BJGH Brazilian Journal of Global Health
Revista Brasileira de Saúde Global

Dermatite atópica na infância e a marcha atópica

João Vitor da Silva Borges[1], Jefferson Russo Victor[1,2]

[1]Universidade Santo Amaro - UNISA, São Paulo/SP, Brasil.
[2]Universidade de São Paulo - USP, São Paulo/SP, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO

O objetivo desse trabalho de revisão foi colaborar com o entendimento da fisiopatologia da Dermatite Atópica (DA) na infância e relacionar com o desenvolvimento da “marcha atópica”.

MÉTODOS

Estudo de revisão narrativa.

RESULTADOS

Foi descoberta uma complexidade de endótipos da DA, com pelo menos quatro tipos de clusters de biomarcadores, que podem complementar na determinação do processo de desenvolvimento da DA, sendo elencados ao longo desse artigo de revisão. Até a presente data desta revisão narrativa, existem duas principais teorias para a explicação da sua fisiopatologia: a “teoria de fora para dentro” e a “teoria de dentro para fora”, sendo a primeira baseada em mutações do gene Filagrina (FLG), fundamental na formação da pele e na regulação da síntese de IgE, por meio das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, e a segunda sugere que a DA é consequência do prurido intenso experimentado pelos pacientes.

CONCLUSÕES

A DA representa uma condição inflamatória crônica e multifatorial da pele, tendo uma maior prevalência durante a infância, em crianças até os sete anos. Observou-se que a DA é a expressão inicial de um fenótipo atópico intenso na infância, o que pode contribuir para o desenvolvimento de outras doenças atópicas como asma alérgica, rinite alérgica e alergia alimentar, sendo este processo denominado como "marcha atópica". Entretanto, a patogênese da DA não foi totalmente elucidada, evidenciando a necessidade de novas pesquisas na área.

DESCRITORES

Dermatite atópica; Asma alérgica; Alergia alimentar; Rinite alérgica; Marcha atópica.

Autorcorrespondente:
Jefferson Russo Victor.
Pesquisador na Faculdade de Medicina da USP e Professor de Pós-graduação (Mestrado em Ciências da Saúde) e Graduação (Medicina) na UNISA. R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuias, São Paulo – SP, Brasil.
E-mail: victorjr@usp.br.
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6092-8394.

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons.

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

DOI: https://doi.org/10.56242/globalhealth;2024;4;14;37-40

Patogênese da DA e fatores relacionados à infância

Também referida como Eczema Atópico, a DA representa uma condição inflamatória crônica e multifatorial da pele. Além disso, a variedade de manifestações clínicas da DA é um desafio significativo na definição precisa da sua prevalência. No entanto, evidências sugerem que é uma das doenças crônicas mais prevalentes globalmente. Inicialmente, foi considerada uma doença infantil que afetava crianças até os sete anos de idade, tendo uma prevalência de até 25% nesse público específico. Entretanto, dados indicam uma ocorrência substancial de DA em adultos, variando de 7% a 10%[1-3]. Ademais, a DA contribui principalmente para a carga de doenças não fatais associadas às condições da pele[4].

A DA pode se manifestar em qualquer estágio da vida, embora tenha uma incidência maior na infância, sendo caracterizada por lesões eczematosas recorrentes (manchas eritematosas mal definidas com exsudação, formação de bolhas e crostas nos estágios iniciais e descamação, fissuração e liquenificação nos estágios posteriores), prurido intenso e desconforto[5]. Dessa forma, essas manifestações podem levar à insônia, diminuição da autoestima e baixo desempenho na escola e no trabalho e afetando aproximadamente 80% dos pacientes antes dos seis anos de idade[6]. Além disso, a trajetória da doença pode persistir por muitos anos ou exibir um padrão de remissão-recidiva[5].

Contrariamente aos estudos anteriores que sugeriam uma taxa de remissão superior a 50% em crianças afetadas, estudos transversais demonstram uma prevalência de um ano de cerca de 10%[2]. Também, uma meta-análise abrangendo sete estudos de coorte de nascimento até 26 anos de acompanhamento não revelou disparidade significativa na prevalência de DA entre a infância e a idade adulta[3].

