

12세 남아의 알레르기비염과 IgG3 결핍증을 동반한 기무라병에서 두필루맙 치료

조유리, 우현진, 임대현, 김정희

인하대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Dupilumab therapy in a 12-year-old boy with Kimura disease, allergic rhinitis, and IgG3 deficiency

Yoo Ri Jo, Hyeonjin Woo, Dae Hyun Lim, Jeong Hee Kim

Department of Pediatrics, Inha University Hospital, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Kimura disease is characterized by painless subcutaneous masses, usually in the head and neck area as well as serum/tissue eosinophilia and elevated serum IgE levels. Various treatment methods, such as surgical excision, corticosteroids, and radiotherapy, have been suggested, but none of these are considered standard therapy due to high recurrence rates. Dupilumab is a human monoclonal antibody that binds to the alpha subunit of IL-4 receptor for IL-4 and IL-13 and inhibits T helper 2 (Th2) response, which plays an important role in the pathogenesis of allergic diseases, such as atopic dermatitis, asthma, and nasal polyps. Kimura disease has also been shown to increase CD4+Th2 cells and Th2 cytokines. We report a case of a 12-year-old boy who had subcutaneous neck and orbital masses of Kimura disease concurrent with allergic rhinitis, decreased lung function, and IgG subclass deficiency. The masses did not improve with omalizumab or immunomodulatory agents, but resolved with dupilumab. Considering potential side effects of steroids or immunosuppressant agents, dupilumab may be an option for initial treatment with Kimura diseases in children. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2022;10:60-65)

Keywords: Kimura diseases, Dupilumab, Allergic rhinitis, IgG deficiency, Child

서론

기무라병(Kimura disease)은 병인이 불확실한 드문 양성 만성 염증질환으로, 두경부에 주로 발생하는 무통성 종괴, 국소 림프절 병증(lymphadenopathy), 말초 혈액과 조직의 호산구과다증, 그리고 혈액의 IgE 상승 소견이 특징이다.¹

IgG 아형 결핍증(IgG subclass deficiency)은 혈청 총 IgG 수치는 정상이나, 4가지의 IgG 아형(G1, G2, G3, G4) 중에서 1가지 이상의 아형이 결핍되는 질환이다.² 그 중 IgG3 결핍증이 가장 흔하며 주로 상기도감염이나 부비동염이 발생하지만 폐렴 같은 세균 호흡기감염도 유발하며 이들은 또한 알레르기비염(allergic rhinitis), 천식과 같은 기저 알레르기질환을 악화시키기도 한다.^{3,4}

지금까지 소아 환자에서 알레르기비염, IgG3 결핍증, 기무라병에 동시에 이환된 사례는 발견하지 못하였다. 그리고 재발하는 기무라병의 치료로서 경구 스테로이드, 항 IgE 항체인 오말리주맙(omalizumab), 메토트렉세이트(methotrexate, MTX)와 같은 면역조절제 등의 치료에 대한 증례 보고는 있었으나, 두필루맙(dupilumab) 치료와 그 효과에 대한 보고는 없었다.

저자들은 오말리주맙(omalizumab), 면역 조절제의 투약에도 두경부 종괴가 지속, 재발하는 알레르기비염, IgG 아형 결핍증, 폐기능 감소가 동반된 기무라병에 이환된 12세 소아청소년 남아에서 두필루맙(dupilumab) 치료 후 호전을 보인 증례를 경험하여 보고하고자 한다.

Correspondence to: Jeong Hee Kim  <https://orcid.org/0000-0002-7054-8552>
Department of Pediatrics, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea
Tel: +82-32-890-2843, Fax: +82-32-890-2844, Email: kimjhmd@inha.ac.kr
Received: August 10, 2021 Revised: October 20, 2021 Accepted: October 26, 2021

