Vapule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SIPPS
SOCIETÀ AFFILIATA ALLA SIP
Società Italiana di Pediatria

LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

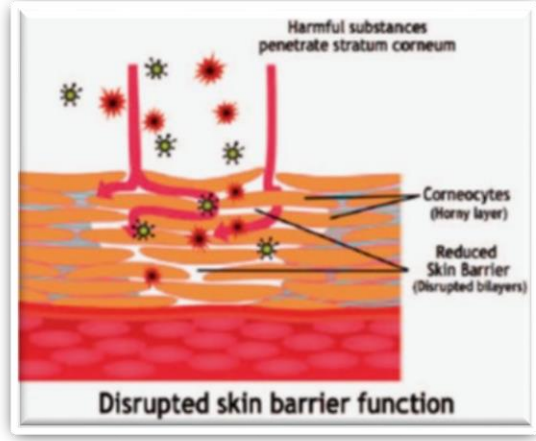
Dermatologia

Gastroenterologia

30 APRILE - 3 MAGGIO 2015
Hotel Royal Continental, Napoli

Prevenzione della sensibilizzazione allergica:

gestione della barriera cutanea?



Disrupted skin barrier function

Nunzia Maiello

Dipartimento della Donna,del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica-SUN

mail nunzia.maiello@unina2.it

Dermatite atopica:punti chiave

- La DA è una patologia infiammatoria cronica-recidivante della cute che si manifesta soprattutto nella 1 infanzia

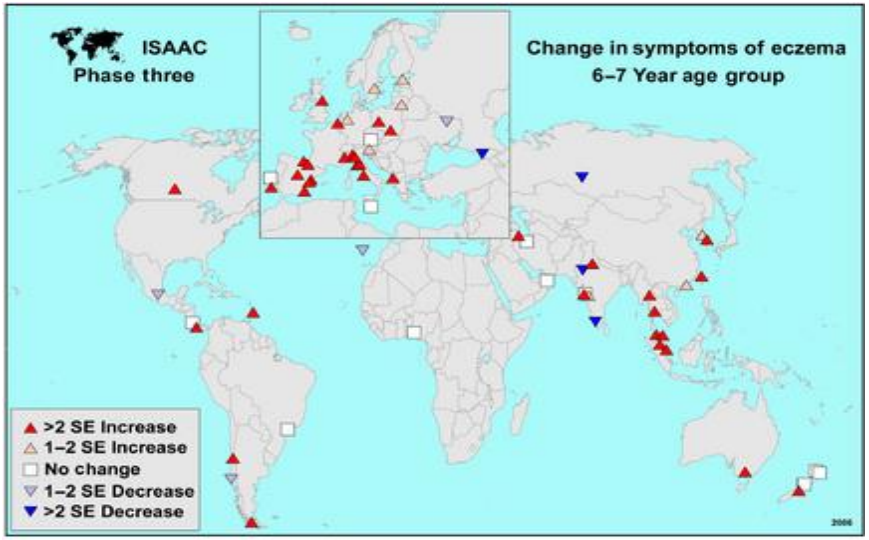
- Il decorso naturale della DA varia considerevolmente nel tempo e dipende in larga misura dalla gravità e dalla sensibilizzazione atopica (Illi S et al JACI 2008;121:947-54)

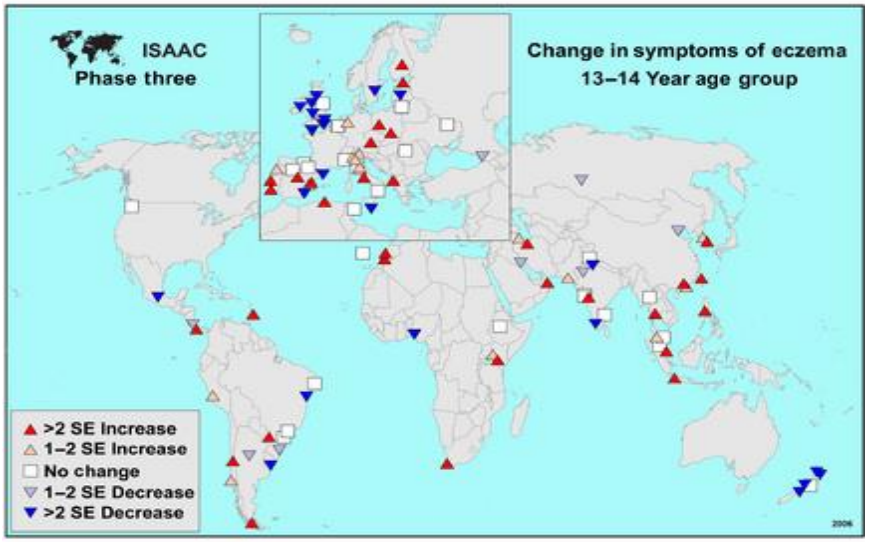
- Inoltre alcuni bambini con DA hanno asma e/o rinite allergica che possono superare con la crescita (Stern DA et al Lancet 2008;372:1058-64)

- A causa della sua alta prevalenza e progressione in allergie respiratorie la DA è uno dei problemi medici maggiori nei bambini

Akn K JACI 2014;134:993-999

Worldwide change in AD symptom prevlence between ISAAC Phases One and Three

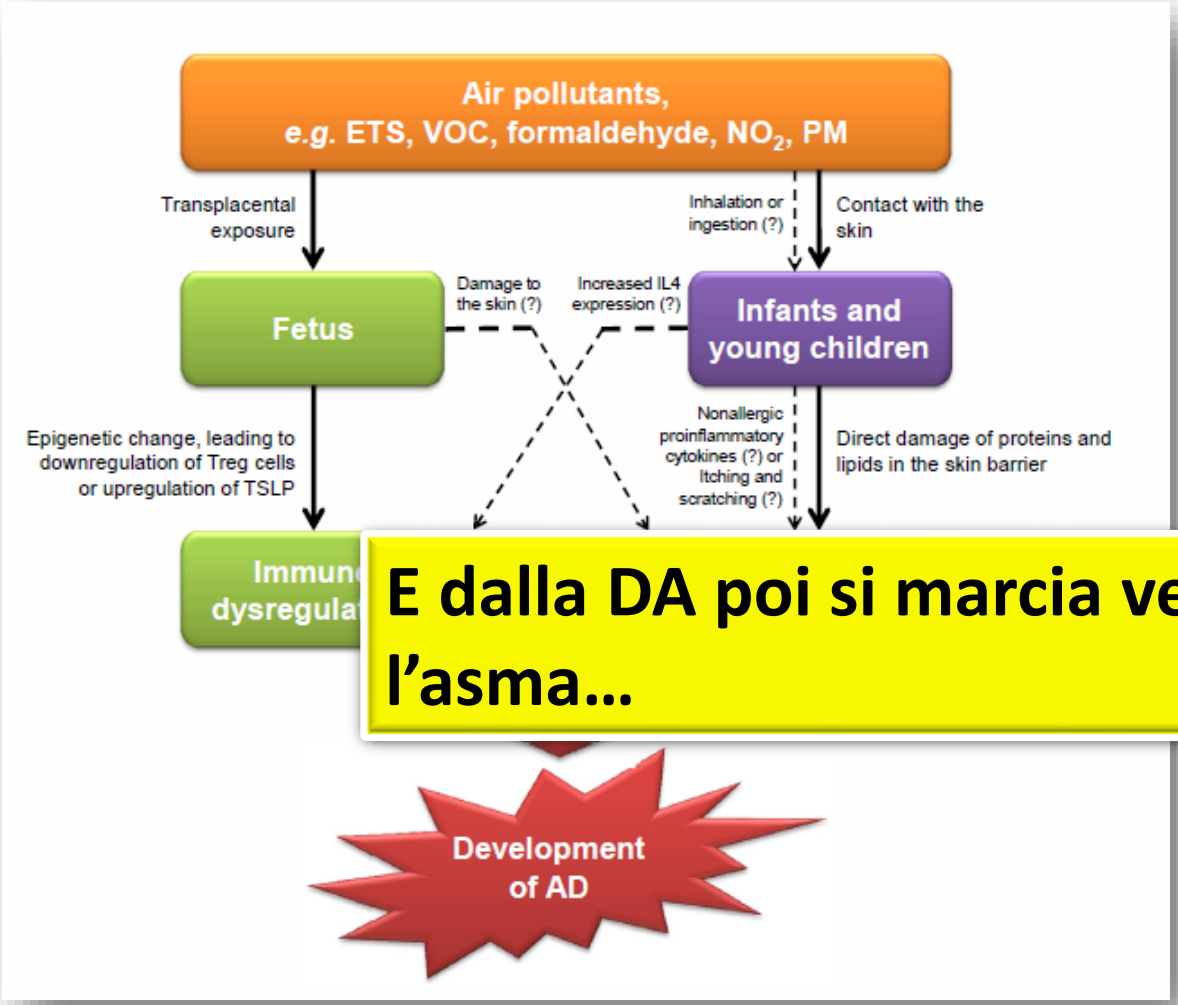




Fattori Rischio Ambientali:clima.urbanizzazione, dieta,ritardato svezzamento,polluttanti,fumo di tabacco,eccessiva igiene..

Flohr C et al Allergy 2013;69:3-16

A proposed mechanism by which exposure to air pollutants affects the development of AD



E dalla DA poi si marcia verso la rinite e l'asma…

La cute di lattanti e bambini in fase di sviluppo sembra essere più vulnerabile al danno da esposizione ai polluttanti poiché lattanti e bambini hanno una funzione cutanea immatura e probabilmente vie immature di detossificazione

Questo può spiegare la prevalenza di DA in aumento nel mondo anche se non c'è

netiche

a hanno

ne perinatale

TS, VOCs, PM,

e ftalati sono associati con lo sviluppo di DA

Akn K JACI 2014;134:993-999

Relazioni tra geni e fattori ambientali che influiscono

KLK7=Callicreina 7

SPINK5=serin proteasi inibitoreKazal-type 5

CYSTA=Cistatina

FLG=Filaggrina

IL4=Interleuchina 4

IL13=Interleuchina 13

NMF=fattore naturale Idratante

mod da Dan
Irvine A et al

Table II. *pH of cleansers (Adopted from Baranda et al. (84))*

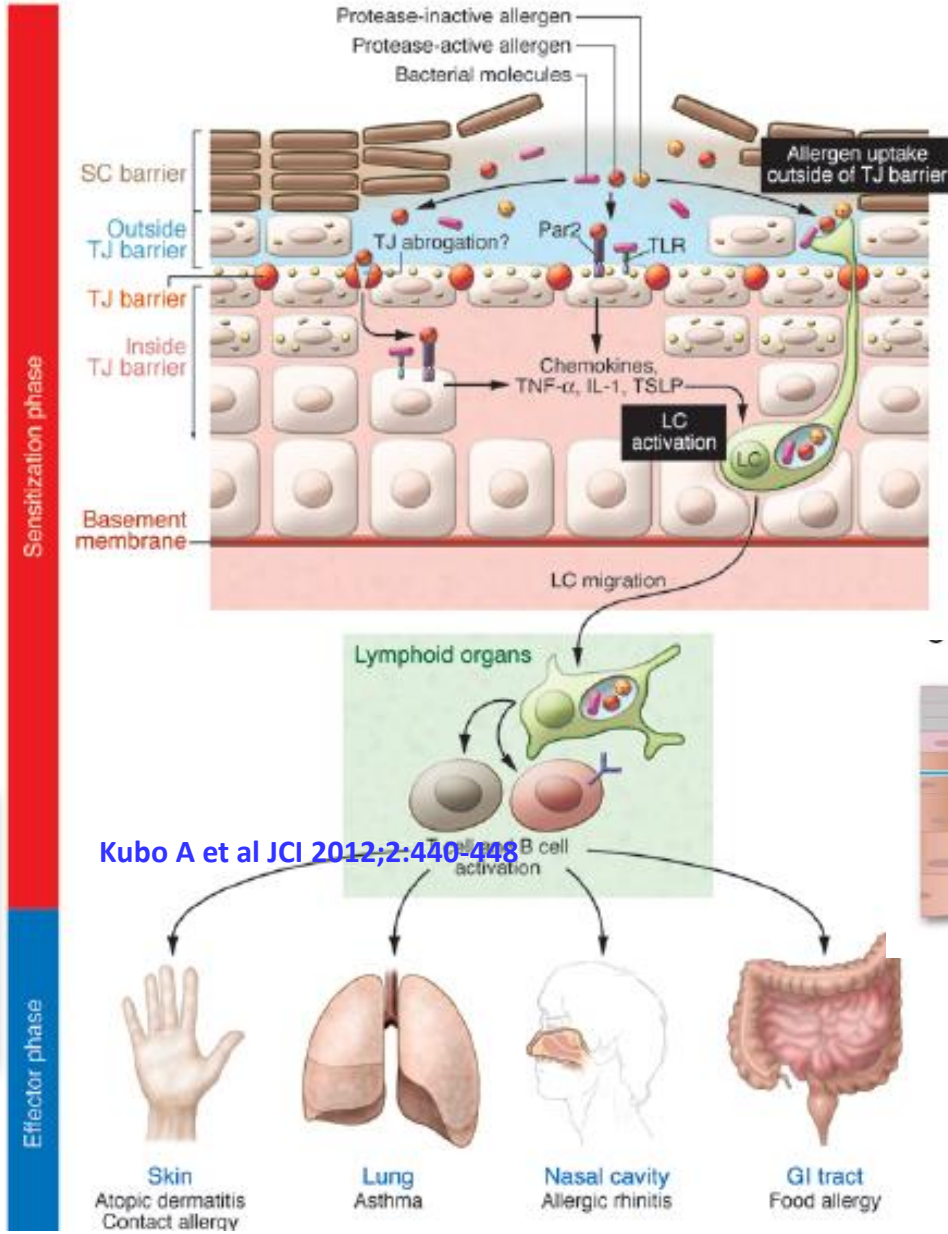
Brand name	pH	Composition
Aderm	6.44	Syndet
Avecyde	3.61	Syndet
Avéne	6.94	Syndet
Cetaphil	7.72	Syndet
Dove white	7.53	Syndet
Dove baby	7.0	Syndet
Dove (liquid)	5.16	Syndet
Dove pink	7.23	Syndet
Johnson's baby	11.9	Soap
Johnson's baby oat	12.35	Soap
Nivea baby creamy	12.35	Syndet[a]
Nivea bath care	12.21	Syndet[a]
Nivea bath c. Almond	12.22	Syndet[a]
Nivea bath c. Oat	12.30	Syndet[a]
Zest neutral	9.85	Soap
Zest citrus sport	9.75	Soap
Zest herbal	9.97	Soap
Zest aqua	9.89	Soap
Palmolive green	10.18	Soap
Palmolive (white)	10.23	Soap
Palmolive botanicals	10.38	Soap
Palmolive botanicals/camomile	10.13	Soap
Camay classic	10.38	Soap
Camay gala	10.36	Soap
Camay soft	10.26	Soap

[a]plus mineral oil.

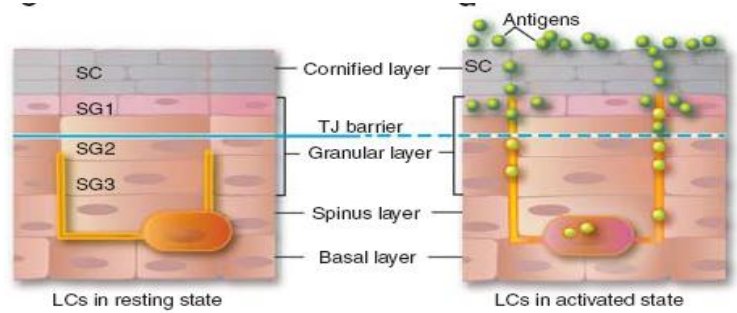
natology, 3rd edition. Ed

Modello di alterata barriera e sensibilizzazione percutanea

Il danno di barriera a livello strato corneo induce un segnale di danno nell'epidermide



Kubo A et al JCI 2012;2:440-448



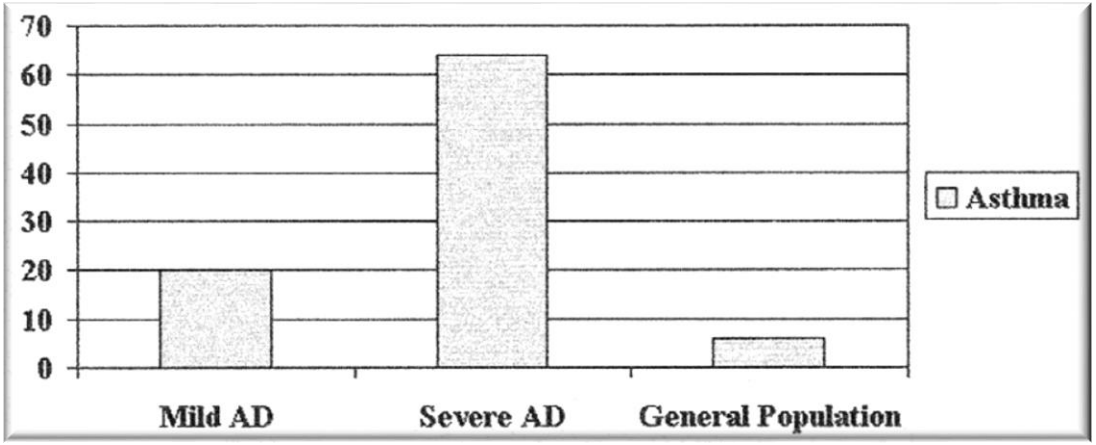
le cellule di Langherans,si localizzano nello strato epiteliale strettamente sotto la superficie cutanea e allungano i dendriti che verticalmente penetrano le TJs nella cute lesionata eritematosa ma non nella cute non colpita di soggetti con DA o con cute sana

Yoshida K et al JACI 2014;134:856-864

Fattori rischio per lo sviluppo di asma

➢ Fattori rischio indipendenti per lo sviluppo di asma sono

- ✓ Eczema precoce
- ✓ Gravità dell'eczema
- ✓ Atopia (sensibilizzazione allergica)
- ✓ Wheezing precoce persistente
- ✓ Rinite allergica
- ✓ Sesso maschile
- ✓ Allergia alimentare,in particolare per le PLV e per quelle dell'uovo: gravi o multiple allergie alimentari aumentano il rischio ulteriormente (Schroeder A et al CEA 2009;39:261-70)
- ✓ Tabagismo pre e postnatale dei genitori



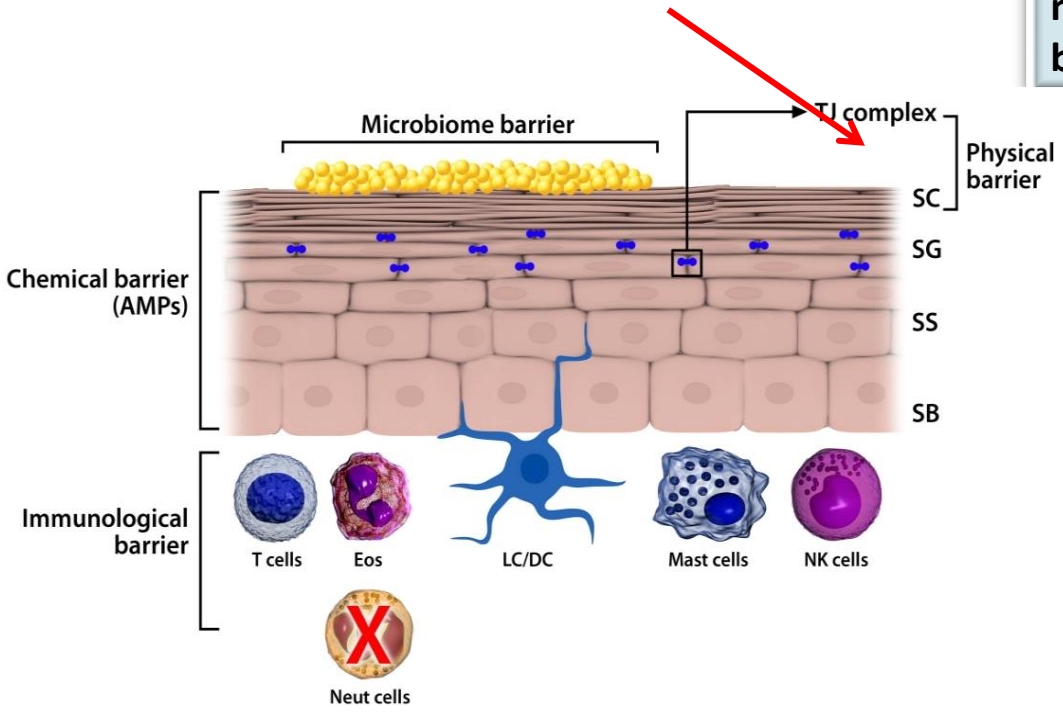
Il rischio di sviluppare asma ad 8 anni di età aumenta con la gravità della DA.

