



Dermatite atopica, sovrainfezioni e vitamina D: c'è una correlazione?

Cecilia Benetti¹
Laura Colavita²
Federica De Marchi¹
Pasquale Comberiat¹
Diego Peroni³

¹ Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica, Università di Verona;
² U.O.C. di Genetica e Immunologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Messina;
³ Dipartimento di Scienze Mediche, Clinica Pediatrica, Policlinico Universitario di Ferrara

Parole chiave

dermatite atopica, vitamina D, Staphylococcus aureus, Malassezia, colonizzazione, infezioni

Abstract

La dermatite atopica (DA) è una complessa patologia infiammatoria cutanea a eziologia e patogenesi non ancora interamente note, ma che sicuramente consegue da un'interazione tra geni e ambiente. Alterazioni immunologiche e della barriera cutanea sono i 2 principali fattori patogenetici, su cui intervengono vari fattori ambientali alcuni dei quali recentemente studiati, come la vitamina D (che agisce sull'immunità cutanea) e alcuni microrganismi (che operano soprattutto nelle riacacerbazioni). Il nostro articolo riporta le evidenze ad oggi note sul rapporto tra Vitamina D (VD) e microrganismi nella patogenesi della DA. La ricerca è stata eseguita su PubMed con le parole DA, exacerbation, VD, Staphylococcus aureus (SA) e Malassezia. I risultati sono stati analizzati sistematicamente. Pochi studi prendono in analisi la relazione tra VD e microrganismi, ma molti di questi suggeriscono una correlazione tra questi aspetti.

Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria pruriginosa della cute caratterizzata da periodi di remissione e altri di riacutizzazione. Ve ne sono 2 forme: una estrinseca (che ha come protagonisti immunologici le ben note IgE e i linfociti Th2) e una intrinseca (in cui intervengono altri mediatori e i linfociti sono Th1). Tipiche poi della DA sono le alterazioni della barriera cutanea che aumentano notevolmente il rischio di sovrainfezioni batteriche e fungine¹. L'interesse della DA, soprattutto nei paesi industrializzati, è alto anche per la sua incidenza che si stima essere pari a circa il 20% della popolazione mondiale, con importanti variazioni nei vari paesi².

Staphylococcus aureus (SA) e DA

Lo SA è tra i batteri più temuti e studiati nella DA. È stato documentato che chi è affetto da DA presenta anche un rischio maggiore di colonizzazione cutanea da SA. Le evidenze scientifiche mostrano a tal proposito che circa il 90% dei pazienti con DA è colonizzato dallo SA (di cui il 15% con positività per lo SA meticillino-resistente) vs il 5-30% di individui non atopici³⁻⁶. Tale colonizzazione stimola la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte del sistema immunitario cutaneo, creando i presupposti per una cronicizzazione dell'infezione. La colonizzazione è maggiore nella cute del soggetto atopico per numerosi motivi, tra cui: 1) una ridotta produzione nello strato corneo di ceramidi e di

Corrispondenza

Diego Peroni
Dipartimento di Scienze Mediche,
Clinica Pediatrica, Policlinico
Universitario di Ferrara - E-mail:
perodiego@gmail.com

sfingosine, molecole protettive nei confronti dei microrganismi patogeni e di cui lo SA stesso può causare l'idrolizzazione tramite una ceramidasi batterica⁴; 2) una maggior esposizione di laminina e fibronectina epidermiche (molecole di adesione per lo SA) da parte della cute danneggiata³; 3) aumentata sintesi di interleuchina (IL)-4 che stimola la produzione di fibronectina⁴; 4) ridotta produzione di AMPs (peptidi ad azione antimicrobica), in particolare di LL-37 (catelicidina) e HBD-2 (beta-defensina umana 2)^{7,8}, che lavorano sinergicamente nel combattere la colonizzazione da SA.

