

Il ruolo della vitamina D nella dermatite atopica

VITAMIN D

UpDates

2021;4(1):4-7

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-1>

Francesco Bellinato, Paolo Gisondi

Dipartimento di Medicina, Sezione di Dermatologia e Venereologia, Università di Verona

Abstract

La cute è un organo centrale nel metabolismo della vitamina D, rappresentando sia il sito della sua sintesi che un organo target. La vitamina D regola sia la proliferazione che la differenziazione dei cheratinociti. La vitamina D è coinvolta inoltre nella regolazione della sintesi delle ceramidi che costituiscono una componente fondamentale dell'envelope lipidico corneocitario che svolge la funzione di barriera epidermica, ovvero protegge la cute da agenti chimici, fisici e microbiologici. La vitamina D svolge diverse azioni anche sul sistema immunitario cutaneo. Tra queste, l'induzione della sintesi di peptidi antimicrobici come hCAP18/LL-37 e β -defensina e inibisce la presentazione antigenica da parte delle cellule di Langerhans, mentre induce la formazione dei linfociti T regolatori. La dermatite atopica (DA) è la più comune patologia infiammatoria cutanea, interessando fino al 20% della popolazione pediatrica e il 5% di quella adulta. Diversi studi epidemiologici dimostrano una correlazione inversa tra prevalenza di DA e latitudine, ridotta esposizione solare e ipovitaminosi D. La maggior parte degli studi osservazionali e metanalisi hanno dimostrato che i livelli di vitamina D sono inferiori negli adulti e nei bambini affetti da DA rispetto ai controlli. La supplementazione di vitamina D, per os o secondaria a esposizione alle radiazioni UV, è associata in genere a un miglioramento della DA. Nei pazienti affetti da DA è consigliato il dosaggio sierico della vitamina D.

ASPETTI FISIOLGICI DELLA VITAMINA D NELLA CUTE NORMALE

La vitamina D è un secosteroide noto principalmente per la regolazione del metabolismo calcio/fosforo e il mantenimento della normale architettura scheletrica. La cute è un organo centrale nel metabolismo della vitamina D, rappresentando sia il sito della sua sintesi che un organo target. La vitamina D può essere assunta con l'alimentazione o con la supplementazione in forma di vitamina D₂ (ergocalciferolo) o D₃ (colecalfiferolo), ed è sintetizzata a livello cutaneo. Il precursore della vitamina D, il 7-deidrocolesterolo (pro-vitamina D) è contenuto nelle membrane dei cheratinociti dello strato basale e spinoso. Per azione delle radiazioni ultraviolette UVB (290-315 nm) l'anello B del 7-deidrocolesterolo viene aperto generando la pre-vitamina D₃ o colecalciferolo¹. Nelle zone temperate, i raggi UVB possono essere insufficienti per la sintesi adeguata della vitamina D, specie durante l'inverno. Altri fattori che possono avere un effetto inibitorio sulla sintesi cutanea di vitamina D

sono l'età avanzata, il fototipo scuro, una limitata superficie cutanea esposta e/o l'utilizzo di filtri solari². Per divenire metabolicamente attiva la vitamina D subisce due reazioni di idrossilazione a livello epatico e renale a opera di enzimi della famiglia del citocromo P450, generando la 25-idrossivitamina D [25(OH)D], principale indice sierico di replezione vitaminica, e la 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D], la forma attiva della vitamina D. I cheratinociti sono di per sé dotati di tutti gli enzimi necessari al metabolismo della vitamina D, ovvero CYP27A1 e CYP27B1. Gli effetti fisiologici della vitamina D sono mediati dal recettore nucleare della vitamina D (VDR) che, dopo attivazione, interagisce con il recettore X dei retinoidi a formare complessi eterodimerici che legano specifiche regioni nel promotore di geni target¹. Esiste anche un meccanismo d'azione non genomico, mediato da un recettore di membrana, che determina la trasduzione di molteplici vie di segnalazione, tra cui la regolazione dei livelli di calcio intracellulari e la stimolazione del-

Corrispondenza

Paolo Gisondi

paolo.gisondi@univr.it

Conflitto di interessi

Francesco Bellinato e Paolo Gisondi dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Bellinato F, Gisondi P. Il ruolo della vitamina D nella dermatite atopica. *Vitamin D – Updates* 2021;4(1):4-7. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-1>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

le fosfolipasi C- γ 1. I cheratinociti pertanto rispondono alla vitamina D sia in modo autocrino che paracrino.

