



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

Comorbilidades en dermatitis atópica: actualización y controversias



J.M. Carrascosa* y V. Morillas-Lahuerta

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona, España

Recibido el 1 de enero de 2020; aceptado el 21 de abril de 2020

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica;
Comorbilidades;
Cardiovascular;
Neoplasia;
Inflamación;
Obesidad

Resumen El desarrollo de dermatitis atópica (DA) precoz se considera un factor de riesgo para cualquier enfermedad atópica, especialmente cuando las manifestaciones cutáneas son persistentes y se acompañan de multisensibilización y de historia familiar. Se ha propuesto que la DA pueda tener también efectos sinérgicos con la inflamación presente en otros órganos y sistemas, tal y como ocurre en otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas. La mayor parte de estudios permiten comprobar una relación estadística entre la obesidad, diversas comorbilidades cardiometabólicas y la DA, siendo mayor en aquellos pacientes con enfermedad más grave o activa durante un mayor periodo de tiempo. Existen, sin embargo, escasos estudios más allá de evaluaciones epidemiológicas que ahonden en evidencias funcionales. Por otro lado, existen numerosos factores de confusión, tales como el deterioro de la calidad de vida y la afectación psicológica asociadas a la DA que podrían favorecer hábitos poco saludables, incluyendo sedentarismo o tabaquismo, lo que a su vez incrementaría el riesgo de morbilidad. La inflamación crónica con una diferenciación hacia un patrón Th2 y el uso de fármacos inmunosupresores de forma prolongada pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de algunas enfermedades hematológicas, aunque puede representar un factor protector para otras. La presencia de citocinas proinflamatorias capaces de atravesar la barrera hematoencefálica podría facilitar un incremento de enfermedades psicológicas tales como la depresión, la ansiedad, la ideación suicida o los trastornos de la atención en forma de déficit de atención o hiperactividad. Sin embargo, pueden influir también otros factores como el prurito crónico o los trastornos del sueño.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Comorbidity;
Cardiovascular

Comorbidities in Atopic Dermatitis: An Update and Review of Controversies

Abstract Early onset of atopic dermatitis is considered a risk factor for any atopic disease, especially when the skin manifestations are persistent, and there is sensitization to multiple allergens and a family history. Atopic dermatitis is also thought to exert a synergistic effect with

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmcarrascosac@hotmail.com (J.M. Carrascosa).

system;
Malignancy;
Inflammation;
Obesity

inflammation present in other organs and systems, as is the case in other immune-mediated inflammatory diseases. Most studies show a statistical relationship between obesity, various cardiometabolic comorbid conditions, and atopic dermatitis; this relationship is more marked when the disease is more severe or active over a longer period of time. However, other than epidemiological assessments, few studies provide in-depth evidence of functional mechanisms. Furthermore, various confounders, such as deterioration of quality of life and the psychological aspects of atopic dermatitis, could favor unhealthy habits, including a sedentary lifestyle and smoking, which could in turn increase the risk of morbidity and mortality. Chronic inflammation with differentiation toward a type 2 helper T cell pattern and the long-term use of immunosuppressants could be risk factors for some hematologic diseases, although they could exert a protective effect in others. The presence of proinflammatory cytokines capable of crossing the blood-brain barrier could favor an increase in the frequency of psychological diseases (eg, depression, anxiety, and suicidal ideation) and attention disorders (eg, attention deficit or hyperactivity). However, other factors, such as chronic pruritus and sleep disorders, could also play roles.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEDV. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica muy frecuente, que afecta aproximadamente a un 4% de la población en nuestro medio¹.

La patogénesis de la DA se fundamenta tanto en la alteración de la función barrera como en la distorsión de la respuesta inmunológica. La capacidad de fármacos que actúan sobre puntos clave del proceso inflamatorio, en la normalización no sólo del proceso inflamatorio sino también de elementos estructurales, como la barrera cutánea, ha permitido proponer que es la disfunción del sistema inmunológico, con una tendencia a una respuesta exagerada Th₂, el eje patogénico fundamental en la dermatitis atópica². Existen, además, pruebas de que la alteración inmunológica de la enfermedad atópica va más allá de la piel afectada, habiéndose encontrado que la piel no lesional presenta hasta un 17% más de infiltrado inflamatorio con respecto a lo que cabría esperar en la piel normal, con sobreexpresión de las citocinas propias del patrón Th₂ (IL-13) o Th₂₂ (IL-22)³. Además, la activación de las células T circulantes, CD4 y CD8⁺, es superior a lo observado en la psoriasis, con niveles séricos de IL4/IL13 que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (medida por el SCORAD)⁴. También están presentes en sangre periférica numerosos biomarcadores que pueden correlacionarse con la actividad de la enfermedad como, por ejemplo, las alarminas (IL-33 o IL-25 o TSLP)⁵.

