

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 58, NUMERO 2, MAGGIO-AGOSTO 2004

DIRETTORE: PAOLO LISI



Monte Meru Editrice

Xyzal[®]

R06AE09 LEVOCETIRIZINA 5 mg

ANTIALLERGICO

evidenze di **efficacia**

- RINITE ALLERGICA STAGIONALE¹
- RINITE ALLERGICA PERENNE¹
- ORTICARIA CRONICA IDIOPATICA¹



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 piperazinico, 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 ± 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 emodialisi 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: ipomellosa (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 dell'Università degli studi di Perugia



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'agosto 2004
dall'Unione Tipografica Folignate
Via A. Morettini, 11
06034 Foligno (PG), Italia

Centro di spesa: Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica



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,

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 quanto disposto dal Garante, per consultazione collettiva sul sito 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

Coordinamento editoriale: Marco Fazion

Elaborazione grafica: Flavia Battaglini e Silvio Piorigo

Copertina e grafica: Paolo Cucci

Fotocomposizione e stampa: Unione Tipografica Folignate, Foligno (PG)

© Monte Meru Editrice

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

Orticaria colinergica <i>N. Cassano, R. Filotico, V. D'Argento e G.A. Vena</i>	Pag.	41
La cute etnica: caratteristiche fisiopatologiche e patologie di più frequente riscontro <i>M. Carrera, G. Primavera e E. Berardesca</i>	»	46

Articoli originali

Due casi di dermatite allergica da contatto professionale in una fonderia di componenti per motori endotermici <i>A. Sertoli, S. D'Agliano, G. Bocchicchio, C. Kunkar, L. Parrini e C. Carnevali</i>	»	54
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

Casi clinici in breve

Dermatite allergica da contatto da anidride maleica contenuta in una protesi mammaria in silicone <i>D. Assalve, K. Hansel e P. Lisi</i>	»	59
Nuovi cosmetici, vecchi allergeni: un caso di cheilite allergica da contatto da propil gallato <i>E. Colombo, M. Corazza, M.R. Zampino e A. Virgili</i>	»	62
Dermatite allergica da contatto in operaio tessile <i>M.C. Acciai, A. Resti, A. Sertoli, L. Mauro, M. Margheri e S. Francalanci</i>	»	64

Rubriche

Patologia cutanea ambientale

Cute e ambiente lavorativo: gli stimoli termici <i>D. Bonamonte</i>	»	68
------------------------------------------------------------------------------	---	----

Selezioni bibliografiche

<i>D. Schena</i>	»	73
------------------------	---	----

Le dermatiti ambientali e professionali: selezione della letteratura non dermatologica

<i>G. Pasolini</i>	»	74
--------------------------	---	----

Lettere alla Direzione

Navigare attraverso i sentieri di www.sidapa.com : proposte e prospettive <i>F. Guarnieri e G. Parisi</i>	»	76
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

Recensioni	»	78
-------------------------	---	----

Notiziario	»	80
-------------------------	---	----

Contents

Reviews

Cholinergic urticaria <i>N. Cassano, R. Filotico, V. D'Argento and G.A. Vena</i>	Page	41
Ethnic skin: physiopathological patterns and most frequent pathologies <i>M. Carrera, G. Primavera and E. Berardesca</i>	»	46

Original articles

Occupational allergic contact dermatitis in an engine cylinder heads and cylinders foundry: two cases <i>A. Sertoli, S. D'Agliano, G. Bocchicchio, C. Kunkar, L. Parrini and C. Carnevali</i>	»	54
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

Case reports

Allergic contact dermatitis from maleic anhydride present in a silicone breast implant <i>D. Assalve, K. Hansel and P. Lisi</i>	»	59
New cosmetics, old allergens: a case of allergic contact cheilitis from propyl gallate <i>E. Colombo, M. Corazza, M.R. Zampino and A. Virgili</i>	»	62
Occupational allergic contact dermatitis in a textile worker <i>M.C. Acciai, A. Resti, A. Sertoli, L. Mauro, M. Margheri and S. Francalanci</i>	»	64

Readers' forum

Environmental skin diseases

Skin and occupational environment: thermal stimuli <i>D. Bonamonte</i>	»	68
---------------------------------------------------------------------------------	---	----

Bibliographic selections

<i>D. Skena</i>	»	73
-----------------------	---	----

Environmental and occupational dermatitis: non-dermatological literature selection

<i>G. Pasolini</i>	»	74
--------------------------	---	----

Letters to the Editor

Sailing on www.sidapa.com : proposal and perspectives <i>F. Guarneri and G. Parisi</i>	»	76
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

