

## FACTORI DE MEDIU, GENETICI ȘI IMUNOLOGICI IMPLICAȚI ÎN PATOGENIA DERMATITEI ATOPICE

## ENVIRONMENTAL, GENETIC AND IMMUNOLOGICAL FACTORS INVOLVED IN ATOPIC DERMATITIS OCCURENCE

MIHAELA PANDURU\*, CARMEN SĂLĂVĂSTRU\*\*, \*\*\*, GEORGE-SORIN ȚIPLICA\*\*,\*\*\*

### Rezumat

*Dermatita atopică reprezintă prima manifestare clinică a „atopic march”, precedând apariția afecțiunilor alergice respiratorii precum rinita alergică și astmul. Studiul factorilor implicați în apariția dermatitei atopice constituie un prim pas în prevenția primară atât a acesteia cât și a afecțiunilor alergice respiratorii. Articolul pe care l-am realizat își propune să facă o trecere în revistă a factorilor de mediu, genetici și imunologici implicați în apariția dermatitei atopice*

**Cuvinte cheie:** dermatita atopică, eczema atopică, eczema copilului, atopie.

Intrat în redacție: 7.11.2012

Acceptat: 11.12.2012

### Summary

*Atopic dermatitis is the first clinical manifestation of the "atopic march", preceding the appearance of respiratory allergic diseases such as allergic rhinitis and asthma. Study of factors involved in the occurrence of atopic dermatitis is the first step in primary prevention of cutaneous and respiratory allergic diseases. This article is a review of environmental, genetic and immunological factors involved in atopic dermatitis occurrence.*

**Keywords:** atopic dermatitis, atopic eczema, infantile eczema, atopy.

Received: 7.11.2012

Accepted: 11.12.2012

### Introducere

Dermatita atopică (DA) este o afecțiune cutanată inflamatorie, pruriginoasă cu evoluție cronică, recurentă, cu distribuție și morfologie tipică. În contextul creșterii numărului de cazuri cu DA cunoașterea factorilor implicați în patogenia bolii reprezintă un prim pas important în prevenția primară a afecțiunii. Prevenția primară a DA are rol în prevenția apariției afecțiunilor alergice respiratorii, DA reprezentând prima manifestare clinică a „atopic

### Introduction

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory pruriginous skin condition with chronic recurrent evolution and typical distribution and morphology [1]. As the number of AD cases is ever growing, learning about the factors involved in the occurrence of this disease is the first important step in its primary prevention. AD primary prevention plays a significant part in the prevention of the appearance of respiratory allergic conditions, as AD is the first clinical

\* Clinica Medlife.  
Medlife Clinic.

\*\* Clinica II Dermatologie Colentina.  
Clinic of Dermatology II, "Colentina" Hospital.

\*\*\* Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila", Bucuresti.  
University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" Bucharest.

march". Factorii considerați implicați în apariția DA sunt factori de mediu, genetici și imunologici. Descrierea acestor factori reprezintă obiectivul principal al acestui articol.

## Factori de mediu

Prevalența afecțiunilor alergice a crescut în ultimele decade. Motivul acestei creșteri rapide nu poate să fie explicat prin modificări în genetica populației, motiv pentru care factorii de mediu se consideră că ar fi o posibilă explicație.

Una dintre ipotezele care încearcă să explice acest trend ascendent este „hygiene hypothesis” care susține posibilul rol al microbilor în maturarea precoce a sistemului imun și prevenirea apariției alergiilor. Contactul cu diferiți agenți infecțioși produce la persoanele non-atopice trecerea de la statusul Th<sub>2</sub> caracteristic vieții intrauterine la statusul Th<sub>1</sub>, protejându-le astfel de alergii. La persoanele atopice trecerea la profilul Th<sub>1</sub> nu se produce, favorizând apariția afecțiunilor alergice. Această persistență a profilului Th<sub>2</sub> la atopici a fost asociată cu reducerea infecțiilor, concomitent cu creșterea administrării de antibiotice și a programelor de vaccinare, cu familiile cu număr mic de membri și cu îmbunătățirea condițiilor igienice. Pentru această ipoteză există argumente pro și contra. Studii realizate în familiile cu un stil de viață antroposofic au evidențiat o scădere semnificativă a prevalenței afecțiunilor alergice. De asemenea, există studii care susțin riscul scăzut de afecțiuni alergice la persoanele care au făcut rujeolă, comparativ cu persoanele care au fost vaccinate. Petrecerea primilor ani din viață la fermă și contactul cu animalele conferă protecție pentru afecțiunile alergice, considerându-se că există un contact crescut cu diverși microbi. Copiii care provin din părinți cu mai mult de 10 ani de studii prezintă un risc crescut de apariție a afecțiunilor alergice, comparativ cu cei care provin din părinți cu mai puțin de 10 ani de studii. Studiile care contrazic „hygiene hypothesis” au la bază observații precum cele în care anumite microorganisme ca *Micobacterium tuberculosis* și *Enterobius Vermicularis* nu determină stimularea limfocitelor Th<sub>1</sub> și nu previn astfel apariția afecțiunilor alergice. De asemenea, studii realizate pe șoareci au arătat

