



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE

Ciclo XXXVI

Settore Concorsuale: 06/D4 Malattie cutanee, infettive e malattie dell'apparato digerente

Settore Scientifico disciplinare: MED/35 Malattie Cutanee e Veneree

L'IMPATTO DI DUPILUMAB SUL CONDIZIONAMENTO DELLA
RISPOSTA AI PATCH TEST
NEI PAZIENTI CON DERMATITE ATOPICA

Presentata da: Dott.ssa Francesca Bruni

Coordinatore Dottorato

Prof. Bianca Maria Piraccini

Supervisore

Prof.ssa Bianca Maria Piraccini

Co-supervisore

Dott.ssa Michela Starace

Esame finale anno 2024

INDICE

Scopo della tesi

CAPITOLO I _____ 6

La Dermatite Atopica

1.1. Introduzione

1.2. Epidemiologia

1.3. Patogenesi e Fattori di rischio

1.3.1. Fattori genetici

1.3.2. Fattori ambientali

1.3.3. Microbiota

1.3.4. Disfunzione immunitaria

1.3.5. Disfunzione di barriera

1.4. Diagnosi

1.4.1. Clinica

1.4.2. Score EASI

1.4.3. Score DLQI

1.4.4. NRS sonno e prurito

1.5. Terapia

CAPITOLO II _____ 13

La Dermatite Allergica da Contatto

2.1 Introduzione

2.2 Epidemiologia

2.3 Eziopatogenesi

2.4 Diagnosi

2.4.1 Anamnesi

2.4.2 Clinica

2.4.3 Patch Test

2.4.4 La rilevanza clinica

2.5 Terapia

CAPITOLO III _____ 20

Dermatite Atopica, Dupilumab, Dermatite Allergica da Contatto e Patch Test

3.1 Rapporto tra Dermatite Atopica e Dermatite Allergica da Contatto

3.2 Dupilumab

3.3 Dupilumab e patch test

Studio sperimentale

4.1 Materiali e metodi

- 4.1.1 Disegno dello studio
- 4.1.2 Obiettivi dello studio
- 4.1.3 Materiali
- 4.1.4 Metodi
- 4.1.5 Risultati attesi

4.2 Risultati

- 4.2.1 Analisi della popolazione
- 4.2.2 Severità dermatite atopica, età di esordio, comorbidità atopiche
- 4.2.3 Clinica
- 4.2.4 Test epicutanei a lettura ritardata
- 4.2.5 Dupilumab e Patch test

4.3 Discussione

4.4 Conclusione

Legenda _____ 42

Bibliografia _____ 43

Ringraziamenti _____ 53

Scopo della tesi

Lo scopo primario dello studio effettuato è stato quello di valutare come l'impiego di dupilumab, un anticorpo monoclonale umano, approvato per il trattamento della dermatite atopica moderata-grave, potesse condizionare la risposta ai patch test nei pazienti durante la terapia. È stato inoltre valutata la prevalenza di dermatite allergica da contatto nei pazienti con dermatite atopica moderata-grave, le classi di allergeni prevalenti e maggiormente condizionati dal trattamento con dupilumab e l'efficacia del trattamento nei pazienti con dermatite allergica da contatto associata alla dermatite atopica.

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cronica della cute con un'alta prevalenza sia nei bambini (15-25%) che negli adulti (2-10%), caratterizzata da alterazioni della barriera cutanea e propensione alla via dell'infiammazione T helper di tipo 2 (Th2) [1,2]. La presenza di dermatite allergica da contatto (DAC) può complicare il decorso clinico della DA, poiché i pazienti con DA sono più suscettibili alla penetrazione degli allergeni a causa di difetti nella barriera cutanea e disregolazione immunitaria. Revisioni sistematiche hanno indicato che la DAC potrebbe contribuire a una mancata risposta alle terapie specifiche in un terzo dei pazienti con DA [3,4]. I patch test sono cruciali per identificare gli allergeni responsabili della DAC, specialmente in questa categoria di pazienti. La DAC è mediata principalmente dalla via Th1/T citotossica, ma alcuni allergeni più deboli (quali le fragranze e le gomme) possono suscitare risposte anche delle vie Th2, Th22 e Th17 [5]. Recenti studi in vitro hanno dimostrato, inoltre, un aumento delle concentrazioni di IL-4 dopo stimolazione con cinque forti sensibilizzanti quali 2,4-dinitrochlorobenzene, p-fenilendiammina, mercaptobenzotiazolo, cumarina e resorcinolo [6]. Dupilumab, un anticorpo monoclonale approvato per la DA moderata-grave, inibisce le interleuchine 4 e 13 coinvolte nella patogenesi della DA, bloccando la via Th2 e interrompendo la progressione della malattia [7]. Alcuni casi riportano un utilizzo off-label di Dupilumab in pazienti con DAC sistemica grave non responsiva ai farmaci topici [8-10]. Ci sono segnalazioni contrastanti sull'effetto di Dupilumab sui patch test. Alcuni pazienti

hanno avuto patch test positivi dopo l'inizio della terapia, mentre altri hanno perso positività ad alcuni allergeni già testati [11,12]. Uno studio retrospettivo ha evidenziato una perdita completa di positività nel 10,3% delle reazioni precedentemente positive e una valutazione non classificabile nel 38,4% dei casi [13].

L'obiettivo principale di questo studio è valutare come l'impiego di Dupilumab influenzi la risposta ai patch test nei pazienti con DA afferenti alla Dermatologia del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Italia. Confrontare i risultati dei patch test prima e dopo il trattamento con Dupilumab potrebbe identificare le potenziali classi di allergeni influenzate dal farmaco, suggerendo potenziali benefici terapeutici per la DAC.

Capitolo I

La Dermatite Atopica

1.1. Introduzione

La DA è una malattia infiammatoria cutanea cronica e recidivante, caratterizzata dalla comparsa di lesioni cutanee eczematose accompagnate da prurito.

1.2 Epidemiologia

La DA è una patologia infiammatoria cutanea diffusa globalmente, particolarmente comune tra i bambini, coinvolgendo il 15-25% degli individui sotto i 18 anni. Di solito, si manifesta entro il primo anno di vita nell'80% dei casi, con una tendenza alla remissione entro l'adolescenza (60-70%). Negli adulti, l'incidenza è significativamente più bassa, variando tra l'1% e l'8%, con solo il 21,6% di forme tardive che si sviluppano durante la vita adulta. Circa il 20% dei pazienti mostra sintomi da moderati a gravi [14-16]. La diffusione globale della DA varia notevolmente, evidenziando l'importanza dei fattori ambientali nell'insorgenza della patologia. In Europa, si osserva un aumento generale dei casi, mentre a livello mondiale l'incidenza è in costante crescita, soprattutto nei paesi industrializzati, con disparità regionali significative [17-20]. Spesso, si verificano molteplici casi familiari, associate a comorbidità atopiche come l'asma bronchiale, la rinite, la congiuntivite allergica e le allergie alimentari (fenomeno noto come diatesi atopica) [21].

1.3 Patogenesi

La patogenesi della DA è un complesso processo multifattoriale che coinvolge tratti genetici predisponenti, fattori ambientali causali o precipitanti, disbiosi cutanea e una disregolazione del sistema immunitario. Questi fattori agiscono sinergicamente per alterare la barriera cutanea,

rendendola più delicata e permeabile del normale. Questa alterazione scatena una risposta immunitaria in cui prevale un'attività dell'immunità di tipo 2 [22].

1.3.1 Fattori genetici

Il contributo rilevante della componente genetica nella patogenesi della DA è evidente attraverso una forte predisposizione familiare, riscontrata nel 70% dei casi. Oltre alla dermatite, questi pazienti mostrano spesso condizioni concomitanti come l'asma bronchiale, la rinocongiuntivite allergica, le allergie alimentari e la poliposi nasale. La DA rappresenta il primo stadio nella "marcia atopica", un percorso patogenetico condiviso che inizia con le alterazioni cutanee, compromettendo la barriera epiteliale. Ciò facilita l'ingresso di allergeni e patogeni, aumentando il rischio di sensibilizzazione e lo sviluppo di allergie respiratorie (asma e rinite) e alimentari. Fino all'80% dei pazienti pediatrici con DA sviluppa sintomi correlati ad asma e/o rinite allergica [23].

La mutazione genetica più comune associata alla DA coinvolge la filaggrina, una proteina chiave per l'omeostasi cutanea. La mancanza di espressione del gene FLG determina alterazioni nei cheratinociti, causando un difetto nella funzionalità della barriera cutanea. I pazienti con mutazioni di FLG mostrano un esordio precoce, un decorso più grave e una maggiore incidenza di comorbidità, in particolare asma bronchiale [20,24,25].

La sovraespressione di citochine Th2, come le interleuchine 4 e 13, contribuisce all'alterazione della funzionalità cutanea, riducendo l'espressione del gene FLG, indipendentemente dal suo stato mutazionale. Recentemente, è stata osservata un'elevata espressione di EMSY, un regolatore trascrizionale, nei pazienti con DA, compromettendo ulteriormente l'integrità cutanea [26].

Complessivamente, oltre 34 loci genetici sono stati identificati nel coinvolgimento della DA, in quanto prendono parte alla regolazione del normale funzionamento cutaneo, immunitario e del microbiota. La suscettibilità alla DA non è attribuibile a un singolo gene, ma deriva da un'interazione complessa tra numerosi geni e fattori ambientali [23].

1.3.2 Fattori ambientali

I fattori ambientali svolgono un ruolo cruciale non solo nella determinazione della probabilità di sviluppare DA, ma anche nella sua gravità, e sono particolarmente rilevanti in quanto possono essere in parte modificati.

Tra gli elementi con un impatto significativo, vi sono quelli di natura meccanica, come il grattamento, e quelli chimici, che includono l'uso di detergenti aggressivi e l'esposizione a sostanze irritanti. Le caratteristiche fisiche degli elementi a contatto con la cute, come l'acqua domestica (dove la presenza di acqua dura aumenta l'incidenza della patologia dell'87%), rappresentano un ulteriore aspetto da considerare [24]. In aggiunta a ciò, è stato osservato che condizioni caratterizzate da temperature ambientali basse, riscaldamento elevato degli ambienti abitativi, bassa umidità relativa, alto inquinamento atmosferico e basso indice UV siano associati a un aumento del pH cutaneo e a un incremento della diffusione della DA [15,20,27,28].

Al contrario, una significativa esposizione ai raggi UV e temperature elevate sembra fornire una protezione generale, sebbene nei casi di DA di moderata o grave entità nella popolazione adulta, l'esposizione solare può causare un deterioramento della condizione cutanea [28,29].

1.3.3 Microbiota

Il microbiota cutaneo gioca un ruolo cruciale sia nell'insorgenza che nella gravità della DA [30]. Un microbiota sano sulla pelle non solo impedisce la colonizzazione da parte di agenti patogeni, ma contribuisce anche al mantenimento dell'integrità della barriera cutanea e al corretto funzionamento del sistema immunitario, sia innato che adattativo.

La reciproca interazione tra la cute e i microrganismi commensali regola l'espressione di diversi geni, compresi quelli che prendono parte alla sintesi di peptidi antimicrobici (AMP), proteine e lipidi, che contribuiscono al mantenimento dell'equilibrio tra il microbiota e l'organismo ospite [31]. Nei soggetti con DA, si osserva comunemente una riduzione della diversità del microbiota, con un aumento delle popolazioni di specie patogene, in particolare *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. *Staphylococcus aureus* colonizza ampiamente la pelle, soprattutto nelle aree lesionate dei soggetti con DA, costituendo mediamente il 70% del totale (con una variazione dal 60% al 100%), rispetto al 5-30% riscontrato nei controlli sani [32]. Questo batterio è in grado di produrre superantigeni e tossine che causano la degranolazione dei mastociti, inducono l'apoptosi dei cheratinociti, compromettendo l'integrità cutanea e favorendo processi infiammatori. La presenza di *Staphylococcus aureus* è correlata a una maggiore gravità delle manifestazioni cliniche, e sembra che un aumento della carica batterica locale preceda le fasi di acutizzazione della malattia [33].

1.3.4 Disfunzione immunitaria

La DA è una condizione influenzata da una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali. La compromissione della barriera cutanea, causata da grattamento ed esposizione a sostanze irritanti, facilita l'entrata di antigeni e patogeni, attivando il sistema immunitario innato. Questo processo, combinato con una predisposizione genetica, porta allo sviluppo di fenomeni di sensibilizzazione e a una risposta immunitaria orientata in senso Th2 [24,27].

L'infiltrazione del derma da parte di cellule immunitarie come linfociti Th2 CD4+ e linfociti CD8+, mastociti ed eosinofili induce una cascata pro-infiammatoria con produzione di citochine infiammatorie come IL-4, IL-5 e IL-13. Confrontando la pelle non lesionale dei pazienti con DA con quella dei controlli sani, si notano alterazioni caratteristiche, tra cui una leggera iperplasia dell'epidermide e un diffuso infiltrato perivascolare di linfociti T [24,34,35].

Il processo infiammatorio perpetua la condizione, con la produzione di anticorpi IgE in risposta a specifici e non-specifici antigeni. Circa l'80% dei pazienti presenta un aumento delle IgE sieriche e una reattività agli allergeni inalanti e alimentari, caratterizzando la forma estrinseca. Alcuni pazienti, con livelli normali di IgE sieriche, presentano invece la forma intrinseca. La DA è caratterizzata da un circolo vizioso in cui la risposta infiammatoria continua a compromettere l'integrità cutanea, contribuendo alla cronicizzazione della malattia [29,36,37].

1.3.5 Disfunzione di barriera

La barriera cutanea, costituita da corneociti e una matrice lipidica di colesterolo, ceramidi e acidi grassi, è fondamentale nella difesa dell'organismo. Nella DA, la pelle mostra fragilità, xerosi e desquamazione, con alterazioni lipidiche sia nelle aree lesionali che non lesionali. La riduzione complessiva dei ceramidi è attribuibile all'attività degli enzimi influenzati dal pH cutaneo elevato nella pelle atopica. In aggiunta, le tight junctions dello strato granuloso, note per la loro funzione di adesione cellulare, normalmente agiscono come strato protettivo; nei pazienti atopici però, il deficit di proteine che le costituiscono, come la claudina-1, rende i pazienti più suscettibili a infezioni come l'eczema herpeticum [24,38].