Existe, por lo tanto, una base teórica que podría justificar el impacto de la inflamación sistémica mantenida en otros órganos y sistemas, en forma de comorbilidades⁶. Sin embargo, queda por establecer si existen pruebas firmes de esta asociación y, en particular, qué consecuencias clínicas podrían derivarse de todo ello⁷.

Comorbilidades atópicas

La DA es la manifestación atópica que precede el desarrollo de otros procesos considerados dentro del ámbito del *estatus* atópico que incluye alergias alimentarias, asma y

rinconjuntivitis alérgica, evolución secuencial que se ha descrito como «marcha atópica»⁸. La esofagitis eosinofílica es una comorbilidad Th₂ de diagnóstico cada vez más frecuente. Puede presentarse tanto en la infancia como en la edad adulta. Mientras que en los niños la forma de presentación más frecuente es el reflujo gastroesofágico o los vómitos, la disfagia o el dolor abdominal es más habitual en la edad adulta. La endoscopia mostrará la presencia de anillos, exudado y edema. El diagnóstico definitivo es histológico, con presencia de un tejido inflamatorio rico en eosinófilos⁹.

El desarrollo de DA precoz se considera un factor de riesgo para cualquier enfermedad atópica, especialmente cuando las manifestaciones cutáneas son persistentes y se acompañan de multisensibilización y de historia familiar. La progresión de la DA hacia la alergia alimentaria, particularmente la alergia al cacahuete, está asociada con multisensibilización y al desarrollo de asma bronquial¹⁰. Esta asociación permite sugerir que las alteraciones en la función barrera en pacientes con DA incrementan el riesgo de sensibilización a alérgenos alimentarios y aeroalérgenos. La presencia de mutaciones de la filagrina incrementa el potencial para la sensibilización a través de la piel y predispone a la marcha atópica, circunstancia que refuerza el papel de la disfunción de la función barrera en este proceso.

Desde un punto de vista patogénico se considera que la llegada de alérgenos favorecería la activación del sistema inmunológico y el desarrollo de la enfermedad atópica. De hecho, se ha comprobado cómo el empleo precoz de emolientes en neonatos mejorando la función barrera podría disminuir hasta en un 50% la probabilidad de desarrollar DA y otras comorbilidades atópicas a partir de los seis meses de edad. Sin embargo, la validez de la «marcha atópica» como paradigma capaz de explicar la evolución de la enfermedad en la mayoría de los individuos con DA se ha contemplado con perspectiva crítica en los últimos años. De este modo, sólo un pequeño porcentaje de niños atópicos (3%) siguen el curso secuencial completo descrito en la marcha atópica, en

particular aquellos con las formas más graves de enfermedad cutánea¹¹.

Una explicación alternativa, o complementaria, de la marcha atópica vendría justificada por una predisposición a presentar más de un elemento dentro de la constelación de procesos atópicos debido, por ejemplo, al hecho de compartir *loci* genéticos o exposición ambiental. De este modo, la secuencia de procesos atópicos objetivados en la clínica podría reflejar más el pico de ocurrencia, con una evolución temporal distinta, de los distintos procesos, que una relación causal. Esta nueva perspectiva permitiría contemplar los procesos atópicos como un *cluster* más que como el resultado de una progresión de la enfermedad¹².

Comorbilidades no atópicas

Una eventual relación entre la DA y el desarrollo de comorbilidades podría venir dada por la existencia de genes comunes que condicionasen un riesgo para aquellas. Sin embargo, algunos metaanálisis realizados en este sentido no han permitido demostrar la existencia de una relación robusta entre el riesgo cardiovascular y diversas variantes de DA, aunque sí para la señalización de la aterosclerosis. De forma alternativa se ha planteado que la DA fuese capaz de inducir efectos más allá de la piel, o tuviese efectos sinérgicos con la inflamación presente en otros órganos y sistemas, tal y como se ha propuesto en los efectos sinérgicos de la inflamación en otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID). A continuación, se describen algunos ejemplos, aún controvertidos, de la relación de la DA con diversas comorbilidades¹³.