Le normali difese cutanee, sia fisiche che molecolari, vengono quindi meno nel bambino con DA. I traumi locali (grattamento) compromettono ulteriormente tali difese. Infatti la sintesi di catelicidina, che normalmente ci protegge dalle infezioni, è notevolmente ridotta nelle lesioni attive della DA dove, oltre a esserci un processo infiammatorio in piena attività, vi sono anche tipicamente segni di grattamento. Nello stesso paziente, sull'adiacente cute integra, l'espressione di catelicidina è mantenuta e può essere stimolata dalla somministrazione di vitamina D (VD)^{9,10}.

I microrganismi che colonizzano la nostra cute cercano di difendere il loro territorio da altri batteri producendo molecole simili agli AMPs, chiamate batteriocine^{11,12}. Lo *Staphylococcus epidermidis* (SE) è il principale componente della flora cutanea normale e produce batteriocine denominate moduline fenolo-solubili. Tuttavia, anche lo SA ne produce ma le sue differiscono da quelle prodotte dallo SE in quanto la loro attività antimicrobica è debole e, piuttosto che aumentare le capacità antimicrobiche dei granulociti neutrofili, ne determinano la lisi. Queste scoperte contribuiscono ulteriormente a spiegare perché la cute di pazienti affetti da DA (colonizzata principalmente dallo SA) sia molto più a rischio di infezione e di danno rispetto alla cute di pazienti non atopici (colonizzati principalmente dallo SE)^{13,14}.

Lo SA produce tre tipi di tossine: tossine formanti pori, tossine esfolianti e superantigeni (SAGs)¹⁵. I SAGs, che sono i principali responsabili dei danni cutanei nei pazienti con DA, sono di tre tipi: enterotossine stafilococche (SE), tossine SE-like e tossina della sindrome da shock tossico-1 (TSST-1)¹⁶. Sembra che gli SA che colonizzano i pazienti atopici siano in grado di produrre più tossine rispetto a quelli che colonizzano cute non atopica¹⁷ e questo è importante perché il loro

effetto dipende dalla loro concentrazione: se $\geq 10^{-9}$, la TSST-1 inibisce la produzione di IgE e dà sindrome da shock tossico; se $< 10^{-9}$ (compresa tra 10^{-12} e 10^{-15}) può invece stimolare le cellule B e aumentarne quindi la sintesi¹⁸.

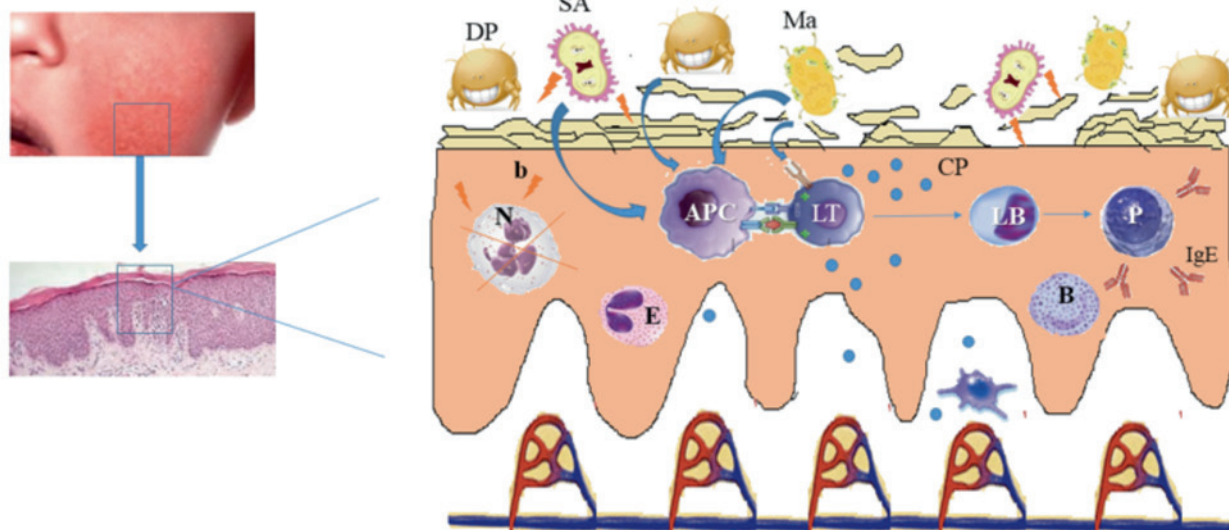
Era già stato inoltre precedentemente dimostrato che lo SA è capace di attivare le cellule presentanti l'antigene (APC) e di determinare un accumulo locale di linfociti T e citochine pro-infiammatorie tale da causare un'amplificazione del processo flogistico^{3,19,22} (Fig. 1.). A dimostrazione di ciò, uno studio su topi sensibilizzati all'acaro ha mostrato che si aveva un'importante risposta infiammatoria cutanea solo se si applicavano localmente oltre agli acari anche i SAG²³.