Le citochine infiammatorie Th2 influenzano negativamente proteine chiave come FLG, loricrina, involucrina e peptidi antimicrobici, contribuendo a una disfunzione della barriera cutanea. Ciò si traduce in un aumento della perdita trans-epidermica di acqua (TEWL) e xerosi, insieme a una ridotta difesa contro antigeni e patogeni esterni. La complessiva compromissione della barriera cutanea nella DA è multifattoriale, coinvolgendo alterazioni lipidiche, proteiche e infiammatorie [15,27].

1.4 Diagnosi

La diagnosi della DA si basa principalmente sulla valutazione clinica delle lesioni cutanee, considerando morfologia, distribuzione e sintomi, specialmente il prurito [29,39]. Un algoritmo diagnostico comunemente utilizzato è quello di Hanifin e Rakja (1994), che richiede almeno 3 dei 4 criteri principali (prurito, morfologia tipica, andamento ricorrente, storia di atopica) e almeno 3 dei 21 criteri minori (xerosi, dermatografismo, cheratosi pilare, ecc.). La diagnosi richiede la presenza di prurito associato a eczema, con manifestazioni acute, subacute o croniche, e una morfologia tipica con un pattern età-specifico. Parametri cruciali includono i fattori predittivi di DA cronica persistente come l'età di insorgenza (generalmente entro i 5 anni), storia personale/familiare di atopica ed elevati livelli di IgE sieriche. Altri segnali non specifici possono indicare la DA, come dermatografismo bianco, cheratosi pilare, pitiriasi alba, iperlinearità palmare, lichenificazione e lesioni pruriginose aspecifiche. La diagnosi è complessa e coinvolge una valutazione approfondita dei sintomi, della storia clinica e dei criteri specifici [29].

1.4.1 Clinica

La DA manifesta diverse variazioni cliniche influenzate dall'età della diagnosi, dall'età di insorgenza e dall'etnia del paziente. Negli adulti, la presentazione è altamente variabile, coinvolgendo diverse aree corporee e mostrando caratteristiche morfologiche specifiche. Si distinguono forme croniche persistenti, forme ad andamento recidivante e forme ad esordio in età adulta [29,30].

Le lesioni acute possono manifestarsi sotto forma di eritema, papulo-vescicole, talora con essudato sieroso ed escoriazioni. Le lesioni croniche includono papule, placche, escoriazioni e lichenificazione, derivante dal grattamento prolungato. Al termine della fase attiva, possono persistere esiti discromici. I fenotipi clinici variano notevolmente fra loro: come l'eczema flessurale, dermatite della testa e del collo, eczema cronico delle mani, eczema nummulare, eczema prurigo nodularis-like, eczema generalizzato ed eritroderma [29,40,41].

Spesso si osserva il coinvolgimento di diverse aree corporee, tipicamente con le superfici flessorie associate a testa e collo negli adulti [29]. Le complicazioni includono sovrainfezioni da *S.aureus* e HSV-1, manifestandosi come lesioni essudanti giallastre con vescicole in caso di infezione erpetica [32,41]. La gravità clinica viene valutata considerando la tipologia delle lesioni, la loro estensione e l'impatto sulla qualità di vita del paziente.

1.4.2 Score EASI

L'Eczema Area and Severity Index (EASI) è uno strumento di valutazione che misura intensità ed estensione della DA [42]. Divide il corpo in quattro regioni (testa e collo, arti superiori, tronco, arti inferiori) assegnando un punteggio basato sulla percentuale di superficie coinvolta in ciascuna. Valuta la presenza di eritema, edema, escoriazione e lichenificazione in ogni regione con un punteggio da 0 a 3. Applica moltiplicatori specifici a ciascuna regione, ottenendo un punteggio finale che varia da 0 a 72, identificando diverse classi di gravità:

- Lieve – 0,1-7;
- Moderata – 7-21;
- Grave – 21-50;
- Molto grave – 50-72.

1.4.3 NRS sonno, prurito e DLQI

La Numerical Rating Scale (NRS) è comunemente utilizzata per valutare l'intensità del prurito e la frequenza dei disturbi del sonno. Il paziente assegna un punteggio da 0 a 10, indicando l'assenza del sintomo con 0 e raggiungendo il massimo di 10 quando il sintomo è presente con massima frequenza e/o intensità. Nella valutazione dei disturbi del sonno, è essenziale considerare la difficoltà del paziente nel conciliare il sonno a causa del prurito, i risvegli notturni e la presenza di lesioni da grattamento insorte durante la notte [15,24,29].

Score DLQI

Il Dermatology Life Quality Index (DLQI) è un questionario composto da dieci domande utilizzato per valutare la percezione della qualità di vita nei pazienti con DA e altre condizioni dermatologiche. Esplora la frequenza dei sintomi e il loro impatto sulle attività quotidiane del paziente, con un punteggio finale che varia da 0 a 30, riflettendo il grado di impatto della malattia sulla vita del paziente (0 indicante un impatto nullo e 30 un massimo impatto). Nei casi di DA moderata-grave, l'impatto sulla qualità di vita è notevolmente negativo, coinvolgendo il benessere fisico e psicologico del paziente e dei suoi familiari [41]. L'elevato prurito e la privazione del sonno possono compromettere

attività quotidiane e lavorative, influenzando negativamente le performance complessive del paziente [43]. Alcuni studi suggeriscono che la DA è associata a una ridotta capacità di gestire lo stress, aumentando il rischio di patologie internistiche e condizioni psichiatriche come depressione e ansia [15,44].

1.5 Terapia

Il trattamento della DA segue un approccio graduato basato sulla gravità del quadro clinico, in conformità alle Linee Guida Europee. La terapia di base implica l'uso di emollienti per ripristinare la barriera cutanea danneggiata, affiancata da misure comportamentali per evitare allergeni e irritanti ambientali. La terapia topica comprende corticosteroidi e inibitori della calcineurina. In casi di insufficiente controllo con terapia topica, si considera la terapia sistemica, con opzioni come ciclosporina, corticosteroidi sistemici, azatioprina, methotrexate e micofenolato mofetile, oppure la fototerapia. Terapie innovative includono farmaci biotecnologici come Dupilumab (*vedi paragrafo 3.2*) e Tralokinumab (anti-IL-4/IL-13) e gli inibitori delle Janus chinasi come Upadacitinib, Abrocitinib e Baricitinib [45,46].

Data l'alta prevalenza delle patologie atopiche, si raccomanda l'implementazione di strategie preventive per migliorarne l'andamento e ritardarne l'insorgenza. Le misure preventive attuali si concentrano sulla conservazione della funzionalità della barriera cutanea mediante l'uso di emollienti e idratanti, riducendo la sensibilizzazione attraverso la pelle. Si consiglia anche di adottare comportamenti per evitare agenti irritanti e allergizzanti, come pratiche anti-acaro nei soggetti con predisposizione atopica o comorbilità atopiche [19,24].

Capitolo II

La Dermatite Allergica da Contatto

2.1 Introduzione

La dermatite allergica da contatto (DAC) rappresenta un processo infiammatorio della cute originato da una risposta immunitaria di tipo IV, con sensibilizzazione ritardata cellulo-mediata, scatenata dall'interazione con vari allergeni ambientali. La cute, essendo l'organo più esposto a sostanze chimiche presenti in prodotti per l'igiene personale, cosmetici, detersivi domestici e materiali professionali, è suscettibile alla DAC, anche in presenza di altri stimoli sensibilizzanti. Importante notare che solo una parte delle persone esposte agli stessi agenti esterni sviluppa effettivamente la DAC, e molteplici variabili, tra cui fattori genetici e ambientali, contribuiscono alla complessità della condizione, dando origine a diversi fenotipi [47,48].

2.2 Epidemiologia

I processi legati all'industrializzazione e al moderno stile di vita hanno aumentato l'esposizione a sostanze presenti in prodotti professionali e di consumo quotidiano, potenzialmente responsabili di allergie da contatto [49]. La DAC è indagata tramite studi epidemiologici basati sui patch test, ma tali studi possono essere influenzati dalla selezione delle popolazioni coinvolte e dalla capacità di distinguere tra reazioni irritative e vere dermatiti allergiche da contatto [50]. In Europa, circa il 20% della popolazione manifesta DAC, colpendo le donne due volte più frequentemente rispetto agli uomini; inoltre, può verificarsi a tutte le età, anche se è meno comune nei bambini e negli anziani [51,52]. Le forme più comuni sono associate alle allergie al nichel, profumi e conservanti, mentre reazioni al cromato e alla p-fenilendiammina sono più frequenti nei sottogruppi professionalmente esposti. Il nichel è la causa più comune su scala globale, presente nella bigiotteria, colpendo principalmente orecchie, mani, braccia, collo e zona della cintura [53,54]. Altri allergeni comuni includono metilisotiazolinone, associato a prodotti di dermocosmesi, fragranze e detersivi, e la miscela di profumi I [55]. Allergeni meno diffusi ma rilevanti comprendono bicromato di potassio nel cemento rapido, cuoio e alcuni detersivi, e p-fenilendiammina nelle tinture per capelli, un

importante allergene da contatto sia per la popolazione generale che come allergene professionale per i parrucchieri [56].

2.3 Eziopatogenesi

La DAC è un tipo di eczema con origine immunologica, rappresentando una risposta di ipersensibilità di tipo IV, in cui il sistema autoimmune reagisce indesideratamente a specifici allergeni, manifestandosi attraverso una reazione cutanea. La sensibilizzazione avviene quando il soggetto entra in contatto con un allergene ambientale specifico al quale è già stato precedentemente sensibilizzato. Il complesso aptene-proteina carrier, formato nell'epidermide, crea un antigene completo, e l'entrata dell'allergene è agevolata da compromissioni della barriera epidermica, spiegando la transizione da dermatite irritativa a DAC [52,57,58].

La fisiopatologia della DAC comprende due fasi distinte: la fase di sensibilizzazione e la fase di elicitazione. Nella fase di sensibilizzazione, le cellule di Langerhans presentano il complesso aptene-proteina carrier ai linfociti T, attivandoli e differenziandoli in cellule T memoria o effettrici. La fase di sensibilizzazione, generalmente asintomatica, può avere una durata che varia da 10 a 15 giorni [58]. Nella fase di elicitazione, gli individui sensibilizzati vengono nuovamente a contatto con l'aptene specifico, attivando le cellule T antigene-specifiche e causando danni tissutali attraverso citochine e meccanismi citotossici [47,58-60]. La manifestazione clinica di solito si presenta entro 24-72 ore. La DAC può comparire anche anni dopo la fase di sensibilizzazione primaria, grazie alla memoria a lungo termine delle cellule T antigene-specifiche [59,60].

La DAC può essere scatenata da diversi allergeni, ognuno associato più frequentemente a specifici distretti corporei. Ad esempio, il cuoio capelluto può reagire più facilmente ad allergeni contenuti in tinture per capelli, shampoo e balsamo, mentre il volto può manifestare reazioni a cosmetici e allergeni aerotrasportati. Le ascelle possono essere colpite da deodoranti e abbigliamento, mentre il tronco da abbigliamento e cosmetici. Altre aree coinvolte includono labbra, genitali esterni, cosce, cavi poplitei, gambe, piedi, braccia e regione ombelicale, ciascuna con allergeni specifici più frequentemente associati [61].

2.4 Diagnosi

Il processo diagnostico della DAC presenta una struttura multi-step che si costituisce in tre fasi in sequenza molto importanti: un'anamnesi approfondita del paziente, la valutazione del quadro clinico e l'applicazione dei patch test.

2.4.1 Anamnesi allergologica

Inizialmente, è cruciale condurre un'attenta anamnesi allergologica per valutare diversi aspetti, inclusa la localizzazione e l'insorgenza delle manifestazioni cutanee, la presenza di comorbidità cutanee, la storia di atopia familiare, condizioni come rinite o asma allergica e l'uso di farmaci topici. È importante esaminare l'utilizzo di prodotti per la cura personale come creme, lozioni, shampoo, balsamo e deodoranti oppure procedure cosmetiche (smalti semipermanenti, tinture per capelli, ecc..). L'anamnesi allergologica è fondamentale anche per esplorare la possibile connessione delle manifestazioni cutanee all'esposizione professionale, specialmente in ambienti lavorativi con wet-work frequente, uso di guanti o esposizione a sostanze chimiche [47,50,58]. Non è da sottovalutare inoltre la possibile connessione della dermatite con eventuali hobby o attività particolari svolte dal paziente, durante i quali viene a contatto con potenziali sensibilizzanti.

2.4.2 Clinica

L'esame obiettivo della DAC evidenzia tipicamente un'eruzione eczematosa, pruriginosa e delimitata, confinata all'area cutanea a contatto con l'allergene. Tuttavia, a seconda della natura dell'allergene, possono verificarsi distribuzioni irregolari o diffuse. Ad esempio, l'eczema può manifestarsi esattamente nell'area di contatto con l'allergene in presenza di prodotti a stretto contatto con la pelle, come bracciali, cerotti o profumi. In situazioni particolari, possono verificarsi localizzazioni apparentemente inconsuete, come nel caso dell'allergia da contatto alle resine acriliche, presenti in molti prodotti cosmetici per le unghie, con localizzazione palpebrale nei soggetti abituati a sfregarsi gli occhi [50].

L'eczema può presentarsi in forme acute, con intenso eritema, edema e formazione di vescicole, o in forme croniche, caratterizzate da lichenificazione, ipercheratosi, desquamazione e ragadi. Il prurito associato induce spesso a lesioni da grattamento. Tuttavia, nonostante l'importanza dell'anamnesi allergologica e dell'esame obiettivo, la causa esatta e una diagnosi certa spesso richiedono ulteriori approfondimenti attraverso l'esecuzione dei patch test [47,58].

2.4.3 Patch Test

Il metodo diagnostico considerato come gold standard per la DAC consiste nei patch test [62]. Esistono diverse indicazioni che suggeriscono l'opportunità di eseguire un patch test, tra cui distribuzioni particolarmente suggestive di DAC, come quelle a livello di mani, volto e palpebre, nonché presentazioni unilaterali. Altre situazioni che possono richiedere l'esecuzione di un patch test includono una storia clinica fortemente indicativa di DAC, occupazioni ad alto rischio di DAC (come metalmeccanici, parrucchieri, chimici, ecc.), dermatite di origine non nota, riacutizzazione di una dermatite precedentemente stabile o refrattarietà al trattamento [62-64]. Si consideri inoltre che durante l'esecuzione dei patch test, un paziente potrebbe risultare positivo per un allergene da contatto senza avere segni e sintomi da DAC. È quindi possibile essere sensibilizzati a un allergene da contatto senza sviluppare segni di dermatite in quel momento.

