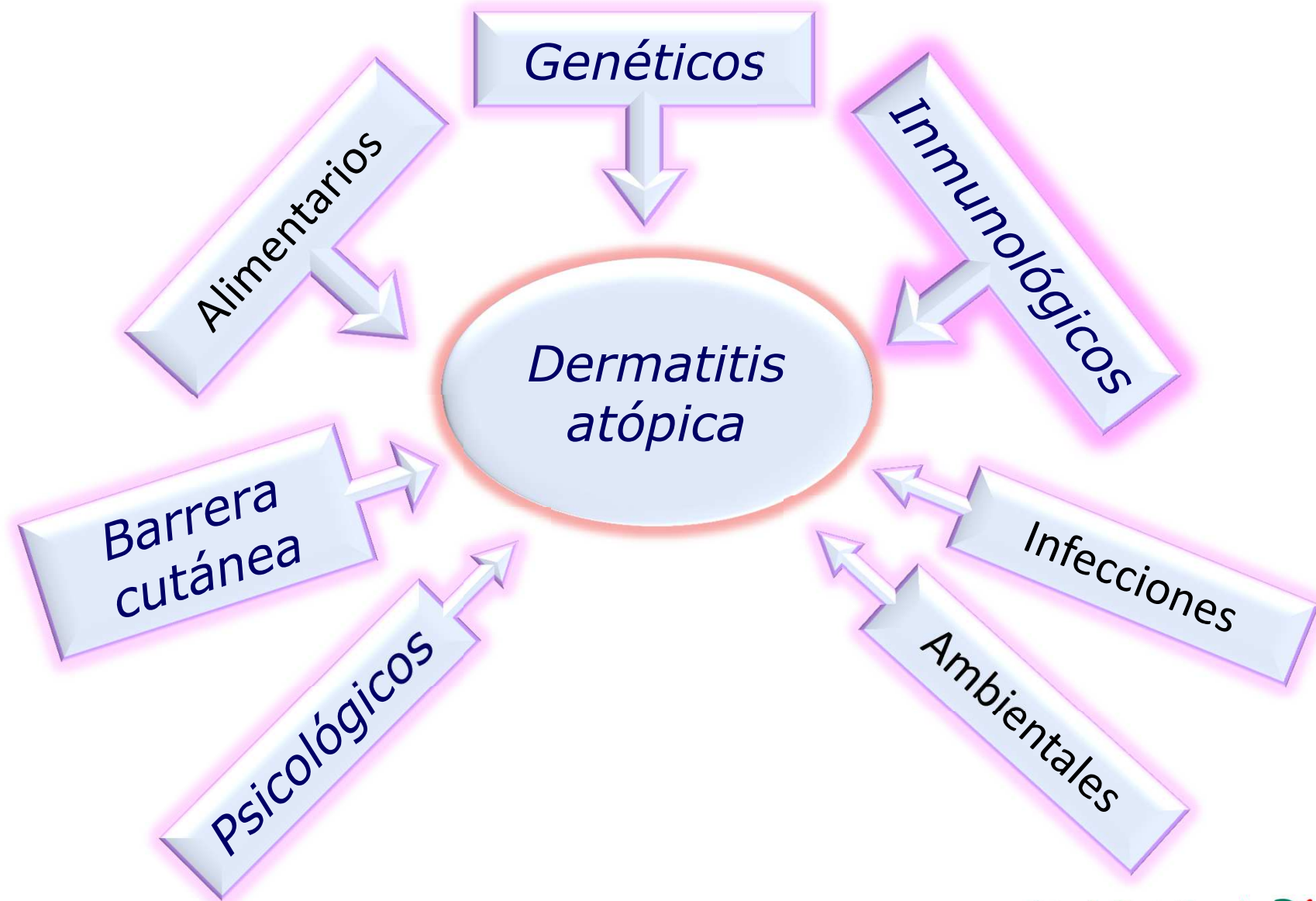


Dermatitis Atópica

Dra. O. Domínguez

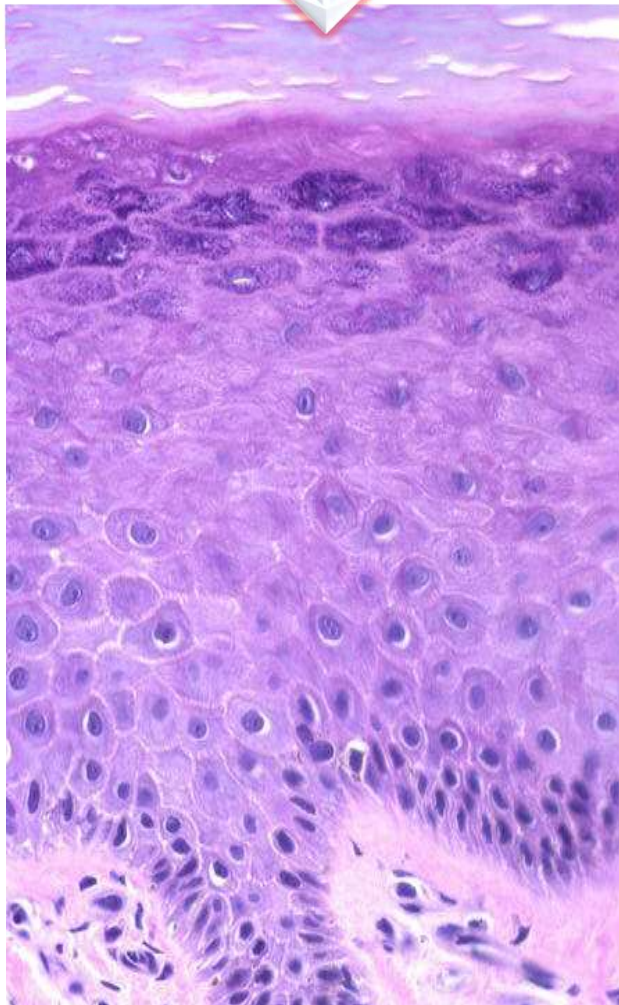
*Sección de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.
H. Sant Joan De Déu. Barcelona. España*