In merito ai mediatori responsabili dell'infiammazione cutanea del paziente con DA, oltre alle ben note citochine pro-infiammatorie (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-23, GM-CSF, IFN γ e TNF α), un recente studio ha valutato anche il ruolo svolto da un altro mediatore: la linfopoietina timica stromale (TSLP). È stato dimostrato che in pazienti sensibilizzati l'applicazione epicutanea dei principali antigeni (Der p 1 e Der p 2) di uno dei più comuni acari della polvere, il *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), determina la comparsa di lesioni nelle quali l'espressione della TSLP è simile a quella delle lesioni attive di pazienti con DA. Tali dati inducono a ritenere che la TSLP giochi un ruolo nell'induzione dell'eczema da parte del DP in pazienti con DA²⁴.

Relativamente alla DA estrinseca (forma IgE-mediata), è noto che in corrispondenza delle lesioni attive è presente un ricco infiltrato di linfociti secernenti IgE²⁵ (Fig. 1). È stato recentemente condotto uno studio per valutare la possibile correlazione esistente tra IgE specifiche (sIgE) per alimenti, sIgE per SAG (indicative di una sensibilizzazione verso i superantigeni dello SA) e la severità della DA. Delle sIgE verso i 5 più comuni alimenti (latte vaccino, albume d'uovo, soia, frumento e arachidi), solo le sIgE per albume correlavano in modo significativo con la severità della DA nei bambini più piccoli e con le sIgE per SAG nei bambini più grandi²⁶.

Vari studi sono stati condotti al fine di valutare il ruolo di fattori genetici del paziente atopico nel determinare l'intensità della risposta infiammatoria in risposta alla colonizzazione da SA.

L'HLA-DR espresso dai cheratinociti di pazienti atopici causa ad esempio una più intensa risposta flogistica ai SAGs, di cui pertanto sono sufficienti basse concentrazio-



Legenda: SA = Stafilococco aureus; Ma = Malassezia; DP = Dermatophagoides pteronyssinus; APC = cellula presentante l'antigene; LT = linfocita T; LB = linfocita B; P = plasmacellula; CP = citochine pro-infiammatorie; N = granulocita neutrofilo; B = granulocita basofilo; E = granulocita eosinofilo; b = batteriocina

Figura 1. Cute del bambino con dermatite atopica. L'acaro della polvere, verso cui il bambino è sensibilizzato, e i germi che lo colonizzano (SA e Ma) determinano, tramite l'azione di cellule presentanti l'antigene (APC), l'attivazione dei linfociti T con conseguente produzione di citochine pro-infiammatorie (IL2, IL4, IL5, IL17, IL23, TNF, IFN) che richiamano in sede altri elementi cellulari (linfociti T e B, granulociti). Ne deriva la formazione d'infiltrato infiammatorio e la produzione di IgE ad opera delle plasmacellule (sensibilizzazione, oltre che all'acaro, anche a SA e Ma). A favorire colonizzazione e infezione da parte dello SA vi sono le batteriocine (b) da esso prodotte, che alterano l'attività battericida dei granulociti neutrofili e ne causano la lisi. La colonizzazione da SA e Ma causa quindi amplificazione dell'infiammazione locale.

ni²⁷. Altri studi hanno documentato che i cheratinociti di persone atopiche possono produrre un maggior numero di molecole pro-infiammatorie in risposta ai Sags²⁸.