Dermatitis atópica y obesidad

Aún con algún resultado contradictorio, la mayor parte de estudios permiten comprobar una relación estadística entre la obesidad y la dermatitis atópica¹⁴.

En un metaanálisis reciente, que incluyó 45 estudios y 90.000 pacientes con DA, se comprobó que en la mayoría de ellos la obesidad se asociaba positivamente a DA. Un metaanálisis reciente demostró que los pacientes obesos y/o con sobrepeso también presentan tasas más elevadas de DA, tanto en pacientes adultos como en la población infantil. En este último grupo, se ha demostrado una mayor prevalencia de sobrepeso, obesidad y dislipidemia tanto en niños de 0 a 2 años como en adolescentes de 12-14 años¹⁵. Sin embargo, algunos trabajos han puesto de manifiesto cómo esta relación se mantenía estadísticamente significativa en Asia y Norteamérica, pero no en Europa, circunstancia que permite sugerir la implicación tanto de diferencias fenotípicas como relacionadas con hábitos alimentarios diferentes en ambas poblaciones, más allá de la implicación del proceso inflamatorio. Aunque presentan gran variabilidad en función de los estudios, las OR de obesidad en DA se han cuantificado en metaanálisis en torno a 1,47 (1,21-1,79)¹³.

La relación entre DA y obesidad podría ser evidente ya en la edad infantil. Un estudio noruego encontró asociación entre DA y un peso excesivo para la talla en el momento en que reclutaban los pacientes y al cabo de dos años; aunque no al nacer. Silverberg, a partir de cuestionarios procedentes del sistema nacional de salud americano- realizados en 13.275 niños de 0 a 17 años, detectó un OR de presentar

un IMC \geq 50% (OR [IC 95%]: 1,61 [1,32-1,97]) y \geq 95% (1,46 [1,15-1,86]) en el conjunto de pacientes con DA¹⁶. Esta probabilidad era aún mayor si se consideraba de forma limitada solo a aquellos individuos con formas moderadas y graves de DA para un IMC \geq 50% (2,46 [1,73-3,51]) y \geq 95% (2,95 [1,73-3,51]). Lim et al. observaron, a partir de una base de datos coreana (*Korea Youth Risk Behavior Web-based Survey KYRBWS*) que incluyó 53.769 adolescentes, cómo los individuos con DA presentaban mayor sobrepeso, mayor tiempo sentados por estudio u ocio, mayor incidencia de tabaquismo y menor tiempo de sueño¹⁴.

Dermatitis atópica y comorbilidad cardiovascular

Estudios realizados en población tanto estadounidense como europea han permitido comprobar una asociación positiva entre DA y comorbilidad cardiovascular, siendo mayor en aquellos pacientes con DA más grave y/o con afectación prolongada durante un mayor periodo de tiempo¹⁷. Su et al., en un trabajo sobre población taiwanesa en una serie de 20.323 pacientes con DA, frente a 20.323 controles, comprobó una OR de 1,33 (IC 95%: 1,12-1,59; P = 0,001) de presentar un infarto cerebral en los primeros. Las probabilidades ajustadas para los pacientes con formas leves, moderadas y graves fueron de 1,20 (IC 95%: 1,00-1,45; P = 0,052), 1,64 (IC 95%, 1,23-2,19; P = 0,001), y 1,71 (IC 95%, 1,15-2,56; P = 0,008) respectivamente¹⁸. Por el contrario, un estudio realizado en una cohorte de 78.702 enfermeras estadounidenses, de las cuales el 10% estaban diagnosticadas de DA, no encontró relación entre dermatitis atópica e infarto agudo de miocardio en el análisis multivariante ajustado por hipertensión, hipercolesterolemia o diabetes. Por otro lado, las implicaciones clínicas pueden ser inciertas. En este sentido, un estudio sobre población alemana evidenció que la DA se asociaba a un aumento del riesgo de angina, hipertensión y enfermedad arterial periférica, pero no con un aumento de riesgo de padecer un infarto ni un ictus¹⁹.

Existen, sin embargo, escasos estudios más allá de evaluaciones epidemiológicas que ahonden en evidencias funcionales entre DA y enfermedad cardiovascular. Un ejemplo es el trabajo de Hjuler et al. en el que se demuestra cómo, en pacientes evaluados a través de angiografías computarizadas, la prevalencia en cuanto a la presencia de calcio en las coronarias fue mayor en pacientes con dermatitis atópicas incluso con respecto a la psoriasis y controles (45,2 vs. 29,8% en psoriasis y 15,2% en controles). En este mismo trabajo, la DA se relacionó con mayor frecuencia con afectación leve de un vaso (40,7% vs. controles 9,1%; p = 0,005)¹⁷.