manifestation of the „atopic march”. The factors involved in AD occurrence are of environmental, genetic and immunological nature. This main purpose of this article is to describe them.

## Environmental factors

The prevalence of allergic conditions has increased in the last decades. This rapid growth cannot be ascribed to modifications in the genetics of the population, which is why environmental factors are considered a possible explanation.

The „hygiene hypothesis” is one of the theories that tries to account for this upper trend. It basically emphasizes the role played by germs in the untimely maturation of the immune system and the prevention of allergies. In non-atopic people, contact with various infectious agents determines the switch from the Th<sub>2</sub> status, characteristic to intra-uterine life, to the Th<sub>1</sub> status, thus ensuring the protection of these people from allergies. In atopic persons, the switch to Th<sub>1</sub> does not take place and the appearance of allergies is consequently encouraged [2]. This persistence of the Th<sub>1</sub> profile in atopic persons has been associated with infections reduction, coupled with an increase in antibiotics administration and the development of vaccination programs, with proliferation of small families and the improvement of hygienic conditions [3]. There are arguments for and against this theory. Studies performed on families with an anthroposophic lifestyle have shown a significant decrease of the prevalence of allergic conditions [4]. Likewise, other studies have highlighted a low risk of allergic conditions in people who contracted roseola as compared to persons who had been vaccinated [5]. When a person spends his or her early life in a farm, in contact with animals and therefore with germs, that person will be more protected against allergies [6]. Children originating from families with parents with more than 10 school years run a higher risk to develop allergies as compared to children with parents that went to school for less than 10 years [7]. The studies that argue against the „hygiene hypothesis” are based on observations such as those that pointed out that certain microorganisms, like *Micobacterium tuberculosis* and *Enterobius Vermicularis*, do not

faptul că expunerea acestora la condiții care favorizează apariția bolii nu determină prezența simptomelor de DA, însă acestea apar în condiții normale .

Alți factori de mediu care ar putea explica creșterea prevalenței DA pot fi reprezentați de poluare. Studii realizate în Germania au evidențiat o frecvență mai mare a DA în zona în care a existat o cantitate mai mare de dioxid de sulf (17,5% vs 7,3%) . De asemenea, studii care au analizat prevalența DA în mediul rural, comparativ cu cel urban, au arătat că urbanizarea crește riscul de apariție al DA (0,3 % vs de 1,5% )

### Factori genetici

Dermatita atopică rezultă dintr-o interacțiune complexă între factori genetici și factori de mediu. Prezența componentei genetice este susținută de studiile care au arătat că riscul ca un copil să facă DA este crescut, dacă unul sau ambii părinți au DA (OR=3,4; 95% CI 2,6-4,4). În plus, riscul pentru dezvoltarea DA, dacă unul sau ambii părinți au astm (OR=1,5; 95% CI=1,0-2,2) sau rinită alergică (OR=1,4; 95% CI=1,1-1,8) este mai mare decât în populația generală, însă mai mic decât în cazul existenței unui istoric familial pentru eczemă. Riscul pentru DA la copil este mai mare dacă mama prezintă DA, acest lucru putând fi explicat prin imprintingul genetic și posibila implicare a genomului mitocondrial. De asemenea, trebuie luată în considerare și interacțiunea gene-mediu în timpul vieții intrauterine sau expunerea la factorii imunologici și nutriționali din laptele matern . Rolul factorilor genetici este susținut și de studiile realizate pe gemeni, unde rata de concordanță la gemenii monozigotici este de 72% comparativ, cu 23% la gemenii dizigoți .