Malassezia e DA

La *Malassezia* è un lievito lipofilo che fa parte della comune flora cutanea. Questo microrganismo colonizza aree ricche di ghiandole sebacee come il cuoio capelluto, il viso e il collo, perché richiede lipidi per il proprio sviluppo²⁹. Le lesioni umide sono il sito di colonizzazione preferito da *Malassezia*, nei quali tra l'altro il rilascio di allergeni è maggiore³⁰.

La colonizzazione inizia immediatamente dopo la nascita e la sensibilizzazione può iniziare già durante l'infanzia in individui con un'alterata barriera cutanea^{31 32}.

Diverse specie di *Malassezia*, in particolare *Malassezia restricta* (MR), *Malassezia globosa* (MG) e *Malassezia sympodialis* (MS), colonizzano circa il 90% di pazienti con DA (vs il 34% di individui sani)⁴. Nei soggetti non affetti, dopo contatto con la *Malassezia* vi è normalmente l'aumento della produzione di β -defensina 2 che, come indica il nome stesso, ci difende dalle infezioni; ciò non avviene nella DA. MG può inoltre produrre lipasi, capaci di distruggere i componenti lipidici della cute³², di cui viene così ulteriormente alterata la funzione di barriera⁴.

Pochi sono gli studi che hanno verificato come la *Malassezia* possa attivare una risposta immunitaria e influenzare l'andamento della DA. Le cellule dendritiche (CD), in particolare le cellule di Langerhans, sembrano essere importanti nelle fasi iniziali e producono citochine pro-infiammatorie⁴. La *Malassezia* è inoltre dotata di antigeni capaci di legare le IgE, che sono stati identificati

in *M. sympodialis*, *M. furfur* e *M. globosa*. Quest'ultima è la specie più comune e la molecola allergenica ad essa associata è stata solo di recente identificata e denominata MGp42. Studi condotti sulle le altre 2 specie di *Malassezia* hanno documentato l'esistenza di cross-reattività (per l'elevata similarità strutturale) tra alcuni loro allergeni (Mala s 5, 6, 10, 11, 12 e 13; Mala f 2, 3 e 4) e proteine self dell'uomo, aumentando così il rischio di amplificazione e cronicizzazione del processo infiammatorio³⁰⁻³³. Una proteina prodotta da *Malassezia*, chiamata MGL_1304, è stata rilevata nel sudore di individui atopici e, una volta penetrata nella cute, è in grado di attivare l'infiammazione e di indurre la produzione di sIgE, che correlano con la severità della DA³⁴⁻³⁵. La *Malassezia* aumenta inoltre l'espressione nei mastociti del recettore della lectina C, che interviene nella prima fase della risposta difensiva contro agenti patogeni (in questo caso funghi)³⁵⁻³⁸. In un altro studio, Ribbing et al. hanno evidenziato l'esistenza di differenze tra i mastociti cutanei del soggetto con DA e quelli di controlli sani: la quantità di granuli presenti nei mastociti degli individui atopici è maggiore rispetto a quella dei controlli; la secrezione di IL-6 in risposta a MS avviene solo in mastociti di persone atopiche; il recettore per funghi Dectina-1 non è aumentato nella stessa misura in mastociti di pazienti con DA e di individui non affetti, incrementando così nell'atopico il rischio d'infezioni micotiche³⁶.

Vitamina D e cute

La vitamina D (VD) ha un ruolo importante nell'omeostasi del sistema immunitario e nella protezione da microrganismi patogeni. A livello della barriera cutanea, contribuisce alla produzione della componente lipidica. È stato infatti dimostrato che l'inibizione dell'enzima CYT27B1, enzima chiave nell'attivazione della VD, porta a un blocco nella sintesi epidermica di lipidi, alterando così la funzione difensiva (di barriera) della cute³⁹⁻⁴⁰. La VD stimola inoltre la sintesi della filaggrina (FLG), proteina strutturale che regola la permeabilità dell'epidermide⁴¹⁻⁴². Numerosi studi hanno dimostrato che polimorfismi del gene codificante per la FLG costituiscono importanti fattori di rischio per lo sviluppo di una forma di DA più precoce, severa e persistente, e per una sensibilizzazione allergica (come

conseguenza dell'aumentata permeabilità epidermica ai vari allergeni)⁸⁻⁴³⁻⁴⁴. Oltre che sui lipidi, la VD agisce anche sui cheratinociti, modulandone proliferazione e differenziazione⁴⁵⁻⁴⁷.

