



# Η Ατοπική Δερματίτιδα ως Συστηματική Διαταραχή: Ανασκόπηση των Μη Αλλεργικών Συννοσηροτήτων

Ελένη Πάσχου<sup>1</sup>, Αικατερίνη Τσεντεμειδου<sup>1</sup>, Ευστράτιος Βακιρλής<sup>1</sup>, Σταμάτης Γρηγορίου<sup>2</sup>, Ελένη Σωτηρίου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup>Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

## Atopic Dermatitis as a Systemic Disorder: A Review of Non-Allergic Comorbidities

Eleni Paschou<sup>1</sup>, Aikaterini Tsentemeidou<sup>1</sup>, Efstratios Vakirlis<sup>1</sup>, Stamatis Gregoriou<sup>2</sup>, Eleni Sotiriou<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Department of Dermatology and Venereology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki.

<sup>2</sup>First Department of Dermatology-Venereology, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Andreas Sygros Hospital

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι η πιο συχνή χρόνια φλεγμονώδης δερματική νόσος, που χαρακτηρίζεται από συχνές υποτροπές με έντονο κνησμό και σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Η παθοφυσιολογία της είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, γενετική προδιάθεση, διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και του ανοσοποιητικού συστήματος αλληλεπιδρούν οδηγώντας τελικά σε χρόνια νόσο. Εδώ και δεκαετίες είναι γνωστή η συσχέτιση της ΑΔ με αλλεργικά νοσήματα. Πιο πρόσφατα, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι πολυάριθμες μη αλλεργικές συννοσηρότητες, νευροψυχιατρικές, αυτοάνοσες, μεταβολικές, καρδιαγγειακές, λοιμώδεις και κακοήθειες έχουν συσχετιστεί με την ΑΔ, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να είναι μια πιο συστηματική διαταραχή από ό,τι αναγνωριζόταν μέχρι σήμερα. Διενεργήσαμε μια ανασκόπηση στη διεθνή βιβλιογραφία για να συνθέσουμε τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με τις μη αλλεργικές συννοσηρότητες που σχετίζονται με την ΑΔ. Πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη αναζήτηση και συμπεριλάβαμε πρωτότυπα ερευνητικά άρθρα, συστηματικές ανασκοπήσεις (systematic reviews [SRs]) και μετα-αναλύσεις, εστιάζοντας σε ενήλικες και παιδιατρικούς πληθυσμούς με ΑΔ.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ατοπική δερματίτιδα, συννοσηρότητες, μη αλλεργικές συννοσηρότητες, επιδημιολογία, επίπτωση, φορτίο της νόσου.

### ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic inflammatory skin disease, characterized by relapsing eczema with intense pruritus, which greatly affects quality of life [1]. The pathophysiology is complex and multifactorial. Environmental factors, genetic predisposition, epidermal barrier disruption and dysregulation of the immune system can interact with various ways to ultimately lead to chronic disease. For decades, the association between AD and other allergic conditions has been recognized [2]. More recently, many studies have shown that numerous non-allergic comorbidities, neuropsychiatric, autoimmune, metabolic, cardiovascular, infectious, and cancers have been associated with atopic dermatitis, suggesting that it may be more of a systemic disorder than previously recognized. We conducted a narrative review to synthesize the current evidence on non-allergic comorbidities associated with AD. A comprehensive literature search was performed using original research articles, systematic reviews (SRs), and meta-analyses that focused on adult and pediatric populations with AD.

**KEYWORDS:** Atopic dermatitis, comorbidities, non-allergic comorbidities, epidemiology, burden.

Σύγκρουση συμφερόντων: Καμία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι ένα συχνό, χρόνιο φλεγμονώδες δερματικό νόσημα που προσβάλλει παιδιά και ενήλικες. Χαρακτηρίζεται από συχνές υποτροπές, έντονο κνησμό, ξηρότητα του δέρματος και ποικιλομορφία δερματικών εκδηλώσεων.<sup>1,2</sup> Παγκόσμια καταγράφεται ως ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό σε αναπτυγμένες κυρίως χώρες, που υπολογίζεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 15-20% στα παιδιά και 2-10% στους ενήλικες, ανάλογα με τη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται.<sup>1,2</sup> Η αιτιολογία της ΑΔ θεωρείται σήμερα πολυπαραγοντική και η διερεύνηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού αποτελεί αντικείμενο έρευνας σε διεθνές επίπεδο. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της διαταραχής του επιδερμικού φραγμού, του μικροβιώματος, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων καθώς και μιας διαταραγμένης ανοσιακής απάντησης.<sup>1,2</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει τα τελευταία χρόνια η συσχέτιση της ΑΔ με διάφορες συννοσηρότητες. Οι πιο κοινές από αυτές που αναφέρονται στην βιβλιογραφία και αποτελούν μέρος των διαγνωστικών κριτηρίων της ΑΔ είναι οι λεγόμενες αλλεργικές συννοσηρότητες, με πιο συχνές το άσθμα, την αλλεργική ρινίτιδα και επιπεφυκίτιδα, την τροφική αλλεργία και την ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα. Η σχέση τους με το νόσημα είναι πολύπλοκη και αμφίδρομη. Δεδομένα υποστηρίζουν ότι εμφανίζονται στην πορεία της μέτριας-σοβαρής και χρόνιας ΑΔ στα πλαίσια της λεγόμενης «ατοπικής πορείας».<sup>2,3,4</sup>