© 2022 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

증 례

환자: 12세 남아

주소: 내원 3년 전부터 시작된 좌측 안구 돌출과 턱끝밑(submental)과 턱밑(submandibular) 부위의 무통성 단단한 경부 종괴

과거력: 내원 3년 전 좌측 안구 돌출로 타원에서 기무라병 진단 받아 경구 스테로이드 복용 중 증상의 호전과 악화가 반복되어, 내원 1년 전 오말리주맵(omalizumab)을 총 10회 투여 받았으나 호전이 없었다. 내원 10개월 전 좌측 안구 돌출과 턱끝밑 종괴가 지속되어 턱끝밑 종괴의 절제 생검을 시행 받았다. 절제 후 2개월째 다시 같은 자리에 비슷한 크기의 종괴가 발생하였고, 턱밑 종괴는 절제 전과 변화가 없었다. 알레르기비염 소견이 지속되어 소아청소년과에서 7개월전부터 면역 치료(immunotherapy) 시작하였고, 안구 돌출, 턱끝과 턱밑 종괴 지속되어 내원 4개월 전부터 MTX를 병행 투여(0.3 mg/kg, 주 1회, 경구)하였다. 소아청소년과 첫 내원 당시 시행한 IgG, IgA, IgM은 각각 1,169, 422, 95 mg/dL로 정상 범위였으며, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4는 각각 745.1, 377.0, 21.2, 6.3 mg/dL로, IgG3가 25 mg/dL 미만으로 연령 대비 낮았다.

가족력: 알레르기 질환, 면역 결핍 질환 없음.

현병력: 턱끝밑과 턱끝의 종괴는 경구 스테로이드를 복용 중에는 크기가 감소하였으나 중단하면 재발하는 양상을 보였고, 국소 절제 시행, 면역 요법, MTX 등의 치료에도 좌측 안구 돌출, 턱밑 부위의 종괴 크기가 줄어들지 않고, 턱끝밑 종괴 재발하고 비염 증상 지속되어 두필루맵(dupilumab) 투여를 위해 입원하였다.

계통적 병력: 좌측 안구의 부종, 3 cm × 4 cm 크기의 턱끝밑과 턱밑 종괴, 경부 림프절 종창, 콧물, 코막힘이 있었으며, 체중 감소나

야간 발한 등의 증상은 없었다.

진찰 소견: 신장 144.3 cm (3rd–5th percentile), 체중 33.5 kg (5th–10th percentile)이었으며, 혈압 95/67 mmHg, 맥박 118회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36.5°C였다. 좌안의 돌출(Fig. 1A)과 각각 3 cm × 4 cm 크기의 무통 턱끝밑 및 턱밑 종괴와 neck level III에 위치한 다수의 경부 림프절 비대 소견(Fig. 1B)이 관찰되었다. 병터 부위 피부에는 발적 등의 특이 소견 없었으며, 그 외 기타 신체 부위에서 종괴는 관찰되지 않았다. 비강 내에서는 창백한 비점막과 하비갑개의 종창이 관찰되었다.

검사 소견: 일반 혈액검사에서 백혈구 8,830/mm³ (호중구 15%, 림프구 46%, 단핵구 3.0%, 호산구 34.0%), 혈색소 11.9 g/dL, 혈소판 315,000/mm³, IgE > 5,000 IU/mL였다. 혈액 호산구는 3,002/μL, 비액의 호산구는 25%였으며, 항원 특이 IgE는 *D. pteronyssinus* 67.70 kU_A/L (class 5), *D. farinae* 100.00 kU_A/L (class 6), Japanese hop 39.70 kU_A/L (class 4), cat 3.94 kU_A/L (class 3)였다. 보체는 C3 105 mg/dL, C4 28.0 mg/dL, CH50 > 60.0 U/mL, 항핵항체(anti-nuclear antibody), 항이중나선 DNA 항체(anti-ds DNA antibody), 항스미스항체(anti Sm antibody), 류마티스 인자(rheumatoid factor), 항 Ro(SS-A) 항체(anti-Ro/SSA antibody), 항 Ra(SS-B) 항체(anti-La/SSB antibody)는 모두 음성이었다. 3개월 간격으로 추가적으로 시행한 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4는 두 번째 검사에서 650.9, 362.5, 15.7, 6.6 mg/dL, 세 번째 검사에서 589.9, 313.6, 13.5, 6.9 mg/dL였다.

생화학검사에서 혈액요소질소/크레아티닌 12.3/0.55 mg/dL, 총 단백/알부민 7.1/4.2 g/dL이었다. 요검사에서 비중 1.022, pH 5.5, 단백 음성, 적혈구 0–1/high-power field였다. 폐기능검사에서 기관지 확장제 흡입 전 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC) 82%, 1초



Fig. 1. (A) Clinical image of the patient showing protrusion of the left eyeball. (B) Submandibular and submandibular masses measuring 3 cm × 4.