Factores que determinan la fisiopatología de la DA



Filagrina

Barrera epidérmica



Estrato
córneo

Estrato
granuloso

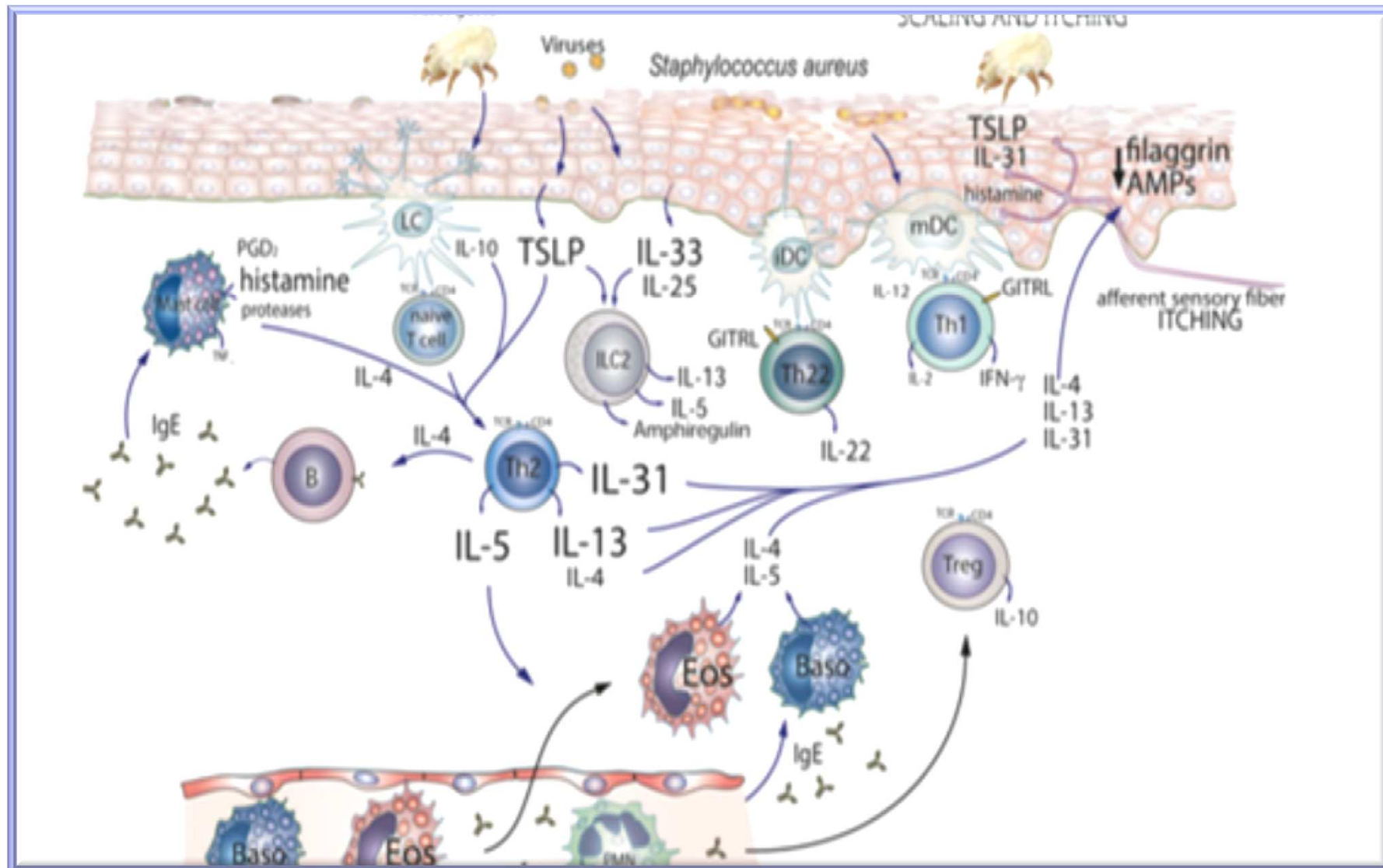
Estrato
espinoso

Lámina
basal

Papilas
dérmicas

- Codificada en el cromosoma 1q21, gen del CDE
- Producida por la diferenciación del queratinocito
- Función de integridad de la barrera
- **Las mutaciones predisponen a eccema persistente de inicio precoz y DA con niveles elevados de IgE**
- **R501x y 2282del4**
- Las mutaciones ocurren en el 50% de DA grave
- Se ha confirmado la asociación entre mutaciones de FLG en DA de inicio precoz y la predisposición hacia el desarrollo de asma