Book reviews	»	78
---------------------------	---	----

News and notices	»	80
-------------------------------	---	----

Orticaria colinergica

Nicoletta Cassano¹, Raffaele Filotico², Vito D'Argento¹ e Gino Antonio Vena²

Riassunto. L'orticaria colinergica è una forma di orticaria molto frequente nei giovani adulti. È caratterizzata da pomfi di piccole dimensioni che insorgono dopo poco tempo dall'esposizione a stimoli che inducono un aumento della temperatura corporea. Tra gli stimoli più importanti è incluso l'esercizio fisico, soprattutto se intenso e se effettuato in ambienti caldi. Esiste una correlazione tra intensità dello sforzo, entità della sudorazione ed aumento della temperatura corporea e conseguente gravità della reazione. La patogenesi dell'orticaria colinergica è ancora poco nota: ben riconosciuto è il ruolo dell'istamina e degli imput colinergici, che causerebbero direttamente o indirettamente la degranulazione mastocellulare. La recente associazione tra orticaria colinergica ed anidrosi/ipoidrosi acquisita idiopatica fornisce un'ulteriore conferma del coinvolgimento delle ghiandole sudoripare. Il trattamento si fonda in prima battuta sull'uso di antagonisti dei recettori H₁ dell'istamina, che si dimostra efficace in gran parte dei pazienti. In casi resistenti, possono essere presi in considerazione approcci terapeutici alternativi.

Parole chiave: orticaria colinergica, esercizio fisico, patogenesi, diagnosi, terapia.

Summary. *Cholinergic urticaria.* Cholinergic urticaria is very frequent among young adults, especially in the second and third decades of life, and is probably underestimated. A significant association with atopy has been found. Cholinergic urticaria is clinically characterized by punctate wheals which occur reproducibly with exercise or with passive warming. Systemic symptoms occur inconsistently but, if present, they are usually of mild intensity. The most frequent types of exercise apt to induce cholinergic urticaria include running, cycling or other vigorous physical activities; increased heat acts as an aggravating factor. The intensity of exertion is related to the degree of sweating and of increase of body temperature and consequently also to the severity of cholinergic urticaria lesions. Diagnosis is based on a thorough history and examination of the morphology of the lesions and confirmed by challenge with exertion or passive warming. The pathogenesis of cholinergic urticaria is not completely understood. The participation of mast cell degranulation and histamine has been clearly demonstrated. As suggested by the term "cholinergic", the pathogenic role of acetylcholine was hypothesized many years ago, although definite evidence is still lacking. The recently reported association with acquired generalized hypohidrosis further supports the active involvement of sweat glands. First-line treatment of cholinergic urticaria consists of the use of H₁-receptor antagonists, which are effective in most cases. In refractory cases, alternative therapeutic approaches can be considered, including induction of tolerance, danazol, or anticholinergic drugs.

Key words: cholinergic urticaria, exercise, pathogenesis, diagnosis, therapy.

Introduzione

Lo sforzo fisico è un noto induttore di fenomeni istamino-mediati, inclusi la rinite e soprattutto l'asma^{1,2}, e può agire anche da fattore scatenante in alcune forme di orticaria/anafilassi. Le entità cliniche più importanti di pertinenza dermatologica sono rappresentate dall'orticaria colinergica (OC), che verrà trattata in questa rassegna, e dall'anafilassi provocata da esercizio fisico. Il corretto riconoscimento

di queste entità nella pratica clinica non è sempre facile e richiede un'anamnesi molto accurata e una conoscenza adeguata degli aspetti eziopatogenetici e clinici e delle modalità diagnostiche.

Il meccanismo d'azione dell'esercizio fisico in queste forme non è ancora ben chiaro; alcuni studi³⁻⁸, tuttavia, hanno evidenziato che lo sforzo fisico può di per sé provocare effetti potenzialmente rilevanti da un punto di vista patogenetico. Tra questi effetti meritano men-

¹Istituto dermatologico dell'Immacolata, I.D.I., I.R.C.C.S., Roma e ²Clinica 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 febbraio 2004

zione: attivazione di mastociti e basofili, aumentata concentrazione plasmatica di molecole di adesione endoteliali, attivazione del complemento e del sistema fibrinolitico, deviazione verso risposte Th2-mediate.

Altre forme di orticaria, praticamente tutte quelle di tipo fisico, che non saranno esaminate in questa rassegna, possono essere indirettamente influenzate dell'esercizio fisico mediante esposizione a fattori scatenanti specifici di tipo fisico-ambientale⁹.

Definizione

L'OC è un'eruzione cutanea a piccoli pomfi a seguito del riscaldamento della cute. Viene classificata generalmente come un'entità a sé stante, distinta dalle orticarie fisiche, poiché lo stimolo elicitante non è rappresentato da stimoli puramente fisici o ambientali bensì da condizioni di vario tipo che provocano aumento della temperatura corporea.