I patch test rappresentano quindi procedure diagnostiche in vivo con l'obiettivo di identificare gli allergeni coinvolti nella DAC [65]. La loro applicazione coinvolge l'utilizzo di un sistema composto da apteni e cerotti di supporto. Prima di eseguire i test, è fondamentale prendere alcune precauzioni [66]:

- Nella scelta degli allergeni da testare in ogni paziente, è essenziale una selezione accurata, insieme a un'adeguata preparazione, applicazione e successiva rimozione dei patch.
- Bisogna verificare l'assenza di eczema acuto o diffuso per evitare reazioni come la “skin excited syndrome (angry back)”, falsi positivi o un peggioramento della dermatite.
- Prima di eseguire i test, è importante accertarsi che il paziente non stia assumendo corticosteroidi sistemici o farmaci immunosoppressori da almeno 10 giorni, eventualmente sospendendo la terapia.
- Si deve tenere presente che l'assunzione di ciclosporina A per via orale potrebbe ridurre l'intensità della risposta.
- Nel caso di pazienti molto abbronzati, il test dovrebbe essere ritardato di almeno 4 settimane dall'ultima esposizione al sole.
- Nonostante la mancanza di prove di danni fetali, evitare l'esecuzione dei test patch durante la gravidanza.

Al momento della programmazione dei patch test per uno specifico paziente, è fondamentale che l'anamnesi allergologica e la decisione clinica del medico influenzino la scelta degli apteni da applicare. Purtroppo, non è sufficiente eseguire il test solo con sensibilizzanti sospetti, dato che sovente quelli insospettati si possono dimostrare poi rilevanti [67-70]. La mancanza di capacità

predittiva è la ragione alla base dell'utilizzo delle serie standard di apteni definite appunto come "standard".

L'adozione di una serie standard per tutti i pazienti sottoposti a test è stata implementata a livello globale negli anni '80 [71]. È stato dimostrato che se alcune sostanze chimiche sono frequentemente responsabili di DAC, queste sostanze possono essere incluse in suddetta serie standard [65]. Pertanto, una serie standard dovrebbe includere gli allergeni da contatto più importanti e rilevanti per la maggior parte dei pazienti [72]. Va considerato che nel tempo nuove sostanze chimiche e agenti sensibilizzanti vengono costantemente introdotte nell'ambiente; quindi, la selezione delle sostanze nella serie standard non può essere rigidamente definita ma in evoluzione. La Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale (SIDAPA) ha dimostrato negli anni di essere attenta e all'avanguardia in questo senso, aggiornando le serie di apteni anche anticipatamente rispetto agli enti europei di sorveglianza [65].

Quando l'esito del test presenta una reazione positiva a una o più sostanze nella serie standard, questo fornisce un punto di partenza e una guida per investigare, aiutando a retrospettivamente determinare come potrebbe essere avvenuto il contatto con la sostanza che ha dato esito positivo al test [65].

Tuttavia, le serie standard non sempre riescono ad individuare l'allergene responsabile, e vanno quindi considerati allergeni che siano specificamente associabili al paziente (e.g. allergeni ascrivibili alla sua realtà lavorativa, ai posti che frequenta nel tempo libero, ai suoi hobby, ...). In questo modo, il dermatologo può valutare l'opportunità di utilizzare serie aggiuntive, come serie tessili, serie profumi e fragranze, serie per il personale sanitario, serie per parrucchieri, serie metalli, e così via.

Dal punto di vista pratico, l'apparato testante per eseguire i patch test consiste in un supporto (patch) utilizzato per posizionare i materiali aptenici all'interno di cellette (in plastica o alluminio), assicurato alla cute del paziente mediante un cerotto. Il cerotto, sebbene debba essere anallergico, può occasionalmente provocare reazioni irritative o allergiche, elemento da considerare durante la valutazione dei risultati dei test. Spesso, per garantire un'aderenza efficace, si aggiunge un ulteriore cerotto ipoallergenico al di sopra. Prima dell'applicazione dei patch test, i pazienti vengono informati sugli obiettivi, i benefici e i sintomi possibili, firmando un modulo di consenso informato specifico per la procedura. Per interpretare correttamente i risultati, è fondamentale utilizzare una tecnica adeguata di applicazione. La schiena è il sito preferito per praticità, offrendo una superficie piana, ampia e raramente affetta da malattie cutanee. I supporti sono posizionati nella parte alta della schiena, evitando nevi, lesioni e peli, mentre la parte bassa può generare falsi negativi più frequentemente, essendo meno sensibile. Le strisce reattive sono applicate dal basso verso l'alto, con leggera pressione per evitare la miscelazione dei sensibilizzanti [66-69]. Successivamente viene esercitata una pressione manuale sul cerotto per garantire l'aderenza e verificare la distribuzione degli

apteni. In caso di problemi sulla schiena, si possono utilizzare la parte esterna superiore delle braccia o la parte anteriore delle cosce. Durante le sessioni di applicazione, vengono fornite raccomandazioni verbali e/o scritte ai pazienti per rispettare le norme, evitando docce, bagni, irradiazione UV, esercizio fisico e distacco dei cerotti. È importante comunicare la possibilità di sintomi come prurito e reazioni gravi e/o tardive [66-69]. Il tempo di lettura dei patch test è standardizzato, con doppie letture eseguite normalmente a 48 ore (D2), circa 30 minuti dopo la rimozione dei cerotti, e nuovamente a 72 ore (D3) e/o preferibilmente a 96 ore dall'applicazione del test (D4). Durante la rimozione, vengono segnati i siti degli allergeni e i margini esterni del cerotto con una penna dermografica [66,73]. Le letture ritardate, una settimana dopo l'applicazione, sono fortemente raccomandate per considerare reazioni proprie o tardive (come quelle classiche dei corticosteroidi), migliorando la valutazione dei test debolmente positivi [74].

Per quanto riguarda la valutazione dei patch test, vengono impiegati criteri morfologici per distinguere tra risultati negativi (-), caratterizzati dalla mancanza di modificazioni cutanee, e risultati positivi (+), che richiedono la distinzione tra reazioni irritanti e allergiche. I criteri utilizzati sono di natura oggettiva, poiché fenomeni soggettivi come prurito o dolore dipendono troppo dalla percezione individuale per essere inclusi nella valutazione. Il diametro delle reazioni positive non può essere utilizzato come criterio morfologico affidabile, data la varietà di fattori operatore-dipendenti, inclusa la quantità di allergene applicata [73]. Il punteggio finale registrato durante ogni lettura rappresenta la sintesi dell'analisi delle lesioni cutanee osservate (e.g. eritema, edema, papule e vescicole). Esiste un sistema di punteggio standardizzato raccomandato da SIDAPA per valutare qualitativamente e quantitativamente le reazioni allergiche. Le reazioni allergiche e irritanti, registrate come "IR", possono essere complicate da discernere, anche se le prime tendono ad essere più pruriginose. I criteri morfologici sono utili nella distinzione tra reazioni allergiche e irritanti forti, ma risultano limitati quando le reazioni sono deboli, richiedendo una valutazione più approfondita [65]. In alcuni casi, le reazioni ai patch test vengono considerate "dubbe" (+/-), indicando una morfologia ambigua che potrebbe richiedere ulteriori indagini. Aumentare la concentrazione dell'allergene in questi casi potrebbe portare a reazioni positive [74,75].

2.4.4 La rilevanza clinica

La diagnosi di DAC coinvolge due fasi principali: la dimostrazione dell'allergia e la valutazione della sua rilevanza clinica [69]. La rilevanza clinica è determinata dalla presenza di un'effettiva esposizione all'agente sensibilizzante e dalla manifestazione concomitante di dermatite, la quale deve essere giustificata e spiegata in relazione all'esposizione alla sostanza. Determinare la rilevanza è

particolarmente complesso, richiedendo l'analisi di fattori endogeni ed esogeni da parte del clinico. La rilevanza di una reazione positiva dipende dalla presenza dell'allergene nell'ambiente del paziente e dalla correlazione con la distribuzione delle lesioni cutanee. La valutazione della rilevanza può essere retrospettiva oppure assegnata ad un follow-up successivo, quando la dermatite si è attenuata [71]. La rilevanza viene categorizzata come “certa/probabile” o “possibile/dubbia”. Inoltre, può essere classificata come “attuale” se spiega la dermatite presente o “passata” se spiega una condizione clinica precedente [74]. Alcuni casi possono essere etichettati come “non rilevanti” o “a rilevanza sconosciuta”, dovuto a varie ragioni, tra cui mancanza di informazioni, impossibilità di identificare alcune fonti della sostanza interessata, o la mancanza di esposizione sufficiente all'allergene dopo la sensibilizzazione [69].

2.5 Terapia

Il trattamento della DAC inizia con l'identificazione degli allergeni responsabili e la successiva rimozione della causa primaria, seguita da misure preventive, come l'uso di guanti o indumenti protettivi e programmi educativi. Il ripristino della funzione di barriera della pelle è cruciale e richiede attenzione continua, poiché la pelle rimane vulnerabile per diverse settimane [63]. La terapia della DAC si concentra principalmente sull'uso locale di corticosteroidi, che agiscono inibendo l'attivazione delle cellule T e la migrazione leucocitaria per alleviare l'infiammazione. La scelta del corticosteroide dipende da vari fattori, inclusi il sito dell'applicazione, la frequenza, il veicolo e la fase dell'eczema. Le formulazioni idonee vengono selezionate in base alla fase dell'eczema, con creme e gel per le fasi acute e creme idrofobe e unguenti per quelle subacute e croniche. Nei casi con componente essudativa, possono essere aggiunti antisettici locali come l'ipoclorito di sodio o il permanganato di potassio per prevenire sovrainfezioni batteriche e favorire il drenaggio del siero. Gli antistaminici sistemici possono essere utilizzati nelle forme estese e pruriginose, mentre l'uso di corticosteroidi sistemici o altri trattamenti immunosoppressori è limitato a casi estremi o resistenti alle terapie topiche. Gli inibitori topici della calcineurina come tacrolimus e pimecrolimus sono stati studiati come alternative terapeutiche, mentre molecole quali l'etanercept e l'infliximab che mirano al fattore di necrosi tumorale (TNF-alfa) potrebbero offrire prospettive promettenti nel futuro trattamento della DAC [65].

Capitolo III

Dermatite Atopica, Dupilumab, Dermatite Allergica da Contatto e Patch Test

3.1 Rapporto tra Dermatite Atopica e Dermatite Allergica da Contatto

Numerosi studi hanno cercato di esplorare un supposto rapporto tra DA e DAC, ma la complessità della connessione e le valutazioni soggettive rendono spesso gli esiti contrastanti e ambigui. In un confronto del 1964 tra pazienti con DA e psoriasi, Epstein e Mohajerin osservarono che la prevalenza della DAC era del 30% nei pazienti con DA e del 9% in quelli con psoriasi [76]. Tuttavia, studi successivi hanno evidenziato una possibile correlazione inversa tra DAC e DA, suggerendo che l'attivazione dei linfociti Th2 nei pazienti con DA potrebbe ridurre la risposta cellulo-mediata Th1, responsabile della DAC [77]. Un ulteriore studio del 1976, basandosi sui valori di IgE, ha rilevato una minore prevalenza di DAC ai comuni allergeni nei pazienti con IgE >1000 U/ml rispetto a quelli con IgE <1000 U/ml, suffragando suddetta correlazione negativa [78].

Altri studi, invece, come uno finlandese del 1992, hanno esaminato apteni comuni (e.g. nichel, balsamo del Perù, ...) confermando una significativa prevalenza di DAC nei pazienti con DA, associata a sostanze come nichel, balsamo del Perù, fragranze e neomicina. Tuttavia, la relazione tra severità della DA e DAC è stata discorde tra diversi studi, con alcune variabili che potrebbero influenzare i risultati [79-81]. Studi più recenti, condotti in diverse regioni del mondo, hanno confermato la presunta associazione tra DA e DAC, suggerendo fattori di rischio come sesso femminile, età adulta, late-onset della DA, storia familiare o personale di DAC, e prurigo nodulare come criteri di maggiore suscettibilità alla DAC nei pazienti con DA [82-89]. In aggiunta a ciò, la prevalenza della DAC sembra variare anche in relazione all'aptene considerato, come nel caso della lanolina, presente in cosmetici e corticosteroidi topici, che si è associata ad un aumento di DAC nel tempo in pazienti con DA; ciò sembra esser dovuto ad una maggiore esposizione dei pazienti con DA a tale allergene, poiché contenuto nelle creme steroidee [90]. Infine, un recente studio ha esplorato l'associazione tra atopia respiratoria e DAC in pazienti atopici. I risultati indicano che nei bambini e negli adolescenti con DA e atopia respiratoria, è stata osservata una maggiore probabilità di patch test positivi, con un odds ratio (OR) di 2.33. Tuttavia, negli adulti con DA e atopia respiratoria, non sono emerse differenze significative, con un OR di 1.13. Tra i pazienti adulti con atopia respiratoria, coloro che erano lavoratori e avevano un contatto costante con allergeni presentavano un aumento della

probabilità di sviluppare DAC, con un OR di 1.47. Questi risultati suggeriscono che l'associazione tra atopia respiratoria e DAC potrebbe variare in base all'età dei pazienti e alle loro attività quotidiane, con una maggiore suscettibilità nei bambini e negli adolescenti. La presenza di contatti cronici con apteni sul luogo di lavoro potrebbe contribuire a un aumento del rischio di sviluppare DAC in pazienti adulti con atopia respiratoria [91].

La comprensione della complessa relazione tra DA e DAC richiede quindi una valutazione attenta dei metodi di studio, dei criteri di diagnosi e delle variabili coinvolte, seppur gran parte della letteratura globalmente sostenga un'associazione positiva tra le due entità cliniche.

