

# Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

SOTTO GLI AUSPICI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA ALLERGOLOGICA PROFESSIONALE E AMBIENTALE

ANNO 58, NUMERO 1, GENNAIO-APRILE 2004

DIRETTORE: PAOLO LISI



Monte Meru Editrice

# Xyzali®

R06AE09 LEVOCETIRIZINA 5 mg

ANTIALLERGICO

evidenze di **efficacia**

- RINITE ALLERGICA STAGIONALE<sup>1</sup>
- RINITE ALLERGICA PERENNE<sup>1</sup>
- ORTICARIA CRONICA IDIOPATICA<sup>1</sup>



**Posologia:**  
**1 compressa al giorno**  
 dai 6 anni di età





**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** Xyzal 5 mg compresse rivestite con film.

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di levocetirizina dicloridrato. Per gli eccipienti, si veda 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICA.** Compressa rivestita con film. Compressa rivestita con film di colore da bianco a biancastro, ovale, con un logo ad Y su di un lato.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Levocetirizina è indicata per il trattamento dei sintomi associati agli stati allergici, quali: Rinite allergica stagionale (compresi i sintomi oculari); Rinite allergica perenne; Orticaria cronica idiopatica. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Le compresse devono essere assunte per via orale e deglutite intere con

l'ausilio di un liquido. Possono essere assunte con o senza cibo. Si raccomanda di assumere la dose giornaliera in una singola somministrazione. *Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni:* La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (1 compressa). *Anziani:* E' opportuna una riduzione del dosaggio nei pazienti anziani con insufficienza renale da moderata a grave (si veda Pazienti con insufficienza renale più sotto). *Bambini tra sei e dodici anni di età:* La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (1 compressa). Per bambini di età inferiore a sei anni non è possibile attualmente un adattamento del dosaggio. *Pazienti con insufficienza renale:* La frequenza dei dosaggi deve essere individualizzata in base alla funzionalità renale. Per adattare il dosaggio si faccia riferimento alla tabella che segue. Per utilizzare la tabella occorre fare riferimento al valore di clearance della creatinina (CLcr) del paziente espresso in ml/min. Il valore CLcr (ml/min) può essere ricavato a partire dal livello di creatinina sierica (mg/dl) in base alla seguente formula:

$$\frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ per donne})$$

Adattamento del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dose e frequenza
Normale	≥ 80	1 compressa una volta al giorno
Lieve	50 – 79	1 compressa una volta al giorno
Moderata	30 – 49	1 compressa una volta ogni 2 giorni
Severa	< 30	1 compressa una volta ogni 3 giorni
Malattia renale allo stadio terminale - Pazienti dializzati	< 10	Controindicato

*Pazienti con insufficienza epatica:* Non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti affetti da sola insufficienza epatica. Nel caso di pazienti con insufficienza epatica e renale, è necessario adattare il dosaggio (si veda Pazienti con insufficienza renale più sopra).

*Durata del trattamento:* La durata del trattamento dipende dal tipo, dalla durata e dall'andamento dei disturbi. Per la febbre da fieno, sono sufficienti 3-6 settimane, e, in caso di esposizione di breve durata al polline, è in genere sufficiente anche una sola settimana.

Attualmente sono disponibili, per levocetirizina in compresse rivestite da 5 mg, dati clinici relativi al trattamento per 4 settimane. Sono comunque disponibili dati clinici relativi al trattamento con il racemo: fino a un anno in pazienti con orticaria cronica e rinite allergica persistente e fino a 18 mesi in pazienti affetti da prurito associato a dermatite atopica. **4.3 Controindicazioni.** Precedenti di ipersensibilità alla levocetirizina o ad un altro dei costituenti della formulazione o ad un qualunque derivato piperazinico. Levocetirizina è controindicato in

pazienti con insufficienza renale grave con valore di clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** Non si consiglia l'utilizzo di Xyzal nei bambini con età inferiore a sei anni, dal momento che le attuali compresse rivestite non consentono l'adattamento del dosaggio. Si raccomanda cautela nell'assunzione di alcol (si veda Interazioni). Il medicinale non deve essere assunto da pazienti con rari problemi di tipo ereditario di intolleranza al galattosio, insufficienza dell'enzima Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (inclusi studi con induttori CYP3A4); studi effettuati con il racemo cetirizina avevano dimostrato l'assenza di interazioni avverse, rilevanti dal punto di vista clinico (con pseudoefedrina, cimetidina, ketoconazolo, eritromicina, azitromicina, gliptide e diazepam). In uno studio a dosi ripetute con teofillina (400 mg una volta al giorno), è stata osservata una lieve diminuzione (16%) nella clearance della cetirizina, mentre la disponibilità di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione di cetirizina. La presenza di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di levocetirizina, anche se ne diminuisce la velocità. In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina o levocetirizina e alcol o altri depressori del SNC può causare l'insorgenza di effetti a carico del sistema nervoso centrale, sebbene sia stato dimostrato che il racemo cetirizina non potenzia gli effetti dell'alcol. **4.6 Gravidanza e allattamento.**

*Gravidanza:* Dati su un numero limitato di gravidanze esposte al trattamento non indicano effetti avversi della cetirizina sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. Sinora non sono disponibili altri dati rilevanti di tipo epidemiologico. Per levocetirizina non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte al trattamento. Studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (si veda 5.3). Si deve usare cautela nel prescrivere a donne in gravidanza. *Allattamento:* E' prevedibile che levocetirizina sia escreta nel latte materno. Quindi durante l'allattamento il suo utilizzo non è raccomandato e deve essere preso in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono superiori a qualsiasi rischio teorico per il figlio. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Nel corso di studi clinici comparativi non sono emersi dati che dimostrino che levocetirizina, alla dose raccomandata, riduca il grado di vigilanza, la capacità di reazione o la capacità di guidare. Tuttavia i pazienti che devono guidare, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari, non devono superare i dosaggi indicati e devono tenere presente la personale risposta al farmaco. Nei pazienti sensibili, l'uso concomitante di alcol o altri depressori del SNC, può provocare una ulteriore riduzione della vigilanza e compromissione della performance. Vedi anche sezione. **4.8 Effetti indesiderati.**

Durante gli studi di attività terapeutica, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa, rispetto all'11,3% riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Nel 91,6% dei casi le reazioni avverse erano lievi o moderate. Negli studi clinici, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli effetti indesiderati è risultata dell'1,0% (9/935) con 5 mg di levocetirizina e dell'1,8% (14/771) con placebo. Gli studi clinici terapeutici con levocetirizina hanno coinvolto 935 soggetti esposti al farmaco alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse riscontrata in percentuale uguale o superiore all'1% (comuni: >1/100, <1/10) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termine standard (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalea	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonnolenza	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Secchezza delle fauci	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Affaticamento	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Sono state osservate altre reazioni avverse non comuni (non comuni: >1/1000, <1/100) quali astenia e dolori addominali. L'incidenza di reazioni avverse di tipo lievemente sedativo, quali sonnolenza, affaticamento e astenia è risultata complessivamente più frequente (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%). **4.9 Sovradosaggio.** a) *Sintomi:* Sintomi di sovradosaggio possono comprendere sonnolenza negli adulti ed inizialmente agitazione ed irrequietezza, seguita da sonnolenza nei bambini. b) *Trattamento del sovradosaggio:* Non è noto un antidoto specifico alla levocetirizina. In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. La lavanda gastrica deve essere presa in considerazione se è passato poco tempo dall'ingestione. L'emodialisi non risulta efficace per eliminare levocetirizina.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Gruppo farmacoterapeutico: antiistaminici per uso sistemico, derivato piperazinicco, codice ATC: R06A E09 Levocetirizina, l'enantiomero (R) della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H1 periferici. Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H1 umani ( $K_i = 3,2$  nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina ( $K_i = 6,3$  nmol/l). Levocetirizina si dissocia dai recettori H1 con una emivita di  $115 \pm 38$  min. Gli studi di farmacodinamica condotti nel volontario sano hanno dimostrato che levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina a livello cutaneo e nasale, ma con un dosaggio dimezzato. Studi *in vitro* (tecniche delle camere di Boyden e degli strati di cellule) mostrano che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia nel derma sia nel tessuto polmonare. In uno studio sperimentale di farmacodinamica in vivo (tecnica "skin chamber") in 14 pazienti adulti, durante le prime 6 ore della reazione indotta da polline, sono stati evidenziati tre effetti inibitori principali di levocetirizina 5 mg in confronto con placebo: inibizione del rilascio di VCAM-1, modulazione della permeabilità vascolare e una riduzione del reclutamento di eosinofili. *Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:* 5 mg di levocetirizina provocano un grado di inibizione del pomfo e dell'arrossamento indotto da istamina simile a 10 mg di cetirizina. Come per la cetirizina, l'azione sulle reazioni cutanee indotte dall'istamina non era correlata con le concentrazioni plasmatiche. L'analisi dell'ECG non ha evidenziato effetti degni di nota di levocetirizina sull'intervallo QT. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** La farmacocinetica di levocetirizina è lineare con la dose e indipendente dal tempo, con una bassa variabilità tra soggetti. Il profilo farmacocinetico è lo stesso quando dato come singolo enantiomero o come cetirizina. Durante i processi di assorbimento ed eliminazione non si manifesta inversione chirale. *Assorbimento:* Levocetirizina somministrata per via orale viene assorbita in modo rapido ed esteso. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto 0,9 ore dopo la somministrazione. Dopo due giorni di trattamento si raggiungono i livelli di steady state. A seguito di somministrazione singola o ripetuta di 5 mg u.i.d., mediamente si raggiungono picchi di concentrazione di 270 ng/ml e 308 ng/ml rispettivamente. Il grado di assorbimento non dipende dalla dose e non viene modificata dall'assunzione di cibo, ma la concentrazione del picco è ridotta e ritardata. *Distribuzione:* Non sono disponibili dati di distribuzione tissutale nell'uomo. Levocetirizina risulta legata alle proteine plasmatiche nella percentuale del 90%. La distribuzione di levocetirizina è limitata, come indicato dal volume di distribuzione che risulta di 0,4 l/kg. *Biotrasformazione:* Nell'uomo l'entità del metabolismo di levocetirizina è inferiore al 14% della dose; pertanto si ritiene che siano trascurabili le differenze che possono manifestarsi in seguito a polimorfismo genetico o alla concomitante assunzione di inibitori enzimatici. Le vie metaboliche comprendono l'ossidazione aromatica, la N- e O- dealchilazione e la coniugazione con taurina. Le vie dealchilative sono mediate principalmente dal CYP 3A4, mentre per l'ossidazione aromatica entrano in gioco varie e/o non identificate isoforme di CYP. Levocetirizina non modifica l'attività degli isoenzimi CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni di molto superiori alla massima concentrazione che si raggiunge nel plasma dopo una somministrazione orale di 5 mg. Pertanto lo scarso metabolismo e l'assenza di potenziale inibitorio sul metabolismo, rendono improbabile l'interazione di levocetirizina con altre sostanze, o viceversa. *Eliminazione:* L'emivita plasmatica negli adulti è risultata di  $7,9 \pm 1,9$  ore. Il valore medio della clearance corporea totale apparente è risultato di 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale della levocetirizina e dei metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell' 85,4% della dose somministrata. L'escrezione media per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. *Insufficienza renale:* La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina. Pertanto si raccomanda di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina, in base alla clearance della creatinina, nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato o severo. Nei soggetti con anuria da insufficienza renale allo stadio terminale, la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina eliminata durante un ciclo standard di 4 ore, è risultata inferiore al 10%. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Non emergono particolari rischi per gli esseri umani dai dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico e tossicità riproduttiva. Nel cane non sono state rilevate alterazioni dell'intervallo QT dopo 3 mesi di somministrazione orale di levocetirizina. Nel cane a seguito di perfusione endovenosa con alte dosi, non sono stati rilevati effetti sulla durata del potenziale d'azione monofasico intramiocardico del ventricolo sinistro o sulla dispersione o sulla durata dell'intervallo QT e non si sono verificate né aritmie né torsades de pointes.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** *Nucleo:* cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, magnesio stearato. *Rivestimento:* Opadry® Y-1-7000 composto da: ipromellosa (E464), titanio diossido (E 171), macrogol 400.

**6.2 Incompatibilità.** Non applicabile. **6.3 Periodo di Validità.** Tre anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Nessuna speciale precauzione per la conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di alluminio - OPA/Alluminio/PVC. Confezione da 4, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100 compresse. Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione (e per lo smaltimento).** Nessun speciale requisito.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** UCB Pharma S.p.A., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza (TO) Italia.

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Confezione da 4 compresse - A.I.C. 035666015/M; Confezione da 7 compresse - A.I.C. 035666027/M; Confezione da 10 compresse - A.I.C. 035666039/M; Confezione da 2 X 10 compresse - A.I.C. 035666041/M; Confezione da 10 X 10 compresse - A.I.C. 035666054/M; Confezione da 14 compresse - A.I.C. 035666066/M; Confezione da 15 compresse - A.I.C. 035666078/M; Confezione da 20 compresse - A.I.C. 035666080/M; Confezione da 21 compresse - A.I.C. 035666092/M; Confezione da 28 compresse - A.I.C. 035666104/M; Confezione da 30 compresse - A.I.C. 035666116/M; Confezione da 40 compresse - A.I.C. 035666128/M; Confezione da 50 compresse - A.I.C. 035666130/M; Confezione da 60 compresse - A.I.C. 035666142/M; Confezione da 70 compresse - A.I.C. 035666155/M; Confezione da 90 compresse - A.I.C. 035666167/M; Confezione da 100 compresse - A.I.C. 035666179/M.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 27 Maggio 2003.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Gennaio 2004.

# Annali italiani di Dermatologia allergologica

*clinica e sperimentale*

già *Annali Italiani di Dermatologia Clinica e Sperimentale*  
Sotto gli auspici della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale

Quadrimestrale di dermatologia  
clinica, allergologica,  
professionale e ambientale



Iscritto al Registro della stampa  
al n. 547 con ordinanza del  
Tribunale di Perugia in data 27  
settembre 1978

#### **Direzione editoriale**

Monte Meru S. r. l.  
Via San Pietro Campagna, 100  
06081 Assisi (PG), Italia  
Tel. amministrazione  
+39.075.8197105  
Fax: 178.227.7437  
e-mail: montemeru@tiscali.it  
Internet: www.montemeru.it

#### **Recensita in:**

Faxon Finder,  
Faxon XPRESS,  
EMBASE / Excerpta Medica

#### **Direttore**

Paolo Lisi (Perugia)

#### **Comitato editoriale**

Elvio Alessi (Milano)  
Augustín Alomar (Barcelona)  
Giovanni Angelini (Bari)  
Fabio Ayala (Napoli)  
Bernd-Rüdiger Balda (Augsburg)  
Giuseppe De Panfilis (Parma)  
An Goossens (Leuven)  
Lasse Kanerva (Helsinki)  
Jean-Marie Lachapelle (Bruxelles)  
Richard J.G. Rycroft (London)  
Pietro Santoianni (Napoli)  
Achille Sertoli (Firenze)

#### **Redattore capo**

Luca Stingeni (Perugia)

#### **Segreteria di redazione**

Katharina Hansel (Perugia)  
Simona Pelliccia (Perugia)

#### **Comitato scientifico**

Danilo Assalve (Perugia)  
Enzo Berardesca (Roma)  
Stefano Caraffini (Perugia)  
Paolo Fabbri (Firenze)  
Caterina Foti (Bari)  
Stefano Francalanci (Firenze)  
Benvenuto Giannotti (Firenze)  
Marcella Guarrera (Genova)  
Paolo Pigatto (Milano)  
Donatella Schena (Verona)  
Stefania Seidenari (Modena)  
Antonella Tosti (Bologna)  
Rossano Valsecchi (Bergamo)  
Claudio Varotti (Bologna)  
Gino Antonio Vena (Bari)

#### **Pubblicità**

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare  
nell'aprile 2004  
dall'Unione Tipografica Folignate  
Via A. Morettini, 11  
06034 Foligno (PG), Italia



Monte Meru Editrice

## Notizie amministrative

### Abbonamenti 2004

Per l'Italia:

- Privati..... € 50,00
- Istituti, Enti, Biblioteche..... € 85,00

Per l'estero

- Privati, Istituti, Enti, Biblioteche..... € 100,00

L'abbonamento decorre da gennaio a dicembre. L'abbonato potrà far richiesta all'Editore di fascicoli non pervenuti o di quelli perduti per tardivo rinnovo dell'abbonamento; l'Editore corrisponderà le copie arretrate, senza alcuna spesa aggiuntiva, solo fino ad esaurimento delle scorte.

La rivista viene inviata gratuitamente a tutti i Soci SIDAPA in regola con la quota associativa annuale.

Richieste ed abbonamenti vanno inoltrati a Monte Meru S.r.l., via San Pietro Campagna 100, 06081 Assisi (PG) Italia, indicando sempre, nella causale del versamento, la dicitura: Annali italiani di Dermatologia allergologica. Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti telefonare al +39.075.8197105.

L'abbonamento può essere regolarizzato a mezzo assegno circolare, assegno di conto corrente, vaglia postale, versamento su c/c postale n. 30700058, bonifico bancario presso il Credito Cooperativo Cassa Rurale ed Artigiana di Spello e Bettona - Filiale di Passaggio di Bettona, abi 8871, cab 38291, c/c 6177/7 intestato a Monte Meru S.r.l.

### Privacy

L'Editore si impegna a gestire i dati personali degli abbonati e i Soci SIDAPA con la massima riservatezza.

za, secondo quanto disposto ai sensi del Dlgs 30 giugno 2003 n.196 e sue eventuali successive modifiche. In particolare, l'Editore si impegna a non cedere ad alcuno i dati trasmessi dagli abbonati e dai Soci SIDAPA e a non inviare loro proposte commerciali diverse da quella di rinnovo dell'abbonamento alla Rivista. Abbonati e Soci SIDAPA potranno in qualsiasi momento richiedere all'Editore la rettifica o la cancellazione dall'archivio. La cancellazione comporterà tuttavia l'impossibilità di procedere a nuovi invii della Rivista. Titolare del trattamento presso l'Editore è il Dott. Marco Fazion, coadiuvato quando necessario dalla responsabile, Valentina Baldini. Copia integrale del documento sulle procedure di privacy adottate da Monte Meru S.r.l. sarà disponibile, secondo quando disposto dal Garante, per consultazione collettiva sul sito [www.montemeru.it](http://www.montemeru.it) al link privacy.

### Inserzioni pubblicitarie

Le richieste vanno indirizzate al Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche dell'Università degli studi di Perugia, sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, nella persona del Prof. Paolo Lisi (tel: 075.5731388; fax: 075.5783452.)

### Estratti

Gli eventuali estratti, oltre ai 20 gratuiti, debbono essere richiesti all'atto del rinvio delle bozze e pagati in contrassegno sulla scorta della tariffa che l'Editore avrà preventivamente inviato all'Autore.

Per Enti, Istituti, Biblioteche, Ospedali, ASL è consentito il pagamento a ricevimento della fattura, ma dovrà essere inviato il relativo buono d'acquisto. Gli estratti verranno forniti dopo il saldo della fattura.

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche o la pubblicazione web) sono riservati per tutti i paesi. La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale

## Norme per gli autori

La rivista quadrimestrale **Annali italiani di Dermatologia allergologica, clinica e sperimentale** pubblica, in lingua italiana o inglese, editoriali, rassegne, articoli originali, casi clinici e comunicazioni in breve, proposte terapeutiche, rubriche, lettere alla direzione, su argomenti di dermatologia immunoallergologica, sia clinica che sperimentale, specie se correlati con l'attività lavorativa e/o con l'ambiente.

I lavori devono essere inviati al Direttore della Rivista presso la Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Policlinico Monteluce, 06100 Perugia (tel.: 075.5731388; fax: 075.5783452; e-mail: dermalam@unipg.it).

La pubblicazione degli articoli è subordinata al giudizio della Direzione la quale, sentito il parere del Comitato editoriale o di altri esperti, ha facoltà di chiedere agli Autori eventuali modifiche. Non saranno comunque presi in considerazione gli articoli non uniformi alle norme editoriali e quelli non accompagnati dalla dichiarazione degli Autori che si tratta di lavori inediti, non inviati ad altra rivista e che la proprietà degli stessi viene ceduta alla Casa editrice se accettati per la pubblicazione. I lavori vengono pubblicati gratuitamente; sono previsti n. 20 estratti gratuiti per articolo.

*Rassegne, articoli originali, proposte terapeutiche e rubriche* devono essere contenuti entro 20 cartelle. Gli articoli originali e le proposte terapeutiche devono comprendere: 1) riassunto in italiano e in inglese; 2) introduzione; 3) materiali e metodi; 4) risultati; 5) discussione; 6) conclusioni. I riferimenti bibliografici non devono superare le 40 citazioni, salvo nelle rassegne per le quali sono ammesse fino a 100 voci.

*Casi clinici e comunicazioni in breve* non devono superare le 4 cartelle dattiloscritte, riassunti e bibliografia (10 voci) inclusi; figure o tabelle sono ammesse nel numero massimo di 3.

Gli *editoriali* debbono essere contenuti in non più di 5 cartelle dattiloscritte; per la bibliografia, non più di 15 voci.

Le *rubriche*, gestite da alcuni esperti, prevedono articoli di aggiornamento su argomenti emergenti o a carattere eminentemente pratico; sono previsti il solo riassunto in inglese e l'inserimento di voci bibliografiche fino a 15.

Le *lettere alla direzione* (2 cartelle dattiloscritte) dovrebbero contenere preferibilmente interventi su argomenti trattati nella Rivista; è consentita la citazione di 5 voci bibliografiche.

## Manoscritti

I manoscritti, firmati dagli Autori, vanno inviati in duplice copia, dattiloscritti a doppio spazio su una sola facciata (26 righe di 50 battute), con un margine ai lati di 2,5 cm.

E' pure necessario l'invio del testo su compact disc o floppy disk da 3.5" su sistema MSDOS (IBM). Dove possibile, sono preferibili floppy disk high density o double sided. I file, oltre al formato ASCII, possono essere in Word, Winword, Wordstar, Word Perfect ed Open Office 1.1. Il dischetto deve essere etichettato con: nome degli Autori, titolo dell'articolo, word-processor utilizzato (e relativa versione).

Nella prima pagina debbono essere indicati: il titolo (in italiano e in inglese), il nome (per esteso) e il cognome degli Autori, la struttura e l'ente di appartenenza, il titolo corrente (massimo 40 caratteri), l'indicazione di eventuali congressi ai quali il lavoro sia stato presentato, l'indirizzo dell'Autore (anche elettronico) al quale inviare comunicazioni, bozze ed estratti.

Nella seconda pagina indicare il solo titolo, in modo tale che la rimozione della prima pagina consenta la revisione del manoscritto in anonimo.

Le abbreviazioni, i simboli e le unità di misura sono quelli adottati per convenzione internazionale (Sistema Internazionale) e stampati nel fascicolo di ogni anno.

Le sigle utilizzate debbono essere precedute dalla denominazione per intero la prima volta che appaiono nel testo.

Eventuali finanziamenti, contratti di ricerca e ringraziamenti saranno posti alla fine dell'articolo, prima della bibliografia.

## Riassunti

In essi è necessario sintetizzare accuratamente gli *scopi del lavoro*, i *materiali e metodi*, i *risultati* e le *conclusioni*. Il riassunto in italiano non dovrà superare le 150 parole, mentre quello in inglese dovrà essere molto più ampio (non meno di 400 parole); per i *casi clinici e comuni-*

*cazioni in breve*, tuttavia, non possono essere utilizzate più di 100 parole. Per gli editoriali e le lettere non è previsto il riassunto.

Al termine dei riassunti devono essere riportate le parole chiave: al massimo 5.

## Tabelle e figure

Tabelle e figure, in duplice copia, devono essere realizzate tenendo conto del formato della Rivista. Le tabelle, dattiloscritte su pagine separate, debbono essere numerate progressivamente con i numeri romani ed essere correlate da un titolo esaurientemente esplicativo in corsivo. E' necessario citarle nel testo senza abbreviazioni e con numeri romani (es.: tabella I). Tutte le illustrazioni (grafici, disegni, schemi e fotografie) sono considerate figure e devono essere contraddistinte progressivamente con numeri arabi (es.: figura 1). Le dimensioni consigliate sono: cm 8 (base) x 5 o 10 (altezza); dimensioni diverse vanno calcolate in proporzione. Sul retro di ciascuna figura devono essere indicati, oltre il numero progressivo, il cognome del primo Autore, il titolo dell'articolo, il lato alto. Ogni figura deve essere corredata da una didascalia. Le figure vanno separate dal testo e le didascalie riportate su un foglio a parte. Nelle didascalie delle foto istologiche, indicare metodo di colorazione e ingrandimenti.

## Disegni e fotografie

Disegni e fotografie devono essere eseguiti su carta bianca (lucida o opaca, non millimetrata). Eventuali didascalie interne devono avere dimensioni compatibili con l'eventuale riduzione proporzionale dell'intera figura. In mancanza di tali requisiti, i disegni saranno rielaborati e le spese relative saranno addebitate agli Autori. Nel caso di illustrazioni a mezzatinta in cui debbano comparire legenda o indicazioni (freccie, lettere, abbreviazioni, sigle), queste devono essere eseguite separatamente su superfici trasparenti ed accluse all'illustrazione. Le figure a colori saranno accettate solo se utili in modo significativo. Il costo delle figure a colori verrà preventivamente comunicato agli Autori. Le fotografie che consentono l'identificazione di pazienti devono essere evitate: in taluni casi potrà essere utilizzata una mascherina nera che copra gli occhi del soggetto.