Ο κατάλογος όμως των συννοσηροτήτων, που ολόένα και προκύπτουν στα πλαίσια των διεθνών μελετών επεκτείνεται πολύ πιο πέρα από την ατοπία και περιλαμβάνει συστηματικά και δερματικά νοσήματα, όπως τα νευροψυχιατρικά, τα καρδιαγγειακά, το μεταβολικό σύνδρομο, αυτοάνοσα νοσήματα, μυοσκελετικά νοσήματα και διάφορες μορφές κακοήθειας<sup>11</sup> (Πίνακας 1). Ο κοινός παρονομαστής είναι η συστηματική φλεγμονή πέρα από το δέρμα, με αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων συστημάτων που βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση.<sup>5</sup> Το ενδιαφέρον για τις συννοσηρότητες της ΑΔ αυξάνεται, καθώς αυτές μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη διαχείριση των ασθενών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδείκνυται μια διεπιστημονική προσέγγιση, όπου η συνολική επιβάρυνση της ΑΔ και των ατοπικών και μη ατοπικών συννοσηροτήτων διαγιγνώσκεται και αντιμετωπίζεται στο ίδιο πλαίσιο. Αυτό το άρθρο ανασκόπησης παρέχει δεδομένα συσχέτισης της ΑΔ κυρίως με τις μη αλλεργικές συννο-

σηρότητες που προκύπτουν από μεγάλες SRs και μετα-ανασκοπήσεις.

## ΑΛΛΕΡΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η ατοπική δερματίτιδα αποτελεί μέρος του ευρύτερου φάσματος των ατοπικών νοσημάτων, το οποίο περιλαμβάνει τις τροφικές αλλεργίες, το αλλεργικό άσθμα, την αλλεργική ρινο-επιπεφυκίτιδα και την ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα. Η αυξημένη εμφάνιση ατοπικών συννοσηροτήτων μετά την έναρξη της ατοπικής δερματίτιδας περιγράφεται συχνά με τον όρο «ατοπική πορεία» (atopic march).<sup>2,3,4</sup> Η χρονική αλληλουχία της ατοπικής πορείας περιγράφει το τυπικό, αλλά όχι καθολικό, πρότυπο εμφάνισης ατοπικών νοσημάτων κατά την πορεία της ζωής. Συνήθως ξεκινά στη βρεφική ηλικία με την εκδήλωση ατοπικής δερματίτιδας και συχνά συνοδεύεται από τροφικές αλλεργίες, ακολουθεί στην παιδική ηλικία η εκδήλωση αλλεργικού άσθματος, και αργότερα η αλλεργική ρινο-επιπεφυκίτιδα. Το σχήμα αυτό αντικατοπτρίζει μια θεωρούμενη ανοσοπαθολογική εξέλιξη από δερματικές εκδηλώσεις σε αναπνευστικές αλλεργίες, πιθανώς λόγω κοινής γενετικής προδιάθεσης και διαδοχικών περιβαλλοντικών εκθέσεων.<sup>2,3,4</sup> Ωστόσο, η έννοια της «ατοπικής πορείας» ενδέχεται να δημιουργεί εσφαλμένα συμπεράσματα, καθώς μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών (περίπου 7%) εμφανίζει αυστηρή, διαδοχική εξέλιξη των νοσημάτων σε ατομικό επίπεδο.<sup>2</sup>

Στην πραγματικότητα οι εξελικτικές πορείες κατά τη διάρκεια της ζωής (life-course trajectories) της ανάπτυξης των ατοπικών νοσημάτων εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια, γεγονός που υποδηλώνει πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς οδούς. Επιπλέον, η συγκεκριμένη χρονική αλληλουχία ανάπτυξης των αλλεργικών νοσημάτων σε πληθυσμιακές μελέτες μπορεί να αντανάκλα απλώς τις περιόδους μέγιστης επίπτωσης των οργανοειδικών εκδηλώσεων των επιμέρους ατοπικών νοσημάτων, παρά μια κοινή, ενιαία αλληλουχία εξέλιξης. Για τον λόγο αυτό, ο όρος «συσσώρευση ατοπικών νοσημάτων» (atopic clustering) προτιμάται από ορισμένους ερευνητές, καθώς περιγράφει με μεγαλύτερη ακρίβεια την τάση συνύπαρξης πολλών ατοπικών διαταραχών χωρίς απαραίτητα προκαθορισμένη χρονική σειρά.<sup>2,3</sup>

## ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η σχέση της ΑΔ με την ψυχική υγεία έχει μελετηθεί διεξοδικά. Ο απόλυτος κίνδυνος (Absolute risk [AR]) των ψυχιατρικών συννοσηροτήτων είναι υψηλός τόσο

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1** Συσχέτιση ΑΔ με συννοσηρότητες. (Σ): Σχετίζεται, (ΠΣ): Πιθανώς σχετίζεται, (ΙΣ): Ίσως σχετίζεται, (Α): Αβέβαιο, (ΙΔΣ): Ίσως δεν σχετίζεται, ΔΕΠΥ: Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας, NMSC: Non Melanoma Skin Cancer

Ατοπικά νοσήματα	Νευροψυχιατρικά νοσήματα	Καρδιαγγειακά και μεταβολικά νοσήματα	Αυτοάνοσα νοσήματα	Λοιμώδη νοσήματα	Μυοσκελετικά νοσήματα	Κακοήθειες
Άσθμα (Σ)	Κατάθλιψη (Σ)	Στεφανιαία νόσος (ΠΣ)	Γυροειδής Αλωπεκία (Σ)	Δερματικές λοιμώξεις (Σ)	Οστεοπόρωση (Σ)	Λεμφώματα (ΙΣ)
Τροφική αλλεργία (Σ)	Αγχώδης διαταραχή (Σ)	Υπέρταση (ΠΣ)	Κνίδωση (Σ)		Οστεοπορωτικά Κατάγματα (Σ)	NMSC (ΙΣ)
Αλλεργική ρινίτιδα (Σ)	ΔΕΠΥ (ΙΣ)	Δυσλιπιδαιμία (ΠΣ)	Λεύκη (Σ)			
Αλλεργική επιπεφυκίτιδα (Σ)	Αυτοκτονία (ΙΣ)	Έμφραγμα μυοκαρδίου (Α)	Φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου (ΙΣ)			
Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΙΣ)		Παχυσαρκία (ΠΣ)	Θυρεοειδίτιδα Hashimoto (ΙΣ)			
		Διαβήτης (ΙΔΣ)				
		Εγκεφαλικό επεισόδιο (Α)				

σε παιδιατρικούς όσο και σε ενήλικους πληθυσμούς και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από όλους τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης.

Μεταξύ όλων των SRs και μετα-αναλύσεων, υπήρχαν 2 που εξέτασαν τη σχέση της ΑΔ με την κατάθλιψη, την αυτοκτονικότητα, τον αυτοκτονικό ιδεασμό και το άγχος.<sup>6,7</sup> Η πρώτη περιλάμβανε 42 μελέτες και στην μετα-ανάλυση της συσχέτισης ο κίνδυνος αναδείχθηκε διπλάσιος για εμφάνιση κατάθλιψης/άγχους και τετραπλάσιος για αυτοκτονικό ιδεασμό.<sup>6</sup> Στη δεύτερη δημοσίευση, μέσα από 36 μελέτες με επαρκή δεδομένα για μετα-ανάλυση διαπιστώνεται ότι το 20,1% (1 στα 5 άτομα) με ΑΔ είχε κατάθλιψη σε σύγκριση με 14,8% των ατόμων ελέγχου. Οι ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ είχαν αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά χρήσης αντικαταθλιπτικών (29,3% έναντι 20,3%) και σημαντικά υψηλότερα ποσοστά αυτοκτονικότητας (12,2% vs 6,4%).<sup>7</sup> Μια μεγάλη σουηδική μελέτη με 205.394 άνδρες κατέδειξε ότι εκείνοι που είχαν ΑΔ στην εφηβεία παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο χρήσης αντικαταθλιπτικών ή αγχολυτικών φαρμάκων στη μέση ηλικία (MH) (Hazard Ratio [HR] 1.55, 95% Confidence Interval [CI] 1.32-1.81). Παρά την αυξημένη ψυχική επιβάρυνση, δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στην επαγγελματική σταδιοδρομία ή το εισόδημά τους.<sup>8</sup> Τέσσερις (4) με-

λέτες στις προαναφερθείσες SRs βρήκαν ότι διαφορετικά τοπικά και κλασικά συστηματικά ή βιολογικά θεραπευτικά σχήματα μέσω του ελέγχου της ενεργότητας της νόσου βελτίωσαν παράλληλα την κατάθλιψη και/ή τα καταθλιπτικά συμπτώματα.<sup>6,7</sup> Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα που εμφανίζονται μπορεί να σχετίζονται άμεσα με τη σοβαρότητα της ΑΔ και να είναι τροποποιήσιμα με μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας.