Patogénesis de la DA



Ciclo picor-rascado

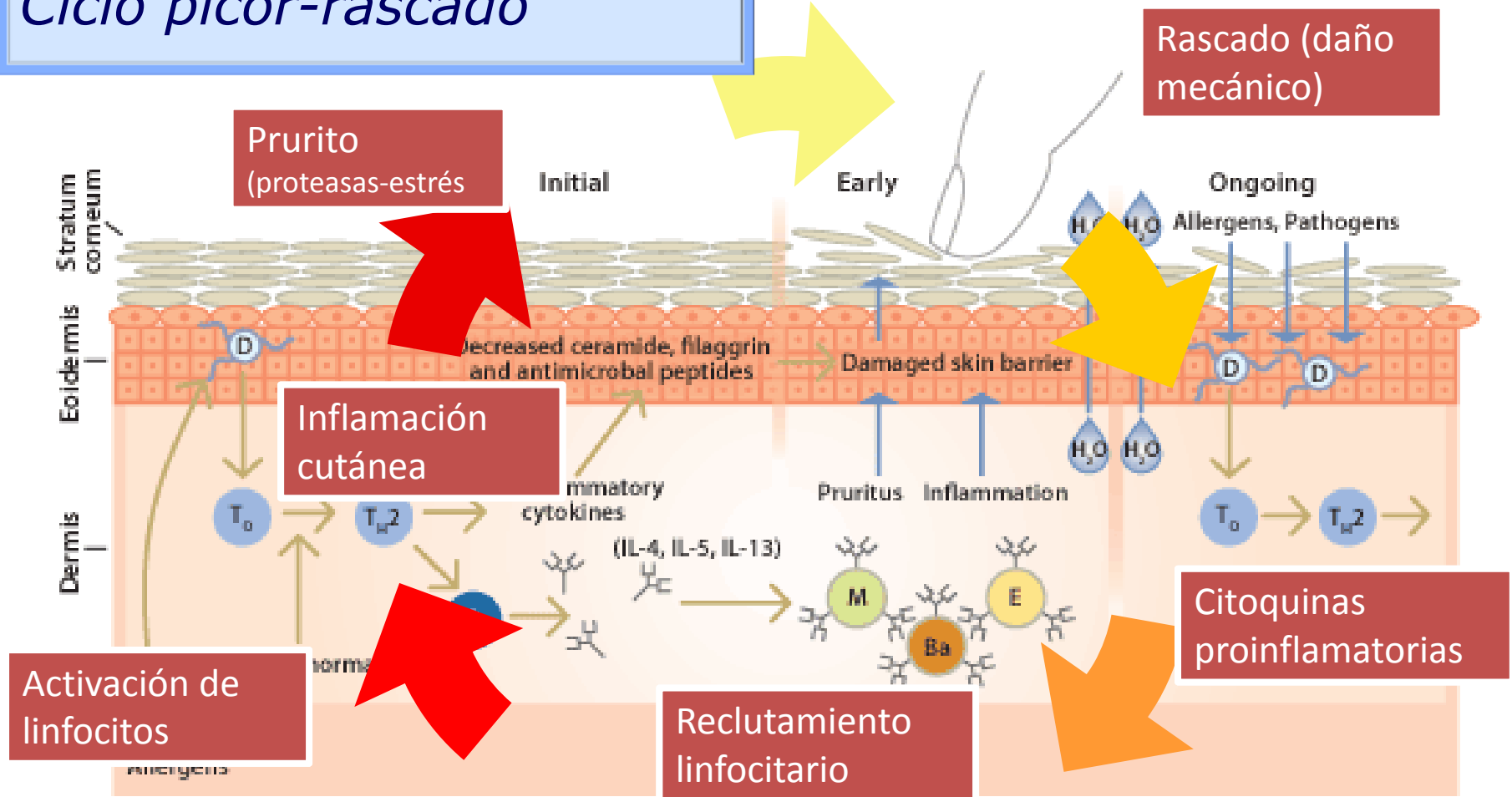


Diagram Key:



Dendritic cell



Water



Naive T cell



Type 2 helper cell



B cell



Mast cell



Eosinophil



Basophil

Dermatitis atópica

*DA extrínseca o
mediada por IgE o
de inicio temprano*

- ◆ 70-85 %
 - ◆ *IgE* ↑↑
 - ◆ *IgE* específica +
(alimentarios e inhalados)
 - ◆ Pruebas cutáneas +
 - ◆ *IL-4* e *IL-13* ↑↑
- (en estadios precoces)

INICIO PRECOZ

**Asociación a
enfermedades atópicas**

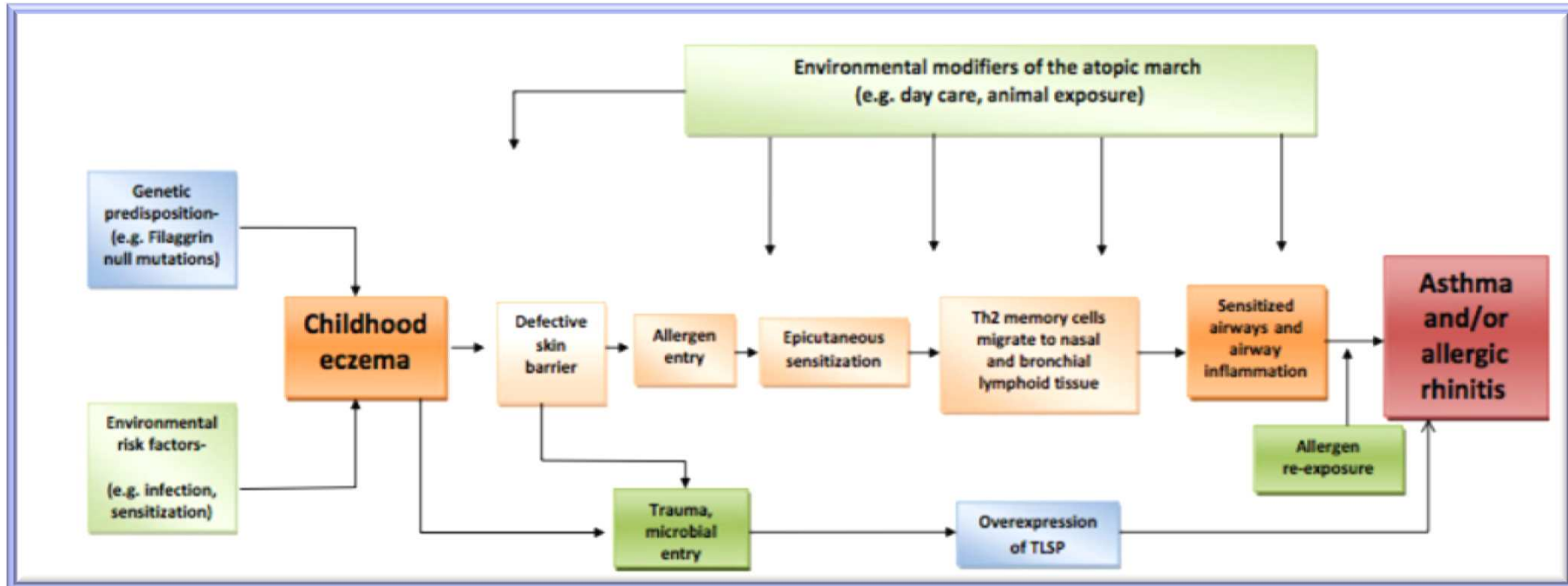
*DA intrínseca o
no mediada por IgE*

- ◆ 15-30 % restante
- ◆ *IgE* normal
- ◆ *IgE* específica --
- ◆ Pruebas cutáneas --
- ◆ *IL-4* e *IL-13* ↓↓

INICIO TARDÍO

Atopic dermatitis and the atopic march revisited

SC Dharmage *Allergy* 2014

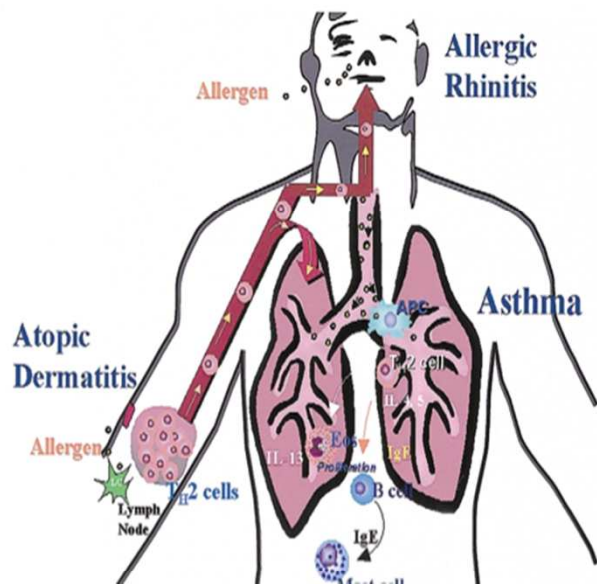


La evidencia actual sugiere que hay diferentes perfiles de DA, asma y rinitis
Una proporción pequeña de niños tienen un perfil similar a la marcha atópica
La marcha atópica no sigue siempre la secuencia clásica