Na infância, a DA pode estar relacionada às alergias induzidas por alimentos e alérgenos inalados que frequentemente coexistem com rinite alérgica e asma em até um terço dos pacientes[7-9]. Dado que o desenvolvimento de alergias em crianças com DA parece estar relacionado mais à genética do que fatores ambientais[10, 11]. Por outro lado, a associação da DA com comorbidades não atópicas, incluindo transtornos de saúde mental (transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, depressão e ansiedade) e doenças autoimunes ou imunomediadas, também foi descrita na infância[12, 13].

Em relação à fisiopatologia, proposições teóricas sugerem dois caminhos de desenvolvimento para a DA: a “teoria de fora para dentro” e a “teoria de dentro para fora”. A “teoria de fora para dentro” postula que a DA se origina de mutações no gene Filagrina (FLG), uma proteína estrutural crucial na formação da pele, e na regulação da síntese de anticorpos IgE mediada por citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13[5]. Coletivamente, esses fatores resultam em uma barreira epidérmica comprometida e produção elevada de IgE[14, 15], levando à perda transepidérmica de água e desregulação do sistema imunológico, promovendo a infiltração de patógenos como *Staphylococcus aureus*[16] e debris celulares, facilitando o estabelecimento da DA.

Por outro lado, a “teoria de dentro para fora” sugere que a DA pode se desenvolver como consequência da coceira intensa experimentada pelos pacientes[17]. O prurido leva à lesões, facilitando a entrada de debris celulares e patógenos, incluindo *S. aureus*, o agente primário causador de infecções cutâneas em 90% dos pacientes com DA[17, 18]. Apesar de ser uma das doenças dermatológicas mais comuns, a patogênese da DA permanece incompleta.

Apesar disso, descobertas sugerem a complexidade dos endótipos da DA, com pelo menos quatro tipos distinguíveis, por meio de clusters de biomarcadores, esses endótipos podem ser identificados sucintamente por clusters de biomarcadores e são classificados como o *cluster* "quimiocinas de *homing* (endereçamento) na pele/IL-1R1-dominante", o cluster "Th1/Th2/Th17-dominante", o cluster "Th2/Th22/Quimiocina dominante regulada por pulmão e ativação" e o *cluster* "Th2/eosinófilo-inferior"[19]. Portanto, essas demonstrações destacam a necessidade de mais pesquisas sobre as interações intricadas entre células e moléculas naturalmente desenvolvidas ou induzidas para determinar a patogênese da DA[20, 21].

Em crianças e adolescentes, os fenótipos clínicos da DA podem ser categorizados pela idade de início, resultando na descrição de quatro tipos: infantil (menos de dois anos), infância precoce (entre 2 e 6 anos), infância tardia (entre 6 e 12 anos) e adolescência (entre 12 e 18 anos)[22, 23].

Um estudo que avaliou as mudanças imunológicas precoces durante o início da dermatite atópica indicou que recém-nascidos saudáveis e aqueles predispostos à DA tinham uma maior tendência para o Th2 ao comparar com os adultos e baixos níveis de Th1 e células Th1 expressando antígeno linfocitário cutâneo (CLA). No mesmo estudo, avaliaram crianças (<5 anos) com DA moderada a grave, observou-se que nesta faixa etária havia um desenvolvimento tardio de células Th1 de *homing* na pele CLA+ na circulação periférica quando comparadas com o grupo controle emparelhados por idade. Logo, foi concluído que crianças e adultos com DA, compartilham a ativação do Th2, mas a ativação Th1 está presente consistentemente em adultos[24]. Essas observações foram consistentes com a demonstração de que as células Th2 CLA+ são expandidas em todos os grupos etários, incluindo bebês[25].

Além disso, a hiperplasia epidérmica é mais pronunciada na pele lesionada de crianças com DA com menos de cinco anos de idade do que em adultos com DA. Notavelmente, a pele não lesionada de crianças com DA também exibe hiperplasia significativa em comparação com a pele não lesionada de adultos[26]. Essas análises indicam que o desenvolvimento da DA pode se iniciar antes do aparecimento da pele lesionada em crianças propensas a desenvolver DA.

Um estudo que avaliou as características periféricas das células Th em pacientes com DA agrupados por idade, desde o nascimento até mais de 18 anos, demonstrou que indivíduos com DA moderada a grave tinham o traço comum de desvio Th2 e Th22 na pele em comparação com controles emparelhados por idade[27], mas o mesmo estudo concluiu algumas diferenças entre os grupos etários com DA, em que os bebês exibiram o padrão Th17 mais alto, enquanto adultos de longa data exibem o padrão Th1 mais alto. Essa observação reforça que o desenvolvimento do DA atópico na infância pode diferir em adultos.

