



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CAROLINA BAYAM E SATURNINO DE MATOS

Dermatite Atópica. Complicações e Comorbilidades.

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA GONÇALO

MAIO/2020

Dermatite Atópica. Complicações e Comorbilidades.

ARTIGO DE REVISÃO

Carolina Bayam e Saturnino de Matos¹, Margarida Gonçalo^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 3000-075 Coimbra, Portugal

Contacto: carolinabayam@hotmail.com

MAIO/2020

Índice

Abreviaturas.....	5
Resumo.....	6
Abstract.....	7
1. Introdução.....	8,9
2. Materiais e Métodos.....	10
3. Dermatite Atópica	11-16
3.1. Manifestações clínicas	11,12
3.2. Patogénese.....	12-15
Barreira epidérmica e Marcha Atópica.....	12, 13
Alterações do microbioma.....	14, 15
3.3. Tratamento.....	15, 16
4. Complicações da Dermatite Atópica	17-20
4.1. Infeções	17-19
4.2. Dermatite de Contacto Alérgica e Dermatite de Contacto Irritativa.....	19, 20
4.3. Complicações oftalmológicas	20
5. Comorbilidades da Dermatite Atópica.....	21-27
5.1. Atópicas.....	21-23
Asma Alérgica.....	21, 22
Rinite Alérgica.....	22
Alergia Alimentar.....	22
Esofagite Eosinofílica.....	23
Conjuntivite Alérgica.....	23
5.2. Não Atópicas.....	24-27
Psicopatológicas.....	24
Cardio-metabólicas.....	25
Patologia Imuno-inflamatória e Auto-imune.....	25-27
6. Conclusão.....	28
7. Agradecimentos	29
8. Bibliografia.....	30-35

Lista de Abreviaturas

- APCs-** Células Apresentadoras de Antígenos
- DA-** Dermatite Atópica
- DCA-** Dermatite de Contacto Alérgica
- DCI-** Dermatite de Contacto Irritativa
- EoE-** Esofagite Eosinofílica
- EH-** Eczema Herpético
- FLG-** Filagrina
- FDPs-** Fatores de hidratação naturais
- IL-** Interleucina
- MC-** Molusco Contagioso
- TDAH-** Transtorno do Défice de Atenção/Hiperatividade
- TNF-** Fator de Necrose Tumoral
- TSLP-** Thymic Stromal Lymphopoietin

Resumo

Nos doentes com dermatite atópica (DA), uma doença inflamatória crónica cutânea, podemos encontrar uma série de alterações associadas a uma disfunção do sistema imune inato e adaptativo, incluindo o desequilíbrio e a inflamação Th2/Th1, que resulta, secundariamente, no comprometimento adicional da barreira cutânea já de si comprometida. Esta condição pode estar relacionada com complicações infecciosas, oftalmológicas ou sensibilização a diferentes alérgenos que podem agravar o curso desta doença.

A progressão sequencial, com início pela DA, para alergias alimentares, asma e rinite alérgica é um fenómeno frequentemente denominado por “marcha atópica”, que nos leva a pensar que estas se encontram intimamente relacionadas. A presença de comorbilidades atópicas pode levar ao agravamento da DA subjacente, pelo que é importante reconhecê-las e tentar travar a evolução natural.

Sendo a DA uma patologia altamente pruriginosa pode ter um impacto na qualidade de vida dos doentes e levar a alterações psicológicas e/ou psiquiátricas, frequentes nesta população.

Nesta revisão far-se-á referência a complicações e comorbilidades da DA que importa reconhecer e prevenir.

Palavras-chave: DERMATITE ATÓPICA; ASMA ALÉRGICA; RINOCONJUNTIVITE; ECZEMA HERPÉTICO; COMORBILIDADES

Abstract

In patients with atopic dermatitis (AD), a chronic inflammatory skin disease, we can find a series of changes associated with the dysfunction of the innate and adaptive immune system, including the imbalance and Th2/Th1 inflammation, which further disrupts the genetically deficient skin barrier. This condition can be related to skin infections, ophthalmic complications or sensitization to different contact and airborne allergens that can aggravate the course of the disease.

Sequential progression, starting with AD, to food allergies, asthma and allergic rhinitis is a phenomenon often referred to as the “atopic march”, which leads us to think that these are closely related. Atopic comorbidities can lead to the worsening of the underlying AD, so it is important to recognize them and try to halt their natural evolution.

AD is a highly itchy disease, which can have an impact on patients' quality of life and lead to psychological and / or psychiatric problems.

In this review, reference will be review some of the complications and comorbidities of AD and how they should be recognized and prevented.

Keywords: ATOPIC DERMATITIS; ALLERGIC ASTHMA; RINOCONJUNTIVITIS; HERPETIC ECZEMA; COMORBIDITIES

1. Introdução

A dermatite atópica (DA) é a doença inflamatória cutânea crónica mais comum na infância. Afeta 10-20% das crianças e adolescentes mundialmente, sendo mais prevalente nas crianças de raça negra (1). A sintomatologia surge no primeiro ano de idade em 60% dos doentes (2) no entanto, se persistir ou tiver início na idade adulta, pode afetar entre 1-3% dos adultos (3).

A sua prevalência tem vindo a aumentar, e podem destacar-se alguns fatores de risco como o ambiente urbano, nível socioeconómico mais elevado, maior nível educacional familiar, história familiar de DA, sexo feminino com idade igual ou superior a 6 anos, e um agregado familiar menos numeroso (2).

A DA é caracterizada por uma disfunção da barreira cutânea, disfunção imune e um microbioma cutâneo alterado, situações estas que se encontram na base de complicações infecciosas, bacterianas e virusais, oftalmológicas ou sensibilização a diferentes alérgenos, de contacto ou ambientais, e que podem de forma significativa agravar o curso da DA.

A DA enquadra-se dentro das patologias do foro atópico. Cerca de 60% das crianças com DA apresenta predisposição para o desenvolvimento de uma ou mais comorbilidades atópicas como asma, rinite alérgica ou alergias alimentares. (2)

A atopia é definida pela suscetibilidade pessoal e/ou familiar para responder imunologicamente a diversos antígenos, levando à diferenciação de linfócitos CD4+ no subtipo Th2 e à superprodução de IgE. Consequentemente teremos várias manifestações alérgicas e uma maior propensão ao desenvolvimento de reações de hipersensibilidade a diversos alérgenos.

As doenças atópicas, como a DA, asma, rinite alérgica e alergias alimentares, parecem estar intimamente relacionadas. O processo pelo qual estas se encontram interconectadas ao longo da vida, neste caso a “progressão” sequencial da DA para alergia alimentar, asma e rinite alérgica, é um fenómeno comumente denominado como marcha atópica.

Sendo uma patologia altamente pruriginosa e associada a elevada morbidade, com impacto na qualidade e quantidade do sono e da capacidade de trabalho, a DA pode afetar substancialmente a qualidade de vida do doentes e dos seus familiares e ocasionar alterações psicológicas e mesmo psiquiátricas que importa reconhecer e prevenir.

Ainda, devido ao facto da DA ser acompanhada de sinais de inflamação sistémica e de um número crescente de novas opções de tratamento sistémico, atualmente, pesquisas sobre comorbilidades médicas gerais em pacientes com DA moderada a grave receberam grande ímpeto nos últimos anos.