Epidemiologia

Secondo studi retrospettivi^{10,11}, la prevalenza dell'OC nell'ambito di tutte le orticarie croniche sarebbe di circa il 4-5%. In realtà, l'incidenza dell'OC è molto elevata in soggetti giovani, soprattutto tra la seconda e la terza decade di vita, e probabilmente sottostimata tenuto conto del fatto che nella maggior parte dei casi i sintomi sono di lieve intensità. Uno studio prospettico condotto in 493 soggetti da 15 a 35 anni ha evidenziato una frequenza complessiva di circa l'11%, senza predilezione di sesso, con un picco pari al 20% nella fascia di età compresa tra 26 e 28 anni¹². Nell'80% dei casi i sintomi risultavano molto lievi e poco fastidiosi, tanto da non richiedere un consulto medico.

Manca una predisposizione familiare, mentre significativamente aumentata è l'associazione con atopia^{12,13}.

Patogenesi

La patogenesi dell'OC è ancora poco conosciuta. Lo stesso aggettivo di "colinergica" sta ad indicare che già da lungo tempo si era

ipotizzato il coinvolgimento dell'acetilcolina. Questa o sostanze analoghe inducono la formazione di micropomfi inibiti da sostanze anticolinergiche. Il ruolo dell'istamina è d'altra parte comprovato dal riscontro di elevati livelli circolanti e di segni istologici di degranulazione mastocitaria^{14,15}.

L'OC sembrerebbe essere sostenuta da uno stato di iperreattività nei confronti dell'acetilcolina, la quale stimolerebbe la degranulazione del mastocita, in maniera diretta o indiretta. In quest'ultimo caso, potrebbe essere fondamentale l'intervento di una proteasi, come sembra confermare l'osservazione di una ridotta concentrazione nel plasma dei pazienti con OC di un inibitore di proteasi, l'alfa1-antichimotripsina¹⁶.

Le reazioni cutanee potrebbero insorgere per un meccanismo nervoso centrale, messo in moto dall'aumento della temperatura cutanea¹⁷. Impulsi del sistema nervoso centrale, mediante le fibre colinergiche, afferiscono alla giunzione neuroghiandolare delle ghiandole sudoripare eccrine, stimolando la termoregolazione, incrementando la produzione di sudore e permettendo il rilascio locale dell'acetilcolina che stimolerebbe i mastociti a rilasciare istamina.

Nella cute affetta la densità dei recettori muscarinici è risultata aumentata; essa però si riduce dopo ulteriore test di stimolazione¹⁸; secondo altri studi, invece, la densità massima di questi recettori è ridotta (di circa il 44%) nei pazienti con OC rispetto ai controlli, pur in assenza di variazioni della loro distribuzione ed affinità di legame¹⁹.

La correlazione tra entità della sudorazione e scatenamento della reazione cutanea è stata ben evidenziata da alcuni autori²⁰, mentre altri hanno prospettato la possibilità di una reazione di ipersensibilità immediata nei confronti dello stesso sudore²¹. Si è inoltre ipotizzato il ruolo di mediatori diversi dall'istamina, come fattori chemiotattici per i granulociti eosinofili e serotonina^{22,23}.

A livello istologico l'infiltrato infiammatorio, prevalentemente localizzato nel derma superficiale, può mostrare due aspetti diversi che corrisponderebbero a due distinte fasi evolutive: il primo quadro sarebbe caratterizzato da una spiccata componente neutrofila, il secondo dalla predominanza di linfociti²⁴. Possibile è il riscontro di granulociti eo-

sinofili ed il deposito di proteine cationiche rilasciate da queste cellule^{13,25}.

Aspetti clinici

Vi è una certa variabilità interindividuale, in termini qualitativi e quantitativi, riguardo agli stimoli scatenanti l'OC, in dipendenza della soglia di sensibilità del singolo soggetto. In genere, l'intensità dello stimolo correla con l'innalzamento della temperatura corporea, con l'entità della sudorazione e di conseguenza con la gravità e/o la durata dell'eruzione cutanea.

Tra i più frequenti fattori elicитanti sono riportati esercizio fisico, bagno o doccia con acqua calda, sauna. Più raramente sono chiamati in causa stress emozionali ed iperpiressia e, ancora più di rado, il consumo di alcol, cibi caldi o piccanti. Le attività fisiche sono di solito rappresentate da sforzi intensi, soprattutto se eseguiti in ambiente caldo, cosa che costituisce un fattore aggravante; quelle più spesso implicate sono, ad esempio, corsa, ciclismo, danza, tennis o squash.

Il periodo di latenza è compreso entro 10 minuti dall'esposizione allo stimolo scatenante e, in questo lasso di tempo, si possono osservare sintomi prodromici sfumati, quali sensazione di calore, bruciore, formicolio, prurito. Alcuni pazienti lamentano una lieve sintomatologia pruriginosa a livello del capo^{13,26}.