## Bibliografia

Le voci bibliografiche devono essere elencate nell'ordine con cui sono state citate nel testo, con numerazione araba, senza parentesi ma seguita da un punto. Deve essere redatta secondo le regole dell'Index Medicus, a cui occorre attenersi anche per le abbreviazioni del titolo delle Riviste (cfr. List of Journals Indexed in Index Medicus, aggiornata ogni anno).

E' consentito richiamare osservazioni inedite e comunicazioni personali. Gli articoli accettati per la pubblicazione, ma non ancora editi, possono essere citati aggiungendo la dizione "in stampa".

Seguono alcuni esempi delle diverse modalità di citare le voci bibliografiche. Si notino le caratteristiche: a) iniziale del nome senza il punto; b) abbreviazione del titolo della rivista senza il punto; c) assenza del carattere corsivo; d) iniziale maiuscola solo per la prima parola del titolo dell'articolo; e) il numero della sola pagina iniziale. Gli Autori vanno citati tutti fino al terzo; se più, si aggiungerà et al.

Esempi:

Lisi P, Stingeni L, Pigatto P, et al. Indagine epidemiologica GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) sulla dermatite da contatto in Italia (1994-1998). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 30.

Johansen JD. Contact allergy to fragrances: clinical and experimental investigations of the fragrance mix and its ingredients. *Contact Dermatitis* 2002; 46 (suppl 3): 1.

Binazzi M. Manuale di dermatologia e venereologia. II ed. Bologna: Soc Ed Esculapio, 1990; 310.

Angelini G, Bonamonte D. Dermatite da contatto allergica. In: Gianetti A (ed). *Trattato di dermatologia*. II ed. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2002; vol III (51): 1.

## Comunicazione

Si raccomanda agli Autori la *precisa osservanza delle norme* nella preparazione dei manoscritti, al fine di alleggerire il lavoro redazionale e di ottenere e mantenere la qualità e la puntualità di pubblicazione, necessarie per l'inserimento della Rivista nei giornali di recensione internazionale.



## Contenuto

### Rassegne

Allergia ai profumi: stato dell'arte e nuovi apteni <i>C. Foti, A. Conserva, V. Scrimieri e V. Mastrandrea</i> .....	Pag.	1
Anafilassi da esercizio fisico <i>N. Cassano, R. Filotico, V. D'Argento e G.A. Vena</i> .....	»	7

### Articoli originali

Test intradermico con siero autologo nei soggetti con orticaria cronica: possibili fattori interferenti <i>E. Di Lella, D. Agostinelli, L. Brunelli, L. Stingeni e P. Lisi</i> .....	»	11
Sensibilizzazione ai conservanti contenuti nei cosmetici <i>S. Voudouris, S. Silvani, T. Bianchi, M. Pazzaglia e A. Tosti</i> .....	»	15
Dermatite da contatto professionale nel settore tessile <i>A. Sertoli, M.C. Acciai, A. Resti e L. Parrini</i> .....	»	19
L'indice di qualità di vita del bambino con dermatite atopica <i>M. Nino, C. Patruno, A. Balato e N. Balato</i> .....	»	25

### Rubriche

#### *Apteni*

Mentolo <i>G. Angelini, D. Bonamonte e C. Foti</i> .....	»	29
---	---	----

#### *Dermatite atopica*

Terapie topiche della dermatite atopica in età pediatrica: il parere degli altri <i>M. Corazza</i> .....	»	33
---	---	----

<b>Recensioni</b> .....	»	<b>36</b>
-------------------------	---	-----------

<b>Notiziario</b> .....	»	<b>38</b>
-------------------------	---	-----------

## Contents

### Reviews

Contact allergy to fragrances: state of the art and further sensitizers <i>C. Foti, A. Conserva, V. Scrimieri and V. Mastrandrea</i> .....	page	1
Exercise-induced anaphylaxis <i>N. Cassano, R. Filotico, V. D'Argento and G.A. Vena</i> .....	»	7

### Original articles

The intradermal autologous serum skin test: possible interfering factors <i>E. Di Lella, D. Agostinelli, L. Brunelli, L. Stingeni and P. Lisi</i> .....	»	11
Sensitization due to preservatives in cosmetics <i>S. Voudouris, S. Silvani, T. Bianchi, M. Pazzaglia and A. Tosti</i> .....	»	15
Occupational contact dermatitis in the textile industry <i>A. Sertoli, M.C. Acciai, A. Resti and L. Parrini</i> .....	»	19
The children's atopic dermatitis quality of life index <i>M. Nino, C. Patruno, A. Balato and N. Balato</i> .....	»	25

### Readers' forum

#### *Haptens*

Menthol <i>G. Angelini, D. Bonamonte and C. Foti</i> .....	»	29
---	---	----

#### *Atopic dermatitis*

Topical therapies for atopic dermatitis in pediatric age: the opinion of the others <i>M. Corazza</i> .....	»	33
--	---	----

<b>Book reviews</b> .....	»	36
---------------------------	---	----

<b>News and notices</b> .....	»	38
-------------------------------	---	----

## Allergia ai profumi: stato dell'arte e nuovi apteni

Caterina Foti, Anna Conserva, Valentina Scrimieri e Valentina Mastrandrea

**Riassunto.** I profumi rappresentano una delle più frequenti cause di dermatite allergica da contatto. I prodotti che costituiscono la principale fonte di esposizione sono i cosmetici ed i profumi propriamente detti. I quadri clinici di più frequente riscontro sono la dermatite da contatto irritante, la dermatite allergica da contatto, l'orticaria da contatto, le reazioni fototossiche, fotoallergiche e le discromie cutanee. Per svelare l'allergia da contatto ai profumi viene comunemente impiegato profumi mix che consente di identificare il 70-80% dei pazienti allergici agli stessi, anche se gli 8 componenti che lo costituiscono non permettono di rilevare l'allergia alle centinaia di molecole che si possono ritrovare all'interno di un profumo; il singolo profumo, infatti, contiene da 10 a 300 molecole differenti che vengono aggiunte ai differenti prodotti, sia per profumare che per coprire eventuali odori sgradevoli. In questo studio vengono esaminati i test da effettuare e gli apteni da testare nei pazienti con sospetta allergia ai profumi ma risultati negativi a profumi mix. In particolare, viene enfatizzata l'utilità dell'associazione dell'analisi chimica (gas-cromatografia e cromatografia su strato sottile) con i test epicutanei al fine di individuare nuove essenze sensibilizzanti.

**Parole chiave:** dermatite allergica da contatto, essenze naturali, profumi mix, Lyrall<sup>®</sup>, profumi.

**Summary.** *Contact allergy to fragrances: state of the art and further sensitizer.* Fragrances are one of the most common causes of allergic contact dermatitis. The main source of exposure is still, without a doubt, perfumes and cosmetics. Allergic contact dermatitis is the adverse reaction most commonly induced by fragrances. Other side effects include irritant dermatitis, photocontact dermatitis, immediate contact reactions (contact urticaria), and pigmented cosmetic dermatitis. A large number of perfume allergy cases can be diagnosed by patch testing with the fragrance mix. This identifies 70-80% of fragrance allergy cases, however, its 8 components do not adequately represent the thousands of chemical structures found in fragrances; a single perfume contains, in fact, from 10 to 300 different molecules. Perfume compounds are added to many different consumer goods to mask unpleasant natural odours from basic ingredients in the products and add character, which is important for the marketing of the products. The present study examines the tests to be performed and allergens to be used in patients with suspected allergy to fragrances yielding negative findings to fragrance mix. The usefulness of the association of chemical analyses (gas-chromatography and thin-layer chromatography) with patch tests, in order to identify new sensitising fragrances, is stressed.

**Key words:** allergic contact dermatitis, natural fragrance, fragrance mix, Lyrall<sup>®</sup>, fragrance.

### Introduzione

Il profumo è una miscela di sostanze odorose utilizzato per finalità cosmetiche oppure per rendere più gradevoli prodotti destinati alla cura della cute ed all'igiene personale ed ambientale.

Risale al 3.500 a.C. l'uso del primo profumo ad opera degli Egiziani, i quali lo impiegavano, oltre che per motivi estetici, per scopi religiosi e nella procedura di imbalsamazione dei morti. In seguito l'arte della fabbricazione dei profumi è diventata sempre più complessa; in

particolare gli Arabi conseguirono importanti progressi nella tecnologia dell'estrazione degli oli dai fiori e dalle piante. Fino alla metà del XIX secolo, le uniche sorgenti per la creazione dei profumi sono state i fiori, le piante e le secrezioni animali; solo dopo la Seconda Guerra mondiale sono state sviluppate nuove molecole sintetiche che hanno portato al progressivo aumento dei prodotti attualmente presenti sul mercato. Oggi nell'industria dei profumi vengono utilizzate circa 3.000 molecole profumate<sup>1</sup>. Queste, generalmente, vengono miscelate tra loro al fine di ottenere l'odore

Dipartimento di Clinica medica, Immunologia e Malattie infettive, Sezione di Dermatologia, Università di Bari.  
Prof. ssa Caterina Foti, Dipartimento MIDIM, Sezione di Dermatologia, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari.  
(e-mail: c.foti@dermatologia.uniba.it)  
Pervenuto il 2 gennaio 2004

desiderato; il singolo profumo, infatti, contiene da 10 a 300 molecole differenti<sup>2</sup>.

Le essenze profumate, aggiunte ai differenti prodotti sia per profumare che per coprire eventuali odori sgradevoli, si ritrovano comunemente in saponi, detergenti, cosmetici, acqua di colonia, dopobarba, deodoranti, prodotti per l'igiene orale e detergenti per la casa, ma anche in prodotti quali bevande, alimenti, disinfettanti e medicinali (tabella I). La concentrazione varia nelle diverse preparazioni, essendo più elevata nei profumi propriamente detti, mentre è più ridotta nei prodotti per l'esposizione solare, nei prodotti per capelli, nei deodoranti e nei detergenti. Molecole profumate, costituite da una singola essenza o da un profumo completo, si possono ritrovare, seppure in concentrazioni molto ridotte (0,001%), anche nei cosiddetti prodotti "fragrance free"<sup>3</sup>.

Tabella I – Preparazioni contenenti profumi.

Profumi propriamente detti  
Prodotti cosmetici e per il "make-up"  
Deodoranti  
Schermanti solari  
Prodotti per capelli  
Detergenti per uso personale  
Detergenti per la casa  
Alimenti e bevande  
Medicamenti

Di solito la concentrazione delle essenze profumate è del 12-20% nei profumi propriamente detti, del 5-8% nell'acqua di toeletta, del 2-5% nell'acqua di colonia, dello 0,5-4% nei detergenti, dell'1% nei prodotti per il "make-up" del volto e nei "lipstick", dello 0,5% in tutti gli altri cosmetici<sup>4</sup>. I prodotti che costituiscono la principale fonte di esposizione sono comunque i cosmetici ed i profumi propriamente detti.

E' stato calcolato che il 95% della popolazione femminile ed il 75% di quella maschile viene quotidianamente a contatto con i profumi, responsabili di dermatite allergica da contatto (DAC) in percentuali stimate intorno all'1-2% nella popolazione generale ed intorno all'8% nei pazienti con eczema da contatto<sup>5-6</sup>.

Uno studio effettuato tra il 1989 ed il 1998 dimostra che tra le donne si nota una maggiore prevalenza di tale allergia, probabilmente in relazione al maggiore uso di profumi, sia in quanto tali che in quanto contenuti nei vari prodotti cosmetici, ed all'utilizzazione di detergenti profumati adoperati durante i lavori

domestici<sup>7</sup>. Per quanto riguarda gli uomini si è notato che l'utilizzo del rasoio sembra predisporre l'insorgenza della DAC da profumi e che tale manifestazione clinica sia riscontrata più spesso in soggetti di età avanzata, circostanza che probabilmente è da mettere in relazione con l'esposizione cumulativa nel corso degli anni<sup>8</sup>.

### Quadri clinici

I profumi possono determinare dermatite da contatto irritante, DAC, orticaria da contatto, reazioni fototossiche, fotoallergiche e discromie cutanee. La DAC da profumi è la forma di più frequente riscontro e può presentarsi sia in forma generalizzata (10% dei casi)<sup>9</sup> che localizzata. Quest'ultima forma si può esprimere a livello del volto, delle mani, delle ascelle e, più raramente, dei genitali. Uno studio multicentrico del 1998 ha dimostrato la presenza di eczema facciale nel 41% dei soggetti con DAC da profumi, contro il 22,4% dei pazienti senza allergia ai profumi<sup>10</sup>. Secondo uno studio del 2000, l'eczema delle mani si osserva nel 28% dei pazienti positivi a profumi mix<sup>11</sup>; per altri Autori, invece, interessa una percentuale compresa tra il 36 e il 56% dei pazienti allergici ai profumi<sup>10</sup>. L'eczema ascellare, che interessa circa il 10% dei pazienti allergici ai profumi<sup>12</sup>, con ogni probabilità rappresenta un sintomo precoce di allergia a tali sostanze.

Uno studio di De Groot e Liem<sup>13</sup> del 1983 ha dimostrato che l'allergia ai profumi è una frequente complicanza di una preesistente condizione cutanea quale la DCI, la dermatite atopica o la psoriasi; diversamente altri Autori<sup>14</sup> hanno osservato che pazienti con DAC ai costituenti dei cosmetici, inclusi i profumi, non hanno una pregressa storia di malattie cutanee. In ogni caso, va rilevato che l'allergia da contatto ai profumi contenuti nei cosmetici o nei detergenti non presenta caratteristiche peculiari<sup>15</sup>.

I deodoranti possono essere responsabili di irritazioni ascellari favorite dall'occlusione anatomica del cavo ascellare e dall'umidità presente in tale sede. Anche i detergenti, in cui i profumi sono presenti in percentuale compresa fra lo 0,1 ed il 5%, possono causare irritazione in tale area cutanea che, peraltro, negli adulti è ricoperta da peli, in conseguenza di un'inadeguata rimozione del prodotto. Mol-

te essenze profumate provocano anche orticaria da contatto non immunologica. Gli agenti comunemente responsabili sono balsamo del Perù, cinnamaldeide, acido cinnamico, benzoino e benzaldeide<sup>16</sup>.

Durante i mesi estivi i profumi possono causare fototossicità se applicati prima dell'esposizione al sole, come conseguenza del fatto che determinati composti chimici sono trasformati in allergeni dalle radiazioni UV. In tale contesto va considerata la "Berloque dermatitis", una reazione fototossica che insorge in seguito al contatto con prodotti profumati contenenti olio di bergamotto. La manifestazione cutanea ha un carattere peculiare; essa infatti riproduce il modo con cui il profumo scorre sulla cute, assumendo aspetti "a goccia" o "a pendente". La fotoallergia da contatto con i profumi, frequentemente associata in passato a "musk ambrette", deve essere precocemente identificata, poiché può evolvere sia in una reazione persistente alla luce che in un reticoloide attinico<sup>17</sup>.

Sono riportati in letteratura casi di iperpigmentazione del volto, anche nota come "melanosis feminae facie"<sup>18</sup>, in soggetti allergici al profumo o, ancora, dermatiti da contatto aeree determinate da sandalo e da "musk ambrette"<sup>19</sup>, reazioni allergiche simil-pemfigoide determinate da aldeide cinnamica<sup>20</sup> e, inoltre, reazioni simili all'eritema multiforme sono state descritte in seguito all'utilizzo di deodoranti<sup>21</sup>. I profumi possono anche indurre o aggravare una sintomatologia a carico dell'apparato respiratorio<sup>22</sup>.

### **Come diagnosticare una reazione allergica ai profumi**

Per svelare l'allergia ai profumi viene comunemente impiegato profumi mix che, introdotto da Larsen nel 1977, è costituito da una miscela di 8 componenti comprendenti eugenolo, isoeugenolo, oak moss, geraniolo, idrossicitronellale, alfa-amil-cinnamaldeide, alcool cinnamico e aldeide cinnamica. Profumi mix è in grado di identificare il 70-80% dei pazienti allergici ai profumi, anche se questi 8 componenti non rappresentano adeguatamente le centinaia di molecole che si possono ritrovare all'interno di un profumo<sup>9</sup>. Profumi mix, pertanto, non può identificare tutti i pazienti allergici ai profumi in commercio.

Formulato inizialmente alla concentrazione del 16% in vaselina, con ogni costituente presente in concentrazione del 2%, profumi mix era frequentemente responsabile di reazioni a carattere irritativo. Attualmente la concentrazione dei vari costituenti del mix è dell'1% e quella totale è dell'8%.

Le reazioni positive a profumi mix nei pazienti con eczema da contatto oscillano, in Europa, a seconda delle varie nazioni, dal 4% all'11%<sup>23</sup>. Un'indagine epidemiologica condotta dal GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) ha evidenziato che, nel periodo compreso tra il 1994 ed il 1998, in Italia la frequenza delle reazioni allergiche ai profumi si attestava intorno al 7,1%<sup>24</sup>. Il numero di reazioni positive a profumi mix è aumentato nell'ultimo quinquennio, verosimilmente non a causa di una maggiore esposizione ai profumi nella popolazione generale ma di una maggiore accuratezza diagnostica. Profumi mix usato nell'ultimo quinquennio, infatti, è additivato con un emulsionante, sorbitan sesquioleato, che aumenta la penetrazione delle varie molecole, incrementando di conseguenza la sensibilità del test<sup>25</sup>.

Le maggiori critiche rivolte attualmente a profumi mix sono soprattutto quelle legate al fatto che esso può non identificare tutti i pazienti allergici ai profumi poiché quelli in esso contenuti potrebbero essere diversi da quelli presenti nei comuni prodotti commerciali. Tuttavia, studi recenti effettuati mediante tecniche cromatografiche su una larga scala di prodotti di consumo attualmente in commercio, hanno evidenziato che nei profumi prestigiosi e non, in molti prodotti del tipo "wash-off", "leave-on" e nei cosmetici a base di prodotti naturali sono presenti da 3 a 6 componenti di profumi mix in ognuno di essi e che le concentrazioni in cui sono contenuti sono molto vicine a quelle della miscela.

I problemi principali legati al test con profumi mix sono costituiti soprattutto dalla discrepanza che si osserva tra la reazione positiva alla miscela e quella negativa ai singoli costituenti. In alcuni studi è stato rilevato che tale discrepanza si verifica fino al 50% dei casi. Questo fenomeno è stato variamente interpretato: secondo alcuni<sup>23</sup> può essere dovuto al fatto che facilmente una reazione a profumi mix di tipo irritativo viene scambiata per una reazione allergica; secondo altri<sup>23</sup>, invece, è do-

vuto al fatto che l'interazione fra i vari componenti del mix provoca la formazione di un nuovo allergene; infine, una terza ipotesi, a nostro giudizio la più verosimile, è che ogni componente del mix, agendo come irritante, possa favorire la penetrazione degli altri allergeni e diminuire la soglia di elicitazione delle DAC<sup>26</sup>. Ciò trova conferma in uno studio condotto dall'European Environmental Contact Dermatitis Research Group<sup>25</sup>, nel quale è stato rilevato che nei pazienti sensibilizzati a profumi mix, effettuando il patch test con i singoli componenti veicolati in vaselina semplice, si ottenevano positività ad uno o più componenti nel 41,5% dei casi. Quando detti componenti venivano veicolati in vaselina additivata con sorbitan sesquioleato la percentuale di sensibilizzazione saliva al 54,7%.

Un altro problema di comune riscontro durante l'esecuzione dei test con profumi mix è costituito dal fatto che molti soggetti allergici alla miscela tollerano i profumi ed i cosmetici profumati. Questo può essere legato all'assenza di allergeni rilevanti nei prodotti comunemente usati dal paziente, ma anche alla possibilità che i vari costituenti del mix siano presenti nei prodotti usati dal paziente in concentrazioni basse e, comunque, non sufficienti per elicitare una reazione.

Studi eseguiti con il "repeated open application test" (ROAT) hanno permesso di stabilire che, in pazienti con documentata allergia ai componenti di profumi mix, il test con i singoli componenti elicitava una risposta precoce, entro 7 giorni, quando lo stesso veniva eseguito con un'alta concentrazione di profumo mentre, utilizzando dosi più basse, la reazione si evidenziava dopo un periodo più lungo, in media di 21 giorni<sup>27</sup>. Pertanto si può concludere che, se il paziente è esposto a basse concentrazioni del profumo a cui è sensibilizzato, è in grado di tollerarlo per un periodo più lungo e, verosimilmente, se ne cessa l'utilizzo in tempo utile, non sperimenterà alcun tipo di reazione.

Talvolta può accadere che l'essenza sensibilizzante sia presente in un prodotto, la cui matrice non ne permetta un adeguato rilascio. Infatti, è stato dimostrato che la stessa concentrazione di allergene è capace di indurre reazioni eczematose, quasi esclusivamente quando contenuta nei deodoranti spray. Un'altra possibilità è che profumi mix risulti nega-

tivo anche se il paziente lamenta reazioni allergiche ai profumi; quest'ultima evenienza si verifica nel 20-30% dei casi e ciò è legato al fatto che la miscela non permette di individuare tutte le essenze sensibilizzanti presenti nei profumi. Esistono, infatti, nuovi ed importanti allergeni che non sono inclusi nella stessa, pertanto si può affermare che profumi mix è utile ma non ideale.

E' opportuno pertanto selezionare nuovi allergeni al fine di rendere più accurata la diagnosi di DAC con i profumi. Oggi balsamo del Perù, diversamente da quanto si pensava in passato, non viene considerato un marker importante per diagnosticare l'allergia ai profumi. Infatti, la positività esclusiva a tale sostanza è scarsamente rilevante per l'allergia ai profumi, mentre la positività contemporanea a balsamo del Perù ed a profumi mix è da collegarsi al fatto che alcuni profumi come aldeide cinnamica, alcool cinnamico e eugenolo sono presenti in entrambi<sup>27</sup>.

Larsen<sup>27</sup>, in un lavoro del 2002, conferma l'utilità di profumi mix per svelare la DAC ai profumi; tuttavia, suggerisce di renderlo più "moderno" sostituendo aldeide alfa-amil-cinnamica, essenza dotata di basso potere sensibilizzante, con Lyréal®. Tale miscela, a giudizio dell'Autore, andrebbe testata in associazione ad una serie di essenze naturali comprendenti jasmine assoluto, olio di ylang-ylang, narciso assoluto, olio di spearmint e olio di sandalo, tutti veicolati in vaselina alla concentrazione del 2%<sup>28</sup>. E' molto importante testare tali essenze profumate naturali, che sono molto utilizzate nei cosmetici, specie in quelli naturali. L'allergia a queste sostanze, infatti, non viene svelata utilizzando profumi mix.

A questo proposito va considerato che le essenze naturali sono spesso contenute in cosmetici ipoallergenici ed etichettati come "privi di profumo", quando utilizzate non per impartire un odore caratteristico al prodotto bensì per le loro proprietà fissative, medicinali etc<sup>29</sup>.

Un'altra strategia per affinare la sensibilità diagnostica è quella di testare le essenze più frequentemente riconosciute in letteratura come causa di DAC oppure quelle più frequentemente utilizzate nei profumi. Tra le essenze profumate emergenti, responsabili di DAC, va menzionato il Lyréal®. Esso appartiene al gruppo delle aldeidi alifatiche; il suo gruppo aldeidico è fondamentale nel determi-

nismo della sua notevole lipofilicità. Da un'analisi di 400 prodotti (profumi, prodotti per la casa e saponi) sono state evidenziate le essenze più utilizzate e, tra queste, Lyral® è risultato al 13° posto, essendo presente nel 46% di essi<sup>30</sup>. Uno studio recente su 73 deodoranti presenti nel mercato europeo e scelti casualmente, ha evidenziato che il 53% di essi contiene Lyral®; pertanto, l'elevato utilizzo di questa sostanza associato alla sua potenziale capacità sensibilizzante, ne giustificherebbe il suo inserimento nella serie standard<sup>30</sup>.

Uno studio del 1999 effettuato su 1855 pazienti ha evidenziato reazioni positive a profumi mix nell'11,3% dei casi, mentre reazioni a Lyral® sono state osservate nel 2,7% dei casi; in particolare è emerso che l'1,3% dei pazienti che riferivano intolleranza ai profumi erano allergici a Lyral® ed a profumi mix, l'1,1% dei pazienti esaminati, invece, risultava positivo a Lyral® e negativo a profumi mix. Pertanto si può concludere che è importante testare questo allergene, in quanto esso ci permette di identificare un gran numero di soggetti allergici al profumo, che non si riuscirebbero ad identificare se il test venisse eseguito solo con profumi mix<sup>30</sup>. Presso il nostro ambulatorio di allergologia sono stati osservati 5 casi di pazienti con eczema ascellare ed intolleranza ai deodoranti. Su questi pazienti è stato testato anche Lyral® veicolato in vaselina al 5%; in 3 casi si è verificata una risposta positiva esclusivamente a Lyral® e soltanto in un paziente si è avuta una reazione positiva sia a profumi mix che a Lyral® (dati non pubblicati).