A relação entre DA e comorbilidades que nos propomos rever é provavelmente bidirecional e multifatorial. Algumas comorbilidades podem ser secundárias aos efeitos da carga da DA crónica ou de patomecanismos partilhados ou desencadeados pela DA. As

comorbilidades devem ser incorporadas na avaliação e tratamento de doentes com DA e podem melhorar a tomada de decisão terapêutica assim como os seus resultados.

2. Materiais e Métodos

Para a elaboração deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos, artigos de revisão e relatos de casos clínicos, recorrendo à plataforma PubMed. Para a pesquisa foram utilizados os termos “Atopic Dermatitis” associada a “Allergic Asthma”, “Rhinoconjunctivitis”, “Eczema Herpeticum” e “Comorbidities”.

Foram analisados e selecionados artigos com menos de 10 anos. Foram ainda consultados alguns artigos retirados das referências dos anteriores.

3. Dermatite Atópica

3.1. Manifestações Clínicas

A DA é um distúrbio heterogéneo associando **sintomas** como dor, prurido, distúrbios de sono, depressão e ansiedade (4), a **sinais** como xerose, pápulas, placas, erosões, exsudação, liquenificação, nódulos de prurigo, pápulas liquenóides e acentuação folicular. As lesões têm distribuição em zonas flexoras, extensoras, cabeça e pescoço, mãos e tronco, início em idade pediátrica ou já enquanto adulto e persistência com um perfil transitório, intermitente ou persistente (5).

Embora as lesões de DA possam afetar qualquer parte do corpo, é típica uma distribuição relacionada com a faixa etária. No 1º ano de vida existe um afeção mais aguda, com lesões cutâneas predominantemente faciais e no tronco e com a área da fralda e região axilar tipicamente poupadas(6). Na infância a distribuição torna-se mais localizada com predileção para flexuras e regiões poplíteas e na idade adulta é típica a dermatite da cabeça e pescoço ou a dermatite das mãos (Figura 1 e 2) (7).

Independentemente da idade, o prurido associado à DA geralmente continua ao longo do dia e piora durante a noite, levando a alterações no sono e, assim, prejuízos substanciais na qualidade de vida.

O diagnóstico de DA geralmente é fácil, exceto em certos grupos etários, como bebés e idosos que poderão apresentar características clínicas mais atípicas. Baseia-se no histórico médico do doente, manifestações clínicas, e exclusão de outros distúrbios cutâneos, apoiados nos critérios originais de **Hanifin e Rajka**: 3 dos 4 critérios principais (prurido, morfologia e distribuição típica das lesões, curso crónico ou recidivante e história pessoal ou familiar atópica) e 3 critérios minor, numa lista de 23, nomeadamente xerose cutânea, queratose pilar, hiperlinearidade palmar, prega de Dennie Morgan, Keratoconus, elevação da IgE.

Quanto aos critérios de gravidade, os mais comumente usados são o **índice SCORAD**, que avalia de modo subjetivo o doente quanto ao prurido e perda de sono e demonstra estimativas objetivas do médico quanto à extensão e gravidade; o índice de área e gravidade de eczema (EASI), que apenas utiliza estimativas objetivas do médico quanto à extensão e gravidade da doença; a **Medida de Eczema Orientada ao Doente (POEM)**, o **score de gravidade de 6 áreas e 6 sinais de DA**, (8) e o **score da dermatite atópica nos últimos 7 dias (ADS7)** (9). Podem ainda ser realizados exames laboratoriais:

- Nível sérico de IgE total, que se encontra elevado em 80% dos pacientes com DA ainda que em muitos doentes a elevação da IgE possa ser um fenómeno secundário (8).

- Níveis de IgE específicos de alergénios, embora se saiba que doentes com DA produzem anticorpos IgE em resposta a vários alergénios, como ácaros, alimentos e animais de estimação mas que podem não ser relevantes para a DA (8).
- Eosinofilia sanguínea que apresenta associação inconsistente com a gravidade da doença (8), assim como o aumento dos mastócitos tecidulares.

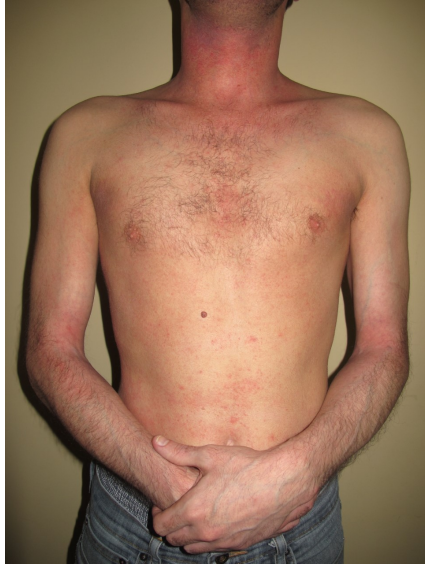


Figura 1: Dermatite Atópica do adolescente com lesões flexurais e envolvimento do pescoço.

Figura 2: Lesões nodulares altamente pruriginosas, de superfície escoriada, resultantes do arranhamento repetido naquelas zonas- (Imagens do arquivo do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

3.2. Patogénese

A DA tem uma patogénese complexa e multifatorial que envolve alterações genéticas e adquiridas da resposta imune e da barreira epidérmica e alterações significativas do microbioma.

Barreira epidérmica e Marcha Atópica

A dermatite atópica é caracterizada por uma disfunção dos componentes imunes e não imunes da barreira cutânea, no entanto existe um debate contínuo sobre a etiologia exata.

Foram propostas duas hipóteses patogénicas. A hipótese do “**outside-in**” postula que alterações estruturais da barreira epidérmica conduzem à desregulação imune (5). De acordo com esta, existirá um comprometimento da matriz de queratinócitos, proteínas e/ou lípidos epidérmicos que predispõe a epiderme a insultos externos, perda de água transepitérmica e a diminuição da hidratação cutânea, resultando em desregulação imunológica e inflamação.

Já a hipótese “**inside-out**” sugere que a barreira cutânea é alterada por uma atividade imune aberrante na qual participam as citocinas do tipo Th2, nomeadamente a IL-4, que entre outros efeitos diminui a expressão da filagrina (5).

A integridade da barreira cutânea confere proteção contra alergénios proteicos. A disrupção desta barreira, típica na DA, faz com que alergénios consigam atravessá-la e tornar o organismo suscetível às doenças atópicas (10). As causas da disfunção da barreira cutânea podem ser extrínsecas, onde se podem incluir fatores ambientais, como a poluição e poeiras, o arranhamento devido ao prurido, a presença de microorganismos e alergénios proteicos com atividade enzimática, ou intrínsecas. As mutações na filagrina (FLG) que condicionam alterações na barreira epidérmica e noutras barreiras do nosso organismo (mucosa oral, respiratória, digestivas) encontram-se associadas a várias doenças, quer cutâneas como dermatite atópica, ictiose vulgar, eczema herpético, infeções por *Staphylococcus aureus*, dermatite de contacto alérgica, quer doenças não cutâneas como asma, alergias alimentares, particularmente ao amendoim, rinite alérgica e diabetes mellitus (11).

A filagrina é uma proteína rica em histidina que faz parte da estrutura do estrato córneo. Os seus produtos de degradação constituem o fator de hidratação natural da epiderme e são essenciais para a integridade da barreira cutânea, ou seja, para hidratação cutânea, modulação do pH, propriedades imunológicas, defesa antimicrobiana, fotoproteção e elasticidade da pele (11). Quando há perda de água ocorre, conseqüentemente, xerose e perda de elasticidade cutânea. O pH cutâneo, que normalmente varia de 4,5 a 5,5, aumenta e os valores neutros ou alcalinos favorecem o desenvolvimento de patogénios na superfície cutânea, como o *Staphylococcus aureus* e a *Candida albicans* (11).