En cualquier caso, la escasa contundencia de los resultados o incluso los resultados contradictorios obligan a pensar y a descartar eventuales factores de confusión en la relación entre DA y enfermedad cardiovascular.

En este sentido, un estudio danés que tomó como objeto de estudio toda la población del país (más de cinco millones de habitantes) objetivó que los pacientes con dermatitis atópica severa presentaban mayor riesgo de ictus y muerte cardiovascular, pero al ajustar por *status* socioeconómico, tabaquismo, comorbilidades y uso de medicación, la relación perdía la significación estadística (incremento en el

riesgo de ictus en pacientes con dermatitis atópica grave en modelos ajustados por sexo y edad (1,51 [1,08-2,10]), pero no en modelos con todas las variables controladas (1,19 [0,85-1,65]); incremento en el riesgo de muerte cardiovascular en dermatitis atópica grave en modelos ajustados por edad y sexo (1,53 [1,23-1,91]) pero no en modelos con todas las variables controladas (1,17 [0,94-1,46]). De hecho, y de forma aparentemente paradójica, observaron una reducción de acontecimientos cardiovasculares en los pacientes con dermatitis atópica leve, que los autores proponen que podría estar influida por el nivel socioeconómico y por mejor un cumplimiento terapéutico en este grupo²⁰. Drucker et al., en un estudio poblacional en Canadá sobre más de 250.000 habitantes no encontró relación entre la DA y la hipertensión, diabetes mellitus tipo II, infarto agudo de miocardio e ictus, e incluso la OR estaba disminuida en estos pacientes con respecto a la población normal, OR de 0,87 (IC 95: 0,83-0,90), 0,78 (IC 95%: 0,71-0,84), 0,87 (IC 95%: 0,75-1,00) y 0,79 (IC 95%: 0,66-0,95) para hipertensión, diabetes, infarto de miocardio e ictus, respectivamente²¹.

Como posibles factores de confusión, se ha alegado que el deterioro de la calidad de vida y la afectación psicológica asociadas a la DA podrían favorecer hábitos poco saludables, incluyendo sedentarismo o tabaquismo, lo que a su vez incrementaría el riesgo de morbimortalidad²². Andersen et al. concluyeron que era poco probable que la DA por sí misma fuese un factor independiente de la enfermedad cardiometabólica²³ y consideraron que las diferencias entre los distintos trabajos podrían deberse a dificultades y limitaciones en la clasificación de la DA, así como a interferencias de la propia enfermedad en la actividad física, en el peso corporal o el empleo de corticoides o ciclosporina en el tratamiento.

También la relación entre dermatitis atópica y diabetes mellitus es controvertida²⁴. En un estudio danés se comprobó cómo los pacientes que padecían diabetes mellitus tipo 2 presentaban mayores tasas de mutaciones en el gen de la filagrina, habitual en pacientes con dermatitis atópica²⁵.

En estudios multivariantes se ha encontrado relación entre la diabetes tipo 2 y la dermatitis atópica, aunque son frecuentes los factores de confusión como la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el uso de corticoterapia tanto sistémica como tópica. De este modo se ha descrito un incremento de la diabetes mellitus de inicio en la edad adulta (OR 1,41 [1,18-1,68]), que se atenúa al ajustar por factores sociodemográficos (1,41 [1,18-1,68])²⁶.

Dermatitis atópica y cáncer

En una revisión sistemática y metaanálisis, Legendre et al. describieron un discreto incremento en el riesgo de linfoma con un riesgo relativo (RR) de 1,43 (IC 95%: 1,12-1,81)²⁷. Este riesgo incrementado fue muy similar al descrito por Rafiq et al. en un estudio caso-control, en el que la historia previa de enfermedad alérgica o eccema se asoció a un incremento del riesgo de 1,4 de padecer un linfoma de Hodgkin, el cual se incrementaba hasta un OR de 6,18 (IC 95%: 3,04-12,57) en el caso de asociación a inmunosupresión²⁸. En general se considera que la gravedad de la enfermedad, la inflamación crónica con una diferenciación hacia un patrón Th₂ y el uso

de fármacos inmunosupresores de forma prolongada pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de la neoplasia.