Infine, un'altra procedura per aumentare la sensibilità diagnostica dell'allergia ai profumi consiste nel testare i cosmetici ed i profumi che hanno indotto la reazione. E' consigliabile che il test con il profumo venga eseguito dopo l'evaporazione del solvente. Una volta ottenuta una risposta positiva ad un profumo come tale ed i precedenti test siano risultati negativi, è importante identificare l'essenza a cui il soggetto si è sensibilizzato. Tale indagine risulta di difficile esecuzione e, di conseguenza, nella maggior parte dei casi, l'essenza sensibilizzante non viene riconosciuta. Tuttavia, quando la reazione allergica ad un determinato profumo è rilevante dal punto di vista epidemiologico, è giustificato effettuare uno studio combinato che

preveda l'analisi chimica del prodotto associata all'effettuazione dei test epicutanei. Le metodiche utilizzate per tale scopo sono rappresentate dalla gas-cromatografia e dalla cromatografia su strato sottile. La prima prevede il frazionamento chimico del profumo mediante cromatografia su colonna (utile nel caso dei profumi data la loro volatilità) e l'esecuzione dei patch test con le varie frazioni risultanti. La fase successiva prevede l'identificazione delle essenze risultate positive al patch test mediante la spettrofotometria di massa e l'esecuzione di un secondo test con quelle sostanze che, in relazione alla struttura chimica, presentano "chemical structure alerts"<sup>31</sup>. In realtà si tratta di una procedura lunga e laboriosa che tuttavia può essere utile per identificare nuovi allergeni presenti nei profumi.

Il patch test associato alla cromatografia su strato sottile è un sistema poco costoso, pratico e maneggevole, recentemente introdotto nella pratica clinica per isolare ed identificare agenti sensibilizzanti come profumi, tessili, alimenti, piante, farmaci, sostanze plastiche e grasse. Consiste nel depositare la sostanza da studiare, mediante l'utilizzo di opportune micropipette, su una lastra di vetro, di metallo o di plastica che sia stata precedentemente preparata con la fase stazionaria, la quale può essere costituita da una sospensione di gel di silice o polvere di cellulosa. Come fase mobile si utilizzano, invece, solventi o miscele di solventi a differente polarità, che consentono la migrazione delle sostanze da studiare in relazione alla diversa solubilità delle stesse. La suddetta fase mobile è contenuta all'interno della vasca cromatografica. Nel caso specifico, i profumi da sottoporre a migrazione sono preparati in duplice serie e depositati sul supporto; i cromatogrammi che ne derivano possono essere testati come tali nel caso si sia utilizzata della cellulosa oppure gli spot possono essere grattati e successivamente testati. Nel caso di positività ad una o più essenze profumate, gli spot del cromatogramma di controllo possono essere identificati mediante la luce UV o colorati per differenziare le sostanze isolate. E' possibile anche individuare con maggiore precisione le sostanze risultate positive al patch test mediante spettrofotometria di massa (tabella II)<sup>32</sup>.

Tabella II – Test consigliati per svelare la DAC ai profumi.

---

Profumi mix "moderno"
Essenze naturali
Patch test con i singoli componenti di profumi mix additivati con
sorbitan sesquioleato
Patch test con profumi o cosmetici incriminati
Cromatografia su strato sottile
Gas-cromatografia
Patch test con frazioni allergeniche isolate cromatograficamente

---

## Conclusioni

I profumi costituiscono una delle cause più frequenti di DAC. I risultati forniti dai patch test con profumi mix hanno evidenziato che gli stessi costituiscono la seconda causa di DAC. E' pertanto necessario, per ridurre l'incidenza delle reazioni cutanee indotte dai profumi, una stretta collaborazione tra i dermatologi e l'industria; il dermatologo dovrà approfondire maggiori sforzi ed affinare le metodiche di indagine al fine di individuare i profumi con capacità sensibilizzante, mentre l'industria dovrà impegnarsi a segnalare sulle etichette dei cosmetici gli eventuali profumi sensibilizzanti, diminuire la concentrazione delle frazioni allergeniche nei cosmetici, eliminare l'utilizzazione dei profumi di cui sia già stata accertata la capacità sensibilizzante e, infine, individuare miscele di profumi non sensibilizzanti che, allo stesso tempo, assicurino la necessaria gradevolezza del prodotto posto in commercio.

## Bibliografia

- Nater JP, De Groot AC. Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. Amsterdam: Elsevier, 1985.
- Fisher AA. Perfume dermatitis. Part 1. General considerations and testing procedures. *Cutis* 1980; 26: 458.
- Angelini G, Vena GA, Giglio G. Dermatite da contatto con essenze profumate, preservanti e surfattanti contenuti nei cosmetici. *Boll Dermatol Allerg Profess* 1988; 3: 41.
- Wolf R, Wolf D, Tuzun B, et al. Contact dermatitis to cosmetics. *Clin Dermatol* 2001; 19: 502.
- Wilkinson JD, Andersen K, Camarasa J, et al. Preliminary results on the effectiveness of two forms of fragrance mix as screening agents for fragrance sensitivity. In Frosch PJ, Dooms-Goossens A, Lachapelle JM, Rycroft RJG, Scheper EJ (eds) *Current topics in contact dermatitis*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1989.
- Nielsen NH, Mennè T. Sensibilisation de contact aux constituants des cosmétiques dans une population Danoise non sélectionnée. La Glostrup allergy study, Danemark. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 33.
- Buckley DA, Wakelin SH, Seed PT, et al. The frequency of fragrance allergy in a patch-test population over a 17-year period. *Br J Dermatol* 2000; 142: 279.
- Edman B. The influence of shaving method on perfume allergy. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 291.
- Larsen W, Nakayama H, Lindberg M, et al. Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation (Part I). *Am J Contact Dermat* 1996; 7: 77.
- Larsen W, Nakayama H, Fischer T, et al. A study of new fragrance mixtures. *Am J Contact Dermat* 1998; 9: 202.
- Buckley DA, Rycroft RJG, White IR, et al. Contact allergy to individual fragrance mix constituents in relation to primary site of dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 304.
- Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, et al. Contact dermatitis to fragrances. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 93.
- De Groot AC, Liem DH. Facial psoriasis caused by contact allergy to linalool and hydroxycitronellal in an after-shave. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 230.
- Held E, Johansen JD, Agner T, et al. Contact allergy to cosmetics: testing with patients' own products. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 310.
- Burry JN. Contact dermatitis from perfumes in soap. *Med J Aust* 1986; 145: 160.
- Safford RJ, Basketter DA, Allenby CF, et al. Immediate contact reactions to chemical in the fragrance mix and a study of the quenching action of eugenol. *Br J Dermatol* 1990; 123: 595.
- Foti C, Mastrandrea V, Conserva A, et al. Dermatite da contatto da detergenti. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 1.
- Nakayama H, Harada R, Toda M. Pigmented cosmetic dermatitis. *Int J Dermatol* 1976; 15: 673.
- Hayakawa R, Matsunaga K, Arima Y. Depigmented contact dermatitis due to incense. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 272.
- Goh CL, Ng SK. Bullous contact allergy from cinnamon. *Dermatol Beruf Umwelt* 1988; 36: 186.
- Thompson JA Jr, Wansker BA. A case of contact dermatitis, erythema multiforme, and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 666.
- Schleuter DP. Airway response to air spray in normal subjects and subjects with hyperreactive airways. *Chest* 1978; 75: 544.
- De Groot AC, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances: a clinical review. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 57.
- Lisi P, Stingeni L, Pigatto P, et al. Indagine epidemiologica GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) sulla dermatite da contatto in Italia (1994-1998). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 30.
- Frosch PJ, Pilz B, Burrows D, et al. Testing fragrance mix: is the addition of sorbitan sesquioleate to the constituents useful? *Contact Dermatitis* 1995; 32: 266.
- McLelland J, Shuster S. Contact dermatitis with negative patch tests: the additive effect of allergens in combination. *Br J Dermatol* 1990; 122: 623.
- Johansen JD. Contact allergy to fragrances: clinical and experimental investigations of the fragrance mix and its ingredients. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 1.
- Larsen WG. Fragrance testing in the 21<sup>st</sup> century. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 60.
- Thomson KF, Wilkinson SM. Allergic contact dermatitis to plant extracts in patients with cosmetic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 84.
- Frosch PJ, Johansen JD, Mennè T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 78.
- Gimenez-Arnau A, Gimenez-Arnau C, Serra-Baldrich E, et al. Principles and methodology for identification of fragrance allergens in consumer products. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 345.
- Bruze M, Frick M, Persson L. Patch testing with thin-layer chromatograms. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 278.

## Anafilassi da esercizio fisico

Nicoletta Cassano<sup>1</sup>, Raffaele Filotico<sup>2</sup>, Vito D'Argento<sup>1</sup> e Gino Antonio Vena<sup>2</sup>

**Riassunto.** L'anafilassi indotta da esercizio fisico è una forma di relativamente recente individuazione, che viene sempre più descritta in letteratura. Viene distinta in due entità cliniche: una forma indipendente dall'assunzione di alimenti ed un'altra, molto più frequente, dipendente da alimenti. In questo ultimo caso, la correlazione con gli alimenti può essere specifica o non specifica. La liberazione di istamina è il momento patogenetico fondamentale. Essa può essere innescata da parte dell'esercizio fisico mediante meccanismi vari, quali alterazioni del sistema nervoso autonomo, attivazione dei mastociti da parte di sostanze ad azione degranulante; nei casi correlati ai pasti, mediante digestione incompleta degli alimenti con rilascio di peptidi immunogeni. Nelle forme indotte da alimenti specifici, è fondamentale il ruolo di reazioni IgE-mediate. Tra gli alimenti più frequentemente implicati spicca il frumento; recentemente si è dimostrato che l'allergene implicato è la gliadina omega-5. Il corretto riconoscimento di questa forma è essenziale anche considerando il rischio di complicanze severe, potenzialmente fatali, che essa comporta.

**Parole chiave:** anafilassi da sforzo, alimenti, patogenesi, diagnosi, trattamento.

**Summary.** *Exercise-induced anaphylaxis.* Exercise-induced anaphylaxis (EIA) was described for the first time in 1979 and, since then, has been recognised with increasing frequency. EIA is significantly associated with atopy and mainly affects young people. It is frequently food-dependent. Food-dependent EIA (FDEIA) can be unspecific, with symptoms occurring independently of the kind of food ingested, or caused by specific foods eaten prior to exercise. In specific FDEIA, the most important allergen is wheat; recently the immunogenic fraction was identified in omega-5 gliadin. During attacks, cutaneous mast cells degranulate and serum histamine levels increase. In specific FDEIA, IgE-mediated food reactions are implicated, but the combination with exercise is necessary in order to produce clinical manifestations. The mechanism of action of exertion may include multiple mechanisms: release of mast cell-activating factors, abnormal responses of the autonomic nervous system, increase of gastrointestinal absorption or incomplete digestion of foods with persistence of immunogenic peptides. In some cases of FDEIA, there can also be a dose-dependent relationship between the amount of foods ingested and the development of symptoms. In other cases, symptoms develop in the presence of further concomitant factors, such as previous administration of aspirin. Symptoms tend to occur variably with exposure to exercise, although, in the long-term, some patients can experience a relevant improvement of their condition by means of elimination diets and behavioural changes. Treatment of symptomatic attacks is based on the use of H1-receptor antagonists, systemic corticosteroids, epinephrine, airway maintenance and cardiovascular support, in relation to the severity of symptoms.

**Key words:** exercise-induced anaphylaxis, foods, pathogenesis, diagnosis, treatment.

### Introduzione

Descritta per la prima volta nel 1979<sup>1</sup>, l'anafilassi da sforzo è un'entità clinica attualmente ben riconosciuta e che va sempre più arricchendosi di segnalazioni di nuovi casi.

Si manifesta dopo sforzo fisico, non di rado dopo i pasti. A differenza di quanto accade nel-

l'orticaria colinergica, non esiste invece alcun rapporto diretto con stress emozionali o con variazioni della temperatura, che al più possono agire come fattori concomitanti accessori. Nelle forme dipendenti dall'assunzione di alimenti ("food-dependent exercise-induced anaphylaxis", FDEIA), vi può essere una correlazione con specifici alimenti che sono peraltro ben tol-

<sup>1</sup>Istituto dermatologico dell'Immacolata, I.D.I., I.R.C.C.S., Roma e <sup>2</sup>Clinica dermatologica II, Dipartimento di Clinica medica, Immunologia e Malattie infettive, Università degli Studi di Bari.  
Prof. Gino A. Vena, Clinica dermatologica II, Università degli studi di Bari, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari.  
(e-mail: g.vena@dermatologia.uniba.it)  
*Pervenuto il 10 gennaio 2004*

lerati in assenza di esercizio fisico (FDEIA specifica), o una correlazione non specifica con i pasti, indipendentemente dal tipo di alimento ingerito (FDEIA non specifica)<sup>2</sup>.

## Epidemiologia

Non è nota l'esatta frequenza di questa forma, che è verosimilmente sottostimata e sottodiagnosticata, anche in virtù del fatto che i sintomi sono variabili e che la correlazione con lo sforzo fisico non sempre emerge facilmente dall'anamnesi del paziente.

Come per l'orticaria colinergica, l'insorgenza è più frequente in soggetti giovani, in genere tra i 25 ed i 35 anni<sup>3</sup>. Uno studio epidemiologico effettuato in bambini giapponesi ha rilevato l'assenza di FDEIA nei bambini che frequentano l'asilo, una frequenza pari allo 0,06% tra i bambini delle scuole elementari e dello 0,21% tra quelli delle medie inferiori<sup>4</sup>. In un altro studio condotto in 432 soggetti con anafilassi, il ruolo dell'esercizio fisico è stato identificato in ben 88 casi: in 8 era l'unico fattore identificabile, in 2 era un cofattore assieme ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) mentre nei restanti 78 casi lo era assieme ad alimenti<sup>5</sup>. Latopia è una condizione frequentemente associata<sup>6</sup>.

## Eziologia

Gli esercizi fisici più frequentemente implicati sono quelli di tipo aerobico, come la corsa o il camminare a passo spedito, jogging, maratona, o giochi di vario tipo con la palla<sup>3,6</sup>.

Nella FDEIA di tipo specifico, l'alimento più spesso responsabile è il frumento, seguito da crostacei e da altri alimenti, come, ad esempio, pesce, carne (maiale, manzo, pollo), noci, nocciole, soia, sedano, uova, uva, spinaci, mela, pomodoro, cavolo e pesca<sup>5-13</sup>.

Altri fattori possono contribuire allo sviluppo dell'anafilassi da sforzo<sup>6,14-16</sup>: temperatura ed umidità ambientali, stress, familiarità, alterazioni del sistema nervoso autonomo, condizioni generali del paziente, ciclo mestruale nelle donne ed assunzione di alcuni farmaci. L'aspirina ed altri FANS potrebbero svolgere una funzione importante nelle reazioni di anafilassi da sforzo indipendenti da alimenti o

possono anche agire da fattore concausale in alcuni casi di FDEIA<sup>17,18</sup>. Non è noto se siano coinvolti anche altri farmaci o altre sostanze mastocitolitiche dirette.

Esistono segnalazioni aneddotiche relative a casi di anafilassi da sforzo presumibilmente legati ad inalazione di aeroallergeni<sup>19</sup> o ad ipersensibilità a metalli presenti in amalgame dentarie<sup>20</sup> ed a casi scatenati dalla concomitante esposizione al freddo<sup>21</sup>.

## Patogenesi

La degranolazione mastocellulare con rilascio di amine vasoattive è il momento finale implicato in maniera cruciale nel determinismo dei sintomi<sup>22</sup>, come suggerito dalla presenza di alti livelli sierici di istamina durante le crisi anafilattoidi.

Nella FDEIA l'esercizio fisico potrebbe potenziare l'effetto del cibo mediante molteplici meccanismi: alterando la funzione del sistema nervoso autonomo, aumentando il flusso ematico e l'entità dell'assorbimento intestinale o impedendo la digestione completa degli alimenti con conseguente persistenza di peptidi immunogeni<sup>23,24</sup>.

Si è dimostrato inoltre che l'effetto combinato dell'esercizio e del pasto nei pazienti affetti da FDEIA provoca un aumento della "releasability" dei mastociti con esaltata reattività della cute al composto 48/80 ma non all'istamina<sup>25</sup>. In alternativa, quindi, l'esercizio fisico potrebbe agire indirettamente abbassando la soglia di eccitabilità mastocitaria. Ciò potrebbe accadere, ad esempio, attraverso l'aumentata produzione di sostanze degranulanti, come gli oppioidi che normalmente si liberano durante l'esercizio fisico, oppure attraverso un'esagerata risposta dei mastociti a molecole istamino-liberatrici, incluse le IgE<sup>26</sup>. In taluni casi sono stati evidenziati segni di attivazione della via alternativa del complemento<sup>27</sup>.

Nella FDEIA di tipo specifico è verosimile il coinvolgimento di reazioni IgE-mediate, come confermato dal fatto che in molti casi la ricerca delle IgE specifiche ed i test cutanei con l'alimento corrispondente sono positivi. Tuttavia, le reagine non sono di per sé sufficienti ad indurre la reazione, se non in presenza dell'esercizio fisico e, in alcuni casi, di altri fattori scatenanti. Inoltre, è stata se-

gnalata la possibilità di una relazione dose-dipendente tra sviluppo della risposta e quantità di cibo assunto<sup>24</sup>. In altri casi di FDEIA, la reazione viene evocata solo dalla simultanea assunzione di più alimenti o dalla progressiva somministrazione di aspirina<sup>17,28</sup>. Si ipotizza pertanto anche il possibile intervento di IgE a bassa affinità di legame, che diverrebbero operative nel causare una reazione clinicamente rilevante solo in presenza dei succitati fattori precipitanti/scatenanti<sup>5</sup>. Alternativamente, la risposta biologica alla base della FDEIA rappresenterebbe una reazione del tipo “tutto o nulla”.

Nell'ambito degli alimenti responsabili di FDEIA, quello meglio studiato da un punto di vista biomolecolare è il grano. Le IgE sono rivolte verso le proteine del grano insolubili in acqua e solubili in etanolo (glutine) e sono reattive anche nei confronti degli altri cereali contenenti glutine. La più importante frazione allergenica nell'anafilassi da esercizio indotta da grano è la gliadina omega-5 (Tri a 19)<sup>29</sup>. Questa frazione peptidica provoca una reazione umorale specifica di tipo IgE ma anche di tipo IgA ed aumenta la reattività delle IgE, mediante legame con la transglutaminasi<sup>30,31</sup>. Nei pazienti con FDEIA legata al frumento, si è dimostrato che l'antigenicità del glutine è aumentata quando questo è digerito dalla pepsina e di contro ridotta dopo digestione con tripsina<sup>32</sup>.

### Aspetti clinici

Il corteo sintomatologico comprende tutte le possibili manifestazioni dell'anafilassi, passando da forme lievi con lesioni esclusivamente cutanee a forme associate a sintomi extracutanei di gravità variabile fino a complicanze fatali. Le manifestazioni sono pertanto rappresentate da: orticaria, angioedema, disturbi gastrointestinali, malessere generale, broncospasmo, lipotimia/sincope, ipotensione fino al collasso cardiocircolatorio, edema laringeo. I sintomi insorgono a distanza di alcuni minuti fino a poche ore dall'esercizio fisico ed in genere risolvono entro poche ore, se si interrompe l'esercizio.

In uno studio condotto in 279 soggetti con anafilassi da sforzo<sup>3</sup>, i sintomi più frequente-

mente osservati erano prurito (rilevato nel 92% dei casi), orticaria (86% dei casi) ed angioedema (72% dei pazienti). Circa la metà dei soggetti lamentava difficoltà respiratorie, un terzo perdita di coscienza e senso di costrizione toracica, mentre un quarto dei pazienti presentava sintomi gastrointestinali (nausea, diarrea, dolori crampiformi), senso di soffocamento o raucedine.

Il riscontro di eruzioni cutanee simili a quelle dell'orticaria colinergica che presentano un'evoluzione verso l'anafilassi franca<sup>24,27</sup> può creare problemi nell'inquadramento diagnostico e può suggerire la presenza di forme “overlapping” o di meccanismi patogenetici almeno in parte comuni.

### Diagnosi

Nella diagnosi differenziale vanno considerate le seguenti condizioni: orticaria colinergica, asma da sforzo, anafilassi da altre cause, aritmie cardiache e sindrome da carcinoide<sup>14</sup>.

Per la diagnosi differenziale con l'orticaria colinergica sono utili le caratteristiche cliniche (morfologia delle lesioni cutanee, sintomi extracutanei di accompagnamento) ed i test diagnostici. Il semplice sforzo fisico per circa 30 minuti può risultare positivo nell'orticaria colinergica e nelle forme di anafilassi da esercizio indipendenti dal cibo, mentre l'esposizione al caldo determina una risposta orticarioide nella sola orticaria colinergica. Nelle forme di FDEIA, l'esercizio fisico non è da solo sufficiente a riprodurre la sintomatologia, ma è necessario che esso venga eseguito dopo il pasto, nei casi di FDEIA non specifica, o dopo l'ingestione degli alimenti sospetti, nella FDEIA specifica. Tuttavia, in base a quanto prima riportato a proposito dell'eziopatogenesi, sono possibili risultati falsamente negativi al challenge<sup>24</sup>, a causa di dosi insufficienti dell'alimento, esercizio inappropriato o assenza di ulteriori fattori precipitanti (farmacologici, ambientali, etc).

Nella FDEIA di tipo specifico sono importanti l'esecuzione dei prick test con l'alimento e la ricerca delle IgE specifiche. Il test di provocazione orale con il solo alimento dà risultati negativi. Le indagini allergologiche devono essere allargate nei confronti di aeroallergeni e, in caso di positività, anche nei confronti degli alimenti che presentano una reazione

crociata con gli allergeni inalanti<sup>15</sup>.

È opportuno sottolineare inoltre l'estrema cautela e le precauzioni da adottare nella pratica del test da sforzo, che va sempre eseguito in ambiente attrezzato per l'eventuale rianimazione cardio-polmonare<sup>33</sup>.

## Terapia

La gestione degli episodi acuti comprende l'uso di differenti approcci a seconda della gravità della reazione: antistaminici, corticosteroidi, epinefrina, manovre di supporto cardio-vascolare e respiratorio. I pazienti devono essere opportunamente istruiti sulle modalità di autosomministrazione dell'adrenalina in caso di episodi acuti gravi.

La prevenzione a lungo termine è attuata attraverso modificazioni dello stile di vita (astensione dagli sforzi fisici esagerati e dai fattori concomitanti precipitanti, come il pasto e/o l'uso di FANS) e l'uso a scopo preventivo di antistaminici o di stabilizzanti della membrana mastocitaria (cromoni, chetotifene)<sup>16, 33-35</sup>.

Nella gestione profilattica è stato segnalato il possibile effetto positivo del bicarbonato di sodio, che potrebbe agire contrastando l'abbassamento del pH ematico da parte degli elevati livelli di istamina<sup>36</sup>. Gli inibitori dei leucotrieni possono avere effetti protettivi nei confronti del broncospasmo secondario allo sforzo<sup>37</sup>. Nelle forme di FDEIA si raccomanda di evitare l'esercizio fisico per almeno 3-4 ore dopo il pasto. I pazienti con forme dipendenti da grano devono seguire una dieta rigorosamente priva di glutine. L'induzione della tolleranza, se presa in considerazione, va attuata molto cautamente.

Sebbene non vi siano dati definitivi sulla prognosi, circa il 45% dei soggetti riferisce a distanza di tempo un sensibile miglioramento della condizione in seguito a modificazioni comportamentali o alimentari evitando, ad esempio, esercizi fisici a temperature eccessivamente calde o fredde, esercizi fisici postprandiali<sup>3,14</sup>. Una percentuale pressoché sovrapponibile di soggetti presenta a lungo termine sintomi stabili rispetto alla situazione di partenza.