Le manifestazioni cutanee tipiche dell'OC sono rappresentate da pomfi pruriginosi di dimensioni molto piccole, di circa 1-3 mm, su base eritematosa, che possono successivamente confluire a formare pomfi più estesi o eritema diffuso. Qualsiasi sede cutanea può essere colpita, ma prevalentemente interessati sono il tronco, le braccia e le cosce. Le superfici palmari e plantari sono in genere risparmiate; una localizzazione al volto è descritta in poco meno del 20% dei casi ed è caratterizzata da eritema ed edema, per lo più in sede perioculare²⁶. La durata delle lesioni cutanee è di circa 30-60 minuti, anche se sono stati descritti casi con una maggiore persistenza delle lesioni (fino a 8 ore). Varianti minori dell'OC sono rappresentate dal prurito colinergico e dall'eritema colinergico.

I sintomi extracutanei sono possibili ma non frequenti. Nei casi più gravi si possono riscontrare cefalea, vertigini e nausea. Piuttosto rari sono i disturbi gastrointestinali, la rinorrea o la

dispnea, eccezionali le crisi ipotensive e la sincope.

Uno studio ha dimostrato che pazienti con OC grave possono presentare broncospasmo, peraltro asintomatico, dopo inalazione di acetilcolina a basse dosi, suggerendo pertanto uno stato di asma latente²⁷.

Dopo il singolo episodio, subentra un periodo refrattario di durata variabile da 8 a 24 ore. Il decorso dell'OC è cronico-ricidivante, in rapporto all'esposizione ai fattori scatenanti. Si stima che la durata media sia di circa 6 anni (range: 2-30 anni)²⁶. Nel 60% dei casi la durata è superiore a 5 anni¹³.

Un'associazione clinica molto interessante, anche per le implicazioni patogenetiche, è quella che sussiste tra OC ed ipoidrosi/anidrosi generalizzata idiopatica acquisita²⁸. Sono stati descritti casi associati ad ipoidrosi con comparsa dell'OC limitata soltanto al periodo invernale, periodo in cui la sudorazione eccessiva risulta un evento occasionale²⁹. In questi casi, si è dimostrato che l'ipoidrosi era secondaria all'occlusione della porzione superficiale dell'acrosiringio dei dotti sudoripari.

Diagnosi

La diagnosi si basa principalmente sulla storia clinica. Le lesioni possono essere riprodotte con il test da sforzo con metodi vari (cyclelette, flessioni, corsa), eseguito fino a comparsa di sudorazione o fino a che viene avvertita stanchezza. È importante che il test sia effettuato in un ambiente caldo o indossando indumenti pesanti, in quanto, in caso contrario, lo sforzo potrebbe essere non sufficientemente idoneo a causare ipersudorazione, dando luogo così a risultati falsamente negativi. In casi dubbi, le condizioni del test devono cercare di riprodurre il più possibile quelle naturalmente capaci di indurre la reazione, in base a quanto riferito dal paziente. Un test alternativo, sicuramente di più difficile esecuzione, consiste nell'immersione in una vasca da bagno colma di acqua a circa 40°C per 10-15 minuti.

Il test intradermico con acetilcolina o metacolina non viene più utilizzato nella pratica clinica, in quanto poco affidabile e scarsamente sensibile¹³.

Nella diagnosi differenziale vanno escluse l'anafilassi da sforzo ed altre forme di ortica-

ria. Tra queste merita un cenno particolare l'orticaria adrenergica, una rarissima forma caratterizzata da pomfi minuscoli, simili a quelli dell'OC, circondati da alone lievemente ischemico^{30,31}. Questa forma insorge dopo stress, in correlazione ad aumento delle catecolamine, e risponde al trattamento con beta-bloccanti. Le lesioni vengono riprodotte con il test intradermico con adrenalina o noradrenalina.

Raramente, in alcuni casi di orticaria da freddo e di dermatografismo sintomatico, si possono osservare pomfi di piccole dimensioni, indistinguibili morfologicamente da quelli dell'OC^{32,33}.

Terapia

La possibilità di attuare la desensibilizzazione si fonda sul fatto che l'esercizio fisico o un bagno caldo ripetuti possono causare un periodo refrattario di durata variabile con minore risposta ai fattori scatenanti.

