

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Cercetări experimentale clinico epidemiologice în dermatita atopică

Doctorand Sabău (Sur) Mara

Conducător de doctorat Prof.dr. Alexandru Tătaru



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Cunoștințele actuale privind dermatita atopică	17
1.1. Definiție	17
1.2. Epidemiologie	17
1.3. Etiologie și patogenie	18
1.3.1. Disfuncția barierei epidermice	18
1.3.2. Defecte ale răspunsului imun	20
1.3.3. Microbiomul cutanat	21
2. Manifestări clinice în dermatita atopică	23
2.1. Manifestări clinice ale DA	23
2.2. Criterii de diagnostic	24
2.3. Patologii asociate cu DA	25
2.4. Evaluarea pacienților cu DA	26
2.4.1. Evaluarea severității DA	26
2.4.2. Investigații paraclinice	28
2.5. Diagnosticul diferențial al DA	28
3. Aportul ultrasonografiei cutanate în evaluarea DA	31
4. Tratamentul dermatitei atopice	33
4.1. Tratamentul nonfarmacologic	33
4.2. Tratamentul farmacologic	33
4.2.1. Corticosteroizii topici	34
4.2.2. Inhibitorii de calcineurină	35
4.2.3. Inhibitorii de fosfodiesterază 4 (IPDE4)	36
4.2.4. Antihistaminice	36
4.2.5. Alte modalități terapeutice	36
4.2.6. Managementul individualizat al pacienților cu DA	38
5. Calitatea vieții pacienților cu DA	39
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	43
1. Ipoteza de lucru	45
2. Studiul 1. Potențialul ultrasonografiei de înaltă frecvență în abordul terapeutic al dermatitei atopice	47
2.1. Introducere	47
2.2. Ipoteza de lucru	48
2.3. Material și metodă	49
2.4. Rezultate	51
2.5. Discuții	57
2.6. Concluzii	58
3. Studiul 2. Conexiunea dintre aspectul clinic al dermatitei atopice și patologiile induse de gluten	59
3.1. Introducere	59
3.2. Ipoteza de lucru	59
3.3. Prezentarea cazului	60

3.4. Discuții	63
3.5. Concluzii	63
4. Studiul 3. Concordanța între calitatea vieții pacienților cu dermatită atopică în funcție de forma de severitate a bolii și vârsta pacienților	65
4.1. Introducere	65
4.2. Ipoteza de lucru	66
4.3. Material și metodă	66
4.4. Rezultate	74
4.5. Discuții	85
4.6. Concluzii	87
5. Studiul 4. Percepția și gradul de educare al populației generale cu privire la dermatita atopică	89
5.1. Introducere	89
5.2. Ipoteza de lucru	89
5.3. Material și metodă	90
5.4. Rezultate	94
5.4.1. Statistică descriptivă	94
5.4.2. Statistică inferențială	102
5.5. Discuții	109
5.6. Concluzii	110
6. Concluzii generale	111
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	113
Referințe	115

Cuvinte cheie: Dermatita atopică, ultrasonografie cutanată, IL 31, severitatea bolii, calitatea vieții.

Introducere

Dermatita atopică (DA) este o patologie cronică cutanată, cu debut și manifestări mai frecvent întâlnite la copii, însă afectează și adulții. Este o boală inflamatorie complexă, multifactorială, din ce în ce mai întâlnită, mai ales în țările industrializate, evoluția este ondulantă, cu remisii și recăderi. Studiile recente din domeniu arată că pielea fără leziuni vizibile, prezintă modificări structurale, și implicit și necesită o evaluare detaliată și tratament țintit. În prezent însă, tratamentul este îndreptat în principal spre zonele cu inflamație vizibilă, iar locurile cu aspect normal din punct de vedere clinic nu sunt evaluate. În studiul nostru ne propunem să obiectivăm aceste modificări utilizând Ultrasonografia cutanată de înaltă rezonanță.

Calitatea vieții pacienților cu DA este variabilă în funcție de vârsta pacientului și în principal de gradul de severitate al DA, corelate cu datele paraclinice, fiind mult mai afectată în formele moderate și severe, decât în formele ușoare. În teza de față am evaluat prin ecografie cutanată modificările structurale de la nivelul tegumentului aparent sănătos, fără leziuni vizibile, la pacienții cu DA. Am analizat impactul asupra calității vieții pacienților pediatrici, corelat cu severitatea afectării cutanate, cu modificările parametrilor biologici și în cele din urmă am studiat nivelul cunoașterii acestei patologii, cu prevalență în creștere în rândul populației generale, prin intermediul unor chestionare.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

La pacienții cu DA este descris și un istoric personal sau familial de atopie, care cuprinde un grup de tulburări alergice cu DA, rinită alergică și astm bronșic. De cele mai multe ori asociată cu un nivel seric crescut de imunoglobulină E. Mai multe studii au arătat că în DA este prezentă coexistența sensibilizării la alergeni de mediu și alimentari, dar se arată că, deși există o asociere cu fenotipul DA, această sensibilizare reprezintă mai mult un factor contributiv. Sistemul imun înăscut și cel adaptativ au un rol important în patogenia DA, fiind într-o continuă dinamică. În cazul leziunilor acute DA, predomină citokinele Th2, având o evoluție spre faza cronică, caracterizată de profile ale TH1, TH2 și nivele variabile ale TH17. În faza acută sunt prezente IL-4, IL-5 și IL-13, activarea eozinofilelor și a mastocitelor cu producerea de anticorpi IGE-alergen specific. IL-31 este o citokină Th2, bine reprezentată în leziunile de DA.

Manifestările clinice esențiale în dermatita atopică sunt reprezentate de prurit și xeroză cutanată. Acestea sunt variabile și diferă în funcție de stadiile de prezentare ale bolii și de vârsta pacientului.

Pentru stabilirea diagnosticului și excluderea unor posibile diagnostice diferențiale sunt folosite următoarele examinări biomorale: IgE totale, IgE specifice – la pacienții cu DA se constată că există sensibilizare la multipli alergeni cum ar fi praful de casă, polenuri, fungi și alimente. Sensibilizarea detectată prin IgE specifice nu este în concordanță cu manifestările clinice ale pacienților.

Pentru determinarea severității DA și pentru monitorizarea evoluției bolii în timpul și după tratament, se folosesc scoruri de severitate, cel mai utilizat în practică fiind indicele SCORAD.