De uma perspectiva de pesquisa disruptiva, foi demonstrado que o repertório de idiótipos de IgG obtido de adultos com DA pode modular os linfócitos tímicos neonatais, induzindo-os a adquirir padrões e fenótipos celulares relacionados à DA. Nesse contexto, usando um modelo *in vitro* de timócitos neonatais cultivados na presença de IgG de adultos com DA moderada a grave ou controles de IgG (doadores saudáveis ou IgG polivalente terapêutica), foi demonstrado que a IgG da DA poderia induzir células T CD4+ e CD8+ tímicas a produzir IL-17 e IL-10[28], Linfócitos TNK invariantes (TNKi) a produzir IL-4, IL-17 e IL-10[29], células Tγδ tímicas a adquirir um perfil de secreção de IL-22/IL-17 com fenótipo de *homing* na pele[30] e células T CD4+ tímicas a produzir IL-22 expressar a molécula de *homing* na pele CLA[31]. Juntas, essas análises enriquecem a discussão sobre a origem fisiopatológica da DA, sugerindo que os idiótipos de IgG produzidos por indivíduos que desenvolveram DA também podem contribuir para os estágios iniciais de seu desenvolvimento.

Outra característica observada em crianças com DA é o aumento significativo na prevalência de asma e alergias alimentares, principalmente aos seis anos de idade e entre crianças com fenótipos iniciais de DA, particularmente aquelas com sintomas persistentes[32]. Essa observação também foi indicada em um estudo envolvendo crianças e adolescentes com DA que revelou um aumento da incidência de outras comorbidades alérgicas, como alergias alimentares, rinite alérgica, asma e sensibilização a alérgenos inalantes na primeira infância (< 2 anos de idade) em comparação com crianças mais velhas[23].

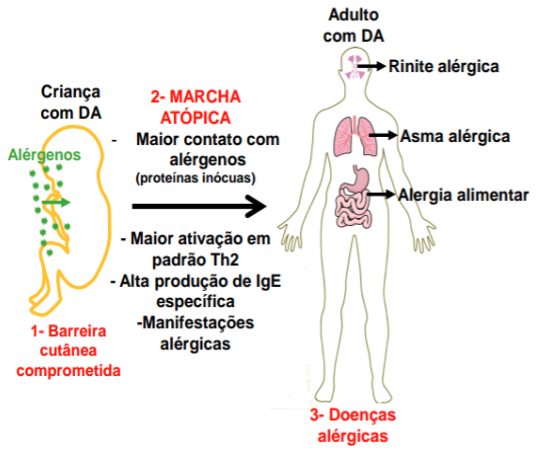
Essas últimas observações fisiopatológicas abrem espaço para uma discussão diferente, onde se torna possível observar que o desenvolvimento da DA pode colaborar com o desenvolvimento de doenças alérgicas, que aparentemente podem se tornar mais frequentes com o envelhecimento. Embora uma proporção considerável de pacientes com DA possa experimentar remissão completa antes dos dois anos de idade, estima-se que 40% continuem a lidar com a doença por um período prolongado[33]. Esse subconjunto de pacientes pode representar uma população com alto risco para a chamada "marcha atópica"[34].

A "marcha atópica" em pacientes com DA

Independentemente dos possíveis mecanismos patogênicos, pacientes com DA possuem uma barreira cutânea comprometida que facilita a transferência de proteínas inócuas (incluindo alérgenos) através das barreiras epiteliais, favorecendo a sensibilização do organismo em um padrão relacionado a doenças alérgicas, o padrão Th2. O estabelecimento deste padrão, consequentemente favorece a formação de uma resposta imune específica mediada por anticorpos IgE que, após estabelecimento em epitélios, passa a mediar a ativação de mastócitos de maneira antígeno específica. Essa combinação de fatores vai ganhando amplitude com o passar dos anos caracterizando a "Marcha Atópica", onde doenças alérgicas como asma alérgica, rinite alérgica e alergia alimentar se estabelecem na vida adulta[5, 35, 36].