## Bibliografia

- Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 433.
- Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Food-dependent exercise induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 265.
- Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 123.
- Tanaka S. An epidemiological survey on food-dependent exercise-induced anaphylaxis in kindergartners, schoolchildren and junior high school students. *Asia Pac J Public Health* 1994; 7: 26.
- Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1033.
- von Vigier R, Sheffer AL, Pichler WJ. Anstrengungsinduzierte Urtikaria und Anaphylaxie. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 1381.
- Kidd JM 3rd, Cohen SH, Sosman AJ, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 407.
- Dohi M, Suko M, Sugiyama H, et al. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 34.
- Guinnepain MT, Eloit C, Raffard M, et al. Exercise-induced anaphylaxis: useful screening of food sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 491.
- Biedermann T, Schopf P, Rueff F, et al. Anstrengungsinduzierte Anaphylaxie auf Schweine- und Rindfleisch. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 456.
- Maillard H, Lemerle E, Garot D, et al. Allergie croisee epinard-latex revelee par une anaphylaxie induite par l'exercice. *Allerg Immunol (Paris)* 1999; 31: 156.
- Senna G, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Exercise-induced anaphylaxis to grape. *Allergy* 2001; 56: 1235.
- Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Rôle des aliments dans l'anaphylaxie induite par l'effort: 7 observations. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 694.
- Senna G, Mezzelani P, Pacor ML. L'anafilassi da sforzo. *Recenti Prog Med* 1993; 84: 203.
- Volcheck GW, Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 140.
- Zuberbier T. The role of food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. In: Marone G, ed. *Clinical immunology and allergy in medicine*. Napoli: JGC Editions, 2003: 147.
- van Wijk RG, de Groot H, Bogaard JM. Drug-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995; 50: 992.
- Harada S, Horikawa T, Ashida M, et al. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 336.
- Swaine IL, Riding WD. Respiratory arrest in a male athlete after running through a wheat field. *Int J Sports Med* 2001; 22: 268.
- Katsunuma T, Iikura Y, Nagakura T, et al. Exercise-induced anaphylaxis: improvement after removal of amalgam in dental caries. *Ann Allergy* 1990; 64: 472.
- Sayama MHK, Hashimoto K. A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 368.
- Sheffer AL, Tong AKF, Murphy GF, et al. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast-cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 479.
- Fukutomi O, Kondo N, Agata H, et al. Abnormal responses of the autonomic nervous system in food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1992; 68: 438.
- Hanakawa Y, Tohyama M, Shirakata Y, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to

- the amount of food allergen ingested. *Br J Dermatol* 1998; 138: 898.
25. Kivity S, Sneh E, Greif J, et al. The effect of food and exercise on the skin response to compound 48/80 in patients with food-associated exercise-induced urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1155.
  26. Casale TB, Keahey TM, Kalliner M. Exercise-induced anaphylactic syndromes: insight into diagnostic and pathophysiologic features. *JAMA* 1986; 255: 2049.
  27. Stephansson E, Koskimies S, Lokki ML. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 138.0.
  28. Aihara Y, Kotoyori T, Takahashi Y, et al. The necessity for dual food intake to provoke food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FEIAN): a case report of FEIAN with simultaneous intake of wheat and umeboshi. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1100.
  29. Morita E, Matsuo H, Mihara S, et al. Fast  $\gamma$ -gliadin is a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 2003; 33: 99.
  30. Lehto M, Palosuo K, Varjonen E, et al. Humoral and cellular responses to gliadin in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 90.
  31. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1386.
  32. Kushimoto H, Aoki T. Masked type I wheat allergy: relation to exercise-induced anaphylaxis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 355.
  33. Hosey RG, Carek PJ, Goo A. Exercise-induced anaphylaxis and urticaria. *Am Fam Physician* 2001; 64: 1367.
  34. Juji F, Suko M. Effectiveness of disodium cromoglycate in food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a case report. *Ann Allergy* 1994; 72: 452.
  35. Fujimoto S, Kurihara N, Hirata K, et al. Successful prophylaxis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis with terfenadine. *Intern Med* 1995; 34: 654.
  36. Katsunuma T, Iikura Y, Akasawa A, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: inhibition by sodium bicarbonate. *Ann Allergy* 1992; 68: 184.
  37. Dessanges JF, Prefaut C, Taytard A, et al. The effect of zafirlukast on repetitive exercise-induced bronchoconstriction: the possible role of leukotrienes in exercise-induced refractoriness. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1155.

## Il test intradermico con siero autologo nei soggetti con orticaria cronica: possibili fattori interferenti

Emanuela Di Lella, Daniela Agostinelli, Laura Brunelli, Luca Stingeni e Paolo Lisi

**Riassunto.** *Introduzione:* il test intradermico con siero autologo è un'indagine semplice ed economica, la cui esecuzione viene raccomandata nei pazienti con orticaria cronica in quanto consente di individuare la presenza di autoanticorpi circolanti contro le IgE o la subunità  $\alpha$  del recettore ad alta affinità per le IgE. *Obiettivo:* la variabilità dei risultati ci ha indotto a verificare se alcuni fattori, quali sede di esecuzione (avambraccio e dorso), quantità di siero inoculato (20 e 50  $\mu$ l) e modalità di preparazione del siero (refrigerato e non) siano in grado di condizionare la sensibilità e specificità del test, e se il test delle diluizioni scalari (siero come tale, 1:2 e 1:10) sia idoneo a identificare le reazioni falsamente positive. *Materiali e metodi:* il test intradermico è stato eseguito in un gruppo di 103 soggetti (40 maschi e 63 femmine; età media: 35,7 anni) affetti da orticaria cronica idiopatica, inoculando 20  $\mu$ l di siero autologo nel terzo superiore della superficie volare dell'avambraccio e praticando un secondo test intradermico diversificato in relazione al fattore condizionante indagato. La valutazione statistica dei risultati è stata effettuata mediante il test del  $\chi^2$  e il test dell'analisi della varianza di Friedman. *Risultati e conclusioni:* il test intradermico con siero autologo è risultato positivo nel 44,7% dei soggetti esaminati, indipendentemente dal sesso degli stessi. I risultati dello studio dei possibili fattori interferenti consentono di concludere che il test intradermico con siero autologo deve essere eseguito nel terzo superiore della superficie volare dell'avambraccio, inoculando 20  $\mu$ l, unitamente a pari quantità di soluzione fisiologica. Le reazioni eritemato-pomfoidi, anche quando di diametro superiore di 1,5 mm a quelle eventualmente osservate in sede di test con soluzione fisiologica, dovrebbero essere sempre confermate dal test delle diluizioni scalari.

**Parole chiave:** test intradermico, siero autologo, orticaria cronica, autoanticorpi.

**Summary.** *The intradermal autologous serum skin test: possible interfering factors. Background:* the intradermal injection of autologous serum is a simple and economic *in vivo* method which can cause an immediate weal-flare reaction in patients affected by chronic urticaria; functional circulating autoantibodies directed against IgE or  $\alpha$ -chain of the IgE high-affinity receptor are present in these subjects. This reaction is the basis of the autologous serum skin test; its positive reaction prevalence is still not well-known because an optimal standardization concerning executive and scoring methods is lacking. *Objective:* to characterize if some factors are able to condition sensitivity and specificity of the test. In particular, the role of inoculation site, injected serum amount, modality of serum preparation and serum concentration were investigated. *Materials and methods:* autologous serum skin test was performed in 103 subjects affected by chronic urticaria (40 males, 63 females; medium age: 35.7 years) by injecting 20  $\mu$ l of autologous serum in the volar aspect of forearm. In subgroup A (58 subjects) the test was performed also on the back; in subgroup B (24 subjects) a dilution test was carried out in the subjects with positive reactions; subgroup C (21 subjects) was also injected with 50  $\mu$ l and 20  $\mu$ l of cooled autologous serum. The  $\chi^2$  test and Friedman's variance analysis test were used for statistical analysis. *Results:* autologous serum skin test gave positive reactions in 44.7% of our study-group; in subgroup A, the positive reactions were a little more frequent on the back with respect to those on the forearm; in this regard, subgroup B subjects showed a negative dilution test less frequently with respect to that observed on the back; in subgroup C the prevalence of positive reactions did not seem to be conditioned either by the amount of serum injected or by the technique employed to separate serum. *Conclusions:* the most suitable site for test execution seems to be the forearm, where it is suitable to inject 20  $\mu$ l of autologous serum; it does not seem necessary to cool the serum. In the case of positive reactions, it is necessary to execute the dilution test in order to characterize the false positive reactions.

**Key words:** intradermal test, autologous serum, chronic urticaria, autoantibodies.

## Introduzione

Il test intradermico con siero autologo è ormai incluso in molti protocolli utilizzati per l'inquadramento eziopatogenetico dell'orticaria cronica (OC). Il razionale per la sua esecuzione si basa sulla presenza in circolo di autoanticorpi, funzionalmente attivi e appartenenti alla famiglia delle IgG, diretti contro le IgE o contro le subunità  $\alpha$  del recettore ad alta affinità per le IgE (Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ )<sup>1-4</sup>. Si ritiene, pertanto, che tale metodica, se positiva, consenta di prospettare una patogenesi autoimmune dell'OC<sup>5,6</sup>.

Si tratta di un'indagine *in vivo* economica e di facile esecuzione, a differenza degli esami *in vitro* attualmente disponibili (Western-blot, ELISA, test del rilascio di istamina da granulociti basofili), costosi e di difficile realizzazione nella routine clinica<sup>7,8</sup>. I dati della letteratura sulla prevalenza delle reazioni positive al test intradermico con siero autologo nei soggetti affetti da OC, tuttavia, non sono univoci, in quanto la percentuale di reazioni positive presenta un ampio range di variabilità oscillando dall'8,9%<sup>9</sup> al 60,1%<sup>10</sup>. Il dato è verosimilmente condizionato da una non ottimale standardizzazione della metodica, descritta alla fine degli anni '90 da Sabroe *et al*<sup>11</sup>, che per primi hanno affrontato l'argomento.

Tra i possibili fattori condizionanti, alcuni sono correlati con la modalità di esecuzione del test e altri con i metodi di valutazione. È ben noto, infatti, che la dispersione del siero nel sottocute, per inappropriata inoculazione<sup>11,12</sup> e/o uso di quantità eccessiva, può indurre false reazioni positive. Tra i fattori legati ai metodi di valutazione, invece, ricorderemo l'inclusione, da parte di alcuni Autori<sup>11,13</sup>, delle reazioni solo eritematose tra quelle giudicate positive, la diversa modalità di calcolo del diametro medio delle reazioni<sup>11</sup> e il frequente riscontro di dermatografismo nei soggetti affetti da OC.

Siccome da tempo abbiamo constatato che i risultati del test intradermico con siero autologo possono variare nello stesso paziente anche a distanza di pochi giorni, ci è sembrato degno di interesse valutare se esistano altri fattori in grado di condizionare la sensibilità e la specificità del test. Per tale ragione abbiamo preso in esame le eventuali interferenze correlate con la sede di esecuzione (avambraccio e dorso), la quantità di siero inoculato (50 e 20  $\mu$ l) e la metodica di preparazione dello stesso (separazione del siero mediante centrifuga refrigerata e

non). Infine, abbiamo voluto verificare se il test delle diluizioni scalari consenta di individuare le reazioni falsamente positive.

## Materiali e metodi

Sono stati arruolati 103 soggetti (40 maschi e 63 femmine; età media 35,7 anni, range 17-64 anni), nei quali è stata posta diagnosi di OC idiopatica (OCI) sulla base dei risultati delle indagini ematochimiche e strumentali previste nel nostro protocollo diagnostico<sup>14</sup>. In tutti, dopo consenso informato e dopo un idoneo periodo di wash-out farmacologico variabile dalle 12 ore degli antistaminici ad azione breve (clorfeniramina, acrivastina) ai 90 giorni dei corticosteroidi intramuscolari o intrarticolari, è stato praticato il test intradermico con siero autologo. Questo era effettuato a livello del terzo superiore dell'avambraccio (superficie volare), inoculando 20  $\mu$ l di siero, secondo le modalità riportate nella tabella I.

Tabella I - Modalità di esecuzione e valutazione del test intradermico con siero autologo.

### Modalità di esecuzione

- Prelevare 5 ml di sangue venoso in provetta asciutta
- Lasciare per 30 min a temperatura ambiente
- Centrifugare per 15 min a 500 g/min
- Separare il siero
- Inoculare nel derma del terzo superiore dell'avambraccio (superficie volare) 20  $\mu$ l di siero e, a 3 cm di distanza, una pari quantità di soluzione fisiologica (controllo negativo). Al fine di evitare la dispersione del siero nel sottocute, la cute deve essere tenuta tesa tra due dita e l'ago deve essere introdotto con il taglio verso l'alto e con un angolo di 10-15°

### Metodi di valutazione

- Effettuare la lettura dopo 30 e 60 min dall'esecuzione del test intradermico
- Non prendere in considerazione le reazioni solo eritematose
- Calcolare il diametro medio della reazione eritemato-edematosa in sede di test intradermico con siero autologo e di quella eventualmente presente in sede di inoculo della soluzione fisiologica. Il diametro medio è pari alla media dei 2 diametri maggiori ortogonali
- Considerare positivo il test quando la differenza tra i 2 diametri medi delle reazioni riportate al punto precedente è superiore a 1,5 mm<sup>13</sup> o quando si osserva reazione eritemato-edematosa solo in sede di test intradermico con il siero autologo

La popolazione oggetto di questo studio è stata poi suddivisa in 3 sottogruppi (A, B e C), in ognuno dei quali è stato eseguito un secondo test intradermico con modalità diversa dal primo, al fine di individuare eventuali fattori in grado di condizionare la reattività cutanea.

### Sottogruppo A

Per valutare le eventuali interferenze lega-

te alla sede di inoculazione, in 58 soggetti (23 maschi e 35 femmine; età media 36,4 anni, range 17-62 anni) il test intradermico è stato praticato anche nel terzo superiore del dorso, in quanto quest'area è meno frequentemente interessata dalle manifestazioni pomfoidi.

#### Sottogruppo B

Per verificare le eventuali correlazioni delle reazioni positive con la concentrazione degli autoanticorpi circolanti, in 24 soggetti (10 maschi e 14 femmine; età media 35,2 anni, range 19-64 anni) è stato pure effettuato il test delle diluizioni scalari. Questo prevedeva di inoculare 20 µl di siero autologo come tale, diluito 1:2 e 1:10 con soluzione fisiologica, sia nella superficie volare dell'avambraccio che nel terzo superiore del dorso.

#### Sottogruppo C

In 21 soggetti (7 maschi e 14 femmine; età media 35,4 anni, range 20-59 anni) sono stati valutati altri 2 presunti fattori interferenti: la quantità di siero autologo utilizzata e la modalità di preparazione del siero. Allo scopo erano inoculati, nel derma dell'avambraccio, 20 e 50 µl del siero come tale e 20 µl di siero refrigerato. Quest'ultimo era preparato con le stesse modalità riportate in tabella I, utilizzando però una centrifuga refrigerata a 4°C.

La valutazione statistica dei risultati è stata effettuata mediante il test del  $\chi^2$  e il test dell'analisi della varianza di Friedman.

### Risultati e commenti

Il test intradermico con siero autologo, quando eseguito a livello del terzo superiore dell'avambraccio, è risultato positivo in 46 dei 103 pazienti con OCI esaminati, cioè nel 44,7% dei casi. La prevalenza delle reazioni positive non era correlata con il sesso, essendo pari a 45,0% (18/40) nei maschi e a 44,4% (28/63) nelle femmine.

Nei 58 soggetti in cui sono state poste a confronto le reazioni positive all'avambraccio con quelle al dorso (sottogruppo A), tuttavia, è emerso che queste erano più frequenti al dorso (48,3% vs 39,6%), anche se la differenza non raggiungeva la significatività statistica (figura 1). In questa sede, per di più, era pure maggiore il diametro medio delle reazioni positive (9,4 vs 7,0 mm) e quindi la estensione delle stesse.

Il test delle diluizioni scalari, eseguito in 24 pazienti (sottogruppo B), ha mostrato che le reazioni positive si sono negativizzate in 2 casi su 11 al dorso e in 2 su 12 all'avambraccio (figura 1). A livello di quest'ultimo, inoltre, è stata osservata una minore riduzione del diametro medio delle reazioni positive rispetto a quella rinvenuta al dorso (siero diluito 1:2 - 0,7 mm all'avambraccio vs 1 mm al dorso; siero diluito 1:10 - 0,7 mm all'avambraccio vs 1,6 mm al dorso); tale decremento, tuttavia, non risultava statisticamente significativo al test di Friedman.

La quantità di siero autologo utilizzata nel test intradermico e la modalità di preparazione dello stesso, invece, non sembrano condizionare l'andamento delle reazioni positive all'avambraccio. Quelle a 20 µl, infatti, sono state osservate in 6 dei 21 soggetti studiati; 5 di questi mostravano reazione eritemato-pomfoide pure in sede di inoculo di 50 µl. Il raffreddamento del siero, infine, non ha potenziato la reattività cutanea: nei 6/21 soggetti positivi, infatti, è risultata sovrapponibile, anche quantitativamente, a quella in sede di test intradermico con siero autologo non refrigerato.

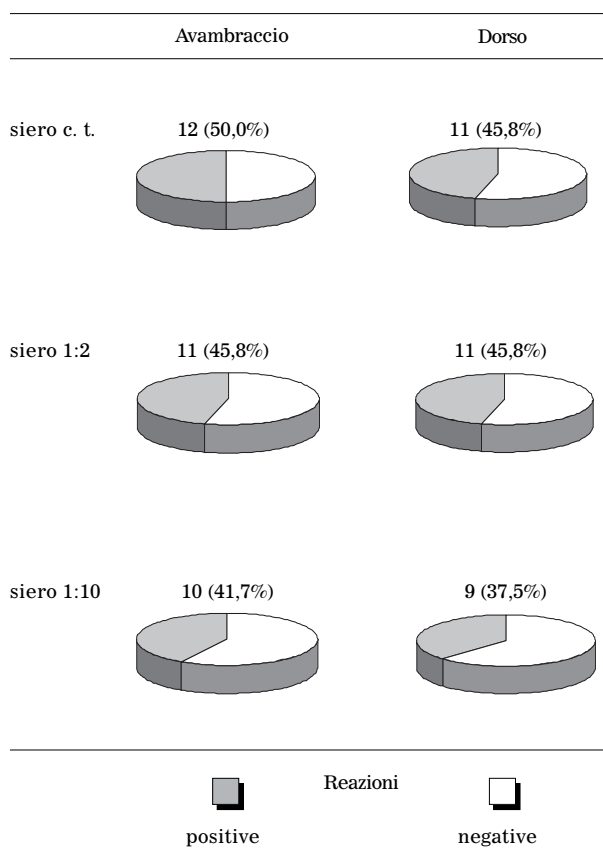


Figura 1. Risultati del test intradermico scalare con siero autologo eseguito all'avambraccio e al dorso in 24 soggetti con orticaria cronica idiopatica.

## Discussione

Il nostro studio ha confermato che il test intradermico con siero autologo è una metodica pratica, economica e di facile esecuzione, anche se necessita di un'accurata esecuzione e valutazione.

La percentuale di reazioni positive da noi riscontrata (44,7%), di poco superiore a quella recentemente segnalata in Italia da Nettis *et al*<sup>12</sup> (41,2%), è piuttosto elevata, specie quando confrontata con i valori riferiti da Fiebiger *et al*<sup>5</sup> (38,2%) e da Sabroe *et al*<sup>13</sup> (30,8%), cioè dai due gruppi che da più tempo si sono occupati dell'argomento. La ragione di ciò è da ricercare, verosimilmente, in una più accurata selezione del nostro campione, sottoposto a numerosi accertamenti ematochimici e strumentali al fine di ridurre al minimo le diagnosi di OCI.

I nostri risultati, tuttavia, consentono anche alcune riflessioni sui fattori che sembrano condizionare le reazioni positive al test intradermico. La sede più idonea di esecuzione è la superficie volare del terzo superiore dell'avambraccio, tra l'altro più accessibile e meno soggetta a reazioni dermografiche indotte dal trauma meccanico. Questo, che è correlato con la penetrazione dell'ago, risulta infatti più marcato al dorso in rapporto al maggiore spessore dell'epidermide. Il dato, d'altra parte, sembrerebbe essere confermato dalla più elevata frequenza di reazioni positive al dorso (28 vs 23) e dalla loro maggiore estensione (diametro medio: 9,4 vs 7,0 mm).

Il test delle diluizioni scalari, del resto, ha confermato la possibilità di reazioni falsamente positive. Queste, pertanto, debbono essere verificate ogni qual volta si osserva una positività al test intradermico con siero autologo come tale.

La quantità di siero inoculata, invece, non sembra condizionare la frequenza delle reazioni positive. In considerazione di ciò riteniamo che sia preferibile utilizzare 20 µl, invece dei 50 riportati in letteratura<sup>12,13,15</sup>, anche per evitare di disperdere il siero nel tessuto sottocutaneo, causa di false reazioni positive.

La modalità di preparazione del siero, infine, non pare influenzare la reattività cutanea. In particolare, non è stato riscontrato un aumento della frequenza delle reazioni positive dopo refrigerazione del siero. Il dato contrasta con quanto ipotizzato da Fiebiger *et al*<sup>5</sup>, in quanto la refrigerazione avrebbe dovuto evitare la denaturazione delle proteine termolabili del complemen-

to e, di conseguenza, avrebbe dovuto aumentare la possibilità di interagire con gli autoanticorpi anti-FcεRIα.

In conclusione, il test intradermico con siero autologo deve essere eseguito nel terzo superiore della superficie volare dell'avambraccio, inoculando 20 µl, unitamente a pari quantità di soluzione fisiologica. Le reazioni eritemato-pomfoidi, anche quando di diametro superiore di 1,5 mm a quelle eventualmente indotte dalla soluzione fisiologica, debbono essere confermate dal test delle diluizioni scalari.

## Bibliografia

- Grattan CHE, Boon AP, Eady RAJ, et al. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediate-late-phase-reactions. *Int Arch Appl Immunol* 1990; 93: 198.
- Grattan CHE, Francis DM, Hide M, et al. Detection of circulating histamine-releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695.
- Orsterhoff B, Rappersberger K, Wang B. Immunomorphologic characterization of FcεRI-bearing cells within the human dermis. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 315.
- Fabrizi P, Volpi V, Caproni M. L'orticaria cronica autoimmune. *G Ital Dermatol Venereol* 2001; 136: 253.
- Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, et al. Anti-FcεRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. *J Clin Invest* 1998; 101: 243.
- Marone G, Spadaro G, Palumbo C, et al. The anti-IgE/anti-FcεRIα autoantibody network in allergic and autoimmune diseases. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 17.
- Ferrer M, Kinè J, Kaplan AP. Comparative studies of functional binding assays for IgG anti-FcεRIα (α-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 672.
- Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, et al. Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 651.
- Pigatto P, Valsecchi RH. Clinical and laboratory evaluations in 348 chronic urticaria patients. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2000; 54: 13.
- Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1001.
- Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446.
- Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 29.
- Sabroe RA, Seed PT, Stat C, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patient with and without anti-FcεRIα or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 443.
- Lisi P, Agostinelli D, Assalve D, et al. La sindrome orticaria angioedema cronica: proposta di un protocollo per l'inquadramento eziologico. *Res Epidemiologica* 1999; 3: 13.
- Cancian M, Bendo R, Bertollo L, et al. Orticaria cronica con reattività cutanea positiva nei riguardi del siero autologo: caratteristiche cliniche, biochimiche ed immunologiche. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1998; 8: 518.

## Sensibilizzazione ai conservanti contenuti nei cosmetici

Stylianos Voudouris, Simonetta Silvani, Tommaso Bianchi, Massimiliano Pazzaglia e Antonella Tosti

**Riassunto.** *Obiettivo:* i conservanti rappresentano un'importante causa di allergia da contatto ai cosmetici. Il nostro studio ha valutato la prevalenza di sensibilizzazione ai più comuni conservanti utilizzati dall'industria cosmetica: metildibromoglutaronitrile/fenossietanolo (MDBGN/F) o Euxyl K400®, metilcloroisotiazolinone/metilisotiazolinone (MCI/MI) o Kathon CG®, formaldeide, parabeni, Quaternium 15® ed imidazolidinilurea. *Materiali e metodi:* dal gennaio 2000 al giugno 2003 sono stati sottoposti a patch test con 34 apteni, comprendenti quelli della serie standard SIDAPA, 2.591 soggetti con sospetta dermatite allergica da contatto. *Risultati:* 262 soggetti (10,1%), di cui 162 donne e 100 uomini, sono risultati positivi ad almeno uno dei conservanti in esame. Le mani e gli arti superiori, seguiti da tronco e viso, erano le sedi più frequentemente colpite. Euxyl K400® è risultato l'allergene di maggior riscontro (5,9%), seguito da Kathon CG® (4,0%), formaldeide (1,4%), parabeni (0,9%), Quaternium 15® (0,7%), imidazolidinilurea (0,3%). *Conclusioni:* i nostri dati, percentualmente un po' più alti rispetto a quelli riportati in letteratura, evidenziano l'aumento di sensibilizzazione a Euxyl K400®, mentre per quanto riguarda gli altri 5 conservanti il trend risulta costante.

**Parole chiave:** Euxyl K400®, Kathon CG®, formaldeide, parabeni, Quaternium 15®, imidazolidinilurea, conservanti, cosmetici, dermatite allergica da contatto.

**Summary.** *Sensitization due to preservatives in cosmetics. Background:* preservatives in cosmetics are an important cause of contact allergy. Our study had evaluated the prevalence of sensitization to the most common preservatives in cosmetic products: methyl(dibromo)glutaronitrile/phenoxyethanol (Euxyl K400®), methyl(chloro)isothiazolinone (Kathon CG®), formaldehyde, parabens, Quaternium 15®, imidazolidinyl urea. *Methods:* from January 2000 to June 2003, 2591 patients with suspected allergic contact dermatitis were tested with 34 haptens, including those of SIDAPA standard series. *Results:* 262 patients, 162 females and 100 males, were positive to at least one of the preservatives tested. The sites most frequently affected were hands, trunk and face. The highest rate of positive reactions were found to Euxyl K400® (5.9%) followed, in decreasing order, by Kathon CG® (4.0%), formaldehyde (1.4%), parabens (0.9%), Quaternium 15® (0.7%), and imidazolidinyl urea (0.3%). *Conclusions:* our results, slightly higher than those reported in the literature, show the increasing trend of Euxyl K400® and the constant trend of the other 5 preservatives.

**Key words:** Euxyl K400®, Kathon CG®, formaldehyde, parabens, Quaternium 15®, imidazolidinyl urea, preservatives, cosmetics, allergic contact dermatitis.

### Introduzione

I conservanti, dopo i metalli e i profumi, sono un gruppo di sostanze che frequentemente determinano dermatite da contatto. La maggior parte di essi possiede un'azione antimicrobica, altri sono dotati anche di potere antiossidante. Per tali caratteristiche sono utilizzati dall'industria cosmetica per prevenire il deterioramento e la contaminazione dei prodotti.