Diagnosticul DA este aproape în exclusivitate bazat pe manifestările clinice și pe istoricul personal și familial de boli alergice. Până în prezent nu există un tratament care să cupeze toate simptomele bolii. Obiectivele tratamentului sunt reducerea numărului, duratei și intensității exacerbărilor în DA.

Ultrasonografia de înaltă frecvență oferă clinicienilor vizualizarea în timp real a leziunilor tegumentului și efectuarea unor măsurători pentru aspecte morfologice, fiziologice și patologice. Se poate aprecia structura și proprietățile straturilor tegumentului. O ecogenitate mai scăzută a dermului poate fi observată în procesele inflamatorii din DA, în aceste condiții putând fi detectată o bandă subepidermală cu o ecogenitate scăzută (SLEB).

Măsurarea calității vieții contribuie la monitorizarea bolii, la stabilirea tratamentului și mai ales la cuantificarea eficacității acestuia. Această măsurare a calității vieții ar trebui să privească atât evoluția actuală, evoluția pe termen lung și implicarea familiei.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Potențialul ultrasonografiei de înaltă frecvență în abordul terapeutic al dermatitei atopice

Introducere: Pacienții diagnosticați cu DA prezintă istoric personal sau familial pozitiv pentru reacții alergice de tip I (rinită alergică, astm bronșic), corelate cu nivele serice crescute ale imunoglobulinelor E. Interleukina 31 (IL-31) este o citokină de tipul Th- 2, care joacă un rol important în patogenia bolilor alergice. Creșterea nivelului seric al IL-31 a fost observată în diferite boli ale pielii, precum și în alte boli inflamatorii. Studiile recente relevă faptul că tegumentul cu aspect normal al pacienților cu dermatită atopică prezintă histologic inflamație minimă, cu infiltrat perivascular de limfocite T.

Ipoteza de lucru: Obiectivul studiului de față este reprezentat de apariția SLEB-ului în imaginile ultrasonografice ale tegumentului indemn, ca marcă a afectării subclinice a tegumentului. Deasemenea am studiat impactul afectării subclinice a tegumentului concretizat prin SLEB asupra calității vieții pacienților.

Material și metodă : Studiul a inclus 10 participanți, 8 de sex feminin și 2 de sex masculin. Aceștia au participat la studiu în mod voluntar, fiind diagnosticați cu dermatită atopică în baza criteriilor Hanifin Rajka, cu minim o leziune activă la momentul includerii în studiu. Pacienții au fost incluși în studiu cu ocazia prezentării la un consult de specialitate în cadrul Departamentului de Dermatologie al Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, respectiv în cadrul DEA Clinic Cluj-Napoca, în perioada Noiembrie 2017-Aprilie 2018. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 15 și 74 ani.

Studiul a fost conceput pe modelul caz-martor, fiecare participant fiind propriul control, prin analizarea unei leziuni active de dermatită atopică, respectiv prin analizarea zonei contralaterale leziunii, indemnă clinic. Fiecare pacient a fost evaluat clinic din prisma severității, extensiei și impactului psihologic al patologiei. Au fost colectate date demografice: vârstă, sex, înălțime, greutate, comorbidități, precum și fototipul Fitzpatrick. Severitatea clinică a patologiei a fost evaluată cu ajutorul SCORAD.

Pentru a cuantifica afectarea calității vieții în cazul pacienților diagnosticați cu DA, am folosit chestionarul DLQI, varianta în limba română.

Pentru evaluarea statusul bolii alergice am efectuat determinări serologice a nivelelor de IgE totale, iar prin tehnica ELISA am determinat Interleukina 31, pentru evaluarea inflamației și pentru aprecierea pruritului. Am efectuat ultrasonografiile cutanate, cu scopul de a obține măsurători ale grosimii și ecogenității dermului, respectiv existența SLEB, atât în cazul leziunilor active de dermatită atopică precum și în cazul tegumentului indemn clinic. În acest scop, am utilizat dispozitivul DermaLab Combo ®(Cortex Technology, Hadsund, Denmark).

Rezultate: Valoarea mediană pentru DLQI a fost 8, cu percentila 25 la 4.75 și percentila 75 la 15.75. În ceea ce privește scorul SCORAD, valoarea medianei a fost 35.05, cu percentila 25 la 24.03 și percentila 75 la 54.23. Mediana pentru SLEB a fragmentelor clinic indemne analizate a fost 13, cu percentila 25 la 0 și percentila 75 la 181. Mediana grosimii tegumentului clinic indemn a fost 875.5μm, cu percentila 25 la 622μm și percentila 75 la 1409 μm. Mediana ecogenității non-lezionale a fost de 60.4, cu percentila 25 la 39.15 și percentila 75 la 68.475. Mediana SLEB-ului lezional a fost 164, cu percentila 25 la 49.5 și percentila 75 la 279.5. Mediana grosimii tegumentului lezional a fost de 1099.5 μm, cu percentila 25 la 875.5 μm și percentila 75 la 1362 μm. Mediana ecogenității lezionale a fost 37.95, cu percentilele 25 și 75 la 34.675 respectiv 52.5. În ceea ce privește tegumentul non-lezional, DLQI a fost corelat cu grosimea tegumentului (coeficient de corelație Spearman rho = 0.657, P=0.039) și ecogenitate (coeficient de corelație Spearman rho=0.675, P=0.032).

În ceea ce privește parametri serologici luați în calcul, media valorilor IgE este de 194,4, cu deviația standard de 48,75, iar media IL-31 este de 1884,3, cu deviația standard de 833,68.

Statistica inferențială efectuată cu privire la parametri lezionali versus nonlezionali ultrasonografici relevă o asociere între scorul intensității lezionale și cel al intensității nonlezionale (Coeficient de corelație Pearson 0,684, p= 0.029), iar corelația între grosimea tegumentului nonlezional și grosimea tegumentului lezional se apropie de semnificație statistică (Coeficient de corelație Pearson 0.62, p= 0,056).

Reanalizarea parametrilor folosind testul Spearman's rho relevă o corelație între scorul intensității nonlezionale și grosimea tegumentului lezional (coeficient de corelație 0.721, p= 0,019).

Concluzii: Studiul relevă utilitatea ultrasonografiei de înaltă frecvență în evaluarea modificărilor tegumentului pacienților diagnosticați cu dermatită atopică. Banda hipoechoică (SLEB) este frecvent prezentă la nivelul tegumentului indemn clinic, sugerând afectarea funcției de barieră a tegumentului și o posibilă existență a leziunilor subclinice de dermatită atopică.

