

# DERMATITE ATOPICA

---

Un Triangolo  
Patogenetico e Clinico

A cura di

**dott. Mario Bellosta**

*Dermatologo, Pavia*

**OXYS**  
PUBLISHING

# Dermatite Atopica

## Un Triangolo Patogenetico e Clinico

**M. Bellosta**

*Dermatologo, Pavia*

### INTRODUZIONE

La Dermatite Atopica (DA) è una malattia infiammatoria della pelle, spesso misconosciuta, caratterizzata da ricorrenti eczemi accompagnati da prurito, in grado di influenzare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari.

La DA non insorge solo in età pediatrica come dermatosi, ma può manifestarsi e proseguire anche in pazienti di età adulta: infatti, si stima che circa il 10% circa dei pazienti affetti in età pediatrica continuino a soffrirne anche in età adulta. In *tabella 1* e *tabella 2* sono riportate le fasi e manifestazioni cliniche della DA.

Le Fasi Cliniche della DA
Fase del neonato o del lattante ( 4 mesi - 2 anni)
Fase del bambino (2 anni - 10/12 anni)
Fase dell'adolescente e dell'adulto

*Tabella 1: Fasi Cliniche della DA (da G. Fabrizi, Dermatologia Pediatrica, Massone Editore, 2004)*

Le Manifestazioni Cliniche della DA
Eczema: si presenta in forma essudativa nella fase acuta, cronica con superficie desquamante, e in forma lichenificata (aspetto del dirty neck).
Eczema con sovra infezione: prevalentemente in fase acuta ed essudativa; la superficie cutanea presenta numerose croste di colore giallo mielocericico a causa di sovra infezioni batteriche, ad opera in particolar modo di Stafilococchi.
Prurito: rappresenta il più fastidioso dei sintomi che influisce sulla qualità della vita dei pazienti atopici, in particolare durante il sonno.

*Tabella 2: Manifestazioni Cliniche della DA*

La permanenza dei sintomi anche nell'età adulta comporta effetti nocivi sulla vita sociale, personale e lavorativa, che colpiscono a "cascata" come sotto descritto:

### La DA genera disturbi legati al sonno



- influiscono sulle capacità dell'individuo di concentrarsi ed eseguire le proprie mansioni a livello lavorativo
- sono forte causa di stress emotivo e calo di performaces in ambiente di lavoro
- influiscono sul paziente creando angosce e preoccupazioni, in grado a loro volta di influenzare l'umore e la vita personale dello stesso.

---

**La permanenza dei sintomi nell'età adulta agisce negativamente sulla vita sociale**

---

Studi recenti hanno evidenziato che l'eziopatogenesi ha svariate componenti, pertanto si può parlare di eziopatogenesi multifattoriale. Infatti, la complessa interazione fra:

- il deficit della barriera cutanea
- l'alterazione della risposta immunitaria
- il prurito

contribuisce all'insorgenza, progressione e cronicità della malattia stessa.

## ALTERAZIONE DELLA BARRIERA CUTANEA

### Ceramidi, Tight junction e Filaggrina

---

**In pazienti affetti da DA una delle alterazioni osservate riguarda una marcata diminuzione di CER all'interno dello strato corneo dell'epidermide**

---

Lo strato corneo (S.C.), ovvero lo strato più esterno dell'epidermide, funge da barriera fisica primaria della pelle. Quest'ultimo è composto da una struttura definita "bricks and mortar", che consiste in corneociti incorporati in una matrice lipidica (mortar <malta>) (bricks <mattoni>). L'integrità dello S.C., e in particolare quello della matrice lipidica, è assai importante al fine di mantenere la funzione necessaria di barriera cutanea. I lipidi dello S.C. sono altresì essenziali per trattenere la corretta quantità di acqua all'interno della cute e al tempo stesso per regolare la T.E.W.L. (Trans Epidermal Water Loss), ovvero l'effetto di diffusione ed evaporazione delle molecole di acqua all'interno degli strati esterni della pelle. Le principali classi lipidiche sono rappresentate da ceramidi (CER), da acidi grassi liberi (FFA) e da colesterolo (CHOL). Tra di esse, le ceramidi rappresentano le molecole con la maggior capacità di trattenere acqua nello spazio extracellulare dello S.C.

**In pazienti affetti da DA una delle alterazioni osservate riguarda una marcata diminuzione di CER all'interno dello strato corneo dell'epidermide.**

Le tight junction (TJs) sono giunzioni intercellulari che regolano il trasporto paracellulare di acqua e soluti all'interno della pelle. L'importanza delle TJs nella funzione di barriera è stata ampiamente dimostrata in letteratura.

**In presenza di DA si rilevano alterazioni di queste giunzioni con una conseguente perdita di funzione barriera.**

La Filaggrina (FLG) è una proteina essenziale per la capacità di regolare la perdita di acqua transepidermica e il mantenimento dell'idratazione dello strato corneo.