Nas últimas duas décadas anteriormente a essa revisão narrativa, a "marcha atópica" tem sido amplamente evidenciada na prevalência temporal de doenças alérgicas em pacientes com DA, como relatado em estudos epidemiológicos[35]. Essas mudanças geralmente se manifestam a partir de DA tendo início com manifestações alérgicas alimentares na infância que posteriormente progridem com o desenvolvimento da rinite alérgica e asma alérgica, o que eventualmente pode ser evidenciado ainda durante a infância[36]. Entretanto, certamente resultam em indivíduos adultos com doenças alérgicas estabelecidas (Figura 1), o que tem grande impacto na saúde destes indivíduos por agravarem seu grau de sensibilidade à exposição ambiental a alérgenos que podem ser ingeridos ou inalados. Essas observações deram origem à hipótese de que a DA é a expressão inicial de um fenótipo atópico ou alérgico intenso durante a infância que poderia corroborar com observações epidemiológicas posteriores, indicando a associação com rinite alérgica e asma alérgica[37-39].

Figura 01 - Marcha Atópica em pacientes com Dermatite Atópica.



Legenda:
1- Pacientes com dermatite atópica (DA) na infância têm a barreira cutânea comprometida, permitindo maior permeabilidade a proteínas inócuas, facilitando a sensibilização específica do sistema imune. 2- Durante seu desenvolvimento esse indivíduo estabelece um predomínio de respostas de padrão Th2 com alta produção de IgE, facilitando gradualmente o desenvolvimento de manifestações clínicas alérgicas. 3- Na idade adulta doenças alérgicas como a asma, a rinite e alergias alimentares se estabelecem caracterizando a chamada "Marcha Atópica".

Fonte: Autores.

A susceptibilidade às doenças alérgicas respiratórias é significativamente maior em crianças que apresentam o fenótipo da DA sendo de início precoce e persistente, com altos níveis de anticorpos IgE específicos progredindo na marcha atópica em direção à rinite alérgica e asma alérgica em comparação aos indivíduos que não produzem intensa resposta mediada por IgE específica a alérgenos[33, 40].

Embora menos de 10% das crianças com DA progridam através das manifestações completas que caracterizam a marcha atópica, vários estudos indicam que indivíduos com DA de início precoce têm mais probabilidade de apresentar sintomas posteriormente na vida[41, 42]. Juntos, esses estudos sugerem que identificar bebês com alto risco de DA na infância pode determinar a intervenções precoces para modular o desenvolvimento da marcha atópica. No entanto, até o presente nenhum estudo de intervenção foi encontrado na literatura no intuito de modular a marcha atópica.

REFERÊNCIAS

1. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. PLoS One. 2012;7(7):e39803. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039803.
2. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. J Allergy Clin Immunol. 2013 Nov;132(5):1132-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.031.
3. Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Allergy. 2018 Mar;73(3):696-704. DOI: https://doi.org/10.1111/all.13320.
4. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol. 2014 Jun;134(6):1527-34. DOI: https://doi.org/10.1038/jid.2013.446.
5. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018 06 21;4(1):1. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z.
6. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol. 2004 Jun;15(3):221-9. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00160.x.
7. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2007 Sep;120(3):565-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.042
8. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2008 Jan;58(1):68-73. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.041.
9. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013 Jan;1(1):22-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.11.005.
10. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen KC, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. Lancet Respir Med. 2014 Feb;2(2):131-40. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70277-7.
11. 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 Dec;49(12):1752-7. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3985.
12. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. Allergy. 2010 Dec;65(12):1506-24. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02449.x.
13. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2013 Feb;131(2):428-33. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.041.
14. Katsuta M, Takigawa Y, Kimishima M, Inaoka M, Takahashi R, Shiohara T. NK cells and gamma delta+ T cells are phenotypically and functionally defective due to preferential apoptosis in patients with atopic dermatitis. J Immunol. 2006 Jun 15;176(12):7736-44. DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7736.
15. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. Am J Manag Care. 2017 Jun;23(8 Suppl):S115-S23.