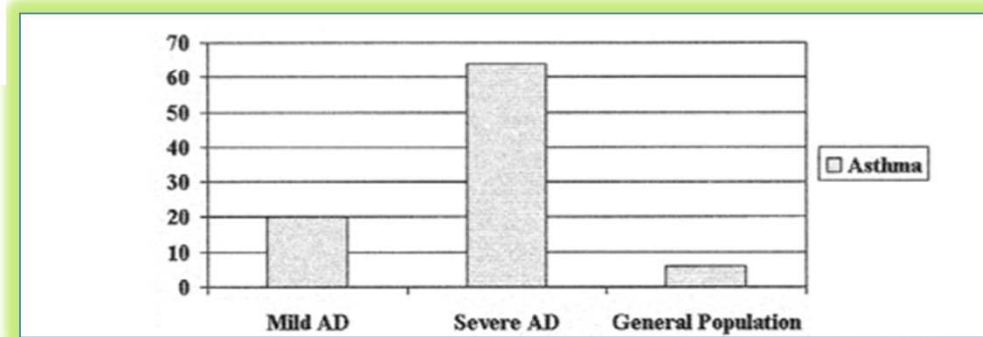
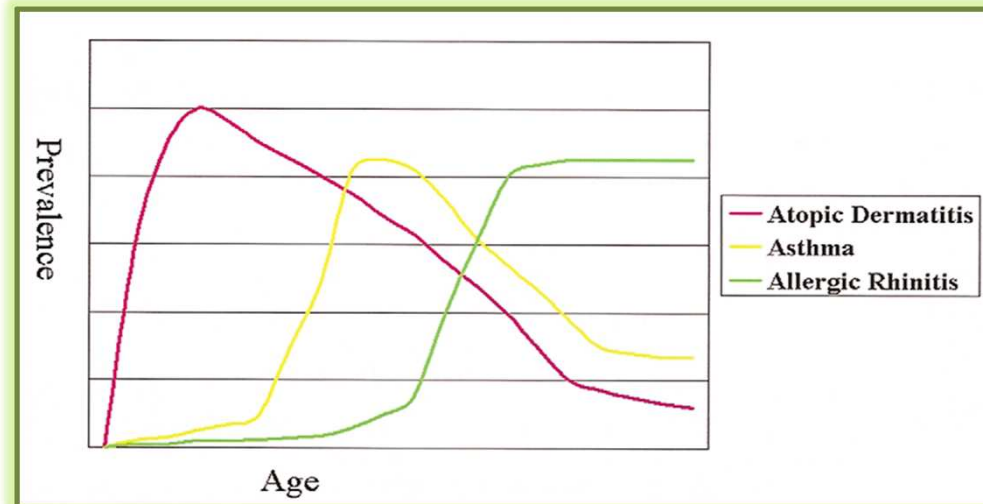
Atopic dermatitis and the atopic march

Jonathan M. Spergel, MD, PhD,^a and Amy S. Paller, MD^b Philadelphia, Pa, and Chicago, Ill

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
VOLUME 112, NUMBER 6



El riesgo de desarrollar asma se relaciona con la severidad de la DA



Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: A systematic review

Annelies E. van der Hulst, MD,^a Helen Klip, PhD,^b and Paul L. P. Brand, MD, PhD^a
 Zwolle, The Netherlands

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
 SEPTEMBER 2007

Calculan el riesgo de desarrollar asma a los 6 años de edad en niños con DA en los primeros 4 años de vida

13 estudios prospectivos de cohortes. 4 de cohortes al nacimiento

El riesgo de asma después de eczema comparado con niños sin eczema fue 2.19 (95% CI 1.67-2.75)

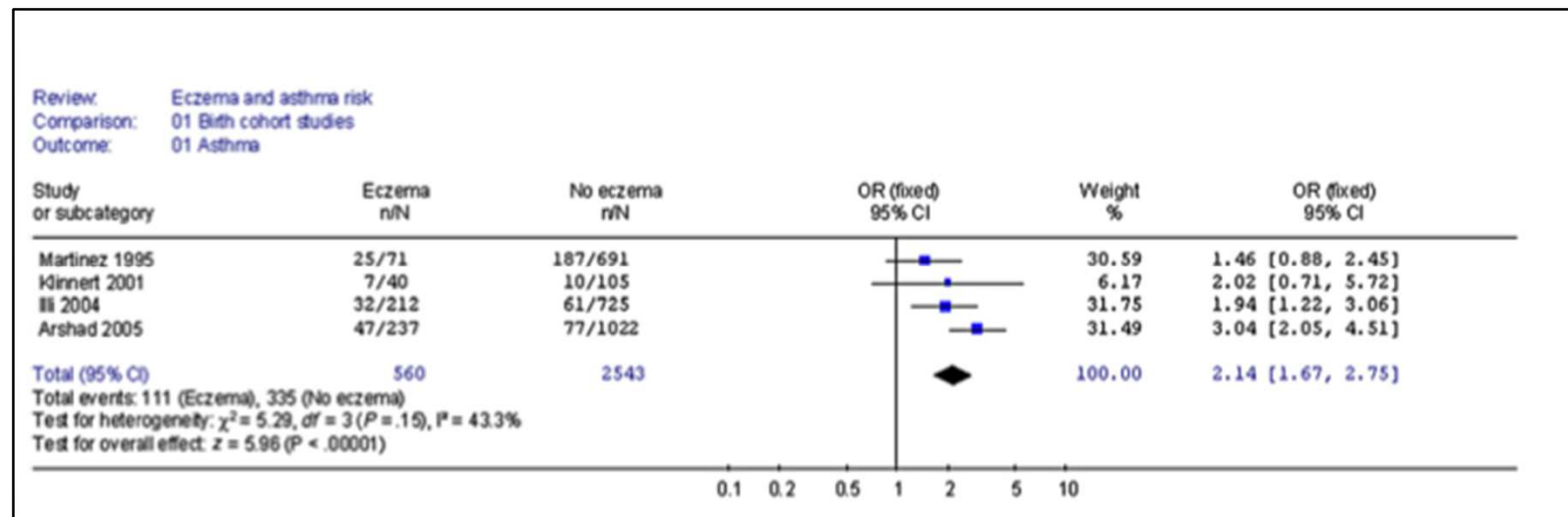


TABLE II. Eczema cohort studies: overview

Author, year, and reference	Year of enrollment	Mean follow-up (y)	Total cohort size	Outcome	Predictor
Inpatients					
Burrows (1960) ²⁹	1947-1950	9-12	23	Current wheeze	AE 0-1 y
Linna (1992) ³⁰	1977-1980	10	40	Current wheeze	AE 0-1 y
Pasternak (1965) ²¹	1957-1962	NA	498	Current wheeze	AE
Stifler (1965) ²²	1941	22	40	Doctor's diagnosis	AE infancy*
Total			601		
Inpatients and outpatients					
Kissling (1993) ²³	1967-1970	20	106	Doctor's diagnosis	AE 0-2 y
Queille-Roussel (1985) ²⁴	1978	6	500	Doctor's diagnosis	Early† AE
Rystedt (1985) ²⁵	1952-1956	24	955	Doctor's diagnosis	AE 0-14 y
Wuthrich (2002) ²⁶	1990	8	22	Doctor's diagnosis	AE 2-4 y
Total			1583		
Outpatients					
Gustafsson (2000) ³¹	1990	7	94	Doctor's diagnosis	AE 0-1.5 y

