

Questionario ECM FAD
 disponibile dal 28 febbraio su:
www.siaip.it

Dermatite atopica moderata-grave: quali novità per il pediatra

Moderate-to-severe atopic dermatitis in pediatrics: what's new

Beatrice Andrenacci¹, Francesca Cipriani², Pasquale Comberiatì³, Bianca Gragnoli³, Nunzia Maiello⁴, Giampaolo Ricci⁵, Giuseppe Ruggiero⁶, Elena Galli⁷

¹ Università degli Studi di Milano; Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, UOSD Pediatria Broncopneumoinfettivologia, Milano; ² Pediatria di Libera Scelta, AUSL di Bologna; ³ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Pediatria, Università di Pisa; ⁴ Dipartimento della Donna, del Bambino e Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ⁵ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; ⁶ Responsabile Nazionale Area Dermatologia FIMP; ⁷ UO ImmunoAllergologia Pediatrica, Ospedale "S. Pietro Fatebenefratelli", Roma

CORRISPONDENZA

Beatrice Andrenacci
beatrice.andrenacci@gmail.com

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

Come citare questo articolo: Andrenacci B, Cipriani F, Comberiatì P, et al. Dermatite atopica moderata-grave: quali novità per il pediatra. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2023;37(04):23-37. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-399>

© 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>

RIASSUNTO

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cronica cutanea che colpisce milioni di bambini in tutto il mondo. La patogenesi della malattia è multifattoriale e comprende fattori genetici, immunologici e ambientali. La disregolazione immunitaria, la disfunzione della barriera cutanea e la disbiosi del microbioma cutaneo sono i tre meccanismi patogenetici principali. Attualmente, la DA moderata-grave ha un enorme impatto psicologico ed economico sia sui pazienti sia sulle loro famiglie. Negli ultimi anni, nuove evidenze hanno portato a una maggiore comprensione della patogenesi della DA, specialmente per quanto riguarda le forme moderate/gravi. Queste nuove conoscenze, insieme allo sviluppo di terapie innovative e "personalizzate", hanno il potenziale di offrire una migliore gestione della malattia e dei suoi diversi outcome, con una ricaduta positiva sia nei bambini affetti che nei loro caregiver. Questa revisione riassume l'attuale stato dell'arte per quanto riguarda la patogenesi e la gestione della DA moderata-grave, incluso un focus sulle nuove terapie attualmente in fase di studio. Ulteriori studi permetteranno in futuro di ottimizzare e personalizzare le strategie di trattamento, valutando la sicurezza ed efficacia a lungo termine di tali molecole.

PAROLE CHIAVE: dermatite atopica moderata-grave, farmaci biologici, pediatria, terapie personalizzate

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a common but complex chronic inflammatory skin disease that affects millions of children worldwide. The disease's multifactorial pathogenesis involves genetic, immunological and environmental factors, including immune cell dysregulation, skin barrier dysfunction and microbiome dysbiosis. Currently, moderate-to-severe atopic dermatitis has still a huge psy-

chological and economic impact on both the patients and the caregivers. In recent years, there have been significant advances in our understanding of the pathogenesis of pediatric moderate-to-severe atopic dermatitis. These discoveries, coupled with the development of innovative, tailored therapies, offer promising prospects for improved disease management and better outcomes for affected children and their caregivers. This review summarizes the current state of art regarding moderate-to-severe AD pathogenesis and management, including a focus on novel therapies currently under investigations. Further research is needed to optimize personalized treatment strategies and ensure long-term safety and effectiveness.

KEYWORDS: moderate-to-severe atopic dermatitis, biological drugs, pediatrics, tailored therapies

Dermatite atopica: definizione, epidemiologia e diagnosi

La dermatite atopica (DA) è la più comune malattia infiammatoria cronica cutanea dell'età pediatrica. A oggi, i più recenti studi epidemiologici stimano una prevalenza di circa il 16,5% nella popolazione pediatrica italiana ¹ e una prevalenza mondiale molto variabile ² stimata attorno al 30% ³. L'andamento della patologia è tipicamente intermittente-recidivante, con momenti intercritici interrotti da riacutizzazioni e lo sviluppo, nel tempo, di una progressiva evoluzione verso la cronicizzazione ⁴.

La diagnosi di DA è clinica e si può avvalere dell'applicazione dei criteri modificati di Rajka ⁴ (Tab. I), rammentando che l'eczema ha una distribuzione specifica per età: fino ai 2 anni di vita, volto, cuoio capelluto e superficie estensoria degli arti rappresentano le sedi tipiche, mentre a partire dai 2 anni le lesioni tendono alla lichenificazione e si collocano prevalentemente a livello delle pieghe di arti superiori e inferiori ⁴. In seguito, con l'adolescenza le lesioni tendono a distribuirsi a livello di testa, collo, pieghe antecubitali e fosse poplitee, assumendo un aspetto maggiormente xerosico e lichenificato (Box 1) ^{5,6}. Più recenti rispetto agli storici criteri di Rajka sono i criteri proposti dall'*American Academy of Dermatology*, dove si è aggiunto il concetto dell'immuno-endotipo tra le caratteristiche principali ⁷.

È sempre necessaria un'attenta valutazione clinico-anamnestica da parte di personale esperto, volta a escludere eventuali diagnosi differenziali ⁵ (Tab. II).

Il danno di barriera cutanea, la disregolazione immunitaria e la disbiosi del microbioma cutaneo rappresentano i principali pilastri della patogenesi della DA (Fig. 1).

Il danno di barriera cutanea

La perdita di integrità cutanea è riconosciuta da tempo come uno dei meccanismi cardine nello sviluppo della DA ⁸. La cute dei soggetti affetti si caratterizza infatti per un'aumentata perdita di acqua per via transdermica; inoltre mostra una composizione lipidica epidermica alterata, come l'accumulo di acidi grassi a catena corta e la riduzione degli acidi grassi a catena molto lunga, il che porta a un'organizzazione lipidica aberrante negli strati extracel-

Tabella I. Criteri diagnostici modificati di Rajka per la diagnosi di dermatite atopica ⁴. *Modified Rajka diagnostic criteria for the diagnosis of atopic dermatitis* ⁴.

Criteri maggiori	Criteri minori
Prurito	Eczema cronico di mani e piedi
Lesioni con morfologia e distribuzione tipica compatibilmente con l'età <ul style="list-style-type: none"> • 0-2 anni: volto, superficie estensoria degli arti • > 2 anni: pieghe degli arti superiori e inferiori, lichenificazione 	Iperpigmentazione orbitaria
Iperreattività di cute e mucose	Pliche di Dennie-Morgan
Xerosi cutanea	Blefarite
Anamnesi personale o familiare positiva per atopia	Congiuntivite
	Dermatite perioritaria
	Aumento IgE sieriche
	Intolleranza alimentare
	Dermatite periorale
	Cheilite
	Pitirasi alba
	Cheratosi follicolare
	Fattori ambientali/emozionali
	Fattori psicologici
	Irrequietezza e sonno disturbato
	Intolleranza alla lana
	Tendenza alle infezioni cutanee

lulari, con conseguente ulteriore aumento della perdita di acqua transepidermica (TEWL) e possibile penetrazione di allergeni ^{9,10}.

BOX 1: Definizione di dermatite atopica moderata-grave: per gli adolescenti ⁵.

EASI ≥ 16

EASI < 16 + almeno uno dei seguenti elementi aggiuntivi:

- localizzazione a livello di volto, mani o genitali
- NRS prurito ≥ 7
- NRS impatto sul riposo notturno ≥ 7
- impatto sulla qualità di vita: Cdlqi ≥ 10

EASI: *Eczema Area and Severity Index*; NRS: *Numerical Rating Scale*; Cdlqi: *Children Dermatology Life Quality Index*.

Tabella II. Principali diagnosi differenziali della dermatite atopica in età pediatrica, con relative caratteristiche differenziali. *Main differential diagnoses of atopic dermatitis, with their specific differential characteristics.*

Dermatite da contatto	Si verifica a contatto con specifiche sostanze e materiali
Dermatite seborroica	Coinvolge aree ricche di ghiandole sebacee (cuoio capelluto, volto, area del pannolino)
Dermatite da pannolino	Dermatite irritativa tipica del lattante, classicamente distribuita in regione inguinale, genitale e perianale
Eczema nummulare	Lesioni eczematose dalla tipica morfologia discoide
Impetigine	Infezione batterica caratterizzata da tipiche lesioni crostose mieliceriche
Ittiosi	Affezione dermatologica di natura genetica, caratterizzata da xerosi e desquamazione cutanea
Orticaria	Reazione allergica che si manifesta con pomfi diffusi estremamente pruriginosi
Psoriasi	Si manifesta con tipiche chiazze eritematose e squamose, che interessano soprattutto il cuoio capelluto, ginocchia, gomiti e dorso
Scabbia	Infestazione cutanea causata dall'acaro <i>Sarcoptes scabiei</i> , che causa un rash papulare-eritematoso diffuso estremamente pruriginoso specialmente nelle ore notturne, associato ai tipici cunicoli
Tinea	Infezione fungina caratterizzata da lesioni tondeggianti dal bordo rilevato iperemico con centro più chiaro

Inoltre, la ridotta quantità di sfingosine e proteine stabilizzatrici di membrana conduce a una perdita dei fattori naturali di idratazione (NMF) ⁸ e a un'alterata attività delle proteine costituenti, le cosiddette giunzioni strette, quali la claudina ⁴. Infine, struttura lipidica e microbioma hanno un

rapporto reciproco molto stretto: mentre la lunghezza della catena e il livello di idrossilazione e saturazione dei lipidi del sottocute contribuiscono alla predominanza di microbi specifici nella pelle sana, anche la disbiosi microbica cutanea può, per converso, influenzare la composizione di profili lipidici aberranti nella pelle con DA ¹¹.