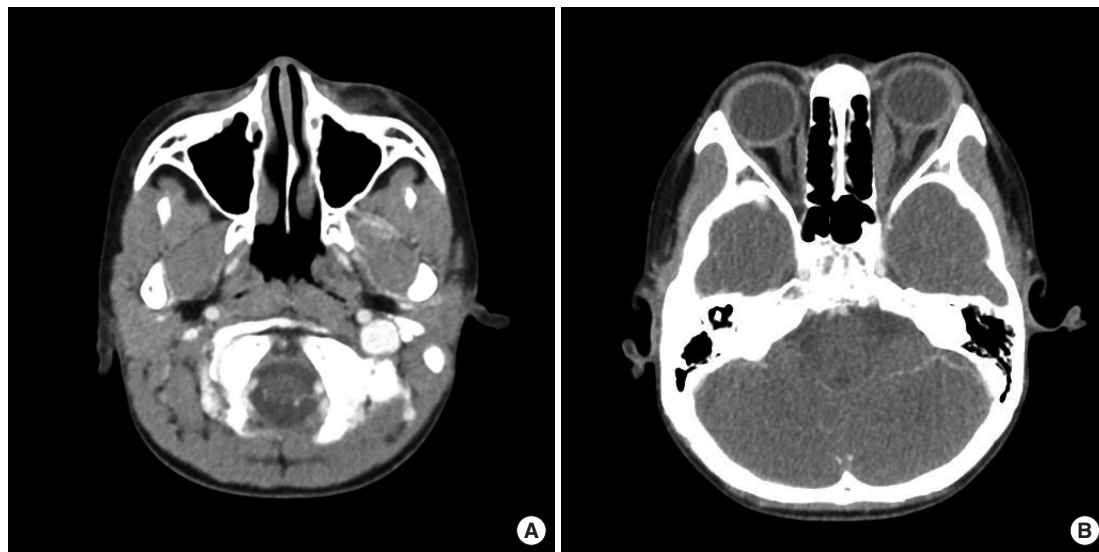


Fig. 2 (A) Multiple prominent lymph nodes in both level IA and IB, left level II, in the neck computed tomography (CT). (B) CT showing ocular protrusion with diffuse spindle-shaped enlargement of the left medial rectus and inferior rectus and superior oblique muscles.

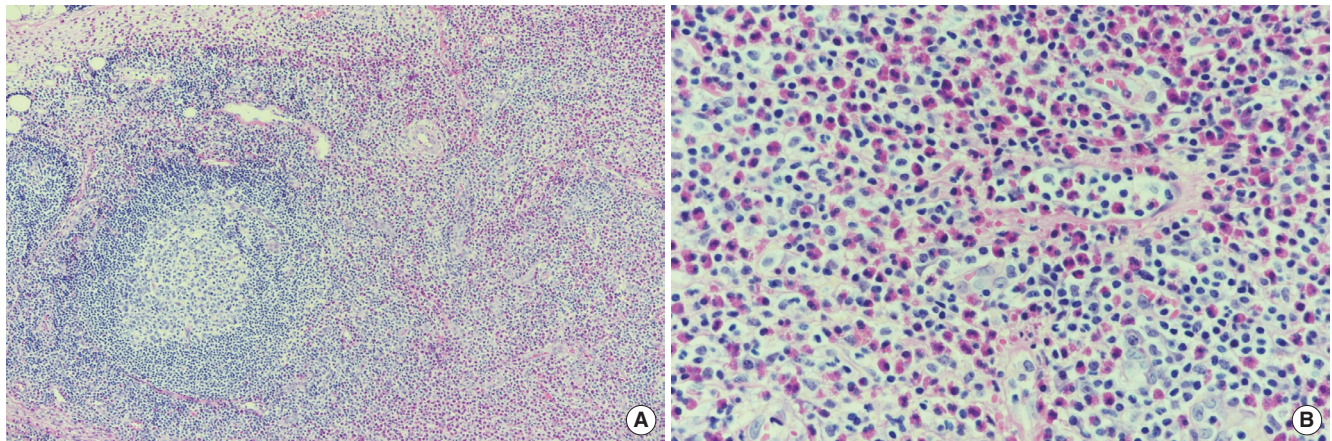


Fig. 3 Histology shows lymphoid follicles with distinct germinal centers infiltrated by many eosinophils and histiocytes (H&E, $\times 10$) (A), and abundant eosinophilic infiltration (H&E, $\times 40$) (B).