Possono essere impiegati singolarmente o in

combinazione, a concentrazioni differenti che possono variare da 3-5 ppm sino all'1% del prodotto finale. La maggior parte dei cosmetici contengono combinazioni di conservanti che agiscono in modo sinergico.

I prodotti non a risciacquo (leave on) sono considerati maggiormente responsabili di reazioni allergiche rispetto a quelli a risciacquo (rinse off) a causa della loro più lunga permanenza sulla cute; inoltre, il rischio è maggiore se il cosmetico è applicato su cute non perfetta.

tamente integra.

Il nostro studio ha voluto valutare, in soggetti con sospetta dermatite allergica da contatto (DAC), la sensibilizzazione a 6 conservanti: metildibromoglutaronitrile/fenossietanolo (MDBGN/F), metilcloroisotiazolinone/metilisotiazolinone (MCI/MI), formaldeide, parabeni, Quaternium 15<sup>®</sup>, imidazolidinilurea.

## Materiali e metodi

Dal gennaio 2000 al giugno 2003 sono stati osservati 2.591 soggetti (1.555 femmine e 1.036 maschi), di età compresa tra i 18 e i 72 anni, con età media 38,3±12, giunti nel nostro ambulatorio per una sospetta DAC. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie standard SIDAPA integrata (tabella I). Ove indicato dall'anamnesi sono state saggiate serie aggiuntive. Gli allergeni sono stati forniti da Hermal-Trolab (Reinbeck b. Hamburg, Germania) e FIRMA (Firenze, Italia).

Tabella I – Apteni saggiati.

Apteni	Concentrazione (*)
Potassio bicromato	0,5%
Nichel solfato	5,0%
para-fenilendiamina (PFD) base	1,0%
Balsamo del Perù	25,0%
Neomicina solfato	20,0%
Benzocaina	5,0%
Miscela di parabeni	6,0%
Colofonia	20,0%
Alcoli di lanolina	30,0%
Resina epossidica	1,0%
Miscela di tiurami	1,0%
N-isopropil-N'-fenil-PFD	0,1%
Etilendiamina dicloridrato	1,0%
Miscela di profumi	8,0%
Resina para-ter-butilfenol-formaldeidica	1,0%
Quaternium 15 <sup>®</sup>	1,0%
Imidazolidinilurea	2,0%
Timerosal	0,1%
Euxyl K400 <sup>®</sup>	2,5%
Mercaptobenzotiazolo	2,0%
Vaselina	100,0%
Giallo 3 disperso	1,0%
Blu 124 disperso	1,0%
Tixocortolo pivalato	1,0%
Miscela di composite	6,0%
Iodopropinilbutilcarbamato	0,1%
Budesonide	0,1%
Cobalto cloruro	1,0%
Kathon CG <sup>®</sup>	0,0%
Formaldeide	1,0%
Idrocortisone-17-butirrato	1,0%
Cocamidopropilbetaina	1,0%
Clorexidina digluconato	0,5%
Euxyl K400 <sup>®</sup>	0,5%

(\*) tutti in vaselina tranne Kathon CG<sup>®</sup>, formaldeide, cocamidopropilbetaina, clorexidina gluconato, Euxyl K400<sup>®</sup> 0,5% in acqua e idrocortisone-17-butirrato in alcool

I test epicutanei sono stati applicati su cute sana nella parte superiore del dorso con Finn chamber<sup>®</sup>

on Scanpor<sup>®</sup> (Tuusula, Finlandia), e ricoperti con cerotto Fixomull (Hamburg, Germania). La lettura è stata eseguita dopo 48 (D2) e 72 ore (D3).

## Risultati

Dei 2.591 pazienti sottoposti a test epicutanei, 262 (10,1%), sono risultati positivi ad almeno uno dei conservanti in esame. Di questi, 162 (61,8%) erano donne e 100 (38,2%) uomini. In particolare, 153 pazienti (5,9%) sono risultati positivi a MDBGN/F (Euxyl K400<sup>®</sup>), 104 (4,0%) a MCI/MI (Kathon CG<sup>®</sup>), 36 (1,4%) a formaldeide, 23 (0,9%) a parabeni, 17 (0,7%) a Quaternium 15<sup>®</sup> e 9 (0,3%) a imidazolidinilurea (tabella II). Il rapporto tra maschi e femmine risultati positivi ai 6 conservanti era di 1:2 circa.

Tabella II - Reazioni positive ai 6 conservanti saggiati mediante patch test in 2.541 pazienti.

Conservanti	Pazienti positivi	
	No.	%
MDBGN/F (Euxyl K400 <sup>®</sup> )	153	5,9
MCI/MI (Kathon CG <sup>®</sup> )	104	4,0
Formaldeide	36	1,4
Parabeni	23	0,9
Quaternium 15 <sup>®</sup>	17	0,7
Imidazolidinilurea	9	0,3

Nelle 162 donne sono state osservate complessivamente 221 risposte positive: 99 (44,8%) a MDBGN/F, 67 (30,3%) a MCI/MI, 22 (9,9%) a formaldeide, 16 (7,2%) a parabeni, 11 (5,0%) a Quaternium 15<sup>®</sup>, 6 (2,7%) a imidazolidinilurea. Nei 100 uomini, 121 risposte positive: 54 (44,6%) a MDBGN/F, 37 (30,6%) a MCI/MI, 14 (11,6%) a formaldeide, 7 (5,8%) a parabeni, 6 (4,9%) a Quaternium 15<sup>®</sup> e 3 (2,5%) a imidazolidinilurea (tabella III).

La dermatite da contatto era localizzata al volto (35,1%), alle mani/arti superiori (42,7%), al tronco (34,7%), ai piedi/arti inferiori (20,9%), diffusa (1,1%) (tabella IV).

Nei 262 pazienti positivi ai conservanti il 21%

Tabella III - Percentuale di reazioni positive in 262 pazienti allergici ai conservanti.

Conservanti	Femmine	Maschi	Totale	%
MDBGN/F (Euxyl K400 <sup>®</sup> )	99	54	153	44,7
MCI/MI (Kathon CG <sup>®</sup> )	67	37	104	30,4
Formaldeide	22	14	36	10,5
Parabeni	16	7	23	6,7
Quaternium 15 <sup>®</sup>	11	6	17	5,0
Imidazolidinilurea	6	3	9	2,7
	221(64,6%)	121(35,4%)	342	100

aveva una storia di dermatite atopica, mentre nell'intero campione sottoposto a patch test la percentuale degli atopici era del 14%. Una sicura rilevanza clinica era presente in 106 casi (40,5%).

Tabella IV - Localizzazione della dermatite nei 262 soggetti sensibilizzati ai conservanti.

Sedi	No.	Pazienti	%
Volto	92		35,1
Mani/arti superiori	112		42,7
Tronco	91		34,7
Piedi/arti inferiori	55		20,9
Diffusa	3		1,1
	353		100

La maggioranza dei pazienti risultati positivi ad uno o più conservanti presentava una sensibilizzazione anche ad altri allergeni. I più frequenti risultavano essere: nichel solfato, miscela di profumi, potassio bicromato, neomicina solfato, timerosal e *p*-fenilendiamina (tabella V).

Tabella V - Risposte positive ad altri allergeni della serie standard SIDAPA.

Allergeni	No. risposte positive
Nichel	70
Miscela di profumi	60
Potassio bicromato	42
Neomicina solfato	34
Timerosal	32
<i>p</i> -Fenilendiamina	31

## Discussione

Il nostro studio conferma che i conservanti costituiscono un importante causa di DAC da cosmetici. In particolare sono stati esaminati 6 conservanti di largo impiego, in una popolazione di 2.951 soggetti sottoposti a patch test per sospetta DAC.

Il conservante risultato più frequentemente positivo, in accordo anche con i dati della letteratura, è MBDGN/F o Euxyl K400®, ma con una percentuale lievemente più alta (5,4%)<sup>1-7</sup>. Introdotto nel mercato europeo nella metà degli anni ottanta ed in quello statunitense nel 1990, continua ad essere uno dei conservanti più usati dall'industria cosmetica. La parte allergizzante di questo prodotto è rappresentata dal metildibromoglutaronitrile.

L'incidenza di sensibilizzazione al MBDGN/F è in costante aumento, come confermato anche dagli studi di prevalenza condotti sia in

Europa che negli Stati Uniti d'America<sup>6-8</sup>. Uno di questi<sup>6</sup>, eseguito in 11 differenti paesi europei, ha dimostrato un significativo aumento dell'incidenza dell'allergia a questo conservante, che è passata dallo 0,7% del 1991 al 3,5% del 2000. In Europa l'incidenza dell'allergia a MBDGN/F, tuttavia, varia a seconda del paese: il dato è probabilmente in relazione ai diversi metodi di testificazione.

MCI/MI o Kathon CG® è stato largamente utilizzato negli ultimi 20 anni come conservante della parte solubile dei cosmetici. Il suo basso costo ed il suo elevato potere antimicrobico, anche a basse concentrazioni, hanno contribuito all'incremento dell'utilizzo di questa sostanza. Ciò ha determinato un marcato aumento del numero di reazioni allergiche, con una frequenza che varia dal 3% all'8%<sup>2,6,9</sup>. A causa di questo elevato potere sensibilizzante, MCI/MI è stato gradualmente sostituito da altri conservanti. Negli ultimi 10 anni il trend generale della sensibilizzazione a MCI/MI è in discesa<sup>10</sup>.

Nel nostro studio la frequenza di sensibilizzazione a questa sostanza è risultata pari al 4%, valore lievemente più alto rispetto ai dati riportati in letteratura<sup>4,6</sup>. Attualmente l'uso di MCI/MI è sconsigliato in prodotti che rimangono a contatto con le mucose e l'Unione europea ne vieta l'uso nei farmaci topici.

La frequenza di sensibilizzazione a formaldeide da noi riscontrata è risultata pari a 1,4%, valore inferiore a quelli riportati da altri Autori<sup>6,10</sup>. Questa percentuale è comunque elevata considerando che le normative europee ne limitano l'impiego e che il suo uso nella conservazione dei cosmetici è limitato quasi esclusivamente ai prodotti "rinse off". Tale fatto può essere attribuito al suo impiego, ancora diffuso, in ambito professionale (personale sanitario)<sup>11</sup>. Le fonti di sensibilizzazione possono essere di 3 tipi: sostanze conservate con formaldeide libera, sostanze contenenti liberatori di formaldeide (bronopol, Quaternium 15®, imidazolidinilurea, diazolidinilurea, dimetilol-dimetil-idantoina) e resine formaldeidiche.

Nel nostro studio i conservanti presi in considerazione che rilasciano formaldeide sono Quaternium 15® e imidazolidinilurea; quest'ultima, dopo i parabeni, è il conservante più utilizzato nei cosmetici. La percentuale di risposte positive a Quaternium 15® è risultata pari a 0,7%, mentre per imidazolidinilurea a 0,3%,

dati leggermente più bassi rispetto a quelli di altri studi europei<sup>2,6,10,12</sup>.

La frequenza delle reazioni allergiche da noi rinvenute ai parabeni, pari a 0,9%, è sicuramente bassa, specie in considerazione del fatto che tali conservanti sono tra i più utilizzati dall'industria cosmetica. Anche i dati in letteratura confermano il loro basso potere sensibilizzante (1%), confermandoli fra i più sicuri attualmente in uso<sup>6,10</sup>.

Nel nostro campione, costituito da 2.591 pazienti, 262 (10,1%) sono risultati positivi ad almeno uno dei conservanti presi in considerazione. Le femmine erano maggiormente colpite da DAC da cosmetici, probabilmente per l'uso più frequente di queste ultime rispetto ai maschi. Le localizzazioni più comuni delle lesioni sono state mani e volto; la rilevanza clinica era stabilita soltanto nel 40,5% dei pazienti esaminati.

Molti dei nostri pazienti sono risultati positivi anche ad altri allergeni che possono essere contenuti nei cosmetici, come nichel (70 positività) e fragranze (60 positività).

In conclusione, i conservanti sono un'importante causa di DAC; in particolare alcuni di essi, come Euxyl K400<sup>®</sup>, Kathon CG<sup>®</sup> e formaldeide, hanno un alto potere sensibilizzante, mentre altri (imidazolidinilurea, Quaternium 15<sup>®</sup> e parabeni) possono essere considerati più sicuri. Inoltre, i nostri dati confermano il trend dell'andamento di sensibilizzazione ai conservanti dei cosmetici, anche se in alcuni casi sono lievemente differenti dai dati riportati in lettera-

tura. Le differenze sono dovute probabilmente sia alla selezione dei pazienti da sottoporre a patch test che alla diffusione e all'utilizzo locale dei diversi conservanti.

## Bibliografia

1. Jackson JM, Fowler JF. Methyl-dibromoglutaronitrile (Euxyl K400): a new and important sensitizer in the United States? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 934.
2. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 911.
3. Geier J, Schnuch A, Brasch J, et al. Patch testing with methyl-dibromoglutaronitrile. *Am J Contact Derm* 2000; 11: 207.
4. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 1996-1998. *Arch Dermatol* 2000; 136: 272.
5. Giusti F, Neri F, Maglietta R, et al. I conservanti dei prodotti topici come causa di dermatite allergica da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 2002; 137: 117.
6. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe: a 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis* 2002; 46: 207.
7. Zachariae C, Rastogi S, Devantier C, et al. Methyl-dibromoglutaronitrile: clinical experience and exposure-based risk assessment. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 150.
8. De Groot AC, van Ginkel CJ, Weyland JW. Methyl-dibromoglutaronitrile (Euxyl K400): an important "new" allergen in cosmetics. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 743.
9. Tosti A, Vincenzi C, Trevisi P, et al. Euxyl K400: incidence of sensitization, patch test concentration and vehicle. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 193.
10. Schnuch A, Geier J, Uter W, et al. Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides: results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 1998; 138: 467.
11. Rietschel RL, Mathias CG, Fowler JF Jr, et al. Relationship of occupation to contact dermatitis: evaluation in patients tested from 1998 to 2000. *Am J Contact Derm* 2002; 13: 170.
12. Thompson TR, Belsito DV. Regional variation in prevalence and etiology of allergic contact dermatitis. *Am J Contact Derm* 2002; 13: 177.

## Dermatite da contatto professionale nel settore tessile

Achille Sertoli<sup>1</sup>, Maria Cristina Acciai<sup>2</sup>, Alessandro Resti<sup>2</sup> e Laura Parrini<sup>3</sup>

**Riassunto.** Sono stati esaminati 21 casi di dermatite da contatto professionale in lavoratori del settore tessile, osservati presso i Centri Medico-legali INAIL di Firenze e Prato nel periodo 1996-2002. Nella casistica selezionata predomina il sesso maschile, l'età media è di 39 anni, le dermatiti allergiche da contatto sono più frequenti, l'atopia non sembra avere alcun valore aggravante, le sedi più colpite sono le mani, la mansione più interessata è quella di tintore. Tra gli apteni predominano: disperso arancio 3 e l'intermedio *p*-aminoazobenzene tra i coloranti; cobalto, bicromato di potassio e idrossilammonio tra i mordenti; le resine alicicliche tra quelle di rifinizione. Dal confronto tra la casistica studiata nel 1984-1986 e quella attuale la differenza più significativa riguarda le resine di rifinizione che nel primo periodo davano una sola positività, mentre sono presenti 11 positività (4 come resine alicicliche) nel secondo periodo (1996-2002). L'indagine ha ribadito l'estrema utilità delle serie addizionali, ha evidenziato la comparsa di sostanze sensibilizzanti quali le resine alicicliche, ha inoltre confermato che il settore della tintoria e rifinizione ("nobilitazione tessile") è tra i più coinvolti per quanto concerne rischi di interesse dermatologico.

**Parole chiave:** dermatite da contatto professionale, industria tessile, tintoria, rifinizione, resine di rifinizione.

**Summary.** *Occupational contact dermatitis in the textile industry.* The Medical Legal Centres of the INAIL (Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro) situated in Florence and Prato conducted a 6-year study (from January 1996 to June 2002) in the local textile industry. Twenty-one patients, predominantly males (17 cases), average age 39 years, were found to be affected with occupational contact dermatitis (CD). Allergic contact dermatitis (ACD) was more frequent (18 cases) than the irritant one (ICD); atopy does not appear to have any worsening value; the lesions are more frequently localized on the hands with the predominant clinical features of a chronic eczema; 15 cases were patients working in the dyeing and finishing processes. Common allergens were dispersed dyes, *p*-aminoazobenzene, cobalt dichloride, potassium dichromate in dyeing workers, and cyclized urea derivative resins in finishing workers. Other allergens included preservatives (Kathon CG<sup>®</sup>, mercuric chloride, chloracetamide, etc) in lubricating oil used in carding and spinning processes. The most important differences between the present study and the one observed in the period 1984-1986 in the same INAIL Medical Legal Centres are the reactions to textile finish resins. In an earlier period these allergens gave only one positivity. In the present study (1996-2002) the positive reactions detected to textile finish resins were 11:4 of these were to cyclized urea derivatives (dimethylol dihydroxy ethyleneurea in 2 cases, dimethylol propylene urea in 1 case and tetramethylol acetylenediurea in an other case). This study confirms that dyeing and finishing workers are the most affected by occupational ACD and that in textile finishing processes there is an increase in sensitivity to resins used for finishes.

**Key words:** occupational allergic contact dermatitis, textile industry, dyeing and finishing processes, textile finish resins.

### Introduzione

Il Distretto tessile pratese, che oltre alla provincia di Prato comprende anche comuni della provincia di Firenze (Calenzano e Campi Bisenzio) e di Pistoia (Agliana e Montale), conta circa 40.000 addetti (in totale per industria tessile e delle confezioni). Con 6.500 imprese tessili è al primo posto in Italia per numero di unità produttive,

con una netta prevalenza di microimprese. La produzione tessile pratese ha subito sostanziali modificazioni nell'ultimo decennio. Fino alla fine degli anni '80, infatti, la produzione prevalente era rappresentata dai tessuti di tipo tradizionale ed in particolare dal cardato. Dai primi anni '90 crisi di prodotto e di mercato hanno portato ad un progressivo affermarsi della produzione dei cosiddetti tessuti non tradizionali o speciali, quali spal-

<sup>1</sup>INAIL, Direzione regionale Toscana, Centro medico-legale, Consulenza dermatologica, Firenze;

<sup>2</sup>INAIL, Centro medico-legale, Prato;

<sup>3</sup>INAIL, Direzione regionale Toscana, Centro medico-legale, Firenze.

Il lavoro è stato presentato come comunicazione al 3° Congresso Nazionale SIDAPA, 23-24 ottobre 2003, Bari.

Prof. Achille Sertoli, INAIL Sede di Firenze, Centro medico-legale, Via delle Porte Nuove 61, 50144 Firenze.

Pervenuto il 3 gennaio 2004

mati, floccati, resinati, basati sulla preparazione di “mescole” (miscele di resine in solventi, in diociltalato o acqua, additivate con pigmenti ed ausiliari) deposte con vari meccanismi su supporti di tessuto più o meno nobile. Tipico tessuto non tradizionale è rappresentato dalla “fintapelle”.

Il picco di produzione dei tessuti speciali si è avuto alla fine degli anni '90, quando ha raggiunto circa il 35% dell'intera produzione pratese. Questo incremento si è realizzato sia attraverso l'integrazione della nuova produzione in aziende già esistenti sia con la creazione di nuove imprese, nate per svolgere le lavorazioni speciali. Tutto ciò ha determinato un sensibile aumento del numero di addetti in questo settore, migrati da altri in crisi, nonché un considerevole incremento nell'impiego di prodotti chimici ed in particolare, per la peculiarità delle lavorazioni speciali, di resine.

La ricerca è stata eseguita innanzitutto per valutare, nella casistica appartenente al settore tessile ed osservata presso i Centri Medico-legali dell'INAIL (Istituto Nazionale Assicurazioni contro gli Infortuni sul Lavoro) di Firenze e di Prato, il risultato degli esami allergodiagnostici con rilevanza attuale rispetto a rischio<sup>1-5</sup>, sesso, età, mansione e quindi diagnosi, cioè dermatite allergica da contatto (DAC) o dermatite da contatto irritante (DCI). Il secondo scopo è stato quello di confrontare il risultato dei patch test ottenuti nelle stesse strutture ed in analoga casistica del 1984-1988, cioè circa 10 anni prima, per controllare se eventuali modificazioni della tecnomerceologia avessero avuto influenza sui risultati dei test eseguiti in periodi diversi<sup>6,7</sup>.

Più particolarmente gli obiettivi della nostra ricerca sono stati:

1. confermare o meno la diagnosi di dermatite da contatto professionale (DC prof);
2. accertare: a) il rapporto maschi e femmine nella casistica complessiva e tra i casi di DAC e DCI; b) l'età media sul totale dei casi, per sesso e per diagnosi; c) le sedi più colpite; d) la presenza di atopia familiare e/o personale; e) le mansioni responsabili e l'appartenenza a queste dei casi di DAC e DCI osservati; f) il numero di apteni positivi della serie standard e della serie addizionale “tessile”; g) gli apteni con rilevanza clinica primaria e secondaria attuali in rapporto alla mansione svolta;
3. confrontare le sensibilità riscontrate nella casistica attuale con quelle ottenute in analoga casistica ma osservata nelle stesse strutture nel periodo 1984-1988;
4. valutare in quanti casi la diagnosi di DAC prof è stata fatta in base solo ai risulta-

ti ottenuti con la serie addizionale.

## Materiali e metodi

L'indagine è stata condotta dal gennaio 1996 al giugno 2002 sulla casistica inviata presso i Centri Medico-legali di Firenze e di Prato per l'eventuale primo riconoscimento di malattia professionale (DC prof), per ricaduta o per revisione attiva (richiesta dall'INAIL) o passiva (richiesta dall'infortunato) della percentuale di inabilità. Sono stati indagati 21 soggetti in cui è stata formulata la diagnosi di DC prof. Ad ogni paziente è stata fatta innanzitutto un'anamnesi patologica familiare e personale relativa alla atopia cutanea e/o mucosa, possibile concausa di DC prof. Quindi con l'anamnesi lavorativa è stata precisata l'ultima mansione, presumibilmente causa della dermatite, esercitata dall'infortunato e, nell'ambito di questa, i manufatti o i prodotti responsabili (guanti di protezione, olii di ensimaggio, etc). L'indagine allergodiagnostica è stata eseguita mediante patch test, prick test e test immunoallergologici per il dosaggio delle IgE totali o specifiche.

*Patch test:* è stato impiegato l'apparato testante Finn chamber (Epitest, Finland; Merck, Milano) su Scampor (Alpharma AS, Norway). Come serie standard è stata adottata con modificazioni, fino al 1999, quella suggerita dal GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto ed Ambientali) e nel 2001 e 2002 quella consigliata dalla SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale). Anche la serie addizionale “tessile” è stata da noi allestita e variamente modificata negli anni, dopo il 1996, in base alle indicazioni della letteratura ed ai suggerimenti delle ditte produttrici di materiale aptenico e, soprattutto per i singoli casi, alle informazioni ricavate dall'anamnesi e dalle schede di sicurezza inerenti il rischio fornite dal datore di lavoro.

Il materiale aptenico già allestito è stato scelto nei cataloghi FIRMA, Chemotecnique Diagnostics (Euromedical, Calozicorte), Trolab-Hermal (Merck, Milano) e Brial (Lofarma, Milano); se non presente nei cataloghi è stato da noi preparato adottando per concentrazioni e veicolo quelli indicati dalla letteratura\*. La quantità di materiale aptenico in veicolo semiso-

\* Ringraziamo la FIRMA SpA Allergeni per la preziosa collaborazione.

lido (vaselina) oscillava da 20 a 30 mg (peso del filamento di circa 5 mm spremuto dall'ugello del flacone o spinto fuori dalla siringa); quello in veicolo liquido (acqua) corrispondente a circa 20 ml (una goccia).

L'apparato testante è sempre stato rimosso a 48 ore. I controlli finali delle reazioni sono stati fatti a 4 e a 7 giorni dalla rimozione. Per la valutazione delle reazioni e della loro rilevanza clinica ci siamo attenuti ai criteri GIRDCA riportati nel memorandum sulla Diagnostica della Dermatite da contatto 1997 della Commissione SIDEV-GIRDCA<sup>8</sup>.

*Prick test:* quando ritenuto necessario, nei pazienti con sospetta atopia cutanea o mucosa, presente o passata, familiare o personale, sono stati eseguiti prick test con i principali inalanti, pollini e alimenti. Sono stati utilizzati allergeni e aghi monouso Biomicon della Lofarma (Milano).

*Test immunoallergologici in vitro:* in alcuni casi i risultati dei prick test sono stati controllati con il dosaggio fluoroenzimatico (Pharmacia CAP System, Sweden) delle IgE totali e delle IgE specifiche.

## Risultati e commento

Sono stati definiti 21 casi di DC prof in lavoratori del settore tessile. Le caratteristiche della casistica sono riassunte nella tabella I. Risulta che il sesso prevalente era quello maschile: 17 soggetti (età media: 40 anni) contro 4 di sesso femminile (età media: 39 anni). Evidentemente nell'attività tessile predominano mansioni a rischio elevato che rendono ancora preferibile il reclutamento di mano d'opera maschile.