(Gustafsson D et al Allergy 2000;55:240-5)

Tan RA et al Immunol Allergy Clin N Am 2011;31: 481–491

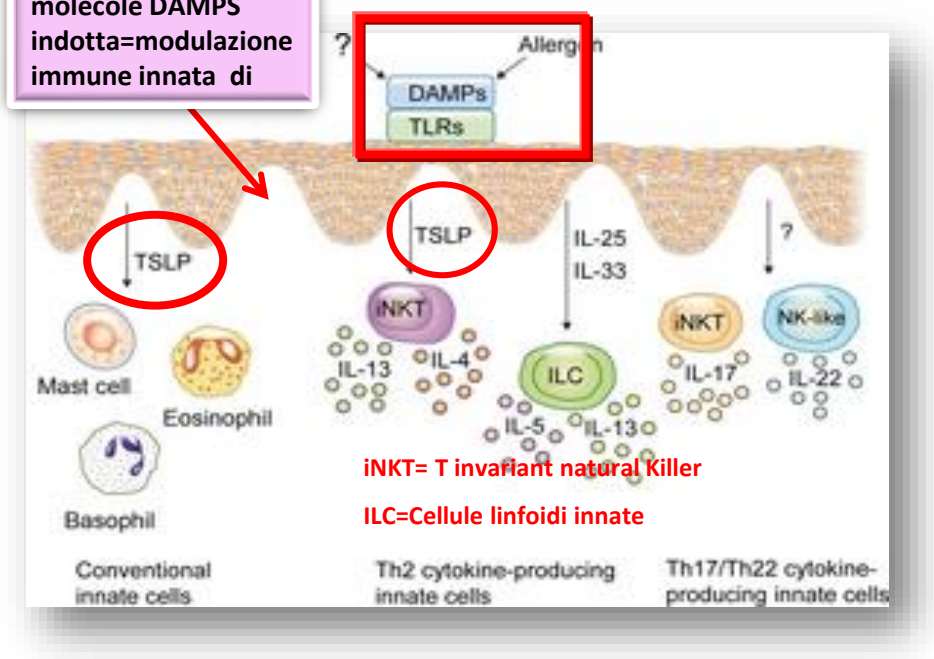
Immunità innata e modulazione DA

Una ridotta espressione dei TLR2 epidermici,osservata nei pazienti con DA può avere un ruolo su una alterata barriera cutanea Kuo IH et al JID 2013;133:988-98



Kuo IH et al JACI 2013;131:266-78

Infiammazione molecole DAMPS indotta=modulazione immune innata di



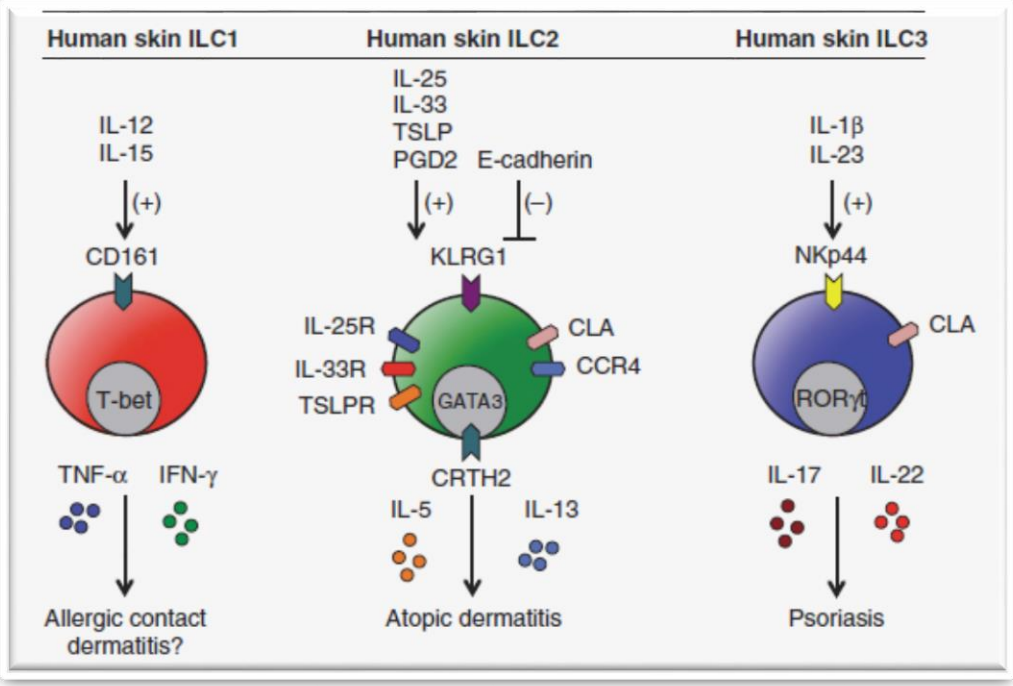
iNKT= T invariant natural Killer

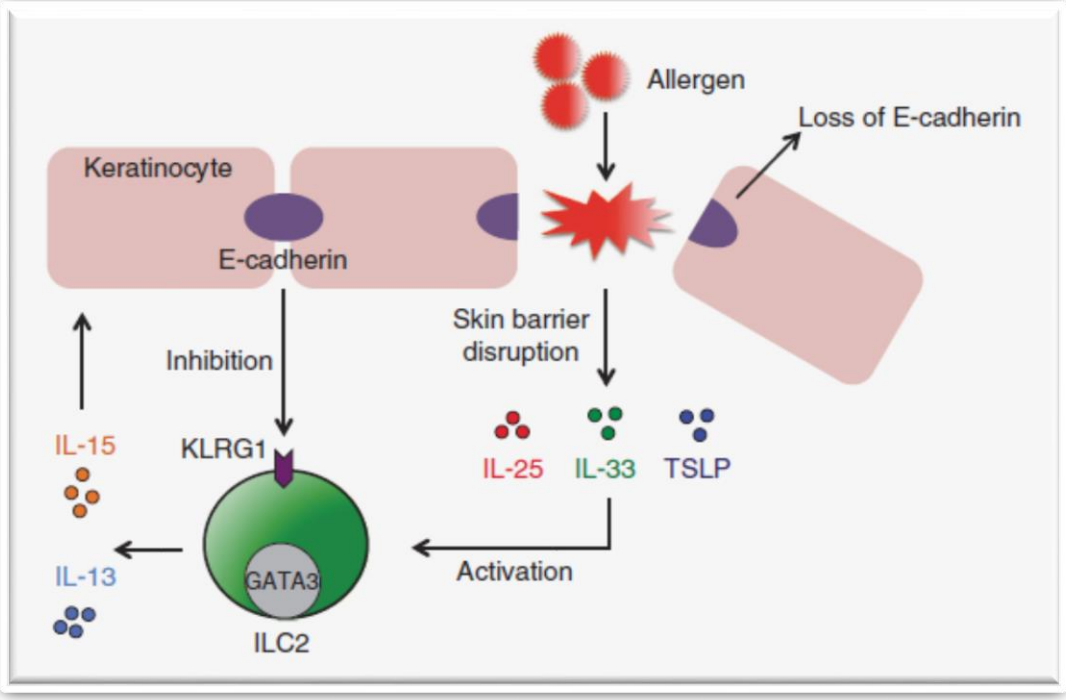
ILC=Cellule linfoidi innate

Park CO et al Ex Dermatol 2013;22:6-9

DAMPS=Damage-associated molecular pattern

Group 2 ILCs (ILC2s) and skin barrier dysfunction





Le cellule umane cutanee ILC2s sono state implicate nella patogenesi della DA,esse sono attivate dalle citochine cellule epiteliali derivate IL-25, IL-33, e/o Linfopoieina timica stromale (TSLP) a produrre IL-5 e IL-13. In contrasto la molecola di adesione tra cheratinociti,l' E-cadherina inibisce l'attivazione delle ICL2 cutanee via KLRG1(Killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1). L'infiammazione associata alla DA e la perdita dell'espressione della proteina di barriera cutanea filaggrina sono associate con la perdita di espressione di E-cadherina nei cheratinociti Kim BS Journal of Investigative Dermatology (2015) 135, 673–678

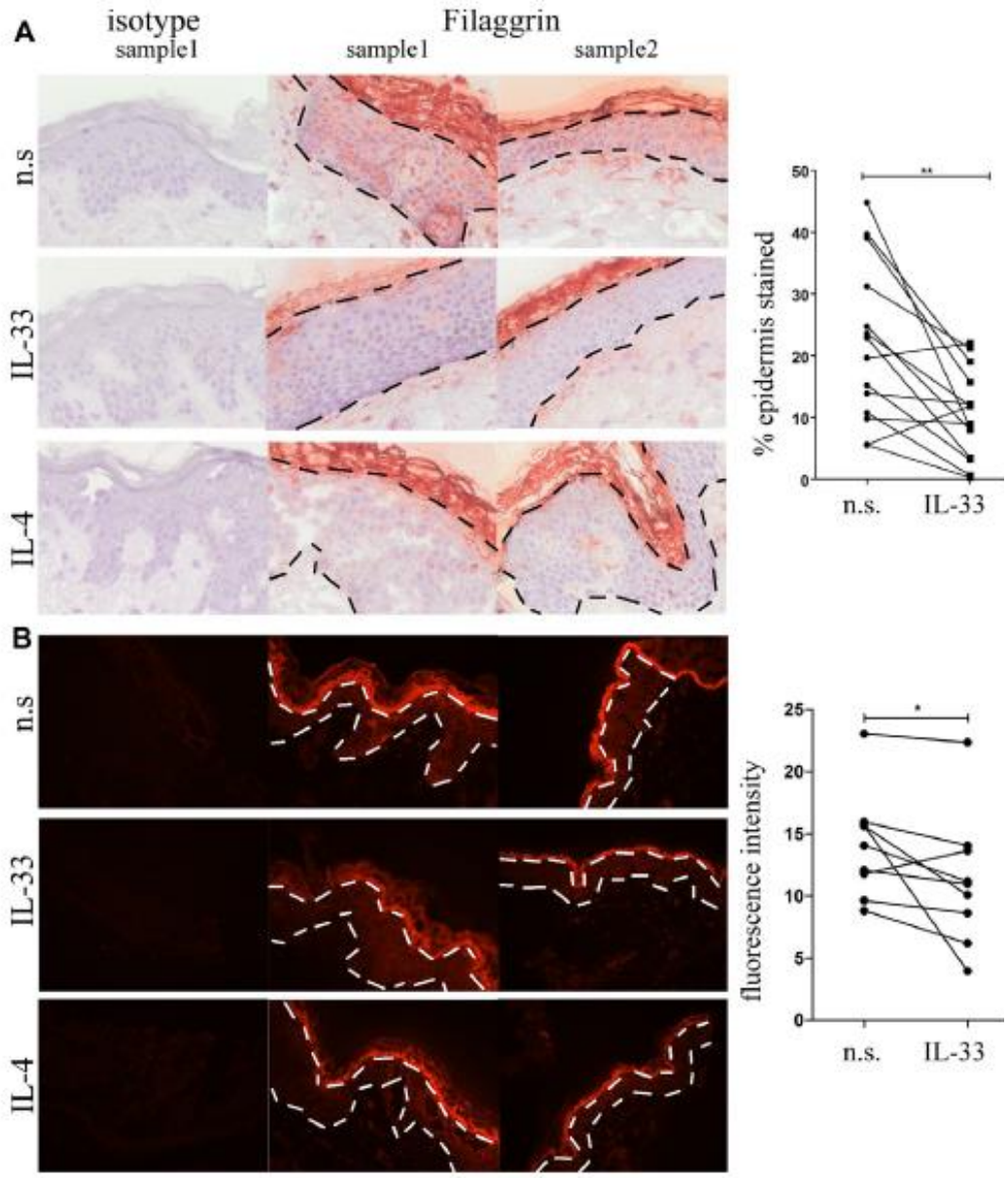
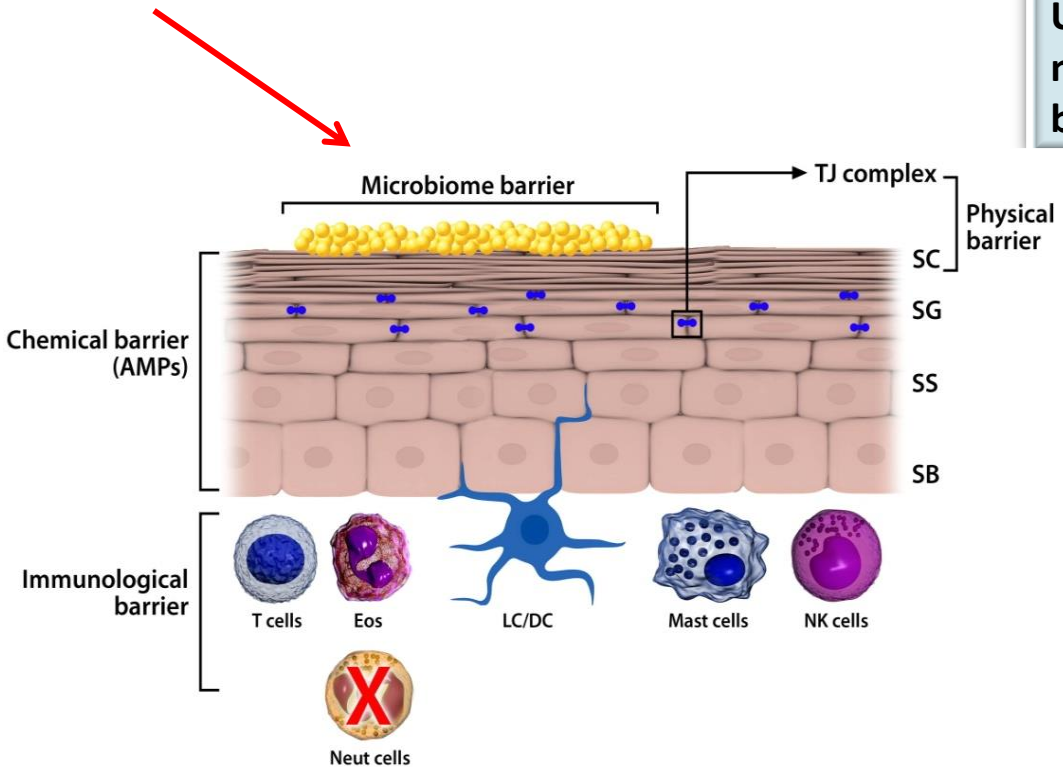


FIG 2. Detection of FLG protein expression in the skin. Samples were stimulated with 50 ng/mL of IL-33 (IL-4 for 24 hours. **A**, Immunohistochemistry staining. Stained area within the epidermis exce the stratum corneum *(dotted line)* was measured using cell Sens Dimension software (Olympus **B**, Immunofluorescence staining. Fluorescence intensity within the epidermis except the stratum corneu *(dotted line)* was measured using ImageJ (NIH). *n.s.*, Nonstimulated. Paired *t* test: $^{*}P < .05$, $^{**}P < .005$.

IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin

L' IL-33 ha effetti immunomodulatori,a parte la sua ben descritta funzione innata sull'allarmina ,in quanto media l'attivazione del sistema immune adattativo promuovendo risposte TH2 e Th1.L'IL-33 ha in sé il potenziale per promuovere direttamente o indirettamente l'alterazione della barriera epidermica e,quindi,gioca un ruolo cruciale nel sostenere ed accentuare la risposta infiammatoria locale in patologie come la DA Seltman J et al JACI 2015 in press

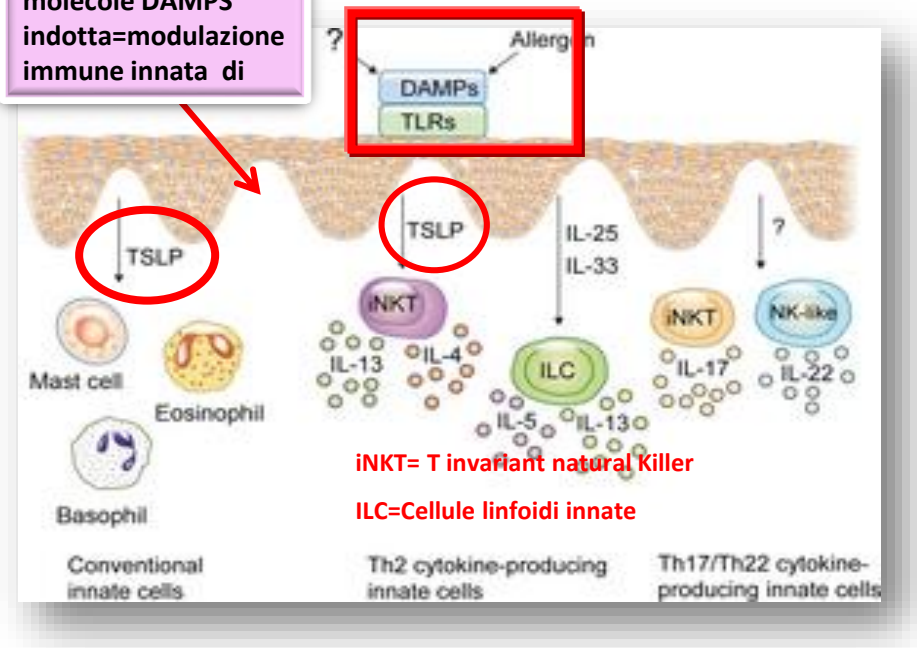
Immunità innata e modulazione DA



Kuo IH et al JACI 2013;131:266-78

Una ridotta espressione dei TLR2 epidermici,osservata nei pazienti con DA può avere un ruolo su una alterata barriera cutanea Kuo IH et al JID 2013;133:988-98

Infiammazione molecole DAMPS indotta=modulazione immune innata di



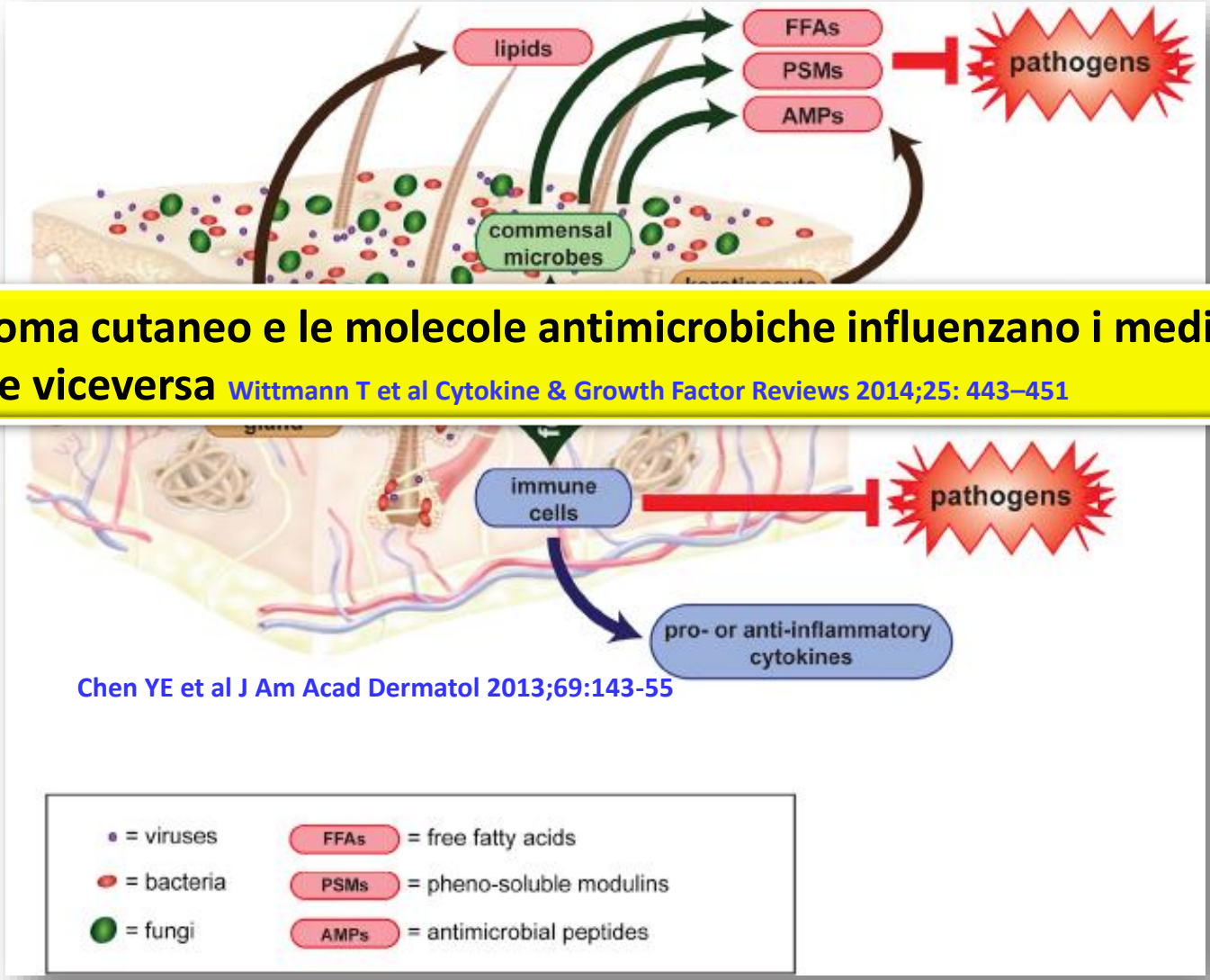
iNKT= T invariant natural Killer

ILC=Cellule linfoidi innate

Park CO et al Ex Dermatol 2013;22:6-9

DAMPS=Damage-associated molecular pattern

Funzioni della barriera cutanea e flora commensale



Il microbioma cutaneo e le molecole antimicrobiche influenzano i mediatori citochine e viceversa Wittmann T et al Cytokine & Growth Factor Reviews 2014;25: 443–451

Chen YE et al J Am Acad Dermatol 2013;69:143-55

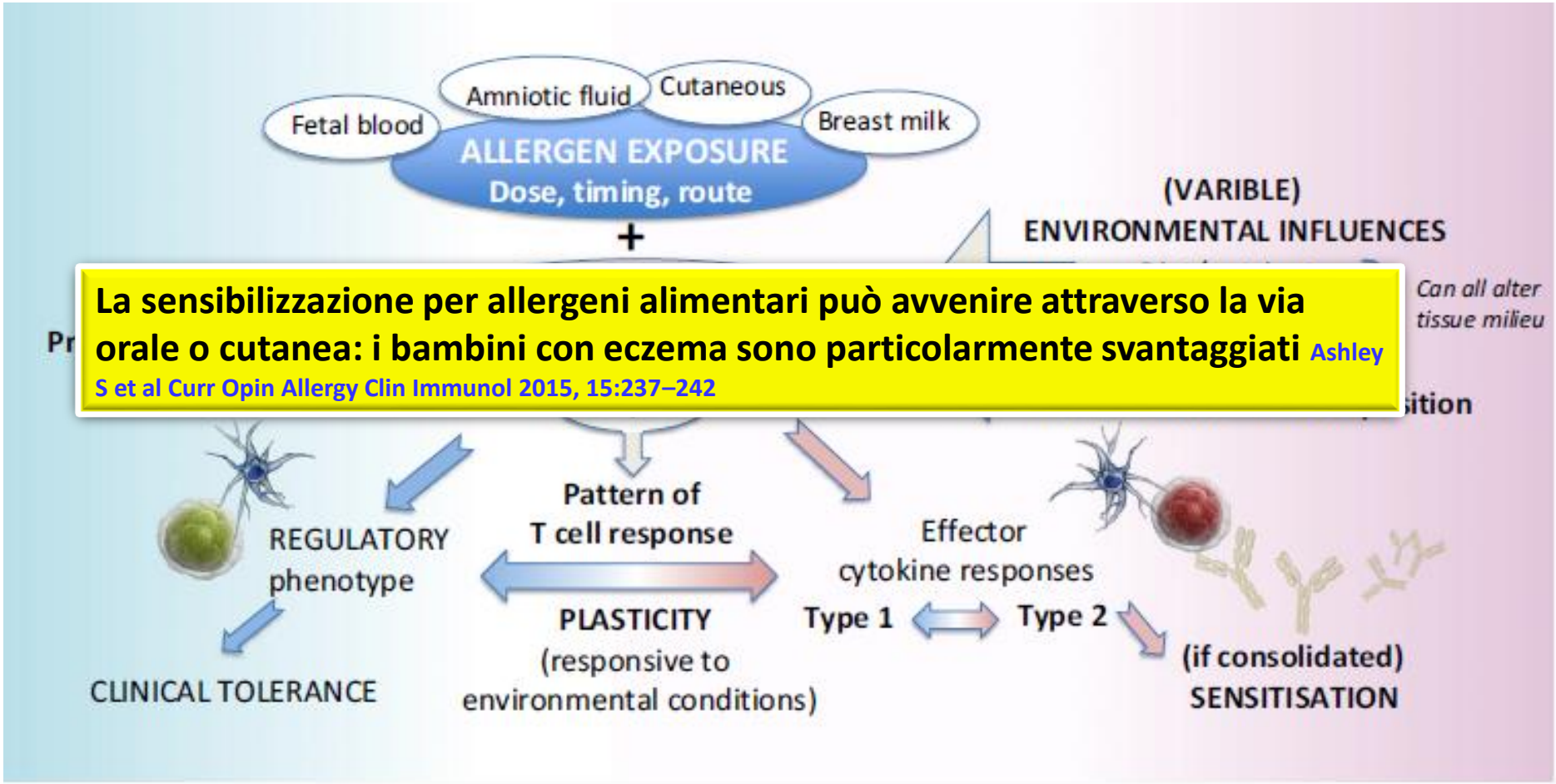
Fattori ipotizzati essere associati con la sensibilizzazione eczematosa*

Factor	Receptor	Reference
Skin barrier damage		
Impaired *FLG* function		JACI 2011
Scratching		JACI 2010
Protease antigens	PAR2	J Invest Dermatol 2005
Increase in skin pH		Exp Dermatol 2013
Alarmin/DAMPs		
EDN	?	J Exp Med 2008
superantigens	complex	Res 1996
Lysophosphatidylcholine from parasites	TLR2	J Infect Dis 2010
Cytokines produced by keratinocytes		
TSLP	TSLPR	JACI 2012

DAMP, Damage-associated molecular pattern; *EDN*, eosinophil-derived neurotoxin; *FLG*, filaggrin; *HIR*, histamine type 1 receptor; *IL1R1*, interleukin-1 receptor 1; *IL1RAcP*, interleukin-1 receptor accessory protein; *IL1RL1*, interleukin-1 receptor-like 1; *PAR2*, protease-activated receptor 2; *TCR*, T-cell receptor; *TLR2*, Toll-like receptor 2; *TSLP*, thymic stromal lymphopoietin; *TSLPR*, thymic stromal lymphopoietin receptor.
*From Matsumoto and Saito,[5] with modification.

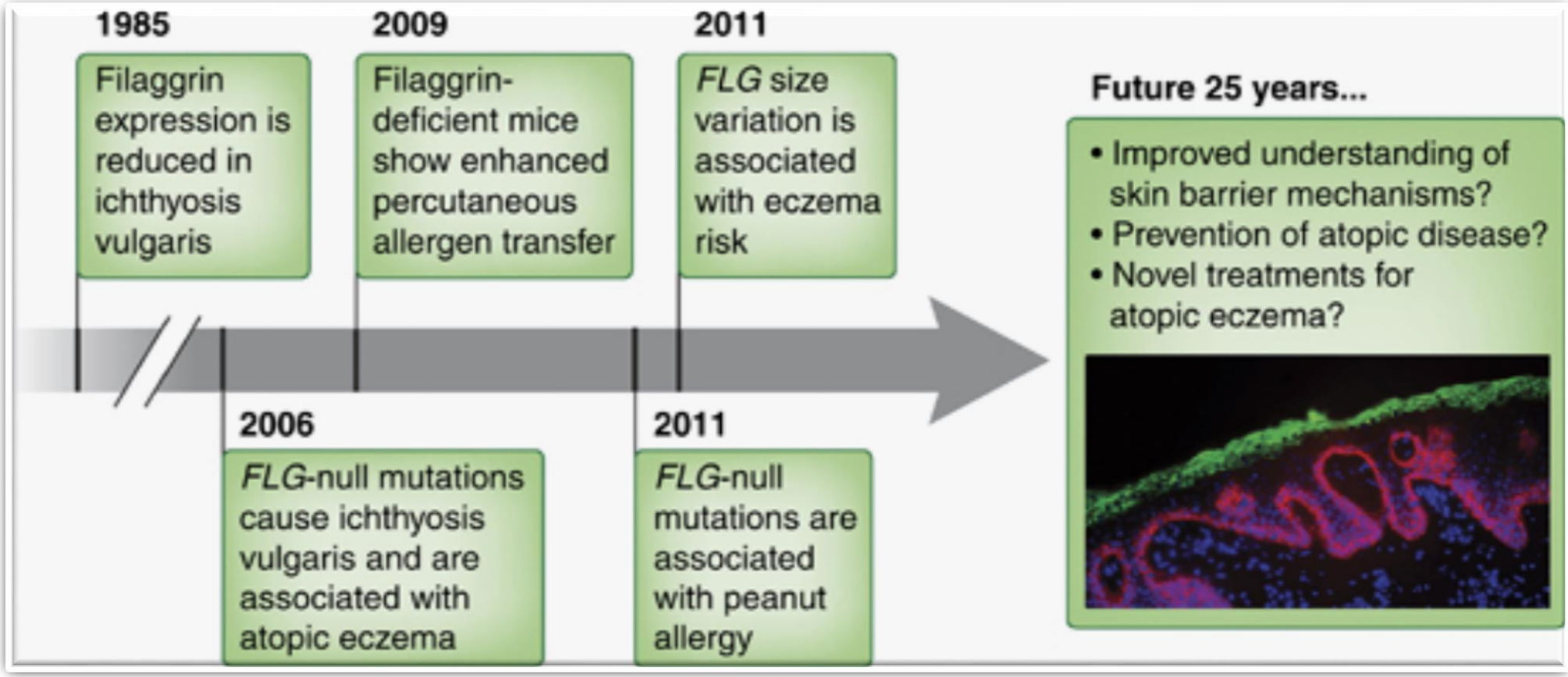
In conclusione,la sensibilizzazione eczematosa,una nuova via di sensibilizzazione per gli allergeni,può aversi nei pazienti con eritema,uno stadio precoce dell'eczema .Una migliore comprensione dei meccanismi alla base di questo fenomeno ci potrà aiutare a stabilire nuove strategie di prevenzione primaria e precoce Matsumoto K et al JACI 2014;134:865-866

Influence of environmental conditions during initial allergen encounter on immune response during very early life

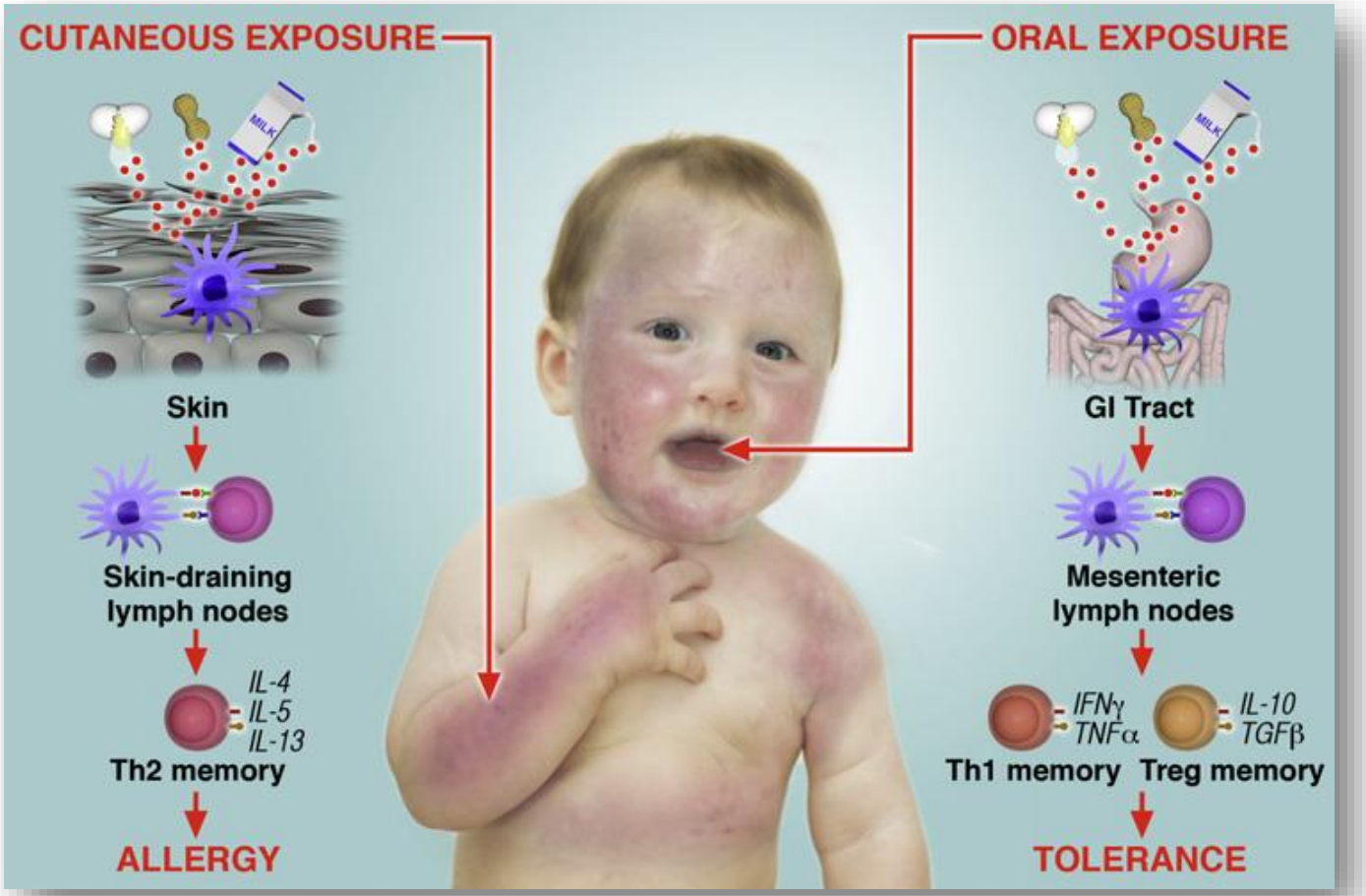


La sensibilizzazione per allergeni alimentari può avvenire attraverso la via orale o cutanea: i bambini con eczema sono particolarmente svantaggiati Ashley S et al Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015, 15:237–242