3.2 Dupilumab

Nota la possibile relazione tra DA e DAC esplicitata precedentemente, è lecito supporre che terapie che sopprimono l'asse Th-2 possano influenzare il decorso clinico e i metodi diagnostici utilizzati nei pazienti affetti da DA e DAC. Il Dupilumab è un anticorpo monoclonale umano di classe IgG4 diretto contro la catena alfa del recettore dell'interleuchina-4 (IL4R α) e inibisce la segnalazione sia di IL-4 che di IL-13. Queste citochine sono mediatori chiave delle risposte immunitarie correlate alle cellule Th2 che guidano malattie cutanee atopiche e molte altre malattie infiammatorie della pelle. Le risposte Th2 sono associate all'eosinofilia, al reclutamento di basofili e mastociti e alla produzione di IgE. Il Dupilumab è stato approvato per la prima volta dall'Agenzia europea dei medicinali e dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti nel 2017 per la gestione della DA moderata-severa negli adulti e, più recentemente, negli adolescenti e nei bambini a partire dai 6 mesi di età. Gli studi clinici hanno mostrato un miglioramento a lungo termine dei segni e dei sintomi della DA, tra cui prurito, dimensioni e gravità delle lesioni cutanee e la qualità della vita complessiva, oltre a una minore incidenza di infezioni cutanee rispetto al trattamento con placebo [92-94]. Campioni di cute dei pazienti hanno mostrato una downregulation dei marcatori molecolari della via Th2, una riduzione dell'infiltrato cellulare e un miglioramento della barriera cutanea [95,96]. Oltre alle affezioni dermatologiche, il Dupilumab si è mostrato efficace ed è stato approvato anche per l'asma moderata-severa, la rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) [97] e l'esofagite eosinofila. Inoltre, è stata dimostrata in diversi studi l'efficacia di Dupilumab nella prurigo nodulare (PN) e in altre forme di prurigo croniche [98]. In particolare, gli studi clinici di fase 3 LIBERTY-PN PRIME e PRIME2 hanno mostrato una significativa riduzione del prurito, un miglioramento delle lesioni cutanee, del sonno, del dolore e della qualità della vita rispetto al trattamento con placebo in un totale di 153 pazienti affetti da PN e trattati con Dupilumab (NCT04202679, NCT04183335). Questi risultati hanno portato all'approvazione di Dupilumab per la PN negli adulti nel settembre 2022 [99]. Gli

eventi avversi da Dupilumab riportati più frequentemente sono la rinofaringite, le infezioni delle vie respiratorie superiori, la cefalea, reazioni nel sito di iniezione e la congiuntivite [93]; inoltre, l'eritema facciale e del collo è raro ma tipicamente attribuito al Dupilumab [100]. La sicurezza del farmaco è quindi da considerarsi relativamente elevata, motivo per cui il Dupilumab è stato somministrato off-label in diverse altre entità note per essere associate alle risposte Th2, come discusso in precedenza [9,101,102]. Attualmente sono in corso diversi studi clinici sul trattamento con Dupilumab del prurito cronico di origine sconosciuta, eczema cronico delle mani, eczema nummulare, pemfigoide bolloso, alopecia areata, orticaria spontanea cronica, orticaria al freddo o colinergica, sclerodermia localizzata, cheloidi, allergie alimentari e sindrome di Netherton.

3.3 Dupilumab e Patch Test

È noto che il Dupilumab funziona attraverso il blocco delle cellule Th2 e che la dermatite allergica da contatto (DAC) si esplicita attraverso la via Th1 [92-94, 104]. Tuttavia, pazienti con DAC non responsiva all'evitamento degli allergeni e alle terapie tradizionali, come corticosteroidi topici ed orali, hanno risposto positivamente al Dupilumab. I casi più comuni di questa reattività coinvolgono le fragranze; diverse case series hanno infatti descritto pazienti con DAC a fragranze mix I e balsamo del Perù che hanno beneficiato dell'esecuzione di una terapia con Dupilumab, laddove altre terapie avevano precedentemente fallito [8,104]. Casi analoghi vengono riportati anche quando la DAC è secondaria a nichel, P-fenilendiammina, Compositae e conservanti non rilascianti formaldeide (non-FRPs) [8, 104-107]. Pertanto, verosimilmente non tutte le forme di DAC sono frutto dell'attivazione della via Th1. Come evidenziato in questi casi, la DAC può essere o una risposta ad un allergene la cui patogenesi coinvolge la via Th2, o frutto di una predisposizione individuale del paziente al reclutamento della via Th2. A tal proposito, è stato proposto che i pazienti con DA siano più suscettibili alla sensibilizzazione da contatto mediata dalla via Th2, quando sollecitata da allergeni meno potenti, come le fragranze [13]. In una revisione retrospettiva su 48 pazienti adulti in terapia con Dupilumab per DA con malattia persistente, 23 pazienti sono stati sottoposti a patch test prima e durante la terapia con Dupilumab. Nella maggior parte di questi pazienti, la DAC è rimasta persistente e solo il 10% (13/125) dei risultati positivi ai test cutanei si è risolto durante la terapia con Dupilumab. Le allergie da contatto che si sono risolte includevano quelle agli emulsionanti (propilene glicol, Amerchol L101 [prodotti contenenti lanolina presenti in cosmetici e altri beni], dimetilaminopropilammina), alle fragranze (fragranze mix I, balsamo del Perù), ai filtri solari (sulisobenzene, acido fenilbenzimidazolo-5-solfonico) e ai metalli (cloruro di vanadio, acetato di

fenilmercurio) [11]. Tuttavia, esistono alcuni casi in letteratura che hanno mostrato risultati contrastanti: taluni hanno infatti riportato persistenza della DAC a non-FRPs (metilisotiazolinone [MI]) ma risoluzione dell'allergia alla formaldeide [108]; persistenza dell'allergia a corticosteroidi (budesonide e alclometasone); persistenza dell'allergia a un antibiotico (solfato di neomicina) ma risoluzione delle allergie a un diverso antibiotico (bacitracina), adesivi (etil acrilato), candeggina e glutaraldeide [109]; persistenza dell'allergia al nichel ma risoluzione delle allergie alle fragranze (cinnamaldeide, balsamo del Peru) e ai non-FRPs (metilcloroisotiazolinone o MI) [110]; e persistenza delle allergie a non-FRPs (MI) e FRPs (bronopol) ma risoluzione delle allergie al nichel, alle fragranze (iperossidi di linalolo) e alle Compositae [12]. Ulteriori segnalazioni di risultati positivi ai test epicutanei durante la terapia con Dupilumab includono allergie a additivi della gomma, nichel, coloranti tessili, additivi per cosmetici e cura dei capelli, corticosteroidi, FRPs, fragranze, emulsionanti e non-FRPs [111-116].

Un tema evidente nella letteratura sui patch test con Dupilumab è che i risultati degli studi sono variabili, talora contrastanti e, spesso, specifici caso per caso; dalla letteratura emerge quindi che alcuni pazienti con DAC a un dato allergene potrebbero rispondere alla terapia con Dupilumab (presentando successivi test epicutanei negativi), mentre altri potrebbero non rispondere alla terapia con Dupilumab (i loro test epicutanei persisterebbero quindi positivi). Ciò è probabilmente dovuto al fatto che, in determinati individui, la combinazione allergene-sistema immunitario sposta la patogenesi della DAC da una risposta puramente Th1 ad una risposta parziale Th2, consentendo quindi di ottenere beneficio dalla terapia con Dupilumab [116]. Seppur il tema rimanga ancora fonte di discussione in letteratura, è lecito pensare che pazienti con DA residua in corso di terapia con Dupilumab debbano esser sottoposti ai patch test dove una positività indicherà il coinvolgimento di allergeni non inibiti dal farmaco; i pazienti dovranno quindi seguire rigorosamente l'evitamento degli allergeni per risolvere questa componente della loro malattia (il mancato miglioramento potrebbe suggerire che il risultato era un positivo non rilevante). Invece, se i test sono negativi, è necessario ricercare una causa alternativa alla DAC. In ogni caso, non è mai raccomandato interrompere il Dupilumab prima dei patch test per evitare una recrudescenza della malattia da DA o di possibili DAC mediate da Th2 [116].

Capitolo IV

Studio Sperimentale

4.1 Materiali e Metodi

4.1.1 Disegno dello studio

Lo studio è stato effettuato presso la U.O. di Dermatologia, Prof.ssa Bianca Maria Piraccini, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Italia.

Sono stati arruolati pazienti di entrambi i sessi dai 18 ai 65 anni. Tutti i soggetti arruolati hanno firmato un consenso informato prima di sottoporsi alle metodiche diagnostiche.

La prima parte dello studio si è concentrata sulla valutazione sia anamnestica che clinica dei pazienti con diagnosi certa di DA moderata-grave, formulata secondo i criteri di Hanifin e Rajka [29, 116] e per la gravità secondo Eczema Area and Severity Score (EASI) [45], candidati all'inizio di terapia sistemica con Dupilumab.

Durante la prima visita sono stati raccolti i seguenti dati:

- dati anamnestici generali (nome e cognome, data di nascita, età, sesso);
- storia clinica di DA nell'infanzia;
- storia clinica di congiuntiviti e blefariti;
- storia di rinocongiuntivite allergica o asma allergico
- comorbidità dermatologiche;
- trattamenti precedenti per DA;
- professione attuale e passata;
- localizzazione clinica attuale;
- sintomatologia durante la manifestazione iniziale o al momento della visita, (prurito e/o dolore e/o bruciore);
- fattori scatenanti la dermatite
- fattori miglioranti la dermatite

La decisione di eseguire patch test sui pazienti con DA è stata presa in accordo con le raccomandazioni di consenso suggerite per i pazienti con DA [3] e secondo le linee guida della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale (SIDAPA) [69].

La seconda parte dello studio si è svolta sulla esecuzione di test diagnostici, nello specifico “test epicutanei a lettura ritardata (patch test)”. Sono stati applicati sul dorso del paziente una serie di apteni, sia quelli contenuti nella serie standard SIDAPA 2016 (Società Italiana di Dermatologia Allergica Professionale Ambientale) che le serie specifiche integrative, scelte in base all’anamnesi del paziente ed eventuali prodotti personali.

Nella terza parte dello studio, nei pazienti con diagnosi certa di DA moderata-grave e con patch test positivi, a distanza di 8 mesi dall’inizio del trattamento con Dupilumab, dopo la rivalutazione clinica, sono stati ripetuti i test epicutanei a lettura ritardata, paragonando i risultati e l’intensità delle reazioni con i patch test eseguiti precedentemente.

4.1.2 Obiettivi dello studio

Gli obiettivi dello studio si distinguono in primario e obiettivi secondari.

Obiettivo primario:

- Valutare l’effetto di Dupilumab sulla risposta ai patch test nei pazienti con DA moderata-grave.

Obiettivi secondari:

- Valutare la prevalenza di DAC nei pazienti con DA moderata-grave;
- Valutare l’efficacia del trattamento con Dupilumab nei pazienti con DAC associata alla DA.
- Valutare le classi di allergeni prevalenti nel paziente con DA moderata-grave;
- Valutare le classi di allergeni maggiormente condizionate dal trattamento con Dupilumab;

4.1.3 Materiali

I pazienti sono stati reclutati dall'Ambulatorio dermatite atopica dell'adolescente e dell'adulto, Dermatologia, Responsabile Dott.ssa Carlotta Gurioli. Lo studio è stato condotto presso l'Ambulatorio Allergologia e Annessi Cutanei, responsabile Dott.ssa Michela Starace, dell'U.O. di Dermatologia, Prof.ssa Bianca Maria Piraccini, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Italia. La durata dello studio è stata di 3 anni.

Criteri di inclusione:

- Soggetti di età compresa tra i 18 e i 65 anni con sospetta dermatite da contatto insorta su DA moderata-grave;

Criteri di esclusione:

- Mancata firma del consenso informato;
- Estensione della DA al dorso >20%.
- Patch test eseguiti entro 12 mesi

4.1.4 Metodi

I test epicutanei a lettura ritardata (patch test) sono stati applicati a tutti i pazienti inviati con DA moderata-grave (EASI>24), per i quali il trattamento con ciclosporina era controindicato, inefficace o non tollerato, e quindi candidati al trattamento con Dupilumab.

Per la serie Standard 40 integrata SIDAPA e per le serie integrative sono stati utilizzati apteni Firma S.p.A, Firenze, Italia e e SmartPractice Europe GmbH, Germany

I test sono stati applicati sulla cute integra del dorso; rimossi dopo 48 ore (I lettura), con successiva II lettura a distanza di 96 ore. Durante ogni lettura sono state valutate le positività agli apteni applicati secondo il grado reattività cutanea:

- - = negativo
- + = positività debole (eritema, infiltrazione, papule)
- ++ = forte positività (eritema, papule infiltrazione e vescicolazione discreta)

- +++ = estrema positività (reazione bollosa/ulcerativa)

Si potrà quindi avere una risposta negativa che escluderà la sensibilizzazione del soggetto oppure si potrà avere una risposta positiva ai test verso una o più sostanze, con diagnosi di sensibilizzazione allergica.

Le positività sono state sottoposte a fotografia globale in modo da poter comparare a distanza di tempo l'intensità della risposta.

Nei casi con risposta dubbia (+/-) il paziente è stato rivisto anche dopo una settimana dall'applicazione dei patch test per una III lettura.

Per facilitare il paragone e determinare se la reazione del patch test sarà mantenuta o persa, ogni singola reazione del paziente all'allergene sarà designata con le seguenti abbreviazioni:

- "allergia" (A): risultato patch test 1+, 2+, 3+
- "indeterminata" (I): risultato patch test +/-
- "nessuna allergia" (N): risultato patch test -

A distanza di 8 mesi di trattamento con Dupilumab sono stati ripetuti i patch test ai pazienti, sia la serie standard che le eventuali serie integrative o prodotti personali (se già testati in precedenza).

Se il risultato del patch test per un particolare allergene rimarrà all'interno della stessa categoria di reattività prima dell'assunzione di Dupilumab e dopo, la reazione sarà etichettata come "persistente" (P) (ad esempio da A ad A, oppure da I ad I).

Al contrario, nei casi in cui la reazione cambierà da "allergia" (A) a "nessuna allergia" (N) l'effetto verrà etichettato come "regredito" (R).

In caso di reazioni non classificabili con sicurezza, (cioè da A ad I, oppure da I ad A, o da I a N), l'effetto sarà etichettato come "dubbio" (D).

4.1.5 Scopo dello studio e risultati attesi

Lo scopo dello studio è stato quello di definire l'influenza del trattamento con Dupilumab sulla risposta ai patch test nei pazienti con DA moderata-grave, identificando i principali apteni responsabili del profilo di sensibilizzazione allergene-specifico nel paziente atopico e le classi di allergeni maggiormente condizionate dal trattamento con Dupilumab.