Una volta danneggiata, la barriera diventa impropriamente permissiva nei confronti di allergeni e irritanti ambientali, scatenando la risposta infiammatoria cutanea e predisponendo allo sviluppo di sensibilizzazioni allergiche.

Tra i componenti della barriera cutanea più rilevanti è annoverata la filaggrina (FLG), una proteina strutturale dell'epidermide che risulta frequentemente mutata nei soggetti affetti da DA ^{12,13}. Le forme monomeriche di FLG sono prodotte a seguito del clivaggio del precursore profilaggrina, da parte di specifici enzimi, quali la callicreina 5 e la SASPasi ^{14,15}. La funzione biologica della FLG è quella di assicurare l'integrità cutanea tra i cheratinociti prevenendo la perdita d'acqua transepiteliale ⁸. La FLG consente, inoltre, di mantenere il pH cutaneo a valori fisiologici (circa 5) per la pelle; attraverso questi meccanismi chiave, il pH riveste un ruolo regolatorio chiave per la difesa antimicrobica, l'omeostasi della barriera cutanea, il controllo dell'infiammazione e la mediazione del prurito. Il pH della pelle esercita questi effetti sia direttamente sia indirettamente, in base all'asse pH-serin proteasi e al recettore proteasi attivato 2, ostacolando la proliferazione locale di microrganismi nocivi ^{8,16}.

Al contrario il pH cutaneo tendenzialmente basico, che è caratteristico della DA, ha perciò una moltitudine di effetti negativi: promuove la crescita batterica dannosa, porta a un'alterata difesa antimicrobica, a un'alterata sintesi dei lipidi, all'aumentata attività proteasica e all'attivazione del recettore 2 attivato dalla proteasi (PAR2) ¹⁷. Un maggiore squilibrio del pH cutaneo e della TEWL tra cute lesionale e peri-lesionale è associato infatti a una maggiore probabilità di riacutizzazione della malattia.

La FLG, come detto, fornisce fattori idratanti naturali composti da prodotti della sua degradazione (ovvero, aminoacidi liberi, acido urocanico e acido pirrolidina carbossilico), fondamentali per le funzioni della barriera. Pertanto, è intuitivo che mutazioni a carico del gene FLG si associno allo sviluppo di xerosi cutanea e a un incrementato rischio di sviluppare precocemente DA in età pediatrica ¹². I microrganismi presenti sulla cute richiedono acqua, fonti di carbonio, azoto, macro- e microelementi. L'acqua è fondamentale per la crescita microbica sulla pelle e la quantità di acqua disponibile per supportare questa crescita è definita come attività dell'acqua (aw). L'attività dell'acqua varia da 0 (nessuna disponibilità di acqua gratuita) a 1,0 (tutte le molecole d'acqua sono libere) ¹⁸. L'attività dell'acqua influenza fortemente la crescita dei microrganismi. Ad esempio, *S. aureus* è in grado di crescere fino a un'aw di 0,83, mentre *S. epidermidis* è meno resistente (ovvero, incapace di crescere sotto un'aw di 0,87) e *P. fluorescens*

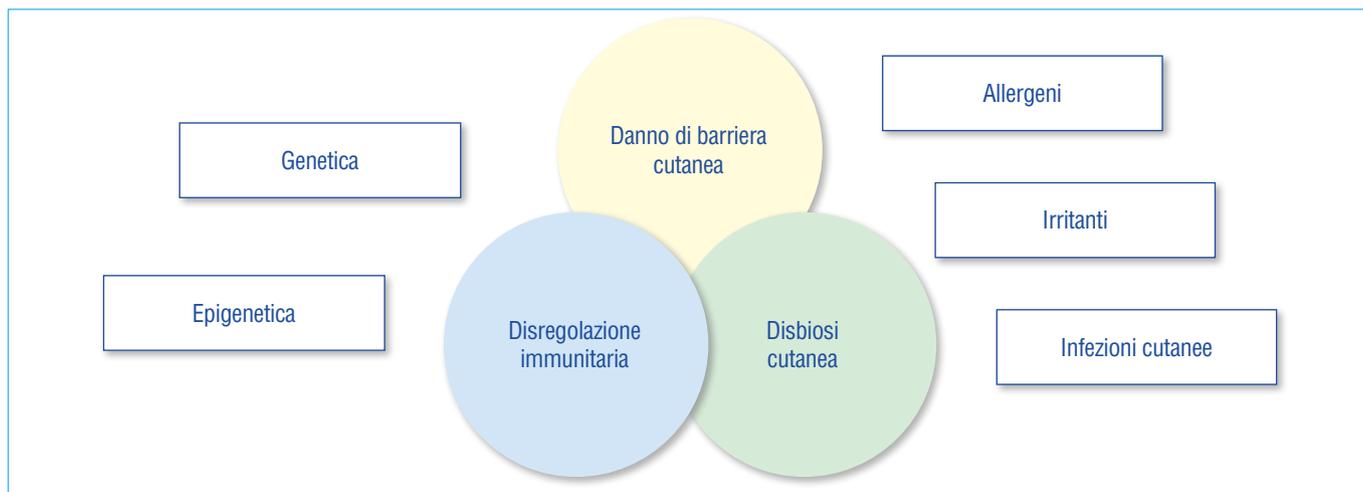


Figura 1. Principali determinanti della patogenesi della dermatite atopica. *Main determinants in the pathogenesis of atopic dermatitis.*

non è in grado di crescere al di sotto di un'aw di 0,97. Pertanto, la quantità di acqua disponibile nelle diverse aree cutanee determina in parte quale tipo di germe può abitare quella sede. Poiché la pelle secca favorisce la crescita di stafilococchi potenzialmente invasivi, inibendo di contro la crescita di organismi commensali come gli stafilococchi coagulasi negativi, l'aspetto più importante per tenere sotto controllo l'infiammazione della pelle è non lasciare che la pelle si secchi, il che chiarisce bene l'importanza di una *skin care* corretta¹⁹.

Infine, le citochine di tipo 2 come interleuchina (IL) 4 e IL-13 agiscono in sinergia, riducendo sia l'espressione di FLG (con riduzione, sulla cute lesionale, dei livelli di acido urocanico e piroglutamico), sia l'espressione dei geni della β -defensina umana (HBD-2 e -3). IL-4 e IL-13 inibiscono anche l'espressione delle elongasi degli acidi grassi (ELOVL 3 e 6) che aumentano la lunghezza della catena degli acidi grassi C16-C20, contribuendo a inibire la generazione di acidi grassi C24-C32 e ceramidi²⁰. Anche i peptidi antimicrobici come defensina LL-37 (catelicidina), β -defensine e dermicidina sono presenti a livelli ridotti nella cute lesionale.

La disregolazione immunitaria

Assieme al danno di barriera cutanea, la disregolazione immunitaria è l'altro cardine patogenetico della DA. Questo meccanismo è stato ipotizzato e osservato già diversi anni fa, ma la sua comprensione è andata progressivamente affinandosi nel tempo grazie alle acquisizioni tecnologiche che hanno permesso di identificare le diverse popolazioni cellulari, nonché le molecole citochiniche interessate nella patogenesi. A oggi si è chiaramente osservato un coinvolgimento sia dell'immunità innata che dell'immunità adattativa⁴.

Le cellule residenti hanno un ruolo rilevante nella patogenesi del danno di barriera. Un tempo erroneamente considerate cellule strutturali inerti, è oggi noto che i cheratinociti hanno un ruolo attivo nella patogenesi e nella progressione della DA e nelle recidive cutanee²¹. Infatti, oltre a garantire l'integrità della barriera cutanea e a preservare l'omeostasi cutanea, i cheratinociti sono in grado di regolare la risposta immunitaria interagendo direttamente con effettori quali linfociti T, cellule dendritiche e mastociti. I cheratinociti attivati da stimoli esogeni (fisici, allergenici, infettivi) rilasciano chemochine e citochine che innescano e amplificano la flogosi cutanea²¹: sono le cosiddette alarmine, molecole pro-infiammatorie prodotte direttamente dai cheratinociti danneggiati^{22,23}, quali la linfopoietina timica stromale (TSLP), l'IL-33 e il *thymus and activation-regulated chemokine*, che attivano le cellule dendritiche residenti (DC)²² o le cellule innate linfoidi di tipo 2 (ILC2). Le ILC2, che possono svolgere un ruolo sovrapponibile a quello dei Th2, liberando citochine orientate (IL-4, IL-13) e coinvolgendo anche le cellule dell'immunità adattativa.

È stato recentemente dimostrato che i cheratinociti dei soggetti affetti da DA sono in grado di influenzare negativamente l'espressione di alcune proteine di barriera cutanea quali la FLG e l'involucrina²¹. È stato rilevato che una compromissione nella loro capacità di produrre peptidi antimicrobici possa favorire le infezioni cutanee²¹.

Una volta attivata l'immunità adattativa con coinvolgimento dei linfociti Th-2 si verifica un ampliamento della risposta immunitaria che accresce e cronicizza il danno di barriera: infatti, è stato recentemente provato in modelli animali che alti livelli di interleuchine (IL-4 e IL-13) possono avere un effetto inibente nei confronti della sintesi delle proteine strutturali cutanee (quali la FLG stessa, la loricrina e l'involucrina), dei ceramidi cutanei e di alcune molecole di adesione²²⁻²⁴.

La risposta adattiva viene poi modulata in modo differente nelle fasi di cronicizzazione dando luogo a differenti fenotipi relativi sia alla età che alla etnia attraverso il coinvolgimento di altre cellule, come i linfociti Th-17 e Th-22²⁵ e – specialmente quando la DA è ormai cronicizzata – Th1. Tale flogosi si associa a maggiori livelli di IL-17A e IFN γ , a loro volta maggiormente correlati al prurito e all'ispessimento cutaneo²⁵, mentre l'espressione di IL-22 è maggiore in caso di riacutizzazione²⁶.