Le DAC (18 casi) superano di gran lunga le DCI (3 casi) e probabilmente ciò significa che nell'industria tessile le sostanze sensibilizzanti superano nettamente quelle irritanti.

Per quanto riguarda l'età media dei pazienti con DC prof, questa era 39,5 anni senza differenze sostanziali tra i 2 sessi (40 per i maschi e 39 per le femmine), ma con una differenza considerevole in rapporto alla diagnosi; l'età media, infatti, sale a 41 anni per le DAC e era 32 per le DCI.

Le mani erano sempre interessate, ma in alcuni soggetti erano coinvolte altre sedi come avambracci, volto (airborne) e scroto (autocontatto).

L'atopia mucosa e cutanea nell'anamnesi familiare e personale non raggiungeva livelli significativi contrariamente a quanto ci potremmo at-

tendere in un ambiente di lavoro particolarmente polveroso. Infatti essa era presente soltanto in 3 tintori.

Le mansioni più colpite sono riportate nella tabella II. Erano gli addetti alla tintoria (12 su 21, di cui 9 con DAC) i soggetti più colpiti, venendo a contatto con sostanze verosimilmente più sensibilizzanti. Seguivano dagli addetti alla filatura (6 casi di DAC) ed alla rifinitura (3 casi di DAC); tra questi ultimi è emersa una nuova mansione a rischio, dovuta alla modificazione del ciclo tecnologico dopo il '90, che è quella dello spalmatore (2 casi di DAC).

Nel complesso sono state riscontrate 27 positività, con rilevanza clinica attuale primaria per DAC prof, nei confronti di apteni della serie standard GIRDCA/SIDAPA (tra i quali predominano potassio bicromato, *p*-fenilendiamina, isopropil-*p*-fenilendiamina) e 58 positività ad apteni della serie addizionale (tra cui predominano cobalto cloruro, *p*-aminoazobenzene, disperso arancio 3) (tabella I).

Dalla tabella III si ricavano quali apteni per mansione sono risultati a rilevanza clinica attuale primaria. Nella filatura e roccatura le sensibilizzazioni sono dovute ai biocidi senza prevalenza di una sostanza sull'altra. Nella tintoria prevalgono ancora i coloranti dispersi, tra cui l'arancio 1 e 3, il nero 1 e il blu 106, mentre manca inaspettatamente il blu 124. Anche gli intermedi (*p*-aminoazobenzene, dimetilaminoazobenzene, *p*-aminofenolo, *p*-aminoazotoluene), *p*-fenilendiamina e diamminodifenilmetano sembrano assumere una certa importanza con ben 12 reazioni positive. Tra i mordenti segnaliamo la nota sensibilizzazione ai metalli e quella molto meno frequente a idrossilammonio solfato e cloruro. Nel settore della rifinitura assumono un posto di primo piano le resine ed in particolare i derivati dell'urea ciclizzata (dimetiloldiidrossietilenurea con 2 positività, dimetilolpropilenurea e tetrametilolacetilendiurea entrambe con 1 positività) che perciò al momento sembrerebbero le più usate.

Tra gli apteni a rilevanza clinica attuale secondaria (tabella III) i corticosteroidi affiancano la neomicina solfato ed i parabeni componenti dei topici probabilmente usati per curare l'eczema.

Merita segnalazione tra i risultati generali la circostanza che soltanto 21 soggetti, in 6 anni (1996-2002) hanno fruito a vario titolo dell'assistenza INAIL perché affetti da DC professionale su 40.000 addetti dell'industria tessile e delle confezioni. Questo potrebbe essere spiegato: a) con una mag-

Tabella I - Dati significativi relativi alla casistica osservata (sesso, età, atopia, mansione), risultati dei patch test con serie standard (SS) e serie addizionale (SA), anno di osservazione, diagnosi.

Pazienti	Sesso	Età	Atopia				Mansioni	Patch test		Anno	Diagnosi
			fam. Mu	Cu	pers. Mu	Cu		SS	SA		
1. Rosa A	F	46	-	-	-	-	Filatore	PPFD 0,1% Kathon CG® 0,01%		1996	DAC prof
2. Rossano A	M	40	-	-	-	-	Addetto tintoria	-	-	1999	DCI prof
3. Medi A	M	59	-	-	-	-	Addetto tintoria	Cr VI 0,5% Cobalto cloruro 1%	Cromo tricloriglioruro 2% R. dimetilolpropileneurea 10% R. tetrametilolacetilendiurea 5% R. ureaformaldeidica 10% Rosso base 46 1%	2001	DAC prof
4. Lidia B	F	58	-	-	-	-	Addetto rifinitura	IPPD 0,1% Etilendiamina 1% Balsamo Peru 25% Profumi mix 8%	Disperso nero 1 1%	1996	DAC prof
5. Giulio B	M	39	-	-	-	-	Addetto tintoria	Cr VI 0,5%	Cobalto cloruro 1%	1997	DAC prof
6. Enrico B	M	33	-	-	+	-	Addetto tintoria	Cr VI 0,5% Neomicina solf. 20%	-	1997	DAC prof
7. Fabrizio B	M	42	-	-	+	-	Addetto tintoria	-	Rosso base 46 1% Reattivo rosso 238 1%	2001	DAC prof SA*
8. Radouane B	M	39	-	-	-	-	Addetto tintoria	Tiuram mix 1%	-	2002	DAC prof
9. Tania B	F	22	-	-	-	-	Filatore	Parabeni mix 15%	Tetraetilenglicole dimetilacrilato 2%	1998	DAC prof SA*
10. Giovanni C	M	32	-	-	-	-	Filatore	PFD 1% Disperso giallo 3 1% DP/DF 30%	p-Aminoazobenzene 0,25% p-Aminoazotoluene 1% p-Aminofenolo 1% Dimetilaminoazobenzene 1% Dispersi mix 1% Disperso arancio 3 1% Disperso arancio 1 1% Disperso nero 1 1% Reattivo nero 5% Rosso base 46 1%	2001	DAC prof
11. Pietro C	M	50	-	-	-	-	Filatore	PFD 1% Euxyl K400® 1,5% Parabeni mix 15%	Parabeni mix 15% p-Aminoazobenzene 0,25% Benzalconio cloruro 0,1% Blancophor 2% Dispersi mix 1% Disperso arancio 3 1% Disperso blu 106 1%	1998	DAC prof
12. Matilde C	F	30	+	-	+	-	Addetto tintoria	Nichel solfato 5% Propolis 20%	p-Aminoazobenzene 0,25%	1997	DAC prof
13. Ernesto C	M	31	-	-	-	-	Addetto tintoria	-	-	1997	DCI prof
14. Renato F	M	60	-	-	-	-	Addetto tintoria	-	Cobalto cloruro 1% R.melaminoformaldeidica 7%	1999	DAC prof SA*
15. Francesco G	M	32	-	-	-	-	Filatore	Nichel solfato 5% Profumi mix 8% Mercurio ammonio cloruro 1%	Cobalto cloruro 1%	1996	DAC prof
16. Valerio G	M	54	-	-	-	-	Filatore	PFD 1% DDM 0,5% DP/DF 30	-	1999	DAC prof
17. Luigi M	M	41	-	-	-	-	Addetto tintoria	Formaldeide 1% R. epossidica 1% Cortisonici mix 1%	R. dimetiloldiidrossietileneurea 10% Giallo chinolina 10% Disperso arancio 1 1% Disperso blu 106 1% Disperso nero 1 1% Reattivo rosso 244 5% Cloracetamide 0,2% Cresolo 2% Fenilmercurio nitrato 0,01% Trietanolamina 5% Glicole etilenico 5% Glicole propilenico 5% Budesonide 0,1% Corticosteroidi mix 3%	2001	DAC prof

18. Michele S	M	24	- - - -	Addetto tintoria	-	-	1996	DCI prof
19. Maurizio T	M	32	- - - -	Addetto rifinizione (con spalmatura)	-	R.dimetilolmelaminoformaldeidica 10%	2001	DAC prof SA*
20. Gianluca V	M	32	- - - -	Addetto rifinizione (con spalmatura)	PFD 1% R. PPFD 0,1% Cr VI 0,5% Cobalto cloruro 1% R. epossidica 1%	p-Aminoazobenzene 0,25% Dispersi mix 1% Disperso arancio 3 1% Reattivo blu 238 5% Reattivo nero 5 1% Rosso base 46 1% Acido giallo 61 5% Idrossilammonio cloruro 0,1% Idrossilammonio solfato 0,1% R. fenolformaldeidica 5% R. dimetiloldiidrossietilenurea 10% Aziridina polifunzionale 0,1%	2002	DAC prof
21. Pasquale V	M	35	- - - -	Addetto tintoria	-	Cobalto cloruro 1%	1996	DAC prof SA*

Mu = mucose; Cu = cute; IPPFD = isopropil-*p*-fenilendiamina; Cr IV = potassio bicromato; R = resina; PFD = *p*-fenilendiamina; DP/DF = *Dermatophagoides pteronyssinus/Dermatophagoides farinae*; DDM = diaminodifenilmetano; SA\* = casi in cui l'impiego della serie addizionale è stato indispensabile per la diagnosi di DAC

giore prevenzione effettuata dalle aziende attraverso l'automazione, la robotizzazione e la tempestiva rotazione del personale nelle fasi del ciclo tecnologico riconosciuto per un maggiore "rischio chimico"; b) con l'accettazione da parte dei soggetti della dermatite che può essere controllata, con opportuni interventi terapeutici e brevi pause lavorative, senza ricorrere a lunghi periodi di inabilità temporanea che non sempre inoltre dà adito a quella permanente, l'una e l'altra comunque sempre causa di difficoltà psicologiche; c) con l'ignoranza, ancora oggi, dei diritti assicurati dal riconoscimento di malattia professionale.

Un altro risultato significativo è stato ottenuto confrontando i risultati relativi ai patch test del primo e secondo periodo. Anzitutto nel primo periodo (1984-1986) un solo soggetto su 35 è risultato positivo ad una resina di rifinizione mentre queste positività salgono a 6 su 21 soggetti (casi No. 3, 9, 14, 17, 19 e 20 della tabella I) del periodo 1996-2002 con un totale di 11 reazioni positive<sup>6</sup>. Inoltre le resine alicicliche, peraltro presenti anche nella serie aptenica utilizzata nel 1984-1988 e che non avevano dato alcuna reazione nel primo periodo, hanno un posto considerevole nel secondo con 4 reazioni positive. Ciò significa che l'uso delle resine alicicliche,

e quindi il relativo rischio di sensibilizzazione professionale, è aumentato negli ultimi anni.

Infine ci sembra opportuno sottolineare che l'impiego della serie addizionale è stato indispensabile per la diagnosi di DAC prof in 5 dei 21 casi (casi No. 7, 9, 14, 19 e 21 della tabella I): 3 erano tintori (casi No. 7, 14 e 21), risultati rispettivamente positivi a rosso base 46 e a reattivo rosso 238 il primo, a cobalto cloruro e resina melaminoformaldeidica il secondo, a cobalto cloruro (non presente nella serie standard nel 1996) il terzo; 1 era addetto alla rifinizione con spalmatura (caso No. 19) ed è risultato sensibilizzato a resina dimetilolmelaminica; infine, 1 era addetto alla filatura con roccatura (caso No. 9), allergico a tetraetilenglicole dimetacrilato. Quindi la serie addizionale si è rivelata più che mai utile per gli addetti di rifinizione e tintoria. Laddove il suo impiego non è stato indispensabile per la diagnosi, è comunque servito per precisare l'eziologia della DAC e di conseguenza per adottare adeguate misure preventive affidando al lavoratore mansioni in cui non si verificano contatti con le sostanze responsabili; al pari, è stato utile per una più congrua valutazione del danno subito e quindi della percentuale di inabilità parziale permanente al lavoro.

In conclusione, in ambito tessile, il settore della "nobilitazione", che comprende le operazioni di tintoria e rifinizione dei tessuti, si conferma al primo posto per quanto concerne rischi di interesse dermatologico e in quest'ambito si riscontra un incremento delle sensibilizzazioni nei confronti delle resine impiegate nei processi di rifinizione, che nell'ultimo de-

Tabella II - Ripartizione secondo mansione lavorativa dei pazienti affetti da dermatite da contatto (DC), dermatite allergica da contatto (DAC) e dermatite da contatto irritante (DCI).

Mansioni	DC	DAC	DCI
Tintoria	12	9	3
Filatura (con roccatura)	6	6	-
Rifinizione (2 pz. con spalmatura)	3	3	-
Totale	21	18	3

Tabella III - Apteni con relative mansioni e gruppi tecnomercoledì, a rilevanza clinica attuale primaria (in base alla cui positività è stata fatta diagnosi di dermatite allergica da contatto professionale) e secondaria.

Attività lavorative	No. delle reazioni	Attività lavorative	No. delle reazioni
Filatura e roccatura (oli di ensimaggio, biocidi)		Rifinizione (resine)	
Cloracetamide 0,2%	1	R. dimetiloldiidrossietileneurea 10%	2
Cresolo 2%	1	R. epossidica 1%	2
Euxyl K400® 1,5%	1	R. dimetilolmelaminica 10%	1
Fenilmercurio nitrato 0,01% acq	1	R. dimetilolpropileneurea 10%	1
Formalina 1% acq	1	R. fenolformaldeidica 5%	1
Kathon CG® 0,01% acq	1	R. melaminofornaldeidica 7%	1
Mercurio ammonio cloruro 1%	1	R. tetrametilolacetilendiurea 5% acq	1
		R. ureaformaldeidica 5% acq	1
		Tetraetilenglicole dimetacrilato 2%	1
Tintoria (coloranti ed intermedi)		Vari	
p-Aminoazobenzene 0,25%	4	Profumanti pezze: profumi mix 8%	2
p-Fenilendiamina 1%	4	Ammorbidente: benzalconio cloruro 0,1% acq	1
Rosso base 46 1%	4	Candeggiante: blancophor 2%	1
Disperso arancio 3 1%	3	Catalizzatore resine: aziridina polifunzionale 0,1% etan	1
Dispersi mix 11%	3	Lubrificanti: etilendiamina 1%	1
Disperso nero 1 1%	3	Profumanti: Balsamo del Perù 25%	1
Disperso arancio 1 1%	2	Solvente di biocidi e olii ensimaggio:	1
Disperso blu 106 1%	2	glicole etilenico 5% acq	
Reattivo nero 5 1%	2	Solvente di biocidi e olii ensimaggio:	1
Acido giallo 61 1%	1	glicole propilenico 10% acq	
Diaminodifenilmetano 0,5%	1	Tensioattivo ammorbidente: trietanolamina 5%	1
Dimetilaminoazobenzene 1%	1		
Disperso giallo 3 1%	1	Prevenzione (guanti di gomma)	
Giallo chinolina 10 1%	1		
p-Aminoazotoluene 1%	1	IPPF 0,1%	3
p-Aminofenolo 1%	1	Tiuram mix 1%	1
Reattivo blu 238 1%	1		
Reattivo rosso 238 1%	1		
Reattivo rosso 244 1%	1		
(mordenti)		A rilevanza clinica attuale secondaria	
Cobalto 1%6		Parabeni mix 15%	1
Cromo VI 0,5%	4	Budesonide 0,1% etan	2
Iodrossilammonio solfato 0,1% acq	2	Corticosteroidi mix 2,1%	1
Nichel solfato 5%	2	Corticosteroidi mix 3,1% etan.diossano	1
Cromo III tricoloruro 2%	1	Neomicina 20%	1
Iodrossilammonio cloruro 0,1% acq	1	Propolis 20%	1
		Composizione dei mix	
		<b>Corticosteroidi mix 3,1% etanolo-diossano:</b> idrocortisone 21-acetato 1%, budesonide 0,1%, desossimetasone 1%, idrocortisone-17-butirrato 1%; <b>Corticosteroidi mix 2,1%:</b> budesonide 0,1%, tixocortolo pivalato 1%, idrocortisone-17-butirrato 1%; <b>Dispersi mix I 1%:</b> disperso giallo 3 0,50%, disperso arancio 3 0,25%, disperso rosso 1 0,25%; <b>DP/DF 50 % miscela:</b> <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> 15%, <i>Dermatophagoides farinae</i> 15%; <b>Euxyl K400® miscela 1,5% di:</b> dibromocianobutano 20%, fenossietanolo 80%; <b>Kathon CG® 0,01%:</b> metilcloroisotiazolinone 0,0075%, metilisotiazolinone 0,0025%; <b>Parabeni mix 15%:</b> benzile p-idrossibenzoato 3%, butile p-idrossibenzoato 3%, etile p-idrossibenzoato 3%, metile p-idrossibenzoato 3%, propile p-idrossibenzoato 3%, Tiuram mix; <b>Profumi mix 8%:</b> alfa-amilcinnamaldehyde 1%, aldeide cinnamica 1%, alcol cinnamico 1%, muschio di quercia assoluta 1%, eugenolo 1%, isoeugenolo 1%, geraniolo 1%; <b>Tiuram mix 1%:</b> tetrametiltiuram disolfuro 0,25%, tetrametiltiuram monosolfuro 0,25%, tetraetiltiuram disolfuro 0,25%, dipentametil tiuram disolfuro 0,25%.	

cennio hanno avuto un notevole sviluppo. Appare confermata per il dermatologo la necessità di avere conoscenze costantemente rinnovate sui cicli produttivi, al fine di eseguire esami allergodiagnostici con serie di apteni sempre più aderenti al rischio, disponendo di una allergoteca il più possibile completa ed aggiornata, e di stabilire la rilevanza clinica delle reazioni osservate.

## Bibliografia

1. Cronin E. Clothing and textiles. In: Cronin E. Contact dermatitis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980; 48.
2. Kiec-Swierczynska M. Occupational contact dermatitis in the workers employed in production of Texas textiles. *Dermatol Beruf Umwelt* 1982; 30: 41.
3. Menezes-Brandao F, Altermatt C, Pecegueiro M, et al. Contact dermatitis to dispersed blue 106. *Contact Dermatitis* 1985; 13: 80.
4. Gasperini M, Farli M, Lombardi P, et al. Contact dermatitis in the textile and garment industry. In: Frosch PJ et al (eds). Current topics in contact dermatitis. Berlin: Springer Verlag, 1989; 326.
5. Sertoli A. Dermatologia allergologica professionale ed ambientale. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1991; vol I: 316.
6. Gasperini M, Giorgini S, Farli M, et al. Dermatite da contatto con i tessuti. *G Ital Dermatol Venereol* 1986; 121: 215.
7. Gasperini M, Farli M, Sertoli A, et al. Eczemi professionali nel settore tessile pratese. Atti del 51° Congresso Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale. Firenze 13-16 dicembre 1988; 1101.
8. Angelini G, Grandolfo M, Cusano F, et al. Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.

## L'indice di qualità di vita del bambino con dermatite atopica

Massimiliano Nino, Cataldo Patruno, Anna Balato e Nicola Balato

**Riassunto.** *Introduzione:* l'impatto sulla qualità della vita causato dalla dermatite atopica (DA) è stato spesso quantificato nei bambini e negli adulti utilizzando misure di qualità della vita stabilite. Comunque, queste non sono adatte ad essere usate nei pazienti di età inferiore ai 4 anni, quando più frequentemente si sviluppa la DA. *Obiettivi:* rendere valido un questionario sulla qualità di vita compilato dai genitori per misurare l'impatto della DA sul bambino e anche sulla vita familiare. *Metodi:* ai genitori di 300 bambini con DA, di età compresa tra 7 mesi e 10 anni, è stato chiesto di compilare un questionario riportante domande sul bambino, relative all'ultima settimana e riguardanti: presenza ed intensità del prurito, disturbi dell'umore, disturbi del sonno; interferenza con le attività ludiche, con le attività familiari; disturbi insorti durante i pasti, il bagno, o indotti dalla terapia, problemi durante le fasi di vestizione/svestizione. A ciascuna risposta è stato attribuito un punteggio variabile da 0 a 3. Una "Check list" di comportamento è stata sottoposta a 71 dei pazienti dello studio e a 29 bambini non affetti. *Risultati:* le domande del questionario con il punteggio più alto hanno riguardato: disturbi relativi a intensità del prurito, disturbi dell'umore e del sonno. Le domande con il punteggio più basso sono state quelle riguardanti i problemi relativi al trattamento e l'interferenza con i pasti. I pazienti affetti da eczema sono risultati più sofferenti rispetto ai soggetti "normali". *Conclusioni:* le misure di qualità di vita dovrebbero essere usate sempre in associazione a misure cliniche per una valutazione globale dell'impatto della malattia. Il presente lavoro richiede ulteriore validazione ma suggerisce che le misure di qualità di vita possano essere utili nella pratica clinica e nella ricerca perché forniscono informazioni aggiuntive. La loro costruzione semplice consente un veloce e facile uso, che è particolarmente valido negli studi su larga scala. Pertanto, il questionario è un semplice metodo di ricerca nei bambini con DA e i dati ottenuti possono rappresentare un valido punto di partenza per studi futuri sull'impatto della DA sulla vita del bambino.

**Parole chiave:** bambini, dermatite atopica, indice di qualità della vita, questionario.

**Summary.** *The children's atopic dermatitis quality of life index. Introduction:* the impact of atopic dermatitis (AD) on quality of life has been quantified in children and adults using established quality of life measures. However, these are not suitable for use in infants under the age of 4 years, when AD usually develops. *Objectives:* to validate a new parent-generated quality of life questionnaire, which measures the impact of atopic dermatitis on both the infant and family. *Methods:* parents of 300 children with atopic dermatitis aged 7-months to 10 years were asked to complete a questionnaire on the children's life during the previous week regarding itching and scratching, mood change and sleep disturbance; interference with play, family activities; mealtimes, bathing and treatments. Every question was scored between 0 and 3. A children's behavioural "Check list" was also given to 71 patients of the study group and to 29 control children. *Results:* the highest scoring question of the questionnaire concerned itching and scratching, followed by child's mood, and sleep disturbance. The lowest scoring questions concerned mealtimes, and treatment. Patients with eczema suffered more than the control group. *Conclusions:* the quality of life measures should be used in conjunction with clinical measures for global assessments of disease impact. This work requires further validation but suggests that quality of life measures may be useful as outcome measures in clinical practice and research, because they give additional information. Their simple construction allows quick and easy use, which is particularly valuable in large-scale studies. Therefore, questionnaires represent a simple research method for atopic dermatitis children and their quality of life and the data obtained could be an important starting point for future studies.

**Key words:** children, atopic dermatitis, quality of life index, questionnaire.

## Introduzione

I dermatologi ben conoscono i problemi che la dermatite atopica (DA) causa ai bambini e ai loro genitori e le difficoltà che esistono a quantificarne l'impatto sulla vita familiare<sup>1</sup>. Le misurazioni fisiche dell'estensione e della gravità della DA non tengono conto della sofferenza psicologica e della interferenza sulla qualità della vita<sup>2</sup>. Misure semplici di valutazione della qualità di vita correlate alla salute sono state stabilite per il passato in dermatologia e sono state largamente riviste e adattate. L'uso dell'indice di qualità della vita del bambino con problemi dermatologici ha dimostrato che DA, psoriasi e scabbia hanno il maggiore impatto sulla qualità di vita<sup>3</sup>. Uno studio familiare riguardante l'uso dell'indice di DA ha dimostrato situazione di malessere tra i genitori dei bambini con DA<sup>4</sup>. Comunque, l'utilizzo dell'indice di qualità della vita del bambino con problemi dermatologici non è adatto all'uso nei bambini di età inferiore a quella scolastica, quando la gran maggioranza dei casi di DA comincia.

Si è ritenuto pertanto opportuno sviluppare un questionario da usare specificamente per i bambini con DA anche al di sotto dell'età scolare. Le difficoltà nel valutare l'impatto della malattia sul benessere dei bambini in tale epoca della vita includono le loro immature e molto primordiali capacità di comunicazione e la difficoltà a parlare in modo sempre comprensibile. Tuttavia, essi comunicano piaceri e dispiaceri fin dalla tenera età ed i genitori sono generalmente bravi ad interpretare il comportamento e gli umori dei loro bambini. Le percezioni e le interpretazioni dei genitori in base all'indice di qualità di vita nel bambino con DA sono state considerate come valide, sebbene ci siano differenze tra la percezione del bambino e quella dei suoi genitori, anche nei bambini più grandi; pertanto, esse dovrebbero essere considerate separatamente.

Scopo del presente studio è stato quello di creare e rendere valido un questionario completato dai genitori per misurare l'impatto della DA sulla qualità di vita del bambino in età scolare e prescolare.

## Materiali e metodi

Abbiamo utilizzato un questionario proposto

da Lewis-Jones *et al*<sup>5</sup> e lo abbiamo sottoposto ai genitori di bambini affetti da DA con età compresa tra 7 mesi e 10 anni che frequentavano l'Ambulatorio di Dermatologia pediatrica della Clinica dermatologica dell'Università di Napoli "Federico II". Ai genitori è stato chiesto di inserire, in maniera attendibile, influenze ed interferenze della DA sulla vita dei loro bambini. Il questionario è stato denominato "Indice di qualità di vita del bambino con dermatite atopica" (tabella I).

Tabella I - Questionario di valutazione dell'indice di qualità di vita del bambino con dermatite atopica.