La VD induce inoltre la sintesi di alcuni peptidi antimicrobici (AMPs) nella cute, tra cui quella della catelicidina, il cui livello è di norma trascurabile ma aumenta notevolmente dopo supplementazione con VD⁴⁸⁻⁴⁹. A tal proposito, un recente studio ha dimostrato una correlazione inversa tra i livelli sierici di Vitamina D (VD) e la colonizzazione cutanea da parte dello SA meticillino-resistente (MRSA), anche se questo riscontro non raggiunge livelli statisticamente significativi⁶.

Per quanto riguarda VD e sistema immunitario, questa ha un'azione diversa su cellule B e T: sembra svolgere una funzione di soppressione sulle prime, mentre modificherebbe la produzione di ILs da parte delle cellule T, a favore di quelle ad attività anti-infiammatoria⁵⁰. Studi in vitro e in vivo documentano la capacità della VD di modulare l'attività delle cellule T, inibendo l'espressione di un fenotipo Th2 e aiutando così a contrastare l'allergia⁵¹ (Fig. 2).

Numerosi studi hanno verificato la relazione tra VD e DA, con risultati talvolta contrastanti. Studi epidemiologici mostrano come bambini nati nella stagione invernale o autunnale siano più a rischio di sviluppare la DA rispetto ai nati nella stagione estiva o primaverile, quando il livello sierico di VD è più elevato grazie all'esposizione alla luce solare⁵². Studi su sangue cordone hanno inoltre mostrato una correlazione inversamente proporzionale tra i livelli di VD e il rischio di contrarre DA durante l'infanzia⁵³. Altri studi ancora mostrano come un livello sufficiente di VD alla nascita possa rappresentare un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di allergie alimentari⁵⁴. Il deficit di VD (VDD) è stato studiato anche in relazione ad altre patologie allergiche tra cui l'asma ed è stato associato a una maggiore incidenza e severità di malattia⁵⁵⁻⁵⁷. Tuttavia, relativamente a una correlazione certa tra VDD e DA, i risultati che riporta la letteratura rimangono contrastanti, con studi a favore⁵⁷⁻⁶¹ e studi contro tale associazione⁶²⁻⁶⁴.

Sono pochi i lavori che si sono proposti di verificare l'effetto della supplementazione di VD sull'espressività clinica della DA⁶⁵. Ad esempio, dopo la supplementazione con VD, Hata e al. hanno dimostrato un aumento nell'espressione di catelicidina nella pelle lesionata, proteina abitualmente deficitaria nella cute dei pazienti