Por el contrario, no se ha encontrado relación, o incluso esta ha sido inversa, en el caso del vínculo con otros tumores sólidos como el cáncer pancreático o cerebral. También se ha encontrado una menor incidencia de enfermedades alérgicas IgE, en particular rinitis, en mujeres con cáncer de mama²⁹. En este punto, el exceso de vigilancia inmunológica y la sobreexpresión de IgE, que puede favorecer la presentación cruzada de antígenos neoplásicos a las células dendríticas podrían actuar como factores protectores²⁴.

Jensen et al. demostraron una reducción del riesgo de melanoma en la población con dermatitis atópica, aunque los resultados solo fueron significativos en los pacientes con dermatitis atópica con más de cinco años de seguimiento. Por el contrario, se evidenció un aumento de la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma, aunque los resultados fueron estadísticamente significativos tan solo en el caso de los carcinomas basocelulares³⁰. Un metaanálisis reciente no ha permitido objetivar diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DA o sin ella, en el riesgo de desarrollo de melanoma o carcinoma escamoso cutáneo, pero sí ha demostrado un aumento de riesgo de carcinoma basocelular en pacientes con dermatitis atópica, aunque muchos de los estudios incluidos no ajustaban los resultados por características fenotípicas y/o exposición solar.

Dermatitis atópica y comorbilidades neuropsiquiátricas

La DA está relacionada epidemiológicamente con un incremento de enfermedades psicológicas tales como la depresión, la ansiedad, la ideación suicida o los trastornos de la atención en forma de déficit de atención o hiperactividad. En la literatura se describe un incremento en la OR de depresión en la DA de 3,27 (1,61-6,62), en la ansiedad 2,01 (1,10-3,68), e ideación suicida 2,03 (1,20-3,45) en modelos no ajustados, que se atenúa en modelos ajustados 1,32 (0,75-2,33).

La presencia de DA, o de otras enfermedades atópicas, antes de los tres años incrementa la posibilidad de padecer trastornos de déficit de atención o de hiperactividad (OR ajustado 1,3 [1,1-1,6]) o de autismo (OR 3,04 [2,13-4,34]), mayor en formas graves²¹.

Aunque en todos estos procesos puede influir la presencia de citocinas proinflamatorias capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, también es cierto que pueden encontrarse numerosos factores de confusión, tales como los efectos perjudiciales en la calidad de vida, el prurito crónico o los trastornos del sueño³¹.

Dermatitis atópica y comorbilidades oculares

El eventual impacto de dupilumab, un fármaco anti IL-4/13, y otros fármacos frente a estas interleucinas (p. ej., tra- lokinumab) en la queratoconjuntivitis de algunos pacientes tratados ha puesto de actualidad la ya conocida relación de la DA atópica con diversas manifestaciones oculares³². En una reciente revisión se encontró una relación significativa entre la DA y un mayor riesgo de conjuntivitis, queratitis y

queratocono con respecto a la población general, que además tenían relación con la gravedad de la dermatosis.

También se encontró una relación entre el riesgo de cataratas en los individuos menores de 50 aunque no un mayor riesgo de glaucoma en estos individuos³³.

Dermatitis atópica y enfermedades autoinmunitarias

Se ha asociado la DA con diversas enfermedades autoinmunitarias como la *alopecia areata*, el vitiligo, el lupus eritematoso, la urticaria crónica o la enfermedad inflamatoria intestinal. Por el contrario, la dicotomía Th₁/Th₂ podría explicar la asociación inversa con procesos tales como la esclerosis múltiple o la diabetes de tipo I, aunque algunos metaanálisis recientes han fracasado a la hora de establecer una relación entre ambos procesos²¹.

Conclusiones

Existe evidencia para considerar que la inflamación crónica subyacente a la DA puede justificar la ocurrencia de numerosas comorbilidades atópicas y no atópicas. Sin embargo, la mayor parte se fundamenta en datos epidemiológicos, no mecanísticos. Por otro lado, son numerosos los factores de confusión que pueden condicionar los resultados. Es probable que en muchas de estas comorbilidades deban tenerse en cuenta aspectos relacionados con la magnitud de la inflamación o incluso con diversos fenotipos que deberán ser aclarados en próximos estudios.

Conflicto de intereses

Jose-Manuel Carrascosa. Ha sido asesor, ponente, participado en ensayos clínicos, asistido a reuniones y congresos con el apoyo económico de Sanofi-Aventis, Abbvie, Leo-pharma, Lilly, Pfizer.