Nome	Cognome	Età
1. Nell'ultima settimana, qual è stata l'intensità del prurito di suo/a figlio/a?		
<input type="checkbox"/> Molto forte		
<input type="checkbox"/> Forte		
<input type="checkbox"/> Leggera		
<input type="checkbox"/> Non ha avuto prurito		
2. Nell'ultima settimana qual è stato l'umore di suo/a figlio/a?		
<input type="checkbox"/> Ha pianto di continuo		
<input type="checkbox"/> E' stato piuttosto intrattabile		
<input type="checkbox"/> E' stato leggermente irritabile		
<input type="checkbox"/> E' stato felice		
3. Nell'ultima settimana ogni quanto tempo suo/a figlio/a si è svegliato di notte?		
<input type="checkbox"/> Più di 2 ore		
<input type="checkbox"/> 1-2 ore		
<input type="checkbox"/> Da 15 minuti a 1 ora		
<input type="checkbox"/> 0-15 minuti		
4. Nell'ultima settimana per quanto tempo il sonno di suo/a figlio/a è stato disturbato durante la notte?		
<input type="checkbox"/> 5 ore o più		
<input type="checkbox"/> 3-4 ore o più		
<input type="checkbox"/> 1-2 ore		
<input type="checkbox"/> Meno di 1 ora		
5. Nell'ultima settimana l'eczema di suo/a figlio/a ha interferito con il gioco o con le attività sportive?		
<input type="checkbox"/> Molto		
<input type="checkbox"/> Abbastanza		
<input type="checkbox"/> Un po'		
<input type="checkbox"/> No		
6. Nell'ultima settimana l'eczema di suo/a figlio/a ha interferito con la partecipazione alla vita familiare?		
<input type="checkbox"/> Molto		
<input type="checkbox"/> Abbastanza		
<input type="checkbox"/> Un po'		
<input type="checkbox"/> No		
7. Nell'ultima settimana ci sono stati problemi durante i pasti a causa dell'eczema?		
<input type="checkbox"/> Molto		
<input type="checkbox"/> Abbastanza		
<input type="checkbox"/> Un po'		
<input type="checkbox"/> No		
8. Nell'ultima settimana ci sono stati problemi a causa della terapia?		
<input type="checkbox"/> Molto		
<input type="checkbox"/> Abbastanza		
<input type="checkbox"/> Un po'		
<input type="checkbox"/> No		
9. Nell'ultima settimana suo/a figlio/a si è trovato a disagio durante le fasi di vestizione/svestizione?		
<input type="checkbox"/> Molto		
<input type="checkbox"/> Abbastanza		
<input type="checkbox"/> Un po'		
<input type="checkbox"/> No		
10. Nell'ultima settimana suo/a figlio/a si è trovato a disagio durante il bagnetto?		
<input type="checkbox"/> Molto		
<input type="checkbox"/> Abbastanza		
<input type="checkbox"/> Un po'		
<input type="checkbox"/> No		

Il questionario conteneva 10 domande su presenza e intensità di prurito, modificazioni dell'umore, disturbi del sonno; interferenza con le attività ludiche, con le attività familiari; problemi durante i pasti, il bagno, o indotti dalla terapia; problemi durante le fasi di vestizione/svestizione. Il punteggio per ognuna delle 10 domande, compreso tra 0 e 3, era riferito all'ultima settimana. Sono stati presi in considerazione solo i questionari correttamente compilati dai genitori. Per questa fase dello studio non è stato preso in considerazione un gruppo controllo. Ai genitori, prima di compilare il questionario, sono state fornite informazioni verbali e scritte sullo studio; ai genitori interessati a prendere parte allo studio abbiamo fatto firmare il consenso scritto e chiesto di completare il questionario in Clinica durante l'attesa per la visita.

### Parametri di valutazione del comportamento

Non è possibile utilizzare misure di qualità della vita relative all'impatto sulla salute, designate per specifiche malattie, su una popolazione normale come gruppo di controllo. È infatti noto che nel 39% dei bambini in età prescolare si verificano una scarsa attendibilità dei parametri usati nell'indice di qualità di vita nel bambino con DA, come ad esempio i disturbi del sonno<sup>6</sup>. Al fine di determinare il reale impatto di tale sofferenza, in una seconda fase una "Check list" dei comportamenti del bambino<sup>5</sup>, consistente in 8 domande, è stata somministrata ad un gruppo di controllo di 29 bambini di età compresa tra 3 e 5 anni, che frequentavano un asilo locale, ed a 71 dei bambini dello studio. Alcune delle domande si riferivano al controllo dell'intestino e della vescica e non erano rilevanti per questo studio, poiché non pochi bambini portavano ancora il pannolino. Soltanto le domande relative a disturbi di sonno, umore, difficoltà nel comportamento (agitazione, nervosismo) e disturbi dell'appetito sono state comparate.

### Risultati

Trecento sono stati i questionari completati. Dei 300 pazienti con età compresa tra 7 mesi e 10 anni (età media: 4,21 anni), 162 erano maschi (età media 3,68 anni) e 138 femmine (età media 4,86 anni). La domanda con il più alto punteggio ha riguardato l'intensità del prurito (domanda 1),

seguita dalle domande su disturbi dell'umore (domanda 2) e del sonno (domanda 4) (tabella II). Le domande con il punteggio più basso sono risultate quella relativa ai problemi legati al trattamento (domanda 8) e quella relativa ai pasti (domanda 7).

Tabella II - *Punteggio medio delle domande del questionario.*

Domanda	Punteggio medio
1	2,01
2	1,88
3	1,54
4	1,72
5	0,98
6	0,95
7	0,82
8	0,27
9	0,96
10	1,11

### Parametri di comportamento

I risultati della "Check list" dei comportamenti dei bambini sono mostrati in tabella III. L'uso della "Check list" dimostra che, sebbene anche i bambini "normali" sperimentino difficoltà a dormire, queste sono maggiori nei bambini affetti da DA. Svegliarsi durante la notte è risultato nel 61,9% dei bambini atopici il principale problema. Disturbi dell'appetito o legati al pranzo sono stati più comuni nei bambini con eczema. Non sono risultate differenze nei comportamenti capricciosi di lieve entità, che apparivano essere comuni, ma l'11,3% del gruppo di studio ha riferito capricci prolungati e frequenti. Bambini con eczema hanno una maggiore tendenza ad un comportamento triste (22,5% rispetto al 6,9%).

Tabella III - *"Check list" di comportamento del bambino: confronto tra pazienti e gruppo controllo.*

Parametri	Pazienti (No. 71) (%)	Controlli (No. 29) (%)
Scarso appetito	32,4	27,6
Disturbi del sonno: lievi	45,0	37,9
Disturbi del sonno: importanti	16,9	6,9
Risveglio durante la notte: occasionale	46,5	58,6
Risveglio durante la notte: frequente	61,9	55,2
Disturbi dell'umore (senso di tristezza)	22,5	6,9
Capricci sporadici	63,4	62,1
Frequente comportamento capriccioso	11,3	3,4

## Discussione

Le difficoltà nel misurare la gravità della DA e nel valutare l'efficacia del trattamento terapeutico rappresentano attualmente i punti fondamentali per valutare il reale impatto che la malattia può avere sulla qualità di vita del bambino. Le comparazioni intra- e inter-osservatori richiedono strumenti semplici, facili da utilizzare e in grado di fornire dati riproducibili con informazioni coerenti per contenuto e qualità. La valutazione clinica da sola non può descrivere con affidabilità la malattia vissuta dai pazienti, perché essa non riesce a tenere conto della sofferenza che può verificarsi come risultato della malattia<sup>7</sup>. L'indice di qualità di vita del bambino con DA è stato valutato, dal punto di vista dei genitori, sulla base dell'impatto sulla qualità della vita che essi stessi osservano nei loro bambini<sup>8</sup>.

L'uso della "Check list" dei comportamenti dei bambini suggerisce che la sofferenza è maggiore nei bambini con eczema rispetto ai normali controlli per quei parametri usati anche nell'indice di qualità di vita del bambino con DA. Non disponiamo di dati quali difficoltà nel fare il bagno o nella fase di vestizione/ svestizione nei bambini normali, ma molti dei genitori impiegati nella raccolta del questionario avevano altri bambini "normali" e hanno riferito, secondo la propria esperienza, di maggiori difficoltà nel fare il bagno e nel vestire un bambino affetto da DA. L'indice di qualità di vita del bambino con DA risulta essere molto spesso indipendente dalla valutazione clinica<sup>5</sup>. La mancanza di correlazione con la gravità clinica sottolinea un'importante carat-

teristica delle misurazioni della qualità della vita: e precisamente perché c'è scarsa correlazione, è utile avvalersi di queste misure, dal momento che esse aggiungono informazioni addizionali<sup>5</sup>.

L'indice di qualità di vita è la prima di tali misure da utilizzare nei bambini con DA; non esiste al momento un "gold-standard" con il quale possa compararsi, ma i dati preliminari presentati forniscono un punto di partenza per ulteriori studi sugli effetti della DA sulla vita dei bambini.

In conclusione, il questionario rappresenta un metodo semplice e utile per valutare l'impatto della DA sulla vita del bambino.

## Bibliografia

1. Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol* 1997; 136: 305.
2. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210.
3. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995; 132: 942.
4. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, et al. The family impact of childhood atopic dermatitis: Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol* 1998; 138: 107.
5. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol* 2001; 144: 104.
6. Johnson M. Infant and toddler sleep: a telephone survey of parents in one community. *J Dev Behav Pediatr* 1991; 12: 108.
7. Patruno C, Nino M, Sciamone TA, et al. The quality of life in children with atopic dermatitis. 11<sup>th</sup> Congress European Academy of Dermatology and Venereology, Prague, 2-6 ottobre 2002.
8. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Hill G, et al. The impact of atopic dermatitis on children and their families: a community study. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125 (suppl 1): S62.

## Rubriche

### **Apteni** (a cura di Gianni Angelini)

#### Mentolo

Gianni Angelini, Domenico Bonamonte e Caterina Foti

Il mentolo (C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O) (CAS\* 89-78-1, EINECS\*\* 201-939-0) è un alcol terpenico ciclico presente in alta concentrazione in *Mentha piperita* L. (peppermint) e *Mentha arvensis* L. (menta dei campi)<sup>1</sup>. Può essere preparato sinteticamente dal coaltar ed è solubile in etere, alcol etilico e cloroformio. Pur essendo largamente usato in vari prodotti industriali (tabella I), il mentolo sembra avere una modesta attività sensibilizzante<sup>2</sup>.

#### Proprietà

Il mentolo ha proprietà "dermopurificanti", sedative, deodoranti, stimolanti, aromatizzanti e rinfrescanti. L'effetto rinfrescante, per il quale il mentolo è primariamente impiegato sulla cute, si osserva a basse concentrazioni ed è legato ad una specifica azione sulle terminazioni nervose sensoriali. Questo effetto sui recettori del freddo trova utilità nel trattamento del prurito, il quale, insieme al dolore, è mediato attraverso le fibre c amieliniche. Il mentolo induce una riduzione del prurito anche indipendentemente dalla temperatura cutanea. Alle alte concentrazioni del 2-5% il mentolo induce irritazione e anestesia locale e al 5-10% causa bruciore.

L'effetto irritante determina vasodilatazione, caratteristica che, insieme alla natura lipofila della sostanza, è di valido ausilio nel favorire e potenziare la permeabilità cutanea di vari far-

maci nell'uomo e nell'animale; è per questi motivi, infatti, che il mentolo è impiegato nei cerotti transdermici<sup>3-5</sup>. Per applicazione topica, esso è usato anche come rubefacente, revulsivo (per esempio nei preparati antireumatici), con conseguente aumento della temperatura cutanea e della sottostante muscolatura. Il mentolo, infine, ha effetti benefici sulla mucosa orale e nasale, sui sistemi respiratorio e gastrointestinale e a livello della vescica.

Tabella I - Usi più comuni del mentolo.

---

Medicamenti
Sciropi e gocce per la tosse
Espettoranti
Gocce e spray nasali
Rubefacenti
Cerotti transdermici
Lozioni e polveri antipruriginose
Linimenti
Anestetici topici
Balsami analgesici (dolori muscolari e artritici)
Riepitelizzanti gengivali
Topici antiemorroidari
Cosmetici
Dentifrici
Collutori
Profumi e colonie
Prodotti per barba e dopobarba
Rinfrescanti per l'alito
Prodotti da bagno
Prodotti per capelli
Sigarette
Aromatizzanti
Liquori
Bevande analcoliche e drink
Caramelle
Alimenti (prodotti di pasticceria e dolci)
Chewing gum
Cementi dentari
Pesticidi
Aerosol e spray per ambienti

---

Dipartimento di Clinica medica, Immunologia e Malattie infettive, Sezione di Dermatologia, Università di Bari.  
Prof. Gianni Angelini, Clinica dermatologica, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (e-mail: g.angelini@dermatologia.uniba.it).  
\* "Chemical Abstract Service"  
\*\* "European Inventory of Chemical Substances"  
Pervenuto il 5 gennaio 2004

## Effetti avversi

In letteratura sono riportate segnalazioni aneddotiche di reazioni avverse da mentolo: asma, porpora, tossicità cardiovascolare, sintomi gastrointestinali e sintomi neurologici<sup>2,6</sup>. In particolare nelle persone anziane ed in seguito all'uso topico di mentolo su ampia superficie cutanea è possibile l'insorgenza di intirizzimento con intensi brividi.

I casi documentati di sensibilizzazione al mentolo non sono molti e si riferiscono a reazioni allergiche da contatto e ad orticaria.

## Orticaria

L'orticaria è stata riportata soltanto in 2 casi. Il primo, del 1964 a cura di Papa e Shelley<sup>7</sup>, si riferisce ad una donna di 31 anni con orticaria generalizzata e flushing della parte alta del tronco e del capo. L'affezione risolveva con l'esclusione di sigarette mentolate e dentifrici a base di peppermint. La stessa recidivava in seguito ad ingestione di gelatina e ad uso di una crema per il viso, entrambe contenenti mentolo. Il test di esposizione orale con 10 mg di mentolo induceva reazione con flushing nel giro di 40 minuti. L'open test con una quantità minima di olio di peppermint induceva in sede una reazione orticariosa. Il test *in vitro* di degranolazione dei basofili era positivo. Questa sintomatologia aveva fatto ritenere che l'orticaria fosse di tipo allergico. Nel 1966 è stato riportato un caso sovrapponibile di orticaria da mentolo in sigarette, gocce per la tosse e medicinali topici<sup>8</sup>. Anche se "datate", queste due osservazioni debbono far pensare alla possibilità, sia pure remota, di orticaria generalizzata e da contatto legata a mentolo.

## Sensibilizzazione da contatto

L'impiego di particolari test predittivi nell'uomo, basati sulla relazione struttura-attività (QSAR)<sup>9</sup>, non considera il mentolo come un allergene. La sua struttura (figura 1) infatti non presenta gruppi funzionali che possano reagire con le proteine; è probabile pertanto che il mentolo sia un proaptene e che quindi reagisca con le proteine dopo opportuna trasformazione chimica (sono molti infatti i suoi derivati

diidrossilici e carbossilici)<sup>10</sup>. E' anche verosimile che il mentolo agisca "fisicamente" mediante alterazione della barriera cutanea e distruzione di legami proteici con conseguente formazione di nuovi antigeni: si ricordi, infatti, che si tratta di un "enhancer" della permeabilità cutanea di altre sostanze e ovviamente di se stesso.

Si sono registrati risultati contrastanti circa le proprietà sensibilizzanti del mentolo anche mediante altri test (maximization e Draize modificato) nell'uomo e nella cavia. Questi dati suggeriscono che il mentolo rimane un sensibilizzante a basso rischio, e ciò è ancor più vero se si considera l'amplissima possibilità di esposizione nella popolazione generale.

La sensibilizzazione al mentolo e ai prodotti che lo contengono si manifesta con dermatite da contatto, ed in particolare con cheilite, eczema periorale e stomatite di vario tipo<sup>2,11-19</sup>. A quest'ultimo riguardo, è interessante notare che i sintomi intraorali possono essere rappresentati da lesioni ulcerative recidivanti, lesioni lichenoidi e bruciore (sindrome della bocca urente). I primi casi di dermatite allergica da contatto con mentolo sono stati riportati nel 1940 in due barman che preparavano drink con una menta Europea (*Mentha citrata*); l'affezione interessava le mani e nei due barman i patch test risultavano positivi<sup>20</sup>.

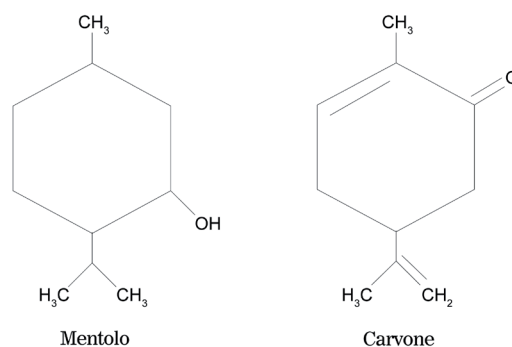


Figura 1. Formula di struttura di mentolo e carvone.

## Patch test

I casi di allergia da contatto al mentolo riportati in letteratura non sono molti e per alcuni di essi, a rilevanza non discussa dagli autori, c'è da ritenere che si sia trattato di reazioni di tipo irritativo o di casi di "excited skin syndrome", dal momento che il mentolo era

testato al 5%, concentrazione decisamente alta e pertanto irritante.

Il mentolo è uno dei componenti della menta (dal greco *Minthé*, una mitica ninfa di cui si innamorò Ade, dio degli inferi; Persefone, la moglie di quest'ultimo, li sorprese in pieno sollazzo amoroso e, furiosa, gettò *Minthé* a terra, la calpestò e la trasformò in pianta). *Mentha* (famiglia delle *Lamiaceae* o *Labiatae*) è un genere tassonomicamente complesso; l'identificazione delle sue specie è spesso difficile, sia per la variabilità genetica che per la capacità di molte specie ad ibridizzare fra loro. Si riconoscono circa 30 specie erbacee, native soprattutto delle zone temperate nordiche, con più di 200 sottospecie, varietà e ibridi (tabella II).

I costituenti essenziali delle varie mente sono gli oli di peppermint e spearmint. Entrambi contengono decine di componenti in più o meno alta percentuale (tabella III). Il mentolo è il componente essenziale dell'olio di peppermint (*Mentha piperita* L.), in cui è contenuto alla percentuale del 40-60%, mentre il carvone (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O) (figura 1) è il componente maggiore (60-70%) dell'olio di spearmint (*Mentha spicata* L.)<sup>21-24</sup>.

Tabella II - Varietà principali di menta della famiglia delle *Lamiaceae* (*Labiatae*).

Varietà contenenti peppermint

- 1 *Mentha piperita* L.
- 2 *Mentha piperita* L. var. *citrata* (*M. odorata*, *M. adspersa*)  
Menta bergamotto
- 3 *Mentha arvensis*  
Menta dei campi, menta selvatica
- 4 *Mentha arvensis* var. *piperascens*
- 5 *Mentha arvensis* var. *glabrata*

Varietà contenenti spearmint

- 1 *Mentha spicata* L. (*M. viridis* L.)
- 2 *Mentha cardiaca* L.
- 3 *Mentha longifolia* L. (*M. sylvestris* L.)
- 4 *Mentha verticillata*
- 5 *Mentha aquatica*  
Menta d'acqua
- 6 *Mentha aquatica* var. *crispa*
- 7 *Mentha pulegium*  
Penny royal
- 8 *Mentha satyroides*
- 9 *Mentha rotundifolia*  
Menta mela
- 10 *Mentha microphylla*
- 11 *Mentha suaveolens*
- 12 *Mentha villosa*

Il mentolo, il carvone e gli altri singoli componenti degli oli vanno testati all'1% in vaselina; l'olio di peppermint e di spearmint al 2% in vaselina. Si può anche testare l'estratto alcolico delle foglie delle singole varietà di menta. Si tenga conto che il mentolo può

essere contenuto anche nell'olio di spearmint, così come il carvone nell'olio di peppermint, ma in bassissima concentrazione (dell'ordine di alcuni ppm), non sufficiente ad elicitare risposte positive. Pertanto, la reazione positiva al mentolo si associa a quella all'olio di peppermint, mentre quella al carvone si accompagna a positività all'olio di spearmint. In caso di reazioni positive ai due oli e negative ai rispettivi suddetti componenti (fra i quali non esiste reazione crociata), la sensibilizzazione è legata ad altri componenti degli stessi oli, quali ad esempio limonene e pinene<sup>24,25</sup>.

Tabella III - Componenti principali di peppermint e spearmint.

Peppermint

Mentolo, mentone, acetato di mentile, terpeni, sesquiterpeni, mentofurano, pinene, fellandrene, limonene, terpinene, cineolo, *trans*-sabinene idrato, cardinene, aldeide acetica, aldeide isovalerianica, isomentone, pulegone, etc

Spearmint

Carvone, limonene, fellandrene, cariofillene, pinene, cineolo, mircene, etc

**Summary.** *Menthol.* Menthol, a cyclic terpene alcohol found in high concentration in oil of peppermint (*Mentha piperita* L.), is widely used in medications, cosmetics, food, cigarettes, liquors, mixed drinks, candies and chewing gums. However, its sensitization potential is considered low, since only a few reports of adverse dermatological effects are found in the literature. In this review, the substances present in other species of mint (*Mentha spicata* L.) and the clinical relevance of the patch test reactions to menthol, carvone, peppermint and spearmint are considered. Menthol and menthol-containing substances may induce allergic contact dermatitis (cheilitis, perioral eczema and stomatitis) and, very rarely, urticaria.

**Key words:** menthol, carvone, peppermint, spearmint, *Mentha piperita* L., *Mentha spicata* L., allergic contact dermatitis, urticaria.

## Bibliografia

1. Eccles R. Menthol and relating cooling compounds. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 618.
2. Ale SI, Hostynek JJ, Maibach HI. Menthol: a review of its sensitization potential. *Exog Dermatol* 2002; 1: 74.
3. Kobayashi D, Matsuzawa T, Sugibayashi K, et al. Feasibility of use of several cardiovascular agents in transdermal therapeutic systems with *L*-menthol-ethanol system on hairless rat and human skin. *Biol Pharm Bull* 1993; 16: 254.
4. Kitagawa S, Hosokai A, Kaseda Y, et al. Permeability of benzoic acid derivatives in excised guinea pig dorsal skin and effects of *L*-menthol. *Int J Pharm* 1998; 161: 115.

5. Obata Y, Sato H, Li CJ, et al. Effect of synthesized cyclohexanol derivatives using *L*-menthol as a lead compound on the percutaneous absorption of ketoprofen. *Int J Pharm* 2000; 198: 191.
6. Fisher AA. Reactions to menthol. *Cutis* 1986; 38: 17.
7. Papa CM, Shelley WB. Menthol hypersensitivity. *JAMA* 1964; 189: 100.
8. McGowan EM. Menthol urticaria. *Arch Dermatol* 1966; 94: 62.
9. Hostynek JJ, Magee PS. Performance of an SAR-QSAR model predictive of human ACD. *In Vitro Mol Toxicol* 1999; 12: 203.
10. Dupuis G, Benezra C. Contact dermatitis to simple chemicals: a molecular approach. New York: Dekker, 1982: 66.
11. Camarasa G, Alomar A. Menthol dermatitis from cigarettes. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 169.
12. Peltonen L, Wickstrom G, Vaahtoranta M. Occupational dermatoses in the food industry. *Dermat Beruf Umwelt* 1985; 33: 166.
13. Wilkinson SM, Beck MH. Allergic contact dermatitis from menthol in peppermint. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 42.
14. Lewis FM, Shah M, Gawkrödger DJ. Contact sensitivity to food additives can cause oral and perioral symptoms. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 429.
15. Morton CA, Garioch J, Todd P, et al. Contact sensitivity to menthol and peppermint in patients with intra-oral symptoms. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 281.
16. Ophaswongse S, Maibach HI. Allergic contact cheilitis. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 365.
17. Nishioka K, Murata M, Ishikawa T. Contact cheilitis due to peppermint oil and menthol in toothpaste. *Environ Dermatol* 1997; 4: 198.
18. Fleming CJ, Forsyth A. D5 patch test reactions to menthol and peppermint. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 337.
19. Freeman S, Stephens R. Cheilitis: analysis of 75 cases referred to a contact dermatitis clinic. *Am J Contact Dermat* 1999; 10: 198.
20. Sams WM. Occupational dermatitis due to mint. *Arch Dermatol* 1940; 41: 503.
21. Andersen KE. Contact allergy to toothpaste flavors. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 195.
22. Paulsen E, Andersen KE, Carlsen L, et al. Carvone: an overlooked contact allergen cross-reacting with sesquiterpene lactones? *Contact Dermatitis* 1993; 29: 138.
23. Worm M, Jeep S, Sterry W, et al. Perioral contact dermatitis caused by *L*-carvone in toothpaste. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 338.
24. Bonamonte D, Mundo L, Daddabbo M, et al. Allergic contact dermatitis from *Mentha spicata* (spearmint). *Contact Dermatitis* 2001; 45: 298.
25. Foti C, Conserva A, Antelmi A, et al. Contact dermatitis from peppermint and menthol in a local action transcutaneous patch. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 312.

## Rubriche

### **Dermatite atopica** (a cura di Monica Corazza)

## Terapie topiche della dermatite atopica in età pediatrica: il parere degli altri

Monica Corazza

I **corticosteroidi** topici hanno rappresentato, per oltre 40 anni, il caposaldo della terapia topica della dermatite atopica (DA) in età pediatrica. La loro azione antinfiammatoria ha permesso di controllare i sintomi e le manifestazioni cliniche della malattia nelle fasi di acuzie attraverso applicazioni quotidiane e di ridurre la frequenza delle recidive con somministrazioni locali, bi- o trisettimanali, nelle sedi critiche.