16. Boothe WD, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. Advances in experimental medicine and biology. 2017. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_3.
17. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 1:8-16. DOI: https://doi.org/10.1159/000370220.
18. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. Acta Med Port. 2019 Sep 02;32(9):606-13. DOI: https://doi.org/10.20344/amp.11963.
19. Bakker DS, Nierkens S, Knol EF, Giovannone B, Delemarre EM, van der Schaft J, et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. J Allergy Clin Immunol. 2021 01;147(1):189-98. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.062.
20. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Nierkens S, Giovannone B, Csomor E, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):730-7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.023.
21. Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2019-2020: Endotypes from skin barrier, ethnicity, properties of antigen, cytokine profiles, microbiome, and engagement of immune cells. J Allergy Clin Immunol. 2021 12;148(6):1451-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.022.
22. Silverberg JI, Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, et al. Phenotypical Differences of Childhood- and Adult-Onset Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1306-12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.005.
23. Jeon YH, Ahn K, Kim J, Shin M, Hong SJ, Lee SY, et al. Clinical Characteristics of Atopic Dermatitis in Korean School-Aged Children and Adolescents According to Onset Age and Severity. J Korean Med Sci. 2022 Jan 24;37(4):e30. DOI: https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e30.
24. Brunner PM. Early immunologic changes during the onset of atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019 Aug;123(2):152-7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.033.
25. Czarnowicki T, He H, Canter T, Han J, Lefferdink R, Erickson T, et al. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jan;145(1):215-28. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.031.
26. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. J Allergy Clin Immunol. 2016 Dec;138(6):1639-51. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.013.
27. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jul;148(1):148-63. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.001.
28. Sgnotto FDR, de Oliveira MG, Lira AAL, Inoue AHS, Titz TO, Orfali RL, et al. IgG from atopic dermatitis patients induces IL-17 and IL-10 production in infant intrathymic TCD4 and TCD8 cells. Int J Dermatol. 2018 Apr;57(4):434-40. DOI: https://doi.org/10.1111/ijd.13907.
29. Santos LS, Sgnotto FDR, Sousa TR, Orfali RL, Aoki V, Duarte AJDS, et al. IgG from atopic dermatitis patients induces non-atopic infant thymic invariant natural killer T (iNKT) cells to produce IL-4, IL-17, and IL-10. Int J Dermatol. 2019 Oct. DOI: https://doi.org/10.1111/ijd.14688.
30. Fagundes BO, de Sousa TR, Nascimento A, Fernandes LA, Sgnotto FDR, Orfali RL, et al. IgG from Adult Atopic Dermatitis (AD) Patients Induces Nonatopic Neonatal Thymic Gamma-Delta T Cells (γδT) to Acquire IL-22/IL-17 Secretion Profile with Skin-Homing Properties and Epigenetic Implications Mediated by miRNA. Int J Mol Sci. 2022 Jun 20;23(12). DOI. https://doi.org/10.3390/ijms23126872.
31. de Sousa TR, Fagundes BO, Nascimento A, Fernandes LA, Sgnotto FDR, Orfali RL, et al. IgG from Adult Atopic Dermatitis (AD) Patients Induces Thymic IL-22 Production and CLA Expression on CD4+ T Cells: Possible Epigenetic Implications Mediated by miRNA. Int J Mol Sci. 2022 Jun 20;23(12). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23126867.
32. Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrländer C, et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. JAMA Pediatr. 2017 Jul 01;171(7):655-62. DOI: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0556.
33. Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Rousseau R, Dybuncio A, et al. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Jan;110(1):24-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.10.005.
34. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr;139(4S):S58-S64. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.008.
35. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. Immunol Allergy Clin North Am. 2010 Aug;30(3):269-80. DOI: https://doi.org/10.1016/j.iac.2010.06.003.
36. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. Front Immunol. 2020;11:1907. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907.
37. Saunes M, Øien T, Dotterud CK, Romundstad PR, Storrø O, Holmen TL, et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. BMC Pediatr. 2012 Oct 24;12:168. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-168.
38. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. Allergy. 2014 Jan;69(1):17-27. DOI: https://doi.org/10.1111/all.12268.
39. Tham EH, Leung DY. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. Allergy Asthma Immunol Res. 2019 Jan;11(1):4-15. DOI: https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.1.4.
40. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. Allergy. 2001 May;56(5):452-3. DOI: https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056005452.x.
41. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. Allergy. 2013 Apr;68(4):498-506. DOI: https://doi.org/10.1111/all.12112.
42. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. PLoS Med. 2014 Oct;11(10):e1001748. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001748.