Studi in vitro hanno dimostrato che la vitamina D esercita un effetto dose-dipendente sulla proliferazione e differenziazione dei cheratinociti. A basse concentrazioni, la vitamina D promuove la proliferazione cheratinocitaria, mentre a concentrazioni elevate la inibisce e promuove il differenziamento epidermico³. L'azione antiproliferativa deriva dalla repressione della ciclina D e dall'induzione di inibitori del ciclo cellulare, come p21^{kip} e p27^{kip}. Il differenziamento epidermico mediato dalla vitamina D richiede la compartecipazione del legame di VDR con due specifici coattivatori: DRIP e SRC. Il differenziamento cheratinocitario è promosso attraverso un aumento della sintesi delle cheratine (K1 e K10) e di altre proteine coinvolte nella funzione di barriera, come filaggrina, involucrina, loricrina e transglutaminasi⁴. La vitamina D è coinvolta inoltre nella regolazione della sintesi di glucosilceramidi a catena ultralunga e nel loro trasporto nei corpi lamellari. Tali lipidi costituiscono una componente dell'envelope lipidico corneocitario con importante funzione di barriera⁵. La vitamina D esercita diverse azioni anche sul sistema immunitario cutaneo. Tra queste una delle più importanti è l'induzione della sintesi nei cheratinociti e nei sebociti di peptidi antimicrobici, come hCAP18/LL-37 e β -defensina, sia tramite induzione trascrizionale diretta che indirettamente attraverso la regolazione di serin-proteasi KLK5 e KLK7. I peptidi antimicrobici alterano le membrane di batteri e gli envelope dei virus e stimolano la risposta immunitaria innata⁶. La vitamina D e il suo analogo, il calcipotriolo, esercitano a livello cutaneo un'azione immunosoppressiva, inibendo la presentazione antigenica da parte delle cellule di Langerhans e inducendo i linfociti T regolatori⁷. Il valore limite per definire un adeguato stato vitaminico D è stato stimato pari a una concentrazione sierica di 25(OH)D intorno a 30 ng/mL. Il fabbisogno di vitamina D varia da 1.500 UI/die negli adulti sani a 2.300 UI/die negli anziani. La carenza di vitamina D interessa circa la metà dei pazienti giovani nel periodo invernale e la quasi totalità della popolazione anziana. La supplementazione con vitamina D3 è utile per il trattamento e la prevenzione dell'ipovitaminosi D. In caso di deficit severo, sono somministrate dosi cumulative variabili tra 100.000 e 300.000 UI in un arco di 1-4

settimane. In generale, dopo un'adeguata correzione del deficit vitaminico, può essere impostata una dose giornaliera di prevenzione compresa tra 800 e 2.000 UI/die, in base all'età e all'esposizione solare. Numerosi studi hanno confermato la *safety* di dosi giornaliere fino a 4.000 UI e non esistono report di intossicazioni a tale dosaggio⁸.

