



NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

Comitato Scientifico: Aulisa L, Bizzi B, Caione P, Calisti A, Chiozza ML, Cittadini A, Ferrara P, Formica MM, Ottaviano S, Pignataro L, Pitzus F, Pretolani E, Pulignano G, Riccardi R, Salvatore S, Savi L, Sternieri E, Tortorolo G, Viceconte G
Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 · Periodicità semestrale · ©2020 MEDIZIONI S.r.l.

Via Monte delle Gioie, 13 00199 Roma - medizioni@medizioni.it - Cod. 37/20 - Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore - Condizioni di abbonamento anno 2020: € 22,00 - Gli abbonamenti non disdetti entro il 31 dicembre di ogni anno si intendono tacitamente rinnovati per l'anno successivo - Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM) - Estratto finito di stampare nel mese di settembre 2020

La cute atopica

Giulia Giovanardi

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

La dermatite atopica (DA) è una patologia cutanea infiammatoria che colpisce prevalentemente i bambini, caratterizzata da lesioni eczematose ricorrenti, che provocano intenso prurito (1).

La patogenesi della DA è complessa e ha come *primum movens* alterazioni della componente chimico-fisica della barriera cutanea, (1) causate da difetti strutturali, genetici (2,3) e della tendenza ad una iperreattività cutanea nei confronti di stimoli ambientali dei pazienti atopici (4).

La cute dei pazienti con dermatite atopica mostra una maggior permeabilità ad agenti irritanti e ad allergeni che, sommata alla tendenza di una eccessiva produzione di chemochine e citochine proinfiammatorie da parte dei cheratinociti, svolge un ruolo centrale nell'intensificazione della risposta del sistema immunitario agli allergeni (4).

Pertanto, nella gestione del paziente ato-

pico, è fondamentale evitare gli eventuali fattori in grado di scatenare questa risposta anomala (come cosmetici aggressivi, tessuti sintetici e lana ecc), intervenendo, ove possibile, sugli stessi (1,3,4).

Un altro fattore importante da considerare quando si parla della pelle atopica è il pH della cute, fortemente legato alla riduzione della filaggrina e comunemente osservato tra i pazienti con DA (5).

La filaggrina (FLG) ha un ruolo cardine per la patologia perché dalla sua scissione derivano diversi prodotti che compongono il fattore di idratazione naturale (NMF), importante per mantenere l'idratazione cutanea ed un basso pH. La riduzione della FLG porta ad uno shift del pH della superficie cutanea verso l'alcalinità (pH tipico della DA), che facilita la crescita batterica, favorendo di conseguenza la disbiosi cutanea (5).

È da tempo noto in letteratura medica che

i pazienti affetti da dermatite presentano disbiosi del microbioma cutaneo, (6) con una compromissione del rapporto tra batteri commensali e patogenici che si traduce in un incremento nelle lesioni cutanee delle popolazioni di *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, che può a sua volta contribuire alla patologia della DA (1,6).

Il film idrolipidico dei pazienti con DA è tipicamente povero in acidi grassi, trigliceridi e colesterolo, un'alterazione che ne indebolisce ulteriormente la funzione di barriera della cute contro le tossine, agenti allergeni, patogeni ecc. (1-6).

Indipendentemente dall'iter terapeutico seguito, che può variare a seconda della gravità della terapia, l'equilibrio della barriera cutanea deve essere tenuto in massima considerazione. È pertanto fondamentale una terapia di base che comprenda un'attenta e quotidiana routine di cura della pelle volta al ripristino e al mantenimento dell'equilibrio della barriera cutanea, attraverso l'utilizzo di specifici emollienti e detergenti per la pelle atopica (1,4).

Prodotti cosmetici specifici possono fornire alla cute componenti in grado di ricomporre il film idrolipidico, oltre ad essere in grado di agire positivamente sul suo microbioma. Sono infatti in commercio prodotti che vantano attività "modulatoria" sul microbioma cutaneo alterato, grazie alla presenza nella formulazione di estratti e lisati batterici in grado di modulare o bilanciare il sistema immunitario (i cosiddetti "emollient plus").

Questo articolo si concentrerà sulla terapia di base con i prodotti emollienti, attraverso una breve cenno sulla detersione (fondamentale comunque per il paziente con DA oltre che preparatoria alla *skin care* con l'emolliente) e alla recente letteratura focalizzata ad evidenziare le ultime innovazioni in materia.