La disbiosi del microbioma cutaneo

I microbi della pelle svolgono un ruolo fondamentale nel mantenerne la salute: controllano le specie patogene, attivano il sistema immunitario e prevengono l'infiammazione e l'infezione. Il microbioma cutaneo è un ecosistema la cui composizione può essere alterata da molti fattori, quali il distretto anatomico, il pH, il livello di idratazione, l'umidità, la distribuzione dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee, o caratteristiche demografiche del soggetto, quali il sesso, l'età e l'etnia²⁷.

La crescente attenzione scientifica nei confronti della composizione del microbiota nei diversi distretti corporei (e conseguentemente, anche nei confronti dell'effetto patologico delle deviazioni da tale composizione) ha dimostrato il ruolo patogenetico che anche la disbiosi cutanea contribuisce allo sviluppo di DA. La disbiosi porta a una disfunzione della barriera e la disfunzione della barriera provoca un microbioma aberrante²⁸.

La disbiosi cutanea nei soggetti con DA è documentabile sia a livello della cute lesionale che in corrispondenza della cute non lesionale, apparentemente sana, che possiede una composizione differente rispetto a quella della cute integra dei soggetti sani^{29,30}. Infatti, come già accennato in precedenza, il danno a carico della barriera cutanea si associa a un'importante perdita di acqua per via transepidermica, a ridotti livelli di sfingosina e a una ridotta sintesi di peptidi antimicrobici, creando così un microambiente che favorisce la crescita di *S. aureus* a discapito di commensali cutanei, quali *S. epidermidis*³¹.

In particolare, nei soggetti affetti da DA è frequente la colonizzazione cutanea da parte di *S. aureus*, che è talora responsabile di vere e proprie sovrainfezioni oltre che dell'amplificazione del prurito, sia tramite le sue proteasi, sia tramite i suoi superantigeni³². *S. aureus*, infatti, possiede diversi geni regolatori che controllano la produzione dei fattori di virulenza, come superantigeni e tossine; l'aumento di produzione favorisce la proliferazione degli stafilococchi con l'attivazione di cheratinociti e cellule presentanti l'antigene (APC), conseguente infiammazione prevalentemente TH2-mediata e, infine, lesioni epidermiche che in circolo vizioso amplificano e cronicizzano l'infiammazione. I normali commensali presenti nella cute sana secernono molecole anti-*S. aureus*, come peptidi

antimicrobici (AMP), moduline solubili in fenolo (PSM) e perossido di idrogeno, aiutando così la risposta del sistema immunitario ospite contro tale patogeno³³. Uno dei principali programmi di virulenza di *S. aureus* è il sistema di *quorum sensing* (QS), regolatore del gene accessorio (Agr) che coordina il comportamento cellulare in risposta alla densità batterica³⁴. Due unità trascrizionali, RNAI e RNIII, sono codificate da Agr: una volta prodotte continuano a innescare la produzione di fattori di virulenza, quali δ -tossina e PSM α –che causano la degranolazione dei mastociti e il rilascio di istamina e di allarmine da parte dei cheratinociti, che a loro volta sono responsabili dell'infiammazione della pelle e del prurito. Pertanto, i composti che inibiscono l'attivazione di *S. aureus* Agr potrebbero essere utili nel trattamento e nell'attenuazione dell'irritazione cutanea e dei sintomi dell'eczema.

Nella DA sono ridotti invece gli stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS), gruppo eterogeneo di quasi 40 specie che compongono la maggior parte del genere *Staphylococcus*. Alcune specie CoNS (come *S. hominis* ed *epidermidis*) sono in grado di contrastare la crescita dei patogeni in quanto producono peptidi antimicrobici specifici del ceppo, molto potenti e sinergici con l'AMP LL-37 umano. Sembrano perciò avere un ruolo nel preservare l'integrità di barriera e nel calmierare la flogosi cutanea, facilitando la riparazione cutanea attraverso il loro aggancio con i *toll-like-receptor 2* (TLR2) e la conseguente stimolazione dei linfociti T e produzione di IL-17 e IFN γ ³⁵. Un'altra proteina chiave rilasciata da *S. aureus* è l'*immunoglobulin-binding protein* (Sbi), un fattore batterico che innesca il rilascio di TSLP e l'IL-33 nei cheratinociti umani³⁶.

Dal momento che è stato dimostrato che la colonizzazione batterica da parte di *S. aureus* precede e favorisce lo sviluppo di DA nell'infanzia³⁷, quali possono essere i fattori che ne favoriscono lo sviluppo?

Oltre al danno di barriera, molti altri fattori quali principalmente il pH cutaneo, la temperatura ambientale o l'utilizzo di determinanti detergenti o di antibioticotopiche e/o sistemiche, sono in grado di modificare la composizione del microbiota cutaneo, favorendo lo sviluppo di una flora maggiormente monomorfa con prevalente colonizzazione da parte di *S. aureus*³⁰. A sua volta, la disbiosi promuove la flogosi cutanea e lo sviluppo di risposte immunitarie abnormi, accentuando la disfunzione di barriera e promuovendo ulteriormente la cronicizzazione della DA⁴. Tale evidenza ha portato a speculare sul potenziale ruolo terapeutico di microbi commensali (la cosiddetta "batterio-terapia") al fine di ripristinare la composizione fisiologica del microbiota e antagonizzare lo sviluppo di riacutizzazioni o la cronicizzazione della DA³⁵. Il microbiota cutaneo potrebbe pertanto essere un promettente target terapeutico nella creazione di nuove terapie per la DA moderata-grave, ma solo ulteriori trial clinici chiariranno in futuro l'efficacia e la sicurezza di tali strategie. Di contro, studi

recenti hanno dimostrato un miglioramento della composizione del microbiota cutaneo anche in risposta alle terapie topiche convenzionalmente già in uso per i quadri di DA³⁸. La batterioterapia ha ipotetici vantaggi in quanto sembra migliorare la difesa dell'ospite senza interferire con il suo sistema immunitario e senza indurre resistenze come gli antibiotici. Tra l'altro, è stato dimostrato che *S. hominis* A9 ha la capacità di uccidere *S. aureus*, e che il peptide autoinducibile sintetico *S. hominis* C5 inibisce il sistema *S. aureus* Agr39. Pertanto, tali ceppi commensali di CoNS potrebbero essere potenziali strumenti terapeutici per ridurre la colonizzazione di *S. aureus* e la produzione di tossina da parte di *S. aureus*, patogeno nella DA. Tuttavia, gli studi finora condotti hanno pesanti limitazioni: ridotta numerosità campionaria e trattamenti di breve durata, per cui non è ancora noto se la composizione microbica sia destinata a tornare alle condizioni basali antecedenti agli studi una volta sospeso il trattamento, ovvero se i commensali trapiantati siano in grado di stabilire una residenza nel follicolo cutaneo, fornendo protezione a lungo termine contro infiammazione e colonizzazione da *S. aureus*⁴⁰.

Valutazione della gravità clinica

La valutazione specialistica, soprattutto nell'ambito di studi clinici o di terapie sistemiche, si completa con la somministrazione di questionari validati che permettono di definire sinteticamente e tradurre in variabili discrete e riproducibili l'estensione dell'eczema e il relativo impatto sul paziente⁴¹ e sulla sua qualità di vita. Gli score clinici più utilizzati sono l'EASI nell'area statunitense e lo SCORAD in Europa. Questi score sono stati utili in campo di ricerca, ma a oggi sono determinanti per l'utilizzo di alcuni farmaci biologici che impongono la determinazione della gravità clinica basata su questi score per poter essere prescritti.

- L'EASI⁴² (*Eczema Area and Severity Index*): è uno score che valuta la gravità di eritema, escoriazione e lichenificazione rapportato all'estensione del coinvolgimento di determinate sedi cutanee. Il punteggio va da un minimo di 0 (nessuna dermatite/dermatite in remissione) a un massimo di 72 (dermatite grave). Non vi è un giudizio soggettivo sul sonno e sull'intensità del prurito, per cui necessita di essere completato da score specifici.
- Lo SCORAD⁴³ (*Scoring of Atopic Dermatitis*): valuta contemporaneamente l'estensione del coinvolgimento cutaneo, la gravità di eritema, edema, escoriazione, essudazione, lichenificazione e xerosi cutanea e l'entità dei sintomi soggettivi (quali prurito e interferenze sul sonno notturno). Il punteggio va da un minimo di 0 (nessuna dermatite/dermatite in remissione) a un massimo di 103 (dermatite grave). Valori > 16 configurano un quadro di dermatite moderata e > 40 un quadro di dermatite grave.

- Un approccio utilizzato è anche il PO-SCORAD (*Patient-Oriented Atopic Dermatitis*), ovvero il medesimo questionario compilato però direttamente a opera del paziente⁴⁴.

Una delle possibili carenze di questi score è legata all'età adolescenziale, per la quale sono state adottate criteri aggiuntivi per definirne la gravità: in questa fascia di età le lesioni in aree limitate determinano una forte alterazione della qualità di vita, con possibilità di prescrivere farmaci biologici^{5,45}.

Fenotipi ed endotipi

Come precedentemente accennato, la DA può essere classificata a seconda della gravità delle manifestazioni cliniche e/o dei meccanismi patogenetici sottesi.

Le forme lievi di DA possono essere distinte dalle forme moderate/gravi sulla base della distribuzione ed estensione dell'eczema, delle sue caratteristiche cliniche, del prurito associato e dell'impatto dell'eczema sul sonno e sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia (Box 1).

Nonostante la forma moderata-grave interessi una piccola percentuale del totale dei soggetti pediatrici affetti da DA (con una prevalenza variabile, stando a studi epidemiologici, del 2-18%)^{46,47}, tale condizione ha un impatto drammatico sui pazienti e le loro famiglie, in termini psicologici, economici e di qualità di vita.