Una alterazione, o meglio una loss-of-function del gene della Filaggrina, è presente in circa 1/3 dei pazienti affetti da DA. La perdita di funzione della Filaggrina comporta anche un aumento del pH cutaneo favorendo l'azione di alcune proteasi (Serin-proteasi Kallikrein) sui desmosomi, compromettendo l'integrità cutanea e portando ad un aumento della produzione di interleuchine (IL)-1  $\alpha$  e IL-1  $\beta$  da parte dei corneociti (fenomeno di desquamazione).

---

**La perdita di funzione della Filaggrina porta anche un aumento del pH cutaneo compromettendo l'integrità cutanea**

---

## **IPER-REATTIVITÀ A STIMOLI INFIAMMATORI**

### **Risposta immunitaria**

Alla base della risposta infiammatoria nella DA vi è una cascata, estremamente complessa, di segnali intercellulari mediata da citochine. Le citochine sono prodotte principalmente da linfociti helper di tipo 1 e 2 (rispettivamente TH1 e TH2).

### **FATTORI MICROBIOLOGICI**

#### **Peptidi antimicrobici**

In caso di pelle atopica, vi è maggior rischio di colonizzazione e infezione da parte di *S. Aureus*; ciò può essere spiegato in parte a causa della riduzione di vari peptidi antimicrobici della pelle (AMPs) durante la progressione della malattia.

#### **S. Aureus e DA**

Nel paziente atopico vi è una dis-biosi con un relativo aumento della presenza dello *Stafilococco Aureus*, che inasprisce lo stato infiammatorio della cute. Lo *S. Aureus* rilascia inoltre proteasi, enzimi e tossine che danneggiano ulteriormente l'integrità della barriera cutanea.

### **FATTORI PSICOLOGICI**

Non sono, infine, da sottovalutare le implicazioni di carattere psicologico: infatti, la ridotta auto-accettazione, la bassa autostima e un'immagine negativa del corpo sono state notate nei pazienti con visibili disturbi della

---

**La pelle atopica è maggiormente soggetta alla colonizzazione e infezione da parte di *S. Aureus***

---

pelle. La percezione della propria immagine è un elemento essenziale nella struttura della personalità ed è influenzata sia dallo stato mentale sia dall'atteggiamento verso il mondo esterno. L'immagine di sé influenza le attività umane, le relazioni con l'ambiente e i comportamenti.

### CONSIGLI TERAPEUTICI

La fisiopatologia della DA è complessa e non completamente chiarita, al contempo il cosiddetto circolo vizioso, causato dal prurito-grattamento, tende a perpetuare la malattia. Le prime ricerche cliniche sul prurito nella DA tendevano a focalizzarsi sul ruolo che poteva avere l'istamina. Gli studi più recenti evidenziano una tendenza a volere comprendere la relazione tra il sistema nervoso e la pelle, due organi derivati dalla stessa origine embriologica (ectoderma).

Recenti studi sull'uomo identificano il ruolo di neuropeptidi come la calcitonina, il peptide gene-correlato, la sostanza P, così come fattori di crescita neuronale. I mediatori del prurito più recentemente identificati includono il recettore dell'istamina 4 e interleuchina-31.

Il ruolo dei recettori degli oppioidi, di citochine e di recettori attivati da proteinasi è stato studiato, ma ad oggi nessuna molecola o pathway di segnali è emerso come mediatore predominante del prurito nella DA.

Idealmente, il trattamento della DA dovrebbe essere mirato non solo ad alleviare l'infiammazione della pelle ma anche a fornire ai pazienti sollievo dall'intenso prurito.

Il primo e più semplice intervento che può essere raccomandato quando si tenta di trattare il prurito associato alla DA è quello di evitare i fattori scatenanti *tabella 3*.

**Implicazioni di carattere psicologico sono state notate nei pazienti con visibili disturbi della pelle**

**Il primo e più semplice intervento che può essere raccomandato è quello di evitare i fattori scatenanti il prurito**

ITCH TRIGGERS	EXAMPLES
<b>Endogenous triggers</b>	Perspiration
	Xerosis
	Physical exertion
	Emotional stress
<b>Exogenous triggers</b>	Warm environments
	Wool fibers
	Soaps, detergents
	Hot water
	Contact with allergens
	Flare of atopic dermatitis

Modified from Ständer S: *Experimental Dermatology* 2002; (11):12-24.

*Tabella 3: Fattori scatenanti il prurito nella DA*

I fattori scatenanti maggiormente descritti sono: il calore, la sudorazione, l'acqua calda, polvere, irritanti, xerosi, fibre di lana, saponi aggressivi e stress emotivo.