Na presença de alterações da barreira há uma produção exagerada de *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP) em resposta a estímulos externos. Esta é uma citocina do tipo IL-7 e uma reguladora imunológica da resposta alérgica. Funciona como um “alarme”, que estimula as respostas imunes do tipo 2, e relaciona-se com a dermatite atópica, asma alérgica, rinite alérgica e alergias alimentares (12). Os polimorfismos de um nucleótido (SNPs) da citocina TSLP e seu recetor IL-7R α encontram-se associados positivamente à DA (13, 14), enquanto que polimorfismos da TSLP e a sua superexpressão encontram-se associados à asma (15). Estas alterações da barreira e a produção das citocinas Th2 e TSLP parecem estar na base da chamada **marcha atópica** caracterizada pelo aparecimento progressivo de doenças atópicas, que se inicia pela DA e tem posterior evolução para alergia alimentar, asma e rinite alérgica (Figura 3). A DA seria o “ponto de entrada” facilitado para os alergénios alimentares, pela manipulação pelas crianças ou pela exposição perioral, ou ambientais, como a exposição a ácaros do pó, pêlos de animais ou pólenes. Devido ao perfil de citocinas da pele, na DA estes alergénios induzem uma resposta Th2 e produção de IgE específica que vão condicionar as doenças atópicas subsequentes. A DA postula-se, assim, como primeira manifestação da

marcha atópica e possui características comuns com alergia alimentar, asma e rinite alérgicas, que incluem anomalias da função da barreira cutânea, sensibilização a alérgenos e resposta imune do tipo 2 (16).

Alterações do microbioma

O aumento da DA e de doenças alérgicas pode ser explicado em parte pela hipótese de higiene, onde a carga microbiana reduzida na infância predispõe indivíduos a doenças mediadas por linfócitos tipo Th2 (17).

A flora cutânea é constituída por bactérias comensais como o *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus hominis*, que modulam o desenvolvimento de células T, inibem a inflamação cutânea e previnem a infecção da pele através da indução de produção de peptídeos antimicrobianos (AMPs), e o *Staphylococcus coagulase-negativo*, que permite a proteção da pele saudável contra *Staphylococcus aureus*. A falta destas bactérias comensais associa-se ao aumento da colonização cutânea por *S. aureus* (18), uma bactéria Gram-positiva presente em 20 a 30% dos indivíduos saudáveis, mas que pode atingir valores até 100% em doentes com DA (19). Esta bactéria produz múltiplos fatores de virulência que determinam a sua patogenicidade e sobrevivência, como superantígenos, toxina da síndrome do choque tóxico, citotoxinas como a α -toxina e leucocidinas, enzimas e adesinas permitindo que esta “iluda” as defesas naturais do hospedeiro. A colonização cutânea precoce pode contribuir para o aparecimento clínico de DA durante a infância e causar ciclos entre a infecção por *S. aureus* e a exacerbação da DA, com indução da TSLP e inflamações do tipo Th2/Th17. Existe uma maior predominância desta bactéria em pacientes com DA mais grave (20), em correlação com o índice SCORAD (21), e a sua colonização encontra-se fortemente ligada a disfunção de barreira mais grave, em termos de integridade do estrato córneo, e permeabilidade e hidratação cutâneas, mesmo na pele não lesional da DA (22). O pH cutâneo é superior nos pacientes colonizados com *S. aureus*, indicando uma relação entre o pH da pele e o desequilíbrio do microbioma cutâneo.

Existe também uma maior sensibilização a alérgenos e danos tecidulares em indivíduos colonizados comparativamente a indivíduos não colonizados (22), podendo assim existir uma contribuição deste para o desenvolvimento da marcha atópica (23). O transplante de bactérias comensais poderá ser um fator importante, em indivíduos com DA, para inibição do *S. aureus* (24).

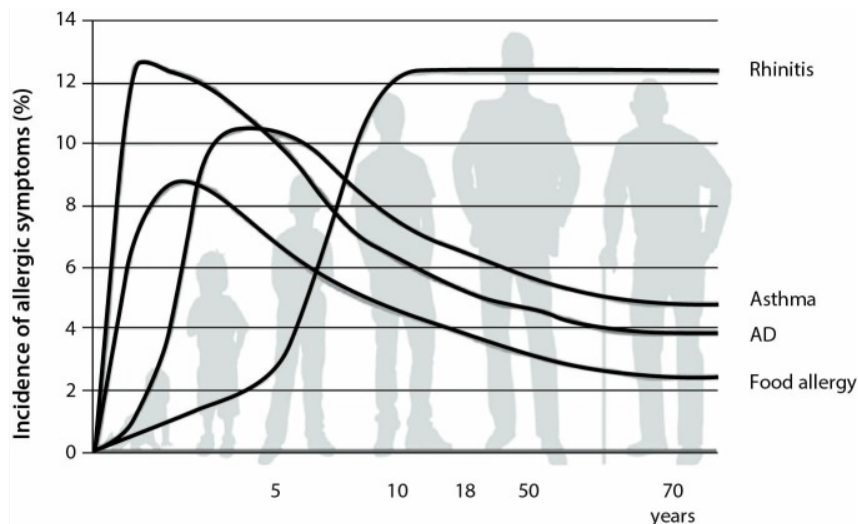


Figura 3: Progressão da marcha atópica. (25)

3.3. Tratamento

O tratamento base da DA deve incluir uma abordagem multifacetada. Os pacientes e/ou cuidadores devem ser informados quanto à importância da adesão contínua às práticas adequadas de cuidados com a pele e o uso e aplicação adequados de terapêuticas tópicas.

Na DA leve a moderada o regime de monoterapia é, geralmente, o eleito. Em casos moderados a graves podemos optar pela combinação com terapêutica sistêmica, biológica ou fototerapia (5).

Os corticosteróides tópicos são, habitualmente, o tratamento de primeira linha para a DA e a sua seleção deve ter em conta a localização, extensão e natureza das lesões cutâneas, assim como a gravidade e a idade dos pacientes (26).

Os inibidores tópicos da calcineurina, incluindo tacrolimus e pimecrolimus, são agentes imunossupressores e atuam inibindo a ativação cutânea das células T, podendo secundariamente também ter ação na reparação da barreira epidérmica. Geralmente são reservados para pacientes com doença persistente e/ou crises frequentes que exigiriam tratamento tópico contínuo com corticosteróides ou para pacientes afetados em áreas sensíveis da pele (26).

Os inibidores tópicos da fosfodiesterase 4, como crisaborol, são uma nova classe anti-inflamatória tópica, não esteróide, e podem ser usados em doentes com DA leve a moderada, quer em crianças quer em adultos, ou em locais cutâneos mais sensíveis, mas ainda não têm aprovação entre nós (5).

A fototerapia pode ser benéfica como adjuvante e a terapêutica sistêmica pode ser considerada nos casos graves e refratários aos cuidados cutâneos e terapia tópica adequados (5).

Os imunossupressores sistêmicos incluindo ciclosporina A, metotrexato, azatioprina e o micofenolato mofetil demonstraram eficácia na DA moderada a grave mas em tratamentos

prolongados deve ser considerado o seu potencial para induzir eventos adversos graves como o efeito nefrotóxico da ciclosporina e/ou hepatotóxico e mielossupressão da azatioprina e metotrexato (5).