Pertanto, nel tentativo di fornire terapie più personalizzate e mirate, è stata proposta negli anni una ulteriore classificazione della DA, in fenotipi (definiti come un insieme di caratteristiche cliniche osservabili, frutto dell'interazione tra varianti genetiche predisponenti e stimoli ambientali) ed endotipi (definiti come l'insieme dei meccanismi patogenetici cellulari e molecolari sottesi alla patologia) discreti.

La prima e principale classificazione fenotipica della DA, che trova tuttora applicazione nella pratica clinica, si fonda sulla distinzione tra DA estrinseca e intrinseca, a seconda della presenza o meno di IgE specifiche positive per uno o più allergeni⁴⁸.

In tempi più recenti, le nuove conoscenze patogenetiche hanno portato al tentativo di una classificazione patogenetica più precisa, al fine di definire endotipi discreti che possano giovare di terapie mirate. Le evidenze scientifiche più recenti, frutto delle numerose ricerche in merito, hanno portato progressivamente a una visione più articolata dei protagonisti della flogosi cutanea che caratterizza la DA. Se infatti un tempo la DA era considerata una patologia mediata da linfociti T helper 2 (Th-2) nelle forme acute e progressivamente Th-1 una volta cronicizzata, oggi è noto che molti altri mediatori immunologici, quali i linfociti Th-17, Th-22, i Treg e le cellule dell'immunità innata, quali le cellule dendritiche (DC), sono coinvolti nella patogenesi⁴, nel contesto di una più ampia disregolazione

immunitaria. Tale articolato quadro infiammatorio è frutto di un'eziopatogenesi complessa e multifattoriale, data dall'articolato *interplay* tra *background* genetico, aspetti immunologici e stimoli ambientali ⁴.

La complessità della DA, peraltro, è comune a molte altre allergopatie: è infatti noto da anni come le patologie allergiche tendano a susseguirsi nel tempo, in una sequenza apparentemente predefinita che prende il nome di "marcia atopica" ^{49,50}. Anche se in tempi recenti è stato dimostrato come la classica sequenza definente la "marcia atopica" completa (dalla DA, alla rinite allergica, all'asma bronchiale) sia identificabile in appena il 3% dei bambini allergici ^{51,52}, la DA resta nella stragrande maggioranza dei casi il *primum movens* di tale processo. Infatti, il danno di barriera cutanea che la contraddistingue ha un effetto facilitatore sull'esposizione e la conseguente sensibilizzazione nei confronti di allergeni ambientali, favorendo così l'insorgenza nel tempo di altre forme di allergopatia ⁵¹.

Trattare la DA moderata-grave oggi: terapie topiche e sistemiche

Le opzioni terapeutiche per la DA moderata-grave comprendono sia trattamenti topici (quali emollienti, steroidi topici e/o inibitori topici della calcineurina) che terapie sistemiche (quali immunosoppressori sistemici, anticorpi monoclonali e solo raramente, antibiotici, antivirali o antifungini sistemici). È importante ricordare che ogni modifica terapeutica deve essere necessariamente accompagnata dalla valutazione dell'aderenza ai trattamenti precedentemente suggeriti, oltre che dall'identificazione di eventuali comorbidità associate ⁵³.

Come per le forme lievi di DA, anche nei casi di DA moderata-grave le cure della pelle rappresentano la prima linea di trattamento, specie nel caso di xerosi o lichenificazione, parallelamente a strategie di evitamento di stimoli ambientali irritanti o nocivi quali lana, detergenti schiumogeni, o temperature troppo elevate o troppo fredde ^{53,54}. È quindi sempre raccomandato anche in fasi inter-critiche l'utilizzo quotidiano di emollienti e di detergenti specificatamente formulati per pelli atopiche in formulazioni variabili che dovranno tenere conto delle preferenze dei pazienti, delle caratteristiche della cute e dell'area corporea interessata ^{4,54,55}.

Steroidi topici

In caso di riacutizzazione, la prima linea terapeutica è rappresentata dai corticosteroidi topici (CST), da somministrare per brevi periodi 1 o 2 volte al giorno fino a risoluzione clinica (preferendo la sera in caso di mono-somministrazione) ⁴. In realtà non c'è un accordo generale sulla frequenza di applicazione dei CST: mancano, infatti, dati convincenti che dimostrino la superiorità del regime di

somministrazione 2 volte al giorno rispetto alla monosomministrazione giornaliera. Pertanto, la frequenza di somministrazione va valutata caso per caso: nei primi giorni di trattamento, per indurre la remissione, si suggerisce l'applicazione 2 volte al giorno, mentre in fase di mantenimento è preferita la somministrazione unica. Per la prescrizione è opportuno conoscere la diversa potenza degli steroidi (Tab. III) in quanto vi è tra loro una grande differenza di azione e di assorbimento.

Occorre ricordare che le formulazioni in unguento sono, a parità di concentrazione, più potenti di quelle in crema; inoltre, le preparazioni di CST non devono essere diluite, poiché la diluizione può influenzare negativamente la loro stabilità e potenza. La quantità, inoltre, deve essere adeguata. Il dosaggio dei CST si basa sulla *Finger Tip Unit*, ovvero la quantità di crema in grado di coprire l'ultima falange del dito indice. Tale quantità è sufficiente per trattare una superficie pari a quella coperta da due palmi della mano, dita comprese. Per quanto riguarda la durata della terapia con CST, non c'è consenso in letteratura, soprattutto in conseguenza del "peso" dato ai potenziali effetti avversi associati al loro utilizzo a lungo termine, quali tachifilassi, dipendenza da corticosteroidi, atrofia cutanea, teleangectasie, strie distensae, ipertricosi e il *granuloma gluteale infantum*, che si verifica nei bambini nella zona del pannolino, in particolare per uso di CST fluorurati a media e alta potenza ⁵⁵. La quantità massima di steroide topico di potenza medio/alta somministrabile in un mese è considerata pari a 15 g nel lattante e 30 g mensili nel bambino ⁴, pena il rischio di effetti collaterali locali e sistemici per altro sempre più rari con l'utilizzo di molecole steroidee di ultima generazione. L'entità delle manifestazioni cutanee, la gravità globale della DA e il tipo di sede corporea affetta richiederanno l'utilizzo di molecole steroidee di potenza proporzionale (Tab. III), con eventuale décalage successivo passando a molecole meno potenti. Nei pazienti soggetti a frequenti riacutizzazioni, gli steroidi topici possono essere proposti anche come terapia "proattiva", allo scopo di massimizzare l'intervallo inter-critico tra riacutizzazioni. Tale terapia deve essere avviata appena risolta l'ultima riacutizzazione, applicando la minima quantità efficace di steroidi topici 1 o 2 volte a settimana nelle aree più soggette in passato a riacutizzazione ⁴. In casi particolarmente resistenti alla terapia, possono essere utilizzati i bendaggi umidi che aumentano l'assorbimento del farmaco: vanno usati però solo in ambiente specialistico.

Inibitori topici della calcineurina

In caso di mancata risposta agli steroidi topici e quando sono interessate aree corporee dove la cute particolarmente sottile comporta un maggior rischio di assorbimento sistemico di steroidi e di atrofia cutanea, gli inibitori

Tabella III. Molecole steroidee per applicazione topica disponibili in Italia per il trattamento della dermatite atopica, classificate per potenza crescente (adattato da Galli et al., 2020 e Patrizi et al., 2014)^{6,97}. *Italy-available topical steroids for the treatment of atopic dermatitis, according to their potency (adapted from Galli et al., 2020 and Patrizi et al., 2014)^{6,97}.*

I (potenza lieve)	II (potenza moderata)	III (potenza elevata)	IV (potenza molto elevata)
Idrocortisone	Clobetasone butirrato	Beclometasone dipropionato	Alcinonide
Idrocortisone acetato	Desametasone sodio fosfato	Betametasone benzonato	Clobetasolo propionato
	Desametasone valerato	Beclometasone dipropionato	
	Idrocortisone butirrato	Betametasone dipropionato	
		Budesonide	
		Desossimetasone	
		Diflucortolone valerato	
		Fluocinolone acetonide	
		Fluocinonide	
		Fluocortolone pivalato	
		Fluocortolone caproato	
		Fluticasone propionato	
		Metilprednisolone aceponato	
		Mometasone furoato	
		Prednicarbato	

topici della calcineurina possono essere proposti come strategia terapeutica di seconda linea^{4,54,55} nei soggetti a partire dai 2 anni di vita, una volta esclusi immunodeficit congeniti o acquisiti o concomitanti infezioni. I più usati sono il tacrolimus unguento (0,03% per soggetti tra 2 e 15 anni affetti da DA moderata-grave; 0,1% nei soggetti con DA moderata-grave di età ≥ 16 anni) e il pimecrolimus crema 1% che trova indicazione per le forme lievi^{4,54,55}. L'effetto collaterale a breve termine più importante degli inibitori topici della calcineurina è il bruciore: i *caregivers* devono essere avvertiti perché questo effetto collaterale, soprattutto nei bambini, è causa di rifiuto della terapia; per evitarlo basta tenere il farmaco in frigorifero e applicarlo freddo per mitigare la sensazione di bruciore.

Antibiotici topici

Gli antibiotici topici comprendono l'acido fusidico o la mupirocina (crema o unguento), da applicare 2 o 3 volte al giorno per un massimo di 7-10 giorni, e l'ozenoxacina, somministrabile nei soggetti di età ≥ 6 mesi 2 volte al giorno per 5 giorni in presenza di comprovata sovrainfezione cutanea. In caso di tampone nasale positivo per *S. aureus*, il trattamento di scelta è rappresentato dall'unguento per uso nasale, da applicare 2 volte al giorno per 5 giorni al

mese per un tempo variabile tra 3 e 18 mesi. L'esecuzione del tampone nasale è indicata qualora *S. aureus* determini infezioni cutanee ricorrenti.