Studii de tip genome – wide linkage au adus evidențe în ceea ce privește locii legați de DA pe cromozomul 3q21 conținând gena COL29A1, care codifică un nou colagen epidermal XXIX. Gena care codifică subunitatea  $\alpha$  a receptorului cu înaltă afinitate pentru Ig E este localizată pe cromozomul 11q12-13, pare a fi de asemenea implicată. Genele care codifică pentru mediatorii implicați în răspunsul imun, precum IL4, IL5, IL-12, IL-13 se află pe cromozomul 5q31-33, par a fi și ele implicate . În aceeași regiune se află și gena

bring about the stimulation of Th<sub>1</sub> lymphocytes and do not prevent the occurrence of allergic conditions . Studies performed on mice have also shown that their exposure to conditions that encourage such conditions does not trigger the appearance of AD symptoms, although they occur under normal conditions .

Another environmental factor that might account for the increase of AD prevalence is pollution. Studies carried out in Germany have shown a higher AD frequency in areas with a higher quantity of sulphur (17.5% vs 7.3%) . Likewise, studies that have analyzed AD prevalence in rural environment as compared to the urban one have proved that urbanization increases AD risk (0.3 % vs 1.5% )

### Genetic factors

Atopic dermatitis results from a complex interaction between genetic and environmental factors. The presence of the genetic component is confirmed by studies that show that AD risk is high in children with both parents suffering from AD (OR=3.4; 95% CI 2.6-4.4). Moreover, the risk of developing AD, if one or both parents have AD (OR=1.5; 95% CI=1.0-2.2) or allergic rhinitis (OR=1.4; 95% CI=1.1-1.8), is higher than in the general population, although lower than in the case of the existence of a family history of eczema. AD risk is higher in the child if the mother has AD; this can be explained by the genetic imprint and the possible involvement of the mitochondrial genome. The gene-environmental interaction during intrauterine life or the exposure to the immunological and nutritional factors in the human breast milk should also be taken into consideration . The role of genetic factors has also been acknowledged by studies performed on twins, where the rate of convergence in monozygotic twins is 72 per cent, as compared to 23 per cent in dizygotic twins .

Genome-wide linkage studies have highlighted the presence of AD-bound locuses on the 3q21 chromosome that contains the COL29A1 gene, which codes a new epidermal collagen XXIX [16]. The gene that codes the  $\alpha$  subunit of the receptor with high affinity for IgE is localized on the 11q12-13 chromosome and seems to be involved as well. The genes that code for the mediators involved in the immune response,

SPINK5. Mutații în această genă au fost observate la pacienții cu DA atunci când există o moștenire maternă.

Cel mai important factor genetic asociat cu DA este mutația în gena filagrinei (FLG). FLG este localizată în complexul epidermal de diferențiere, un cluster de aproximativ 60 de gene implicate în diferențierea epitelială, situat pe cromozomul 1q21. FLG codifică filagrina, o proteină cheie în diferențierea epidermică. Mutația în gena filagrinei determină o afectare a barierei cutanate care, în combinație cu acțiunea factorilor de mediu determină apariția DA. Pacienții cu DA, purtători ai mutației în gena filagrinei, prezintă un profil distinct al afecțiunii arătând o afecțiune mai persistentă, cu o incidență mai mare a infecțiilor cu virus herpetic și un risc crescut de a dezvolta astm, comparativ cu pacienții care nu prezintă această mutație.

### Disfuncția barierei epidermice

Bariera epidermică se află situată în partea inferioară a stratului cornos și reprezintă prima linie de apărare împotriva agenților patogeni și alergenilor. Ea este compusă din corneocite care sunt unite prin corneodesmozomi. Corneocitele reprezintă ultimul stadiu de diferențiere a keratinocitelor stratului granular și rezultă în urma eliminării de către acestea în spațiul extracelular a granulelor lamelare conținute, formând lamela lipidă. Lamela lipidică este compusă din ceramide, colesterol, esteri de colesterol și acizi grași având rol în prevenirea pierderii de apă.

În anii 1990, a fost pentru prima dată când s-a sugerat că afectarea barierei cutanate poate să fie evenimentul inițial în apariția DA. Se consideră că alterarea funcției barierei cutanate în DA poate să fie ca urmare a răspunsului inflamator la iritanți și alergeni (inside-outside hypothesis) sau ca urmare a xerozei și a alterării permeabilității barierei (outside-inside hypothesis). Ipoteza corectă constituie în continuare un subiect de dezbatere.

Afectarea barierei cutanate la pacienții cu DA apare prin mai multe mecanisme. S-a observat o afectare a maturării și eliberării granulelor lamelare în spațiul intercelular, ceea ce determină un deficit în acizi, lipide și enzime constituențe

such as IL4, IL5, IL-12, IL-13, are to be found in chromosome 5q31-33 and seem to be also involved. SPINK5 gene is localised in the same area. Mutations in this gene have been noticed in AD patients with maternal history.