간노력성호기량(forced expiratory volume in one second, FEV_1) 74%, FEV_1/FVC 75%, 노력성호기 중간유량(mean forced expiratory flow during the middle half of FVC, $FEF_{25\%-75\%}$) 48%, 기관지확장제 흡입 후 폐기능검사에서 FVC 79%, FEV_1 79%, FEV_1/FVC 84%, $FEF_{25\%-75\%}$ 62%로 경증 폐쇄성(obstruction)과 경증 제한성(restriction)의 혼합 양상을 보였다.

영상 소견: 경부 컴퓨터 단층촬영에서는 턱끝밑 부위의 종괴, neck level II, III의 다발성 림프절 증식(hyperplasia) (Fig. 2A), 좌안의 내측과 하직근의 방추형 비대 소견(Fig. 2B)이 관찰되었다. 신장 초음파에서는 우측 1단계(grade 1)의 수신증 외에 특이 소견 없었다.

병리 소견: 턱끝밑 종괴 절제 생검의 hematoxylin and eosin 염색에서 배중심(germinal center)과 주변 혈관의 광범위한 호산구 침윤이 관찰되었다(Fig. 3A, B).

치료 및 경과: 경구 스테로이드의 장기간 복용 경험에도 호전과 악화를 반복하며 지속되는 안구 돌출에 대하여 이 환자의 키가 3rd–5th percentile로 작아 증상이 악화될 때에만 간헐적으로 경구 스테로이드(10–15 mg/day)를 복용하였다. 5개월간 알레르기비염에 대해 비강 내 스테로이드, 항류코트리엔제(leukotriene receptor antagonist), 항히스타민제(H1 receptor blocker)를 투여하였으나, 알레르기비염의 호전이 없어 집먼지진드기 특이 면역요법(Tyrosine S, Allergy Therapeutics, Worthing, UK)을 시행하였다. 면역요법

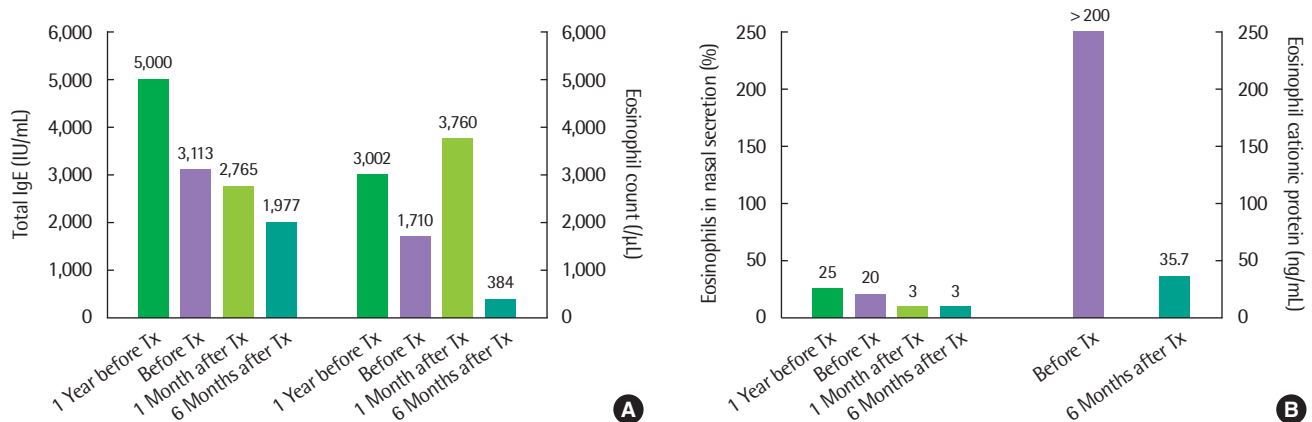


Fig. 4. Total IgE, eosinophil count, eosinophil percent in nasal secretion (A) and eosinophil cationic protein (B) before and after dupilumab treatment. Tx, treatment.