4.2 Risultati

4.2.1 Analisi della popolazione

Sono stati arruolati 92 pazienti, 55 femmine e 37 maschi, di età media di 32,9 anni (età minima 18 anni ed età massima 65 anni) con diagnosi di DA moderata- grave candidati all'inizio di terapia con dupilumab. **Tabella 1.**

Sesso	Numero pazienti	Numero pazienti (%)	Età Media
F	55	59,8%	35,2
M	37	40,2%	29,5
Totale	92	100,0%	32,9

Tabella 1: Popolazione oggetto dello studio

Una storia di atopia familiare è stata rilevata nel 57,7% dei pazienti. Dei 92 pazienti arruolati, la maggior parte (73%) presentava una DA presente dall'infanzia, con andamento persistente nel 48% dei casi, come illustrato nella **Tabella 2:**

Età di esordio	Numero pz	Numero pz (%)
Infanzia	67	73%
Persistente	44	48%
Recidivante	23	25%
Late onset	25	27%
Persistente	25	27%
Totale	92	100%

Tabella 2: Andamento della DA nella popolazione

4.2.2 Severità dermatite atopica, età di esordio, comorbidità atopiche

Tutti i pazienti arruolati presentavano forme di dermatite atopica di entità moderata-grave. I casi gravi sono identificati da un valore nello score EASI compresi fra 21 e 50 punti, mentre quelli moderati da valori compresi fra 7 e 21 punti, e distribuiti come descritto nella **Tabella 3**:

Severità DA	Numero pazienti	Media EASI	Media prurito (NRS)
Grave	15	32,4	7,9
F	9	31,6	7,5
M	6	33,5	8,5
Moderata	77	15,0	5,4
F	46	16,2	4,5
M	31	13,1	7,5
Totale	92	17,8	5,7

Tabella 3: Distribuzione severità clinica nella popolazione

Il 64% dei pazienti partecipanti allo studio presentava comorbidità atopiche, nello specifico asma, rinite allergica e congiuntivite allergica **Tabella 4**.

Esordio DA	Asma	Asma (% tot)	Rinite	Rinite (% tot)	Congiuntivite	Congiuntivite (% tot)
F	7	7,6%	26	28,3%	15	16,3%
M	10	10,9%	15	16,3%	12	13,1%
Totale	17	18,5%	41	44,6%	27	29,4%

Tabella 4: Comorbidità atopiche

Di questi pazienti il 7,6% presentava in associazione asma, rinite e congiuntivite allergica e il 13% sia rinite che congiuntivite allergica.

4.2.3 Clinica

La totalità dei pazienti partecipanti allo studio presentava lesioni eczematose classiche, cioè, caratterizzate da un aspetto eritematoso, edematoso, papuloso.

Le sedi interessate da lesioni sono state diverse. Le aree maggiormente coinvolte sono state le pieghe (eczema flessurale), in cui la presenza di lesioni si è osservata nel 74% dei pazienti; a seguire le lesioni più numerose sono state quelle a carico del volto (68% dei pazienti) in particolare alle palpebre (47%) e mani (46% dei pazienti).

Frequenza e distribuzione in base alla severità della malattia nella popolazione in studio sono distribuite come schematizzano nelle seguenti tabelle (**Tabella 5 e 6**).

Severità DA	Flessurale	Flessurale (%)	Viso	Viso (%)	Scollato	Scollato (%)
Totale	68	100,0%	63	100,0%	33	100,0%
Grave	15	22,1%	15	23,8%	9	27,3%
F	9	13,3%	9	14,3%	6	18,2%
M	6	8,8%	6	9,5%	3	9,1%
Moderata	53	77,9%	48	76,2%	24	72,7%
F	31	45,5%	26	41,3%	16	48,5%
M	22	32,4%	22	34,9%	8	24,2%

Tabella 5: Pattern localizzazione lesioni

Severità DA	Palpebre	Palpebre (%)	Mani	Mani (%)	Tronco	Tronco (%)
Totale	44	100,0%	42	100,0%	21	100,0%
Grave	11	25%	13	31%	8	38,1
F	7	15,9%	8	19%	3	14,3%
M	4	9,1%	5	12%	5	23,8%
Moderata	33	75%	29	69%	13	61,9%
F	21	47,7%	16	38%	5	23,8%
M	12	27,3%	13	31%	8	38,1%

Tabella 6: Pattern localizzazione lesioni

4.2.4 Test epicutanei a lettura ritardata

Tutti i 92 pazienti sono stati sottoposti a patch test con serie standard ed eventuali serie integrative ad ampliamento diagnostico.

Complessivamente sono state applicate 92 serie standard, 21 serie tessili, 33 serie cosmetici e 9 serie resine acriliche.

27 pazienti (29,34%) hanno avuto una o multiple positività agli apteni testati (34 positività complessive).

65 pazienti hanno avuto esito negativo (N).

L'elenco delle positività riscontrate e la loro rilevanza suddivise per gravità della DA sono elencate in **Tabella 7**.

Aptene/concentrazione e veicolo	Reazioni positive n(%)	Rilevanza attuale n(%)	DA grave n	DA moderata n
Nichel solfato 5% pet	11 (32,4)	2 (5,9)	3	8
Fragranze mix I 8% pet	6 (17,6)	4 (11,76)	1	5
Balsamo del perù 25% pet	2 (5,9)	0 (0)	0	2
Kathon 0,02% aq	4 (11,8)	2 (5,9)	0	4
Alcoli della lanolina 30% pet	1(2,9)	1 (2,9)	1	0
Potassio bicromato 0,5% pet	3(8,8)	0 (0)	1	2
Cobalto cloruro 1% pet	1 (2,9)	0 (0)	0	1
Tessili mix 6,6% pet	2(5,9)	1	0	2
Tiurami mix 1% pet	1 (2,9)	0 (0)	0	1
Formaldeide 2% aq	1 (2,9)	0 (0)	0	1
Parafenilendiammina 1% pet	1 (2,9)	0 (0)	0	1
2-idrossietil metilacrilato 2% pet	1 (2,9)	1 (2,9)	0	1
Totale	34 (100%)	11	6	28

Tabella 7: Positività riscontrate e rilevanza al primo patch test nella popolazione in studio

Le positività riscontrate sono state suddivise per categoria in **Tabella 8**.

Classe apteni		n(%)
Metalli	Nichel solfato 5% pet Potassio bicromato 0,5% pet Cobalto cloruro 1% pet	15 (16,3%)
Profumi	Fragranze mix I 8% pet Balsamo del Perù 25% pet	8 (8,7%)
Conservanti	Kathon 0,02% aq Formaldeide 2% aq	5 (5,43%)
Coloranti	Tessili mix 6,6% pet	2(2,17%)
Alcoli della lanolina	Alcoli della lanolina 30% pet	1(1,08%)
Gomme	Tiurami mix 1% pet	1(1,08%)
Prodotti per capelli	Parafenilendiammina 1% pet	1(1,08%)
Acrilati	2-idrossietil metilacrilato 2% pet	1(1,08%)
Totale		34 (36,96%)

Tabella 8: Positività riscontrate suddivise per categoria

4.2.5 Dupilumab e Patch test

Dei 27 pazienti risultati positivi, solo 26 hanno completato l'intero ciclo di 32 settimane di dupilumab, in quanto un paziente allergico al Kathon ha trovato quasi completo beneficio dopo l'allontanamento dell'allergene.

Dopo 32 settimane di trattamento, il 100% dei pazienti aveva raggiunto una riduzione del 75% dell'indice Eczema Area and Severity Index (EASI75), il 25% aveva raggiunto l'EASI90 e il 18,5% l'EASI100.

Dopo la rivalutazione clinica, ai 26 pazienti sono stati ripetuti i test epicutanei a lettura ritardata, sia la serie standard che le eventuali serie integrative, paragonando i risultati e l'intensità delle reazioni con i patch test eseguiti precedentemente. I risultati sono schematizzati in **Tabella 9 e 10**.

Classe apteni		n(%)	Positività T32 (n,%)		
			Regredita	Dubbia	Persistente
Metalli	Nichel solfato 5% pet Potassio bicromato 0,5% pet Cobalto cloruro 1% pet	15 (100%)	1 (6,7)	1 (6,7)	13 (86,6%)
Profumi	Fragranze mix I 8% pet Balsamo del perù 25% pet	8 (100%)	4 (50%)	0	4(50%)
Conservanti	Kathon 0,02% aq Formaldeide 2% aq	4 (100%)	0	2 (50%)	2 (50%)
Coloranti	Tessili mix 6,6% pet	2 (100%)	0	0	2 (100%)
Alcoli della lanolina	Alcoli della lanolina 30% pet	1 (100%)	1 (100%)	0	0
Gomme	Tiurami mix 1% pet	1 (100%)	0	0	1 (100%)
Prodotti per capelli	Parafenilendiammina 1% pet	1 (100%)	0	0	1 (100%)
Acrilati	2-idrossietil metilacrilato 2% pet	1 (100%)	0	0	1 (100%)
	Totale	33 (100%)	6 (18,2%)	3 (9,1%)	24 (72,7%)

Tabella 9: Categorie di positività riscontrate dopo 8 mesi di terapia con dupilumab rispetto a T0

Positività a T0	n	Positività T32 (n)		
		Regredita	Dubbia	Persistente
Nichel solfato 5% pet	11	1 (9%)	1 (9%)	9 (81,8)
Fragranze mix I 8% pet	6	3 (50%)	0	3 (50%)
Balsamo del perù 25% pet	2	1 (50%)	0	1 (50%)
Kathon 0,02% aq	3	0	1 (33,33%)	2 (66,7%)
Alcoli della lanolina 30% pet	1	1 (100%)	0	0
Potassio bicromato 0,5% pet	3	0	0	3 (100%)
Cobalto cloruro 1% pet	1	0	0	1 (100%)
Tessili mix 6,6% pet	2	0	0	2 (100%)
Tiurami mix 1% pet	1	0	0	1 (100%)
Formaldeide 2% aq	1	0	1 (100%)	0
Parafenilendiammina 1% pet	1	0	0	1 (100%)
2-idrossietil metilacrilato 2% pet	1	0	0	1 (100%)
Totale	33 (100%)	6 (18%)	3 (9%)	24 (72,7%)

Tabella 10: positività riscontrate dopo 8 mesi di terapia con dupilumab rispetto a T0

4.3 Discussione

Secondo la letteratura, la frequenza della sensibilizzazione da contatto nei pazienti affetti da DA è molto variabile, con percentuali che vanno dal 6,2% all'89% nei diversi paesi del mondo, con una media intorno al 40% [117,118].

Nella nostra casistica abbiamo osservato una prevalenza di sensibilizzazione del 29,34%. Riteniamo che la prevalenza ridotta rispetto alla media riscontrata nel nostro studio possa essere attribuita a diversi fattori, tra cui la l'esclusione di tutti i pazienti con DA lieve o pazienti con DA lieve-moderata non candidati all'inizio della terapia con dupilumab, e le forme di DA più estese o severe, dove il coinvolgimento di oltre il 20% del dorso non permetteva l'esecuzione dei patch test. Nello studio non sono stati inclusi inoltre i pazienti candidati a terapia che avevano già effettuato patch test negli ultimi 12 mesi.

Per quanto riguarda la rilevanza sono state valutate 11 positività come "rilevanza attuale". In particolare, un paziente risultato allergico al Kathon ha tratto notevole beneficio dall'allontanamento della sostanza, con miglioramento del quadro clinico tale per cui non è stato necessario iniziare il trattamento con dupilumab. Due pazienti allergici al Kathon invece ne erano già a conoscenza per patch test eseguiti molti anni prima, e nonostante l'attenzione nell'evitare l'aptene, la DA attuale non era migliorata ("rilevanza passata").

In relazione ai pazienti testati, le categorie principali di apteni a cui sono risultati allergici corrispondevano in ordine di frequenza a: metalli (16,3%), fragranze (8,7%) e conservanti (5,3%).

-Metalli e nichel

La categoria di apteni riscontrata con maggior frequenza è stata quella dei metalli (16,3%), soprattutto il nichel (12%). E' stato infatti suggerito che i pazienti con DA abbiano una predisposizione genetica a sviluppare reazioni di ipersensibilità ritardata ai metalli attraverso la disfunzione del Toll-like receptor e le mutazioni nel gene della filaggrina [119].

Il nichel è un metallo malleabile, duttile, resistente agli agenti atmosferici, usato per ricoprire a scopo protettivo o decorativo altri metalli, per la coniazione di monete e per la preparazione di leghe (con ferro, rame, cromo, zinco) dotate di alta resistenza alla corrosione ed al calore. Il rilascio di nichel dagli oggetti è inoltre maggiore nei primi minuti a contatto con la cute e in particolari condizioni di

maggiore sudorazione. Una lista completa di tutti gli oggetti e manufatti contenenti nichel sarebbe molto lunga; qui si riportano quelli di più frequente uso:

- Bigiotteria: orecchini (anche quelli comunemente definiti “ipoallergenici”), collane, medaglie, spille, bracciali, orologi, anelli, cavigliere, monili utilizzati per il piercing dell’orecchio e di altre parti del corpo. Anche l’oro puro, specialmente quello bianco, può contenere nichel (l’oro giallo ne contiene in genere una percentuale molto bassa). L’argento è frequentemente utilizzato in lega con il nichel negli oggetti di bigiotteria, per cui ne è sconsigliabile l’uso.
- Liquidi industriali da taglio
- Accessori metallici dell’abbigliamento: ferretti e ganci di reggiseno, reggicalze ed altri ganci metallici in genere; bottoni dei jeans, chiusure lampo, fibbie e borchie di cinture e scarpe, supporti plantari di metallo, fermagli e forcine per capelli, arriccianti per capelli, piegaciglia. Tali oggetti andrebbero sostituiti, quando possibile, con analoghi in plastica, legno o osso.
- Occhiali con parti metalliche
- Monete e chiavi (possono causare “allergia” solo per contatti prolungati, ad esempio nei cassieri o quando vengono tenute a lungo in tasca)
- Alcuni cosmetici (in particolare il mascara e ombretti scuri), detergenti per l’igiene personale e detersivi possono contenere tracce di nichel.

-Fragranze

La seconda classe di apteni riscontrata è stata quella della miscela di fragranze (6,52%), con reazioni positive ai profumi nell’8,7% dei pazienti. Studi precedenti hanno identificato infatti una maggiore sensibilizzazione alle fragranze nei pazienti con DA rispetto ai pazienti non affetti da DA [118, 120, 121]. Questo è dovuto probabilmente all’utilizzo di numerosi prodotti topici a scopo emolliente e alla durata di malattia negli anni, e al fatto che i pazienti non sempre utilizzano prodotti ipoallergenici. È bene sottolineare che le fragranze, oltre che in profumi propriamente detti, sono contenute anche in acqua di colonia, eau de toilette, dopobarba, etc. Sono anche presenti in prodotti cosmetici (per la pelle, unghie, capelli, occhi), dentifrici, creme solari, prodotti per la detersione dell’adulto e del bambino, comprese le salviette umidificate, ed in repellenti per insetti. I profumi possono essere

ritrovati anche in prodotti per uso domestico come detersivi per piatti ed indumenti, ammorbidenti, deodoranti ambientali, cere, lucidanti per mobili ed utensili. Alcuni aromatizzanti alimentari contenuti in sciroppi, gomme da masticare, caramelle e canditi possono contenere profumi. Una particolare attenzione va posta anche ai prodotti definiti “ipoallergenici” e a quelli etichettati come “di origine naturale” in quanto possono contenere oli essenziali e quindi fragranze, e ai prodotti destinati ai bambini (giocattoli, cosmetici, trucchi, ecc), per cui è sempre bene educare il paziente a leggere l’etichetta di composizione del prodotto (INCI - “International Nomenclature of Cosmetic Ingredients”).