Agenti antisettici e bagni di candeggina

Anche se le ricadute cliniche dell'impiego degli antisettici topici sono controverse, nondimeno i bagni di candeggina diluita sono il presidio antisettico più frequentemente utilizzato nella DA moderata-grave con infezione da *S. aureus*. I bagni di candeggina sembrano efficaci nel ridurre la gravità della DA, ma una revisione sistematica del 2017 conclude che non sembrano più efficaci dei soli bagni ad acqua⁵⁶. Probabilmente, la concentrazione di candeggina comunemente raccomandata in clinica (0,005%) è troppo bassa per essere battericida; inoltre, non è stato dimostrato un effetto antinfiammatorio dei bagni di candeggina così diluita nei soggetti con DA. Ciononostante, in una metanalisi più recente che ha preso in esame 10 trial clinici randomizzati (RCTs) con 307 partecipanti totali (età media 7,2 anni) è stato riportato che nei pazienti con DA moderata-grave i bagni di candeggina probabilmente migliorano la gravità di malattia riferita dal medico di un relativo 22-50%⁵⁷. Inoltre, l'uso continuativo di candeggina diluita a

una concentrazione dello 0,007% o superiore (nella forma di 15 minuti di bagno di candeggina diluito 2 volte a settimana fino a 6 mesi), associata alla somministrazione di intranasale 2 volte al giorno per 5 giorni al mese per 3 mesi, ha dimostrato di decolonizzare *S. aureus* in pazienti con infezioni ricorrenti cutanee e dei tessuti molli o colonizzazione da *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) ⁵⁸. Sono tuttavia necessari ulteriori RCTs per valutare se la candeggina diluita a concentrazioni più elevate è efficace nel migliorare la gravità della DA e nel diminuirne le infezioni, in particolare nel sottogruppo di pazienti con DA più grave affetti da infezioni cutanee ricorrenti.

La procedura normale per preparare i bagni di candeggina è quella di diluire 100 mL di ipoclorito di sodio (NaOCl) (normale candeggina per uso domestico, che in genere è una soluzione al 5%) in 100 l di acqua nella vasca da bagno, per ottenere una soluzione allo 0,005% ²³. Infine, altri presidi antisettici, come iodopovidone, triclosan o tessuti argentati, utilizzati per ridurre il carico di stafilococchi a livello cutaneo, la gravità della DA e la frequenza delle riacutizzazioni, sono ancor più controversi e la loro efficacia non è stata accertata: le attuali evidenze disponibili (revisioni sistematiche e metanalisi) mostrano infatti dati contrastanti e al momento poco promettenti ⁵⁹.

Fototerapia

Un'ulteriore risorsa terapeutica è rappresentata dalla fototerapia. La fototerapia con psoraleni orali (PUVA) è indicata a partire dai 12 anni di età come terapia di secondo livello nelle forme di DA moderate o recidivante, non responsive alle terapie topiche con steroidi o con inibitori della calcineurina ^{23,60}. Tuttavia, gli effetti collaterali locali (quali prurito e iperpigmentazione cutanea) e sistemici (quali cefalea, nausea e cataratta), unitamente al potenziale cancerogeno nel tempo, ne limitano l'applicazione nella pratica clinica ^{23,60}. Di contro, altre forme di fototerapia, quali i raggi ultravioletti B a banda stretta (NB-UVB), presentano, in ragione della loro maggior efficacia, disponibilità e sicurezza, una potenziale maggior applicabilità in pediatria a partire dai 12 anni di età. Infatti, tale fototerapia ha una minor penetrazione, e oltre a svolgere un'azione antinfiammatoria locale e a ripristinare lo spessore dello strato corneo, ha effetti benefici anche sul microbiota cutaneo, riducendo il rischio di colonizzazione da *S. aureus* ⁶¹. La somministrazione ha luogo in ambiente ospedaliero, tuttavia in letteratura è descritta la possibilità di somministrazioni in setting domestico ⁶². È bene ricordare che la risposta agli NB-UVB a carico di alcuni specifici distretti corporei, quali il cuoio capelluto, le palpebre e le pieghe corporee, è generalmente meno brillante. Lo sviluppo di eritema e xerosi locali è l'effetto collaterale più comune, unitamente al rischio di ustioni soprattutto nei soggetti dal fototipo più chiaro ⁶³. La co-somministrazione con inibitori

topici della calcineurina non è raccomandata, per l'incrementato rischio cancerogeno che tale associazione comporta ⁴. Inoltre, gli NB-UVB possono talora indurre riacutizzazioni paradossali di DA, per l'intenso calore prodotto ⁶¹.

Terapie sistemiche

Qualora le terapie topiche non siano sufficienti, si rende necessario il ricorso a terapie sistemiche.

Contrariamente a quanto potrebbe apparire intuitivo, l'utilizzo di steroidi sistemici non è raccomandato nei casi di DA moderata-grave ed è anzi tendenzialmente osteggiato dalle società scientifiche, per l'alto rischio di effetti collaterali e per il noto fenomeno di *rebound* alla loro sospensione ⁴. Pertanto, il loro utilizzo è riservato a casi selezionati, gravi e refrattari alla terapia steroidea topica, e solo intervallando brevi sospensioni, mentre ne è sconsigliato l'utilizzo in cronico.

Anche l'uso di antibiotici, antivirali e antifungini trova limitata applicazione: è infatti da riservarsi ai soli casi di comprovata sovrainfezione cutanea ⁴.

Gli immunosoppressori sistemici rappresentano la seconda linea di trattamento, da effettuarsi in centri specializzati. Di questi, il più utilizzato in pediatria è la ciclosporina, indicata nel caso di DA grave non controllata dalle terapie topiche di prima e seconda linea. Bisogna però sottolineare che il farmaco è *off label* anche se presente nelle linee guida. È bene ricordare che in corso di trattamento con ciclosporina la funzionalità renale e la pressione arteriosa devono essere attentamente e periodicamente rivalutati, e che possono verificarsi frequenti riacutizzazioni cutanee una volta sospeso il trattamento stesso. Altri immunosoppressori, quali il metotrexato, l'azatioprina o il micofenolato mofetile, non trovano routinario impiego nei soggetti pediatrici affetti da DA moderata-grave nella pratica clinica di tutti i giorni ⁴. L'impiego di antistaminici sistemici trova invece impiego come terapia aggiuntiva nella gestione sintomatica del prurito cutaneo associato all'eczema ⁴, anche se va ribadito che il miglior trattamento per il prurito è comunque rappresentato dai corticosteroidi topici e/o dagli inibitori topici della calcineurina.

Farmaci biologici

Infine, negli ultimi anni la crescente comprensione degli specifici meccanismi patogenetici sottesi ai quadri di DA ha portato allo sviluppo di terapie personalizzate, segnatamente nella forma di anticorpi monoclonali (i cosiddetti farmaci biologici).

Attualmente, l'unico anticorpo monoclonale autorizzato in Italia nei soggetti di età pediatrica affetti da DA moderata-grave non controllata dalle terapie topiche è il dupli-

lumab, che antagonizzando la subunità α del recettore dell'IL-4 (IL-4R α) interrompe il *signaling* delle IL-4 e IL-13, riducendo così la flogosi Th2-mediata. Alla luce delle evidenze raccolte in trial clinici di fase ^{35,64,65} e delle consensi di esperti, tale farmaco è stato autorizzato in Italia da AIFA, nel marzo 2020 per gli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni ⁶⁶ e nel marzo 2023 per i bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni ⁶⁷.

Numerosi trial clinici hanno confermato che la risposta clinica al dupilumab è rapida e significativa, sia in termini di riduzione dell'estensione dell'eczema e degli score di gravità, sia in termini di miglioramento della qualità di vita e di riduzione di ansia, depressione e del sintomo prurito ^{64,65}. A tal proposito, in tempi recenti è stata identificata la presenza di recettori IL-4R α anche a livello di neuroni afferenti responsabili della trasmissione pruritogena, il che giustifica l'effetto estremamente benefico di dupilumab nei confronti del prurito cutaneo. La congiuntivite (infettiva o allergica) e la cheratocongiuntivite sono gli effetti collaterali più comunemente riportati, assieme a reazioni locali nel sito di iniezione.

Lo schema posologico prevede, nei soggetti adolescenti, la somministrazione sottocutanea di dupilumab ogni 2 settimane. Il dosaggio e lo stesso schema posologico differiscono a seconda del peso e dell'età.

Per quanto riguarda i soggetti di età tra i 6 e gli 11 anni e di peso corporeo compreso tra i 15 e i 60 kg, è raccomandata la somministrazione di 300 mg ogni 4 settimane, precedute da 2 dosi da carico da 300 mg a distanza di 2 settimane l'una dall'altra. I bambini tra i 6 e gli 11 anni di peso corporeo \geq 60 kg vengono trattati come gli adolescenti: un'unica dose da carico di 600 mg alla prima somministrazione, seguita dalle somministrazioni sottocute di 300 mg di dupilumab ogni 2 settimane ^{68,69}.

Finalmente proprio all'inizio di quest'anno, la *Food and Drug Administration* (FDA) e l'*European Medicine Agency* (EMA) hanno esteso le indicazioni per il trattamento della DA grave con dupilumab anche ai bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni ⁷⁰. Tuttavia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) non ha ancora recepito queste direttive e non ha approvato tale estensione, per cui la prescrizione di dupilumab in età prescolare è attualmente possibile solo per uso compassionevole.