3개월 후에도 안구 돌출, 경부 종괴의 크기 변화가 없고 알레르기비염 증상과 폐기능의 저하 소견이 지속되어 MTX 투여를 3개월간 병행하였음에도 치료에 반응 없어 면역요법은 지속하지만 경구 스테로이드와 MTX 투약은 중단하고 두필루맵(dupilumab) 투여를 시작하였다. 두필루맵(dupilumab) 용량은 300 mg 초회 투약 후 4주 간격으로 300 mg 유지 투여하였다. 두필루맵(dupilumab) 투여 4주 후 좌측 안구 돌출은 이전과 비슷한 양상이었으나, 경부 종괴는 2 cm × 2.5 cm의 크기로 감소하였다. 혈액검사에서 투약 전, 투약 4주째, 24주째 호산구 수는 각각 3,002, 3,760, 384/μL, 비핵의 호산구 수는 25%, 20%, 3%, 총 IgE는 3,113, 2,765, 1,977 IU/mL였고, 호산구양이온단백(eosinophil cationic protein)은 투약 전 >200 ng/mL에서 투약 24주째 35.7 ng/mL로 감소하였다(Fig. 4A, B). 두필루맵(dupilumab) 투여 8주째 육안으로는 안구 돌출이 사라졌고 경부 종괴도 만져지지 않았다. 환자는 두필루맵(dupilumab) 투여 24주째 재발 없이 안구 돌출과 경부 종괴의 호전을 유지하고 있다. 이 증례는 보호자와 환자에게 출간을 위한 서면 동의서를 받았다.

고 찰

기무라병은 1937년 “eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma”라는 이름으로 처음 기술되었고,⁵ 이후 1948년 일본의 기무라 등에 의해 보고된 이후 기무라병으로 명명되고 있다.⁶ 다양한 크기의 무통성의 종괴가 주로 두경부에 발생하지만, 이의 구강, 겨드랑이, 서혜부, 사지, 몸통 등에도 발생할 수 있다.⁷ 흔한 부위는 콧바퀴 주위, 서혜부, 두개외피(epicranium), 안와(orbit), 안검(eyelid) 등이다.⁷ 기무라병은 주로 동양 남성에서 호발하며, 모든 연령에서 발생 가능하나 주로 10~20대에서 발병한다.⁸ 대부분의 환자들은 종괴가 지속되거나 크기가 증가하는 만성 경과를 보인다.⁹

병인은 명확하지 않지만, 말초 혈액의 호산구과다증과 혈청 IgE의 증가, 스테로이드를 포함한 면역억제제에 반응을 보이는 것 등으

로 미루어 보아 자가면역질환으로서, 호산구 세포자멸(apoptosis of eosinophils), 유전적 전구 인자, 특히 T 세포 수용체 유전자와 면역 글로불린 유전자가 이 병의 발생과 반복적인 재발을 야기한다고 설명되고 있다. 또 다른 병인으로 지속적인 알레르기 염증이 제시되고 있는데, 천식, 만성 두드러기, 알레르기비염과 같은 알레르기질환의 선행 요인과 함께 비록 미확인 항원일지라도 특정 항원의 지속적인 자극에 기인한 CD4 T 도움세포의 증식과 그에 따른 사이토카인(granulocyte macrophage colony stimulating factor, tumor necrosis factor-α, IL-4, IL-5, eotaxin, RANTES 등) 등이 림프소체를 증식시키고 IgE 생성을 자극하는 것이라고 생각한다.¹⁰

기무라병의 진단에는 종물의 세침 흡인 검사, 절제술 후 생검을 통한 조직학적 검사 외에 컴퓨터 단층촬영 및 자기공명영상 등의 검사가 이용된다.¹¹

기무라병의 특징적인 조직 소견은 림프 조직의 결절성 비대로, 배중심 비대(germinal center hyperplasia)와 림프구, 조직구, 호산구의 침윤이 관찰된다.¹¹