Nella terapia sintomatica, i farmaci di prima scelta sono gli antagonisti dei recettori H₁ dell'istamina, da cui molti pazienti traggono un notevole sollievo sintomatologico¹³. Si è dimostrata l'efficacia nell'OC di molti antistaminici, quali, ad esempio, acrivastina, idrossizina, cetirizina e chetotifene³⁴⁻³⁶. La cetirizina sembra essere molto efficace se usata ad un dosaggio doppio rispetto a quello raccomandato³⁶. Il chetotifene si è dimostrato attivo anche in casi resistenti al trattamento con altri antistaminici³⁷ ed è stato utilizzato in terapia sequenziale con nimesulide³⁸. È interessante sottolineare che gli antistaminici con documentata attività nell'OC sono per lo più agenti appartenenti alla vecchia generazione, che, come è noto, esercitano anche effetti di tipo anticolinergico, ad eccezione della cetirizina, la cui attività potrebbe essere in parte mediata dall'inibizione degli eosinofili³⁶.

Il danazolo (400 mg/die) è stato impiegato con successo, inducendo la remissione stabile dopo la sospensione del trattamento³⁹. Il rationale d'uso del danazolo risiederebbe nella capacità di aumentare i livelli plasmatici di inibitori delle proteasi¹⁶.

In casi sporadici, si è rilevato utile l'uso di agenti anticolinergici, per via topica (scopolamina)⁴⁰ o orale (scopolamina butilbromuro o atropina solfato)^{29,41}.

Bibliografia

1. Kobayashi RH, Mellion MB. Exercise-induced asthma, anaphylaxis, and urticaria. *Prim Care* 1991; 18: 809.
2. Silvers WS. Exercise-induced allergies: the role of histamine release. *Ann Allergy* 1992; 68: 58.
3. Casale TB, Keahey TM, Kalliner M. Exercise-induced anaphylactic syndromes: insight into diagnostic and pathophysiologic features. *JAMA* 1986; 255: 2049.
4. Stephansson E, Koskimies S, Lokki ML. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 138.
5. Nielsen EW, Johansen HT, Gaudesen O, et al. C3 is activated in hereditary angioedema, and C1/C1-inhibitor complexes rise during physical stress in untreated patients. *Scand J Immunol* 1995; 42: 679.
6. Elenkov IJ, Chrousos GP, Wilder RL. Neuroendocrine regulation of IL-12 and TNF-alpha/IL-10 balance: clinical implications. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 94.
7. Mucci P, Durand F, Lebel B, et al. Basophils and exercise-induced hypoxemia in extreme athletes. *J Appl Physiol* 2001; 90: 989.
8. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak M, et al. Adhesion molecules in exercise-induced bronchoconstriction. In: Marone G (ed). *Clinical immunology and allergy in medicine*. Napoli: JGC Editions, 2003: 289.
9. Briner WW Jr. Physical allergies and exercise: clinical implications for those engaged in sports activities. *Sports Med* 1993; 15: 365.
10. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, et al. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81: 588.
11. Rudzki E, Rabendel P, Czubalski K. Less idiopathic forms of chronic urticaria? *Dermatology* 1988; 176: 219.
12. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, et al. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 978.
13. Hirschmann JV, Lawlor F, English JS, et al. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1987; 123: 462.
14. Kaplan AP, Beaven MA. In vivo studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria, and vibration-induced swelling. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 327.
15. James MP, Eady RAJ, Kobza-Black A, et al. Physical urticaria: a microscopical and pharmacological study of mast cell involvement. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 45.
16. Eftekhari N, Ward AM, Allen R, et al. Protease inhibitor profiles in urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 1980; 103: 33.
17. Santoianni P, Balato N. Orticarie fisiche. In: Meneghini CL, Valsecchi R, De Costanza F (ed). *Orticaria angioedema*. Brescia: ISED, 1991: 67.
18. Shelley WB, Shelley ED, Ho AKS. Cholinergic urticaria: acetylcholine receptor dependent immediate type hypersensitivity reaction to copper. *Lancet* 1983; 1: 843.
19. Hausteiner UF, Schliebs R, Schaller J. Changes in muscarinic acetylcholine receptor binding in skin slices of cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 208.
20. Tupker RA, Doeglas HM. Water vapour loss threshold and induction of cholinergic urticaria. *Dermatology* 1990; 181: 23.
21. Adachi J, Aoki T, Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 1994; 7: 142.
22. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55: 394.
23. Soter NA, Wasserman SI, Austen KF, et al. Release of mast-cell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria. *N Engl J Med* 1980; 302: 604.
24. Winkelmann RK. Cholinergic urticaria shows neutrophilic inflammation. *Acta Derm Venereol* 1985;

