et al. ha messo in evidenza percentuali del 60 e 30%, rispettivamente, di AA e AR, su una coorte di 102 bambini con AD³⁴. Inoltre, è stato dimostrato che quanto più

sono precoci l'età di esordio e la severità dell'AD, tanto più è aumentato il rischio di sviluppare AA e AR³⁵⁻³⁷. Anche la familiarità gioca un ruolo importante nella progressione della marcia atopica, come evidenziato da Gough et al. in Germania, che su 942 bambini, seguiti dalla nascita fino ai 20 anni di età, hanno scoperto che la prevalenza di AD + AA + AR è aumentata nei bambini con familiarità per atopica (3,9, 2,6%), rispetto a coloro senza familiarità²⁸.

Ramírez-Del-Pozo et al., attraverso uno studio caso-controllo condotto su 100 bambini dai 2 ai 12 anni di età, hanno trovato come fattori di rischio associati per lo sviluppo della marcia atopica il sesso maschile (OR: 3,62), test cutanei positivi nei genitori (OR: 2,66) e infezioni materne durante la gravidanza (OR: 4,95)³⁸.

RUOLO DELL'ALLERGIA ALIMENTARE NELLA MARCIA ATOPICA

Le allergie alimentari Ig-E mediate spesso coesistono con l'AD nelle prime epoche di vita, in particolare nei soggetti affetti da eczema atopico a esordio precoce, grave e persistente³⁹. Un'indagine su 2.222 neonati con AD, di età compresa tra 11,5 e 25,5 mesi, ha rilevato che il 64% dei bambini con AD diagnosticata entro 3 mesi dalla nascita mostrava una sensibilità IgE mediata a latte, arachidi o uova. Inoltre, nei bambini < 12 mesi di età, la percentuale di neonati con sensibilità a uova, latte o arachidi aumentava con la gravità dell'AD, ma questo fenomeno non si è manifestato nei bambini con AD dopo 1 anno di età⁴⁰. Anche in Giappone, uno studio retrospettivo ha riportato che, tra gli studenti universitari di Osaka affetti da AD, avevano sviluppato la dermatite più precocemente coloro con concomitante allergia alimentare (AF)⁴¹. Inoltre, è stato rilevato che i bambini sensibilizzati al latte durante l'infanzia, hanno successivamente mostrato un peggioramento dell'infiammazione delle vie aeree e maggiore reattività delle vie aeree all'istamina⁴².

EVIDENZE CRITICHE AL CONCETTO TRADIZIONALE DI MARCIA ATOPICA

La definizione di marcia atopica intesa come progressione lineare di DA, AF, AA e AR è stata considerata per anni un caposaldo dell'allergologia pediatrica. Nella pratica clinica il concetto di marcia atopica è così radicato che è stato suggerito ai clinici di informare i genitori che i bambini con AD possono sviluppare nel tempo asma e che una corretta gestione dell'AD e delle sue complicanze può prevenire la marcia atopica⁴³. Sebbene l'efficacia degli emollienti sulla prevenzione dell'AD sia stata riconosciuta, sono necessari ulteriori studi per dimostrare che essi possono ridurre la prevalenza delle AF e delle allergie respiratorie⁴⁴. Al contrario, né gli inibitori della calcineurina (pimecrolimus)⁴⁵ né gli antistaminici⁴⁶ né i probiotici⁴⁷ hanno dimostrato significative differenze nel prevenire la progressione atopica tra i gruppi di caso e controllo.

La critica principale alla definizione classica della marcia atopica è l'incapacità di considerare l'eterogeneità o le variazioni delle malattie atopiche^{48,49}.

La definizione di marcia atopica è nata da studi epidemiologici condotti sulla popolazione e, dunque, non riesce a racchiudere la complessità dei profili allergici individuali. L'età di esordio, le manifestazioni cliniche e la coesistenza di diverse malattie allergiche variano notevolmente durante il corso di vita e tra diversi pazienti. I progressi nella metodologia analitica (*machine learning*) e nella statistica hanno permesso di studiare con precisione la vastità sottostante i diversi profili allergici, confutando il paradigma della classica marcia atopica derivato da analisi trasversali di studi condotti sulla popolazione e non su analisi longitudinali in singoli pazienti⁵.

Nel Regno Unito, Belgrave et al. hanno combinato i dati di 2 coorti di nascita nello *Study Team for Early Life Asthma Research Network* [STELAR; *Manchester Asthma and Allergy Study* (MAAS); *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC)] per determinare la prevalenza di wheezing, AD e AR all'età di 1, 3, 5, 8 e 11 anni e hanno confrontato questi dati con i risultati del metodo analitico bayesiano utilizzato per definire lo sviluppo longitudinale di eczema, respiro sibilante e AR nei soggetti durante tutta l'infanzia¹. L'approccio analitico bayesiano, che era utilizzato per scoprire la struttura latente nei dati, ha permesso di identificare 8 classi, di cui la classe più numerosa (circa il 50%) comprendeva quelli senza alcuna malattia (Fig. 2).