Per quanto attiene gli aeroallergeni,in uno studio cross-sezionale su bambini,un incremento nella TEWL si associa con una aumentata sensibilizzazione ad aeroallergeni Boralevi F et al Allergy 2008: 63: 205–210

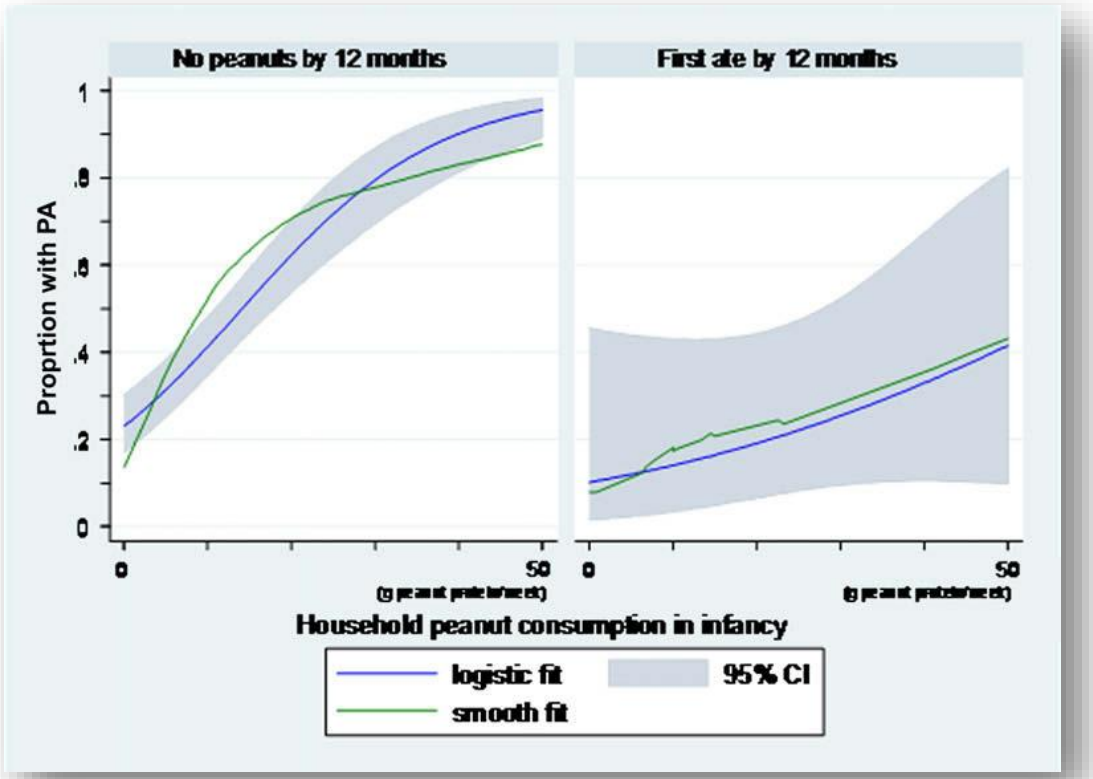

1985
Filaggrin expression is reduced in ichthyosis vulgaris
2009
Filaggrin-deficient mice show enhanced percutaneous allergen transfer
2011
FLG size variation is associated with eczema risk
2006
FLG-null mutations cause ichthyosis vulgaris and are associated with atopic eczema
2011
FLG-null mutations are associated with peanut allergy
Future 25 years...
• Improved understanding of skin barrier mechanisms?
• Prevention of atopic disease?
• Novel treatments for atopic eczema?

Dual-allergen-exposure hypothesis for pathogenesis of food allergy



Lack G JACI 2008;121:1331-6

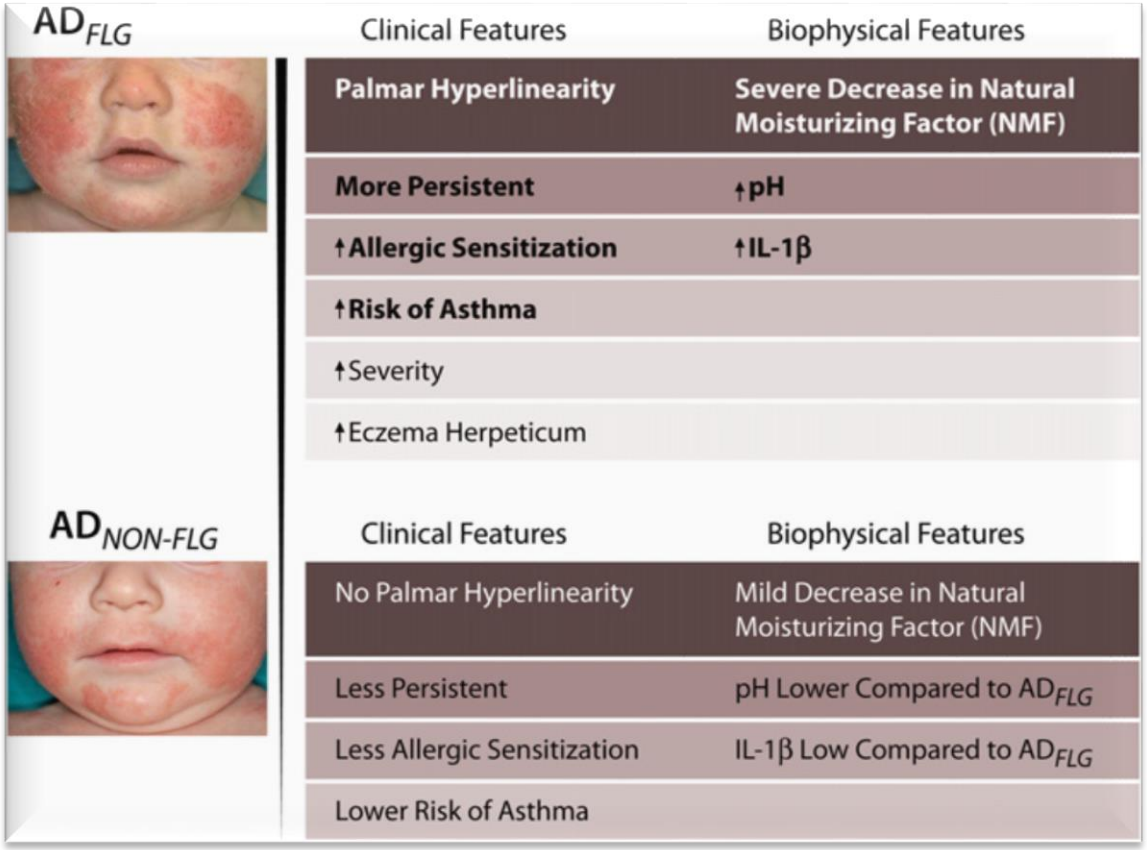
Periodo assunzione arachide e allergia



Peanut allergy among children with food allergy (n= 293) as a function of environmental exposure depending on whether child first ate peanuts by 12 months.

Fox T et al JACI 2009;123:417-23

Comparison of the clinical and biophysical features of patients with ADFLG and patients with ADNON-FLG



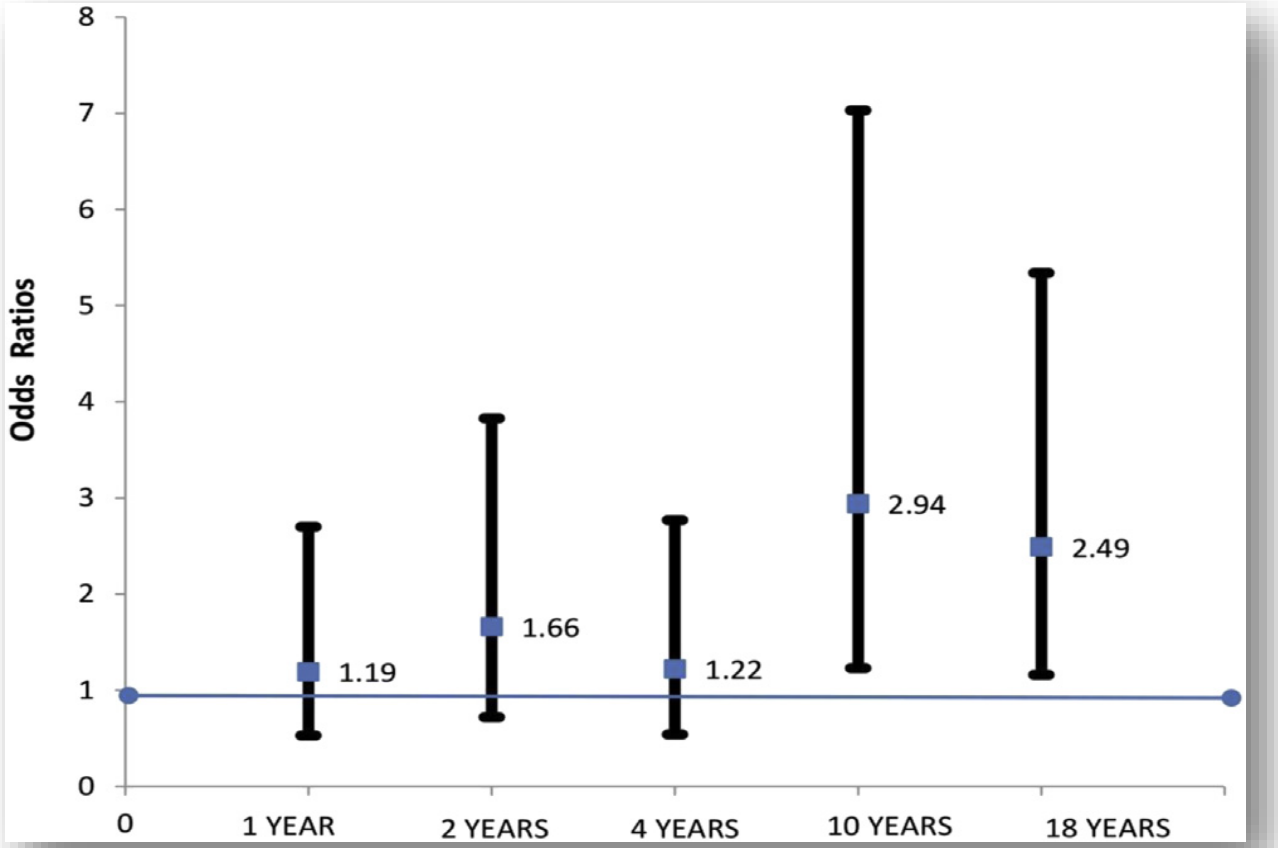
AD_{FLG}	Clinical Features	Biophysical Features
	Palmar Hyperlinearity	**Severe Decrease in Natural Moisturizing Factor (NMF)**
	More Persistent	**↑pH**
	↑Allergic Sensitization	**↑IL-1β**
	↑Risk of Asthma	
	↑Severity	
	↑Eczema Herpeticum	

$AD_{NON\text{-}FLG}$	Clinical Features	Biophysical Features
	No Palmar Hyperlinearity	Mild Decrease in Natural Moisturizing Factor (NMF)
	Less Persistent	pH Lower Compared to AD_{FLG}
	Less Allergic Sensitization	IL-1β Low Compared to AD_{FLG}
	Lower Risk of Asthma	

McAleer MA et al JACI 2013;131:280-91

Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence

Esplorata la relazione longitudinale tra 3 comuni mutazioni ed AA usando la coorte selezionata alla nascita dell'isola di Wight



Odds di avere AA in cambini con mutazioni FLG-LOF ad 1, 2, 4, 10 e 18 aa.Una significativa associazione è stata trovata tra mutazioni FLG-LOF e AA alle età di 10 e 18 aa (regressione logistica)

Venkataraman D et al JACI 2014;134:876-82

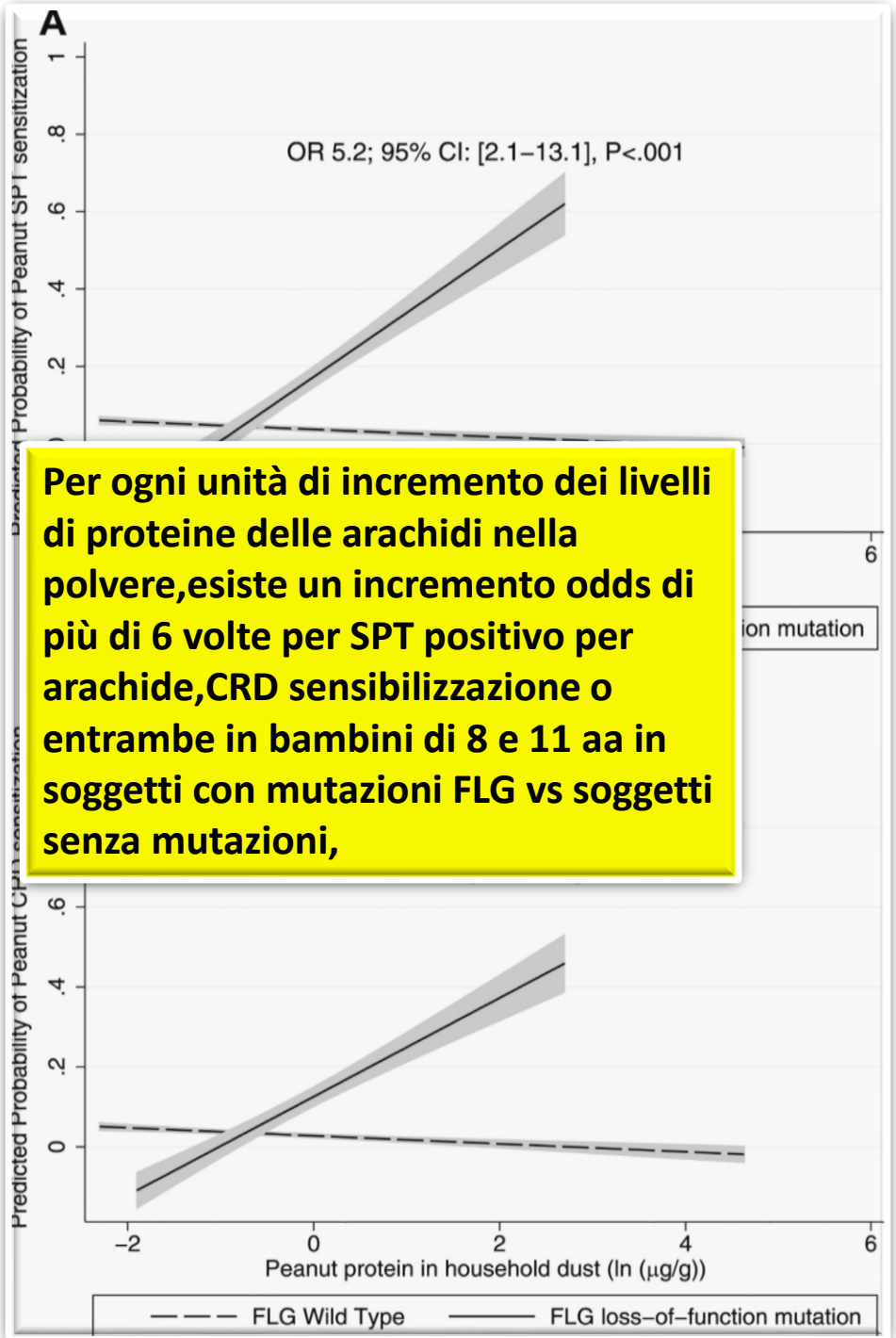
Peanut allergy: Effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations

- L'esposizione ad allergeni dell'arachide presenti nella polvere entro il primo anno di vita sono stati misurati un uno studio di coorte alla nascita di popolazione

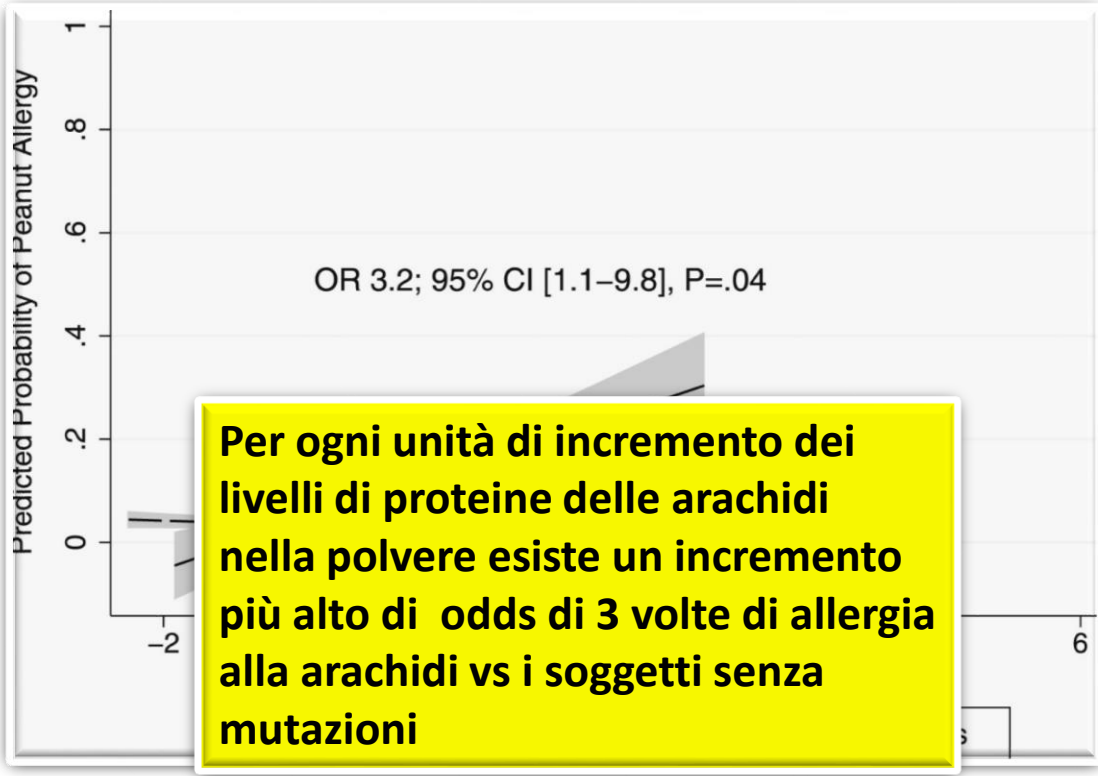
- La sensibilizzazione alle arachidi e l'allergia alle arachidi (definita con TPO o usando al CDR) era valutata a 8 e 18 anni

- I soggetti sono stati anche fenotipizzati per 6 mutazioni della filaggrina

Brough HA et al JACI 2014;134:867-875



Per ogni unità di incremento dei livelli di proteine delle arachidi nella polvere,esiste un incremento odds di più di 6 volte per SPT positivo per arachide,CRD sensibilizzazione o entrambe in bambini di 8 e 11 aa in soggetti con mutazioni FLG vs soggetti senza mutazioni,



Per ogni unità di incremento dei livelli di proteine delle arachidi nella polvere esiste un incremento più alto di odds di 3 volte di allergia alla arachidi vs i soggetti senza mutazioni

Brough HA et al JACI 2014;134:867-875

Fattori che possono ridurre i livelli di profilaggrina epidermica,di filaggrina e di entrambe

- *FLG* alterations
  - Mutations[2,3]
  - DNA methylation[36]
  - Copy number variations[34,35]
- Environmental exposures
  - Low humidity[13,14]
  - Sunburn[37]
  - Skin irritants[15,16]
  - Tape stripping[45]
  - Psychological stress[46]
  - Pruritus → excoriations → mechanical damage
  - Age[47]
  - Water[15]
- Cytokines
  - IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, IL-25, IL-31, TNF-α[11,12,39-44]
- Microorganisms
  - Human papilloma virus[48]
  - Tinea corporis *(Trichophyton rubrum)*[49]
  - *Propionibacterium acnes* (JCM 6473)[50]
- Topical therapy
  - Dithranol[51]
  - Retinoic acid[52]
  - Corticosteroids (long term)[38]

This list is not intended to be all inclusive.