-Conservanti

La classe successiva di apteni risultata positiva è stata quella dei conservanti, in particolare gli isotiazolinoni. Metilcloroisotiazolinone/metilisotiazolinone MCI/MI (KATHON CG®) e metilisotiazolinone (MI) sono dei conservanti utilizzati sia in associazione tra loro che con altri conservanti. Sono conservanti ubiquitari, contenuti in molti prodotti cosmetici, prodotti per la casa e prodotti industriali. Fra i cosmetici possono essere contenuti in prodotti per la detersione (detergenti, shampoo, salviette detergenti, struccanti), creme per il viso e per il corpo, deodoranti, prodotti per il make-up (fondotinta, mascara, ombretti), prodotti per il trattamento dei capelli (balsami, coloranti, fissatori), prodotti per la rasatura, prodotti per la protezione solare. Fra i prodotti per la casa possono essere contenuti in detergenti e ammorbidenti per la biancheria e detergenti per la pulizia della casa, mentre, fra i prodotti per uso industriale può essere contenuto in oli da taglio e lubrificanti nell’industria metalmeccanica, nelle pitture murarie in particolare i coloranti ad acqua, in collanti, vernici, lucidanti, toners, inchiostri per stampa, detergenti industriali. La frequenza della sensibilizzazione da contatto a questi allergeni nei pazienti con DA varia in letteratura tra l'1% e il 20% [117]. Nella nostra casistica abbiamo osservato una frequenza dell'4,3%. Questo dato è minore rispetto a studi su pazienti con DA svolti in altri stati, come la Turchia dove si è osservata una frequenza dell'8,6%. Tenendo conto della casistica limitata del nostro studio, su una categoria di pazienti con DA con criteri di inclusione specifici, la riduzione della frequenza può essere dovuta anche alle direttive dell'Unione Europea che ha limitato l’utilizzo di questi conservanti, con concentrazione massima autorizzata di 15 ppm (0,0015%) per MCI/MI (3:1) o 0,01% per MI da solo, e solo nei prodotti da risciacquo. La grande variabilità della prevalenza nei diversi stati può dipendere quindi anche dalla legislazione e normative vigenti.

-Coloranti tessili

La miscela di coloranti tessili è risultata positiva complessivamente nel 2,17% dei pazienti. Dati della letteratura hanno mostrato un aumento della prevalenza della sensibilizzazione da contatto ai coloranti tessili nella popolazione pediatrica (4,6%) e con una frequenza maggiore nei pazienti con DA [122]. L'importanza di questa allergia da contatto nei bambini affetti da DA è stata menzionata anche in studi più recenti [121]. I coloranti dispersi sono i sensibilizzatori dei coloranti più comuni e vengono utilizzati per colorare la stragrande maggioranza dei tessuti, realizzati con fibre lavorate diverse dal rayon. Sono molecole lipofile, solo parzialmente solubili in acqua, si attaccano debolmente alla superficie della fibra e vengono facilmente rilasciate dai tessuti, principalmente nelle aree con maggiore attrito e sudorazione. Le allergie tessili di solito si verificano nelle donne con obesità e iperidrosi, coinvolgendo le aree del corpo in cui gli indumenti aderiscono maggiormente, cioè il collo, le pieghe ascellari, l'inguine, i glutei, le fosse poplitee e le cosce. La dermatite da contatto dovuta agli indumenti può quindi assomigliare al comune eczema allergico, ma può anche assumere caratteristiche insolite o frequentemente apparire come papule eritematose o placche edematose, talvolta ricoperte da desquamazione marginale, o manifestarsi come eczema generalizzato, simulando un'estesa DA [123]. Purtroppo, oltre alla mancanza di informazioni sul contenuto di coloranti nei tessuti e sul loro potenziale di sensibilizzazione, questo polimorfismo clinico può spiegare la difficoltà nella diagnosi della dermatite indotta dai coloranti tessili.

-Dupilumab e DA

Dei 27 pazienti risultati positivi, solo 26 hanno completato l'intero ciclo di 32 settimane di dupilumab, in quanto un paziente allergico al Kathon ha trovato quasi completo beneficio dopo l'allontanamento dell'allergene. Questo dato conferma ulteriormente l'importanza di effettuare i patch test nei pazienti con DA scarsamente responsiva ai trattamenti, se possibile già prima di iniziare la terapia con farmaci sistemici o biologici. Purtroppo, nella pratica clinica non è sempre possibile effettuare i test, specialmente nei pazienti gravi. La presenza, infatti, di eczema acuto o diffuso in atto rappresenta una controindicazione all'applicazione dei patch test, per il rischio di indurre reazioni come la "skin excited syndrome (angry back)", falsi positivi o un peggioramento della dermatite.

Per questi pazienti è consigliabile in ogni caso la prevenzione, evitando le categorie di allergeni maggiormente responsabili di DAC, ad esempio con l'utilizzo di prodotti ipoallergenici, evitare l'utilizzo di profumi e favorire capi di cotone chiaro a contatto con la pelle, in attesa di poter eseguire i test al miglioramento delle condizioni cliniche.

Dopo 32 settimane di trattamento, alla rivalutazione clinica, il 100% dei pazienti avevano raggiunto una riduzione del 75% dell'indice Eczema Area and Severity Index (EASI75), il 25% aveva raggiunto l'EASI90 e il 18,5% l'EASI100, confermando l'efficacia di dupilumab nel trattamento delle forme moderate-severe di DA.

-Dupilumab e patch test

Dal nostro studio è emerso come il 72,7% delle positività osservate prima del trattamento con dupilumab fossero conservate (P) anche dopo 32 settimane di trattamento con il farmaco (**Figura 1**). Il 9,1% delle reazioni sono invece risultate indeterminate (D), mentre il 18,2% sono regredite (R). Per quanto riguarda le classi di apteni i metalli hanno registrato una percentuale di persistenza complessiva dell'86,6%, in particolare il nichel dell'82%, il potassio bicromato del 100% e il cobalto cloruro del 100%. Non hanno mostrato variazioni anche i coloranti dispersi, i tiurami mix, la PFD e il 2-idrossietilmetacrilato.



Figura 1: positività a nichel solfato 5% pet e balsamo del perù 25% pet prima (A) e dopo il trattamento con dupilumab (B) (P= persistente).

La classe di apteni maggiormente regredita è stata invece quelle delle fragranze, con il 50% della regressione delle positività, sia per quanto riguarda le fragranze mix I (50%) che il balsamo del perù (50%) (**Figura 2, 3**). Anche la positività agli alcoli della lanolina è completamente regredita (100%).

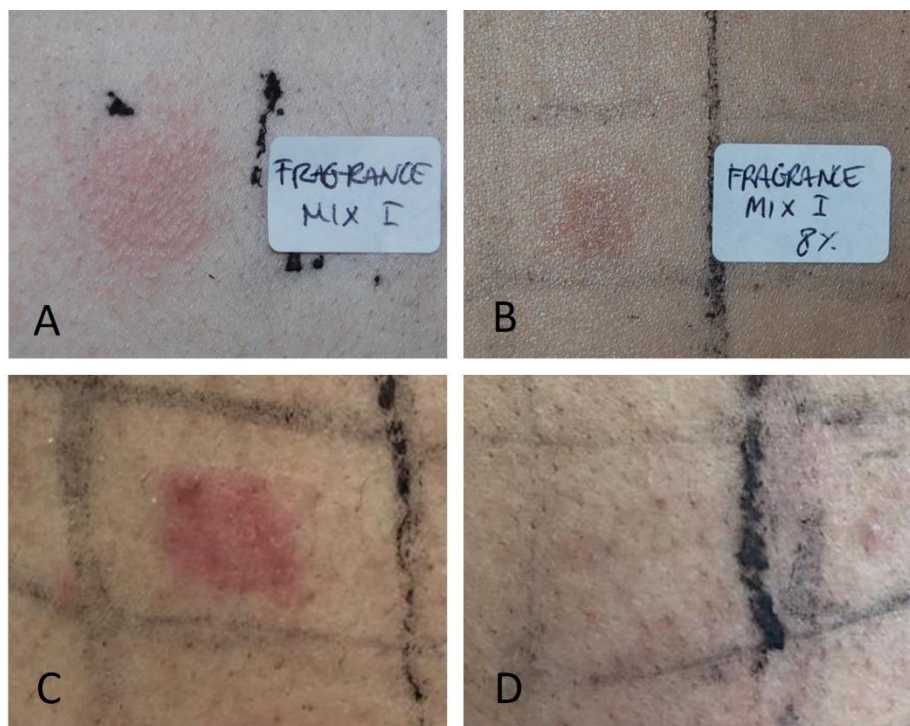


Figura 2: positività a fragranze mix I 8% prima (A, C) e dopo il trattamento con dupilumab (B, D) (R=regredita).

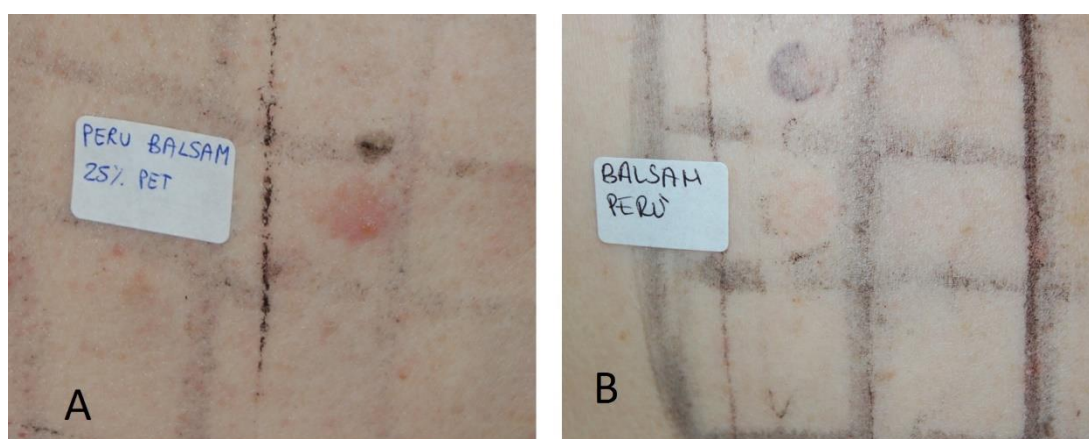


Figura 3: positività a balsamo del perù 25% pet prima (A) e dopo il trattamento con dupilumab (B) (R=regredita).

Sebbene alcuni dati in letteratura siano controversi, lo studio retrospettivo di Raffi et al [13] su 48 pazienti dimostra come Dupilumab non sembri influenzare apertamente i risultati del patch test con una regressione delle positività nel 10,4% dei pazienti. Le 13 reazioni allergiche perse nello studio

riguardavano un'ampia gamma di sottotipi di allergeni, di cui 4 a emulsionanti/tensioattivi, 2 fragranze, metalli, filtri solari e farmaci topici, conservanti e resine, con nessun particolare allergene, o classe di allergeni, bloccato in modo affidabile da dupilumab.

Nel nostro studio la perdita della positività è stata del 18,2% e, anche se l'effetto ha interessato in modo eterogeneo diversi apteni, la classe maggiormente rappresentata è stata quella dei profumi, a sostegno del paradigma recentemente proposto secondo cui alcuni allergeni suscitano polarizzazioni immunitarie specifiche. Nello specifico, gli studi molecolari cellulari di Dhingra et al [5] hanno rivelato che i profumi e le gomme generalmente mostravano una forte risposta immunitaria specifica per TH2, mentre il nichel induceva fortemente l'immunità innata e l'infiammazione TH1 /TH 17. Tuttavia, sebbene si siano verificati 3 casi di perdita di allergia alle fragranze dopo l'inizio del trattamento con dupilumab, l'altra metà è stata mantenuta.

Limiti

I limiti dello studio sono stati la dimensione relativamente piccola del campione e la ripetizione del patch test eseguita solo in soggetti trattati con dupilumab, senza soggetti di controllo non-dupilumab. Pertanto, questo studio non tiene conto della possibilità che alcune delle reazioni del patch test perse possano essere state correlate a variazioni naturali nella riproducibilità del patch test. Sono necessari futuri studi multicentrici con campioni di dimensioni più ampie, gruppi di controllo e metodologie standardizzate per esplorare l'interazione tra queste due dermatosi e ottimizzare la gestione dei pazienti con DA.

4.4 Conclusione

I nostri risultati confermano che la DAC è un'importante comorbilità nella DA. I pazienti con DA possono essere infatti affetti da allergia da contatto che contribuisce al mantenimento e all'aggravamento della loro dermatosi. Da qui la necessità di effettuare i patch test per individuare questa complicanza, in particolare nei casi di resistenza al trattamento o di distribuzione atipica delle lesioni. Una particolare attenzione deve essere posta ai metalli e agli allergeni contenuti nei prodotti topici, principalmente le fragranze e gli isotiazolinoni, che si sono dimostrati gli allergeni dominanti in questa categoria.

I pazienti con DA moderata-grave hanno avuto un ottimo beneficio dal trattamento con dupilumab, raggiungendo tutti l'EASI75 dopo 8 mesi di trattamento.

Dupilumab non sembra influenzare i risultati del patch test. Dal nostro studio è emerso come il 72,7% delle positività osservate prima del trattamento con dupilumab fossero conservate. La perdita della positività è stata del 18,2% e, anche se l'effetto ha interessato in modo eterogeneo diversi apteni, la classe maggiormente rappresentata è stata quella dei profumi. Questo ci suggerisce che, sebbene la maggior parte delle positività si siano mantenute durante il trattamento con dupilumab, alcune reazioni del patch test nei pazienti trattati potrebbero essere soppresse. Per questo motivo è consigliabile eseguire il patch test prima dell'inizio della terapia con dupilumab ed eventualmente anche durante, in caso di «nuove sedi» o fallimento terapeutico. Di fatto è lecito pensare che pazienti con DA residua in corso di terapia con Dupilumab possano avere una DAC concomitante. In ogni caso, non è mai raccomandato interrompere il Dupilumab prima dei patch test per evitare una recrudescenza della malattia da DA o di possibili DAC mediate da Th2.