Studiul 2. Conexiunea dintre aspectul clinic al dermatitei atopice și patologiiile induse de gluten

Introducere: Patologiile induse de gluten (boala celiacă, alergია la grâu și sensibilitatea non-celiacă la gluten) au apărut treptat ca fenomen epidemiologic, cu o prevalență globală de aproximativ 5%, având manifestări dermatologice comune cu DA; totodată, sunt evidențiate posibile căi patogenetice comune în dezvoltarea acestor patologii. Mecanismele patogenetice ale sensibilității non-celiace la gluten nu sunt clar înțelese, ipoteza actuală tinzând spre un proces non-alergen, non-autoimun.

Ipoteza de lucru: Obiectivul prezentării acestor cazuri din acest studiu, este evidențierea corelației dintre dermatita atopică și alte patologii sistemice, cum ar fi patologiiile induse de gluten.

Prezentarea cazului: Prezentăm cazul unei familii compuse din mamă (32 de ani) și cele două fiice (6, respectiv 9 ani) diagnosticate cu dermatită atopică. La 12 ani, mama a fost diagnosticată cu boală celiacă, intervenția terapeutică fiind reprezentată de dieta fără gluten și suplimentarea cu vitamine și minerale. Eliminarea glutenului din alimentație cu remisia simptomatologiei cutanate.

Primul copil din familie, o fată, a fost diagnosticată cu dermatită atopică la vârsta de 2 ani, fără ameliorare semnificativă sub tratament cu CST, emoliente și simptomatice. Pacienta a fost testată în vederea stabilirii diagnosticului de boală celiacă, cu rezultat negativ (anticorp tisular tTG-IgA negativ, anticorp endomisial IgA negativ). La vârsta de 6 ani, mama a luat decizia de a înlătura glutenul din dieta pacientei, iar tentativele de a reintroduce glutenul în alimentația acesteia au dus la exacerbarea puseelor de dermatită atopică. Diagnosticul final a fost formulat ca dermatită atopică și intoleranță non-celiacă la gluten.

Al doilea copil din familie, o fată, a fost diagnosticată cu DA la vârsta de 5 luni. Sub tratament convențional evoluția leziunilor cutanate a fost nefavorabilă, iar la 2 ani pacienta a fost testată pentru boala celiacă, cu rezultate negative. Mama a decis din nou excluderea glutenului din alimentația pacientei, cu remisia în întregime a manifestărilor cutanate și o îmbunătățire a calității vieții. Și în această situație, diagnosticul final a fost formulat ca fiind dermatită atopică și intoleranță non-celiacă la gluten.

Concluzii: Cazurile prezentate pledează în favoarea unei corelații între dermatita atopică și patologiiile induse de gluten, fără ca acestea să aibă criteriile clinice și paraclinice sugestive pentru boala celiacă.

Studiul 3. Concordanța între calitatea vieții pacienților cu dermatită atopică în funcție de forma de severitate a bolii și vârsta pacienților

Introducere : Calitatea vieții este un parametru foarte important pentru starea de sănătate a pacientului, reprezentând totodată și un indicator important în urmărirea pacienților. Pentru o apreciere mai obiectivă a calității vieții pacienților, se utilizează chestionare ce evaluează impactul simptomelor. Printre acestea amintim aprecierea somnului, a pruritului și a activităților zilnice. Există și metode de laborator care ne pot ajuta să apreciem stadiul evoluției bolii, severitatea, intensitatea pruritului și implicarea mecanismului alergic. Printre acestea amintim determinarea IgE specifice, IgE totale, eozinofilele și interleukina 31, care se corelează cu pruritul.

Ipoteza de lucru: Rolul cercetării constă în aprecierea calității vieții pacienților cu DA. Aprecierea calității vieții se poate face prin urmărirea unor parametri cum sunt pruritul, perturbarea somnului, perturbarea activității de joacă și a activităților de colectivitate. S-a urmărit și severitatea bolii prin evaluarea indexului SCORAD, corelate cu modificările parametrilor serologici.

Material și metodă: Studiul este unul analitic observațional efectuat în clinica Pediatrie 2 în perioada ianuarie 2018 – iunie 2019. Au fost incluși în studiu un număr de 64 pacienți cu vârste între 0 și 16 ani, cu leziuni cutanate tipice pentru DA în momentul intrării în studiu. Au fost folosite chestionare care cuprindeau întrebări specifice grupelor de vârstă care să vizeze calitatea vieții: IDQOL și CDLQI. Aceste chestionare cuprind 10 întrebări adaptate în funcție de vârstă. La grupa de vârstă 3 luni-4 ani la chestionar au răspuns părinții. Chestionarele cuprind întrebări legate de prurit, tulburări de somn, durata somnului,

starea de spirit, intervalele de joacă, activitățile familiale, alimentația, tratamentul, programul de baie, pansamentul. Am evaluat forma de severitate a dermatitei atopice utilizând indexul SCORAD. Pentru aprecierea severității bolii și a stadiului acesteia, pe lângă semnele și simptomele clinice folosite de SCORAD s-au utilizat și determinări de laborator care să poată realiza o corelație între stadiul bolii și severitatea acesteia. Aceste determinări serologice sunt reprezentate de IgE specifice, mai ales pentru a demonstra caracterul alergic al bolii, direcție în care sunt determinate și eozinofilele și IgE totale. Pentru aprecierea pruritului, care este o manifestare clinică cardinală în DA, am evaluat nivelele interleukinei 31, determinate prin tehnica ELISA.

Rezultate: În lotul de studiu au predominat băieții, reprezentând 60,9%, iar fetele au fost prezente într-un procent de 39,1%. Cele 3 grupuri de vârstă nu diferă semnificativ în funcție de sex. La grupele 5-9 ani și 10-16 ani raporturile au fost egale. Analizând asocierile cu alte boli am constatat diferențe semnificative statistic. S-au găsit diferențe semnificative în ce privește prezența bolilor atopice asociate și severitatea DA. Asocierea bolilor alergice concomitente au fost mai frecvente la copiii din grupele 5-9 ani și 10-16 ani, comparativ cu copilul de vârstă mică. Scorul de severitate, apreciat cu ajutorul indexului SCORAD, a fost mai mare la grupele de vârstă 5-9 ani și 10-16 ani. Cea mai răspândită formă în funcție de severitate a fost formă ușoară (54,7%), urmată de formă moderată (35,9%) și de cea severă (9,4%). Forma severă a fost întâlnită cu predilecție la pacienții cu vârstă peste 5 ani.