Η ΑΔ συσχετίζεται επίσης με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) σε παιδιά και η επίπτωση είναι ανάλογη με τη σοβαρότητά της.<sup>9</sup> Ανάλυση δεδομένων ηλεκτρονικών ιατρικών φακέλων (TriNetX, 2005–2024) από τους Wan και συνεργάτες σε 32.382 παιδιά/εφήβους με ατοπική δερματίτιδα (MH 6,2 έτη, 56% θήλειες) και 305.091 υγιείς μάρτυρες (MH 7,2 έτη, 53% θήλειες), όλοι με επακόλουθη διάγνωση διαταραχής ύπνου, έδειξε ότι η συνύπαρξη ατοπικής δερματίτιδας και διαταραχής ύπνου σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακές και ψυχιατρικές διαγνώσεις, ιδίως ΔΕΠΥ και αγχώδεις διαταραχές, σε σύγκριση με άτομα χωρίς τη συνδυασμένη παρουσία των δύο καταστάσεων.<sup>10</sup> Τα ευρήματα υποστηρίζουν τον ρόλο του ύπνου ως κρίσιμου μεσο-λαβητή στη συσχέτιση μεταξύ φλεγμονωδών δερματοπαθειών και ψυχικής υγείας.



Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από την Αμερικανική Ακαδημία Δερματολογίας αναγνωρίζουν ότι η ΑΔ στους ενήλικες σχετίζεται με διαγνωσμένη, από κλινικούς ιατρούς, κατάθλιψη και άγχος (μέτριας ποιότητας τεκμηρίωση) και μπορεί να σχετίζεται με αυτοκτονία (χαμηλής ποιότητας τεκμηρίωση).<sup>11</sup>

## ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Θέμα επιστημονικής έρευνας και αντιπαράθεσης στη βιβλιογραφία είναι εάν οι ασθενείς με ΑΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Cardiovascular Disease [CVD]), παρόμοιο με τους ασθενείς με ψωρίαση και εάν αυτό συσχετίζεται με τη συστηματική φλεγμονή ή τους παράγοντες τρόπου ζωής.

Οι SRs που μελετούν παράγοντες τρόπου ζωής έδειξαν ότι η ΑΔ σχετίζεται με το κάπνισμα και την παχυσαρκία σε Ασιατικούς και Βορειοαμερικανικούς πληθυσμούς όχι όμως με τη χρήση αλκοόλ.<sup>12,13,14</sup> Μια SR για τη συσχέτιση μεταξύ ΑΔ και υπέρτασης έδειξε σχετικό κίνδυνο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο που αυξάνεται περαιτέρω με τη χρήση κυκλοσπορίνης.<sup>15</sup> Η συσχέτιση μεταξύ ΑΔ και διαβήτη τύπου 2 είναι, μέχρι στιγμής, σχεδόν μη μελετημένη, αλλά είναι πιθανό ότι ένας αυξημένος κίνδυνος, μπορεί να εξηγηθεί από τη μακροχρόνια χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών.<sup>16</sup>

Τρεις μετα-αναλύσεις εξέτασαν πρόσφατα τις συσχετίσεις της ΑΔ με CVD. Έδειξαν πολύ μέτρια αυξημένο κίνδυνο για διάφορες εκβάσεις (εμφράγματα, στεφανιαία νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικά επεισόδια) σε μελέτες κοορτών, όσο πιο σοβαρό είναι το αποπικό έκζεμα, αν και με ετερογένεια μεταξύ των μελετών.<sup>17,18,19</sup> Ωστόσο, πειραματικές μελέτες δείχνουν μέσα στο έντονο φλεγμονώδες προφίλ των ασθενών με ΑΔ να εκφράζονται και βιοδείκτες αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ.<sup>20,21</sup> Σε υποσκέλος της μελέτης καταδείχθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών βελτίωση της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με αθηρωμάτωση με τη χρήση βιολογικής θεραπείας (dupilumab) στις 16 εβδομάδες και ανάλογη κλινική βελτίωση της νόσου.<sup>21</sup> Αμφιλεγόμενη είναι στη βιβλιογραφία η συσχέτιση με εν τω βάθος φλεβοθρόμβωση και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Μια πρόσφατη SR έδειξε ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με ΑΔ σε σύγκριση με τους μάρτυρες.<sup>22</sup> Λόγω των περιορισμένων δεδομένων συσχέτισης στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Δερματολογίας υπάρχουν συστάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης σχετικά με τη χρήση των αναστολέων των κινασών Janus (JAK).<sup>11</sup>

## ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Μια μεγάλης κλίμακας (cross-sectional) αμερικανική μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών κατέδειξε ότι ο επιπολασμός των αυτοάνοσων νοσημάτων ήταν υψηλότερος σε ενήλικες με ΑΔ (7,9% έναντι 5,7%) και παιδιά (2,0% έναντι 1,0%). Η ΑΔ συσχετίστηκε με 18 από 32 αυτοάνοσες διαταραχές που εξετάστηκαν σε ενήλικες και 13 από 24 που εξετάστηκαν σε παιδιά, συμπεριλαμβανομένων: γυροειδούς αλωπεκίας, λεύκης, νόσου Hashimoto, και φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.<sup>23</sup> Η αναλογία πιθανοτήτων (Odds Ratio [OR]) της γυροειδούς αλωπεκίας σε ασθενείς με ΑΔ είναι αυξημένη έως και 10 φορές. Παρόμοια με τις αποπικές συννοσηρότητες, η συσχέτιση μεταξύ ΑΔ και γυροειδούς αλωπεκίας είναι αμφίδρομη καθώς η μία κατάσταση ενδέχεται να προδιαθέτει στην εμφάνιση της άλλης.<sup>24,25</sup> Η γυροειδής αλωπεκία μπορεί να είναι πιο σοβαρή στο πλαίσιο της ΑΔ και παρουσία μεταλλάξεων του γονιδίου φιλαγγρίνης.<sup>26</sup> Η Interleukin-13 (IL-13) έχει αποδειχθεί ότι είναι ο ισχυρότερος γενετικός συσχετισμός σε μια μεγάλη γονιδιωματική μελέτη σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία και αποπία καθώς και σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία μόνο.<sup>27</sup> Άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, ιδιαίτερα η λεύκη, η χρόνια κνίδωση, η κοιλιοκάκη, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, είναι επίσης πιο συχνές σε ασθενείς με ΑΔ σε σύγκριση με τους μάρτυρες, τυπικά 1,5- έως 2-φορές, εν μέρει εξηγούμενη από κοινές γενετικές παραλλαγές.<sup>28,29,30,31,32</sup>

## ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η ΑΔ μέσω της τροποποιημένης ανοσιακής απάντησης σε συνδυασμό με την διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και της δυσβίωσης συσχετίζεται με λοιμώδη μικροβιακά και ιογενή νοσήματα. Ο κίνδυνος αποικισμού από *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) είναι έως 20-πλάσιος στους ασθενείς με ΑΔ ως μέρος ενός συνολικού δυσβιωτικού μικροβιώματος, με μείωση των κοαγκουλάση-αρνητικών ειδών και της ποικιλομορφίας του μικροβιώματος και παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με σοβαρή νόσο.<sup>33</sup> Ταυτόχρονα ο αποικισμός και η ανθεκτική στη μεθικιλίνη σταφυλοκοκκική λοίμωξη σχετίζεται με εξάρσεις των συμπτωμάτων της ΑΔ.<sup>34</sup> Διαπιστώνεται λοιπόν μια περίπλοκη συσχέτιση μεταξύ του αποικισμού ή της λοίμωξης από *S. aureus* και της αποπικής φλεγμονής, καθώς ο *S. aureus* επάγει περαιτέρω ενεργοποίηση της T-helper 2 (Th2) οδού στο δέρμα και αυτός ο φλεγμονώδης κύκλος διαιωνίζει περαιτέρω τον βακτηριακό αποικισμό

και τη λοίμωξη.<sup>35</sup> Αυτές οι παρατηρήσεις μεταφράζονται σε αυξημένη εμφάνιση δερματικών λοιμώξεων όπως το ερυσίπελας και το μολυσματικό κηρίο, αλλά σε σπάνιες περιπτώσεις αυτό μπορεί επίσης να οδηγήσει σε λοιμώξεις των οστών, σήψη, εγκεφαλίτιδα, και ενδοκαρδίτιδα. Μια SR έδειξε 1,3- έως 2-πλάσιο αυξημένο κίνδυνο ωτικής λοίμωξης, κυνάγχης, και ουρολοίμωξης σε ασθενείς με ΑΔ. Αντίστοιχα, η ΑΔ σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση απλού έρπητα, ανεμοβλογιάς, έρπητα ζωστήρα, μολυσματικής τερμίνθου και άλλων ιογενών λοιμώξεων με πιο απειλητική την εμφάνιση ερπητικού εκζέματος.<sup>36,37</sup> Ορισμένες γενετικές αποκλίσεις μπορούν να θέσουν τους ασθενείς σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης αυτών των επιπλοκών, ιδιαίτερα κάποιες γενετικές διαταραχές στην αντικτική ανοσία συμπεριλαμβανομένων των Thymic Stromal Lymphoprotein (TSLP), ιντερφερονών τύπου 1 και τύπου 2, και ρυθμιστικών παραγόντων της ιντερφερόνης.<sup>36</sup> Δεδομένης της επιτυχίας της μεταμόσχευσης μικροβιώματος στη γαστρεντερολογία (δηλαδή, στην κολίτιδα *Clostridium difficile*), υπάρχουν τώρα προσπάθειες να μεταμοσχευτούν υγιή βακτήρια σε δέρμα προσβεβλημένο από ατοπική δερματίτιδα, αλλά κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στη νόσο του δέρματος παραμένουν να αποδειχτούν σε μεγαλύτερες μελέτες.<sup>38</sup>

## ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Υπάρχει συνεχές ενδιαφέρον για την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της ΑΔ και ορισμένων κακοηθειών, δεδομένης της επίδρασης παραγόντων όπως της ανοσοκαταστολής και της χρόνιας φλεγμονής που αυξάνουν τον κίνδυνο. SRs έδειξαν ότι ο κίνδυνος καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων είναι αυξημένος περίπου 1,3 έως 1,5 φορές σε ασθενείς με ΑΔ, ενώ ο κίνδυνος για καρκίνους του κεντρικού νευρικού συστήματος και του παγκρέατος είναι παραδόξως μειωμένος.<sup>39,40,41</sup> Ο κίνδυνος για κακοήθειες του δέρματος (Non Melanoma Skin Cancer [NMSC]) μπορεί να είναι αυξημένος λόγω χαμηλών επιπέδων φιλαγγρίνης και της αποδόμησης προϊόντων ουροκανικού οξέος, ενός σημαντικού φωτουποδοχέα.<sup>42</sup>

Μια SR προοπτικών και αναδρομικών μελετών έδειξε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο λεμφώματος σε ασθενείς με ΑΔ.<sup>43</sup> Επιπλέον όμως δεδομένα δεν μπορούν να συσχετίσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων με τη χρήση τοπικών αναστολέων καλσινευρίνης.<sup>44,45</sup>

Πρόσφατη μελέτη μεντελιανής τυχαιοποίησης για 14 τύπους καρκίνου συμπαγών οργάνων χρησιμοποίησε γενετικά δεδομένα από μεγάλες μελέτες γονιδι-

ώματος και βάσεις δεδομένων κακοηθειών για να διερευνήσει πιθανή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ΑΔ και καρκίνου. Η ανάλυση των δεδομένων από 10788 ατοπικούς ασθενείς με τη μέθοδο αντίστροφης διακύμανσης δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ ατοπικής δερματίτιδας και συνολικού κινδύνου καρκίνου τόσο στη μελέτη UK Biobank όσο και στις συνδυασμένες μελέτες FinnGen.<sup>46</sup>

## ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ποικίλοι παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση συνδέονται με την ΑΔ, όπως το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η ανεπάρκεια βιταμίνης D, καθώς και η χρήση κορτικοστεροειδών ή ψυχοτρόπων φαρμάκων. Επιπλέον, η συστηματική φλεγμονή που χαρακτηρίζει την ΑΔ έχει προταθεί ως παράγοντας κινδύνου ενισχύοντας το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΑΔ διατρέχουν έμμεσα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης και σοβαρών οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Η μετα-ανάλυση των Wu και συνεργατών (2021) συμπεριέλαβε 12 μελέτες με συνολικά 83.965 ασθενείς με ΑΔ και 125.474 μάρτυρες και κατέδειξε ότι οι ασθενείς με ΑΔ είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης (Relative Risk [RR]: 1.32, 95% Confidence Interval [CI]: 1.18-1.47), με τον κίνδυνο να είναι υψηλότερος στους ασθενείς με σοβαρή νόσο.<sup>47</sup> Μια μεγάλη Δανική μελέτη από τους Egeberg και συνεργάτες (2019) ανέλυσε δεδομένα από 8.624 ασθενείς με σοβαρή ΑΔ και 86.240 αντίστοιχους μάρτυρες. Διαπιστώθηκε ότι ο αυξημένος κίνδυνος οστεοπόρωσης ήταν πιο έντονος σε νεότερες γυναίκες (18-39 ετών, Hazard Ratio [HR]: 2.89, 95% CI: 1.91-4.37) συγκριτικά με άνδρες της ίδιας ηλικιακής ομάδας (HR: 1.87, 95% CI: 1.26-2.78). Ωστόσο, ο απόλυτος κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων ήταν υψηλότερος σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες και στα δύο φύλα.<sup>48</sup> Η αναδρομική μελέτη κοόρτης των Ascott και συνεργατών (2022) χρησιμοποίησε δεδομένα από το Βρετανικό Σύστημα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, αναλύοντας 526.808 ασθενείς με ΑΔ και 2.569.030 μάρτυρες. Παρατήρησαν αύξηση του κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα κατά 10% στους ασθενείς με ΑΔ (HR: 1.10, 95% CI: 1.06-1.14), η οποία αυξανόταν στο 27% για τους ασθενείς με σοβαρή ΑΔ (HR: 1.27, 95% CI: 1.19-1.35).<sup>49</sup>

Επιπλέον οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Δερματολογίας αναγνωρίζουν ότι η ΑΔ στους ενήλικες συσχετίζεται με οστεοπόρωση (με υψηλής ποιότητας τεκμηρίωση) και οστικά κατάγματα (με μέτριας ποιότητας τεκμηρίωση).<sup>11</sup>