- 65: 432.
25. Zuberbier T. Exercise-induced urticaria. In: Vena GA, Puddu P (eds). *Eur J Inflammation* 2003; 1 (S): 115.
 26. Zuberbier T. Cholinergic urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, et al (eds). *Urticaria: clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin: Springer-Verlag, 1998: 91.
 27. Czarnetzki BM, Galinski C, Meister R. Cutaneous and pulmonary reactivity in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1984; 110: 587.
 28. Itakura E, Urabe K, Yasumoto S, et al. Cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis: report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1064.
 29. Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology* 2002; 204: 173.
 30. Shelley WB, Shelley ED. Adrenergic urticaria: a new form of stress-induced hives. *Lancet* 1985; 2: 1031.
 31. Hausteiner UF. Adrenergic urticaria and adrenergic pruritus. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 82.
 32. Kaplan AP, Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria: cold-induced cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 438.
 33. Mayou SC, Kobza Black A, Eady RA, et al. Cholinergic dermographism. *Br J Dermatol* 1986; 115: 371.
 34. Kobza Black A, Aboobaker J, Gibson JR, et al. Acrivastine versus hydroxyzine in the treatment of cholinergic urticaria: a placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 541.
 35. Czarnetzki BM. Ketotifen in cholinergic urticaria. *Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 138.
 36. Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996; 193: 324.
 37. McClean SP, Arreaza EE, Lett-Brown MA, et al. Refractory cholinergic urticaria successfully treated with ketotifen. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 738.
 38. D'Argento V, Vena GA, Fiordalisi F, et al. La nimesulide nel trattamento dell'orticaria fisica. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1996; 11: 105.
 39. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW, et al. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1987; 116: 553.
 40. Murphy GM, Black AK, Greaves MW. Persisting cholinergic erythema: a variant of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1983; 109: 343.
 41. Tsunemi Y, Ihn H, Saeki H, et al. Cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide. *Int J Dermatol* 2003; 42: 850.

La cute etnica: caratteristiche fisiopatologiche e patologie di più frequente riscontro

Manuela Carrera, Grazia Primavera e Enzo Berardesca

Riassunto. Gli individui con cute pigmentata costituiscono attualmente circa l'80% della popolazione mondiale e questa percentuale è destinata ad aumentare nei prossimi anni poiché, mentre si assiste ad un diffuso rallentamento della crescita naturale della popolazione caucasica, le proiezioni demografiche delle etnie asiatiche, africane ed ispaniche registrano tassi di crescita in progressivo incremento. In quest'ottica si pone la necessità di approfondire la conoscenza delle diversità strutturali, fisiologiche e cliniche tra cute caucasica e cute cosiddetta etnica. La variabilità interrazziale in termini di funzione e di struttura della cute costituisce ancora oggetto di controversie. Esistono davvero differenze tra cute bianca e cute nera? Se sì, quali sono queste differenze? La cute etnica risponde in modo diverso agli stimoli chimici ed ambientali? Inoltre, se è vero che le stesse malattie che si osservano nei caucasici, si riscontrano anche nei soggetti di pelle scura, è ormai noto che in questi individui le patologie cutanee presentano caratteristiche cliniche alquanto differenti. Vengono esaminate le malattie dermatologiche di più frequente riscontro nella pratica clinica ed accennate le modalità di trattamento.

Parole chiave: cute etnica, cute caucasica, cute non-caucasica, fisiopatologia, malattie cutanee.

Summary. *Ethnic skin: physiopathological patterns and most frequent pathologies.* At present about 80% of the world's population belongs to ethnic groups of non-caucasian skin types and this percentage will increase as shown by the projected growth rates of Asian, Hispanic, and African populations. On the basis of this trend, physicians need to deepen their knowledge of the structural, functional and clinical diversity between caucasian and ethnic skin. Racial variability in skin structure and skin function is still a matter of controversy, as data often conflict. Do differences between fair skin and pigmented skin really exist? Does ethnic skin react differently in terms of responses to chemical and environmental insults? Which are the clinical patterns that distinguish the presentation of skin disease in ethnic population? We will review the most common problems seen by dermatologists in ethnic skin, comparing them with the presentation in caucasian skin and we will discuss their current treatments.

Key words: ethnic skin, caucasian skin, non-caucasian skin, physiopathology, skin diseases.

Introduzione

Gli individui con cute pigmentata costituiscono attualmente circa l'80% della popolazione mondiale e questa percentuale è destinata ad aumentare nei prossimi anni poiché, mentre si assiste ad un diffuso rallentamento della crescita naturale della popolazione caucasica, le proiezioni demografiche delle etnie asiatiche, africane ed ispaniche registrano tassi di crescita in progressivo incremento. In quest'ottica si pone la

necessità di approfondire la conoscenza delle diversità strutturali, fisiologiche e cliniche tra cute caucasica e cute cosiddetta etnica¹.

Per cute etnica si intende la cute non caucasica appartenente ai fototipi IV, V e VI secondo Fitzpatrick. Questa categoria include le popolazioni asiatiche (Pakistan, India, Sri Lanka, Malesia, Singapore, Indonesia, Giappone e Cina), le popolazioni di razza nera (africani, afro-caraibici, afro-americani) e gli ispanici (europei e sudamericani).