Cele mai mari punctaje ale IDQOL au fost întâlnite la prurit, dispoziția copilului și problemele de tratament. Cele mai mici scoruri au fost legate de tulburările de somn și timpul necesar pentru a adormi.

În cadrul copiilor cu vârste mai mari, calitatea vieții evaluată prin CDLQI, la ambele grupe de vârstă, cele mai mari scoruri au fost în legătură cu problemele din timpul școlii, a vacanțelor și a pruritului. Cele mai mici scoruri la aceste grupe de vârstă au fost obținute la întrebările legate de somn și tratament.

Cea mai semnificativă corelație a fost observată între scorul CDLQI și SCORAD la grupa de vârstă 5-9 ani (0,89) și corelație moderată la celelalte 2 grupe de vârstă (0-4 ani - 0,59 și 10-16 ani - 0,43). S-a găsit, de asemenea o corelație moderată între scorul CDLQI pentru tot intervalul de vârstă de 5-16 ani și indexul SCORAD.

Analizând severitatea cazurilor de DA în funcție de vârstă, am constatat în studiul nostru că formele ușoare predomină la vârstele mici 0-5ani, formele moderate la grupa de vârstă 4-8ani și formele severe între 5 și 16 ani. Am mai constatat că severitatea crește cu vârsta, cele mai multe cazuri fiind formele moderate și severe. Valori crescute ale IgE totale am găsit la formele de severitate moderată și severe, corelate cu asocierile alergice și cu terenul atopic. S-a mai constatat că IgE totale și eozinofilele cresc odată cu severitatea și vârsta. Valorile acestora sunt mai crescute la copiii de peste 5 ani și cu forme moderate sau severe.

În studiul nostru am reușit să determinăm IL 31 la un număr de 29 de pacienți cu forme moderate și severe. Acestea au fost semnificativ crescute, de peste 2 ori față de lotul martor la cazurile cu DA în puseu de activitate. În cazul pacienților noștri eozinofilele, au valori crescute la vârstele mai mari, peste 4 ani în cazul formelor moderate și severe.

Concluzii: Studiul de față este primul din România care analizează în mod complex calitatea vieții pacienților cu dermatită atopică. Conform așteptărilor, există o corelație între calitatea vieții pacienților și severitatea patologiei. Determinarea unor parametri biologici ne-au permis să facem aprecieri în ceea ce privește severitatea bolii, asocierea cu manifestările alergice și aprecierea calitatii vieții pacienților. În studiul nostru a existat o bună concordanță între creșterea imunoglobulinelor E totale, Eo și IL-31 la copii de vârstă mai mare și cu forme mai severe de manifestare.

Studiul 4. Percepția și gradul de educare al populației generale cu privire la dermatita atopică

Introducere: Dermatita atopică este deseori o afecțiune vizibilă, cu manifestări la nivelul extremităților distale și a zonei faciale: acest aspect duce la un grad de reținere socială, mai ales în contextul unei slabe educații a populației generale cu privire la această afecțiune. În timp ce afectarea calității vieții

prin prisma simptomatologiei este obiectul principal al studiului în ceea ce privește dermatita atopică, pentru reducerea stigmei este necesară educarea populației cu privire la dermatita atopică.

Ipoteza de lucru: Studiul de față are ca scop o primă evaluare a gradului de educație și conștientizare a dermatitei atopice, în rândul populației generale a României.

Material și metodă: Chestionarul este bazat pe cele mai comune concepții legate de dermatita atopică, în urma unui studiu de literatură și a discuțiilor cu pacienții. Chestionarele au fost distribuite fizic, în cadrul DEA Clinic și Spitalului Municipal Turda, precum și prin intermediul platformei Google Forms. Au fost atașate 3 fotografii reprezentând leziuni specifice de dermatită atopică. Prin intermediul chestionarului au fost colectate date demografice, fiind urmate de întrebări legate de cunoașterea și conștientizarea DA

Următorul aspect investigat în chestionar a fost stigmatizarea socială a pacienților cu leziuni vizibile de dermatită atopică, cu 5 variante de răspuns: niciodată, puțin probabil, probabil, foarte probabil, nu știu.

Analiza statistică descriptivă a fost efectuată cu ajutorul Microsoft Excel, iar analiza statistică inferențială a fost realizată cu ajutorul MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Rezultate: În urma centralizării chestionarelor completate, am obținut un număr de 153 chestionare completate în format fizic și 276 chestionare completate prin intermediul platformei Google Forms. În lotul nostru de respondenți majoritatea aveau vârsta cuprinsă între 25-34 de ani, apoi cei cu vârste între 18-24 de ani, urmați de cei între 35-49 de ani, majoritatea dintre aceștia au fost femei, cu mediul de proveniență preponderent în zona urbană. Aceștia activau majoritatea în învățământ, desfășurau activitate în mediu legal-economic, sau medical. Dintre aceștia peste jumătate au avut studii superioare absolvite. Cei mai mulți dintre respondenți (86,68%) au auzit de dermatită atopică. Un procent de 23,59% dintre aceștia au fost diagnosticați cu dermatită atopică. Medicul dermatolog a pus cele mai multe diagnostice (78,21%), urmat fiind de către medicul de familie, totodată un procent de 12,87% au fost diagnosticați de medici din alte specialități. La întrebarea referitoare la cunoașterea unei persoane afectate de dermatită atopică 63,78% dintre respondenți au răspuns afirmativ.

Sentimentele trăite de către respondenți la vederea leziunilor caracteristice dermatitei atopice, sunt la majoritatea acceptare, milă sau indiferență.

O mică parte dintre respondenți (6,7%) consideră că dermatita atopică este o boală contagioasă, sau un semn al igienei personale precare (2,80%). Mulți dintre aceștia cred că există tratament curativ, complet pentru dermatita atopică (48,83%) iar câțiva (29,67%) au afirmat că pacienții suferinzi de dermatită atopică au un risc mai mare de a dezvolta cancer de piele. Expunerea la soare este considerat de puțini ca fiind un factor declanșator pentru dermatita atopică (15,18%), iar 46,96% cred că este o boală ereditară. Majoritatea respondenților (79,9%) consideră că DA este corelată cu prezența alergiilor.

În ceea ce privește socializarea, eei mai mulți sunt dispuși să dea mâna cu o persoană cu leziuni de DA, sau chiar să ia masa împreună, sau chiar să sărute pe obraz o persoană cu DA. La întrebările ce evaluează relațiile intime și cele de prietenie, rezultatele sunt contradictorii, o mare parte ezită să dea un răspuns clar afirmativ, despre relațiile sexuale, însă majoritatea sunt deschiși la relații de prietenie.