Recentemente, o dupilumab, um anticorpo monoclonal totalmente humano direcionado contra o IL-4R α foi aprovado para o tratamento da DA moderada a grave em adolescentes e adultos, quando esta não é adequadamente controlada com terapêutica tópica e sistêmica clássica ou quando essa terapêutica não está recomendada (26).

Estão em estudo outros fármacos como o nemolizumab, um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o recetor da IL-31, uma importante via de sinalização do prurido, anticorpos monoclonais direcionados à IL-13 como o lebrikizumab e tralokinumab e inibidores da JAK quinase (5), que bloqueiam uma série de citocinas, fatores de crescimento e / ou vias de sinalização de recetores hormonais, dependendo da sua especificidade relativa (26).

Apesar de todas estas opções, o tratamento da DA moderada a grave permanece desafiador e são necessários novos tratamentos eficazes e seguros.

4. Complicações da Dermatite Atópica

A DA, sobretudo nas formas mais graves, pode complicar-se com infeções cutâneas, sensibilização a alérgenos de contacto, além dos que habitualmente estão envolvidos nas reações mediadas por IgE, e podem condicionar complicações a nível ocular, respiratório e digestivo, entre outras.

4.1. Infeções cutâneas bacterianas e virusais

Os pacientes com DA apresentam fatores de risco para um aumento de infeções cutâneas bacterianas e virusais, nomeadamente disfunção da barreira cutânea, desregulação imunológica, níveis mais baixos de peptídeos antimicrobianos, maior colonização bacteriana e uso de imunossuppressores. O *S. aureus*, como já referido, desempenha um papel fundamental na exacerbação da DA, bem como em complicações infecciosas como é o caso do impétigo, celulite, abscessos e infeções invasivas (20).

Eczema Herpético

A DA é uma condição propícia a infeções pelo vírus *Herpes Simplex* (HSV), podendo resultar em DA com eczema herpético (Figura 4), uma manifestação clínica mais grave (27).

O eczema herpético ou erupção variceliforme de Kaposi, representa uma emergência dermatológica com complicações potencialmente fatais, como a septicémia, (28) e pode, ainda, encontrar-se associado a complicações sistémicas significativas, como queratoconjuntivite, bem como envolvimento multiorgânico, como meningite e encefalite. É frequentemente acompanhado de febre, mal-estar e/ou linfadenopatia e as lesões típicas caracterizam-se por erupções monomórficas papulovesiculares que afetam, mais frequentemente, a face, pescoço e tronco, podendo afetar ainda os membros ou região genital (29).

A fisiopatologia subjacente ainda não é completamente compreendida, no entanto, uma disfunção da barreira cutânea e uma disfunção imunológica parecem contribuir para o desenvolvimento desta doença (30).

Apesar da incidência de eczema herpético em pacientes com DA ser baixa, variando de 3 a 6%, é uma condição potencialmente fatal, sendo por isso necessário um tratamento antiviral imediato e eficaz (31).

O tipo primário da doença ocorre principalmente em crianças, enquanto o tipo recorrente é mais frequentemente encontrado em idades mais avançadas e o fator de risco mais significativo para a progressão do eczema herpético é uma idade inferior a 3 anos (32).



Figura 4: Caso de Eczema Herpético em criança de 5 anos com DA (Imagem do arquivo do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra).

Molusco Contagioso

O molusco contagioso (Figura 5) é um vírus de DNA, da família dos poxvírus, que afeta essencialmente crianças e pode encontrar-se associado à DA. As mutações no gene de FLG encontradas na DA estão associadas a um risco significativamente aumentado de infeção cutânea por molusco contagioso (33).

As lesões típicas têm uma aparência de pápulas peroladas com uma depressão central. Medem de 1 a 3 mm e podem formar aglomerados axilares e nas extremidades. As lesões desaparecem espontaneamente, no entanto continuam a ser formadas novas, e podem induzir uma reação de eczema em redor. Também podem estar presentes prurido, eritema e edema, sendo importante travar o prurido para evitar a disseminação da doença, pois é provável que os pacientes inoculem outras áreas da pele (34).



Figura 5: Molusco contagioso associadas a eczema em redor (Imagem do arquivo do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra).

Infeções por vírus Papiloma Humano

Apesar de ainda permanecer desconhecido o mecanismo, existem, atualmente, 2 estudos que demonstram a relação direta entre o *vírus Papiloma Humano* (HPV) e a DA. Num dos estudos foi demonstrada a infecção pelo HPV38 num paciente com história de DA desde a infância (35). No outro estudo foi demonstrado que um paciente com DA desenvolveu epidermodisplasia verruciforme devido à infecção por HPV (35).

4.2. Dermatite de Contacto Alérgica e Dermatite de Contacto Irritativa

A dermatite de contacto (DC) é uma doença cutânea inflamatória que tem como causa produtos químicos reativos que se comportam como alergénios de contacto, modificando proteínas e induzindo respostas imunes, ou que exercem efeitos irritantes (36). Assim sendo, a DC pode manifestar-se tanto como DC alérgica (DCA) como DC irritativa (DCI), respetivamente.

A DCA é um potencial exacerbante da DA e alguns dos mecanismos que contribuem para o seu desenvolvimento parecem estar relacionados com uma disfunção da barreira epidérmica, que leva a uma maior penetração de alergénios e irritantes, exposição repetida a alergénios secundário ao uso frequente de medicação tópica e alguns produtos de cuidados pessoais, e colonização bacteriana na DA, promovendo inflamação e potencializando a sensibilização por contacto (37). Esta patologia tem por base uma resposta de hipersensibilidade tardia mediada por células T, do tipo IV, necessita de sensibilização prévia e as lesões surgem após várias horas a dias depois da exposição ao alergénio (37).

A DCA ao níquel (Figura 6), que afeta mais de 10% das mulheres na população geral, parece ser mais frequente nos doentes com DA. As mutações da filagrina e alterações da barreira epidérmica parecem condicionar uma maior sensibilização ao níquel na DA (38). Os produtos de cuidados pessoais aplicados, incluindo aqueles identificados como hipoalergénicos, que podem conter alergénios de contacto (37).

Em pacientes com DA, o uso frequente de emolientes encontra-se relacionado com aumento dos níveis urinários de químicos potencialmente alergénicos que entram na sua composição, particularmente metabolitos de parabenos e ftalatos, indicando que esses alergénios penetram por via transcutânea. (39) Os conservantes, perfumes e outros componentes desses emolientes, bem como de alguns medicamentos tópicos, demonstrou estar associado a potencial sensibilização cutânea (37).

Já a dermatite de contacto irritativa (DCI) ocorre devido à exposição repetida da pele a substâncias exógenas, sobretudo detergentes e surfactantes, levando ao dano progressivo da barreira da pele, resultando numa reação cutânea eczematosa. Alguns indivíduos

apresentam maior propensão a DCI do que outros, tendo sido demonstrado que a atopia, mais concretamente a DA, constitui o principal fator de risco (40).



Figura 6: Doente com lesões de DA, nas flexuras, e Dermatite de Contacto Alérgica ao níquel, na região infra-umbilical, relacionado com o contacto com o metal dos cintos e botões das calças.

4.3. Complicações oftalmológicas

As complicações oftalmológicas são comuns na DA, com envolvimento palpebral, afetando 20% a 43% dos pacientes adultos (41) e incluem queratoconjuntivite, xeroftalmia, blefarite, catarata, queratite infecciosa, glaucoma induzido por corticoesteróides, queratocone, disfunção lacrimal e condições oculares inflamatórias, assim como o descolamento da retina.