The most important genetic factor associated with AD is the mutation in fillagrin gene (FLG). FLG is localized in the epidermal differentiation complex, a cluster containing about 60 genes involved in the epithelial differentiation which is to be found on the Iq21 chromosome. FLG codes fillagrin, a key protein in epidermal differentiation. Fillagrin gene mutation affects the skin barrier, a phenomenon that, associated with the action of environmental factors, determines AD occurrence. AD patients, carriers of the fillagrin gene mutation, present a distinct profile, a more persistent AD condition, with a higher incidence of herpetic virus infections and a higher risk to develop asthma as compared with patients where this mutation is absent.

### Skin barrier dysfunction

The skin barrier is situated in the lower part of the stratum corneum and acts as the front protection line against pathogenic agents and allergens. It consists of corneocytes bound by corneodesmosomes. Corneocytes are the last keratinocytes differentiation stage in the granular layer and are the result of the phenomenon by which keratinocytes release the lamellar granules they contain in the extracellular space, forming the lipid lamella. Lipid lamella is composed of ceramides, cholesterol, cholesterol esters and fatty acids that play a role in the prevention of water loss.

Skin barrier dysfunction as initial step in AD occurrence was first suggested in the '90s. It is considered that skin barrier alteration in AD can be either the result of the inflammatory response to irritating agents and allergens (inside-outside hypothesis) or a consequence of xerosis and of the alteration of barrier permeability (outside-inside hypothesis). All these hypotheses are still under debate.

Skin barrier dysfunction in AD patients occurs by means of several mechanisms. Maturation and lamellar granules release in the intercellular space are affected, which triggers a deficit in acids, lipids and in the enzymes that form the stratum corneum. Likewise, due to the



ale stratului cornos. De asemenea, datorită creșterii activității sfingomyelin deacilazei la pacienții cu DA se produce și o scădere a cantității de ceramide. Ph cutanat la pacienții cu DA este mai ridicat comparativ cu cel al subiecților fără DA, având drept consecință întârzierea refacerii barierei și facilitarea ruperii acesteia. Un Ph ridicat s-a observat și în cazul pacienților cu leziuni active, comparativ cu cei asimptomatici. O dereglare a proteazelor implicate în descumare, precum kalicreina KLK5 și KLK14 pot iniția un răspuns inflamator imun înăscut, responsabil de recăderi ale DA.

Bariera cutanată este diferită în funcție de localizare, acest lucru explicând și predilecția leziunilor de DA pentru anumite regiuni. Sunt mai afectate zona pliurilor și zona palpebrală acolo unde epidermul este mai subțire, fiind compus din mai puține rânduri de corneocite. De asemenea, corneocitele la pacienții cu DA sunt de dimensiuni mai mici, comparativ cu subiecții normali.

### Factori imunologici

Există studii în care s-a observat că la copiii predispuși să dezvolte DA există o producție bazală scăzută de interferon (IFN- $\gamma$ ). IFN- $\gamma$  este produs de limfocitele Th<sub>1</sub> și are rol în reglarea producției de IgE. Scăderea producției de IFN- $\gamma$  este datorată scăderii producției de către limfocitele Th<sub>1</sub> pe de o parte și creșterii secreției prostaglandinei E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) și a IL-10 de către monocite, pe de altă parte. Monocitele secretă PGE<sub>2</sub> și IL-10 în cantități mari, ca urmare a unei activități crescute a fosfodiesterazei, ce intervine în hidroliza adenozin monofosfatului ciclic (AMPc). Scăderea producției de IFN- $\gamma$  este invers corelată cu nivelele serice de IgE, apărând astfel o creștere a sintezei de IgE. IgE serice totale de la pacienții cu DA s-au corelat semnificativ cu expresia CD86 pe celulele B sugerând un rol acesteia în sinteza IgE. Mai mult decât atât, celulele B CD86 prezintă un nivel mai mare de IL-4R și CD23 decât celulele B CD80. Aceste date demonstrează o expresie predominantă CD86 în DA și sugerează rolul în sinteza IgE. Persistența unui răspuns de tip Th<sub>2</sub> sugerează existența unui defect intrinsec, în funcția celulelor T și se

increase in the activity of sphingomyelin deacylase in AD patients, a decrease in ceramides quantity has also been observed. Skin Ph in AD patients is higher as compared with pH values in non-AD patients, and the consequence is the delay of barrier rebuilding and a speeding up of its breaking. Increased Ph values have also been noticed in patients with active lesions as compared with asymptomatic ones. Dysfunctions in proteases involved in desquamation, such as KLK5 and KLK14 kallikrein, can trigger an inborn immune inflammatory response which is responsible for AD relapses.