LA DERMATITE ATOPICA

La DA, o eczema atopico, è la più comune patologia infiammatoria cutanea, interessando fino al 20% della popolazione pediatrica e il 5% di quella adulta⁹. La DA è una patologia complessa a eziopatogenesi multifattoriale. I pazienti con DA mostrano alterazioni genetiche e acquisite nella formazione e regolazione della barriera cutanea e una disregolazione nella risposta immunitaria⁹. Tra le anomalie nella funzione di barriera dei cheratinociti si annoverano il deficit nella filaggrina, un'aumentata attività degli enzimi ad attività serin proteasica e una riduzione dei livelli totali dei lipidi e nelle frazioni delle ceramidi della loro membrana cellulare¹⁰. Nella patogenesi della DA predomina uno sbilanciamento immunologico di tipo Th2 e Th22, e un aumentato rilascio di IL-4 e IL-13, coinvolte anche nella regolazione della sintesi delle IgE. L'IL-4, e in minor misura l'IL-13, stimola lo *switch* per la produzione di IgE da parte dei linfociti B e inoltre riduce la produzione di ceramidi, loricrina, involucrina, desmogleina 3 e filaggrina. Un'aumentata risposta infiammatoria di tipo Th2 determina inoltre una riduzione nella produzione di peptidi antimicrobici. Risposte di tipo Th1 e Th17 modulano lo sviluppo e la progressione della malattia nelle fasi croniche⁹. Le caratteristiche peculiari di questa patologia sono rappresentate dalla presenza di lesioni eczematose, il prurito intenso e l'andamento cronico e recidivante con fasi di esacerbazione periodica. Le lesioni della DA in acuto sono di tipo eritemato-vescicolose e cronicizzando divengono eritemato-squamose e lichenificate. La topografia delle lesioni si modifica caratteristicamente con l'età⁹. All'esordio la DA del lattante può presentarsi come "crosta latte" del capillizio, per poi estendersi alle superfici estensorie degli arti e al volto con lesioni essudanti che risparmiano caratteristicamente la regione centro-facciale. Nel bambino e adolescente si delinea la tipica localizzazione alle pieghe (eczema flessurale), associata comunemente all'interessamento del volto, collo e alla parte alta del tronco

(Fig. 1). Nell'adulto la DA si manifesta molto spesso come eczema cronico delle mani o del volto con caratteristico coinvolgimento palpebrale e del collo (Fig. 2)⁹.

L'obiettivo del trattamento della DA è ottenere la remissione clinica e mantenerla nel tempo, prevenendo le sue riacutizzazioni. La terapia si articola in una fase d'induzione della remissione e una fase di mantenimento. Per le forme lievi e moderate può essere sufficiente una terapia topica antinfiammatoria con i corticosteroidi o con gli inibitori topici della calcineurina, tacrolimus e pimecrolimus che possono essere impiegati con uno schema terapeutico "proattivo" di mantenimento, solitamente bisettimanale. I trattamenti sistemici sono indicati per le forme più gravi e diffuse o qualora vi sia un coinvolgimento di zone sensibili o visibili (volto), per le forme gravate da notevole prurito o tali da causare un importante impatto sulla qualità del sonno o sulla qualità della vita. I farmaci sistemici attualmente disponibili includono i corticosteroidi sistemici, la ciclosporina e il dupilumab, anticorpo monoclonale interamente umano diretto contro il recettore α dell'IL-4 e IL-13. Il dupilumab è il primo biologico approvato per il trattamento della DA, presenta un ottimo

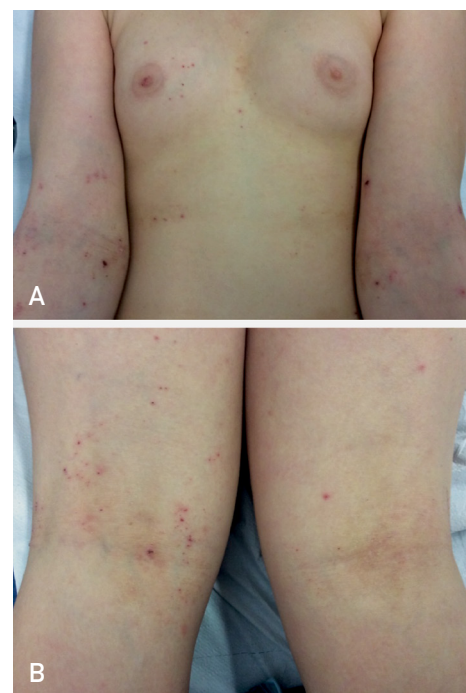


FIGURA 1. Tipiche lesioni eczematose al torace, cavi antecubitali (A) e poplitei (B) in un ragazzino affetto da dermatite atopica.



FIGURA 2.