Le classi erano: nessuna malattia (51,3%), marcia atopica (3,1%), eczema persistente e respiro sibilante (2,7%), eczema persistente con AR a esordio tardivo (4,7%), respiro sibilante persistente con AR tardiva (5,7%), respiro sibilante transitorio (7,7%), solo eczema (15,3%) e solo AR (9,6%).

Belgrave et al. hanno dimostrato, dunque, che nella popolazione generale solo un piccolo sottoinsieme (3,1%) dei bambini segue il classico corteo atopico (prima AD, seguito da AA e poi AR), che corrisponde a circa il 7% di quelli con sintomi. Oltre il 90% dei bambini con sintomi comunemente associati all'atopia durante l'infanzia non segue la "classica" marcia atopica.

Ulteriori studi hanno evidenziato che il 90% dei bambini con manifestazioni atopiche non progredisce verso altre malattie allergiche durante la vita; allo stesso modo, la maggior parte dei bambini con AA e rinocongiuntivite non presenta storia di AD nelle prime epoche di vita^{5,28}.

CONCLUSIONI

I disordini atopici Th2-mediati sono associati fra loro in diverse combinazioni temporali. L'AD nelle prime epoche di vita rappresenta il princi-

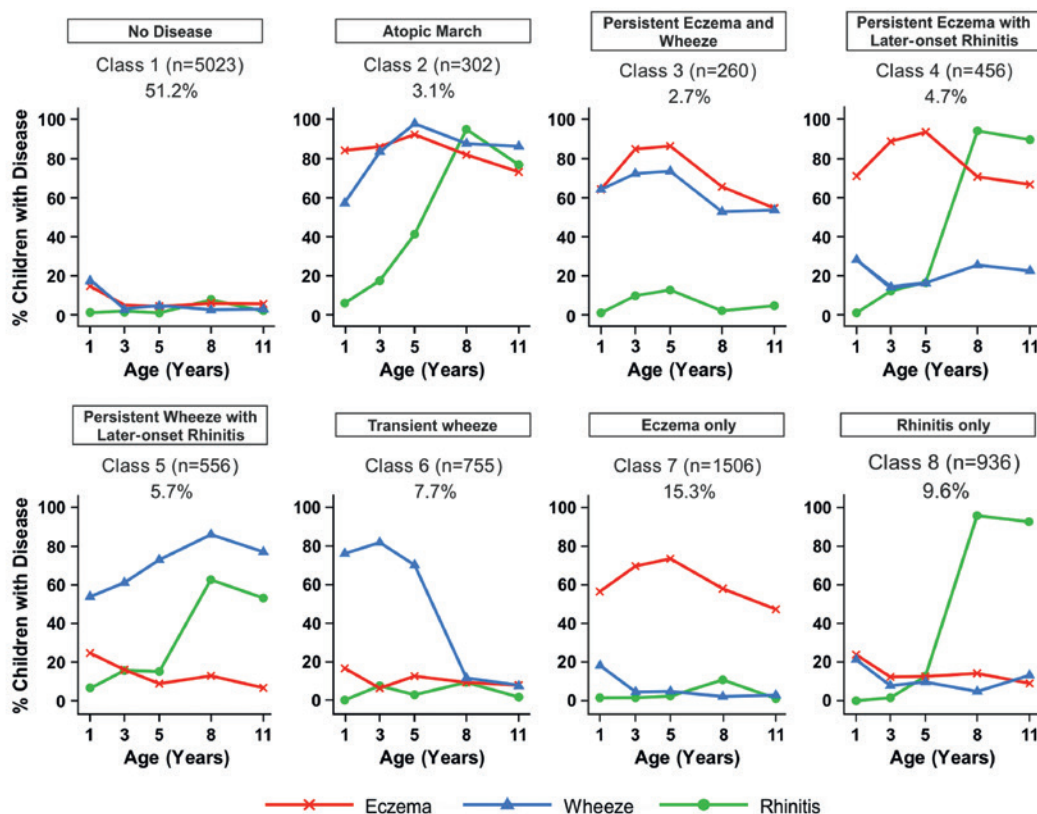


FIGURA 2. La metodologia della *machine learning* ha permesso di identificare 8 classi latenti basate sui profili individuali di dermatite atopica, wheeze e rinite allergica (da Belgrave et al. 2014)¹.

pale fattore di rischio per lo sviluppo delle malattie atopiche, soprattutto le forme a esordio precoce e persistenti, ma non sempre è la prima manifestazione o è seguita dagli altri disturbi. Dunque, piuttosto che essere inquadrata secondo una progressione temporale, le malattie atopiche dovrebbero essere studiate come uno spettro di disordini atopici in grado di seguire diverse traiettorie di sviluppo. Gli studi trasversali condotti sulla popolazione non permettono di analizzare i profili individuali nel tempo e hanno portato, negli anni, a errori di misclassificazione e a convinzioni scorrette, che continuano a essere applicate nella pratica clinica. I recenti studi gettano le basi per nuove interpretazioni del concetto di "marcia atopica", basato non più sui sintomi ma sui meccanismi sottostanti, spianando la strada ad approcci innovativi per la prevenzione e il trattamento delle malattie allergiche.