La skin care

La detersione

La cute del paziente con DA deve essere detersa in modo efficace con lo scopo di rimuovere dalla cute impurità, contaminanti microbici e debris cellulari (detriti tessutali e secrezioni sebacee).

È fondamentale però che la detersione non sia aggressiva ed eviti un'eccessiva rimozione del film idrolipidico che

auumenterebbe l'esposizione a molecole tensioattive utilizzate negli stessi prodotti di igiene. Il detergente ideale per il paziente con DA dovrebbe quindi essere dermo-compatibile, non irritante, ipoallergenico e con un pH nei limiti fisiologici (circa 5,5) (4,5-7).

L'emolliente

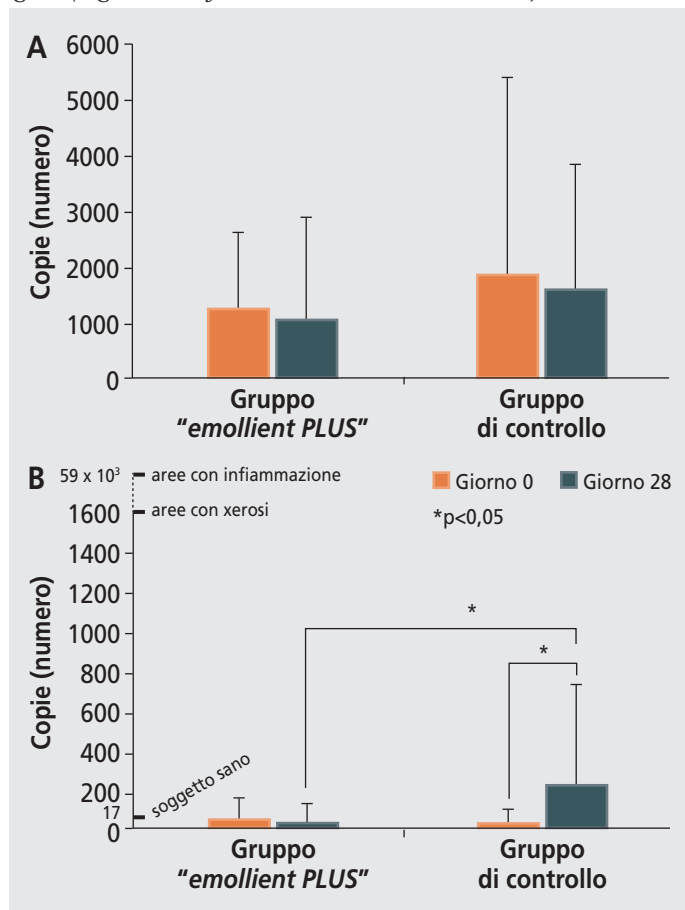
In merito al prodotto emolliente ideale per pazienti con DA, questo dovrebbe essere in grado di reintegrare i lipidi cutanei e reidratare la cute, riducendo così i principali sintomi associati alla xerosi cutanea quali prurito e bruciore. Esso inoltre dovrebbe auspicabilmente avere azione antinfiammatoria ed essere in grado di inibire selettivamente la flora cutanea patogena senza causare squilibri agli organismi commensali (6,7).

Come accennato in precedenza, considerando la maggior permeabilità della cute del paziente con DA ad agenti irritanti e allergeni, il prodotto di elezione dovrebbe contenere un quantitativo di ingredienti il più ridotto possibile ed essere privo di fragranze e profumi. È inoltre altamente desiderabile che questo prodotto sia privo di conservanti (8). La scelta di un preparato che abbia queste caratteristiche potrebbe anche portare ad un beneficio a lungo termine, come dimostrato da alcuni studi dove è stata evidenziata una iper-sensibilizzazione tardiva ad alcuni conservanti normalmente utilizzati nei prodotti ad uso topico (7-9).