In ultimo, è fondamentale raccomandare al paziente di adottare opportune norme di evitamento dell'aptene risultato positivo, consegnando anche schede informative che possano aiutare a capire dove sono contenuti gli allergeni nella vita quotidiana.

Legenda

Tabelle:

Tabella 1: Popolazione oggetto dello studio

Tabella 2: Andamento della DA nella popolazione

Tabella 3: Distribuzione severità clinica nella popolazione

Tabella 4: Comorbidità atopiche

Tabella 5: Pattern localizzazione lesioni

Tabella 6: Pattern localizzazione lesioni

Tabella 7: Positività riscontrate e rilevanza al primo patch test nella popolazione in studio

Tabella 8: Positività riscontrate suddivise per categoria

Tabella 9: Categorie di positività riscontrate dopo 8 mesi di terapia con dupilumab rispetto a T0

Tabella 10: positività riscontrate dopo 8 mesi di terapia con dupilumab rispetto a T0

Figure:

Figura 1: positività a nichel solfato 5% pet e balsamo del perù 25% pet prima (A) e dopo il trattamento con dupilumab (B) (P= persistente)

Figura 2: positività a fragranze mix I 8% prima (A, C) e dopo il trattamento con dupilumab (B, D) (R=regredita)

Figura 3: positività a balsamo del perù 25% pet prima (A) e dopo il trattamento con dupilumab (B) (R=regredita)

Bibliografia

1. Williamson, S., Merritt, J., & De Benedetto, A. (2020). Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *British Journal of Dermatology*, 182(1), 47-54.
2. Owen, J. L., Vakharia, P. P., & Silverberg, J. I. (2018). The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 19(3), 293-302.
3. Chen, J. K., Jacob, S. E., & Nedorost, S. T. (2016). A pragmatic approach to patch testing atopic dermatitis patients: clinical recommendations based on expert consensus opinion. *Allergy*, 71, 186-192.
4. López-Jiménez, E. C., et al. (2019). One-third of patients with therapy-resistant atopic dermatitis may benefit after patch testing. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(7), 1249–1257.
5. Dhingra, N., Shemer, A., Correa da Rosa, J., Rozenblit, M., Fuentes-Duculan, J., Gittler, J. K., ... Guttman-Yassky, E. (2014). Molecular profiling of contact dermatitis skin identifies allergen-dependent differences in immune response. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(2), 362–372.
6. Frombach, J., Sonnenburg, A., Krapohl, B. D., Zuberbier, T., Peiser, M., Stahlmann, R., & Schreiner, M. (2018). Lymphocyte surface markers and cytokines are suitable for detection and potency assessment of skin-sensitizing chemicals in an in vitro model of allergic contact dermatitis: the LCSA-ly. *Archives of Toxicology*, 92(4), 1495-1505.
7. Blauvelt, A., de Bruin-Weller, M., Gooderham, M., et al. (2017). Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 389(10086), 2287-2303.
8. Joshi, S. R., & Khan, D. A. (2018). Effective Use of Dupilumab in Managing Systemic Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis*, 29(5), 282-284.
9. Chipalkatti, N., Lee, N., Zancanaro, P., Dumont, N., Donovan, C., & Rosmarin, D. (2018). Dupilumab as a Treatment for Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis*, 29(6), 347-348.
10. Machler, B. C., Sung, C. T., Darwin, E., & Jacob, S. E. (2018). Dupilumab use in allergic contact dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(1), 280-281.e1.
11. Puza, C. J., & Atwater, A. R. (2018). Positive patch test reaction in a patient taking dupilumab. *Dermatitis*, 29(2), 89.

12. Hoot, J. W., Douglas, J. D., & Falo, L. D. Jr. (2018). Patch testing in a patient on dupilumab. *Dermatitis*, 29(3), 164.
13. Raffi, J., Suresh, R., Botto, N., et al. (2020). The impact of dupilumab on patch testing and the prevalence of comorbid allergic contact dermatitis in recalcitrant atopic dermatitis: a retrospective chart review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82, 132-138. doi:10.1016/j.jaad.2019.09.028
14. Raimondo, A., & Lembo, S. (2021). Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. *Dermatology Practical & Conceptual*, 11(4), e2021146. doi:10.5826/dpc.1104a146
15. Ahn, K., Kim, B. E., Kim, J., & Leung, D. Y. (2020). Recent advances in atopic dermatitis. *Current Opinion in Immunology*, 66, 14-21. doi:10.1016/j.coi.2020.05.005
16. Nettis, E., Ortoncelli, M., Pellacani, G., et al. (2020). A multicenter study on the prevalence of clinical patterns and clinical phenotypes in adult atopic dermatitis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 30(6), 448-450. doi:10.18176/jiaci.0519
17. Deckers, I. A. G., McLean, S., Linssen, S., Mommers, M., van Schayck, C. P., & Sheikh, A. (2012). Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: A systematic review of epidemiological studies. *PLoS ONE*, 7(7), e39803. doi:10.1371/journal.pone.0039803
18. Torres, T., Ferreira, E. O., Gonçalo, M., Mendes-Bastos, P., Selores, M., & Filipe, P. (2019). Update on atopic dermatitis. *Acta Medica Portuguesa*, 32(9), 606-613. doi:10.20344/amp.11963
19. Nutten, S. (2015). Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66(Suppl. 1), 8-16. doi:10.1159/000370220
20. Various Authors. (n.d.). Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups—Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. doi:10.1111/exd.13514
21. Andersen, R. M., Thyssen, J. P., & Maibach, H. I. (2016). Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria – in historical and present perspectives. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(4), 604-618. doi:10.1111/jdv.13442
22. Kim, J., Kim, B. E., & Leung, D. Y. M. (2019). Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy and Asthma Proceedings*, 40(2), 84-92. doi:10.2500/aap.2019.40.4202
23. Chien, Y. H., Hwu, W. L., & Chiang, B. L. (2007). The genetics of atopic dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 33(3), 178-190. doi:10.1007/s12016-007-0041-8
24. Tsakok, T., Woolf, R., Smith, C. H., Weidinger, S., & Flohr, C. (2019). Atopic dermatitis: The skin barrier and beyond. *British Journal of Dermatology*, 180(3), 464-474. doi:10.1111/bjd.16934

25. Moosbrugger-Martinez, V., Leprince, C., Méchin, M. C., et al. (2022). Revisiting the roles of filaggrin in atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5318. doi:10.3390/ijms23105318
26. Elias, M. S., Wright, S. C., Remenyi, J., et al. (2019). EMSY expression affects multiple components of the skin barrier with relevance to atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(2), 470-481. doi:10.1016/j.jaci.2019.05.024
27. Li, H., Zhang, Z., Zhang, H., Guo, Y., & Yao, Z. (2021). Update on the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 61(3), 324-338. doi:10.1007/s12016-021-08880-3
28. Silverberg, J. I., Hanifin, J., & Simpson, E. L. (2013). Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(7), 1752-1759. doi:10.1038/jid.2013.19
29. Silvestre Salvador, J., Romero-Pérez, D., & Encabo-Durán, B. (2017). Atopic dermatitis in adults: A diagnostic challenge. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 27(2), 78-88. doi:10.18176/jiaci.0138
30. Paller, A. S., Kong, H. H., Seed, P., et al. (2019). The microbiome in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(1), 26-35. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.015
31. Zhang, L. Juan, & Gallo, R. L. (2016). Antimicrobial peptides. *Current Biology*, 26(1), R14-R19. doi:10.1016/j.cub.2015.11.017
32. Totté, J. E. E., Van Der Feltz, W. T., Hennekam, M., Van Belkum, A., Van Zuuren, E. J., & Pasmans, S. G. M. A. (2016). Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, 175(4), 687-695. doi:10.1111/bjd.14566
33. Kong, H. H., Oh, J., Deming, C., et al. (2012). Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research*, 22(5), 850-859. doi:10.1101/gr.131029.111
34. Eyerich, K., Eyerich, S., & Biedermann, T. (2015). The multi-modal immune pathogenesis of atopic eczema. *Trends in Immunology*, 36(12), 788-801. doi:10.1016/j.it.2015.10.006
35. Ou, L. S., & Huang, J. L. (2007). Cellular aspects of atopic dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 33(3), 191-198. doi:10.1007/s12016-007-0045-4
36. Werfel, T., Heratizadeh, A., Niebuhr, M., et al. (2015). Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(1), 96-103.e9. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.015

37. Roguedas-Contios, A. Marie, & Misery, L. (2011). What is intrinsic atopic dermatitis? *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 41(3), 233-236. doi:10.1007/s12016-011-8276-9
38. Danso, M., Boiten, W., Van Drongelen, V., et al. (2017). Altered expression of epidermal lipid biosynthesis enzymes in atopic dermatitis skin is accompanied by changes in stratum corneum lipid composition. *Journal of Dermatological Science*, 88(1), 57-66. doi:10.1016/j.jdermsci.2017.05.005
39. Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Chamlin, S. L., et al. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 338-351. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.010
40. Patruno, C., Potestio, L., & Napolitano, M. (2022). Clinical phenotypes of adult atopic dermatitis and related therapies. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 22(4), 242-249. doi:10.1097/ACI.0000000000000837
41. Hello, M., Aubert, H., Bernier, C., Néel, A., & Barbarot, S. (2016). Dermatite atopique de l'adulte. *Revue de Médecine Interne*, 37(2), 91-99. doi:10.1016/j.revmed.2015.10.345
42. Hanifin, J. M., Baghoomian, W., Grinich, E., Leshem, Y. A., Jacobson, M., & Simpson, E. L. (2022). The Eczema Area and Severity Index—A Practical Guide. *Dermatitis*, 33(3), 187-192. doi:10.1097/DER.0000000000000895
43. Vittrup, I., & Thyssen, J. P. (2019). Atopic dermatitis and educational achievements – what have we learned? *British Journal of Dermatology*, 180(3), 452-453. doi:10.1111/bjd.17521
44. Smirnova, J., Kobyletzki, L. B., Lindberg, M., Svensson, Å., Langan, S. M., & Montgomery, S. (2019). Atopic dermatitis, educational attainment and psychological functioning: a national cohort study. *British Journal of Dermatology*, 180(3), 559-564. doi:10.1111/bjd.17330
45. Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B., et al. (2022). European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(9), 1409-1431. doi:10.1111/jdv.18345
46. Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B., et al. (2022). European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(11), 1904-1926. doi:10.1111/jdv.18429
47. Brites, G. S., et al. (2020). Allergic Contact Dermatitis: From Pathophysiology to Development of New Preventive Strategies. *Pharmacological Research*, 162, 105282-.
48. Schnuch, A., & Carlsen, B. C. (Eds.). (Year unknown). *Genetics and Individual Predispositions in Contact Dermatitis (Sixth edition)*.

49. Angelini, G., Bonamonte, D., & Foti, C. (Eds.). (2021). *Clinical Contact Dermatitis: A Practical Approach* (1st ed.). Cham, Switzerland: Springer.
50. Jean-Hilaire Saurat, Dan Lipsker, Luc Thomas. (Year unknown). *Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse* (Sesta Edizione).
51. Peiser, M., et al. (2012). Allergic Contact Dermatitis: Epidemiology, Molecular Mechanisms, in Vitro Methods and Regulatory Aspects Current Knowledge Assembled at an International Workshop at BfR, Germany. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(5), 763–781.
52. Wolff, K., Johnson, R. A., Saavedra, A. P., & Roh, E. K. (2019). *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology* (Seventh Edition).
53. Ahlström, M. G., Thyssen, J. P., Wennervaldt, M., Menné, T., & Johansen, J. D. (2019). Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*, 81(4), 227-241. doi:10.1111/cod.13327
54. Cherciu, M., & Zbranca, A. (2004). Eczema de contact la nichel. Un semnal de alarmă în patologia actuală [Nickel contact dermatitis. A ring signal in actual pathology]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 108(3), 497-502.
55. Pastor-Nieto, M. A., Alcántara-Nicolás, F., Melgar-Molero, V., Pérez-Mesonero, R., Vergara-Sánchez, A., Martín-Fuentes, A., ... de Eusebio-Murillo, E. (2017). Preservatives in Personal Hygiene and Cosmetic Products, Topical Medications, and Household Cleaners in Spain. *Actas Dermosifiliogr*, 108(8), 758-770. doi:10.1016/j.ad.2017.04.003
56. Scheinman, P. L., Vocanson, M., Thyssen, J. P., Johansen, J. D., Nixon, R. L., Dear, K., ... Morot, J. (2021). Contact dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 38. doi:10.1038/s41572-021-00271-4
57. Luz Fonacier, I., & Noor, I. (2018). Contact dermatitis and patch testing for the allergist. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 120(6), 592-598. doi:10.1016/j.anai.2018.03.003
58. Kang, S., & Kang, S. (2019). *Fitzpatrick's Dermatology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill.
59. Smoller, B., & Bagherani, N. (Eds.). (2022). *Atlas of Dermatology, Dermatopathology and Venereology: Inflammatory Dermatoses*. Cham, Switzerland: Springer.
60. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2019). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (9th edition).
61. SIDAPA. (n.d.). Società Italiana Di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale. Retrieved from <https://sidapa.it>
62. Mowad, C. M., Anderson, B., Scheinman, P., Pootongkam, S., Nedorost, S., & Brod, B. (2016). Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(6), 1029-1040. doi:10.1016/j.jaad.2015.02.1139