Bibliografia

- 1 Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med* 2014;11: e1001748.
- 2 Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol* 2020;11:1907.
- 3 Custovic A, Custovic D, Kljaić Bukvić B, et al. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16:873-81.
- 4 Aw M, Penn J, Gauvreau GM, et al. Atopic march: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:1-10.
- 5 Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:131-7.
- 6 Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev* 2017;278:116-30.
- 7 Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, et al. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998;101:1614-22.
- 8 Noti M, Wojno ED, Kim BS, et al. Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nat Med* 2013;19:1005-13.
- 9 Han H, Roan F, Johnston LK, et al. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner. *Mucosal Immunol* 2018;11:394-403.
- 10 Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, et al. Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:789-801;quiz 788.
- 11 Baurecht H, Irvine AD, Novak N, et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120: 1406-12.
- 12 Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012;132:751-62.
- 13 Dębińska A, Danielewicz H, Drabik-Chamerska A, et al. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:991-8.
- 14 Martin MJ, Estravis M, García-Sánchez A, et al. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: an updated systematic review. *Genes (Basel)* 2020;11:442.
- 15 Czarnowicki T, He H, Krueger JG, et al. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1-11.
- 16 Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150e5.
- 17 Lai JF, Thompson LJ, Ziegler SF. TSLP drives acute TH2-cell differentiation in lungs. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1406-1418.e7.
- 18 Schaper-Gerhardt K, Rossbach K, Nikolouli E, et al. The role of the histamine H4 receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Pharmacol* 2020;177:490-502.
- 19 Adhikary PP, Tan Z, Page BDG, et al. TSLP as druggable target - a silver-lining for atopic diseases? *Pharmacol Ther* 2021;217:107648.
- 20 Marone G, Spadaro G, Braile M, et al. Tezepelumab: a novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:931-40.
- 21 Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1013-21.
- 22 Peng C, Van Meel ER, Cardenas A, et al. Epigenome-wide association study reveals methylation pathways associated with childhood allergic sensitization. *Epigenetics* 2019;14:445-66.
- 23 Kong HH, Oh J, Deming C, et al.; NISC Comparative Sequence Program. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
- 24 Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:166-72.
- 25 Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al.; CHILD Study Investigators. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy* 2015;45:632-43.
- 26 Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014;44:842-50.
- 27 Kay J, Gawkrodger DJ, Mortimer MJ, et al. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35-9.
- 28 Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:431-7.
- 29 von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012;12:11.
- 30 Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:280-5.
- 31 Bugiani M, Carosso A, Migliore E, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy*. 2005;60:165-70.
- 32 von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012;12:11.
- 33 Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, et al.; Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study investigators. Predicting the atopic

- march: results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:601-607.e8.
- ³⁴ Somanunt S, Chinratapisit S, Pacharn P, et al. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2017;35:137-43.
- ³⁵ Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-5.
- ³⁶ Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr* 2017;171:655-62.
- ³⁷ Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:280-5.
- ³⁸ Ramírez-Del-Pozo ME, Gómez-Vera J, López-Tiro J. Risk factors associated with the development of atopic march. Case-control study. *Rev Alerg Mex* 2012;59:199-203.
- ³⁹ Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol* 2014;5(2).
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Kijima A, Murota H, Takahashi A, et al. Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis. *Allergol Int* 2013;62:105-12.
- ⁴² Malmberg LP, Saarinen KM, Pelkonen AS, et al. Cow's milk allergy as a predictor of bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation at school age. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1491-7.
- ⁴³ Munidasa D, Lloyd-Lavery A, Burge S, et al. What should general practice trainees learn about atopic eczema? *J Clin Med* 2015;4:360-8.
- ⁴⁴ Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol* 2018;178e19-21.
- ⁴⁵ Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities. *Pediatr Dermatol* 2016;33:388-98.
- ⁴⁶ Warner JO; ETAC Study Group. Early treatment of the atopic child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:929-37.
- ⁴⁷ Simpson MR, Dotterud CK, Storrø O, et al. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol* 2015;15:13.
- ⁴⁸ Wahn U, Bergmann R, Kulig M, et al. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:16-20.
- ⁴⁹ Austin JB, Kaur B, Anderson HR, et al. Hay fever, eczema, and wheeze: a nationwide UK study (ISAAC, international study of asthma and allergies in childhood). *Arch Dis Child* 1999;81:225-30.