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύει την ατοπική δερματίτιδα ως μια πολυσυστηματική φλεγμονώδη διαταραχή, με σημαντικές επιπτώσεις στη συνολική υγεία και πρόγνωση των ασθενών. Τα ευρήματα των μελετών επιβεβαιώνουν τη διασύνδεση της ΑΔ με ένα ευρύ φάσμα μη-αλλεργικών συννοσηροτήτων, με την πιο σημαντική να είναι η συσχέτιση με νευροψυχιατρικά νοσήματα, όπου παρατηρείται στατιστικά σημαντικός κίνδυνος κατάθλιψης (20,1% έναντι 14,8% στον γενικό πληθυσμό) και διπλάσιος έως και τετραπλάσιος κίνδυνος αυτοκτονικού ιδεασμού, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για ολιστική προσέγγιση στη διαχείριση των ασθενών. Η συσχέτιση με αυτοάνοσα νοσήματα, ιδιαίτερα τη γυροειδή αλωπεκία (έως 10πλάσιος κίνδυνος) και άλλες παθήσεις όπως η λεύκη και η κνίδωση επιβεβαιώνει προηγούμενες παρατηρήσεις για κοινούς γενετικούς μηχανισμούς, ιδιαίτερα την οδό της IL-13. Σχετικά με τις καρδιαγγειακές συννοσηρότητες, παρά τη μέτρια αύξηση κινδύνου, η έκφραση βιοδεικτών αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ και η βελτίωσή τους μετά από βιολογική θεραπεία υποδηλώνουν κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μεταξύ της συστηματικής φλεγμονής και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Η συσχέτιση με οστεοπόρωση (RR:1.32) ιδιαίτερα σε νεότερες γυναίκες (HR: 2.89) και οστεοπορωτικά κατάγματα, αποτελεί κρίσιμο εύρημα για την κλινική πράξη. Η σχέση με λοιμώδη νοσήματα, με τον 20πλάσιο κίνδυνο αποικισμού από *S.aureus*, αντικατοπτρίζει την περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ διαταραγμένου επιδερμικού φραγμού, δυσβίωσης και συστηματικής φλεγμονής. Σημαντική είναι η διαπίστωση ότι ο δείκτης συννοσηροτήτων Charlson που προβλέπει τον 10ετή κίνδυνο θανάτου είναι υψηλότερος σε ασθενείς με

ΑΔ, παρόμοιος με εκείνον ασθενών με ψωρίαση, ενώ η ελαφρώς αυξημένη συνολική θνησιμότητα σε ενήλικες με σοβαρή ΑΔ, η οποία εξηγείται κυρίως από καρδιαγγειακές, νεφρικές και ουρογεννητικές παθήσεις, τοποθετεί την ΑΔ στο φάσμα των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων με συστηματικές επιπτώσεις.<sup>50</sup> Εξίσου σημαντική είναι η παρατήρηση ότι η αποτελεσματική θεραπεία της ΑΔ μπορεί να βελτιώσει παράλληλα ορισμένες συννοσηρότητες, όπως την κατάθλιψη και τους βιοδείκτες αθηρωμάτωσης, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η συστηματική φλεγμονή αποτελεί τον κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που διέπει αυτές τις σύνθετες αλληλεπιδράσεις.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΑΔ αποτελεί μια πολυσυστηματική φλεγμονώδη διαταραχή με ποικίλες συννοσηρότητες και συμμετοχή πολλαπλών οργανικών συστήματων. Η σύγχρονη βιβλιογραφία τεκμηριώνει τη συσχέτιση μεταξύ ΑΔ και ατοπικών, νευροψυχιατρικών, καρδιαγγειακών, μεταβολικών, αυτοάνοσων, μυοσκελετικών νοσημάτων και λιγότερο συχνά κακοηθειών. Η αναγνώριση αυτών των συννοσηροτήτων επιβάλλει τη δημιουργία διεπιστημονικών πρωτοκόλλων παρακολούθησης, καθώς η πρώιμη αναγνώριση και αντιμετώπιση μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής και πιθανώς να τροποποιήσει τη μακροπρόθεσμη πορεία του νοσήματος. Επιπλέον η βαθύτερη κατανόηση των επιδημιολογικών συσχετίσεων και των μοριακών μηχανισμών που διέπουν τη σχέση μεταξύ ΑΔ και των συννοσηροτήτων της είναι καθοριστικής σημασίας για την ανάπτυξη βέλτιστων στρατηγικών διαχείρισης και στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2015;387(10023):1109-22.
- Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2025; 405:583-96.
- 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: 46-55.
- Kapoor R, Menon C, Hofstad O, et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):68-73.
- Brunner PM. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;137(1):18-25.
- Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, et al. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):448-56.e30.
- Patel KR, Immaneni S, Singam V, et al. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):402-10.
- Theodosiou G, Sterner T, Hiyoshi A, et al. Associations of atopic dermatitis in late adolescence with occupation, mental health, income from work, and marital status: A national longitudinal study. *Acta Derm Venereol*. 2025;105: adv42127.
- Chuang YC, Wang CY, Huang WL, et al. Two meta-analyses of the association between atopic diseases and core symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2022;12(1):3377.
- Wan J, Shin DB, Syed MN, et al. Atopic dermatitis and risk of major neuropsychiatric disorders in children: a population-based cohort