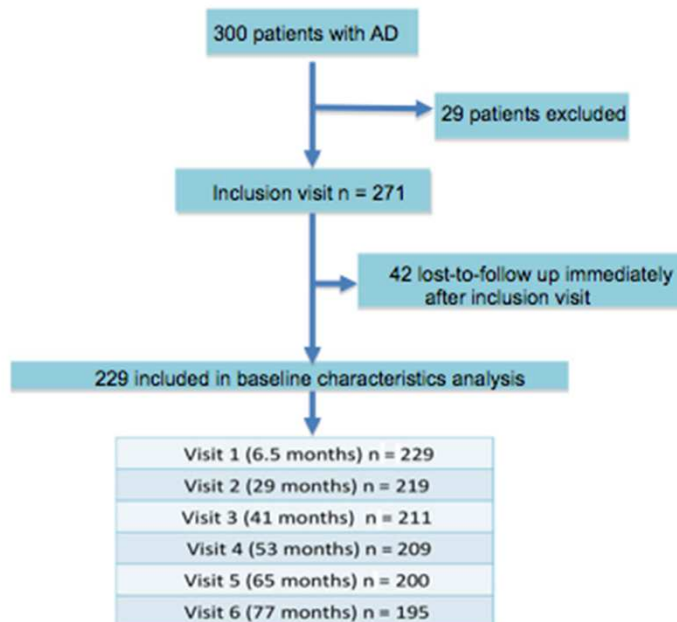
La prevalencia de asma a la edad de los 6 años fue de 35.8%

**Los niños con DA tienen más riesgo de desarrollar asma.
Sólo uno de cada 3 niños con eccema desarrollará asma
durante la infancia**

Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study

Jocelyne Just^{1,2,3}, Emmanuelle Deslandes-Boutmy⁴, Flore Amat^{1,2,3}, Kristell Desseaux⁴,
Ariane Nemni¹, Emmanuelle Bourrat⁵, Fatia Sahraoui¹, Isabelle Pansé⁵, Martine Bagot⁵
& Sébastien Fouéré⁵

Pediatr Allergy Immunol 2015; **25**: 668–673.



Objetivo: describir la historia natural de sensibilización a alérgenos para el fenotipo de DA de inicio temprano con riesgo de desarrollar sensibilización a alérgenos inhalados

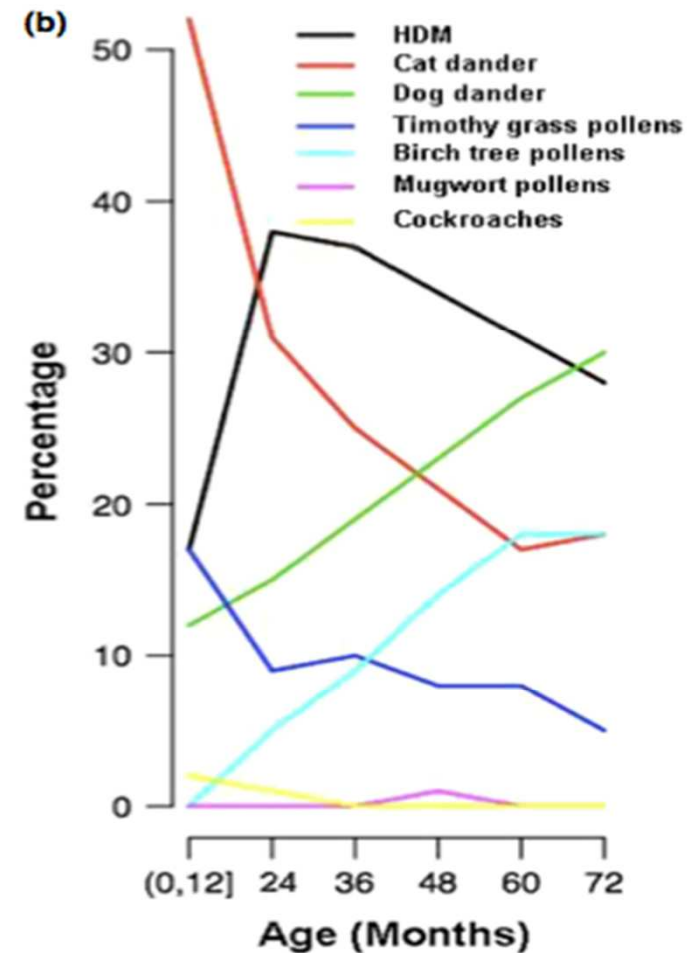
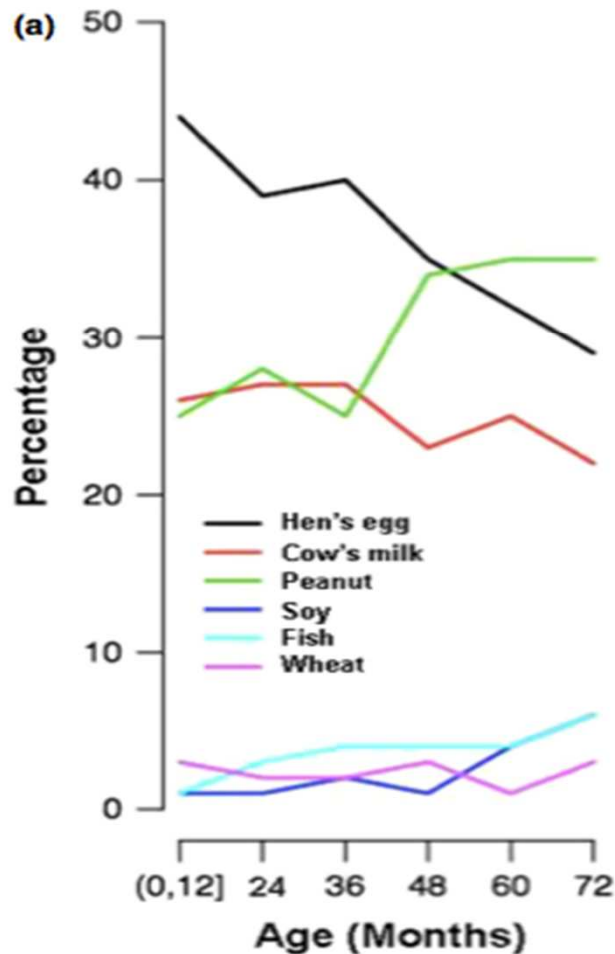
Estudio prospectivo longitudinal (Observatory of Respiratory risk linked with Cutaneous Atopy).