Skin barrier differs depending on localisation, a fact that accounts for AD lesions prevalence in certain areas. Most affected are skin folds and the palpebral area, where the epidermis is thinner, made of a lesser number of corneocytes layers. Furthermore, corneocytes in AD patients are smaller in size by comparison with normal subjects.

### Immunological factors

Several studies have pointed out to a low basal (IFN- $\gamma$ ) interferon production in children more liable to develop AD. IFN- $\gamma$  is produced by Th<sub>1</sub> lymphocytes and its role is to adjust IgE production. IFN- $\gamma$  production decrease is due to the decline in the production carried out by Th<sub>1</sub> lymphocytes, and on the other hand to the increase in E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) and IL-10 prostaglandin secretion achieved by monocytes. Monocytes secrete PGE<sub>2</sub> and IL-10 in big amounts as a result of intense action of phosphodiesterase, which intervenes in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) hydrolysis. The decrease in IFN- $\gamma$  production is inversely correlated with IgE serum levels, which triggers a growth in IgE synthesis. Total serum IgE in AD patients is strongly correlated with CD86 expression on B cells, suggesting a certain role it plays in IgE synthesis. Furthermore, B CD86 cells display a higher IL-4R and CD23 level than B CD80 cells. These data are proof of a CD86 expression in AD and point to its role in IgE synthesis. The persistence of a Th<sub>2</sub>-type response suggests the existence of an intrinsic deficiency in T cells functioning and is characterized by an increased secretion of IL-4, IL-5 and IL-13 in AD patients.

The part played by T regulatory lymphocytes in AD has also been studied. Higher circulation

caracterizează printr-o secreție crescută de IL 4, IL-5 și IL- 13, la pacienții cu DA.

A fost analizat și rolul limfocitelor T reglatorii în DA. S-a observat că pacienții cu DA prezintă nivele circulante crescute ale acestora. Un studiu al leziunilor cutanate a arătat, că reacția inflamatorie a tegumentului atopic a fost asociată cu inducerea neadecvată a toleranței, datorită absenței sau funcției modificate a celulelor T reglatorii.

### Concluzie

Teoriile actuale susțin implicarea factorilor de mediu, genetici și imunologici în apariția dermatitei atopice. La aceste teorii se adaugă teoria disfuncției barierei epidermice. Studiul privind identificarea factorilor implicați în apariția dermatitei atopice constituie un pas important în cunoașterea mecanismelor implicate în patogenia bolii și în prevenția primară a acesteia, anumiți factori, în deosebi cei de mediu, putând fi influențați.

levels have been noticed in AD patients . One study on skin lesions has shown that the inflammatory reaction of the atopic tegument is associated with the inadequate induction of tolerance, due to the absence or of the modified function of T regulatory cells.

### Conclusion

Present theories acknowledge the involvement of environmental, genetic and immunological factors in the occurrence of atopic dermatitis. To these is added the hypothesis of skin barrier dysfunction. The study aiming at identifying the factors involved in the occurrence of atopic dermatitis is an important step in learning the mechanisms involved in the pathogeny of this disorder and its primary prevention, all the more as certain factors, such as the environmental ones, might be quite influential.