A queratoconjuntivite, quer vernal quer atópica, encontra-se associada a um risco significativo de dano progressivo da córnea e défice visual (41). A queratoconjuntivite atópica, geralmente com início no final da adolescência ou na idade adulta, pode resultar em queratocone secundário e queratite infecciosa e é a complicação ocular específica mais grave da DA, podendo levar à cegueira (41). Estes pacientes podem desenvolver catarata anterior e/ou posterior, eventualmente potenciado pelo uso sistémico de corticosteróide (42).

A queratite, conjuntivite, queratocone e catarata em pacientes com menos de 50 anos, ocorrem com maior frequência em pacientes com DA e dependem da gravidade da doença (42).

A fricção ocular repetida devido ao prurido, pode ser uma causa de descolamento da retina em pacientes atópicos (43).

5. Comorbilidades

A DA encontra-se relacionada com numerosas comorbilidades quer atópicas, como asma, rinite alérgica, alergia alimentar, esofagite eosinofílica e conjuntivite alérgica, quer não atópicas como perturbações psiquiátricas que vão desde a ansiedade, depressão, tendência ao suicídio, alterações do sono, défice de atenção e hiperatividade, doenças cardio-metabólicas e doenças inflamatórias e autoimunes.

A DA encontra-se associada a outros distúrbios atópicos e o facto de cada um deles apresentar uma idade de início distinta poderá sugerir uma progressão sequencial da doença, a designada marcha atópica. Alguns dos fatores de risco para esta marcha atópica relacionam-se com a DA persistente e de início precoce, uma multissensibilização a alérgenos e uma história familiar de atopia (44).

5.1. Comorbilidades atópicas

Uma inflamação cutânea dominada pelos Th2 ajuda-nos a definir o contexto imune sistémico para o Th2 respiratório, causado por uma alergia respiratória, e pode ainda ser um pré-requisito para esses genes defeituosos da barreira conferirem um risco mais elevado de outras doenças atópicas. A polissensibilização é comum em pacientes com DA moderada a grave e pode ser um elo mecanicista à alergia respiratória, no entanto ainda não está claro se a polissensibilização é um epifenómeno no contexto de inflamação sustentada por Th2 ou se é o principal fator (45).

Asma

A asma alérgica é uma doença inflamatória crónica e heterogénea, que afeta as vias aéreas, ocasionando hiperreatividade brônquica, excesso de produção de muco e estreitamento das vias aéreas. A maioria das crianças asmáticas e cerca de 50% dos adultos asmáticos sofrem de asma alérgica (46), em que os alérgenos capturados pelas células dendríticas a nível do epitélio das vias aéreas induzem a produção, sobretudo, de IL-33 e TSLP, desvio Th2 e produção de IgEs (47).

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento de asma é a DA especialmente quando esta se associa a mutações da FLG (48), particularmente as de FLG LoF (49), sendo a prevalência global de asma, em indivíduos com DA, de 25,7% (50). Além de fatores genéticos, há fatores ambientais peri ou pré-natais e interações gene-ambiente que têm sido implicados no desenvolvimento de asma alérgica durante a infância como sexo masculino, história de asma materna, rinite alérgica materna, elevado nível de urbanização, baixo número de irmãos, nascimento prematuro, baixo peso ao nascimento e nascimento por cesariana (51). Já a idade materna avançada foi destacada como um fator protetor para o desenvolvimento

de asma infantil. (51)

Rinite Alérgica

Tal como na DA, também na rinite alérgica (RA) é possível encontrar uma associação com mutações na FLG (49), e outros loci, tais como o alelo rs2228145, no gene IL6R e o alelo rs61839660, no gene IL2RA (52).

Por norma, a DA antecede o desenvolvimento de RA e assim sendo, poderemos sugerir que a DA constitui um ponto de entrada para doenças alérgicas subsequentes.

O seu diagnóstico pode não ser fácil, uma vez que a sintomatologia é muito inespecífica (rinite) e se encontra associada a muitas outras infeções virais do trato respiratório superior. No entanto os sintomas sazonais ou anuais, associados a resultados positivos de IgE/ testes cutâneos específicos, poderão ser úteis no diagnóstico (45).

Alergia Alimentar

A alergia alimentar é uma reação alérgica a alimentos, como leite de vaca, ovo ou amendoim, e 1 a 5% da população nos países desenvolvidos sofre desta patologia (53). Os seus sintomas podem ir desde uma simples alergia oral até anafilaxia grave.

Ocorre devido à perda de tolerância oral, e é iniciada uma resposta imune contra antigénios alimentares. Há, conseqüentemente, aumento dos níveis de IgE e ativação inadequada de um alérgeno alimentar com desgranulação de mastócitos e basófilos (54, 55).

Também nesta patologia as mutações na FLG podem predispor a alergia alimentar (56), tendo sido identificado, num estudo recente, um potencial mecanismo fisiológico que demonstrou um aumento da disfunção da barreira cutânea, medida pelo aumento da perda de água transepidermica e redução dos níveis de filagrina na pele, em pacientes quer com DA quer com alergia alimentar. Estes defeitos irão facilitar a penetração de proteínas alimentares na pele e induzir sensibilização (57).

Pode ser categorizada em dois subtipos, mediada por IgE ou não mediada por IgE, sendo que as mediadas por IgE têm uma clara associação com a DA, já que adultos com DA apresentam um risco significativamente maior de sensibilização alimentar do que adultos sem DA (54).

Apesar do fator de risco mais fortemente estabelecido para o desenvolvimento de alergia alimentar ser a DA (58) podemos ainda incluir fatores hereditários, como ter um irmão ou pai com alergia a amendoim (59) ou polimorfismos de genes, como IL-10 e STAT6 (60, 61). O aumento da ingestão de vitamina D, atopia de aparecimento precoce, uso de antibióticos e obesidade podem também ser fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia (62, 63).

Esofagite Eosinofílica

A esofagite eosinofílica (EoE) foi reconhecida, mais recentemente, como sendo uma comorbidade de DA e de doença atópica, já que a maioria dos pacientes apresentam uma história médica e/ou familiar de condições atópicas, juntamente com sensibilizações alimentares identificadas por resultados positivos nos testes de alergia cutânea (64, 65). Tem sido definida como uma forma particular de alergia alimentar caracterizada por uma reação imune do tipo Th2 (66), que pode ser revertida evitando a exposição a certos antígenos de proteínas alimentares na dieta (67).

É caracterizada por eosinofilia esofágica significativa e manifesta-se, mais comumente, por disfagia e impactação alimentar. Há, ainda, evidência de variabilidade sazonal de sintomas e o diagnóstico de EoE, sugerindo que as sensibilizações a aeroalérgicas são, provavelmente, um fator desencadeante (68). Alguns estudos em crianças e adultos também notaram um aumento no diagnóstico de EoE durante as estações em que existe mais pólen (69).

A suscetibilidade à EoE é mediada por locis atópicos da EoE, que podem ter efeitos sinérgicos, sugerindo que as associações genéticas da EoE provavelmente dependem da doença atópica (70). A nova interação genética demonstrada entre IL4 e TSLP pode ajudar a explicar em parte o alto grau de comorbidade da doença atópica presente em crianças com EoE (70).

Conjuntivite Alérgica

A conjuntivite alérgica é também uma comorbidade prevalente em pacientes com DA (41). Em pacientes com DA existem vários subtipos de conjuntivite, incluindo conjuntivite sazonal e alérgica, blefarconjuntivite atópica, queratoconjuntivite vernalconjuntivite papilar gigante e queratoconjuntivite atópica (71).