## FORMULAZIONI TOPICHE IN DA

Xerosi e danno di barriera sono elementi costitutivi nella DA, per questo motivo è necessario consigliare sempre l'utilizzo di trattamenti emollienti al fine di bilanciare la perdita d'acqua trans-epidermica. Gli emollienti possono contenere sostanze umettanti (glicoli, glicerina), sostanze igroscopiche (lattati, urea, etc), sostanze occlusive (oli, vaselina). Tali idratanti hanno il compito di svolgere un'azione anti-infiammatoria indiretta migliorando i sintomi clinici della DA.

Trattamenti emollienti di più recente formulazione sono arricchiti da una componente lipidica come ceramidi, omega 3, 6, 9, fitosteroli, sostanze che reintegrano la matrice lipidica agendo direttamente sul danno di barriera. Oltre alla corretta idratazione, risulta essenziale una corretta detersione, ed è auspicabile che quest'ultima venga eseguita con syndet con caratteristiche lenitive, non irritanti e con una funzione antibatterica indiretta (il pH del detergente deve avere valori vicini al pH cutaneo per contrastare la proliferazione dello stafilococco e l'innescò del rilascio delle sostanze pro-infiammatorie).

Dopo ogni bagno o doccia, è consigliabile applicare il trattamento emolliente su tutto il corpo entro pochi minuti dal termine dell'asciugatura. Mantenere la pelle ben idratata è una parte importante del management del paziente atopico sia nelle fasi acute sia nelle fasi di remissione per prevenire e/o ridurre l'entità delle recidive della malattia e alleviare il prurito. Gli emollienti possono essere il solo trattamento delle forme lievi e parte dello schema di trattamento delle forme intermedie e severe. Inoltre sono fondamentali nel mantenimento e nella prevenzione della DA. Infine, è dimostrato che l'uso continuativo di emollienti comporta una riduzione dell'utilizzo di steroidi topici.

Oltre agli attivi che reintegrano la componente lipidica, anche altre molecole funzionali sono molto importanti; fra queste il Glicero-Fosfo-inositolo (GPI), attivo naturale estratto dai semi di girasole.

Il suo meccanismo d'azione è rappresentato in [figura 1](#). Il GPI inibisce l'enzima fosfolipasi A2 citosolica che stimola il rilascio di acido arachidonico, precursore della sintesi di mediatori dell'infiammazione come leucotrieni e prostaglandine. Svolge un'azione anti-infiammatoria dimostrata sia in vitro che in vivo.

Anche la presenza di attivi ad azione anti-pruriginosa è auspicabile in un trattamento emolliente coadiuvante. La *Perilla Frutescens* è una pianta della famiglia delle Lamiaceae coltivata principalmente in Oriente, ha una spiccata attività antiossidante, antinfiammatoria (inibizione del TNF- $\alpha$ ) e antiallergica (inibizione della sintesi delle IgE).

Ha anche dimostrato spiccate proprietà antibatteriche che possono aiutare la prevenzione delle sovrainfezioni da *S.Aureus*.

---

**Dopo ogni bagno o doccia, è consigliabile applicare il trattamento emolliente su tutto il corpo entro pochi minuti dal termine dell'asciugatura**

---

L'Italia è tra i Paesi UE a più alto consumo di antibiotici e a più alto tasso di antibiotico-resistenza. Si è osservato un aumento dei ceppi di superbatteri resistenti agli antibiotici come E. Coli, Klebsiella, Meticillin-resistente Staphylococcus Aureus (MRSA) (DATO G8 2013).

In commercio è disponibile una formulazione in unguento con alta concentrazione di GPI e arricchita in ceramidi, omega 3, 6, 9 e fitosteroli ed estratto di Perilla Frutescens.

La formulazione in unguento con alta concentrazione di GPI, arricchita in ceramidi, omega 3, 6, 9 e fitosteroli ed estratto di Perilla Frutescens, garantisce una compliance e aderenza terapeutica continuativa