Seguimiento del 2002 - 2012

DA activa en <12m según criterios del Reino Unido y cuestionario Isaac

La sensibilización múltiple inicial fue el factor predictivo mayor para desarrollar sensibilización a alérgenos inhalados a los 6 años

La sensibilización a alérgenos alimentarios desciende del 58% al 34%. Mientras que la sensibilización a alérgenos inhalados aumenta durante el tiempo del 17 al 67%



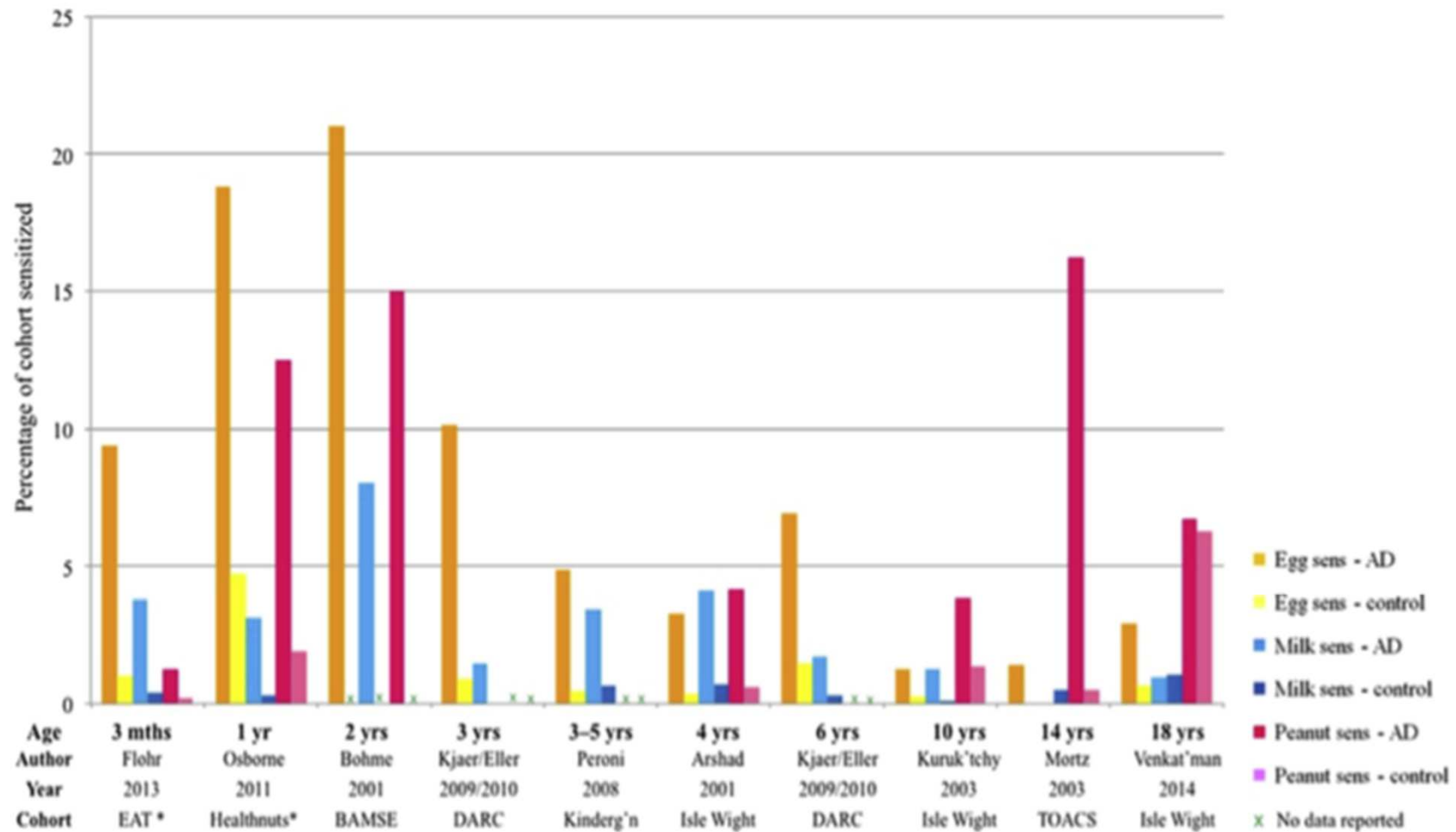


FIG 1. Egg/milk/peanut SPT sensitization among AD and control subgroups in population-based cohorts.

Does atopic dermatitis cause food allergy?

A systematic review

(J Allergy Clin Immunol 2016;

Teresa Tsakok, MRCP, MA,^{a,*} Tom Marrs, MRCPCH, MSc,^{b,c,*} Mahrose Mohsin, MD,^d Susannah Baron, MRCP,^d
 George Du Toit, FRCPCH,^{b,c} Stephen Till, FRCP, PhD,^c and Carsten Flohr, FRCP, FRCPCH, PhD^a *London and Canterbury,*
United Kingdom

- N: 66 estudios
- La sensibilización alimentaria fue 6 veces más alta en pacientes con DA vs controles sanos a los 3 meses de edad
- 16 estudios sugieren que la alergia a alimentos está asociada a un fenotipo de DA más grave
- 6 estudios indican que DA de inicio precoz o persistente está asociada con alergia alimentaria

- Hay una fuerte asociación entre DA , sensibilización alimentaria y alergia alimentaria
- **El aumento de gravedad y cronicidad de DA está especialmente asociado con AA**

Esta evidencia hace que sea importante la reparación cutánea de barrera, tratamiento proactivo precoz en la prevención de la sensibilización y alergia alimentaria

Original article

Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort

Objetivo: determinar el desarrollo de alergia alimentaria en relación a DA

Cohorte desde el nacimiento a los 18 m
562 niños

DA scorad, prick, sIgE y TPO alimentaria

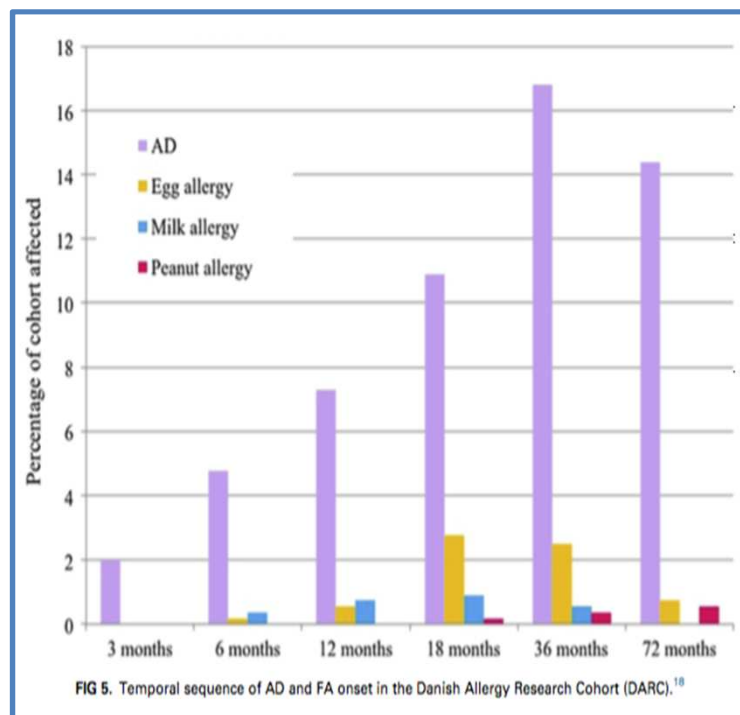
122 niños con DA,

Pico de AA a los 18 m de 3.6% y disminuye a 1.2% a los 72 m

El trigo fue la sensibilización más frecuente, pero el huevo fue el alimento más frecuentemente implicado en alergia