5.2. Comorbilidades não atópicas

Distúrbios Psicopatológicos

Défice de atenção e hiperatividade e distúrbios do sono

A DA ocorre, maioritariamente, na primeira infância, que é um período crítico da vida para o desenvolvimento físico e psicológico, sendo que as doenças mentais podem ser resultado de distúrbios crónicos, como é o caso da DA.

As doenças crónicas associam-se a um risco aumentado de problemas emocionais e comportamentais, incluindo o défice de atenção e hiperatividade (TDAH), que apesar de ser um distúrbio muito comum da infância pode persistir na idade adulta (72).

Foi sugerido que a superexpressão de mediadores inflamatórios, libertados durante respostas atópicas, pode afetar os circuitos cerebrais associados ao TDAH, tornando as crianças mais vulneráveis ao mesmo (73).

A associação entre atopia e distúrbios comportamentais compartilha fatores genéticos, sendo um deles a variante genética no gene que codifica o STAT 6, que tem sido associada a características relacionadas com a atopia (74) e é altamente expressa no SNC, sugerindo que desempenhe um papel importante também na patogénese do TDAH (75).

Foi, ainda, verificado que a DA grave se encontra relacionada com um aumento da prevalência de distúrbios do sono, e pode acarretar prejuízo significativo na qualidade de vida dos doentes (76).

Depressão, ansiedade e suicídio

A dermatite atópica pode regular fatores neuroimunes, como a sensibilidade induzida por neuropeptídeos e citocinas inflamatórias e, assim, o subsequente desenvolvimento de distúrbios da saúde mental (77, 78).

O prurido intenso, distúrbios do sono, isolamento social, má qualidade de vida e neuroinflamação contribuem para um aumento da ansiedade, depressão e/ou suicídio em pacientes com DA. Nestes doentes foram verificadas taxas significativamente mais elevadas de depressão clínica, uso de antidepressivos, suicídio em adultos e os que apresentam DA mais grave encontram-se mais deprimidos (76, 79). Também as crianças com DA apresentam maior taxa de depressão na sua família, comparativamente às crianças sem DA (79).

Apesar da prevalência de depressão não ser significativamente diferente entre pacientes com e sem DA, a DA mais grave e com scores pruríticos mais elevados, apresenta maior probabilidade para depressão (76).

Comorbilidades Cardio-Metabólicas

Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo e têm sido associadas a várias condições inflamatórias crônicas (80).

O comprometimento da barreira cutânea na DA leva a uma maior suscetibilidade à infecção local aguda e crônica, contribuindo para a inflamação (81), além de que alguns dos tratamentos utilizados para a DA também podem aumentar o risco cardiovascular (82, 83) através da hipertensão e dislipidemia, como é o caso dos glicocorticóides e ciclosporina (81).

Fibrilhação Auricular

A fibrilhação auricular é a arritmia mais comum, com prevalência de 4% em pessoas com idade igual ou superior a 60 anos (84).

Foi encontrado um aumento de 20% de risco de fibrilhação auricular em pacientes com DA moderada a grave (85).

Tal como nas DCV, a DA pode predispor à fibrilhação auricular devido a inflamação sistêmica de baixo grau persistente e/ou aumento da prevalência de fatores de risco quer psicossociais quer do estilo de vida resultante de DA, como o stress, hipertensão, tabagismo, diabetes, obesidade e hipercolesterolemia (86).

A idade mais frequentemente atingida em doentes com DA situa-se entre os 30 e os 65 anos e é relativamente baixa, considerando a idade usual de início da fibrilhação auricular (85).

Comorbilidades Imunoinflamatórias e Autoimunes

Doença Inflamatória Intestinal

A DA e doença inflamatória intestinal são dois distúrbios que se encontram relacionados com a uma disfunção da barreira. Existe uma associação frequente entre estas duas patologias que compartilham alguma etiologia e há algumas semelhanças na sua fisiopatologia, como uma desregulação na resposta Th1 e Th2 e das células T reguladoras (87).

O TNF- α e mastócitos desempenham um papel importante nas doenças atópicas, tendo sido o TNF- α também detetado nos mastócitos da parede ileal de pacientes com doença de Crohn (88).

Foi encontrado, num estudo, que pacientes com DA apresentam uma prevalência relativamente maior de colite ulcerosa e doença de Crohn, no entanto, neste último caso, a associação não foi estatisticamente significativa (89). Num outro estudo, foi verificado um risco

aumentado de desenvolver colite ulcerosa assim como doença de Crohn, quando comparados com controles sem DA (87).

Alopécia Areata e Vitiligo

A DA é um fator de risco para o desenvolvimento de alopecia areata e vitiligo, respectivamente 2,5 e 7,5 vezes (90). Uma explicação para esta associação passa pela resposta imune comum. As citocinas Th1 e Th2 foram encontradas em modelos animais de alopecia areata com um padrão bifásico de resposta Th2->Th1 tanto na DA como na alopecia areata. (91)

As mutações na FLG também são mais frequentes em pacientes com alopecia areata e histórico de DA, sendo que estas mutações se correlacionam com um pior curso da alopecia areata em pacientes com doenças atópicas (91).

O vitiligo é caracterizado pela despigmentação da pele, com inflamação predominantemente mediada por Th1. Chegou-se à conclusão que o status pró-inflamatório da DA pode predispor à destruição de melanócitos e que prurido e arranhamento constantes podem induzir o efeito de Koebner, no vitiligo (92).

Doença Tiroideia

Existe maior prevalência de autoimunidade tiroideia em pacientes com DA quando comparados com controles saudáveis (93, 94). Com grande frequência os autoanticorpos anti-tiroideus na DA são da classe IgE, o que apoia a ideia de que a relação entre a DA e a autoimunidade da tireóide poderá resultar de uma desregulação imunológica semelhante (93, 94).

Artrite Reumatóide

Foi encontrado um risco aumentado de desenvolver artrite reumatóide em pacientes com DA e levantada a hipótese de que as respostas Th1 e Th17, contribuindo para a cronicidade da artrite reumatóide, desempenham um papel na transição para a inflamação crônica na DA (87, 93).

A inflamação cutânea crônica com aumento das respostas Th1 e Th17 em indivíduos com DA pode levar ao desenvolvimento de artrite reumática ou outras doenças autoimunes (87).

Lúpus Eritematoso Sistêmico

Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentaram maior taxa de DA relativamente à população geral, 6,81% e 3,06%, respectivamente (95).

À semelhança da DA, uma resposta imune mediada por Th2 e níveis elevados de IgE sérica foram descritos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, com IgE autorreativa e ativação de basófilos, que parecem contribuir para a patogênese do lúpus eritematoso

sistêmico (96). Essas desregulações imunológicas podem levar à produção de autoanticorpos no lúpus eritematoso sistêmico e em doenças atópicas.

Anticorpos antinucleares, anti-SSA, anti-RNP, e vários autoanticorpos da classe IgE foram detetados em pacientes com DA (95), sugerindo uma correlação fisiopatológica entre a DA e o lúpus eritematoso sistêmico.

Osteoporose

A osteoporose é uma doença óssea metabólica sistêmica multifatorial e é caracterizada por uma perda progressiva de massa óssea e microarquitetura, resultando num elevado risco de fratura óssea.

A densidade mineral óssea (DMO) pode estar relacionada com a maior incidência de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase e dermatite atópica (97).