Thyssen JP et al JACI 2014;134:792-9

Sensibilizzazione per alimenti e DA
E’ importante la gravità?

Atopic Dermatitis and Disease Severity Are the Main Risk Factors for Food Sensitization in Exclusively Breastfed Infants

619 neonati allattati esclusivamente al seno, reclutati a 3 mesi di età e esaminati per DA, gravità della DA (scoring Dermatite Atopica (SCORAD), e screening per le mutazioni comuni FLG
Eseguito SPT per 6 alimenti (latte vaccino, uova, merluzzo, grano, sesamo e arachidi).

Table 1. The association between *FLG*, TEWL, AD, and food sensitization risk (SPT ⩾1 mm)

	N (%)	Any food sensitization, *N* (%)	Crude OR (95% CI)	*P*-value	OR adjusted for sex and *FLG* (95% CI)	*P*-value
FLG mutation						
No	544 (87.9)	29 (5.3)	1		1	
Yes	75 (12.1)	5 (6.7)	1.27 (0.48–3.38)	0.64	1.21[1] (0.45–3.24)	0.70
TEWL						
<15 (g $(m^2 \times h)^{-1}$)	425 (68.7)	15 (3.5)	**1**		**1**	
⩾15 (g$(m^2 \times h)^{-1}$)	194 (31.3)	19 (9.8)	**2.96 (1.47–5.96)**	**0.002**	**3.26[1] (1.61–6.62)**	**0.001**
AD						
No	465 (75.1)	13 (2.8)	**1**			
Yes	154 (24.9)	21 (13.6)	**5.49 (2.68–11.26)**	**<0.001**	**6.18 (2.94–12.98)**	**<0.001**
AD severity						
No AD	465 (75.1)	13 (2.8)	**1**	**P_{trend} <0.001**	**1**	**P_{trend} <0.001**
SCORAD <20	132 (21.3)	12 (9.1)	**3.47 (1.55–7.82)**	**0.003**	**3.91 1.70–9.00**	**0.001**
SCORAD ⩾20	22 (3.6)	9 (40.9)	**24.07 (8.74–66.29)**	**<0.001**	**25.60 (9.03–72.57)**	**<0.001**
AD phenotype						
No AD	465 (75.1)	13 (2.8)	**1**	**P_{trend} <0.001**	1	P_{trend} 0.23
Flexural AD only	44 (7.1)	2 (4.5)	**1.65 (0.36–7.60)**	**0.51**	0.98[2] (0.20–4.91)	0.98
Non-flexural AD only	36 (5.8)	5 (13.9)	**5.62 (1.88–16.78)**	**0.002**	3.07[2] (0.92–10.28)	0.26
Both flexural and non-flexural AD	74 (12.0)	14 (19.2)	**8.27 (3.71–18.44)**	**<0.001**	2.55[2] (0.74–8.83)	0.77

Abbreviations: AD, atopic dermatitis; CI, confidence interval; FLG, filaggrin; OR, odds ratio; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; SPT, skin prick test; TEWL, transepidermal water loss.
[1]Only adjusted for sex.
[2]Adjusted for FLG, sex, and AD severity (SCORAD).
Bold values indicate $P<0.05$ conventional statistical significance.

Flohr C et al JID 2014;134(2):345-50

Atopic Dermatitis and Disease Severity Are the Main Risk Factors for Food Sensitization in Exclusively Breastfed Infants

Table 3. The association between *FLG*, TEWL, AD, and food sensitization to individual allergens (SPT ⩾1 mm)

	N (%)	Any food sensitization, *N* (%)	Crude OR (95% CI)	*P*-value	OR adjusted for sex and *FLG* (95% CI)	*P*-value
Egg sensitization						
AD						
No	465 (75.1)	7 (1.5)	**1**		**1**	
Yes	154 (24.9)	17 (11.0)	**8.12 (3.30–19.98)**	**<0.001**	**9.48 (3.77–23.83)**	**<0.001**
AD severity						
SCORAD ⩾20	22 (3.6)	3 (13.6)	**24.32 (4.60–128.50)**	**<0.001**	**26.55 (4.84–145.61)**	**<0.001**
Peanut sensitization						
AD						
No	465 (75.1)	4 (0.9)	1		**1**	
Yes	154 (24.9)	4 (2.6)	3.07 (0.76–12.44)	0.12	**4.09 (1.00–16.76)**	**0.05**
AD severity						
No AD	465 (75.1)	4 (0.9)	**1**	**$P_{trend} = 0.001$**		**$P_{trend} = 0.002$**
SCORAD <20	132 (21.3)	2 (1.5)	**1.77 (0.32–9.79)**	**0.05**	**2.39 (0.43–13.36)**	**0.32**
SCORAD ⩾20	22 (3.6)	2 (9.1)	**11.53 (1.99–66.68)**	**0.006**	**13.65 (2.28–81.62)**	**0.004**

Abbreviations: AD, atopic dermatitis; CI, confidence interval; FLG, filaggrin; OR, odds ratio; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; SPT, skin prick test; TEWL, transepidermal water loss.
Bold values indicate $P<0.05$ conventional statistical significance.

I bambini con DA erano più verosimilmente sensibilizzati agli alimenti in maniera significativa(OR aggiustata, 6.18; 95% CI, 2.94 - 12.98; P < .001), ma questo effetto non era correlato a mutazioni della FGL bensì con la gravità della DA (OR aggiustata, 3.91; 95% CI, 1.70 - 9.00; P = .001 "La DA è un importante fattore rischio per la sensibilizzazione ad alimenti nel lattante.Nei bambini allattati al seno in modo esclusivo la sensibilizzazione allergica per alimenti può essere mediata dalle cellule cutanee presentanti l'antigene."

DA grave diffusa+Dermatite seborroica a 2 mesi e mezzo.Latte materno,madre a dieta assume uovo baked.Coesiste rinite

ID Richiesta: 1405L189
Richiedente: **II DIV. PEDIATRIA**

Data Richiesta: 19/05/2014

Nome Paziente: [redacted] **VINCENZO**
Data Nascita: 03/01/2014
Id Campione: 1405L189
Data Prelievo: 19/05/2014

4 MESI

ImmunoCAP Total IgE

Test	Nome Test	Conc
T	IgE Totali	39,9 kU/l

Valori di riferimento:

da 0 a 1 Anno = 20 kU/l: da 1 a 2 Anni = 40kU/l; da 2 a 5 Anni = 80 kU/l; da 5 a 13 Anni = 100 kU/l;
da 13 a 20 Anni = 120 kU/l; da 20 a 40 Anni = 260 kU/l; da 40 a 50 Anni = 250kU/l; da 50 a 60 Anni = 240 kU/l.

ImmunoCAP Specific IgE 0-100

Test	Nome Test	Conc
d1	Dermatophagoides pter.	0,02 kUA/l
f1	Bianco d'uovo	9,64 kUA/l
f2	Latte	1,78 kUA/l
f3	Pesce (merluzzo)	0,01 kUA/l
f4	Grano	0,14 kUA/l
f9	Riso integrale	0,01 kUA/l
f49	Mela	0,02 kUA/l
f351	rPen a 1 tropomiosina	0,00 kUA/l
f233	nGal d 1	2,40 kUA/l
f232	nGal d2	9,84 kUA/l
k208	nGal d 4	0,05 kUA/l

Si ringraziano il dott S Abbadessa e coll

ID Richiesta: 1503L103
Richiedente: **II DIV. PEDIATRIA (AMB. ALLERGOLOGIA)**

Data Richiesta: 09/03/2015

Nome Paziente: [redacted] **ANTONIO**
Data Nascita:
Id Campione: 1503L103
Data Prelievo: 09/03/2015

ImmunoCAP Total IgE

Test	Nome Test	Conc
T	IgE Totali	107 kU/l

Valori di riferimento:

da 0 a 1 Anno = 20 kU/l: da 1 a 2 Anni = 40kU/l; da 2 a 5 Anni = 80 kU/l; da 5 a 13 Anni = 100 kU/l;
da 13 a 20 Anni = 120 kU/l; da 20 a 40 Anni = 260 kU/l; da 40 a 50 Anni = 250kU/l; da 50 a 60 Anni = 240 kU/l.

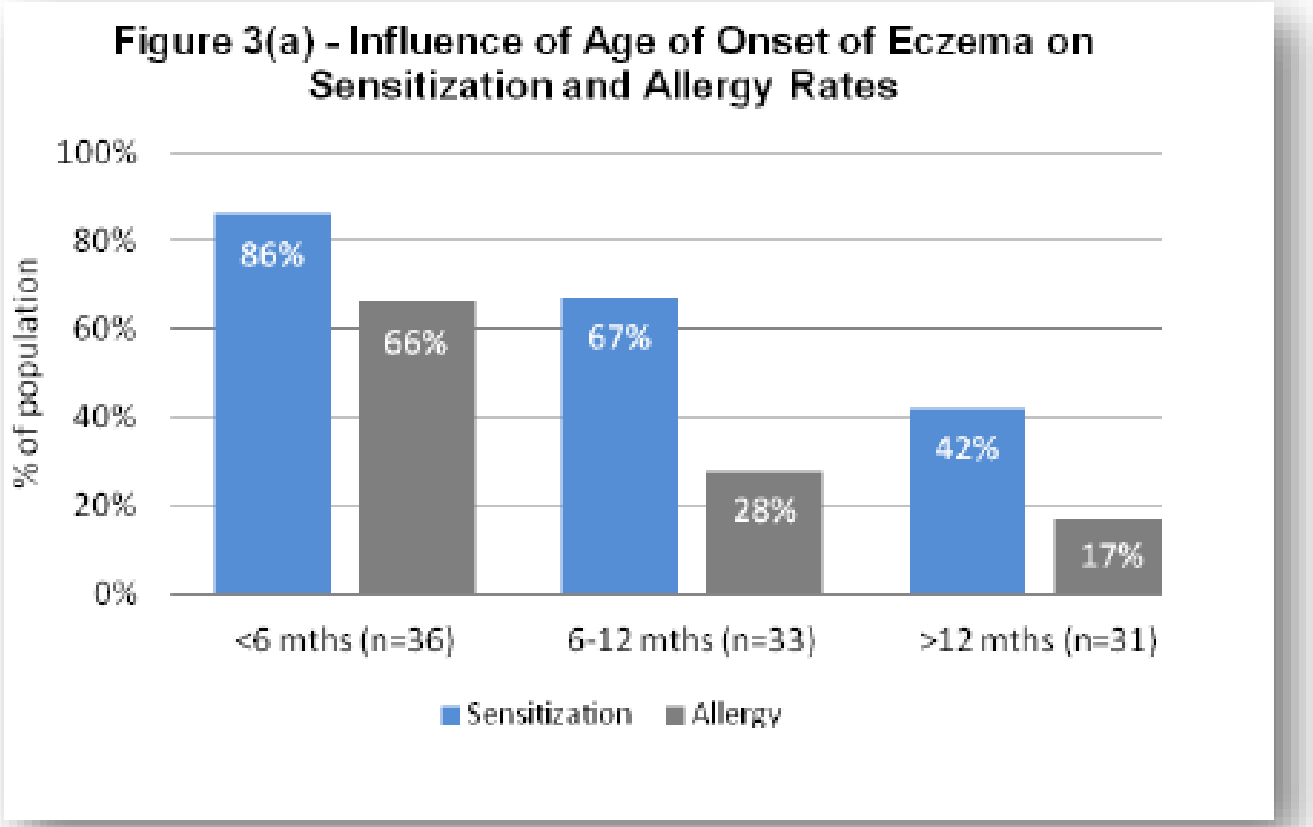
ImmunoCAP Specific IgE 0-100

Test	Nome Test	Conc
f1	Bianco d'uovo	5,40 kUA/l
f2	Latte	0,99 kUA/l
f3	Pesce (merluzzo)	0,01 kUA/l
f4	Grano	0,21 kUA/l
f9	Riso integrale	0,01 kUA/l
f49	Mela	0,03 kUA/l
f76	nBos d 4	0,07 kUA/l
f77	nBos d 5	0,15 kUA/l
f78	nBos d 8	1,11 kUA/l
f232	nGal d2	7,95 kUA/l
f233	nGal d 1	0,00 kUA/l
k208	nGal d 4	0,67 kUA/l

Allattato solo con LM,non assumeva uova
Negativo al PbP con uova baked.Orticaria da contatto con uovo crudo?

Si ringraziano il dott S Abbadessa e coll

FOOD ALLERGY IN SOUTH AFRICAN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS



Gray CL et PAI 2014;25(6):572-9

Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort

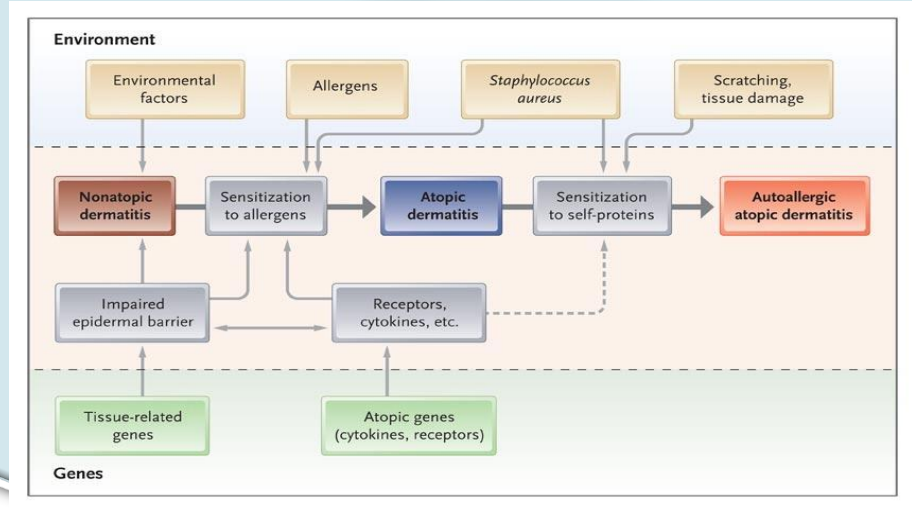
Table 1. Risk of food allergy and food sensitisation, stratified by eczema in the first year of life (n = 4713)

	No eczema		Eczema			
	Proportion of HealthNuts Study participants	Population risk* % (95% CI)	Proportion of HealthNuts Study participants	Population risk* % (95% CI)	OR* (95% CI)	P
Food allergy†	109/2705 (4.0%)	4.1% (3.4, 4.9)	375/1748 (21.5%)	20.9% (18.9, 22.9)	6.2 (4.9, 7.8)	<0.001
One	97/2667 (3.6%)	3.7% (3.0, 4.5)	253/1675 (15.1%)	14.8% (13.1, 16.7)	4.6 (3.6, 5.9)	<0.001
Two	10/2667 (0.4%)	0.4% (0.2, 0.7)	76/1675 (4.5%)	4.3% (3.4, 5.5)	11.4 (5.8, 22.3)	<0.001
Three	0 (0%)	–	15/1675 (0.9%)	0.8% (0.5, 1.4)	–	–

*Weighted for factors associated with participation in the HealthNuts study: family history of food allergy, family history of allergy (asthma, eczema or allergic rhinitis), family size, socio-economic status and whether the infant was tolerating peanut in their diet.
†Number of food sensitisations and allergies only includes egg white, peanut and sesame.

L'Eczema nel lattante è un forte fattore rischio di allergia alimentare IgE mediata.I lattanti con eczema hanno una possibilità 6 volte maggiore di avere allergia alle uova ed 11 volte la possibilità di avere allergia alle arachidi all'età di 12 mesi rispetto ai lattanti senza eczema .Necessaria una maggiore consapevolezza del rischio di allergia alimentare tra i pediatri che trattano l'eczema,specie se grave e ad inizio precoce Martin PE et al CEA 2015; 45;255–264

Fenotipi DA….e ce ne sono tanti….



ID Richiesta: 1502L077
Richiedente: **II DIV. PEDIATRIA (AMB. ALLERGOLOGIA)**

Data Richiesta: 06/02/2015

Nome Paziente: [redacted] **CARLO**
Data Nascita: 26/08/2014
Id Campione: 1502L077
Data Prelievo: 06/02/2015

ImmunoCAP Total IgE

Test	Nome Test	Conc
T	IgE Totali	3,87 kU/l

Valori di riferimento:

da 0 a 1 Anno = 20 kU/l: da 1 a 2 Anni = 40kU/l; da 2 a 5 Anni = 80 kU/l; da 5 a 13 Anni = 100 kU/l;
da 13 a 20 Anni = 120 kU/l; da 20 a 40 Anni = 260 kU/l; da 40 a 50 Anni = 250kU/l; da 50 a 60 Anni = 240 kU/l.