Trattare la DA moderata-grave domani: nuovi farmaci topici e sistemici

Come abbiamo visto, negli ultimi anni abbiamo chiarito con sempre maggior precisione le vie patogenetiche e i fattori responsabili della DA e queste acquisizioni hanno portato alla progettazione di nuove terapie per la DA moderata-grave pediatrica, a oggi ancora in fase di speri-

mentazione, allo scopo di attenuarne i sintomi e ridurre la frequenza delle riacutizzazioni. Ogni monoclonale agisce su una via di infiammazione e la sua indicazione è quindi condizionata ai sintomi che ciascun paziente presenta e alle vie che sono attive nel suo caso (endotipo immunologico). Pertanto, l'approccio terapeutico è personalizzato e gli sforzi dei ricercatori sono focalizzati non solo sul tentare di bloccare più vie possibili, ma anche di trovare dei marker biologici predittivi di risposta terapeutica. Un elenco dei biologici in sperimentazione o licenziati solo per alcune indicazioni particolari sono elencati in Tabella IV ⁷¹⁻⁷⁵.

I nuovi anticorpi monoclonali in studio per la DA moderata-grave includono molecole dirette contro diversi mediatori, quali IL-31 (nemolizumab), IL-13 (tralokinumab approvato sopra 12 anni e lebrizumab), IL-22 (fezakinumab), IL-33 (etokimab) e OX40 (GBR830). Quest'ultima è una molecola costimolatoria della famiglia del TNF, espressa a livello dei linfociti T e coinvolta nell'interazione tra le vie Th1 e Th2.

L'anti IL-31 nemolizumab ha mostrato, in uno studio di fase 2a condotto su un campione di adulti affetti da DA grave, un significativo miglioramento dello score EASI e del prurito rispetto al placebo, a fronte di pochi effetti collaterali (quali infezioni delle vie aeree superiori e inferiori, ipercreatinemia e riacutizzazione di dermatite) ⁷⁶. Il profilo di sicurezza dell'anti IL-13R α 1 lebrizumab si è rivelato ancora migliore in un altro studio di fase 2a condotto su un campione di soggetti affetti da DA moderata-grave: solo lievi reazioni in corrispondenza del sito di iniezione sono state riportate, a fronte di un miglioramento significativo del prurito e dei punteggi EASI e IGA (*Investigator global Assessment*) ⁷⁷. Similmente, anche l'anti IL-13R α 1 e l'anti-IL13R α 2 tralokinumab hanno mostrato, in studi condotti sull'adulto, un netto miglioramento del sintomo prurito e dei punteggi EASI e IGA a confronto con placebo, a fronte di lievi reazioni avverse (reazioni locali nel sito di iniezione, cefalea, infezioni respiratorie). Gli antagonisti dell'IL-22 hanno anch'essi un ruolo promettente nel contrastare la DA, verosimilmente già a partire da fasi molto iniziali di malattia: uno studio di fase 2a ha documentato un miglioramento dello score IGA rispetto a placebo, ma senza contestuale valutazione del punteggio EASI ⁷⁸. Anche in questo caso, le infezioni respiratorie ricorrenti costituiscono l'effetto collaterale più comune.

Infine, un piccolo studio di fase 2a condotto su 12 pazienti adulti con DA moderata-grave ha documentato un miglioramento dello score EASI e IGA a seguito della somministrazione endovenosa dell'anti IL-33 etokimab ⁷⁹. Per quanto riguarda gli inibitori della molecola costimolatoria OX40 di fase 2a, uno studio di fase 2a è stato condotto su 61 soggetti adulti affetti da DA moderata-grave, valutando, dopo somministrazione endovenosa al giorno 1 e al giorno 29, la risposta clinica, molecolare e cellulare a 1, 29 e 71 giorni. Tale studio ha documentato un miglioramento

Tabella IV. Nuovi farmaci topici e sistemici in studio per il trattamento della dermatite atopica moderata-grave. *Currently under study topical and systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis.*

Anticorpi monoclonali		
Principio attivo	Target farmacologico	Via di somministrazione
Nemolizumab	Anti IL-31R α *	Sistemica
Lebrikizumab	Anti IL-13 R α 1 [†]	Sistemica
Tralokinumab	Anti IL-13 R α 1 [†] Anti IL-13 R α 2	Sistemica
Fezakinumab	Anti IL-22	Sistemica
Etokimab	Anti IL-33	Sistemica
Tezepelumab	Anti TSLP [‡]	Sistemica
GBR830	Anti OX40	Sistemica
Inibitori di JAK [¶]		
Tofacitinib	JAK1/JAK3	Topica
Delgocitinib	JAK1/JAK2/JAK3 TYK2 ^{**}	Topica
Baricitinib	JAK1/JAK2	Sistemica
Abrocitinib	JAK1	Sistemica
Upadacitinib	JAK1	Sistemica
Inibitori di PDE4 ^{††}		
Crisabololo	PDE4	Topica
Batterioterapia		
Trapianto batterico	Microbiota cutaneo (ripristino)	Topica
Probiotici	Microbiota cutaneo (modulazione)	Topica o Sistemica
Post/biotici	Microbiota cutaneo (modulazione)	Topica o Sistemica

* IL-31R α : recettore alfa dell'interleuchina 31. [†] IL-13 R α : recettore alfa dell'interleuchina 13. [‡] TSLP: linfopoietina timica stromale. [¶] JAK: Janus chinasi. ^{**} TYK: tirosin-chinasi. ^{††} PDE4: fosfodiesterasi 4.

dell'EASI, una riduzione nell'espressione degli mRNA di diverse citochine proinfiammatorie (quali IL-31, CCL11 e CCL17) e una riduzione, documentata attraverso biopsie cutanee, dell'iperplasia cutanea e di Ki6779.

Infine, anche l'anti TSLP tezepelumab potrebbe avere un ruolo in particolare nelle forme di DA con concomitante asma bronchiale⁸⁰. Tuttavia, uno studio di fase 2a condotto su adulti, pur documentando una riduzione dell'EASI, non ha raggiunto la significatività statistica⁸⁰.

È bene ricordare che l'efficacia e la sicurezza di tutti questi anticorpi monoclonali deve essere ancora dimostrata in pediatria.

Le Janus chinasi sono una famiglia di tirosin-chinasi coinvolte nella trasduzione intracellulare del segnale attraverso il sistema JAK/STAT, a seguito dell'attivazione da parte di fattori di crescita e citochine⁸¹. Molecole capaci di inibire selettivamente tale via di trasduzione in una o più delle sue

componenti enzimatiche (JAK1, JAK2, JAK3), potrebbero avere un ruolo promettente nella gestione della DA moderata-grave non responsiva ad altre linee di trattamento, come dimostrato da alcuni studi di fase 1 e 2 condotti sulla popolazione adulta⁸². In tali studi, è emerso come gli inibitori di JAK presentino una buona efficacia in termini di riduzione della flogosi, del prurito e delle riacutizzazioni, congiuntamente a un buon profilo di sicurezza^{82,83}. Inoltre, modelli animali⁸⁴ hanno dimostrato che inibitori topici di JAK, quali il delgocitinib, sono in grado non solo di ridurre prurito attraverso il blocco del segnale IL-13, ma anche di favorire il ripristino dell'integrità di barriera attraverso la promozione del differenziamento dei cheratinociti.

Gli inibitori di JAK attualmente in studio, di 1^a generazione (ovvero, capaci di inibire più di un enzima JAK) o di 2^a generazione (ovvero, diretti contro uno specifico enzima JAK) includono anche il tofacitinib per uso topico e le molecole baricitinib, abrocitinib e upadacitinib^{85,86} per uso

sistemico orale (Tab. IV). Tuttavia, modelli animali hanno documentato un potenziale effetto teratogeno di alcune di queste molecole ⁸⁶.

In Europa baricitinib, abrocitinib e upadacitinib sono state approvate per gli adulti, ma non ancora per un utilizzo topico o sistemico nell'ambito pediatrico, anche perché sebbene siano molto promettenti come terapia aggiuntiva nelle forme moderate/gravi, la loro efficacia e sicurezza in età pediatrica deve essere ancora comprovata.

La fosfodiesterasi 4 è un enzima critico nella modulazione della concentrazione intracellulare di adenosina monofosfato ciclica (cAMP), un importante mediatore intracellulare della risposta flogistica. L'utilizzo di inibitori di PDE4 determina un incremento della concentrazione intracellulare di cAMP e una riduzione dei livelli di IL-2, IL-4, IL-5, *Tumor Necrosis Factor α* (TNFα) e *interferon γ* (IFNγ), con effetti benefici sul prurito e sulla flogosi cutanea ⁸⁷. All'interno di questa categoria farmacologica, il crisaborolo è a oggi l'unico inibitore selettivo topico di PDE4 approvato (a partire dal 2020) dall'*European Medicine Agency* (EMA) nei soggetti di età > 2 anni che non rispondono alle terapie topiche con steroidi o con inibitori della calcineurina ⁸⁷.

Tapinarof, già approvato dall'FDA per il trattamento della psoriasi, è una piccola molecola di derivazione naturale prodotta da simbionti batterici ⁸⁸. Il suo meccanismo d'azione nella DA consiste nell'attivazione del recettore degli idrocarburi arilici (AHR), con inibizione del segnale trasduttore mediato da IL-4/IL-13, attivazione del fattore trascrizionale STAT6 e aumento dell'espressione di FLG, loricrina e involucrina ⁸. Inoltre, tale molecola è in grado di proteggere dai danni ossidativi correlati all'infiammazione ⁸⁹. Tapinarof è oggi in un'avanzata fase di sviluppo come crema topica monouso giornaliera, priva di steroidi, per il trattamento della placca psoriasica e della DA. Un RCT in doppio cieco di fase 2 condotto su adolescenti ha riportato un miglioramento dell'IGA 0/1 nel 53% dei soggetti in trattamento rispetto al 24% dei soggetti in placebo (applicazioni topiche di solo veicolo, senza principio attivo) e un miglioramento dell'EASI nel 60% dei trattati vs 26% del gruppo placebo. Anche i punteggi di prurito sono significativamente migliorati (30% contro 5%). Bruciore, follicolite e acne sono stati segnalati come effetti collaterali. Studi di fase 3 che includono soggetti di età ≥ 2 anni sono attualmente in atto (NCT05014568, NCT05032859, NCT05142774) ⁹⁰.