Tipiche lesioni eczematose alle palpebre (A) e al collo (B) in una giovane donna affetta da dermatite atopica.

profilo di efficacia e sicurezza ed è indicato in caso di intolleranza, inefficacia e/o controindicazione alla ciclosporina. Nei casi particolarmente gravi e resistenti alle terapie possono essere impiegati anche l'azatioprina, il methotrexate e il micofenolato mofetile. La fototerapia può essere utile nelle forme moderate. Nei pazienti con più di 12 anni possono essere impiegati con beneficio raggi UV a banda larga (UVA + UVB = 290-400 nm), UVB a banda stretta (311-313 nm) e UVA1 (340-400 nm). L'utilizzo degli emollienti come parte integrante della terapia della DA è fortemente raccomandato da tutte le principali linee guida internazionali, anche se alcuni pazienti sono poco aderenti a questa raccomandazione per il fastidio che può creare la

sensazione di untuosità che alcuni prodotti lasciano sulla pelle, sia per il costo ¹¹.

RUOLO DELLA VITAMINA D NELLA DERMATITE ATOPICA

Diversi studi epidemiologici dimostrano una correlazione inversa tra prevalenza di DA e latitudine, ridotta esposizione solare e ipovitaminosi D. Bryemo et al. hanno osservato un miglioramento della DA in bambini norvegesi che sono stati trasferiti per 4 settimane in un Paese sub-tropicale ¹². La maggior parte degli studi osservazionali ha dimostrato che i livelli di 25(OH)D sono inferiori nei pazienti (sia adulti che bambini) affetti da DA rispetto ai controlli. Ad esempio, uno studio coreano che ha coinvolto

più di 15.000 adulti ha osservato livelli di vitamina D significativamente inferiori nei pazienti con DA rispetto ai controlli sani ¹³. Una metanalisi di 11 studi ha descritto una differenza media di 14 nmol/L (95% IC 25-2) tra pazienti affetti da DA e controlli sani e di 16 nmol/L (95% IC 31-1) nella popolazione pediatrica ¹⁴. Altri studi hanno descritto l'associazione tra ipovitaminosi D e maggior severità di malattia, elevati livelli di IgE, sensibilizzazione allergica e rischio di allergie alimentari, anche se con risultati non completamente sovrapponibili ¹⁵. In particolare, alcuni studi hanno descritto tale associazione solo nei bambini con DA ma non negli adulti, altri hanno confermato l'associazione tra ipovitaminosi D e severità di malattia, ma solo in presenza di sensibilizzazioni allergiche. Quirk et al., al contrario, hanno riportato livelli di vitamina D significativamente maggiori nei bambini e adolescenti con DA rispetto ai controlli ¹⁵. È verosimile che alcune limitazioni metodologiche negli studi possano aver influenzato la variabilità di questi risultati, tra cui la mancata valutazione dell'esposizione solare, della supplementazione con vitamina D e il fatto che una singola valutazione dello score di severità non rifletta la severità della malattia a lungo termine. Polimorfismi genetici nel gene del VDR e degli enzimi deputati al metabolismo della vitamina D potrebbero rendere ragione della variabilità delle osservazioni ¹⁵.

In particolare, Heine et al. hanno stimato la frequenza dei polimorfismi del gene VDR nei pazienti con DA severa, evidenziando la maggior prevalenza di quattro specifici aplotipi che potrebbero condizionare la gravità della malattia, regolando la barriera cutanea e la risposta immunitaria locale ¹⁶. Weber et al. hanno riportato che la carenza di vitamina D è associata a sovrainfezioni da ceppi di *S. aureus* più virulenti e che la supplementazione di vitamina D riduce la colonizzazione da parte di questo batterio, responsabile di riaccerbazioni della patologia ⁶.