În ceea ce privește disponibilitatea pe piața muncii, posibilitatea de a angaja o persoană cu leziuni vizibile de dermatită atopică pentru un serviciu ce implică un contact fizic, o bună parte din respondenți sunt deschiși la această variantă.

Respondenții din grupele de vârstă superioare au o probabilitate mai mare de a cunoaște persoane diagnosticate cu dermatită atopică. Grupele intermediare de vârstă tind să considere că dermatita atopică are un caracter ereditar. În timp ce persoanele mai tinere sunt mai deschise să accepte servicii de tipul masaj, coafor, manichiură din partea persoanelor cu dermatită atopică. Respondenții cu un grad superior de educație tind să fie mai bine informați cu privire la lipsa de contagiozitate a dermatitei atopice.

Concluzii: Cu toate că DA este o patologie des întâlnită și cunoscută, populația generală este încă slab informată cu privire la dermatita atopică, aducând cu sine o serie de comportamente stigmatizante.

Concluzii generale

Dermatita atopică reprezintă o problemă complexă cu nevoie de abordare globală și individualizată. Ultrasonografia de înaltă frecvență este utilă în evaluarea tegumentului pacienților cu DA, cu valoare predictivă, iar coroborat cu scalele de afectare și calitate a vieții, ajută la conturarea unei imagini complexe și complete pentru managementul pacienților diagnosticați cu dermatită atopică. Manifestările cutanate ale tulburărilor asociate glutenului sunt un diagnostic diferențial de avut în vedere în cazul unor leziuni rezistente la terapie.

Impactul pruritului asupra calității vieții pacienților pediatrici, poate afecta dezvoltarea psihologică a copilului pe termen lung, necesitând considerație specială și intervenție terapeutică precoce. Severitatea bolii și afectarea psihoemoțională se corelează și cu unii markeri ai inflamației și ai alergiei.

Gradul de informare și conștientizare a DA este ridicat, cu toate acestea s-au identificat informații eronate cu privire la dermatita atopică, și comportamente stigmatizante în ceea ce privește pacienții cu DA.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Originalitatea tezei se referă la o analiză exhaustivă a DA, oferind o serie de rezultate ce pot servi ca fundamentul regândirii practicii medicale, a terapiei DA și a elaborării unor programe de educare și informare cu privire la această patologie.

Prin intermediul ultrasonografiei cutanate, lucrarea de față a realizat investigarea complexă a tegumentului pacienților cu DA, în corelație cu severitatea bolii, identificând cu ajutorul ultrasonografiei markeri de afectare cutanată la nivelul pielii nonlezionale. Recunoașterea afectării globale cutanate în cadrul dermatitei atopice poate sta la baza rafinării tratamentului existent.

Totodată punem în lumină existența manifestărilor cutanate în cadrul patologiilor induse de gluten, ca entitate diferită de boala celiacă.

O premieră a acestei teze o reprezintă evaluarea calității vieții pacienților pediatrici cu DA în România. Se confirmă o afectare semnificativă corelată cu modificările paraclinice.

Prin intermediul ultimului studiu se oferă o primă perspectivă în ceea ce privește nivelul de informare a populației generale asupra dermatitei atopice.

Fiind o boala cu impact psiho-social, dermatologul are un rol esențial prin abordarea patologiei nu doar organic cât și psihologic, acesta are misiunea nu doar de a indica tratament curativ al leziunilor cutanate cât și de a oferi sprijin emoțional pacienților săi. În această direcție propunem o abordare multidisciplinară, prin colaborarea dermatologului, pediatrului, alergologului și a psihologului pentru managementul personalizat al pacienților.

PhD THESIS SUMMARY

**Clinical and epidemiological experimental
research in atopic dermatitis**

PhD student Mara Sabău (Sur)

PhD supervisor Prof.dr. Alexandru Tătaru



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENT

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	15
1. Current knowledge of atopic dermatitis	17
1.1. Definition	17
1.2. Epidemiology	17
1.3. Etiology and pathogenesis	18
1.3.1. Epidermal barrier dysfunction	18
1.3.2. Defects of the immune response	20
1.3.3. Skin microbiome	21
2. Clinical manifestations in atopic dermatitis	23
2.1. Clinical manifestations of AD	23
2.2. Diagnostic criteria	24
2.3. Pathologies associated with AD	25
2.4. Evaluation of patients with AD	26
2.4.1. Severity assessment of AD	26
2.4.2. Paraclinical investigations	28
2.5. Differential diagnosis of AD	28
3. The contribution of skin ultrasonography in the evaluation of AD	31
4. Treatment of atopic dermatitis	33
4.1. Non - pharmacological treatment	33
4.2. Pharmacological treatment	33
4.2.1. Topical corticosteroids	34
4.2.2. Calcineurin inhibitors	35
4.2.3. Phosphodiesterase 4 (IPDE4) inhibitors (IPDE4)	36
4.2.4. Antihistamines	36
4.2.5. Other therapeutic modalities	36
4.2.6. Individualized management of patients with AD	38
5. Quality of life of patients with AD	39
PERSONAL CONTRIBUTION	43
1. Working hypothesis	45
2. Study 1. The potential of high frequency ultrasonography in the therapeutic approach to atopic dermatitis	47
2.1. Introduction	47
2.2. Working hypothesis	48
2.3. Material and method	49
2.4. Results	51
2.5. Discussions	57
2.6. Conclusions	58
3. Study 2. The connection between the clinical appearance of atopic dermatitis and gluten-induced pathologies	59
3.1. Introduction	59
3.2. Working hypothesis	59
3.3. Case presentation	60
3.4. Discussions	63
3.5. Conclusions	63

Study 3. Consistency between the quality of life of patients with atopic dermatitis according to the severity of the disease and the age of the patients	65
4.1. Introduction	65
4.2. Working hypothesis	66
4.3. Material and method	66
4.4. Results	74
4.5. Discussions	85
4.6. Concluzii	87
5. Study 4. Perception and education of the general population regarding atopic dermatitis	89
5.1. Introduction	89
5.2. Working hypothesis	89
5.3. Material and method	90
5.4. Results	94
5.4.1. Descriptive statistics	94
5.4.2. Inferential statistics	102
5.5. Discussions	109
5.6. Conclusions	110
6. General conclusions	111
7. Originality and innovative contributions of the thesis	113
References	115

Keywords: Atopic dermatitis, skin ultrasonography, IL 31, disease severity, quality of life.