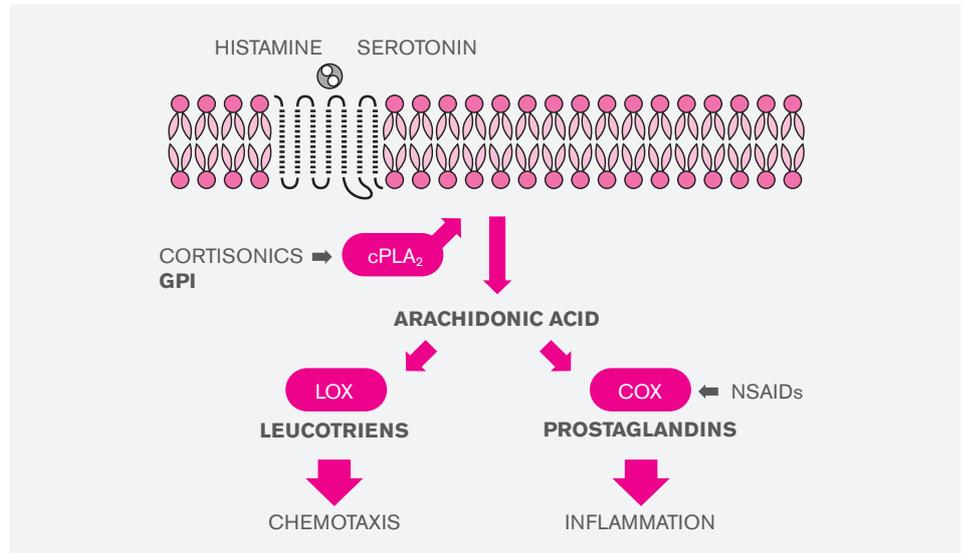


Figura 1: Meccanismo d'azione del GPI (da *Glycerophosphoinositol is a novel modulator of cytosolic phospholipase A2 (cPLA2). Its anti-inflammatory effects and a possible mechanism, Yahagi S., et al., 2008*)

Le caratteristiche di spalmabilità e assorbimento sono fondamentali per garantire una compliance e aderenza terapeutica continuativa.

La sua efficacia clinica e tollerabilità è stata documentata in clinica.

È consigliabile un prodotto coadiuvante topico con caratteristiche anti-infiammatorie e ristrutturanti scervo degli effetti collaterali indotti dai cortisonici

## CONCLUSIONI

I gol terapeutici per la DA possono essere riassunti in:

- Azione di ripristino della funzione di barriera cutanea;
- Azione anti-infiammatoria;
- Azione anti-prurito;
- Azione antibatterica;

Sebbene numerosi farmaci steroidei topici siano disponibili per contrastare i fenomeni infiammatori della malattia, l'uso reiterato dei cortisonici non è auspicabile per via degli effetti collaterali. Diventa pertanto importante poter consigliare quotidianamente un prodotto coadiuvante topico formulato con caratteristiche anti-infiammatorie e ristrutturanti, scervo degli effetti collaterali indotti dai cortisonici, limitando i cortisonici ai casi più severi/resistenti e a un utilizzo limitato nel tempo.

## BIBLIOGRAFIA

- G.Fabrizi , Dermatologia Pediatrica Massone editore 2004
- Rerknimitr P., et al., The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus, *Inflammation and Regeneration* 2017, 37:14
- Avena-Woods C., Overview of atopic dermatitis., *Am J Manag Care.* 2017 Jun;23(8 Suppl):S115-S123.
- Kabashima K., et al., Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138:350-358.
- Imokawa G., et al., Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 96, Issue 4, April 1991, Pages 523-526
- Tight junctions form a barrier in human epidermis. Brandner JM et al., *Eur J Cell boil* 2010; 89:839-42.
- McLean WH et al., One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012; 132:751-62.
- Kezic S., et al., Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:792-9.
- Nestle FO., et al A role for Th17 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis? *J Invest Dermatol.* 2008 Nov;128(11):2569-71
- Beatson MA et al., Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
- Cho JS., et al., Immunity against *S.aureus* cutaneous infections. *Nat Rev Immunol* 2011;11:505-18.
- Simpson E.L., et al., The effects of treatment on itch in atopic dermatitis, *Dermatol Ther.* 2013; 26(2):110-119.
- Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis, *JID Volume 129, Issue 8, Pages 1892–1908*
- Sisto T, Calviello G, Serini S, Celleno L. Effetto antinfiammatorio del glicerofosfoinositolo su cheratinociti umani immortalizzati, - Estratto dalla rivista NPT - Anno XXIV - n. 1/2014.
- Glycerophosphoinositol is a novel modulator of cytosolic phospholipase A2 (cPLA2). Its anti-inflammatory effects and a possible mechanism Yahagi S, Izutsu Y, Dal Toso R., Masaki H 25th IFSCC Congress Barcellona, 6-9 october 2008.
- Di Lernia V., Donelli S, Corna M., Nemelka, G. Filosa., C.Occella, Clinical Investigation about a coadjuvant topical treatment containing Glycerophosphoinositol and Perilla extract on mild to moderate atopic dermatitis, *GID Volume 146-Suppl. 2- N6- Dicembre 2011*
- Giorgia Vinci, Antonello Baldo, Maurizio Lo Presti, Studio clinico aperto su un trattamento coadiuvante a base di Glicerofosfoinositolo ed Estratto di Perilla nella Dermatite Atopica di grado lieve e moderato, *MIR Anno XVI - n. 2/2012*
- Jang et al., Anti-Inflammatory and Antipruritic Effects of Luteolin from Perilla (*P. frutescens* L.) Leaves, *Molecules* 2014, 19(6), 6941-6951