ImmunoCAP Specific IgE 0-100

Test	Nome Test	Conc
f1	Bianco d'uovo	0,00 kUA/l
f2	Latte	0,01 kUA/l
f3	Pesce (merluzzo)	0,00 kUA/l
f4	Grano	0,02 kUA/l
f78	nBos d 8	0,02 kUA/l
f94	Pera	0,01 kUA/l

Allattato LM,DA moderata-grave impetiginizzata.Svezzato con uova e pesce senza problemi

Si ringraziano il dott S Abbadessa e coll

Sensibilizzazione allergica e barriera cutanea

- **Altre cause genetiche di alterata barriera cutanea sono associate con sensibilizzazione allergica e malattie:**

- **La Sindrome di Netherton causata da disfunzione del gene antiproteasi Kazal tipo 5 (SPINK5)** (Walley AJ et al Nat Genet 2001; 29:175–8) **e la displasia ectodermica** (Mark BJ et al Ann Allergy Asthma Immunol 2012; 108:435–8) **sono entrambe associate con le malattie allergiche**
- **Altre varianti genetiche predispongono alle malattie allergiche attraverso una alterata funzione immune piuttosto che tramite difetti della barriera epidermica**

- **Esse includono difetti primari nella funzione delle cellule Treg (Treg) e difetti secondari nella funzione delle cellule Treg causati da aberranti funzioni nelle cellule presentanti l'antigene nella sindrome da Iper-IgE via difetto nel segnale di transduzione e attivatore di trascrizione 3 (STAT3) , e nella sindrome da Iper-IgE da mutazioni del dedicator of cytokinesis 8 mutations(DOCK 8)e nella sindrome da Wiscott– Aldrich**

Campbel DE et al CEA 2015 ;45, 844–858

Atopic dermatitis, STAT3- and DOCK8-hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern

Patients	Age	Gender	Maximum serum IgE [IU/ml]	Maximum blood eosinophilia [counts/µl]	Eczema	Allergic rhinoconjunctivitis	Asthma	Drug allergy	Hymenoptera allergy	Type IV hyper-sensitivity	Food allergy	Food allergy positive for pruritus of ear/palate	Food allergy positive for lip/throat swelling	Food allergy positive for respiratory obstruction	Food allergy positive for skin condition worsening	SCORAD index
STAT3-HIES																
STAT3-HIES #1	28	Male	4052	1729	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	n.d.
STAT3-HIES #2	14	Male	5285	1656	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	18.1
STAT3-HIES #3	35	Female	6000	1300	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	n.d.
STAT3-HIES #4	30	Male	52887	1296	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	13.5
STAT3-HIES #5	22	Female	16480	1206	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	No	43.8
STAT3-HIES #6	13	Male	4117	2688	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	20.3
STAT3-HIES #7	46	Male	106320	1148	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	20.5
			Positive for finding (%)		100	29	0	43	0	29	29	14	14	14	0	
DOCK8-HIES																
DOCK8-HIES #1	7	Male	35720	2635	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	64.0
DOCK8-HIES #2	4	Female	38908	12096	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes	n.d.	Yes	74.0
DOCK8-HIES #3	18	Female	25987	11033	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	51.5
DOCK8-HIES #4	19	Female	74688	2220	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	72.0
DOCK8-HIES #5	48	Male	8068	693	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	n.d.
DOCK8-HIES #6	13	Male	35730	9534	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	69.0
			Positive for finding (%)		100	33	67	0	0	33	100	33	100	100	100	

Boos AC et al Allergy 2015 in press

ID Richiesta: 1504L102
Richiedente: **II DIV. PEDIATRIA (AMB. ALLERGOLOGIA)**

Data Richiesta: 14/04/2015

Nome Paziente: [redacted] **ANDREA JUNIOR**
Data Nascita: 01/06/2013
Id Campione: 1504L102
Data Prelievo: 14/04/2015

ImmunoCAP Total IgE

Test	Nome Test	Conc
T	IgE Totali	19456 kU/l

Valori di riferimento:

da 0 a 1 Anno = 20 kU/l: da 1 a 2 Anni = 40kU/l; da 2 a 5 Anni = 80 kU/l; da 5 a 13 Anni = 100 kU/l;
da 13 a 20 Anni = 120 kU/l; da 20 a 40 Anni = 260 kU/l; da 40 a 50 Anni = 250kU/l; da 50 a 60 Anni = 240 kU/l.

ImmunoCAP Specific IgE 0-100

Test	Nome Test	Conc
f2	Latte	39,2 kUA/l
f3	Pesce (merluzzo)	70,1 kUA/l
f4	Grano	29,1 kUA/l
f14	Semi di soia	38,6 kUA/l
f40	Tonno	67,1 kUA/l
f76	nBos d 4	6,03 kUA/l
f77	nBos d 5	4,73 kUA/l
f78	nBos d 8	36,1 kUA/l
f214	Spinaci	30,9 kUA/l
f235	Lenticchia	>100
f309	Ceci	78,2 kUA/l
m6	A. alternata (A. tenuis)	1,52 kUA/l
m80	Staphylococcal enterotossina A	5,40 kUA/l
m81	Staphylococcal enterotossina B	9,18 kUA/l
m223	Staphylococcal enterotos. C	1,17 kUA/l
m227	Malassezia spp.	1,55 kUA/l
d202	nDer p 1	0,67 kUA/l
d203	rDer p 2	0,60 kUA/l
d205	rDer p 10	0,61 kUA/l
f422	rAra h 1	13,8 kUA/l
f423	rAra h 2	0,58 kUA/l
f424	rAra h 3	7,73 kUA/l

Si ringraziano il dott S Abbadessa e coll

Azienda Ospedaliera Universitaria Seconda Universita' degli studi di Napoli
Dipartimento ad attivita' Integrata dei
Servizi di Laboratorio di Medicina clinica e Molecolare

U.O.C. Patologia Clinica e Molecolare

Responsabile : Prof. Anna Maria Molinari

Diagnostica in IMMUNOPATOLOGIA

Il Referente: Prof. Nicola Medici

80138 Napoli - Larghetto S. Aniello a Caponapoli, 2 - Tel (+39)081-566.5593 - 5594 - Fax (+39) 081-566.5687

Test	Nome Test	Conc
f427	rAra h 9	28,6 kUA/l
f426	rGad c 1	55,9 kUA/l
f353	rGly m 4	0,96 kUA/l
f233	nGal d 1	34,7 kUA/l
f232	nGal d2	42,3 kUA/l
k208	nGal d 4	>100
f433	rTri a 14	24,6 kUA/l
w211	rPar j 2	0,44 kUA/l
g205	rPhl p 1	0,98 kUA/l
g215	rPhl p 5b	0,42 kUA/l
g210	rPhl p 7	2,11 kUA/l
g212	rPhl p 12 profilina	64,2 kUA/l
t224	nOle e 1	0,62 kUA/l
c6	Amoxicillina	1,67 kUA/l
f425	rCor a 8	52,8 kUA/l

Si ringraziano il dott S Abbadessa e coll

Posto a dieta di eliminazione ferrea dai primi mesi,ora no latte, no uova,no pesce,no frutta…infezioni gestite con bagni permanganato di potassio,rifiuta emollienti,corticofobia genitori

Thermo SCIENTIFIC

ImmunoCAP® ISAC

INFORMAZIONI CAMPIONE		INFORMAZIONI PAZIENTE			
ID Campione:	ALM5827_19.51_1	ID Paziente:	1407L084		
Data Campione:	21.04.2015	Nome:	[redacted]LORENZO		
Stato di approvazione:	Measured	Data di nascita:		Età:	
Data di stampa:	21.04.2015	ID/MR#:		Sesso:	
Curva di calibrazione:	CTR02 10.05.2011 1B23327_3				

INFORMAZIONI RICHIEDENTE	
Clinico richiedente:	
Address:	

1. Riassunto dei risultati IgE positivi

Componenti alimentari principalmente specie-specifiche

Uovo, Ovomucoide	nGal d 1	Ovomucoide	49	ISU-E	
Uovo, Ovalbumina	nGal d 2	Ovalbumina	>100	ISU-E	
Uovo, Ovotrasferrina	nGal d 3	Conalbumina	22	ISU-E	
Latte, Alfa-lattoalbumina	nBos d 4	Alfa-lattoalbumina	51	ISU-E	
Latte, Beta-lattoglobulina	nBos d 5	Beta-lattoglobulina	>100	ISU-E	
Latte, Caseina	nBos d 8	Caseina	>100	ISU-E	
Latte, Lattoferrina bovina	nBos d lactoferrin	Trasferrina	3,9	ISU-E	
Merluzzo	rGad c 1	Parvalbumina	>100	ISU-E	
Gamberetto	nPen m 2	Arginin chinasi	>100	ISU-E	
Anacardio	rAna o 2	Proteine legumino-simili	35	ISU-E	
Nocciola	nCor a 9	Proteina di deposito, 11S globulina	56	ISU-E	
Noce	nJug r 2	Proteina di deposito, 7S globulina	>100	ISU-E	
Arachide	rAra h 1	Proteina di deposito, 7S globulina	>100	ISU-E	
	rAra h 2	Proteina di deposito, Conglutina	>100	ISU-E	
	rAra h 3	Proteina di deposito, Glicinina	30	ISU-E	
	nAra h 6	Proteina di deposito, 2S albumina	>100	ISU-E	
Semi di soia	nGly m 6	Proteina di deposito, 11S globulina	33	ISU-E	
Grano	rTri a 14	Proteina di trasferimento lipidico (LTP)	1,8	ISU-E	
	nTri a aA_TI	Alfa-Amilasi / Inibitori di Tripsina	2,7	ISU-E	
Kiwi	nAct d 1	Cisteina Proteasi	69	ISU-E	

Si ringraziano il dott
Abbadessa e coll

Componenti aeroallergeniche principalmente specie-specifiche

Pollini di graminacee

Erba canina	nCyn d 1	Graminacee Gruppo 1	>100 ISU-E	
Coda di topo	rPhl p 2	Graminacee Gruppo 2	>100 ISU-E	
	nPhl p 4	Enzima ponte berberina (BBE)	>100 ISU-E	
	rPhl p 5b	Graminacee Gruppo 5	>100 ISU-E	
	rPhl p 6	Graminacee Gruppo 6	>100 ISU-E	

Pollini di alberi

Criptomeria	nCry j 1	Pectato liasi	>100 ISU-E	
Cipresso dell'Arizona	nCup a 1	Pectato liasi	>100 ISU-E	

Altre componenti principalmente specie-specifiche

Comp

Latice

Lattice	rHev b 1	Fattore di allungamento della gomma	7,5	ISU-E

Pollini

Platanc

Componenti cross-reattive

Albumina sierica

BSA (Albumina Serica Bovina)	nBos d 6	Albumina sierica	49	ISU-E

Poll

Proteine PR-10

Componenti cross-reattive

Polcalcine (Proteine leganti il calcio)

Betulla	rBet v 4	Proteina legante calcio	>100	ISU-E
Coda di topo	rPhl p 7	Proteina legante calcio	>100	ISU-E

Arachide	rAra h 9	Proteina di trasferimento lipidico (LTP)	13	ISU-E
Nocciola	rCor a 8	Proteina trasferimento lipidico (LTP)	16	ISU-E
Noce	nJug r 3	Proteina di trasferimento lipidico (LTP)	16	ISU-E
Pesca	rPru p 3	Proteina trasferimento lipidico (LTP)	15	ISU-E
Assenzio selvatico	nArt v 3	Proteina trasferimento lipidico (LTP)	12	ISU-E
Platano	rPla a 3	Proteina di trasferimento lipidico (LTP)	16	ISU-E

Si ringraziano il dott Abbadessa e coll

ID Richiesta: 1407L084
Richiedente: **II DIV. PEDIATRIA**

Data Richiesta: 08/07/2014

Nome Paziente: [redacted] **LORENZO**
Data Nascita: 18/01/2006
Id Campione: 1407L084
Data Prelievo: 08/07/2014

ImmunoCAP Total IgE

Test	Nome Test	Conc
T	IgE Totali	>5000

Valori di riferimento:

da 0 a 1 Anno = 20 kU/l: da 1 a 2 Anni = 40kU/l; da 2 a 5 Anni = 80 kU/l; da 5 a 13 Anni = 100 kU/l;
da 13 a 20 Anni = 120 kU/l; da 20 a 40 Anni = 260 kU/l; da 40 a 50 Anni = 250kU/l; da 50 a 60 Anni = 240 kU/l.

ImmunoCAP Specific IgE 0-100

Test	Nome Test	Conc
d1	Dermatophagoides pter.	>100
d2	Dermatophagoides farinae	>100
e1	Forfora di gatto	5,63 kUA/l
f3	Pesce (merluzzo)	84,1 kUA/l
f4	Grano	54,2 kUA/l
f9	Riso integrale	61,1 kUA/l
f40	Tonno	10,0 kUA/l
f41	Salmone	56,0 kUA/l
w6	Assenzio selvatico	54,7 kUA/l
m80	Staphylococcal enterotossina A	23,9 kUA/l
m81	Staphylococcal enterotossina B	20,7 kUA/l
m223	Staphylococcal enterotos. C	7,91 kUA/l
m227	Malassezia spp.	11,4 kUA/l
f424	rAra h 3	31,6 kUA/l
f425	rCor a 8	7,58 kUA/l
f420	rPru p 3	32,0 kUA/l
t215	rBet v 1	1,18 kUA/l
t216	rBet v 2	0,65 kUA/l
t220	rBet v 4	>100

Si ringraziano il dott S Abbadessa e coll

Meccanismi con il quali prodotti dello SA possono modulare la DA e ruolo delle citochine Th2

Table 1. Mechanisms by which staphylococcal products can modulate AD and the role of Th2 cytokines

Staphylococcal mediator	Effect on AD skin lesion	Th2 cytokine effect	References
Alpha toxin	Increased keratinocyte cell death and worsening of lesion; increased cytokine production	Increased toxicity via inhibiting filaggrin, acid sphingomyelinase	Brauweiler *et al.*, 2013, 2014
Delta toxin	Increased mast cell degranulation and worsening of lesion	Increased effect via increased IgE production	Nakamura *et al.*, 2013
Superantigen (staphylococcal enterotoxin B, toxic shock syndrome toxin-1…)	Increased mast cell degranulation and release of cytokines via triggering specific IgE molecules and worsening of lesion	Increased effect via increased IgE production	Leung *et al.*, 1993
Staphylococcal protein A	Unclear effects; increased inflammation via signaling through TNFR1 versus anti-inflammatory effects via removal of TNF-α	Not known	Giai *et al.*, 2013
Lipoteichoic acid	Increased inflammation via signaling through TLR2 and platelet-activating factor receptor and worsening of lesion	Not known	Travers *et al.*, 2010

Abbreviations: AD, atopic dermatitis; TNF, tumor necrosis factor; TNFR1, tumor necrosis factor receptor 1.

Travers JB JID 2014;134:2069-2071

Prevenire è meglio che curare

Possiamo individuare i lattanti a rischio di DA?

Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year

- **1903 lattanti arruolati alla nascita**
- **Misurazioni della TEWL sono state eseguite alla nascita(gg 2) e a 2° a 6 mesi**
- **La presenza di DA era accertata a 6 e 12 mesi,la gravità di essa valutata con SCORAD a 6 mesi e con SCORAD e Nottingham Severity Score a 12 mesi**
- **Genotipizzati per mutazioni della FGL 1300 bambini**

Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year

TABLE VI. LR model for factors at 2 months influencing AD at 12 months

Predictor variable at birth	OR; CI (*P* value) Model 1	Model 2	Model 3
Parental atopy			
None	—	—	—
One (yes)	1.4; 0.4-2.7 (.6)	1.7; 0.5-4.8 (.2)	1.5; 0.3-5.6 (.1)
Both (yes)	2.7; 1.3-4.1 (.01)	9.0; 4.4-20.4 (.001)	6.5; 1.2-14.0 (.01)
FLG loss-			
No			—
Yes			4-19.5 (.28)
TEWL 2-			
25th (7.			—
50th (9.4 $g_{water}/m^2/h$)	—	1.1; 0.3-3.8 (.9)	1.5; 0.3-4.1 (.9)
75th (12.3 $g_{water}/m^2/h$)	—	5.6; 1.8-12.9 (.001)	7.9; 1.7-25.0 (.01)
Adjusted for			
Use of emollient (yes)	1.1; 0.3-3.5 (.8)	1.2; 0.4-3.1 (.7)	0.5; 0.5-6.1 (.3)
Sex (male)	0.9; 0.3-2.4 (.7)	0.9; 0.3-2.1 (.6)	0.9; 0.8-1.1 (.8)
Birthweight	1.0; 0.9-1.0 (.3)	1.0; 0.9-1.0 (.4)	0.9; 0.8-1.0 (.3)
Visible itchy rash	1.3; 2.1-5.3 (.7)	0.7; 0.2-2.4 (.6)	1.6; 0.3-8.2 (.6)
Baseline 1 vs 2	2.8; 0.7-11.5 (.2)	1.8; 0.5-6.5 (.4)	2.6; 0.5-11.6 (.2)
Model χ^2 statistic for overall model fit	64.0 (.04)	34.2 (.005)	26.3 (.01)
AUC	0.66 (.01)	0.82 (.01)	0.84 (.01)

Controlling for "use of emollient before test reading," "visible itchy rash at 2 months," "infant sex," and "infant birthweight."