Introduction

Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin pathology, with onset and manifestations more common in children, but also affects adults. It is a complex, multifactorial inflammatory disease, more and more common, especially in industrialized countries, it has an undulating evolution, with remissions and relapses. Recent studies in the field show that the skin without visible lesions, has structural changes, and implicitly requires a detailed assessment and targeted treatment. Currently, treatment is mainly aimed at areas with visible inflammation, and clinically normal-looking sites are not being evaluated. In our study we aim to objectify these changes using high resonance skin ultrasonography. The quality of life of patients with AD is variable depending on the patient's age and mainly the severity degree of AD, correlated with paraclinical data, being much more affected in moderate and severe forms, than in mild forms. In the present thesis, we evaluated by skin ultrasound the structural changes in the apparently healthy skin, without visible lesions, in patients with AD. We analyzed the impact on the quality of life of pediatric patients, correlated with the severity of skin damage, and biological parameters and finally we studied through questionnaires the knowledge level of this pathology, with increasing prevalence, among the general population.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

A personal or family history of atopy is also described in patients with AD, which includes a group of allergic disorders with AD, allergic rhinitis and asthma. Most often associated with an elevated serum level of immunoglobulin E. Several studies have shown that in AD there is coexistence of sensitization to environmental and food allergens, but it is shown that, although there is an association with the AD phenotype, this sensitization represents more a contributing factor. The innate and the adaptive immune system have an important role in the pathogenesis of AD, being in a continuous dynamic. In acute AD lesions, predominate Th2 cytokines, having an evolution towards the chronic phase, characterized by TH1, TH2 profiles and variable TH17 levels. In the acute phase are present IL-4, IL-5 and IL-13, activation of eosinophils and mast cells with the production of specific IGE-allergen antibodies. IL-31 is a Th2 cytokine, well represented in AD lesions.

The essential clinical manifestations in atopic dermatitis are pruritus and cutaneous xerosis. These are variable and differ depending on the stages of the disease and the age of the patient. The following biohumoral examinations are used to establish the diagnosis and exclude possible differential diagnoses: Total IgE, specific IgE - in patients with AD it is found that there is sensitization to multiple allergens such as house dust, pollen, fungi and food. Sensitization detected by specific IgE is not consistent with the clinical manifestations of patients.

To determine the severity of DA and to monitor the evolution of the disease during and after treatment, are used severity scores, the most used in practice being the SCORAD index.

The diagnosis of DA is almost exclusively based on clinical manifestations and personal and familial history of allergic diseases. To date, there is no cure for all symptoms of the disease. The goals of treatment are to reduce the number, duration and intensity of exacerbations in AD.

High-frequency ultrasonography provides clinicians with real-time visualization of skin lesions and measurements for morphological, physiological and pathological aspects. With this tool can be appreciated the structure and properties of the skin layers. A lower echogenicity of the dermis can be observed in inflammatory processes in AD, in these conditions a subepidermal band with a low echogenicity (SLEB) can be detected.

Measuring the quality of life helps monitor the disease, the treatment and especially quantify its effectiveness. This measure of quality of life should address both current development, long-term development and family involvement.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1. The potential of high frequency ultrasonography in the therapeutic approach of atopic dermatitis

Introduction: Patients diagnosed with AD have a positive personal or family history of type I allergic reactions (allergic rhinitis, asthma), correlated with elevated serum levels of immunoglobulins E. Interleukin 31 (IL-31) is a Th-2 cytokine, which plays an important role in the pathogenesis of allergic diseases. Increased serum levels of IL-31 have been observed in various skin diseases as well as in other inflammatory diseases. Recent studies show that the normal-looking skin of patients with atopic dermatitis has histologically minimal inflammation, with perivascular T lymphocyte infiltrate.

Working hypothesis: The objective of the present study is the appearance of SLEB in the ultrasonographic images of the skin without lesions, as a mark of subclinical skin damage. We also studied the impact of subclinical skin damage through SLEB on patients' quality of life.

Material and method: The study included 10 participants, 8 female and 2 male. They participated in the study voluntarily, being diagnosed with atopic dermatitis based on the Hanifin Rajka criteria, with at least one active lesion at the time of inclusion in the study. The patients were included in the study during the presentation for a specialized consultation within the Department of Dermatology of the University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hațieganu, respectively within DEA Clinic Cluj-Napoca, between November 2017-April 2018. The age of the patients was between 15 and 74 years old.

The study was designed on the case-control model, each participant being his own control, by analyzing an active lesion of atopic dermatitis, respectively by analyzing the area contralateral to the lesion. Each patient was clinically evaluated in terms of the severity, extent and psychological impact of the pathology. Demographic data were collected: age, sex, height, weight, comorbidities, as well as the Fitzpatrick phototype. The clinical severity of the pathology was assessed using SCORAD.

To quantify the impairment of quality of life in patients diagnosed with AD, we used the DLQI questionnaire, the Romanian version.

To assess the status of the allergic disease, we performed serological determinations of total IgE levels, and by ELISA we determined Interleukin 31, to assess inflammation and pruritus. We performed skin ultrasonography, in order to obtain measurements of the thickness and echogenicity of the dermis, respectively the existence of SLEB, both in the case of active lesions of atopic dermatitis and in the case of clinically free skin. For this purpose, we used the DermaLab Combo ® device (Cortex Technology, Hadsund, Denmark).

Results: The median value for DLQI was 8, with the 25th percentile at 4.75 and the 75th percentile at 15.75. Regarding the SCORAD score, the value of the median was 35.05, with the 25th percentile at 24.03 and the 75th percentile at 54.23. The median for SLEB of the clinically free fragments analyzed was 13, with the 25th percentile at 0 and the 75th percentile at 181. The median thickness of the clinically free skin was 875.5 µm, with the 25th percentile at 622 µm and the 75th percentile at 1409 µm. The median non-lesional echogenicity was 60.4, with the 25th percentile at 39.15 and the 75th percentile at 68,475. The median of the lesion SLEB was 164, with the percentile 25 at 49.5 and the 75th percentile at 279.5. The median thickness of the lesional skin was 1099.5 µm, with the 25th percentile at 875.5 µm and the 75th percentile at 1362 µm. The median echogenicity of the lesion was 37.95, with the 25th and 75th percentiles at 34,675 and 52.5, respectively. Regarding non-lesional skin, DLQI was correlated with skin thickness (Spearman correlation coefficient $\rho = 0.657$, $P = 0.039$) and echogenicity (Spearman ρ correlation coefficient = 0.675, $P = 0.032$).