Mentre l'applicazione topica della vitamina D o suoi analoghi può avere un effetto irritativo sulle lesioni eczematose, la maggior parte degli studi indicano che la supplementazione orale di vitamina D, a dosaggio compreso tra 1.600 e 2.000 IU/die, è associata a un miglioramento della DA, misurata con gli score SCORAD ed EASI ¹⁵. Diverse ipotesi sono state formulate per spiegare gli effetti benefici della supplementa-

zione con vitamina D sulla DA. Tra queste la normalizzazione dei livelli di IL-2, IL-4, IL-6 e IFN- γ , l'effetto inibitorio sulle risposte allergiche con soppressione nella produzione di IgE, la normalizzazione del difetto di barriera e l'aumento nella produzione di peptidi antimicrobici come LL-37¹. In uno studio randomizzato controllato in doppio cieco condotto in Mongolia su 104 bambini con DA, la supplementazione con vitamina D (1,000 IU/die) è risultata associata a miglioramento della DA misurata con gli score EASI e IGA già dopo un mese¹⁷. Risultati analoghi sono stati dimostrati in altri studi randomizzati controllati. Uno studio di coorte prospettico svedese tuttavia ha osservato un maggior rischio di sviluppare DA a sei anni nei bambini che avevano ricevuto un elevato apporto dietetico tra i 5 e i 10 mesi¹⁸. Infine, numerosi studi sono stati condotti per stabilire se esista un'associazione tra i livelli materni di vitamina D e rischio di DA nel nascituro, ma con risultati contrastanti¹⁵.

CONCLUSIONI

La vitamina D può svolgere un ruolo importante nell'omeostasi della cute sana e nella patogenesi di alcune malattie infiammatorie e immunomediate della cute quali la DA. L'ipovitaminosi D rappresenta un fattore di rischio emergente per la DA, ed è associato a ben note conseguenze a livello extra-cutaneo sul metabolismo minerale e l'omeostasi ossea. Pertanto il dosaggio sierico della 25(OH)D nei pazienti con DA è consigliato, soprattutto in inverno, quando ci si aspetta che i suoi livelli siano più bassi specie in quei pazienti che hanno assunto corticosteroidi sistemici e/o topici per molto tempo. In caso di ipovitaminosi D, la supplementazione con vitamina D3 è consigliabile.

Bibliografia

- Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31:74-86. <http://doi.org/10.1159/000485132>
- Kechichiam E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:223-35. <http://doi.org/10.1007/s40257-017-0323-8>
- Itin PH, Pittelkow MR, Kumar R. Effects of vitamin D metabolites on proliferation and differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free or defined culture medium. *Endocrinology* 1994;135:1793-8. <http://doi.org/10.1210/endo.135.5.7956903>
- Bikle DD. Vitamin D metabolism and function on the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:80-9. <http://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.017>
- Oda Y, Uchida Y, Morandian S, et al. Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *J Invest Dermatol* 2009;129:1367-78. <http://doi.org/10.1038/jid.2008.380>
- Weber G, Heilbord DJ, Chamorro Jimenez CI, et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol* 2005;124:1080-2. <http://doi.org/10.1111/j.0022-202x.2005.23687.x>
- Gorman S, Geldenhuys S, Judge M, et al. Dietary Vitamin D Increases Percentages and Function of Regulatory T Cells in the Skin-Draining Lymph Nodes and Suppresses Dermal Inflammation. *J Immunol Res* 2016;1426503. <https://doi.org/10.1155/2016/1426503>
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo* 2011;63:129-47.
- Weidinger S, Novak N. Atopic Dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
- Proksch E, Fölster-Holst R, Bräutigam M, et al. Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:899-910. <http://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2009.07157.x>
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-78. <http://doi.org/10.1111/jdv.14888>
- Bryemo G, Rød G, Carlsen KH. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy* 2006;61:403-10. <http://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01209.x>
- Cheng HM, Kim S, Park GH, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1048-55. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.055>
- Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS, et al. Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: a Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients* 2019;11:1854. <http://doi.org/10.3390/nu11081854>
- Quirk SK, Rainwater E, Shure AK, et al. Vitamin D in atopic dermatitis, chronic urticaria and allergic contact dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:839-47. <http://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1171143>
- Heine G, Hoefler N, Franke A, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol* 2013;168:855-8. <http://doi.org/10.1111/bjd.12077>
- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:831-5.e1. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.002>
- Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 2009;89:28-32. <http://doi.org/10.2340/00015555-0541>