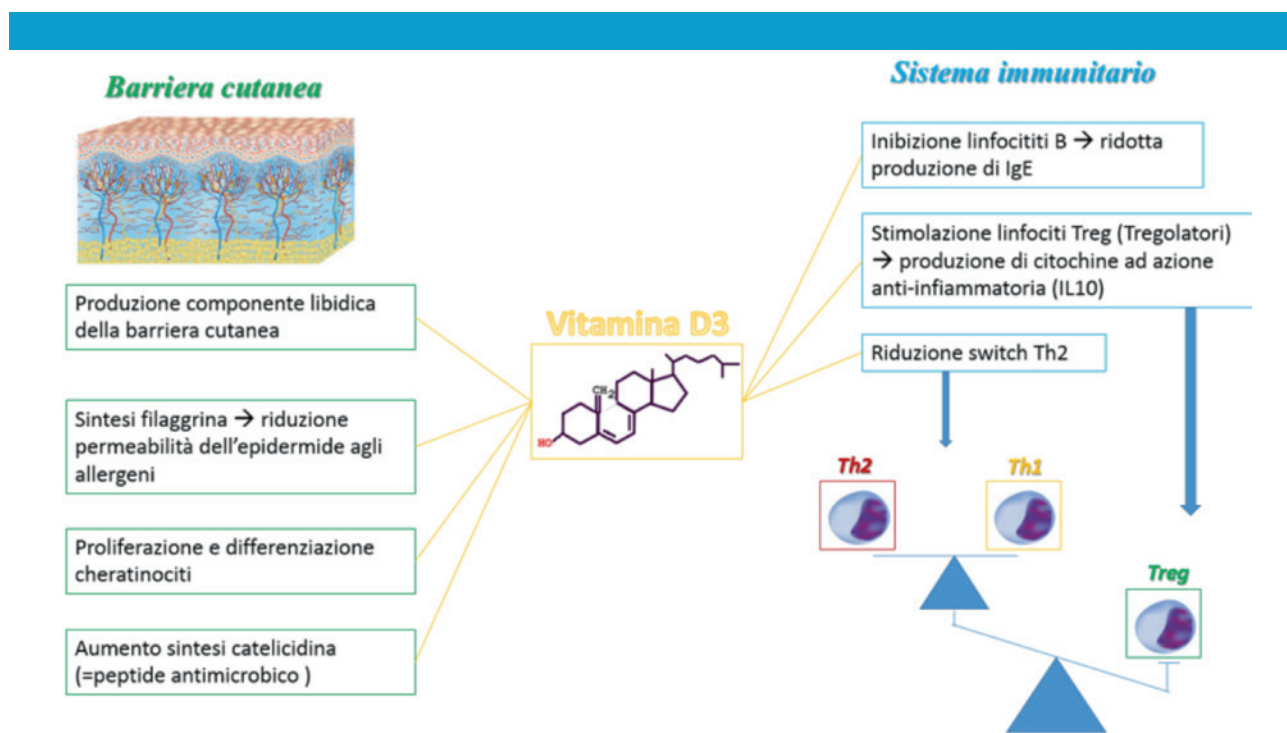


Figura 2. Azione della Vitamina D su barriera cutanea e sistema immunitario nella difesa dalle infezioni e nell'omeostasi immuno-citochina (riduzione dell'infiammazione allergica).

con DA⁴⁸; alcuni studi documentano significativi miglioramenti nel Symptom Global Score o nello SCORAD in seguito a supplementazione con VD⁶⁶⁻⁶⁸. Si conclude quindi che la VD potrebbe essere uno strumento utile nella gestione della DA anche se, ad oggi, gli studi sono stati eseguiti con diverse popolazioni, diversi dosaggi e diversi disegni⁶⁵. È pertanto precoce definire l'esatta modalità d'esecuzione (sia in termini di tempi che di posologia) di una supplementazione di VD nella gestione del bambino con DA. Tuttavia, questi studi suggeriscono un ruolo centrale della VD nel mantenimento dell'omeostasi immunologica e dell'integrità della barriera cutanea, soprattutto in cute danneggiata da infiammazione e lesioni da grattamento. Un deficit di VD potrebbe inoltre aumentare il rischio di incorrere in una malattia complicata da colonizzazione e infezioni microbiche.

Conclusioni

Tutti gli studi riportati ci hanno sicuramente aiutato a comprendere meglio in che misura e perché la cute del

bambino con DA vada più facilmente incontro a infezioni batteriche e micotiche, e come queste ultime peggiorino ulteriormente la patologia di base, creando un circolo vizioso. La VD gioca un ruolo importante nella fisiologia delle difese immunitarie cutanee e nella protezione dalle suddette colonizzazioni e infezioni. Poiché la DA è spesso una patologia IgE mediata (DA estrinseca), quando si considerano gli effetti delle infezioni ad opera dei diversi microrganismi, è utile talvolta non focalizzarsi unicamente sulla colonizzazione^{5 17 40 41} ma anche indagare la sensibilizzazione^{43 57}. Infatti, ci sono stati diversi studi negli ultimi anni che hanno analizzato la relazione tra VD e sensibilizzazione allo SA e alla *Malassezia*. In uno studio preliminare, il nostro gruppo ha riscontrato che i pazienti con valori sierici più bassi di VD presentano un più alto rischio di essere positivi alle IgE per la *Malassezia* o SA⁴². Se la relazione tra un basso livello ematico di VD e una maggiore sensibilizzazione a questi microbi fosse confermata, potremmo capire ancora meglio come e perché questi colonizzino prevalentemente la cute di pazienti con DA, trovandone una possibile ulteriore spiegazione in un deficit di tale vitamina.