Questo effetto non dipende da mutazioni della FLG con perdita di funzione ma è accentuato da esse ed è interattivo con questi fattori genetici e presumibilmente con influenze ambientali incontrate nella vita postnatale

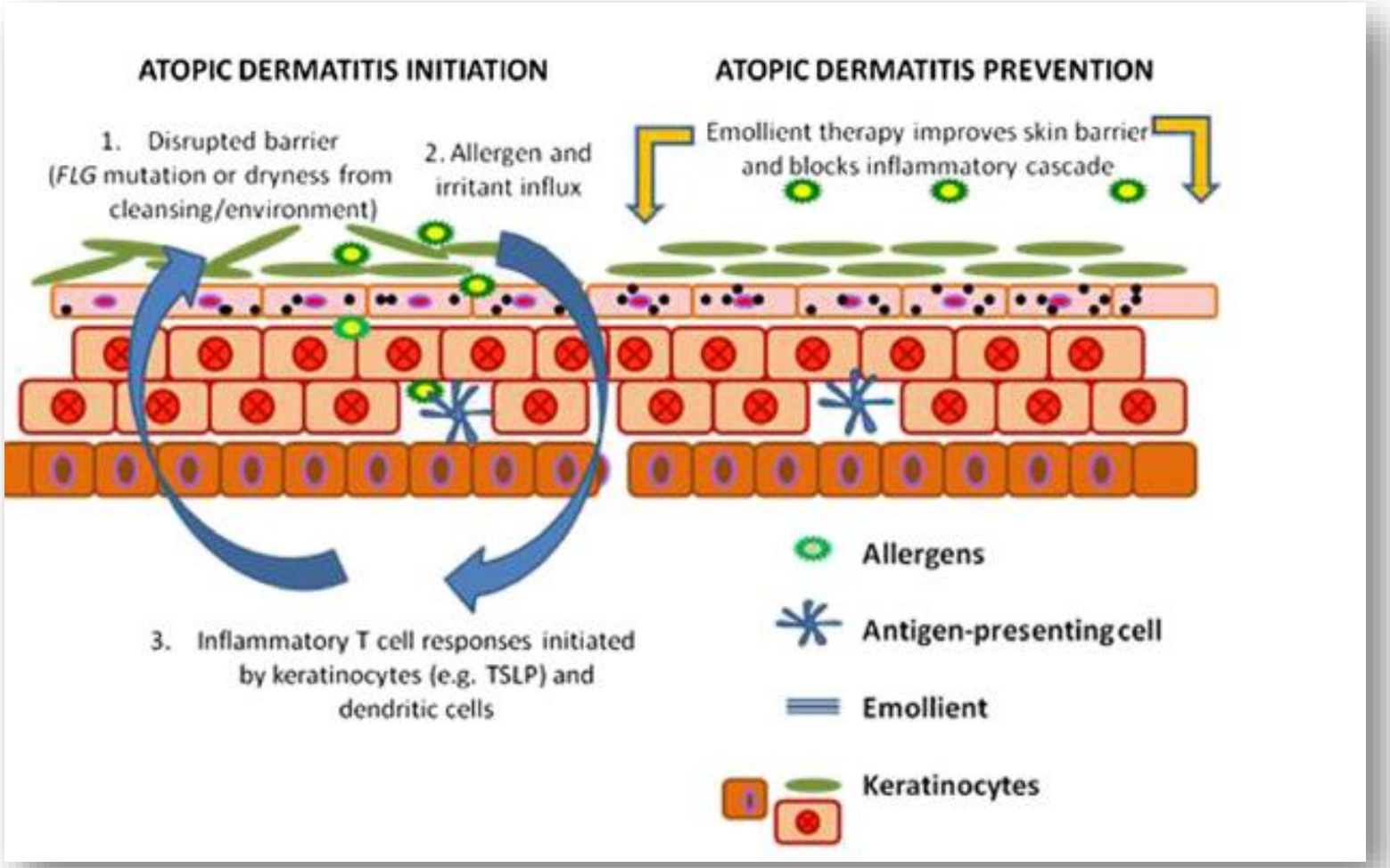
Modello 1:atopia genitori,status mutazione FLG,presenza rush pruriginoso a 2 mesi
Modello 2:atopia paterna e test reading scores TEWL al 25o, 50o e 75o (7.0, 9.4, and 12.3, rispettivamente)
Model lo 3 : considerate tutte e 3 le variabili indipendentii (Kelleher M t al JACI 2015;135:930-5)

Preventing skin barrier breakdown

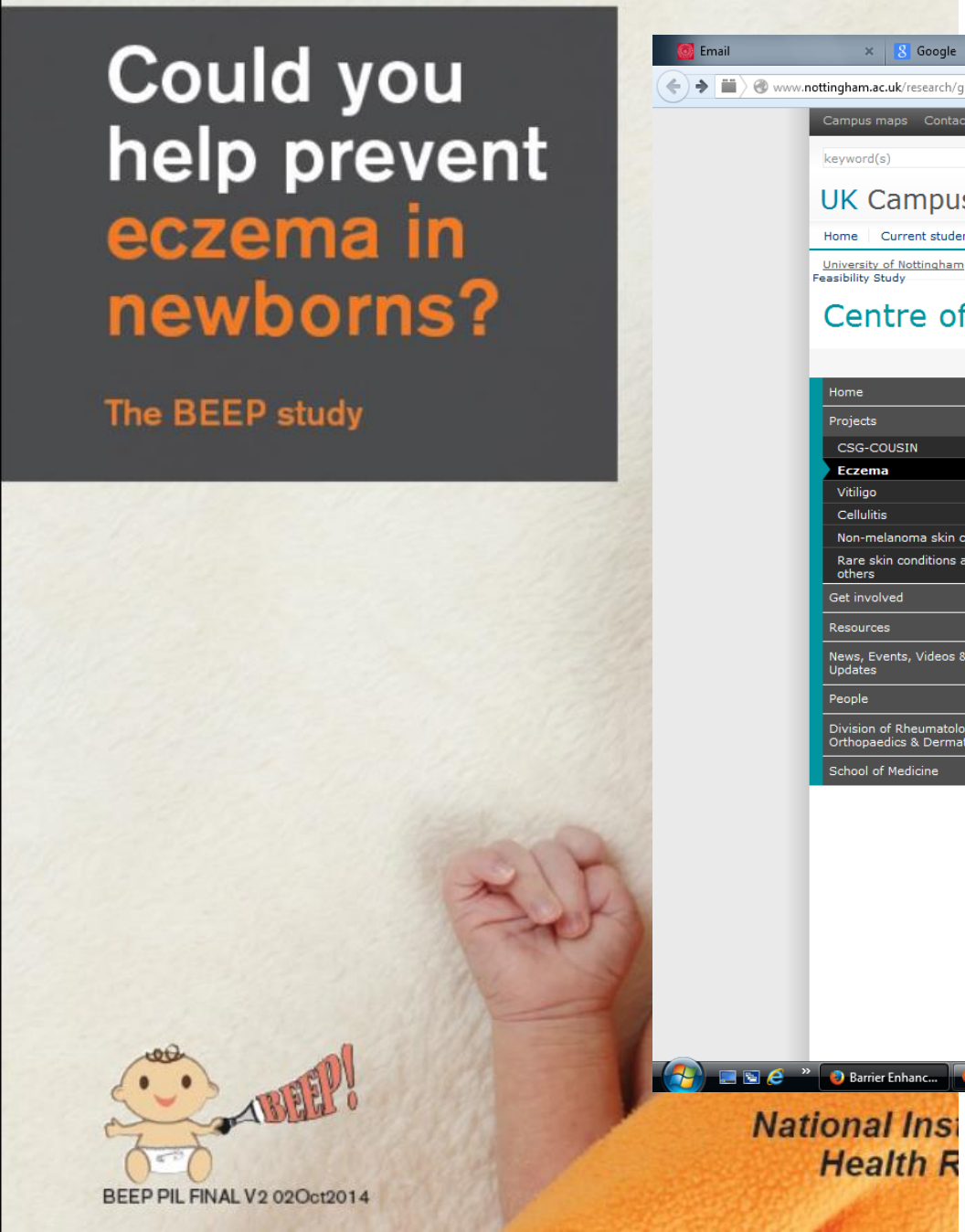
- **Un uso intensivo di idratanti nelle prime età della vita può essere un “potente” mezzo di prevenzione primaria specie in bambini affetti da mutazioni della FLG e che mostrano precoci segni di alterata barriera cutanea**

Flohr C et al Allergy 2014;69:56–61

Skin barrier protection might prevent atopic dermatitis development



Simpson EL et al JACI 2014;134:818-23



Email | Google | Barrier Enhancement for Ec...

www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/projects/1eczema/beep-maintrial.aspx

Campus maps | Contact us | Jobs | Help | A-Z index | UK Campus | China Campus | Malaysia Campus

keyword(s) GO | Please Select GO

The University of Nottingham
UNITED KINGDOM · CHINA · MALAYSIA

UK Campus

Home | Current students | Study with us | Global | Schools and Departments | Services for Business | Research | Alumni | About the University

University of Nottingham > Research > Groups > Centre of Evidence Based Dermatology > Projects > Eczema > Barrier Enhancement for Eczema Prevention (BEEP) Feasibility Study

Centre of Evidence Based Dermatology

- Home
- Projects
  - CSG-COUSIN
  - **Eczema**
  - Vitiligo
  - Cellulitis
  - Non-melanoma skin cancer
  - Rare skin conditions and others
- Get involved
- Resources
- News, Events, Videos & Updates
- People
- Division of Rheumatology, Orthopaedics & Dermatology
- School of Medicine

Barrier Enhancement for Eczema Prevention (The BEEP Study)

Overview

Are you interested in helping prevent eczema in babies?

If you are expecting a baby (or have very recently had a baby) and there is eczema, asthma or hayfever in your family, then you might be eligible to take part in the BEEP study. (View leaflet)

The BEEP study aims to find out whether skin care advice including applying emollients can prevent eczema in newborn babies compared with skin care advice alone.

Most families are enrolled into the study during pregnancy, as this gives you and us more time to get things arranged, but if your baby was born within the last couple of weeks, it might still be possible to enrol. See more under 'How to get involved'.

Study video

Subtitles

Play

00:00 02:50 2300k

Find out more about the BEEP study in the above video. Hear from Professor Williams, consultant dermatologist, about why this study is important. Listen to one of our families talking about their involvement in BEEP.

Key facts

- Q 1. Why should we do this study?
- Q 2. How many families will take part in the BEEP study?
- Q 3. Who is eligible to take part?
- Q 4. How long will the study last for?
- Q 5. What is involved in taking part?

Contact us

How to get involved

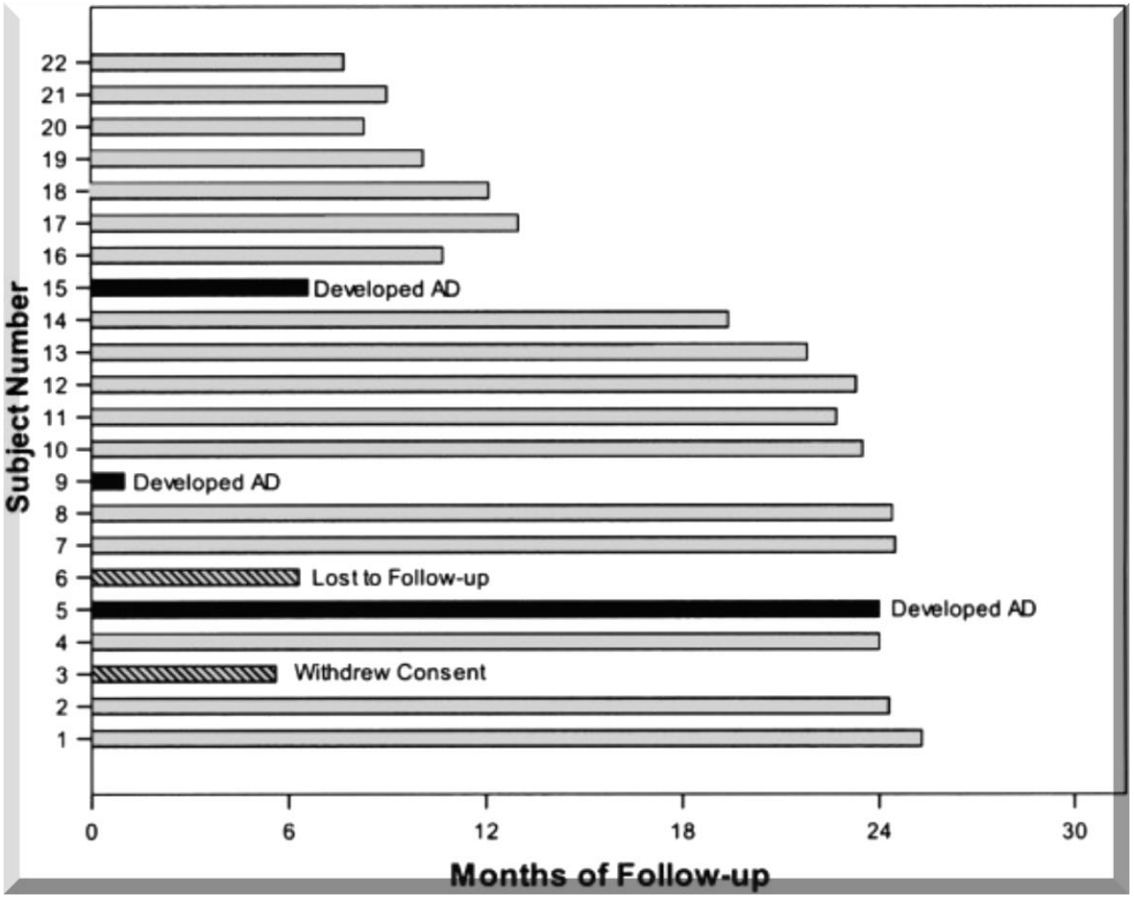
If you are interested in joining the study or just want to find out more about it, please register online or contact us.

Alternatively, email us on beep@nottingham.ac.uk or telephone 0115 884 4937.

Barrier Enhanc... | New approac... | 13 Adobe R... | 5 Esplora ris... | di mauro 30-4... | relaz Di Mauro... | la marcia atop... | 17.57

Studio pilota sulla terapia con emollienti per la prevenzione primaria della DA

- Arruolati 22 neonati ad alto rischio di sviluppare DA che hanno praticato dalla nascita terapia emolliente
- Risultati:nessun effetto avverso da terapia topica nei bambini seguiti per 547 giorni
- Dei 20 soggetti rimasti nello studio, 3 (15.0%) sviluppavano DA il che suggerisce un effetto protettivo vs controlli storici
- Misurazioni della barriera cutanea erano nel range tipico dei soggetti sani



Simpson EL et al J Am Acad Dermatol. 2010 ;63:587-93

Prevalence of atopic dermatitis in Japanese infants treated with moisturizer since birth and its relation to FLG mutations

- Studiati 147 neonati paragonati ad un gruppo di controllo
- Valutate mutazioni FLG (identificate in 8 lattanti)
- Applicato emolliente dall'età di 1 mese per 3 mesi,valutata TEWL e colonizzazione SA su cute addominale
- Valutate TEWL e prevalenza di DA a 4 mesi
- Non differenze per quanto attiene l'incidenza DA ma la gravità della patologia cutanea era minore nei lattanti trattanti con emolliente 2 volte al giorno Inoue Y et al Eur J Dermatol 2013;23:288-289

Effect of treatment with moisturizer

			1 Month	2 Months	4 Months
Moisturi	FLG mutation (+) group	male sex, n (%)			7(87.5)
		S. aureus (+), n(%)	7	5	3(37.5)
	FLG mutation (-) group	*S. aureus* (+), n(%)	103	81	48(50)
		TEWL (g/m^{2}h)	14.1 ± 4.5	18.2 ± 11.1	19.5 ± 11.9
		AD at the age of 4 months, n			25/96
Moisturizer(-)	Control	male sex, n (%)			748(53.2)
		TEWL (g/m^{2}h)			23.80 ± 18.78
		AD at the age of 4 months, n			226/1405

NB: è stata eseguita una sola valutazione a 4 mesi di età,periodo insufficiente per valutare una patologia come la DA

Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention

- **Studio randomizzato controllato in USA e UK su 124 neonati ad alto rischio per eczema.**

- **I genitori nel gruppo di intervento erano istruiti ad applicare un idratante su tutto il corpo almeno una volta al giorno partendo entro la 3 settimana dalla nascita per i primi 6 mesi,i genitori nel gruppo controllo non usavano idratanti**

- **Trovato un effetto protettivo statisticamente significativo con l'uso giornaliero di idratanti sull'incidenza cumulativa di eczema con una riduzione del rischio relativo del 50%,rilevata l'assenza di effetti collaterali correlati all'idratante , non c'erano differenze negli effetti avversi tra i gruppi**

Simpson EL et al JACI 2014;134:818-23

Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis

- **Studio prospettico randomizzato controllato per valutare se la protezione della barriera cutanea con un emolliente nelle prime 32 settimane di vita previene lo sviluppo di DA/Eczema nei lattanti**
- **Arruolati 59 di 118 neonati ad alto rischio per DA(genitori o fratelli con DA)vs 59 controlli**
- **La comparsa di DA era valutata in base ai criteri modificati di Hanifin e Rajka da specialisti dermatologi**
- **Outcome primaria:incidenza cumulativa di DA/eczema alla 32° settimana di vita**
- **Outcome secondaria:sensibilizzazione allergica valutata con il dosaggio delle IgE specifiche**

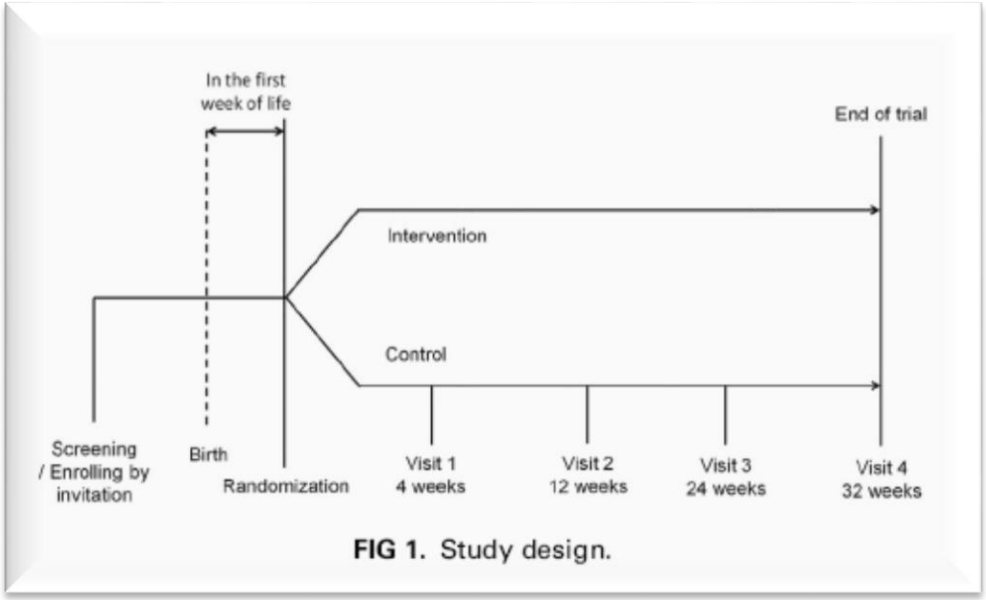


FIG 1. Study design.