Victor Morillas declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66:8–16, <http://dx.doi.org/10.1159/000370220>.
- Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.011>.
- Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nogralles K, Cardinale I, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 2011, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1124>.
- Czarnowicki T, Gonzalez J, Bonifacio KM, Shemer A, Xiangyu P, Kunjraiva N, et al. Diverse activation and differentiation of multiple B-cell subsets in patients with atopic dermatitis but not in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:118–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.027>.
- Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, Why-not J, Novitskaya I, Cardinale I, et al. Major differences in inflammatory dendritic cells and their products distinguish atopic dermatitis from psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1210–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.03.006>.
- Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Rhinitis and Asthma. *Curr Dermatol Rep.* 2017;6:35–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s13671-017-0168-7>.
- Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol.* 2017;137:18–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.08.022>.
- Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:604–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.042>.
- Surdeai-Blaga T, Popovici E, Fadgyas Stănculete M, Dumitrascu DL, Scarpignato C. Eosinophilic esophagitis: diagnosis and current management. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29:85–97, <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-768>.
- Graham F, Eigenmann PA. Atopic dermatitis and its relation to food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000638>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.006>.
- Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. Developmental Profiles of Eczema Wheeze, and Rhinitis: Two Population-Based Birth Cohort Studies. *PLoS Med.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001748>.
- Ali Z, Suppli Ulrik C, Agner T, Thomsen SF. Is atopic dermatitis associated with obesity? A systematic review of observational studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14879>.
- Lim M-S, Lee CH, Sim S, Hong SK, Choi HG. Physical activity, sedentary habits, sleep, and obesity are associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents. *Yonsei Med J.* 2017;58:1040–6, <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2017.58.5.1040>.
- Agón-Banzo PJ, Sanmartín R, García-Malín AJ, Hernández-Martín A, Puzo J, Doste D, et al. Body mass index and serum lipid profile: Association with atopic dermatitis in a paediatric population. *Australas J Dermatol.* 2020;61:e60–4, <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.13154>.
- Silverberg JI. Atopic disease and cardiovascular risk factors in US children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:938–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.012>.
- Hjuler KF, Böttcher M, Vestergaard C, Deleuran M, Raaby L, Bøtker HE, et al. Increased prevalence of coronary artery disease in severe psoriasis and severe atopic dermatitis. *Am J Med.* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.05.041>.
- Su YV, Chen TJ, Yeh CM, Chou KT, Hung MH, Chu SY, et al. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Ann Med.* 2014;46:84–9, <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2013.870018>.
- Drucker AM, Li WQ, Cho E, Li T, Sun Q, Camargo CA, et al. Atopic dermatitis is not independently associated with nonfatal myocardial infarction or stroke among US women. *Allergy.* 2016;71:1496–500, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12957>.
- Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72:783–91, <http://dx.doi.org/10.1111/all.13085>.
- Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The burden of atopic dermatitis: summary of a report

- for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.012>.
22. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.023>.
 23. Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR, Skov L, Thyssen JP. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:310–2, e3. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.015.
 24. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: An overview of systematic reviews. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69:37–45, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12246>.
 25. Thyssen JP, Linneberg A, Carlsen BC, Johansen JD, Engkilde K, Hansen T, et al. A possible association between a dysfunctional skin barrier (filaggrin null-mutation status) and diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2011;1, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000062>.
 26. Thyssen JP, Halling-Overgaard AS, Andersen YMF, Gislason G, Skov L, Egeberg A. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16215>.
 27. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1116>.
 28. Rafiq M, Hayward A, Warren-Gash C, Denaxas S, Gonzalez-Izquierdo F A., Lyratzopoulos G, et al. Allergic disease, corticosteroid use and risk of Hodgkin's lymphoma: A United Kingdom nationwide case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:868–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2019.10.033>.
 29. Bożek A, Jarzab J, Mielnik M, Bogacz A, Kozłowska R, Mangold D. Can atopy have a protective effect against cancer? *PLoS One*. 2020;15, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0226950>.
 30. Jensen AO, Svaerke C, Körmendiné Farkas D, Olesen AB, Kragballe K, Sørensen HT. Atopic dermatitis and risk of skin cancer: a Danish nationwide cohort study (1977–2006). *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:29–36, <http://dx.doi.org/10.2165/11593280-000000000-00000>.
 31. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry (Edmont)*. 2009;6:18–22.
 32. Ivert LU, Wahlgren CF, Ivert L, Lundqvist M, Bradley M. Eye complications during dupilumab treatment for severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:375–8, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3121>.
 33. Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS, Gislason GH, Skov L, Egeberg A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:280–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.003>, e1.