Il prodotto dovrebbe inoltre rispettare le esigenze dei pazienti ed essere facile da utilizzare, sia da parte di un paziente adulto che utilizzi il prodotto su se stesso, sia da parte del *caregiver* che dovrà applicare il prodotto ad un altro soggetto. È di fondamentale importanza inoltre che il prodotto da utilizzare si mantenga sterile il più a lungo possibile e ciò, alla luce della necessità precedentemente discussa di prediligere soluzioni con quantità minime o nulle di conservanti, aumenta la difficoltà di conservazione. I prodotti confezionati in "vasetti", se utilizzati in modo scorretto, potrebbero infatti aumentare il rischio di contaminazione del prodotto e di conseguenza della cute con patogeni quali il già citato *S. aureus*.

Per rispondere a tali esigenze, sono oggi presenti sul mercato prodotti monodosi e altri con dispenser che evitano il contatto diretto con il prodotto da applicare (sistemi "airless"). Una terza categoria di prodotti ha invece un si-

Figura 1. Livelli cutanei di *S. epidermidis* (A) e *S. aureus* (B) al basale e dopo 28 giorni di trattamento in pazienti pediatrici con DA trattati con igiene di base più un prodotto “emollient PLUS” o con la sola igiene (Figura 3 di ref. 11; da: Bianchi P. 2016; mod.).

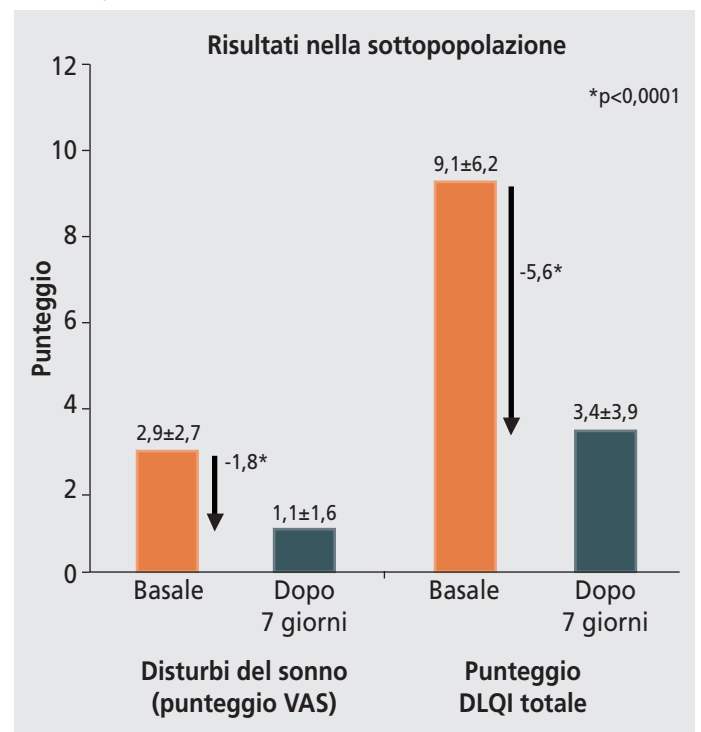


stema di chiusura della confezione di tipo D.E.F.I. (acronimo del brevetto: Dispositivo Esclusivo Formula Intatta), che garantisce che il prodotto conservi le sue proprietà intatte fino all'ultima applicazione, garantendo la sterilità della formula senza rischio di contaminazione nei successivi utilizzi. I prodotti D.E.F.I., di conseguenza, non contengono conservanti e sono considerati “cosmetici sterili” perché prodotti mediante un processo di sterilizzazione integrale nel corso di tutta la filiera produttiva (10).

Come già accennato, l'emolliente dovrebbe contenere una selezione molto precisa e mirata di ingredienti.

Negli ultimi anni sono stati messi sul mercato nuovi emollienti con sostanze attive specifiche non farmacolo-

Figura 2. Efficacia del trattamento sulla qualità del sonno (Figura 6 di ref. 12; da: Deleuran M. 2020; mod.).



giche, che sono stati nominati da un gruppo di lavoro indipendente (EADV) come *emollient plus*. Questi prodotti possono contenere, per esempio, saponine, flavonoidi e ribo-flavonoidi da estratti di semi di avena privi di proteine o lisati batterici da batteri che migliorano sia le lesioni della dermatite sia regolano il microbioma cutaneo dei pazienti. La ricerca clinica e *in vitro* ha fornito informazioni di base sugli obiettivi molecolari e le possibili modalità di azione di questi emollienti attivi “plus” (3,7).