기무라병의 치료 방법은 아직 확립되어 있지는 않으나, 국소적 병변에 대해서 진단과 치료 목적으로 수술적인 절제를 고려해볼 수 있으나, 이 증례의 환자에서처럼 수술적 절제 후에도 재발할 수 있다. 내과적인 치료로는 신증후군이 동반되거나 재발 병변인 경우에는 전신 스테로이드 요법을 시도해 볼 수 있는데, 질병의 진행에는 좋은 효과를 보이나, 스테로이드를 중단할 경우, 재발 가능성이 높은 것으로 알려져 있다. 그 외 항히스타민제, 항류코트리엔제도 사용되고 있다.¹¹ 항히스타민제와 스테로이드 병용 투여는 국소적인 병변을 줄이며, 수술적 치료의 대체요법으로 효과적일 수 있는데, 22세 남자 증례에서 스테로이드와 항히스타민제를 병용 투여함으로써 스테로이드 감량 후에 재발을 늦추었다는 사례 보고가 있다.¹²

이 환자는 신증후군은 없었고, 만 9세였던 초기에 타원에서 치료할 때 스테로이드 복용에 효과가 있었다고 하나 부작용으로 저신장과 골밀도 감소에 대한 우려로 지속적으로 스테로이드를 복용하

기 어려운 제한점이 있었다. 스테로이드에 반응하지 않는 경우에는 Th2 세포를 억제함으로써 질병의 활성도를 낮추는 사이클로스포린(cyclosporine)이나¹³ 방사선 치료도 고려할 수 있으나 신기능 감소, 두경부 종양 등의 위험성으로 소아에서는 조심스럽게 고려되어야 한다.

이 증례는 선행 요인으로 지속성 중등증-중증 알레르기비염과 IgG3 아형 결핍증이 동반되어 있었다. IgG 아형 결핍증의 정의는 총 IgG 농도는 정상인면서, 하나 혹은 그 이상의 IgG 아형의 농도가 감소된 경우이며, 일반 인구의 20%는 혈액검사에서 IgG 아형 결핍이 관찰되나, 대부분은 증상이 없다.¹⁴ 환아는 IgG 아형 결핍증에 동반될 수 있는 흔한 감염 증상인 반복적인 중이염, 기관지염, 폐렴 등의 임상 양상이 관찰되지 않았고, 중증 감염(골수염, 뇌수막염, 패혈증 등)의 증거가 없어 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin) 투여는 고려하지 않았다. 두 종의 집먼지 진드기에 대한 특이 IgE 수치가 각각 68, 100 KAU/L 이상으로 매우 높고, 하비갑개 종창의 정도가 3단계로 중증도 이상의 알레르기비염을 보여 알레르겐의 대한 지속적인 노출로 인한 중증 알레르기비염, 그리고 폐기능 저하와 동반된 기무라병임을 추측할 수 있다. 특히 이전 병원에서 시행한 10회의 항 IgE 항체 치료에 반응이 없었고, 대개는 치료 시작 2-6개월 사이에 효과를 보이는 면역 요법, 그리고 MTX 투약에도 반응이 없었다. 따라서 총 IgE 5,000 IU/mL 이상, 호산구 3,000/ μ L 이상으로 알레르기질환을 기저질환으로 지닌 기무라병에 동시에 이환된 환자에서 알레르기반응을 유발하는 사이토카인을 조절하는 것이 기무라병의 치료에 중요한 역할을 할 것이라 기대할 수 있다. 실제로 최근의 연구들에 따르면 Th2 사이토카인과 CD4 T 도움세포의 과증식이 기무라병에서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 중증 호산구 천식치료제로 승인된 항 IL-5 단클론항체(anti-IL-5 monoclonal antibody; benralizumab, mepolizumab, reslizumab) 제제로 기무라병의 호전을 보인 일본 여성의 사례 보고가 있었다.¹⁵ 해당 약제는 국내에서 아직 소아청소년에서 허가되지 않아 치료제로 고려하지 않았다. IL-4, IL-13의 분비를 모두 억제하는 두필루맵(dupilumab)은 국내에서는 기존의 치료에 조절되지 않는 6세 이상 아토피피부염, 12세 이상의 천식, 성인에서 비용중을 동반한 만성 비부비동염의 치료에 허가되어 있다. 통년성 알레르기비염과 천식에 동반 이환된 성인 환자에게 두필루맵(dupilumab)을 투여하였을 때 알레르기비염의 코증상이 호전되었다.¹⁶ 이 환자에서 두필루맵(dupilumab)은 호산구증다증에 관여하는 IL-4, IL-13의 분비를 억제함으로써 기무라병뿐만 아니라 지속성 중등증-중증 알레르기비염에서도 추가적인 치료 효과를 기대하여 투약을 결정하였다. 환자는 아토피피부염이 없고 폐기능 저하가 동반되어 있지만, 기침, 호흡곤란, 숨참 등의 천식의 임상 증상은 없었다. 이 환자의 체중과 연령을 고려하면 두필루맵(dupilumab) 용량은 2주 간격 200 mg 피하투사가 권고되나, 두필루맵(dupilumab)의