Sensibilizados al menos a un alimento : 52%

Alergia alimentaria comprobada en TPO :15%, 95% IgE mediada



Sensibilización y DA

- Aumento de la sensibilización en DA a alimentos y aeroalérgenos

(Schäfer T. The impact of allergy on atopic eczema from date from epidemiological studies. Curr opin Allergy Clin Immunol 2008; 8:418)

- 50% niños y 35% de adultos

- La sensibilización alimentaria predomina en los lactantes y niños pequeños (huevo)

- Eller E. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. Allergy 2009; 64:1023

- Los >5 años están sensibilizados a aeroalérgenos (ácaros del polvo)



Rol de la alergia en la DA

Sensibilización



Alergia

- *10-20% tienen urticaria/anafilaxia inducida por alimentos, vs 1-3% de la población general*

UptoDate, “Role of allergy in atopic dermatitis”, 2016

La prevalencia de alergia alimentaria IgE mediada, en niños con eccema, confirmada por PPCDCP, es del 33-63%



Reacción no
eczematosas
IgE mediada



Reacción tardía
eczematosas
aislada
Horas después-
1-2d



Combinación
de reacción
inmediata no
eczematosas
y eccema
tardío

Las reacciones tardías aisladas ocurren en un 12% de niños con DA

Alergia alimentaria

- 2 tipos de manifestaciones clínicas:
 - Urticaria /anafilaxia
 - Exacerbación de DA (aumento de eritema y prurito de lesiones eccematosas)
 - Reacción mediada por IgE : desde minutos a pocas horas
 - Reacción no mediada por IgE: desde horas a días
- El diagnóstico de alergia alimentaria:
 - Identificación de alimentos
 - Prick negativo: VPN del 95%
 - Confirmación de alergia clínica:
 - Provocación alimentaria DCCP
 - Si es no IgE: eliminación y reintroducción del alimento



- *La proporción de DA que se exacerba con alimento varía en función de la severidad de la DA*
 - *1-3% niños con DA leve*
 - *5-10% de niños con DA moderada*
 - **20-33% de DA grave**
- *En adultos las exacerbaciones por alimentos son raras*

Forbes . Pediatr Ann 2009; 38:38



- *Los alimentos no se han de retirar de la dieta si no hay una fuerte sospecha clínica aunque tengan pruebas cutáneas o CAP positivo*

● *Los pacientes tienen poca probabilidad de alergia alimentaria si tienen periodos de piel sana tomando siempre los mismos alimentos, sin medicación*



- *El instaurar dietas de exclusión por periodos prolongados conlleva varios problemas*
- *dieta inadecuada y monótona*
 - *alteración de la calidad de vida*
 - *pérdida de tolerancia al alimento*

Algoritmo diagnóstico recomendado por EAACI

DA persistente moderada-grave



Historia de posible alergia alimentaria, IgEs, prick
Dieta de eliminación durante algunas semanas (4-6)



TPO en fase estable, evaluación score antes de TPO
TPO alimento



Evaluación de los síntomas de eccema durante la TPO después de dos horas, evaluación del score al menos 16-24 h de la TPO



En caso de reacción negativa, dar alimento diariamente durante algunos días y evaluación del eccema en una semana



Siguiente provocación

Consulta Inmunoalergia

- Inicio de los brotes de DA a los 2 meses
- Las lesiones aparecieron inicialmente en cara y cuero cabelludo, posteriormente se extendieron a pliegues y tronco de intensidad moderada-grave
- Lactancia artificial desde el inicio



Alimento sospechoso es la leche
Remitir a la consulta para demostrar sensibilización al alérgeno
Retirar leche y pautar fórmula hidrolizada no más de 4-6 semanas
Si no hay mejoría reintroducir leche
Si hay mejoría: **ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA**

- Leche materna desde el inicio
- Desde los tres meses presenta irritabilidad y llanto frecuente
- Las lesiones cursan con exacerbaciones intermitentes sin llegar a estar nunca asintomático, recibe tratamiento con emolientes y corticoterapia tópica.

Alergeno	Prick test	CAP (KUI/L)
Leche de vaca	Neg	
α lactoalbúmina	Neg	
β lactoglobulina	Neg	
Caseína	neg	
Yema de huevo	8x5	4.8
Clara de huevo	8x8	5.7
Ovomucoide	8x5	4.3
Histamina	5x5	



- dieta exenta de huevo en la madre durante 4 semanas, observando evolución cutánea,
- Si hay mejoría: ALERGIA A HUEVO
- Si no hay mejoría: sensibilización a huevo,
- Reintroducirlo en la madre
- Cuando tenga edad de introducción de huevo lo realizaremos en el hospital



- Niño de 4 años con exacerbaciones de las lesiones en primavera y otoño.
- En verano está perfecto, sin tratamiento

- Si tiene periodos de piel sana no pensaremos en alergia alimentaria
- Investigación de alérgenos inhalados
- Investigar sobre la evolución a asma y/o rinitis





Importancia de diferentes factores para desencadenar o exacerbar la DA según la edad

	Lactante	Escolar	Adolescente	Adulto
Alergenos alimentarios	Importante			
Alergenos de contacto (t. IV)		Importante		
Alergenos inhalados		Importante		
Infecciones bacterianas	Importante			
Infecciones víricas	Importante			
Malasezzia f.			Importante	

Adkis CA, et al (Practall Consensus report:EAACI/AAAAI) Allergy 2006; 61: 969-987

REVIEW ARTICLE

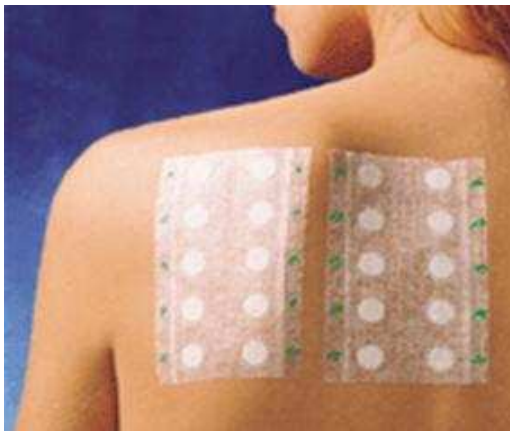
The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization

J. P. Thyssen¹, J. P. McFadden² & I. Kimber³

¹National Allergy Research Centre, Department of Dermato-Allergology, Gentofte University Hospital, Hellerup, Denmark; ²St John's Institute of Dermatology, King's College, St Thomas' Hospital, London; ³Faculty of Life Sciences, University of Manchester, Manchester, UK

To cite this article: Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy* 2014; **69**: 28–36.