### Bibliografie/Bibliography

1. Hill LW, Sulzberger MB, Evolution of atopic dermatitis. Arch Derm Syphilol 1935;32,451-463.
2. van Bever HP. Early events in atopy. Eur J Pediatr 2002; 161(10):542-546.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989; 299(6710):1259-1260.
4. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. Lancet 1999; 353(9163):1485-1488.
5. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. Lancet 1996; 347(9018):1792-1796.
6. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. Clin Exp Allergy 2000; 30(2):194-200.
7. Heinrich J, Popescu MA, Wjst M, Goldstein IF, Wichmann HE. Atopy in children and parental social class. Am J Public Health 1998; 88(9):1319-1324.
8. Suzuki N, Kudo K, Sano Y, Ito K. Can Mycobacterium tuberculosis infection prevent asthma and other allergic disorders? Int Arch Allergy Immunol 2001; 124(1-3):113-116.
9. Wordemann M, Diaz RJ, Heredia LM, Collado Madurga AM, Ruiz EA, Prado RC et al. Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children. Trop Med Int Health 2008; 13(2):180-186.
10. Matsuda H, Watanabe N, Geba GP, Sperl J, Tsudzuki M, Hiroi J et al. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. Int Immunol 1997; 9(3):461-466.
11. Schafer T, Vieluf D, Behrendt H, Kramer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in East and West Germany. Allergy 1996; 51(8):532-539.
12. Yemaneberhan H, Flohr C, Lewis SA, Bekele Z, Parry E, Williams HC et al. Prevalence and associated factors of atopic dermatitis symptoms in rural and urban Ethiopia. Clin Exp Allergy 2004; 34(5):779-785.
13. Dold S, Wjst M, von ME, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. Arch Dis Child 1992; 67(8):1018-1022.
14. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118(1):24-34.
15. Larsen FS, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. J Am Acad Dermatol 1986; 15(3):487-494.

16. Soderhall C, Marenholz I, Kerscher T, Ruschendorf F, Esparza-Gordillo J, Worm M et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol* 2007; 5(9):e242.
17. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 2001; 29(2):175-178.
18. de Guzman SC, Conlan S, Deming CB, Cheng J, Sears KE, Segre JA. A milieu of regulatory elements in the epidermal differentiation complex syntenic block: implications for atopic dermatitis and psoriasis. *Hum Mol Genet* 2010; 19(8):1453-1460.
19. Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(4):872-877.
20. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3):507-13, 513.
21. Lavker RM. Membrane coating granules: the fate of the discharged lamellae. *J Ultrastruct Res* 1976; 55(1):79-86.
22. Rawlings AV. Trends in stratum corneum research and the management of dry skin conditions. *Int J Cosmet Sci* 2003; 25(1-2):63-95.
23. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(5):860-876.
24. Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermat* 1999; 10(3):119-126.
25. Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000; 115(3):406-413.
26. Anderson DS. The acid-base balance of the skin. *Br J Dermatol* 1951; 63(8-9):283-296.
27. Elias PM. The epidermal permeability barrier: from the early days at Harvard to emerging concepts. *J Invest Dermatol* 2004; 122(2):xxxvi-xxxix.
28. Ramachandran R, Hollenberg MD. Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. *Br J Pharmacol* 2008; 153 Suppl 1:S263-S282.
29. Ya-Xian Z, Suetake T, Tagami H. Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin - relationship to the anatomical location on the body, age, sex and physical parameters. *Arch Dermatol Res* 1999; 291(10):555-559.
30. Kashibuchi N, Hirai Y, O'Goshi K, Tagami H. Three-dimensional analyses of individual corneocytes with atomic force microscope: morphological changes related to age, location and to the pathologic skin conditions. *Skin Res Technol* 2002; 8(4):203-211.
31. Warner JO, Warner JA, Miles EA, Jones AC. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1994; 344(8935):1516.
32. Chan SC, Kim JW, Henderson WR, Jr., Hanifin JM. Altered prostaglandin E2 regulation of cytokine production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1993; 151(6):3345-3352.
33. Ohmen JD, Hanifin JM, Nickoloff BJ, Rea TH, Wyzykowski R, Kim J et al. Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis. Contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J Immunol* 1995; 154(4):1956-1963.
34. Gantner F, Gotz C, Gekeler V, Schudt C, Wendel A, Hatzelmann A. Phosphodiesterase profile of human B lymphocytes from normal and atopic donors and the effects of PDE inhibition on B cell proliferation. *Br J Pharmacol* 1998; 123(6):1031-1038.
35. Jirapongsananuruk O, Hofer MF, Trumble AE, Norris DA, Leung DY. Enhanced expression of B7.2 (CD86) in patients with atopic dermatitis: a potential role in the modulation of IgE synthesis. *J Immunol* 1998; 160(9):4622-4627.
36. Akdis CA, Akdis M, Simon D, Dibbert B, Weber M, Gratzl S et al. T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 113(4):628-634.
37. Ou LS, Goleva E, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4):756-763.
38. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Hijnen D, Knol EF et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(1):176-183.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Carmen Sălăvăstru: Clinica II Dermatologie Colentina, Șos. Ștefan Cel Mare 19-21  
E-mail: galati1968@yahoo.com

*Correspondance address:* Carmen Sălăvăstru: Clinic of Dermatology II, „Colentina” Hospital, Șos. Ștefan Cel Mare 19-21  
E-mail: galati1968@yahoo.com