Nel corso degli anni l'industria farmaceutica ha portato alla commercializzazione di molecole corticosteroidiche di diversa potenza ed utilizzabili con diverse modalità di somministrazione, mono- o biquotidiane. Ciò ha fatto sì che potessero svilupparsi, a seconda degli studi clinici e delle singole esperienze dei medici, diversificate modalità di utilizzo. I ben noti effetti collaterali, tanto temuti e osservati soprattutto nei primi anni della terapia steroidea, sono in realtà divenuti rari e sono correlati soprattutto alla potenza della molecola prescelta, alle sedi di applicazione e all'uso più o meno protratto del farmaco. Tuttavia, anche se rari, gli effetti collaterali sistemici e topici, hanno generato, sia nei genitori che nei pediatri, quella che ormai è comunemente denominata "corticofobia"<sup>1</sup>. Il dermatologo spesso trova una vera resistenza per fare accettare una prescrizione di corticosteroidi topici.

L'avvento dei nuovi **macrolidi immunomodulatori** inibitori della calcineurina (tacrolimus FK506, pimecrolimus) probabilmente modificherà le prescrizioni di dermatologi e pediatri nel presente e nell'immediato futuro.

**Tacrolimus e pimecrolimus**, immunomodulatori in grado di inibire la sintesi di linfocine da parte dei T linfociti e di ridurre nelle cellule di Langerhans l'espressione delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di I e II classe, hanno mostrato di possedere una grande attività antinfiammatoria nella DA<sup>2-6</sup>. Questi farmaci, poiché non interferiscono sulla sintesi del collagene, non possiedono attività atrofizzanti. Ne deriva la possibilità del loro utilizzo anche nelle aree che solitamente sono vietate ai corticosteroidi topici, come le aree di piega ed il volto. I topici immunomodulatori sono molto ben tollerati, salvo transitorie lievi reazioni soggettive (bruciore) nelle sedi di applicazione. Il loro assorbimento sistemico è considerato trascurabile.

Il problema della ritardata commercializzazione di questi prodotti in Italia rispetto ad altri paesi Europei ed agli Stati Uniti d'America, fa sì che il cumulo delle esperienze personali sia ristretto a gruppi di studio che hanno avuto la possibilità di sperimentare i farmaci e fa sì che l'orientamento nella scelta prescrittiva sia influenzato dall'esperienza di gruppi di studio esteri.

Recentemente è stato pubblicato nel Journal of The American Academy of Dermatology la Consensus Conference sulla Dermatite atopica in età pediatrica<sup>7</sup>. Accanto ad alcune puntualizzazioni sugli aspetti epidemiologici, patogenetici e clinici, l'ultima sezione dell'articolo è stata dedicata al trattamento della malattia. Emergono alcuni punti salienti che chiariscono il ruolo dei corticosteroidi rispetto a

quello degli immunomodulatori.

L'efficacia dei corticosteroidi topici, provata da innumerevoli studi comparativi, fa sì che questi topici restino la terapia di prima scelta nella gestione delle riacutizzazioni della malattia in età pediatrica. L'orientamento della Consensus Conference è rivolto all'utilizzo di corticosteroidi di bassa e media potenza secondo la consueta modalità applicativa in mono- o bisomministrazione quotidiana, a seconda della molecola prescelta. Una volta raggiunto il controllo della malattia la scelta può essere quella di passare a molecole corticosteroidi di minor potenza o di sospendere l'utilizzo.

Viene consolidata la scelta verso formulazioni in unguento e pomata che permettono di influenzare, accrescendola, la potenza dei corticosteroidi. Le formulazioni in unguento riducono inoltre il rischio di indurre irritazione o sensibilizzazione ai conservanti. Tutto ciò non rappresenta certamente una novità ed è ampiamente in sintonia con le modalità prescrittive dei dermatologi.

Ma quale ruolo viene previsto per le nuove terapie topiche immunomodulanti? La Consensus Conference riconosce che tacrolimus e pimecrolimus hanno oramai raggiunto una ampia evidenza di efficacia nel trattamento topico della DA attraverso numerosi studi clinici in migliaia di adulti e bambini; tuttavia permangono dubbi circa la loro sicurezza a lungo termine. Pertanto viene ribadito che:

a) tacrolimus dovrebbe essere utilizzato come terapia di seconda scelta, dopo i corticosteroidi, nella gestione terapeutica della DA di gravità media o grave;

b) la concentrazione approvata del farmaco per i bambini al di sopra dei 2 anni resta lo 0,03%. La molecola non è indicata in età inferiore a 2 anni;

c) l'uso del topico dovrebbe essere attuato a cicli e non in maniera prolungata;

d) i pazienti in trattamento siano fotoprotetti. Questa specificazione, tuttavia, non viene correlata a fenomeni di fotosensibilità indotta dagli immunomodulatori, ma viene motivata dal timore che le molecole possano favorire lo sviluppo di lesioni neoplastiche cutanee.

Anche per pimecrolimus, tuttora non in commercio in Italia, vengono proposte linee guida:

a) la sostanza dovrebbe essere utilizzata come farmaco topico di seconda scelta nel trat-

tamento di forme di DA lieve o moderata;

b) il suo uso non è approvato in bambini di età inferiore ai 2 anni;

c) la modalità di applicazione dovrebbe essere intermittente;

d) deve essere attuata un'accurata fotoprotezione.

La Consensus Conference non dà alcuna indicazione relativamente ad alcuni problemi che spesso si pongono quando vengono curati bambini, come il comportamento prescrittivo del topico nel periodo vaccinale né definisce l'uso dei farmaci in rapporto a possibili concomitanti malattie batteriche o virali.

Non viene neppure considerata una problematica che è nota a tutti coloro che consigliano questi prodotti topici e che può influenzare la scelta prescrittiva: la questione economica. La terapia topica corticosteroidica rappresenta una terapia competitiva in termini di risparmio per le famiglie.

In conclusione, gli immunomodulatori si propongono come possibilità alternativa nei casi di DA ribelle medio-grave, nelle DA non rispondenti ai corticosteroidi, nei rari casi di ipersensibilità ai corticosteroidi topici o addirittura quando ci si trova a fronteggiare inconciliabili genitori corticofobici. Tuttavia, come ribadito anche da Leung e Bieber<sup>8</sup> nella recente rassegna sulla DA pubblicata su *Lancet*, sebbene l'assorbimento sistemico degli inibitori della calcineurina sia minimo, va posta attenzione sui trattamenti protratti e in particolare vanno monitorati i pazienti per escludere l'insorgenza di neoplasie o di eventi infettivi.

Nonostante gli entusiasmi e le attese che sono state riposte su questi nuovi farmaci, i corticosteroidi probabilmente continueranno a far parte del bagaglio prescrittivo dei dermatologi. Sicuramente abbiamo a disposizione un'arma in più da poter usare, ma certamente non l'unica e la definitiva.

**Summary.** *Topical therapies for atopic dermatitis in pediatric age: the opinion of the others.* The new immunomodulating topical drug tacrolimus is now finally available in Italy. Many expectations have been set on this molecule regarding the therapy of atopic dermatitis especially in children. Due to the delay in commercialization of this molecule, Italian dermatologists have very little personal experience of it and are largely influenced by the foreign literature. The Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis has recently created a few guidelines for the

topical treatment of this pathology: topical corticosteroids maintain a relevant role in the treatment of pediatric atopic dermatitis while topical immunomodulators should be used as second-line therapy for the management of moderate or severe atopic dermatitis. Topical immunomodulators should not be used for prolonged treatment in children, and never in those under 2 years of age.

## Bibliografia

1. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 193.
2. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (suppl 1): 28.
3. Kang S, Lucky AW, Pariser D, et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (suppl 1): 58.
4. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (suppl 1): 47.
5. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 547.
6. Reitamo S, Van Leent EJM, Ho V, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 539.
7. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, et al. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1088.
8. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151.

## Recensioni

(a cura di Paolo Lisi)

**Warts diagnosis and management: an evidence-based approach.** R.T. Brodell, S.M. Johnson. 216 pagine, 100 figure (quasi tutte a colori), 43 tabelle. Martin Dunitz, London, 2003 (£ 55,00).

Da oltre 2 millenni le verruche e i condilomi rappresentano uno dei problemi più frustranti per medici e pazienti, tanto da essere già ben noti agli antichi greci e romani. A tale tema è dedicato il primo capitolo di questo libro che da uno dei due editori viene dedicato agli studenti (verosimilmente specializzandi!), ma che risulterà molto utile anche per i dermatologi non più giovanissimi. E' un'opera eminentemente pratica perché 2/3 della stessa sono riservati alla terapia, da quella domiciliare a base di acidi, imiquimod, podofillina, a quella ambulatoriale che prevede l'impiego di azoto liquido, bleomicina, laser, diatermocoagulatore, interferoni, cantaridina, immunomodulanti, cidofovir, metodiche fotodinamiche e ipnosi. Per ogni proposta terapeutica, oltre al razionale e alla descrizione di alcuni casi clinici, vengono considerati gli effetti indesiderati, sia locali che sistemici, e riportate alcune considerazioni relative al rapporto costo-beneficio.

L'iconografia clinica, quasi tutta a colori e spesso in tavole sinottiche, e la veste tipografica sono molto accurate.

**A text atlas of nail disorders: techniques in investigation and diagnosis.** R. Baran, R.P.R. Dawber, E. Haneke, A. Tosti, I. Bristow. 248 pagine, 359 figure a colori, 35 tabelle. Martin Dunitz, London, 2003 (£ 69,95).

Il successo delle due edizioni precedenti (1990, 1996), l'affinamento delle tecniche diagnostiche e la disponibilità di nuove preparazioni terapeutiche hanno sicuramente condizionato la decisione di stampare questo nuovo testo-atlante, arricchito da oltre 350 immagini a colori, tutte molto accurate e didatticamente assai esplicative. Si tratta di un'opera preziosa eminentemente clinica, suddivisa in 13 capitoli, 11 dei quali sono stati scritti dal team editoriale delle precedenti edizioni e cioè da quattro esperti di fama internazionale, ai quali si è aggiunto Ivan Bristow della Scuola di Podologia dell'Università di Northampton. I rimanenti 2 capitoli trattano aspetti eminentemente tecnici (Ultrasonografia e risonanza magnetica del perinichio; Dermatoscopia della pigmentazione ungueale), ma sicuramente molto rilevanti.

**Dermatologia d'urgenza.** A.B. Fleischer Jr, S.R. Feldman, C.F. McConnell, M. Petrazzuoli, A.G. Pardanani, M.R. Hess. 300 pagine, oltre 170 figure a colori. McGraw-Hill Inc, New York, 2003.

E' un libro sicuramente originale, degno di essere segnalato e di essere preso in considerazione non solo dai dermatologi, ma anche dai medici generalisti e da quelli del pronto soccorso. La sua consultazione, infatti, potrà contribuire a ridimensionare il numero esorbitante di richieste di visite dermatologiche urgenti che da anni sconvolgono le programmazioni delle attività dermatologiche ospedaliere e/o ambulatoriali. Ne potrebbe derivare, tra l'altro, una qualificazione delle prestazioni d'urgenza, che rimangono di competenza del dermatologo, "un'internista che si occupa sia delle malattie primitive della pelle sia delle manifestazioni "esterne" delle malattie internistiche", come si legge nella prefazione di Ruggero Caputo.

La materia trattata è suddivisa in 78 capitoli, ognuno dei quali prende in considerazione una malattia e fornisce, in modo telegrafico ma completo, informazioni su Anamnesi, Esame obiettivo, Diagnosi, Diagnosi differenziale, Trattamento, Gestione del paziente e follow-up. Laddove ritenuto opportuno, Stefano Veraldi, che ha curato l'edizione italiana del libro, ha inserito il paragrafo "Altri suggerimenti terapeutici".

L'unico neo del libro è quello di aver riunito, in successione alfabetica, malattie cutanee che richiedono sempre reali interventi di urgenza/emergenza con altre che possono divenire urgenti, solo perché trascurate da tempo. Ciò potrebbe generare qualche confusione, specie nei non specialisti.

**Dermatologia e venereologia.** P.L. Amerio. M.G. Bernengo, S. Calvieri, S. Chimenti, M. Pippione. 368 pagine, 365 figure, 38 tabelle. Edizioni Minerva Medica, Torino, 2003 (€ 36,00).

E' un nuovo testo di dermatologia, che però nasce da una lunga esperienza nel settore di alcune Scuole dermatologiche italiane, quella di Torino e quelle di Roma. Ha lo scopo di fornire, come si legge nella prefazione, gli elementi essenziali di Clinica dermatologica e venereologica per gli studenti del corso di laurea in Medicina e chirurgia e di essere fonte di preparazione per altri corsi di laurea. E' innegabile (e pertanto non è solo "un'ambizione", come invece affermato da Mario Pippione) che l'opera fornisce nozioni di clinica e di semeiotica tradizionale della cute e delle mucose, ma anche dati di laboratorio ed essenziali principi di orientamento terapeutico. Molto utili, per la preparazione dello studente, gli schemi didattici, l'ampia documentazione iconografica e le domande di autovalutazione.

**Verbale dell'Assemblea ordinaria della SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale) (Bari, 24.10.2003)**

*Relazione del Presidente*

Il Prof. Fabio Ayala, vice-Presidente della SIDAPA, dà lettura della relazione del Presidente, Prof. Paolo Lisi, non presente per gravi motivi familiari. Con questa viene comunicato che:

- a) sono stati assegnati gli 8 premi di ricerca in Dermatologia allergologica promossi da SIDAPA - Schering-Plough e, *ex-aequo*, il Premio SIDAPA - Istituto San Gallicano "Baldassarre Santucci" per la dermatologia allergologica (supportato finanziariamente da BioNike, Istituto San Gallicano e SIDAPA);
- b) non sono stati assegnati i premi SIDAPA ai 3 migliori lavori pubblicati nel 2002 nella rivista Annali Italiani di Dermatologia Allergologica, clinica e sperimentale per lo scarso numero di lavori originali pervenuti. La Rivista, inoltre, non sarà più edita né distribuita da Il Pensiero Scientifico Editore;
- c) il Dr. Massimo Gola, 1° dei non eletti alle votazioni del 17.5.2002, è subentrato al defunto Dr. Baldassarre Santucci nel Consiglio direttivo;
- d) SIDAPA è stata ammessa alla Federazione Italiana delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM), inserita tra i referee per l'ECM in Dermatologia e inclusa nella Commissione "Revisione DRG e Nomenclatore Ambulatoriale" del Ministero della Salute;
- e) sono state elaborate le "Linee guida per Dermatite da contatto e orticaria professionali" dalla Commissione SIMLII-SIDAPA;
- f) il sito Internet [www.sidapa.com](http://www.sidapa.com) sarà oggetto di ulteriori miglioramenti e integrazioni nei prossimi mesi;
- g) sono stati conclusi o sono prossimi alla conclusione i progetti di ricerca "Prevalenza della sensibilizzazione da contatto alle proteine del lattice in pazienti consecutivi sottoposti a patch test", "Valutazione della capacità elicitante delle monete (euro o lire) in soggetti con diversa soglia di sensibilizzazione al nichel", "Allergia da contatto agli additivi della gomma e al lattice nei parrucchieri".

*Proposta di Soci onorari*

Non sono pervenute proposte di nuovi Soci onorari.

*Futuri congressi*

Viene comunicato che il Consiglio direttivo ha deliberato le sedi dei prossimi congressi nazionali SIDAPA: il 5° sarà tenuto a Roma e organizzato dall'Istituto dermatologico San Gallicano, mentre il 6° avrà luogo a Bergamo tramite l'Unità Operativa di Dermatologia degli Ospedali Riuniti di Bergamo.

*Discussione su eventuali programmi scientifici e amministrativi suggeriti dall'Assemblea*

Vengono illustrati e proposti 2 progetti di ricerca: il 1° su "Dermatite atopica intrinseca ed estrinseca" dalla Prof.ssa Stefania Seidenari che invita gli interessati a richiederle direttamente il protocollo di studio elaborato; il 2° su "Proposta di una serie standard per fotoaptenti" dal Prof. Paolo Pigatto, che auspica la creazione di un gruppo di studio.

*Esame ed approvazione del bilancio consuntivo 2002*

Il Prof. Nicola Balato espone il bilancio consuntivo del 2002, che viene approvato all'unanimità.

*Esame ed approvazione del bilancio preventivo 2004*

Il Prof. Nicola Balato espone il bilancio preventivo del 2004, che viene approvato all'unanimità.

*Varie ed eventuali*

Viene comunicato che il Consiglio direttivo della SIDAPA, in data 22.10.2004, ha istituito 2 commissioni, una su "Consenso informato in dermatoallergologia" e l'altra su "Aggiornamento della serie standard SIDAPA", entrambe coordinate dalla Prof.ssa Caterina Foti.

**Estratto dal verbale del Consiglio direttivo della SIDAPA (Roma, 5.2.2004)**

Sono stati approvati i programmi scientifici relativi a:

- partecipazione della SIDAPA al 79° Congresso Nazionale SIDeMaST (27.5.2004, dalle ore 15 alle ore 17; è prevista una tavola rotonda su "Reazioni avverse a farmaci e cute");
- Corso di Dermatologia allergologica "La prevenzione della dermatite da contatto e delle reazioni avverse"

- a farmaci" (Vietri sul Mare, 29 ottobre 2004);
- 4° Congresso Nazionale SIDAPA (Vietri sul Mare, 29-30 ottobre 2004); sono previsti workshop interattivi su "Ambiente e cute", "Le patologie da contatto dell'estremo cefalico", "Altri temi rilevanti", oltre alla presentazione di comunicazioni orali e alla discussione dei poster).

Dopo ampia discussione è stato approvato quanto segue:

- l'eccezione di Corticosteroidi mix è stato cambiato da etanolo in vaselina;
- i protocolli di ricerca, per i quali è richiesto il patrocinio di SIDAPA, dovranno essere valutati dal Consiglio direttivo;
- i 2/3 di eventuali saldi attivi derivanti dall'organizzazione del Congresso nazionale annuale di SIDAPA saranno destinati a SIDAPA e il rimanente 1/3 agli organizzatori del congresso, quale rimborso spese;
- il "Protocollo per la valutazione degli antistaminici" sarà pubblicato negli Annali italiani di Dermatologia Allergologica clinica e sperimentale;
- gli Annali italiani di Dermatologia Allergologica clinica e sperimentale, dall'aprile 2004, saranno articolati in 2 parti, la prima destinata agli articoli scientifici e la seconda alla formazione medica continua.

E' stata istituita la Commissione per:

- Adeguamento e gestione del sito SIDAPA.

## Congressi

### 9-12 giugno 2004

*7th Congress of European Society of Contact Dermatitis*  
Copenhagen, Panum Institutet, Blegdamsvej 3

*Presidenti:* T. Menné, T. Agner, M. Bruze  
*Segreteria organizzativa:* ICS A/S Copenhagen, PO. Box 41, Standvejen 171, DK-2900 Hellerup, Denmark  
Tel: 45.70237823; fax: 45.70237888  
e-mail: [escd2004@ics.dk](mailto:escd2004@ics.dk)  
Internet: [www.escd2004.info](http://www.escd2004.info)

### 7-10 luglio 2004

*X World Congress of Pediatric Dermatology*  
Roma, Centro Congressi Hotel Cavalieri Hilton,  
Via Cadlolo 101

*Presidente onorario:* R. Caputo  
*Presidenti:* G. Fabrizi, C. Gelmetti  
*Segreteria organizzativa:* Triumph Congressi  
Via Lucilio 60, 00136 Roma  
Tel: 06355301; fax: 0635340213  
e-mail: [dermo@gruppotriumph.it](mailto:dermo@gruppotriumph.it)

### 22-25 settembre 2004

*Congresso Interannuale SIAIC (Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica)*  
Firenze, Palazzo dei Congressi, Piazza Adua 1

*Presidenti:* G. Tonietti, A. Passaleva  
*Segreteria organizzativa:* JGC  
Via G. Quagliariello 35/E, 80131 Napoli  
Tel: 0812296881; fax: 0813722158  
e-mail: [jgcon@tin.it](mailto:jgcon@tin.it)

### 1-3 ottobre 2004

*4° Congresso Nazionale ADMG (Associazione Dermatologi della Magna Grecia)*  
Lamezia Terme, Centro Congressi Regione Calabria, S.S. 18 Tirrenia Inferiore - Km 383

*Presidente:* G.A. Vena  
*Segreteria organizzativa:* P.S.V. srl

II Traversa Alcide De Gasperi 4, 89900 Vibo Valentia  
Tel: 096345689; fax: 0963540220  
e-mail: [segreteria@quartocongressoadmg.it](mailto:segreteria@quartocongressoadmg.it)  
Internet: [www.quartocongressoadmg.it](http://www.quartocongressoadmg.it)

### 13-16 ottobre 2004

*XLII Congresso Nazionale A.D.O.I. (Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani)*  
Rimini, Palacongressi della Riviera di Rimini, Via della Fiera 52

*Presidente:* F. Arcangeli  
*Segreteria organizzativa:* Idea Congress  
Via della Farnesina 224, 00194 Roma  
Tel: 0636381573; fax: 0636307682  
e-mail: [info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com)  
Internet: [www.ideacpa.com](http://www.ideacpa.com)

### 21-24 ottobre 2004

*European Congress of Psoriasis*  
Paris, Palais des Congrès

*Presidenti:* L. Dubertret, A. Finzi  
*Segreteria organizzativa:* MCI France  
11 rue de Solférino, 75007 Paris  
Tel: 33.153858255; fax: 33.153858283  
e-mail: [pso2004@groups.com](mailto:pso2004@groups.com)  
Internet: [www.pso2004.com](http://www.pso2004.com)

### 29-30 ottobre 2004

*4° Congresso Nazionale SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale)*  
Vietri sul Mare, Lloyd's Baia Hotel

*Presidente:* F. Ayala  
*Segreteria organizzativa:* SGC Congressi  
Via Salvo d'Acquisto 73, 81031 Aversa (CE)  
Tel: 0818154619; fax: 0815044177  
e-mail: [sgc.web@tin.it](mailto:sgc.web@tin.it)  
Internet: [www.sgccongress.it](http://www.sgccongress.it)

**11-16 novembre 2004 e 4-9 dicembre 2004**

***III corso di perfezionamento/addestramento in Dermatologia allergologica***

Perugia, Sangallo Palace Hotel, via Masi 9

*Coordinatore:* P Lisi

*Segreteria organizzativa:* Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche, Università di Perugia

Policlinico, 06100 Perugia

Tel: 0755731388; fax: 0755783452

e-mail: dermalam@unipg.it

**17-21 novembre 2004**

***13th Congress of EADV (European Academy of Dermatology and Venereology)***

Firenze, Fortezza da Basso, Viale Strozzi 1

*Presidente:* T. Lotti

*Segreteria organizzativa:* OIC-Triumph

Via Lucilio 60, 00136 Roma

Tel: 06355301; fax: 0635530262

e-mail: registration@eadv2004.info

Internet: www.eadv2004.org

# CHE DIFFERENZA C'È TRA UNA GRANDE UNIVERSITÀ E UNA UNIVERSITÀ GRANDE?



Una grande università nel prestigio, nelle opportunità culturali e scientifiche che offre ai propri studenti, senza mai essere semplicemente una università grande, e quindi difficile da vivere e da conoscere a fondo. È questa la particolarità che fa dell'Università di Perugia, fondata nel 1308, un Ateneo unico nel panorama nazionale. Come unico è l'ambiente nel quale vivono gli studenti: Perugia, città "campus", garantisce infatti condizioni di studio e opportunità di svago difficili da riscontrare altrove. Queste sono le ragioni che hanno convinto, nell'anno accademico 2003/2004, oltre 34.000 studenti a scegliere l'Ateneo umbro: i corsi di studio e le attività di ricerca delle sue 11 Facoltà, 45 Dipartimenti e 37 Centri universitari e interuniversitari.

## NESSUNA, A PERUGIA.



- **Magnifico Rettore**  
Prof. Francesco Bistoni
- **Pro-Rettore**  
Prof.ssa Anna Torti
- **Direttore amministrativo**  
Dott.ssa Angela Maria Lacaita
- **Sede centrale:**  
Palazzo Murena, Piazza dell'Università 1  
06123 Perugia - Italia
- **Polo scientifico e didattico di Terni:**  
[www.terni.unipg.it](http://www.terni.unipg.it)
- **Centralino generale**  
Tel: +39 075 5851  
Fax: +39 075 585 2067
- **Servizio orientamento studenti**  
Tel: +39 075 572 9602
- **Segreterie generali studenti**  
Tel: +39 075 585 5904
- **Relazioni Internazionali**  
Tel: +39 075 585 2176



Un Ateneo per grandi aspettative.  
[www.unipg.it](http://www.unipg.it)

# Specialità Same in Dermatologia



Laboratori Farmaceutici  
Savoma Medicinali S.p.A. - Parma

**clindamicina same 1% gel**

ATC D10AF01  
**clindamicina**  
tubo 30 g

**metronidazolo same 1% gel**

ATC D06BX01  
**metronidazolo**  
tubo 30 g

**tretinoina same 0,05% crema**

ATC D10AD01  
**tretinoina**  
tubo 20 g