Funzione barriera

Lo spessore dello strato corneo è uguale sia nella cute caucasica sia nella cute scura^{2,3}. Malgrado ciò, Weigand *et al*⁴ hanno dimostrato che nei soggetti di razza nera il corneo è costituito da un maggior numero di strati cellulari e che richiede più stripping per rimuoverlo rispetto ai soggetti di razza bianca. Nell'ambito del gruppo di cute nera, però, non è stata evidenziata alcuna correlazione tra il grado di pigmentazione ed il numero di strati cellulari. Questi dati possono trovare spiegazione nella maggior coesione intercellulare osservata nei soggetti di razza nera. Questo meccanismo potrebbe coinvolgere i lipidi, poiché il contenuto lipidico dello strato corneo varia dall'8,5% al 18,4%, con valori più elevati nei neri⁵. Tale risultato sarebbe confermato da Weigand *et al*⁴, che hanno evidenziato che il peso di campioni di strato corneo delipidizzati è uguale nelle due razze. Johnson e Corah⁶ hanno riscontrato che la cute nera ha una resistenza elettrica media doppia rispetto alla cute bianca; il dato suggerisce un aumento della coesione o dello spessore del corneo.

Corcuff *et al*⁷ non hanno trovato alcuna differenza tra la superficie corneocitaria di caucasici, neri ed asiatici mentre hanno osservato che la desquamazione spontanea è 2,5 volte più importante nel nero. Tali differenze potrebbero essere legate ad una diversa composizione del cemento intercellulare dello strato corneo, come suggeriscono gli studi sperimentali di Sugino *et al*⁸ che hanno riscontrato differenze quantitative significative dei ceramidi del corneo; i livelli più bassi si hanno nei neri, seguiti dai bianchi, dagli ispanici ed infine dagli asiatici. Gli stessi autori hanno inoltre rilevato una correlazione inversamente proporzionale tra i livelli di ceramidi e la perdita d'acqua transepidermica (TEWL).

Sono state pure riscontrate diversità della permeabilità cutanea e della funzione di barriera. Kompaore *et al*⁹ hanno valutato TEWL ed il tempo di latenza dopo l'applicazione di un vasodilatatore, prima e dopo la rimozione dello strato corneo. Hanno osservato un aumento nettamente superiore di TEWL dopo lo stripping nei neri e negli asiatici rispetto ai bianchi. In particolare, gli asiatici presentavano TEWL più elevata in assoluto dopo lo stripping e contemporaneamente un incremento della

permeabilità (paragonata con le altre razze) misurata dopo 8 e 12 stripping. I risultati ottenuti da Reed *et al*¹⁰ sono contrastanti; essi infatti hanno rilevato differenze tra il tempo di recupero della barriera cutanea nei soggetti con fototipo II e III ed in quelli con fototipo IV, mentre non hanno mostrato alcuna differenza tra bianchi ed asiatici. La cute scura recupera più velocemente dopo un'alterazione della barriera indotta dallo stripping.

I dati sopraccitati sono sintetizzati nella tabella I.

Tabella I - Funzione barriera dello strato corneo: differenze tra neri e bianchi.

-
- Uguale spessore medio
 - Maggior numero di strati cellulari ed aumentata resistenza allo stripping
 - Aumentato contenuto lipidico
 - Resistenza elettrica doppia
 - Aumentata desquamazione spontanea
 - Uguale superficie corneocitaria
 - Minor tempo di recupero dopo stripping
-

Parametri biofisici

TEWL, conduttanza cutanea, spessore cutaneo, contenuto in acqua dello strato corneo e proprietà meccaniche cutanee sono state misurate in condizioni basali in soggetti di razza bianca, in soggetti ispanici ed in soggetti di razza nera in modo tale da valutare se il colore della pelle (contenuto in melanina) possa indurre modificazioni delle caratteristiche biofisiche della cute¹¹. Si osservano differenze nella conduttanza cutanea ma le differenze più evidenti riguardano le caratteristiche biomeccaniche quali l'estensibilità cutanea, l'elasticità cutanea ed il recupero cutaneo. Questi parametri differiscono se misurati in sede dorsale e volare a secondo della razza e ciò pone l'accento sull'influenza delle radiazioni solari sulla pelle ed sul ruolo della melanina nel mantenere la cute inalterata.