Raccomandazioni: (3)

- Emollienti: dovrebbero essere prescritti in quantitativi adeguati, usati liberamente e frequentemente, almeno 250 g alla settimana negli adulti.
- Si possono utilizzare gli emollienti come sostituti di saponi e olii. Si dovrebbero preferire emollienti ad alto contenuto lipidico in inverno.
- Un regolare uso di emollienti può evitare l'uso degli steroidi in dermatiti atopiche lievi/moderate.

Tra questi *emollienti plus* è incluso un prodotto contenente l'estratto di *Aquaphilus dolomiae* e dotato di siste-

ma di chiusura D.E.F.I., privo di conservanti (cosmetico sterile), sul quale esistono diverse evidenze in letteratura.

Un primo studio condotto su 44 pazienti pediatrici con dermatite atopica (punteggio SCORAD tra 5 e 20) e xerosi (sotto-punteggio SCORAD 1-2), randomizzati a ricevere il prodotto o placebo in aggiunta all'igiene standard per 28 giorni ha dimostrato che l'emollient PLUS D.E.F.I. è in grado di ridurre la presenza di *S. aureus*, che risulta invece aumentata dalla sola igiene, senza però influenzare la presenza fisiologica del commensale *S. epidermidis* (Fig. 1) (11).

Inoltre un recente studio in aperto, di *real world* che ha coinvolto 5.910 pazienti in 33 stati, tra Europa, sud America, Asia e Africa, trattati per sette giorni, due volte al giorno, con lo stesso prodotto ha valutato l'efficacia di un trattamento di 7 giorni con il prodotto nel ridurre:

- la xerosi;
- il prurito;

- i disturbi del sonno;
- l'impatto delle manifestazioni cutanee sulla qualità di vita.

La stima indica che il 75% dei pazienti di tutte le sottopopolazioni ha sperimentato sollievo dal prurito al settimo giorno di trattamento.

Sia la qualità del sonno che la valutazione dei punteggi DLQI sono migliorate dopo 7 giorni di trattamento, dimostrando riduzioni rispettivamente del -55% (IC 95%: $-1,8 \pm 2,2$; $p < 0,0001$) e del -62% (IC 95%: $-5,6 \pm 4,9$; $p < 0,0001$) (Fig. 2) (12).

L'efficacia in un *real world setting* di un regime di 7 giorni con il prodotto, che ha ridotto la gravità di xerosi e prurito di oltre 50%, mostra come idratanti contenenti emollienti, agenti occlusivi e umettanti siano i pilastri del trattamento per xerosi e prurito. Questo trattamento può ridurre la necessità di un intervento farmacologico, risparmiando un trattamento steroideo in pazienti con alcune patologie come la dermatite atopica (12).

Bibliografia

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396(10247):345-360. doi:10.1016/S0140-6736(20)31286-1
2. Kraft MT, Prince BT. Atopic Dermatitis Is a Barrier Issue, Not an Allergy Issue. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019;39(4):507-519. doi:10.1016/j.iac.2019.07.005
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018; 32(6):850-878. doi:10.1111/jdv.14888
4. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica. *Actas Dermosifiliogr* 2020; 111(3):205-221. doi:10.1016/j.ad.2019.11.002
5. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(1):36-43. doi:10.1016/j.anai.2019.10.008
6. Pothmann A, Illing T, Wiegand C, Hartmann AA, Elsner P. The Microbiome and Atopic Dermatitis: A Review. *Am J Clin Dermatol* 2019;20(6):749-761. doi:10.1007/s40257-019-00467-1
7. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1256-1271. doi:10.1111/bjd.15602
8. Milam EC, Cohen DE. Clinically relevant contact allergens in the modern era. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123(6):539-541. doi:10.1016/j.anai.2019.06.019
9. Shaughnessy CN, Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: reactivity to topical preservatives. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(1):102-107. doi:10.1016/j.jaad.2013.08.046
10. Pierre Fabre. Data on File
11. Bianchi P, Theunis J, Casas C et al. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2016;33 (2):165-171. doi:10.1111/pde.12786
12. Deleuran M, Georgescu V, Jean-Decoster C. An Emollient Containing Aquaphilus dolomiae Extract is Effective in the Management of Xerosis and Pruritus: An International, Real-World Study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10(5):1013-1029. doi:10.1007/s13555-020-00415-6.