- study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(1):97-105.
11. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(6):1335-6. e18.
  12. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1119-25. e1.
  13. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):606-16. e4.
  14. Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Holm RP, et al. Atopic dermatitis and alcohol use a meta-analysis and systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):1238-45.
  15. Yousaf M, Ayasse M, Ahmed A, et al. Association between atopic dermatitis and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2022;186(2):227-35.
  16. Andersen YMF, Egeberg A, Ban L, et al. Association between topical corticosteroid use and type 2 diabetes in two European population-based adult cohorts. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1095-103.
  17. Ascott A, Mulick A, Yu AM, 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.
  18. Thyssen JP, Halling-Overgaard AS, Andersen YMF, et al. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1272-9.
  19. Yuan M, Cao WF, Xie XF, et al. Relationship of atopic dermatitis with stroke and myocardial infarction: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13512.
  20. Glickman JW, Dubin C, Renert-Yuval Y, et al. Cross-sectional study of blood biomarkers of patients with moderate to severe alopecia areata reveals systemic immune and cardiovascular biomarker dysregulation. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84:370-80.
  21. Villani AP, Pavel AB, Wu J, et al. Vascular inflammation in moderate-to-severe atopic dermatitis is associated with enhanced Th2 response. *Allergy* 2021; 76:3107-21.
  22. Chen TL, Lee LL, Huang HK, et al. Association of risk of incident venous thromboembolism with atopic dermatitis and treatment with Janus kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2022; 158:1254-61
  23. Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and autoimmune disorders in US adults and children: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:382-9.
  24. Mohan GC, Silverberg JI. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2015; 151:522-8.
  25. Lu Z, Zeng N, Cheng Y, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; 17:96.
  26. Betz RC, Pforr J, Flaquer A, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol* 2007; 127:2539-43.
  27. Jagielska D, Redler S, Brockschmidt F, et al. Follow-up study of the first genome-wide association scan in alopecia areata: IL13 and KIAA0350 as susceptibility loci supported with genome-wide significance. *J Invest Dermatol* 2012; 132:2192-7
  28. Paternoster L, Standl M, Waage J, B, et al. multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2015; 47:1449-56.
  29. Shi X, Chen Q, Wang F. The bidirectional association between inflammatory bowel disease and atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2020; 236:546-53.
  30. Lee H, Lee JH, Koh SJ, Park H. Bidirectional relationship between atopic dermatitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:1385-94.
  31. Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, et al. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:274-80. e1.
  32. Rittiphairoj T, Charoenngan N, Ponvilawan B, et al. Atopic dermatitis is a risk factor for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatitis* 2021;32: S15-23
  33. Totte JE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; 175:687-95.
  34. Tauber M, Balica S, Hsu CY, 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: 1272-74.
  35. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends Microbiol* 2018; 26: 484-97.
  36. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 3-12.
  37. Droitcourt C, Vittrup I, Dupuy A, et al. Risk of systemic infections requiring hospitalization in children with atopic dermatitis: a Danish retrospective nationwide cohort study. *Br J Dermatol* 2021; 185:119-29.
  38. Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, et al. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med* 2021;27: 700-09
  39. Wang L, Bierbringer R, Drucker AM, Chan AW. Noncutaneous and cutaneous cancer risk in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020; 156:158-71.
  40. Gandini S, Stanganelli I, Palli D, et al. Atopic dermatitis, naevi count and skin cancer risk: a meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2016; 84:137-43.
  41. Halling-Overgaard AS, Ravnborg N, Silverberg JI, et al. Atopic dermatitis and cancer in solid organs: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33: e81-2.
  42. Andersen YMF, Egeberg A, Balslev E, J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations, atopic dermatitis and risk of actinic keratosis: results from two cross-sectional studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31:1038-43



43. Legendre L, Barnetche T, Mazer-euw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:992-1002.
44. Lam M, Zhu JW, Tadrous M, Drucker AM. Association between topical calcineurin inhibitor use and risk of cancer, including lymphoma, keratinocyte carcinoma, and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2021; 157:549-58.
45. Castellsague J, Kuiper JG, Pottgard A, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation—JOELLE study). *Clin Epidemiol* 2018; 10:299-310.
46. Qiang Liu, Li Chen, Yipeng Wang, et al. Atopic dermatitis and risk of 14 site-specific cancers: A Mendelian randomization study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Dec;37(12):2490-2497.
47. Wu CY, Lu YY, Lu CC, Su YJ. Association between atopic dermatitis and osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(5):1085-1093.
48. Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH, et al. Risk of osteoporosis and fractures in patients with atopic dermatitis: A Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):181-188.
49. Ascott A, Mulick A, Mansfield KE, et al. Atopic eczema and fracture risk in adults: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):256-264.
50. Thyssen JP, Skov L, Hamann CR, et al. Assessment of major comorbidities in adults with atopic dermatitis using the Charlson comorbidity index. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:1088, 1089. e1.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Ελένη Πάσχου MD, PhDc**

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική  
Κλινική ΑΠΘ

Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων  
Νόσων Θεσσαλονίκης

elenipaschou@yahoo.com