Probiotici

Come precedentemente discusso, sempre più studi hanno evidenziato la peculiare composizione e il ruolo patogenetico del microbiota cutaneo nei soggetti affetti da DA. Gli acidi lattici prodotti dai lattobacilli acidificano lo stra-

to corneo, il che inibisce la crescita dei patogeni preservando la funzione di barriera. Diversi ceppi di lattobacilli esercitano, direttamente o indirettamente, i loro effetti antimicrobici, inibendo l'adesione dei patogeni ai cheratinociti. Tuttavia, anche i batteri mutualistici non virulenti, in un ambiente alterato e "infiammato", possono in alcuni casi causare infezione locale e batteriemia ⁹¹ e per questo motivo, se si decide di iniziare un trattamento con probiotici, è necessario garantire innanzitutto la sicurezza dei ceppi somministrati. Ma non sono le uniche precauzioni ed è bene tenere presente altri problemi che riguardano l'uso di batteri vivi, ovvero la loro stabilità e il potenziale rischio che possano essere protagonisti di una vera e propria colonizzazione batterica. In una recente revisione di diversi RCT, in cui sono stati utilizzati probiotici topici, è stato riportato un miglioramento significativo nella gravità clinica, con diminuzione dell'abbondanza di *S. aureus* nella pelle lesionata e aumento della diversità batterica. Gli effetti collaterali riportati dagli studi disponibili sono stati minimi. I probiotici topici si sono dimostrati quindi sicuri e potenzialmente efficaci; tuttavia, non abbiamo ancora dati significativi ed evidenze robuste per cui è necessario avere ulteriori conferme da studi ben disegnati e rigorosi prima che i probiotici topici possano essere raccomandati nella pratica clinica ⁹².

In letteratura è stato comunque speculato un ruolo terapeutico per l'applicazione topica di ozonoterapia ⁹³ o per la cosiddetta "batterioterapia", attraverso l'utilizzo di probiotici e lisati batterici o ricorrendo al trapianto di microbiota ^{35,94,95}. A ogni modo, non sono ancora presenti evidenze sufficienti per raccomandare nessuna di queste pratiche nei casi di DA moderata-grave.

Da ultimo, l'evidenza del ruolo patogenetico delle mutazioni di alcuni geni (quali il gene FLG) apre la possibilità anche a eventuali terapie geniche nei casi più gravi e refrattari, per tutte quelle forme di DA in cui dovessero risultare alterazioni monogeniche sottese alla malattia, come si ipotizza per il gene della filagrina il cui ripristino restituirebbe l'integrità della barriera cutanea.

DA e immunoterapia specifica: quale ruolo?

L'immunoterapia specifica (AIT) si basa sulla somministrazione ripetuta di piccole quantità di estratti allergenici al fine di indurre una tolleranza immunologica nei confronti degli stessi. Tale strategia terapeutica, consolidata nelle forme di allergopatia respiratoria, non trova ancora indicazioni precise e ben definite nei casi di DA, pur essendo considerata attualmente l'unica strategia capace di modificare la storia naturale delle patologie allergiche.

A tal proposito, una recente metanalisi di trial clinici, randomizzati controllati e studi osservazionali condotti sia su

soggetti adulti che pediatrici con DA, suggerisce come l'AIT possa determinare una riduzione della frequenza e della gravità delle riacutizzazioni di DA associata a un miglioramento della qualità di vita e del sonno notturno, il tutto a fronte di pochi effetti indesiderati prevalentemente locali (maggiori per la somministrazione sottocutanea rispetto alla via sublinguale)⁹⁶. Futuri studi potrebbero pertanto configurare nei prossimi anni l'AIT come una potenziale terapia aggiuntiva in casi selezionati di DA estrinseca moderata-grave, specialmente in presenza di altre comorbidità allergiche²³.

Oltre le terapie farmacologiche: gestione multidisciplinare e multispecialistica del paziente affetto da DA

Parallelamente alla terapia personalizzata e di precisione che si focalizza su precisi target terapeutici, vi è consenso unanime sul fatto che l'approccio alla DA debba essere il più possibile olistico. Una recentissima *review* narrativa sulla DA pediatrica moderata-grave, frutto dello sforzo congiunto di esperti della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), della Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDeP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP), ha evidenziato e ribadito l'importanza di un approccio centrato sul paziente e i suoi caregiver, e i benefici di un approccio multidisciplinare che coinvolga diversi specialisti, quali i pediatri allergologi e dermatologi e i pediatri di libera scelta⁸². In particolare, gli specialisti devono perseguire e permettere un'adeguata educazione del paziente e dei suoi caregiver, devono incrementare il coinvolgimento attivo delle famiglie, favorendo l'aderenza alle terapie, il miglioramento degli stili di vita e, in ultima analisi, il raggiungimento di un miglior controllo clinico. Questo comporta minori punteggi di gravità sul lungo termine, minor uso di farmaci e una più alta qualità di vita per tutto il nucleo familiare. L'autonomia dei pazienti pediatrici deve essere progressivamente favorita, avendo l'accortezza di bilanciarla più in rapporto alle tappe di sviluppo raggiunte e alle effettive autonomie acquisite che non basandosi sulla mera età anagrafica.

Conclusioni

Nonostante sia relativamente rara nel novero del totale dei pazienti pediatrici affetti da eczema, la DA moderata-grave è attualmente associata a ingenti costi sanitari e ha un drammatico impatto psico-sociale nei pazienti affetti e nei loro caregiver. Se da un lato la sua grande eterogeneità patogenetica offre molti potenziali target terapeutici, dall'altra pone agli specialisti nuove sfide in termini di management.

Le nuove acquisizioni sui meccanismi immunologici, genetici e infiammatori sottesi alla DA, hanno portato allo sviluppo di nuovi farmaci attualmente in studio, che potrebbero garantire un approccio estremamente personalizzato assicurando un'alta efficacia a fronte di effetti collaterali estremamente contenuti. Lo scopo di tali trattamenti non è solo quello di ottenere un buon controllo clinico dell'eczema, ma anche assicurare parallelamente un miglioramento della qualità di vita dei pazienti e dei genitori. Ulteriori trial di fase 3 e studi longitudinali proveranno l'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie proposte, specialmente sul lungo termine.

A prescindere dalle novità farmacologiche, tutti i soggetti con DA moderata-grave devono essere inoltre periodicamente sottoposti a una rivalutazione multidisciplinare da parte dei diversi specialisti coinvolti. L'approccio deve essere personalizzato e il paziente e i suoi caregiver devono sempre rappresentare il fulcro di ogni decisione e strategia terapeutica, ed essere attivamente educati e coinvolti in una fruttuosa e duratura alleanza medico-paziente volta a migliorare l'aderenza terapeutica, e la serenità e la consapevolezza dell'intero nucleo familiare.

Bibliografia

- Cantarutti A, Donà D, Visentin F, et al. Epidemiology of frequently occurring skin diseases in Italian children from 2006 to 2012: a retrospective, population-based study. *Pediatr Dermatol* 2015;32:668-678. <https://doi.org/10.1111/pde.12568>
- Kowalska-Oleczka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess* 2019;8:126-128. <https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1619570>
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
- Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/ American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.08.003>
- Calzavara-Pinton P, Belloni Fortina A, Bonamonte D, et al. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDeP). *Ital J Dermatol Venerol* 2021;156:184-197. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.20.06654-7>
- Galli E, Cinicola B, Carello R, et al. Atopic dermatitis. *Acta Biomed* 2020;91(11-S):e2020011. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10313>
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-351. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>
- Elias PM. Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2018;27:847-851. <https://doi.org/10.1111/exd.13693>
- Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res* 2012;53:2755-2766. <https://doi.org/10.1194/jlr.P030338>
- Leung DYM, Berdyshev E, Goleva E. Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1485-1497. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.021>