Horimukai K et al JACI 2014;134:824-30

Risultati

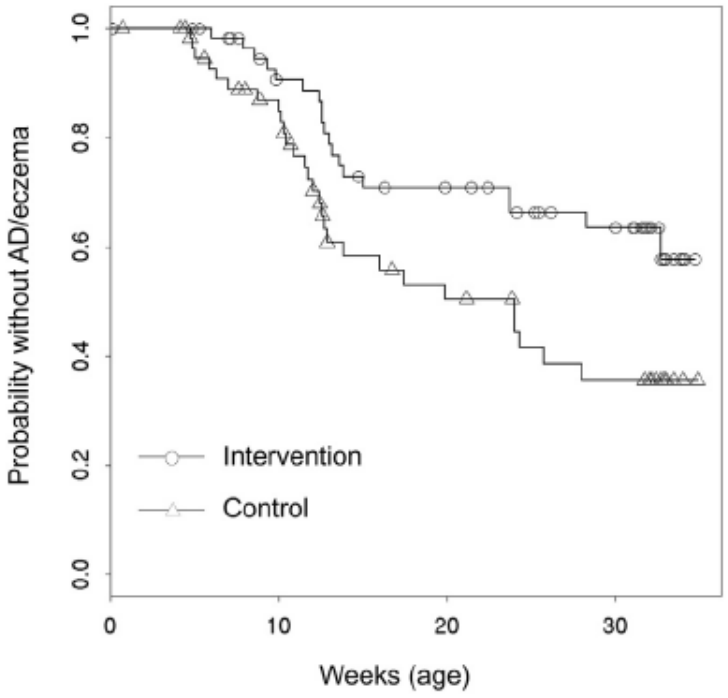


FIG 3. Proportions of infants who did not have AD/eczema. Kaplan-Meier plots show the proportions of infants in the intervention (*circle*) and control (*triangle*) groups with AD/eczema during the first 32 weeks of life. The log-rank test indicated statistically significant differences between groups ($P = .012$).

Circa il 32% in meno dei neonati trattati con idratanti avevano DA/Eczema alla settimana 32 rispetto ai controlli (P= .012) Horimukai K et al2014;134:824-30

TABLE II. Allergic sensitization at week 32

Level of specific IgE	Intervention group (n = 48)	Control group (n = 44)	*P* value†
Egg white (kU_A/L*)			
≥0.35	42% (20/48)	45% (20/44)	.88
≥0.70	38% (18/48)	45% (20/44)	.57
Ovomucoid (kU_A/L*)			
≥0.35	19% (9/48)	6.8% (3/44)	.17

La frequenza di sensibilizzazione era sinificativamente più alta nei lattanti affetti da DA/Eczema rispetto ai non affetti (odds ratio, 2.86; 95% CI, 1.22-6.73)

sensitization at week 32

Level of specific IgE	With AD/eczema (n = 43)	Without AD/eczema (n = 49)	*P* value†
Egg white (kU_A/L*)			
≥0.35	56% (24/43)	33% (16/49)	.043
≥0.70	56% (24/43)	29% (14/49)	.015
Ovomucoid (kU_A/L*)			
≥0.35	19% (8/43)	8.2% (4/49)	.24
≥0.70	12% (5/43)	6.1% (3/49)	.57

*We converted the levels of specific IgE (binding unit of IgE *[BUe]*/mL) measured with a DLC chip into CAP-FEIA equivalents (kU_A/L) based on a previously described method.[22] Cutoff values for allergic sensitization were set at 0.35 or greater or 0.7 or greater.

†The χ^2 test was used to calculate the difference between the 2 study groups.

Preventing flares, skin infection and allergic sensitization

- **Esiste un chiaro legame tra gravità della DA e rischio di sensibilizzazione allergica** (Flohr C et al JACI 2004;114:150–15869).
- **Esiste un ruolo emergente dell'infiammazione cutanea nel "breakdown " della barriera e l'etiologia delle allergie alimentari e respiratorie** (van den Oord RA et al BMJ 2009;339: b2433)
- **Un più efficace controllo delle riaccensioni della DA e della malattia può aiutare a prevenire nei bambini la cosiddetta marcia atopica** (Tang TS et al JACI 2012;129:1209–1215
- **Un buon controllo può avere effetti positivi su cronicità e gravità della DA ma questa ipotesi va provata con studi di intervento** (Bieber T 2012;67:969–975)

Flohr C et al Allergy 2014;69:56–61

Terapia proattiva vs reattiva

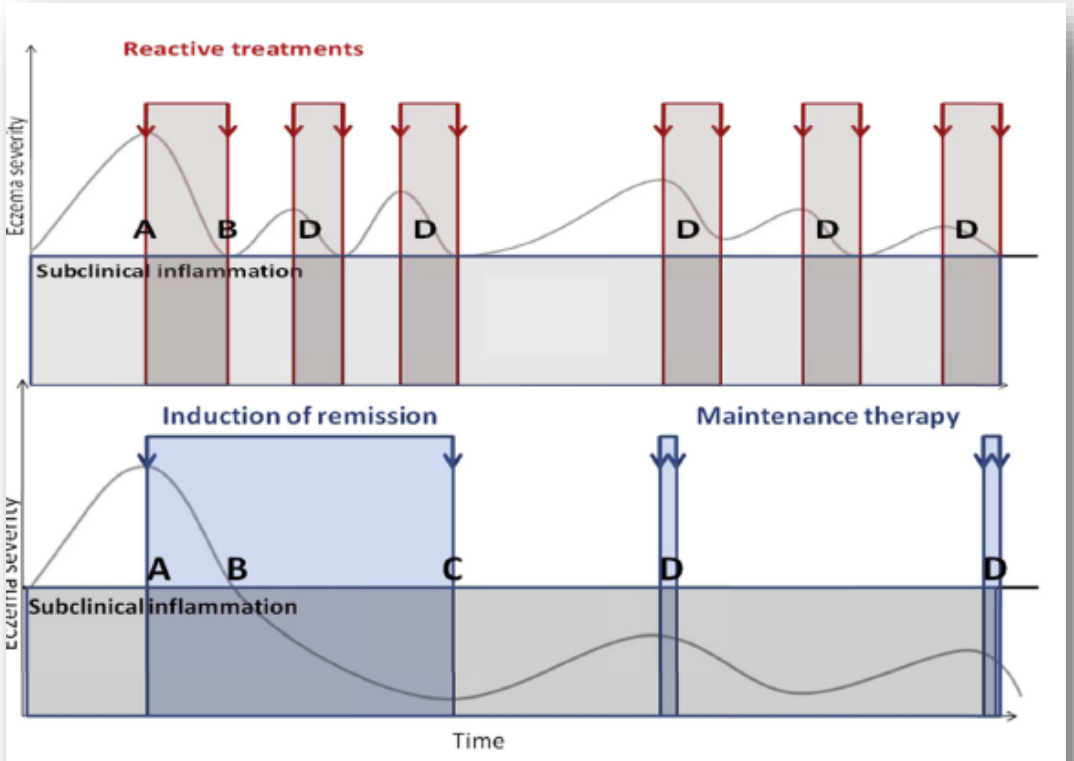


FIG 1. Putative diagram *(top)* illustrating what might currently happen when the initial induction of remission treatment period (started at point A) ceases once signs and symptoms have reduced (clinical remission or point B) as opposed to what might happen *(bottom)* if initial induction of remission extended to clear subclinical disease (subclinical remission or point C). Each induction of remission period is followed by maintenance or proactive treatment, requiring 2 consecutive days of treatment per week to previously active sites (points D).

Un fallimento nel raggiungere il controllo dei sintomi della DA con la terapia iniziale sembra essere associato con un più alto rischio di più di una riaccensione durante un follow-up di 1 anno

Il successo dell'iniziale induzione di remissione può essere un importante aspetto nel mantenimento del controllo della DA

Non esiste un consenso circa l'ottimale induzione della terapia di remissione in termini di intensità e durata,in generale l'uso di corticosteroidi topici o una terapia di combinazione di corticosteroidi topici ed inbitori topici della calcineurina può conferire benefici a lungo termine riducendo il rischio di riaccensioni Tang TS JACI 2014;33(6):1615-25.

Il futuro?

Atopic dermatitis and skin disease

Possible new therapeutic strategy to regulate atopic dermatitis through upregulating filaggrin expression

Atsushi Otsuka, MD, PhD,[a,b] Hiromi Doi, MS,[a] Gyohei Egawa, MD, PhD,[a] Akiko Maekawa, PhD,[c] Tomoko Fujita, MD, PhD,[c] Satoshi Nakamizo, MD,[a] Chisa Nakashima, MD,[a] Saeko Nakajima, MD, PhD,[a] Takeshi Watanabe, MD, PhD,[b] Yoshiki Miyachi, MD, PhD,[a] Shuh Narumiya, MD, PhD,[c] and Kenji Kabashima, MD, PhD[a] *Kyoto, Japan*

J ACI 2014;133:139-46.

Il futuro:Dermatological Therapy by Topical Application of Non-Pathogenic Bacteria

- L'applicazione epicutanea di un lisato di batteri trovato nelle acque termali delle spas (Vitreoscilla filiformis) sopprime l'infiammazione nella cavia
- I lisati di V. filiformis inducono la produzione di IL-10 Toll-like receptor 2-dependente da parte delle cellule dendritiche ed " innescano" le cellule T regolatorie
- Agire sulla produzione di IL-10 da parte di batteri non patogeni è un approccio promettente alla terapia topica antinfiammatoria

Nakatsuji T et al JID 2014;134:11–14.

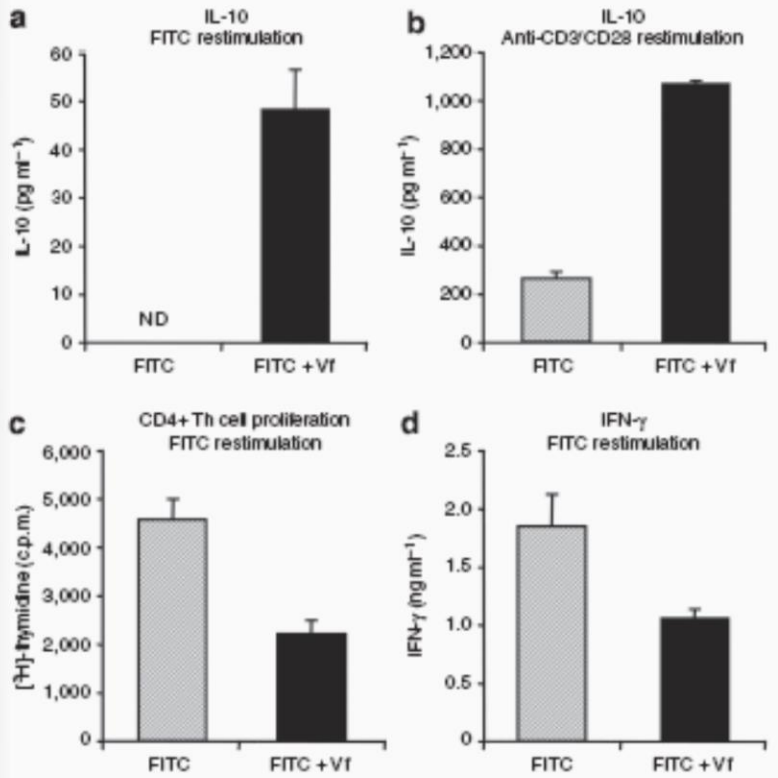
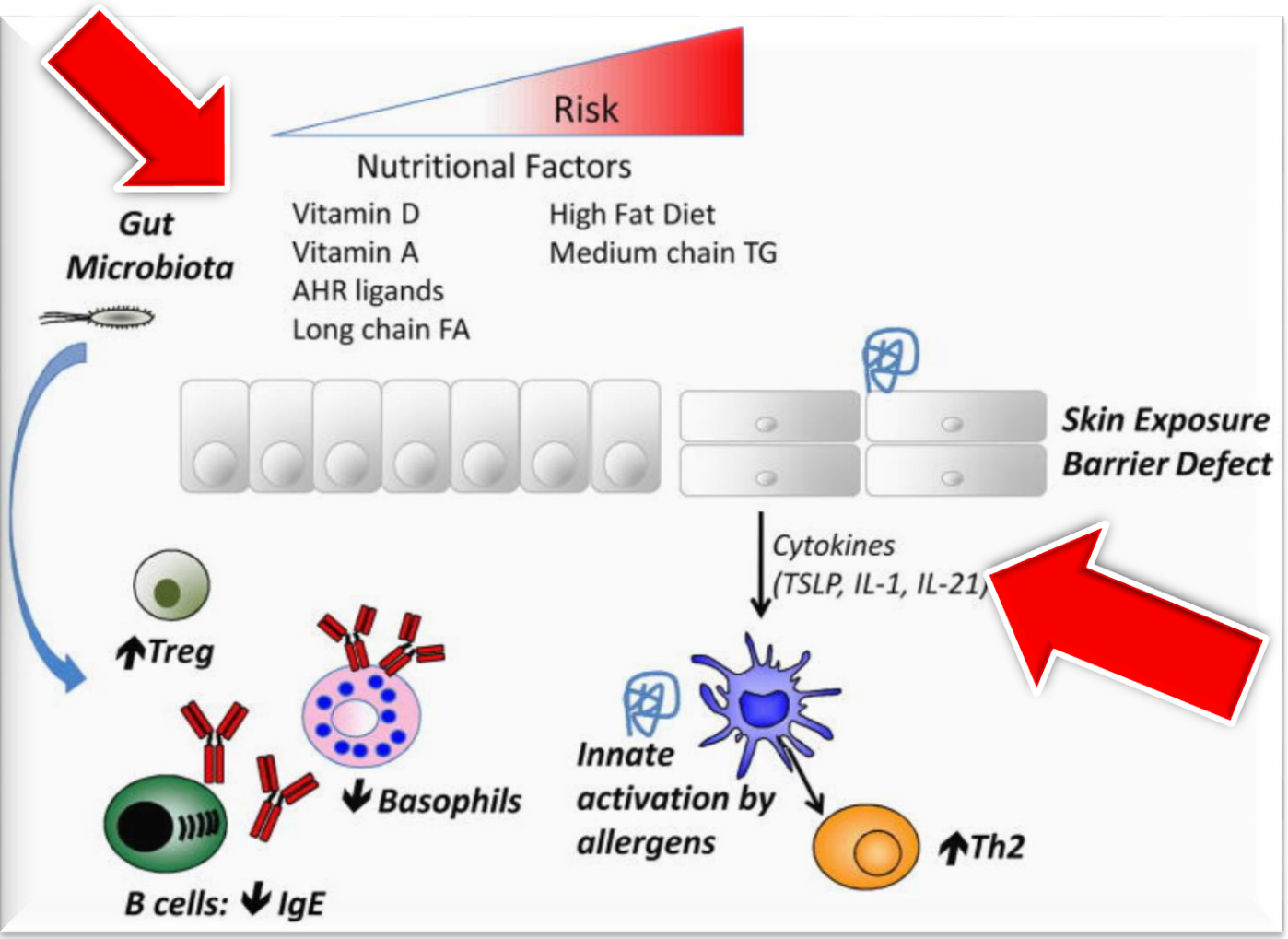


Figure 5. Cutaneous exposure to signals of *Vitreoscilla filiformis* (Vf) enhances T-cell IL-10 and inhibits T-cell proliferation *in vivo*. Induction of antigen-specific IL-10 production in draining lymph nodes was only detected in (a) mice previously exposed to Vf and (b) could be mapped to T helper (Th) cells as detected following anti-CD3/CD28 activation. (c) Vf-mediated immune modulation in previously Vf-exposed mice also reduced antigen-specific T-cell proliferation and (d) IFN-γ production as detected in lymph node cells 72 hours after *in vivo* challenge.

Volz T et al JID(2014) 134, 96–104

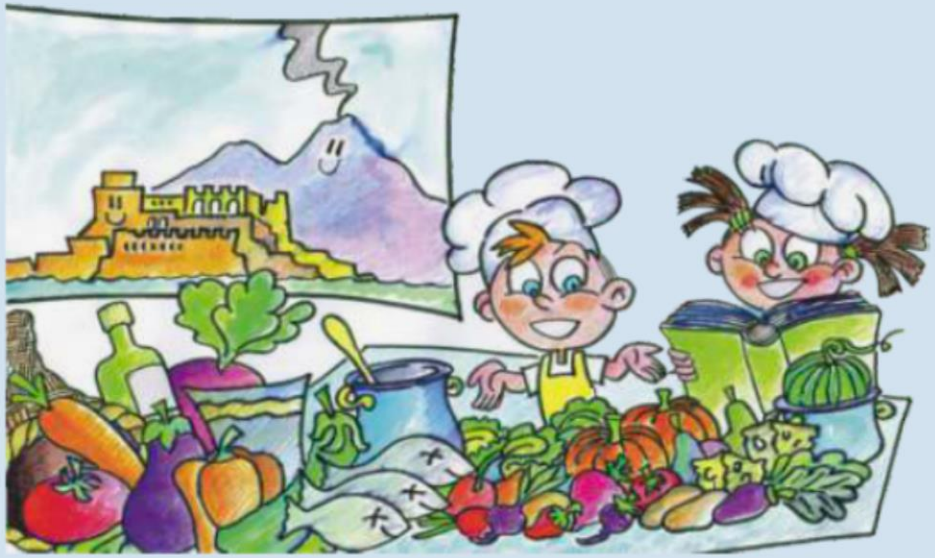
Conclusioni



L'esposizione ad allergeni alimentari tramite vie non orali come la cute può predisporre alla sensibilizzazione specie nel contesto di difetti genetici di barriera o cute infiammata(produce citochine che modificano il fenotipo delle cellule dendritiche e promuovono la polarizzazione Th2).L'allergene di per sè può attivare le risposte immuni innate nelle cellule dendritiche e promuovere la polarizzazione Th2 Berin CE,Sampson HA Trends Immunol 2013;34:390-397

Le patologie del III Millennio:

tra epigenetica, nutrizione, stili di vita acquisiti.
Come affrontarle



Coordinatori
Rachele G. Antignani
Nunzia Maiello

22/23 Maggio 2015
Hotel San Francesco al Monte
NAPOLI

Grazie per l'attenzione