Regarding the serological parameters taken into account, the average IgE values is 194.4, with the standard deviation of 48.75, and the average IL-31 is 1884.3, with the standard deviation of 833.68.

Inferential statistics on lesion versus non-lesional ultrasonographic parameters reveal an association between the lesion intensity score and the non-lesional intensity score (Pearson correlation coefficient 0.684, $p = 0.029$), and the correlation between non-lesional skin thickness and lesion skin thickness is close to statistical significance. (Pearson correlation coefficient 0.62, $p = 0.056$).

Reanalyzing the parameters using the Spearman's ρ test reveals a correlation between the non-lesional intensity score and the lesion skin thickness (correlation coefficient 0.721, $p = 0.019$).

Conclusions: The study reveals the usefulness of high frequency ultrasonography in assessing skin changes in patients diagnosed with atopic dermatitis. The hypoechoic band (SLEB) is frequently present in the clinically free skin, suggesting impairment of the skin barrier function and a possible existence of subclinical lesions of atopic dermatitis.

Study 2. The connection between the clinical appearance of atopic dermatitis and gluten-induced pathologies

Introduction: Gluten-induced pathologies (celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity) have gradually emerged as an epidemiological phenomenon, with an overall prevalence of approximately 5%, with common dermatological AD manifestations; at the same time are highlighted, possible common pathogenetic pathways in the development of these pathologies. The pathogenetic mechanisms of non-celiac sensitivity to gluten are not clearly understood, the current hypothesis tending towards a non-allergenic, non-autoimmune process.

Working hypothesis: The objective of presenting these cases in this study is to highlight the correlation between atopic dermatitis and other systemic pathologies, such as gluten-induced pathologies.

Case presentation: We present the case of a family composed of a mother (32 years old) and two daughters (6, respectively 9 years old) diagnosed with atopic dermatitis. At the age of 12, the mother was diagnosed with celiac disease, the therapeutic intervention being represented by the gluten-free diet and the supplementation with vitamins and minerals. Elimination of gluten from the diet led to remission of skin symptoms.

The first child in the family, a girl, was diagnosed with atopic dermatitis at the age of 2, without significant improvement under treatment with CST and moisturizer. The patient was tested to diagnose celiac disease with a negative result (tissue tTG-IgA antibody negative, IgA endomysial antibody negative). At the age of 6, the mother decided to remove gluten from the patient's diet, and attempts to reintroduce gluten into her diet, this led to an exacerbation of atopic dermatitis. The final diagnosis was formulated as atopic dermatitis and non-celiac gluten intolerance.

The second child in the family, a girl, was diagnosed with DA at the age of 5 months. Under conventional treatment, the evolution of skin lesions was unfavorable, and at 2 years the patient was tested for celiac disease, with negative results. The mother again decided to exclude gluten from the patient's diet, with complete remission of skin manifestations and an improvement in quality of life. And in this situation, the final diagnosis was formulated as atopic dermatitis and non-celiac gluten intolerance.

Conclusions: The presented cases plead in favor of a correlation between atopic dermatitis and gluten-induced pathologies, without these having clinical and paraclinical criteria suggestive for celiac disease.

Study 3. Consistency between the quality of life of patients with atopic dermatitis according to the severity of the disease and the age of the patients

Introduction: Quality of life is a very important parameter for the patient's health, being also an important indicator in the patients follow-up. For a more objective assessment of patients' quality of life, questionnaires are used to assess the impact of symptoms. Among them we mention the appreciation of sleep, itching and daily activities. There are also laboratory methods that can help us assess the stage of the disease, the severity, the intensity of the itching and the involvement of the allergic mechanism. These include the determination of specific IgE, total IgE, eosinophils and interleukin 31, which correlate with pruritus.

Working hypothesis: The role of research is to assess the quality of life of patients with AD. The assessment of the quality of life can be done by following some parameters such as itching, sleep disturbance, disturbance of play and community activities. The severity of the disease was also monitored by evaluating the SCORAD index, correlated with changes in serological parameters.

Material and method: The study is an observational analytical performed in the Pediatrics 2 clinic between January 2018 and June 2019. Were included in our study 64 patients aged 0 to 16 years with typical skin lesions for AD at the time of entry. We used questionnaires containing age-specific quality of life questions: IDQOL and CDLQI. These questionnaires contain 10 age-appropriate questions. In the age group 3 months-4 years, the parents answered the questionnaire. The questionnaires include questions related to pruritus, sleep disorders, sleep duration, mood, play intervals, family activities, nutrition, treatment, bath schedule, dressing. We evaluated the severity of atopic dermatitis using the SCORAD index. In order to assess the severity of the disease and its stage, in addition to the clinical signs and symptoms used by SCORAD, were used laboratory determinations that could make a correlation between the stage of the disease and its severity. These serological determinations are represented by specific IgE, especially to demonstrate the allergic nature of the disease, the direction in which eosinophils and total IgE are also determined. To assess pruritus, which is a cardinal clinical manifestation in DA, we evaluated interleukin 31 levels, determined through ELISA.

Results: In the study group, predominated boys, representing 60.9%, and girls were in a percentage of 39.1%. The 3 age groups do not differ significantly by sex. In the 5-9 years and 10-16 years groups the ratios were equal. Analyzing the associations with other diseases we found statistically significant differences. Significant differences were found in the presence of associated atopic diseases and the severity of DA. The association of concomitant allergic diseases were more common in children aged 5-9 years and 10-16 years, compared to the young child. The severity score, assessed using the SCORAD index, was higher in the 5-9 and 10-16 age groups. The most common form according to severity was mild (54.7%), followed by moderate (35.9%) and severe (9.4%). The severe form has been found with predilection in patients over 5 years of age.

The highest IDQOL scores were found in pruritus, mood swings and treatment problems. The lowest scores were related to sleep disorders and the time needed to fall asleep.

Among older children, the quality of life assessed by CDLQI, in both age groups, the highest scores were related to problems during school, holidays and pruritus. The lowest scores in these age groups were obtained for sleep and treatment questions.

The most significant correlation was observed between the CDLQI score and SCORAD in the age group 5-9 years (0.89) and moderate correlation in the other 2 age groups (0-4 years - 0.59 and 10-16 years - 0.43). A moderate correlation was also found between the CDLQI score for the whole age range of 5-16 years and the SCORAD index.