- 11 Kim J, Kim BE, Goleva E, et al. Alterations of epidermal lipid profiles and skin microbiome in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2023;15:186-200. <https://doi.org/10.4168/aaair.2023.15.2.186>
- 12 Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-446. <https://doi.org/10.1038/ng1767>
- 13 Cascella R, Foti Cuzzola V, Lepre T, et al. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association. *J Invest Dermatol* 2011;131:982-984. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.398>
- 14 Sakabe J, Yamamoto M, Hirakawa S, et al. Kallikrein-related peptidase 5 functions in proteolytic processing of profilaggrin in cultured human keratinocytes. *J Biol Chem* 2013;288:17179-17189. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.476820>
- 15 Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, et al. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. *EMBO Mol Med* 2011;3:320-333. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100140>
- 16 Danby SG, Cork MJ. pH in Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol* 2018;54:95-107. <https://doi.org/10.1159/000489523>
- 17 Alam MJ, Xie L, Yap YA, Marques FZ, et al. Manipulating microbiota to treat atopic dermatitis: functions and therapies. *Pathogens* 2022;11:642. <https://doi.org/10.3390/pathogens11060642>
- 18 Stevenson A, Cray JA, Williams JP, et al. Is there a common water-activity limit for the three domains of life? *ISME J* 2015;9:1333-1351. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.219>
- 19 Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, et al. The role of cutaneous microbiota harmony in maintaining a functional skin barrier. *J Drugs Dermatol* 2017;16:12-18.
- 20 Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight* 2018;3:e98006. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98006>
- 21 Das P, Mounika P, Yellurkar ML, et al. Keratinocytes: an enigmatic factor in atopic dermatitis. *Cells* 2022;11:1683. <https://doi.org/10.3390/cells11101683>
- 22 Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396:345-360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
- 23 Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2717-2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
- 24 Nakajima S, Nomura T, Common J, et al. Insights into atopic dermatitis gained from genetically defined mouse models. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:13-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.014>
- 25 Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype. *Allergol Int* 2022;71:14-24. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.07.003>
- 26 Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy* 2013;68:974-982. <https://doi.org/10.1111/all.12184>
- 27 Elias PM. Lipid abnormalities and lipid-based repair strategies in atopic dermatitis. *Biochim Biophys Acta* 2014;1841:323-330. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2013.10.001>
- 28 Danby SG, Andrew PV, Brown K, et al. An investigation of the skin barrier restoring effects of a cream and lotion containing ceramides in a multi-vesicular emulsion in people with dry, eczema-prone, skin: the RESTORE Study Phase 1. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10:1031-1041. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00426-3>
- 29 Kwon S, Choi JY, Shin JW, et al. Changes in lesional and non-lesional skin microbiome during treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2019;99:284-290. <https://doi.org/10.2340/00015555-3089>
- 30 Paller AS, Kong HH, Seed P, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:26-35. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>
- 31 Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* 2020;21:2867. <https://doi.org/10.3390/ijms21082867>
- 32 Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:336-349. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.010>
- 33 Hwang J, Thompson A, Jaros J, et al. Updated understanding of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: From virulence factors to commensals and clonal complexes. *Exp Dermatol* 2021;30:1532-1545. <https://doi.org/10.1111/exd.14435>
- 34 Nakamura Y, Takahashi H, Takaya A, et al. *Staphylococcus* Agr virulence is critical for epidermal colonization and associates with atopic dermatitis development. *Sci Transl Med* 2020;12:eaay4068. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay4068>
- 35 Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, et al. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med* 2021;27:700-709. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01256-2>
- 36 Tang HHF, Lang A, Teo SM, et al. Developmental patterns in the nasopharyngeal microbiome during infancy are associated with asthma risk. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1683-1691. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.009>
- 37 Meylan P, Lang C, Mermoud S, et al. Skin Colonization by *Staphylococcus aureus* Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy. *J Invest Dermatol* 2017;137:2497-2504. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.834>
- 38 Khadka VD, Key FM, Romo-González C, et al. The skin microbiome of patients with atopic dermatitis normalizes gradually during treatment. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:720674. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.720674>
- 39 Cau L, Williams MR, Butcher AM, et al. *Staphylococcus epidermidis* protease EcpA can be a deleterious component of the skin microbiome in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:955-966.e16. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.024>
- 40 Burger E, Gallo RL. Host-microbiome interactions in the holobiome of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:1236-1238. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.019>
- 41 Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol* 2018;36:606-615. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.012>
- 42 Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, et al. The eczema area and severity index-A practical guide. *Dermatitis* 2022;33:187-192. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000895>
- 43 Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31. <https://doi.org/10.1159/000247298>
- 44 Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy* 2011;66:1114-1121. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02577.x>
- 45 Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, et al. Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results through week 52 from a phase III open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol* 2022;23:365-383. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00683-2>
- 46 Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: a cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:417-428.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>
- 47 Neri I, Galeone C, Pelucchi C, et al. Atopic dermatitis in Italian pre-school children: literature review of epidemiological data with a focus on disease prevalence and severity. *Children (Basel)* 2023;10:1629. <https://doi.org/10.3390/children10101629>
- 48 Ricci G, Dondi A, Neri I, et al. Atopic dermatitis phenotypes in childhood. *Ital J Pediatr* 2014;40:46. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-46>
- 49 Tham EH, Leung DY. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic March. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:4-15. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.1.4>
- 50 Maiello N, Comberiati P, Giannetti A, et al. New directions in understanding atopic march starting from atopic dermatitis. *Children (Basel)* 2022;9:450. <https://doi.org/10.3390/children9040450>
- 51 Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic March. *Front Immunol* 2020;11:1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>
- 52 Belgrave DC, Simpson A, Buchan IE, et al. Atopic dermatitis and respiratory allergy: what is the link. *Curr Dermatol Rep* 2015;4:221-227. <https://doi.org/10.1007/s13671-015-0121-6>
- 53 Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, et al. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:10-22.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.039>
- 54 Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, et al. Recent developments and advances in atopic dermatitis: a focus on epidemiology, pathophysiology, and treat-

- ment in the pediatric setting. *Paediatr Drugs* 2022;24:293-305. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>
- 54 Maiello N, Galli E. Inibitori topici della calcineurina e dermatite atopica: ritorno al futuro? *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2021;35(01):3-8.
- 55 Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:435-440. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.289>
- 56 Bakaa L, Pernica JM, Couban RJ, et al. Bleach baths for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis including unpublished data, Bayesian interpretation, and GRADE. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;128:660-668.e9. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.03.024>
- 57 Parrish KL, Salwan NK, Thompson RM, et al. Skin and soft tissue infection treatment and prevention practices by pediatric infectious diseases providers. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:760-765. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz080>
- 58 Mc George S, Karanovic S, Harrison DA, et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD003871. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003871.pub3>
- 59 Ortiz-Salvador JM, Pérez-Ferriols A. Phototherapy in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017;996:279-286. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_23
- 60 Dayal S, Pathak K, Sahu P, et al. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *Ann Bras Dermatol* 2017;92:801-806. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175958>
- 61 Cameron H, Yule S, Dawe RS, et al. Review of an established UK home phototherapy service 1998-2011: improving access to a cost-effective treatment for chronic skin disease. *Public Health* 2014;128:317-324. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.01.011>
- 62 Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:69-75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2004.00084.x>
- 63 Simpson E, Paller AS, Siegfried EC. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:44-56. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>
- 64 Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>
- 65 https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-12-09&atto.codiceRedazionale=20A06598&elenco30giorni=false
- 66 <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/02/19/22A01100/sig>
- 67 Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy* 2021;76:988-1009. <https://doi.org/10.1111/all.14690>
- 68 Kamal MA, Kovalenko P, Kosloski MP, et al. The posology of dupilumab in pediatric patients with atopic dermatitis. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:1318-1328. <https://doi.org/10.1002/cpt.2366>
- 69 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_it.pdf
- 70 Katoh N. Emerging treatments for atopic dermatitis. *J Dermatol* 2021;48:152-157. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15504>
- 71 Soeberdt M, Kilic A, Abels C. Small molecule drugs for the treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol* 2020;881:173242. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173242>
- 72 Zhou S, Qi F, Gong Y, et al. Biological therapies for atopic dermatitis: a systematic review. *Dermatology* 2021;237:542-552. <https://doi.org/10.1159/000514535>
- 73 Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, et al. Biologics for treatment of atopic dermatitis: current status and future prospect. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1053-1065. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.034>
- 74 Klasa B, Cichocka-Jarosz E. Atopic dermatitis - Current state of research on biological treatment. *J Mother Child* 2020;24:53-66. <https://doi.org/10.34763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010>
- 75 Silverberg JL, Pinter A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:173-182. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.013>
- 76 Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:411-420. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0079>
- 77 Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:872-881.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.016>
- 78 Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, et al. Roof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med* 2019;11:eaax2945. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax2945>
- 79 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;80:1013-1021. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.059>
- 80 Rodrigues MA, Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2020;31:33-40. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1577549>
- 81 Galli E, Fortina AB, Ricci G, et al. Narrative review on the management of moderate-severe atopic dermatitis in pediatric age of the Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology (SIAIP), of the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP) and of the Italian Society of Pediatrics (SIP). *Ital J Pediatr* 2022;48:95. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01278-7>
- 82 Guttman-Yassky E, Hanifin JM, Boguniewicz M, et al. The role of phosphodiesterase 4 in the pathophysiology of atopic dermatitis and the perspective for its inhibition. *Exp Dermatol* 2019;28:3-10. <https://doi.org/10.1111/exd.13808>
- 83 Dhillon S. Delgocitinib: first approval. *Drugs* 2020;80:609-615. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01291-2>
- 84 Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:877-884. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.025>
- 85 Napolitano M, Fabbrocini G, Cinelli E, et al. Profile of baricitinib and its potential in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a short review on the emerging clinical evidence. *J Asthma Allergy* 2020;13:89-94. <https://doi.org/10.2147/JAA.S206387>
- 86 Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:494-503.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.046>
- 87 Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl hydrocarbon receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Int J Mol Sci* 2019;20:5424. <https://doi.org/10.3390/ijms20215424>
- 88 Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, et al. Tapinarof is a natural AhR agonist that resolves skin inflammation in mice and humans. *J Invest Dermatol* 2017;137:2110-2119. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.004>
- 89 Kondratuk K, Netravali IA, Castelo-Soccio L. Modern interventions for pediatric atopic dermatitis: an updated pharmacologic approach. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023;13:367-389. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00868-x>
- 90 Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. *PLoS One* 2016;11:e0161174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161174>
- 91 Herbert S, Haughton R, Nava J, et al. A review of topical probiotic therapy for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2023;48:319-324. <https://doi.org/10.1093/ced/llac138>
- 92 Zeng J, Dou J, Gao L, et al. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol* 2020;80:106191. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106191>
- 93 Roudsari MR, Karimi R, Sohrabvandi S, et al. Health effects of probiotics on the skin. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55:1219-40. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.680078>
- 94 Hendricks AJ, Mills BW, Shi VY. Skin bacterial transplant in atopic dermatitis: Knowns, unknowns and emerging trends. *J Dermatol Sci* 2019;95:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.07.001>
- 95 Yepes-Núñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:147-158. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.020>
- 96 Patrizi A, Gurioli C. Corticosteroidi topici in dermatologia: una review. *Conference Insight* 2014. http://www.springerhealthcare.it/_upload/oaj/20140630140434.pdf