급여 기준 미충족으로 인한 비용 부담, 그리고 6-11세 소아의 3상 연구 결과 30 kg 이상에서 투약 12주까지 300 mg 4주 간격 투약군과 200 mg 2주 간격 투약군 간의 아토피피부염이기는 하지만 증상 호전의 유의한 차이가 없었음¹⁷을 고려하였고, 추가적으로 중학생으로서 잦은 병원 방문의 어려움도 감안하여 300 mg 4주 간격으로 투약하였다.

기무라병에서 두필루맵(dupilumab)의 적절한 용량과 치료 기간이 정립될 수 있는 추가적인 연구가 필요하다.

결론적으로, 저자들은 알레르기비염과 IgG3 결핍증을 동반한 두경부 기무라병에 이환된 12세 남아에서 두필루맵(dupilumab) 투약 8주째 임상 증상의 호전과 투약 16주째 호산구증다증의 호전을 보인 사례를 경험하였기에 이 질환의 병인에 IL-4, IL-13 등의 Th2 사이토카인이 중요한 역할을 할 수 있으며 스테로이드나 면역조절제의 부작용을 고려하면 기무라병의 초기 치료에 두필루맵도 치료 방법으로 고려할 수 있음을 제안한다.

REFERENCES

- Taskin, M, Gokaslan T, Kakani R, DaSilva M. Pathologic quiz case 1. Kimura disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122:892-5.
- Herrod HG. Clinical significance of IgG subclasses. Curr Opin Pediatr 1993;5:696-9.
- Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. Clin Exp Immunology 2010;159:344-50.
- Barton JC, Bertoli LF, Barton JC, Acton RT. Selective subnormal IgG3 in 121 adult index patients with frequent or severe bacterial respiratory tract infections. Cell Immunol 2016;299:50-7.
- Kim HT. Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma, comparison with Mikulicz's disease. Chin Med J 1937; 23:699-700.
- Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E. On the unusual granulations combined with hyperplastic changes of lymphatic tissue. Trans Soc Pathol Jpn 1948;37:179-80.
- Koh YI. Clinical characteristics of Kimura's disease. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010;30:275-6.
- Pamaraju N, Khalifa, SA, Darwish, A, Paulose KO, Ahmed N, Yousif H. Kimura's disease. J Laryngol Otol 1996;110:1084-7.
- Sakamoto M, Komura A, Nishimura S. Hematoserological analysis of Kimura's disease for optimal treatment. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:159-60.
- Meningaud JP, Pitak-Arnnp P, Fouret P, Bertrand JC. Kimura's disease of the parotid region: report of 2 cases and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:134-40.
- Sun QE, Xu DZ, Pan SH, Ding JG, Xue ZQ, Miao CS, et al. Kimura disease: review of the literature. Intern Med J 2008;38:668-72.
- Kuruvilla S, Kuruvilla R, Bhasi R, M L. Recurrent Kimura's disease successfully treated with steroids and cetirizine. Int Surg J 2016;3:947-9.
- Do YS, Kim HY, Namgoong MK. A case about cyclosporine treatment of Kimura's disease associated with steroid dependant nephrotic syndrome. J Korean Soc Pediatr Nephrol 2009;13:271-7.
- Hill SL, Mitchell JL, BurnettD, Stockley RA. IgG subclasses in the serum

- and sputum from patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998;53:463-8.
15. Kinoshita M, Ogawa Y, Onaka M, Shimada S, Kawamura T. Kimura's disease treated with an anti-interleukin-5 antibody, mepolizumab: relevance for its efficacy for the treatment of immunoglobulin G4-related diseases. *Authorea* [Preprint]. 2020 Sep 16. Available from: <https://doi.org/10.22541/au.160028413.36143941>.
 16. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:171-7.
 17. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork M, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282-93.