- Importante incluir el diagnóstico en el estudio de un niño con eczema crónico
- En niños con DA moderada-grave es necesario sistemáticamente realizar patch-test, sobretodo si son refractarios al tratamiento.



Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema

Tam H, Calderon MA; et al.

Cochrane Database Sys Rev 2016

■ La DA ha sido incluida como posible indicación para ITE en individuos con sensibilización a aeroalérgenos en las guías de ITE y DA

■ 12 ensayos clínicos randomizados controlados

■ N: 733

■ 10: ácaros del polvo, 2: polen y otros

■ 6: sc, 4: sl, oral: 2

Evidencia limitada en que la inmunoterapia puede ser un tratamiento efectivo para la dermatitis atópica

la calidad de la evidencia es baja



Prevención

- Varios estudios sobre prevención:
 - Introducción de alimentos sólidos
 - Modificación de dieta materna o infantil
 - Fórmulas hidrolizadas
 - Probióticos
 - Vitamina D



Estudio LEAP (learning Early about Peanut Allergy)

Du Toit G. *N Engl J Med* 2015; 372; 803-13

- Estudio randomizado
- 640 lactantes de 4-11m
- Eccema grave, alergia a huevo o ambos
- Randomizados en consumir o evitar cacahuete hasta los 60m
- **En los niños de alto riesgo la prevalencia de alergia a cacahuete fue más alta en el grupo que evitó el consumo de cacahuete**



Restricción de alimentos alergénicos en el embarazo y la lactancia, o ambos



- Los estudios concluyen que las intervenciones dietéticas en el embarazo y la lactancia de forma aislada, no reducen de forma suficiente la incidencia de enfermedades alérgicas en la descendencia.

*Primary prevention of allergic disease: Maternal avoidance diets in pregnancy and lactation
David M Fleischer, MD, Up To Date , 2016.*

Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9:CD000133.

Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review

D de Silva, EAACI Food Allergy Group Allergy 2014; 69: 581-589

■ La lactancia materna :

- Se recomienda tan duradera como sea posible, pero de forma exclusiva como mucho hasta los **4 meses**.
- Si no es posible se recomiendan fórmulas hidrolizadas en los pacientes de alto riesgo alérgico.

Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children

Turati R, HYGIENE Study Group. Allergy 2016, Feb 19 doi: 10.1111/all.12864

451 casos vs 451 controles (con historia familiar de alergia y sin)

La introducción de alimentos sólidos a los 4-5 m fue inversamente relacionada con riesgo de DA comparados con los que tomaban exclusivamente LM

La lactancia mixta no fue asociada con DA

La introducción de un **alto número de diferentes alimentos** reduce el riesgo de DA a los 4-5m

Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Metanalysis of Randomized Clinical Trials *Chang YS, JAMA 2016 Jan 25*

Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial . PATCH study. *Allergy* 2016

- Probióticos:

- Hay alguna prueba de que los probióticos y simbióticos que contienen *L. rhamnosus* pueden reducir la incidencia de eczema en niños de alto riesgo.
- No se pueden reproducir estos datos con otros probióticos y no hay pruebas de que prevengan otras enfermedades alérgicas.

- Prebióticos:

- Existen pruebas alentadoras de que los prebióticos tienen efectos saludables, incluyendo efectos inmunes, que pueden reducir el riesgo de enf. alérgicas e infecciosas.

- Simbióticos:

- Hay evidencia que el uso de simbióticos para el tratamiento de dermatitis, con mezcla de cepas de bacterias para niños de >1 año.

La fórmula parcial hidrolizada suplementada con prebiótico no previene el eccema en el primer año en niños de alto riesgo

New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis

C. Flohr, *allergy* 2014

■ Dermatitis atópica:

- La mayoría de los pacientes con DA, mejoran con la exposición solar
- Hay una clara asociación de la deficiencia de vit. D con la gravedad de la DA.
- Suplementos de 4000 IU de vit. D durante 21 días consiguen normalizar la expresión de la catelicidina (péptido antimicrobiano) en biopsias cutáneas
- Estudio randomizado en Mongolia, niños con DA de 2-16 a , mostraban que la suplementación diaria en invierno de colicalciferol 1000 ui/d, durante un mes, mejoraba los síntomas cutáneos .



Estudio BEEP (Barrier Enhancement for Eczema Prevention)

N: 124 neonatos de alto riesgo

Randomización en aplicar una crema emoliente antes de las 3 sem hasta los 6 m

Incidencia acumulada de eccema 22% vs 43% controles

El uso intensivo de emolientes precozmente más la evitación de jabones agresivos puede ser un método importante de prevención, especialmente los portadores de mutaciones que muestran signos precoces de alteración cutánea

El uso diario de emolientes en recién nacidos previene la aparición de DA



La mejora de la piel puede reducir o retrasar la aparición de enfermedad respiratoria alérgica

Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. Eric L. Simpson. JACI 2014; 134:818

Jung T.: Atopic dermatitis: Therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1074-81.



Las estrategias de evitación de ácaros del polvo no disminuyen el riesgo de desarrollar DA y con el estado de evidencia actual, no deben de ser recomendadas

S F. Bremmer and Simpson. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *PAI 2015; 26: 646*

- Hay evidencia que sugiere que la evitación excesiva a la exposición natural de alérgenos sin justificación , puede dejar una pérdida de tolerancia inmunológica y una pobre calidad de vida en los niños y sus familias

Makela MJ. The challenge of relaying the right public health messages in allergy. *Pediatr Allergy Immunol 2012; 23; 102*

Dermatitis atópica

Leve

Moderada

Grave

>2 años

<2 años

>2 años

<2 años

>2 años

<2 años

No exámenes complementarios

Hemograma
Inmunoglobulinas
IgE total

Control por su pediatra

Buena respuesta al tratamiento

- No respuesta al tratamiento
- Sospecha de alergia alimentaria
- Clínica sugestiva de alergia respiratoria

Remitir al especialista