Dai dati finora esposti, emerge come sia la VD che i microrganismi abbiano un ruolo importante nella DA e dovrebbero essere considerati attentamente nel trattamento di tali pazienti, soprattutto nei casi resistenti a

terapia. Nonostante i pochi studi, è possibile trarre la conclusione che pazienti con bassi valori sierici di VD o che comunque peggiorano durante l'inverno possono trarre beneficio dalla supplementazione di VD⁸.

- La cute del bambino con DA va più facilmente incontro a infezioni batteriche e micotiche, che peggiorano la patologia di base amplificando l'infiammazione locale.
- Bassi valori ematici di VD si associano a quadri più severi di DA, caratterizzati da una maggior colonizzazione e sensibilizzazione a SA e Malassezia.
- Bambini affetti da DA e con bassi valori sierici di VD o che comunque peggiorano durante l'inverno possono trarre beneficio dalla supplementazione di VD.

Bibliografia

- 1 Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242:233-46.
- 2 DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:227-34.
- 3 Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy* 2001;56:1034-41.
- 4 Roll A, Cozzio A, Fischer B, et al. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:373-8.
- 5 Suh L, Coffin S, Leckerman KH, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2008;25:528-34.
- 6 Min TK, Jong Yang H, Lee HW, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin d and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin infection in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:138-43.
- 7 Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
- 8 Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1361-70.e7.
- 9 Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D – dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803-811.
- 10 Mallbris L, Carlén L, Wei T, et al. Injury downregulates the expression of the human cathelicidin protein hCAP18/LL-37 in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2010;19:442-9.
- 11 Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol* 2011;131:1974-80.
- 12 Bastos MCF, Ceotto H, Coelho MLV, et al. Staphylococcal antimicrobial peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10:38-61.
- 13 Joo H-S, Cheung GYC, Otto M. Antimicrobial activity of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is caused by phenol-soluble modulins derivatives. *J Biol Chem* 2011;286:8933-40.
- 14 Cogen AL, Yamasaki K, Muto J, et al. *Staphylococcus epidermidis* antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulins-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A *Streptococcus*. *PLoS One* 2010;5:e8557.
- 15 Grumann D, Nübel U, Bröker BM. *Staphylococcus aureus* toxins - their functions and genetics. *Infect Genet Evol* 2014;21:583-92.
- 16 Lina G, Bohach GA, Nair SP, et al. Standard nomenclature for the superantigens expressed by *Staphylococcus*. *J Infect Dis* 2004;189:2334-6.
- 17 Kim D-W, Park J-Y, Park K-D, et al. Are there predominant strains and toxins of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients? Genotypic characterization and toxin determination of *S. aureus* isolated in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2009;36:75-81.
- 18 Hofer MF, Lester MR, Schlievert PM, et al. Upregulation of IgE synthesis by staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1218-27.
- 19 Leung DY, Gatley M, Trumble A, et al. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production. *J Exp Med* 1995;181:747-53.
- 20 Wakita H, Tokura Y, Furukawa F, et al. Staphylococcal en-