Em pacientes com DA moderada a grave, cerca de um terço apresenta uma diminuição da DMO significativamente associada ao sexo feminino, idade avançada, depressão e uso de corticosteróides sistêmicos (97).

A DA também está associada à obesidade, tabagismo e alto consumo de álcool, todos considerados fatores de risco para osteoporose (25).

Já que os pacientes com DA apresentam maior prevalência de sintomas depressivos e sintomas psicossomáticos e a depressão também está associada à baixa DMO (98) pode prever-se que o risco aumentado de osteoporose na DA esteja correlacionado com a depressão.

Existem, ainda, relatos que de a vitamina D também poderá desempenhar um papel na patogênese da DA (99) e os níveis baixos de vitamina D podem reduzir substancialmente a massa óssea, o que leva à osteoporose (100).

Uma outra causa de perda óssea em pacientes com DA é a natureza inflamatória do distúrbio, especialmente em pacientes com controle inadequado da atividade da doença (101, 102).

6. Conclusão

A dermatite atópica está associada a múltiplas comorbilidades de natureza alérgica, autoimune e cardiovascular e da saúde mental, que devem ser consideradas na tomada de decisão terapêutica. A ocorrência de ansiedade e sintomas depressivos pode justificar um tratamento mais agressivo, usando agentes sistêmicos para alcançar um melhor controle da DA a longo prazo. As abordagens de tratamento devem ser usadas na DA que não causem ou agravem iatrogenicamente infecções cutâneas ou extracutâneas ou aumentem o risco cardiovascular. Finalmente, a triagem e o diagnóstico adequados das comorbilidades da DA são essenciais para melhorar a longevidade e a saúde geral dos pacientes com DA.

O conhecimento da associação da DA com comorbilidades atópicas, autoimunes, neuropsiquiátricas e síndrome metabólico poderá facilitar a sua detecção e tratamento precoce. Ainda, o entendimento da fisiopatologia da DA e suas comorbilidades pode permitir entender melhor as diferentes patologias associadas, nomeadamente as atópicas e autoimunes, e desenvolver estratégias de intervenção preventivas.

7. Agradecimentos

A concretização do trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina, sob a forma de um artigo de revisão só seria possível graças ao apoio incondicional de várias pessoas ao longo destes 6 anos, que de uma forma ou de outra marcaram as várias etapas deste meu percurso.

À minha mãe, irmã, avós e restante família por estarem sempre do meu lado e terem sido o meu porto de abrigo nos momentos mais difíceis. Sem o vosso amor e carinho não seria possível ter chegado até aqui. Um simples obrigado nunca será suficiente para agradecer tudo aquilo que fizeram e continuam a fazer por mim.

À Professora Doutora Margarida Gonçalo, minha orientadora, por ter aceite acompanhar-me na elaboração deste trabalho. A sua prestimosa ajuda aliada ao rigor científico com que sempre pautou os seus comentários foram, sem dúvida, imprescindíveis para a conclusão com sucesso deste artigo de revisão.

Ao meu padrinho da faculdade, André Costa, e às minhas amigas pela vossa amizade e por todos os momentos que tivemos oportunidade de partilhar, momentos esses que marcaram a minha vida académica. Sem vocês, Coimbra não seria a mesma.

8. Bibliografia

1. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):67-73.
2. Kowalska-Oleędzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*. 2019;8(1):126-8.
3. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):52.
4. Cheng BT, Silverberg JI. Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):179-85.
5. Chovatiya R, Silverberg JI. Pathophysiology of Atopic Dermatitis and Psoriasis: Implications for Management in Children. *Children (Basel)*. 2019;6(10).
6. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med*. 2015;4(5):884-917.
7. Grobe W, Bieber T, Novak N. Pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(4):433-40.
8. Rajagopalan M, De A, Godse K, Krupa Shankar DS, Zawar V, Sharma N, et al. Guidelines on Management of Atopic Dermatitis in India: An Evidence-Based Review and an Expert Consensus. *Indian J Dermatol*. 2019;64(3):166-81.
9. Darrigade AS, Colmant C, de Montjoye L, Herman A, Bugli C, Tromme I, et al. Atopic Dermatitis Score 7 (ADS7): A promising tool for daily clinical assessment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2019.
10. Suzuki Y, Kodama M, Asano K. Skin barrier-related molecules and pathophysiology of asthma. *Allergol Int*. 2011;60(1):11-5.
11. Cepelak I, Dodig S, Pavic I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(2):020501.
12. Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int*. 2012;61(1):3-17.
13. Hoffjan S, Beygo J, Akkad DA, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT. Analysis of variation in the IL7RA and IL2RA genes in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2009;55(2):138-44.
14. Gao PS, Rafaels NM, Mu D, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, et al. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1403-7 e4.
15. Wang IJ, Lin TJ. FLG P478S polymorphisms and environmental risk factors for the atopic march in Taiwanese children: a prospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(1):52-7.
16. Somanunt S, Chinratanapisit S, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2017;35(3):137-43.
17. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology*. 2004;112(3):352-63.
18. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(378).
19. Seiti Yamada Yoshikawa F, Feitosa de Lima J, Notomi Sato M, Álefe Leuzzi Ramos Y, Aoki V, Leao Orfali R. Exploring the Role of. *Toxins (Basel)*. 2019;11(6).
20. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DYM. Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593-603.

21. Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, et al. Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1272-4 e3.
22. Simpson EL, Villarreal M, Jepson B, Rafaels N, David G, Hanifin J, et al. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with Staphylococcus aureus Have a Distinct Phenotype and Endotype. *J Invest Dermatol*. 2018;138(10):2224-33.
23. Tham EH, Leung DY. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):4-15.
24. Hendricks AJ, Mills BW, Shi VY. Skin bacterial transplant in atopic dermatitis: Knowns, unknowns and emerging trends. *J Dermatol Sci*. 2019;95(2):56-61.
25. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):721-8 e6.
26. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606-13.
27. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):260-9, 9 e1-7.
28. Okamoto M, Takahagi S, Tanaka A, Ogawa A, Nobuki H, Hide M. A case of Kaposi varicelliform eruption progressing to herpes simplex virus hepatitis in an immunocompetent patient. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(5):636-8.
29. Damour A, Garcia M, Seneschal J, Leveque N, Bodet C. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019.
30. Micali G, Lacarrubba F. Eczema Herpeticum. *N Engl J Med*. 2017;377(7):e9.
31. Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Chem Immunol Allergy*. 2012;96:89-95.
32. Novelli VM, Atherton DJ, Marshall WC. Eczema herpeticum. Clinical and laboratory features. *Clin Pediatr (Phila)*. 1988;27(5):231-3.
33. Manti S, Amorini M, Cuppari C, Salpietro A, Porcino F, Leonardi S, et al. Filaggrin mutations and Molluscum contagiosum skin infection in patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(5):446-51.
34. Silverberg NB. Pediatric molluscum: an update. *Cutis*. 2019;104(5):301-5;E1;E2.
35. Bergot AS, Monnet N, Le Tran S, Mittal D, Al-Kouba J, Steptoe RJ, et al. HPV16 E7 expression in skin induces TSLP secretion, type 2 ILC infiltration and atopic dermatitis-like lesions. *Immunol Cell Biol*. 2015;93(6):540-7.
36. StatPearls. 2020.
37. Owen JL, Vakharia PP, Silverberg JI. The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):293-302.
38. Hanifin JM. Filaggrin mutations and allergic contact sensitization. *J Invest Dermatol*. 2008;128(6):1362-4.
39. Xu S, Kwa M, Lohman ME, Evers-Meltzer R, Silverberg JI. Consumer Preferences, Product Characteristics, and Potentially Allergenic Ingredients in Best-selling Moisturizers. *JAMA Dermatol*. 2017;153(11):1099-105.
40. Landeck L, Visser M, Skudlik C, Brans R, Kezic S, John SM. Clinical course of occupational irritant contact dermatitis of the hands in relation to filaggrin genotype status and atopy. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1302-9.
41. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):569-75.
42. Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS, Gislason GH, Skov L, Egeberg A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):280-6 e1.
43. Gnana Jothi V, McGimpsey S, Sharkey JA, Chan WC. Retinal detachment repair and cataract surgery in patients with atopic dermatitis. *Eye (Lond)*. 2017;31(9):1296-301.
44. Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, Berin CM, Boguniewicz M, Busse WW, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on "Atopic

- dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions". *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):894-913.
45. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46-55.
 46. Guibas GV, Mathioudakis AG, Tsoumani M, Tsabouri S. Relationship of Allergy with Asthma: There Are More Than the Allergy "Eggs" in the Asthma "Basket". *Front Pediatr*. 2017;5:92.
 47. Nibbering B, Ubags NDJ. Microbial interactions in the atopic march. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(1):12-23.
 48. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):36-43.
 49. Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):872-7 e9.
 50. Ravnborg N, Ambikaibalan D, Agnihotri G, Price S, Rastogi S, Patel KR, et al. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020.
 51. Lin CH, Wang JL, Chen HH, Hsu JY, Chao WC. Shared prenatal impacts among childhood asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis: a population-based study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:52.
 52. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet*. 2017;49(12):1752-7.
 53. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17098.
 54. Manam S, Tsakok T, Till S, Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(5):423-9.
 55. Ling Z, Li Z, Liu X, Cheng Y, Luo Y, Tong X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(8):2546-56.
 56. Asai Y, Greenwood C, Hull PR, Alizadehfar R, Ben-Shoshan M, Brown SJ, et al. Filaggrin gene mutation associations with peanut allergy persist despite variations in peanut allergy diagnostic criteria or asthma status. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):239-42.
 57. Leung DYM, Calatroni A, Zaramela LS, LeBeau PK, Dyjack N, Brar K, et al. The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as a unique endotype. *Sci Transl Med*. 2019;11(480).
 58. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):255-64.
 59. Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ*. 1996;313(7056):518-21.
 60. Campos Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y, Mashimo Y, Arima T, Matsuura T, et al. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(8):716-21.
 61. Amoli MM, Hand S, Hajeer AH, Jones KP, Rolf S, Sting C, et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes Immun*. 2002;3(4):220-4.
 62. Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics*. 2004;114(1):27-32.
 63. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents:

- results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1163-9, 9 e1-4.
64. Dellon ES. Eosinophilic esophagitis: diagnostic tests and criteria. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(4):382-8.
 65. DeBrosse CW, Collins MH, Buckmeier Butz BK, Allen CL, King EC, Assa'ad AH, et al. Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia, 1982-1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):112-9.
 66. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):954-61.
 67. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995;109(5):1503-12.
 68. Lehman HK, Lam W. Eosinophilic Esophagitis. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):955-65.
 69. Fahey L, Robinson G, Weinberger K, Giambrone AE, Solomon AB. Correlation Between Aeroallergen Levels and New Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis in New York City. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):22-5.
 70. Martin LJ, He H, Collins MH, Abonia JP, Biagini Myers JM, Eby M, et al. Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1690-8.
 71. Guglielmetti S, Dart JK, Calder V. Atopic keratoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(5):478-85.
 72. Zhou RY, Wang JJ, Sun JC, You Y, Ying JN, Han XM. Attention deficit hyperactivity disorder may be a highly inflammation and immune-associated disease (Review). *Mol Med Rep.* 2017;16(4):5071-7.
 73. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy.* 2010;65(12):1506-24.
 74. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(3):169-82.
 75. Yukawa K, Kishino M, Goda M, Liang XM, Kimura A, Tanaka T, et al. STAT6 deficiency inhibits tubulointerstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Int J Mol Med.* 2005;15(2):225-30.
 76. Ahn HJ, Shin MK, Seo JK, Jeong SJ, Cho AR, Choi SH, et al. Cross-sectional study of psychiatric comorbidities in patients with atopic dermatitis and nonatopic eczema, urticaria, and psoriasis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1469-78.
 77. Labrecque G, Vanier MC. Biological rhythms in pain and in the effects of opioid analgesics. *Pharmacol Ther.* 1995;68(1):129-47.
 78. Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(1):12-23.
 79. Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):402-10.
 80. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol.* 2011;27(2):174-82.
 81. Ascott A, Mulick A, Yu AM, Prieto-Merino D, Schmidt M, Abuabara K, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1821-9.
 82. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):764-70.

83. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480-9.
84. Amin A, Houmsse A, Ishola A, Tyler J, Houmsse M. The current approach of atrial fibrillation management. *Avicenna J Med.* 2016;6(1):8-16.
85. Schmidt SAJ, Olsen M, Schmidt M, Vestergaard C, Langan SM, Deleuran MS, et al. Atopic dermatitis and risk of atrial fibrillation or flutter: a 35-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol.* 2019.
86. Dogan P, Grbovic E, Inci S, Bayraktar F, Cagli K. Azathioprine-induced atrial fibrillation. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4(4):207-9.
87. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Folster-Holst R, Rodriguez E, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):130-6.
88. Myrelid P, Dufmats M, Lilja I, Grinn C, Lannerstad O, Sjobahl R. Atopic manifestations are more common in patients with Crohn disease than in the general population. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(8):731-6.
89. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology.* 2015;231(1):35-40.
90. Drucker AM, Thompson JM, Li WQ, Cho E, Li T, Guttman-Yassky E, et al. Incident alopecia areata and vitiligo in adult women with atopic dermatitis: Nurses' Health Study 2. *Allergy.* 2017;72(5):831-4.
91. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M, National Alopecia Areata R. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(4):581-91.
92. Lee H, Lee MH, Lee DY, Kang HY, Kim KH, Choi GS, et al. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. *Yonsei Med J.* 2015;56(3):719-25.
93. Wu LC, Hwang CY, Chung PI, Hua TC, Chen YD, Chu SY, et al. Autoimmune disease comorbidities in patients with atopic dermatitis: a nationwide case-control study in Taiwan. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(6):586-92.
94. Pedulla M, Fierro V, Papacchiolo V, Alfano R, Ruocco E. Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children affected with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(8):1057-60.
95. Hsiao YP, Tsai JD, Muo CH, Tsai CH, Sung FC, Liao YT, et al. Atopic diseases and systemic lupus erythematosus: an epidemiological study of the risks and correlations. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(8):8112-22.
96. Charles N, Rivera J. Basophils and autoreactive IgE in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):378-87.
97. Wu CY, Lu YY, Lu CC, Su YF, Tsai TH, Wu CH. Osteoporosis in adult patients with atopic dermatitis: A nationwide population-based study. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171667.
98. Wu Q, Magnus JH, Liu J, Bencaz AF, Hentz JG. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1309-20.
99. Oren E, Banerji A, Camargo CA, Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):533-4.
100. Peterlik M, Boonen S, Cross HS, Lamberg-Allardt C. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6(10):2585-607.
101. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1576-80.

102. Tsai MS, Lin CL, Tu YK, Lee PH, Kao CH. Risks and predictors of osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in an Asian population: a nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract.* 2015;69(2):235-41.