Analyzing the severity of DA cases according to age, we found in our study that mild forms predominate at young ages 0-5 years, moderate forms in the age group 4-8 years and severe forms between 5 and 16 years. We also found that the severity increases with age, most cases being moderate and severe forms. We found elevated values of total IgE in moderate and severe forms, correlated with allergic associations and atopic diathesis. It has also been found that total IgE and eosinophils increase with severity and age. Their values are higher in children over 5 years and with moderate or severe forms.

In our study we were able to determine IL 31 in a number of 29 patients with moderate and severe forms. These were significantly increased, more than 2 times compared to the control group in cases with DA in activity. In the case of our patients, eosinophils have increased values at older ages, over 4 years in the case of moderate and severe forms.

Conclusions: Our study is the first in Romania that analyze in a complex way the quality of life of patients with atopic dermatitis. According to expectations, there is a correlation between the quality of life of patients and the severity of the pathology. Determining some biological parameters allowed us to make assessments in terms of disease severity, association with allergic manifestations and assessment of patients' quality of life. In our study there was a good concordance between the increase of total immunoglobulins E, Eo and IL-31 in older children and with more severe forms of manifestation.

Study 4. Perception and level of education of the general population regarding atopic dermatitis

Introduction: Atopic dermatitis is often a visible condition, with manifestations in the distal extremities and facial area: this aspect leads to a degree of social restraint, especially in the context of poor education of the general population about this condition. While affecting the quality of life in terms of symptoms is the main concern of studying atopic dermatitis, it is necessary to reduce the stigma and to educate the population about atopic dermatitis.

Working hypothesis: The present study aims at a first evaluation of the degree of education and awareness of atopic dermatitis, among the general population of Romania.

Material and method: Following a study of the literature and discussions with patients, the questionnaire is based on the most common preconceptions related to atopic dermatitis, The questionnaires were distributed physically, within the DEA Clinic and the Turda Municipal Hospital, as well as through the Google Forms platform. 3 photos representing specific lesions of atopic dermatitis were attached. Demographic data were collected through the questionnaire, followed by questions related to knowledge and awareness of DA

The next aspect investigated in the questionnaire was the social stigmatization of patients with visible lesions of atopic dermatitis, with 5 response options: never, unlikely, probably, very likely, I do not know.

The descriptive statistical analysis was performed using Microsoft Excel, and the inferential statistical analysis was performed using MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Results: Following the centralization of the completed questionnaires, we obtained a number of 153 completed questionnaires in physical format and 276 through the Google Forms platform. In our group of respondents, the majority were between 25-34 years old, then those aged between 18-24 years, followed by those between 35-49 years old, most of them were women, with an environment of origin mainly in the urban area. They were mostly active in education, working in a legal-economic or medical environment. More than half of them had graduated higher education. Most of the respondents (86.68%) heard of atopic dermatitis. A percentage of 23.59% of them were diagnosed with atopic dermatitis. The dermatologist made the most diagnoses (78.21%), followed by the family doctor, at the same time a percentage of 12.87% were diagnosed by doctors from other specialties.

When asked about knowing a person affected by atopic dermatitis, 63.78% of respondents answered in the affirmative.

The feelings experienced by the respondents at the sight of the lesions characteristic of atopic dermatitis, are for the most part acceptance, pity or indifference.

A small proportion of respondents (6.7%) consider atopic dermatitis to be a contagious disease, or a sign of poor personal hygiene (2.80%). Many of them believe that there is a complete, curative treatment for atopic dermatitis (48.83%) and some (29.67%) stated that patients with atopic dermatitis have a higher risk of developing skin cancer. Sun exposure is considered by few to be a trigger for atopic dermatitis (15.18%), and 46.96% believe it is a hereditary disease. The majority of respondents (79.9%) consider that YES is correlated with the presence of allergies.

In terms of socialization, many of them are willing to shake hands with a person with DA injuries, or even eat together, or kiss a person with DA on the cheek. When asked about intimate relationships and friendships, the results are contradictory, most are reluctant to give a clear affirmative answer about sex, but most are open to friendships.

Regarding the availability on the labor market, the possibility to hire a person with visible atopic dermatitis lesions for a service that involves physical contact, a good part of the respondents are open to this option.

Respondents in older age groups are more likely to know people diagnosed with atopic dermatitis. Intermediate age groups tend to consider atopic dermatitis to be hereditary. While younger people are more open to accept services such as massage, hairdressing, manicure from people with atopic dermatitis.

Respondents with a higher degree of education tend to be better informed about the lack of contagiousness of atopic dermatitis.

Conclusions: Although AD is a common and well-known pathology, the general population is still poorly informed about atopic dermatitis, bringing with it stigmatizing behaviors.

General conclusions

Atopic dermatitis is a complex problem with a need for a global and individualized approach. High frequency ultrasonography is useful in assessing the skin of patients with AD, with predictive value, and combined with the scales of impairment and quality of life, helps to shape a complex and complete image for the management of patients diagnosed with atopic dermatitis.

Skin manifestations of gluten-associated disorders are a differential diagnosis to consider in the case of therapy-resistant lesions.

The impact of pruritus on the quality of life of pediatric patients can affect long term the psychological development of the child, requiring special consideration and early therapeutic intervention. The severity of the disease and the psycho-emotional impairment also correlate with some markers of inflammation and allergy.

The degree of information and awareness of AD is high, however, erroneous information has been identified regarding atopic dermatitis, and stigmatizing behaviors in patients with AD.

Originality and innovative contributions of the thesis

The originality of the thesis refers to an exhaustive analysis of AD, offering a series of results that can serve as a basis for rethinking medical practice, AD therapy, the development of education and informational programs on this disease.

Through skin ultrasonography, the present work performed a complex investigation of patients with AD skin, in correlation with the severity of the disease, identifying with ultrasonography markers of skin damage to non-lesional skin. Recognition of global skin damage in atopic dermatitis may be the basis for refining existing treatment.

At the same time, we highlight the existence of skin manifestations in gluten-induced pathologies, as an entity different from celiac disease.

A premiere of this thesis is the evaluation of the quality of life of pediatric patients with AD in Romania. A significant impairment correlated with paraclinical changes is confirmed.

The latest study provides a first perspective on the level of information of the general population on atopic dermatitis.

Being a disease with important psycho-social impact, the dermatologist has an essential role by assessing the pathology not only organically but psychologically. It has the mission not only to indicate curative treatment of skin lesions and to provide emotional support to his patients, as well. In this direction we propose a multidisciplinary approach, through the collaboration of dermatologist, pediatrician, allergist and psychologist for personalized patient management.