- terotoxin B upregulates expression of ICAM-1 molecules on IFN-gamma-treated keratinocytes and keratinocyte cell lines. *J Invest Dermatol* 1995;105:536-42.
- 21 Lee H-W, Kim SM, Kim JM, et al. Potential Immunoinflammatory Role of Staphylococcal Enterotoxin A in Atopic Dermatitis: Immunohistopathological Analysis and in vitro Assay. *Ann Dermatol* 2013;25:173-80.
 - 22 Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, et al. Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:82-91.e8.
 - 23 Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, et al. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999;112:249-53.
 - 24 Landheer J, Giovannone B, Mattson JD, et al. Epicutaneous application of house dust mite induces thymic stromal lymphopoietin in nonlesional skin of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1252-4.
 - 25 Knapik M, Frieri M. Altered cytokine production in atopic dermatitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1993;7:127-33.
 - 26 Ong PY. Association between egg and staphylococcal superantigen IgE sensitizations in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 35:346-8.
 - 27 Travers JB, Hamid QA, Norris DA, et al. Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. *J Clin Invest* 1999;104:1181-9.
 - 28 Kim KH, Han JH, Chung JH, et al. Role of staphylococcal superantigen in atopic dermatitis: influence on keratinocytes. *J Korean Med Sci* 2006;21:315-23.
 - 29 Zhang E, Tanaka T, Tajima M, et al. Anti-Malassezia-specific IgE antibodies production in Japanese patients with head and neck atopic dermatitis: relationship between the level of specific IgE antibody and the colonization frequency of cutaneous Malassezia species and clinical severity. *J Allergy* 2011;2011:645670.
 - 30 Zargari A, Midgley G, Bäck O, et al. IgE-reactivity to seven Malassezia species. *Allergy* 2003;58:306-11.
 - 31 Lange L, Alter N, Keller T, et al. Sensitization to Malassezia in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics. *Allergy* 2008;63:486-7.
 - 32 Kekki O-M, Scheynius A, Poikonen S, et al. Sensitization to Malassezia in children with atopic dermatitis combined with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:244-9.
 - 33 Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, et al. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:106-41.
 - 34 Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, et al. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:608-15.
 - 35 Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, et al. Elevated serum IgE against MGL_1304 in patients with atopic dermatitis and cholinergic urticaria. *Allergol Int* 2014;63:83-93.
 - 36 Ribbing C, Engblom C, Lappalainen J, et al. Mast cells generated from patients with atopic eczema have enhanced levels of granule mediators and an impaired Dectin-1 expression. *Allergy* 2011;66:110-9.
 - 37 Graham LM, Brown GD. The Dectin-2 family of C-type lectins in immunity and homeostasis. *Cytokine* 2009;48:148-55.
 - 38 Yamasaki S, Matsumoto M, Takeuchi O, et al. C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus, Malassezia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1897-902.
 - 39 Hong SP, Kim MJ, Jung M-Y, et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol* 2008;128:2880-7.
 - 40 Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:324-9.
 - 41 Bikle DD, Pillai S, Gee E, Hincenbergs M. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production in human keratinocytes by interferon-gamma. *Endocrinology* 1989;124:655-60.
 - 42 Novak N, Leung DYM. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011;23:778-83.
 - 43 Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
 - 44 Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, et al. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:82-91.
 - 45 Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:80-9.
 - 46 Gurlek a. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3: implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 2002;23:763-86.
 - 47 Hosomi J, Hosoi J, Abe E, et al. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1983;113:1950-7.
 - 48 Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen J-M. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci* 2006;43:159-69.
 - 49 Hata TR, Kotel P, Jackson M, et al. Administration of oral

- vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:829-31.
- 50 Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5:2502-21.
- 51 Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10 – secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116:146-55.
- 52 Kuzume K, Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:281-7.
- 53 Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, et al. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:147-53.
- 54 Mohiuddin MS, Curran-Everett D, Leung DYM. Vitamin D and food allergy in patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1011.
- 55 Frieri M, Valluri A. Vitamin D deficiency as a risk factor for allergic disorders and immune mechanisms. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:438-44.
- 56 Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995-1000.
- 57 Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011;164:1078-82.
- 58 Van der Gugten AC, den Otter M, Meijer Y, et al. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:531-3.
- 59 Lee SA, Hong S, Kim HJ, et al. Correlation between serum vitamin d level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:207-10.
- 60 Hata TR, Audish D, Kotal P, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;3:1-9.
- 61 Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. Vitamin d level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr Dermatol* 2013;30:359-63.
- 62 Bäck O, Blomquist HKS, Hernell O, et al. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy?. *Acta Derm Venereol* 2009;89:28-32.
- 63 Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, et al. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2013;1-7.
- 64 Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:40-6.
- 65 Demirjian M, Ong PY. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of atopic dermatitis: a review of current evidence. BenthamScience. *Curr Nutr Food Sci* 2014;10:12-5.
- 66 Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:245-7.
- 67 Amestajani M, Salehi BS, Vasigh M, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012;11:327-30.
- 68 Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2011;22:144-50.