63. SIDeMaST. (n.d.). Linee Guida. Retrieved from <https://www.sidemast.org/blog/categorie/linee-guida>
64. Cohen, D. E., & Heidary, N. (2004). Treatment of irritant and allergic contact dermatitis. *Dermatologic Therapy*, 17(4), 334-340. doi:10.1111/j.1396-0296.2004.04031.x
65. Cox, N. H. (2001). Fisher's Contact Dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 145(1), 190.
66. Nettis, E., & Angelini, G. (Eds.). (2020). *Practical Guide to Patch Testing* (1st ed.). Cham: Springer International Publishing.
67. Erkes, D. A., & Selvan, S. R. (2014). Hapten-induced contact hypersensitivity, autoimmune reactions, and tumor regression: plausibility of mediating antitumor immunity. *Journal of Immunology Research*, 2014, 175265. doi:10.1155/2014/175265
68. Chiang, A., & Maibach, H. I. (2013). Towards a perfect vehicle(s) for diagnostic patch testing: an overview. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 32(1), 60-66. doi:10.3109/15569527.2012.684418
69. Stingeni, L., Bianchi, L., Hansel, K., Corazza, M., Gallo, R., Guarneri, F., ... Calzavara-Pinton, P. (2019). Italian Guidelines in Patch Testing - adapted from the European Society of Contact Dermatitis (ESCD). *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 154(3), 227-253. doi:10.23736/S0392-0488.19.06301-6
70. Tanglertsampan, C., & Maibach, H. I. (1993). The role of vehicles in diagnostic patch testing: A reappraisal. *Contact Dermatitis*, 29(4), 169-174. doi:10.1111/j.1600-0536.1993.tb03531.x
71. Lachapelle, J. M., & Maibach, H. I. (Eds.). (2020). *Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide* (4th ed.). Cham: Springer International Publishing.
72. Uter, W., et al. (2022). Patch Test Results with the European Baseline Series, 2019/20-Joint European Results of the ESSCA and the EBS Working Groups of the ESCD, and the GEIDAC. *Contact Dermatitis*, 87(4), 343-355.
73. Vigan, M. (2009). Patch test reading. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 136(8-9), 606-609.
74. Ale, I. S., & Maibach, H. A. (2010). Diagnostic Approach in Allergic and Irritant Contact Dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 6(2), 291-310.
75. Hauksson, I., Pontén, A., Gruvberger, B., Isaksson, M., Bruze, M. (2011). Clinically relevant contact allergy to formaldehyde may be missed by testing with formaldehyde 1·0%. *British Journal of Dermatology*, 164(3), 568-572.
76. Epstein, S., & Mohajerin, A. H. (1964). Incidence of contact sensitivity in atopic dermatitis. *Archives of Dermatology*, 90, 284-287. doi:10.1001/archderm.1964.01600030034007

77. Jones, H. E., Lewis, C. W., & McMarlin, S. L. (1973). Allergic contact sensitivity in atopic dermatitis. *Archives of Dermatology*, 107(2), 217-222.
78. Forsbeck, M., Hovmark, A., & Skog, E. (1976). Patch testing, tuberculin testing and sensitization with dinitrochlorobenzene and nitrosodimethylanilini of patients with atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 56(2), 135-138.
79. Lammintausta, K., Kalimo, K., & Fagerlund, V. L. (1992). Patch test reactions in atopic patients. *Contact Dermatitis*, 26(4), 234-240. doi:10.1111/j.1600-0536.1992.tb00235.x
80. Schuttelaar, M. L. A., Ofenloch, R. F., Bruze, M., et al. (2018). Prevalence of contact allergy to metals in the European general population with a focus on nickel and piercings: The EDEN Fragrance Study. *Contact Dermatitis*, 79(1), 1-9. doi:10.1111/cod.12983
81. Sharma, A. D. (2005). Allergic contact dermatitis in patients with atopic dermatitis: A clinical study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 71(2), 96-98. doi:10.4103/0378-6323.13992
82. Belhadjali, H., Mohamed, M., Youssef, M., Mandhouj, S., Chakroun, M., & Zili, J. (2008). Contact sensitization in atopic dermatitis: Results of a prospective study of 89 cases in Tunisia. *Contact Dermatitis*, 58(3), 188-189. doi:10.1111/j.1600-0536.2007.01248.x
83. Thyssen, J. P., Linneberg, A., Engkilde, K., Menné, T., & Johansen, J. D. (2012). Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: New insight. *British Journal of Dermatology*, 166(6), 1255-1261. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10852.x
84. Thyssen, J. P., Linneberg, A., Menné, T., Nielsen, N. H., & Johansen, J. D. (2009). Contact allergy to allergens of the TRUE-test (panels 1 and 2) has decreased modestly in the general population. *British Journal of Dermatology*, 161(5), 1124-1129. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09325.x
85. Thyssen, J. P., Johansen, J. D., Linneberg, A., Menné, T., & Engkilde, K. (2012). The association between contact sensitization and atopic disease by linkage of a clinical database and a nationwide patient registry. *Allergy*, 67(9), 1157-1164. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02863.x
86. Hamann, C. R., Hamann, D., Egeberg, A., Johansen, J. D., Silverberg, J., & Thyssen, J. P. (2017). Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(1), 70-78. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.001
87. Lee, S., Wang, H. Y., Kim, E., et al. (2018). Clinical characteristics and genetic variation in atopic dermatitis patients with and without allergic contact dermatitis. *European Journal of Dermatology*, 28(5), 637-643. doi:10.1684/ejd.2018.3422

88. Teo, Y., McFadden, J. P., White, I. R., Lynch, M., & Banerjee, P. (2019). Allergic contact dermatitis in atopic individuals: Results of a 30-year retrospective study. *Contact Dermatitis*, 81(6), 409-416. doi:10.1111/cod.13363
89. Peng, F., Schwartz, R. A., Chen, Z., & Zhang, J. Z. (2019). High prevalence of contact hypersensitivity to metals and preservatives in Chinese patients with atopic dermatitis. *Chinese Medical Journal*, 132(23), 2881-2882. doi:10.1097/CM9.0000000000000526
90. Fransen, M., Overgaard, L. E. K., Johansen, J. D., & Thyssen, J. P. (2018). Contact allergy to lanolin: Temporal changes in prevalence and association with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis*, 78(1), 70-75. doi:10.1111/cod.12872
91. Scott, J. F., Conic, R. R. Z., Kim, I., Rowland, D. Y., & Nedorost, S. T. (2019). Atopy and Sensitization to Allergens Known to Cause Systemic Contact Dermatitis. *Dermatitis*, 30(1), 62-66. doi:10.1097/DER.0000000000000436
92. Beck, L. A., Thaçi, D., Hamilton, J. D., Graham, N. M., Bieber, T., Rocklin, R., ... Ming, J. E. (2014). Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 371, 130–139. doi:10.1056/NEJMoa1314768.
93. Deleuran, M., Thaçi, D., Beck, L. A., de Bruin-Weller, M., Blauvelt, A., Forman, S., ... Hussain, I. (2020). Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82, 377–388. doi:10.1016/j.jaad.2019.07.074.
94. Beck, L. A., Thaçi, D., Deleuran, M., Blauvelt, A., Bissonnette, R., De Bruin-Weller, M., ... Chen, Z. (2020). Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21, 567–577. doi:10.1007/s40257-020-00527-x.
95. Guttman-Yassky, E., Bissonnette, R., Ungar, B., Suárez-Fariñas, M., Ardeleanu, M., Esaki, H., Berdyshev, E. (2019). Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143, 155–172. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.022.
96. Berdyshev, E., Goleva, E., Bissonnette, R., Bronova, I., Bronoff, A. S., Richers, B. N., ... Praestgaard, A. (2022). Dupilumab significantly improves skin barrier function in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*, 77, 3388–3397. doi:10.1111/all.15432.
97. Napolitano, M., Maffei, M., Patruno, C., Leone, C. A., Di Guida, A., Potestio, L., ... Fabbrocini, G. (2021). Dupilumab effectiveness for the treatment of patients with concomitant atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Dermatology and Therapy*, 34, e15120. doi:10.1111/dth.15120.

98. Olbrich, H., Sadik, C. D., Ludwig, R. J., Thaçi, D., & Boch, K. (2023). Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Biomolecules*, 13(4), 634. <https://doi.org/10.3390/biom13040634>
99. Gade, A., Ghani, H., & Rubenstein, R. (2022). Dupilumab. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA.
100. Muzumdar, S., Skudalski, L., Sharp, K., & Waldman, R. A. (2022). Dupilumab Facial Redness/Dupilumab Facial Dermatitis: A Guide for Clinicians. *American Journal of Clinical Dermatology*, 23, 61–67. doi:10.1007/s40257-021-00646-z.
101. Maloney, N. J., Tegtmeier, K., Zhao, J., & Worswick, S. (2019). Dupilumab in dermatology: Potential for uses beyond atopic dermatitis. *Journal of Drugs in Dermatology*, 18(s), S1545961619P1053X.
102. Jia, F., Zhao, Q., Shi, P., Liu, H., & Zhang, F. (2022). Dupilumab: Advances in the off-label usage of IL4/IL13 antagonist in dermatoses. *Dermatology and Therapy*, 35, e15924.
103. Jacob, S. E., Sung, C. T., & Machler, B. C. (2019). Dupilumab for systemic allergy syndrome with dermatitis. *Dermatitis*, 30, 164-167. doi:10.1097/DER.0000000000000446
104. Ruge, I. F., Skov, L., Zachariae, C., et al. (2020). Dupilumab treatment in two patients with severe allergic contact dermatitis caused by sesquiterpene lactones. *Contact Dermatitis*, 83, 137-139. doi:10.1111/cod.13545
105. Goldminz, A. M., & Scheinman, P. L. (2018). A case series of dupilumab-treated allergic contact dermatitis patients. *Dermatology Therapy*, 31, e12701. doi:10.1111/dth.12701
106. Kohli, N., & Nedorost, S. (2016). Inflamed skin predisposes to sensitization to less potent allergens. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75, 312-317. doi:10.1016/j.jaad.2016.03.010
107. Suresh, R., & Murase, J. E. (2018). The role of expanded series patch testing in identifying causality of residual facial dermatitis following initiation of dupilumab therapy. *JAAD Case Reports*, 4, 899-904. doi:10.1016/j.jdc.2018.08.027
108. Stout, M., & Silverberg, J. I. (2019). Variable impact of dupilumab on patch testing results and allergic contact dermatitis in adults with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81, 157-162. doi:10.1016/j.jaad.2019.03.020
109. Raffi, J., & Botto, N. (2019). Patch testing and allergen-specific inhibition in a patient taking dupilumab. *JAMA Dermatology*, 155, 120-121. doi:10.1001/jamadermatol.2018.4098
110. Crepy, M. N., Nosbaum, A., & Bensefa-Colas, L. (2019). Blocking type 2 inflammation by dupilumab does not control classic (type 1-driven) allergic contact dermatitis in chronic hand eczema. *Contact Dermatitis*, 81, 145-147. doi:10.1111/cod.13266

111. Raffi, J., Chen, R., & Botto, N. (2019). Wide dye reactors. *JAAD Case Reports*, 5, 877-879. doi:10.1016/j.jdc.2019.08.005
112. Koblinski, J. E., & Hamann, D. (2020). Mixed occupational and iatrogenic allergic contact dermatitis in a hairdresser. *Occupational Medicine*, 70, 523-526. doi:10.1093/occmed/kqaa152
113. Raffi, J., Suresh, R., Fishman, H., et al. (2019). Investigating the role of allergic contact dermatitis in residual ocular surface disease on dupilumab (ROSDD). *International Journal of Women's Dermatology*, 5, 308-313. doi:10.1016/j.ijwd.2019.10.001
114. Zhu, G. A., Chen, J. K., Chiou, A., et al. (2019). Repeat patch testing in a patient with allergic contact dermatitis improved on dupilumab. *JAAD Case Reports*, 5, 336-338. doi:10.1016/j.jdc.2019.01.023
115. Kuzyk, A., Devani, A. R., Prajapati, V. H., & Lio, P. A. (2022). Patch testing on Dupilumab: Reliable or not? *Cutis*, 109(3), 158–159. <https://doi.org/10.12788/cutis.0471>
116. Hanifin, J. M., & Rajka, G. (1980). Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica. Supplementum (Stockholm)*, 92, 44–47.
117. Trimeche K, et al (2023). Contact allergy in atopic dermatitis: A prospective study on prevalence, incriminated allergens and clinical insights. *Contact Dermatitis*. 2023 Dec 27.
118. Simonsen AB, et al (2017). Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 177(2): 395-405.
119. Malajian D, Belsito DV (2013). Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 69(2): 232-237.
120. Lubbes S, et al (2017). Contact sensitization in Dutch children and adolescents with and without atopic dermatitis—a retrospective analysis. *Contact Dermatitis*. 2017; 76(3): 151-159.
121. Cattani CAS, et al. Sensitizing agents found in children and adolescents with recalcitrant atopic dermatitis: a cross-sectional study with a pediatric battery. *An Bras Dermatol*. 2022; 97(3): 307-314.
122. Giusti F, et all. Contact sensitization to disperse dyes in children (2003). *Pediatr Dermatol*. Sep-Oct;20(5):393-7.
123. Seidenari S, Manzini BM, Danese P (1991). Contact sensitization to textile dyes: description of 100 subjects. *Contact Dermatitis*; 24: 253–258.

Ringraziamenti

Il titolo di Dottore di Ricerca rappresenta per me un traguardo importante, conseguito a fianco di Professori e Colleghi che stimo e ammiro, alcuni da ancora prima di conseguire la Laurea in Medicina. La Prof.ssa Bianca Maria Piraccini, la prima che mi ha accolto all'interno della Clinica Dermatologica, è stata ed è tuttora una guida e punto di riferimento; anche se gli impegni accademici e amministrativi sono quadruplicati essendo il nuovo Direttore, so sempre che posso fare affidamento su di lei, con una profonda stima e affetto reciproco.

Grazie alla Dott.ssa Michela Starace, esempio di passione per lo studio e il proprio lavoro di ricerca, con capacità organizzative e di “problem solving” sorprendenti e in continua crescita. In questi anni di cambiamenti è riuscita a mantenere il nostro gruppo coeso e affiatato, dando il meglio di sé e il proprio cuore ogni giorno. Grazie per i preziosi consigli e il supporto in tutti questi anni.

Un grazie speciale alla Dott.ssa Aurora Alessandrini, al mio fianco da sempre, prima nel lavoro poi nella vita. Un'amicizia che mi sostiene in ogni momento, in ogni passo importante della vita e uno dei regali più belli che mi ha fatto la Dermatologia.

Ci tengo a ringraziare anche il Dott. Federico Bardazzi, che stimo moltissimo per aver arricchito le mie conoscenze.

Un ringraziamento anche alla Prof.ssa Emi Dika che mi ha sostenuta in questi anni.

Tante sono le persone da ringraziare, non basta una pagina: ci sono tutti i Colleghi che mi aiutano ogni giorno, come il Dott. Federico Quadrelli, la Dott.ssa Francesca Pampalone, il Dott. Stephano Cedirian e il Dott. Luca Rapparini, appassionati alla ricerca.

Grazie alle nostre infermiere, Silvia ed Eleonora, per la pazienza infinita e per il fatto che ci supportano e sopportano in ogni momento, e in ogni richiesta.

Non posso non ringraziare le due persone che hanno avuto più influenza nel mio percorso educativo: i miei genitori. Nel silenzio, quasi senza far rumore, mi siete stati accanto in tutti questi anni e lo siete tuttora, come un porto fermo su cui posso sempre contare.

Infine grazie a mio marito Mirco, uomo e papà meraviglioso e affettuoso, al quale posso sempre affidarmi, e ai miei due bambini, la piccola Sofia e il nuovo arrivato Stefano, di cui mi sento veramente fortunata ad essere la loro mamma.