Non si evidenziano differenze tra le razze per quanto riguarda TEWL, né sulla superficie dorsale né su quella volare dell'avambraccio. Tuttavia, il contenuto in acqua risulta aumentato negli ispanici a livello della superficie volare dell'avambraccio e diminuito nei bianchi a livello della superficie dorsale (paragonati con i neri che si collocano a metà del range). Questi dati convalidano in parte le prece-

denti osservazioni^{12,13}. I lipidi cutanei potrebbero giocare un ruolo nel modulare il rapporto tra il contenuto in acqua dello strato corneo e TEWL, con valori di conduttività cutanea maggiori nei neri e negli ispanici.

Dato che altri fattori fisici, quali la presenza di peli o la superficie cutanea, possono modificare la qualità del contatto tra cute ed elettrodo, è difficile interpretare le differenze razziali di conduttività cutanea in termini di contenuto in acqua del corneo. In tutte le razze la conduttività cutanea differisce significativamente nella parte dorsale e nelle parte volare dell'avambraccio. Questi risultati contrastano apparentemente con le misurazioni di TEWL. Infatti, un aumentato contenuto in acqua del corneo si associa generalmente ad una TEWL più elevata¹⁴. La diversa composizione lipidica o la diversa coesione intercellulare potrebbero spiegare queste discordanze. Una migliore coesione intercellulare, con TEWL nella norma, potrebbe comportare un incrementato contenuto in acqua.

La variabilità razziale dovrebbe essere considerata in termini di risposte diverse ad agenti topici ed ambientali. La razza ci fornisce uno strumento utile per studiare e paragonare gli effetti dell'esposizione solare nell'arco della vita. Appare chiaro che la protezione della melanina riduce il danno da fotoesposizione; nelle razze di cute scura non si evidenziano differenze nelle varie funzioni fisiologiche cutanee tra zone fotoesposte e zone fotoprotette. Nei soggetti caucasici, gli effetti dell'esposizione solare modifica le risposte fisiologiche.

Tuttavia, le misurazioni di TEWL sono caratterizzate da una grande variabilità interindividuale e sono influenzate dall'ambiente e dalla sudorazione. Per evitare queste influenze, è stata usata una tecnica *in vitro* per misurare e paragonare TEWL in due gruppi razziali: bianchi e neri. TEWL è stata misurata con un evaporimetro (ServoMed, Stockholm, Sweden). La sonda è stata applicata su un campione di cute ottenuto da cadavere e sigillato in una cella di diffusione, contenente acqua distillata a temperatura costante in ambiente controllato. La cute dei soggetti neri faceva registrare una TEWL media nettamente superiore rispetto alla cute dei soggetti bianchi. Si rilevava in entrambi i gruppi una correlazione significativa tra temperatura cutanea ed incremento di TEWL ($p < 0,01$). Questi dati confermano le differenze interrazziali riscontrate nelle prove *in vivo*¹⁵.

Reazioni ad irritanti

Nel 1919, Marshall *et al*¹⁶ hanno indagato le reazioni cutanee a dicloroetilsolfuro all'1% in soggetti caucasici ed in soggetti di cute scura. Una goccia applicata sull'avambraccio provocava eritema nel 58,6% dei soggetti bianchi, mentre la risposta eritematosa si aveva soltanto nel 15% dei soggetti neri; ciò indica una ridotta suscettibilità della pelle nera agli irritanti cutanei.

Weigand e Mershon¹⁷ hanno studiato le reazioni al patch test con *orto*-clorobenzilidene malonitrile. I risultati hanno indicato che la pelle nera è più resistente e necessita un'esposizione nettamente più lunga per sviluppare un'irritazione. Successivamente, Weigand e Gaylor¹⁸ hanno misurato l'eritema minimo percettibile in soggetti bianchi e neri dopo applicazione di dinitroclorobenzene, sia sulla cute intatta sia dopo aver rimosso lo strato corneo con lo scotch stripping. I risultati hanno confermato che i soggetti di cute nera sono generalmente meno suscettibili agli irritanti cutanei. Tuttavia, questa differenza non è evidenziabile quando lo strato corneo viene rimosso. Hanno inoltre osservato che, in entrambe le razze, lo spettro di reazioni era più ampio nella cute normale rispetto alla cute sottoposta a stripping; ciò suggerisce che lo strato corneo potrebbe modulare le diverse risposte razziali nei confronti degli irritanti cutanei¹⁹.

L'irritazione, misurata mediante TEWL, ha rivelato un pattern di reazione differente nei caucasici dopo esposizione chimica al sodio laurilsolfato: in seguito all'esposizione, neri ed ispanici hanno sviluppato reazioni irritative maggiori²⁰.

Dermatite allergica da contatto

I dati registrati circa l'incidenza della dermatite da contatto nei soggetti di pelle nera sono contrastanti. Kenney²¹ ne ha riscontrato un tasso ridotto (5% nei pazienti di razza nera nella sua esperienza personale privata). Marshall e Heyl²² hanno rilevato che in Sud Africa l'incidenza della dermatite da contatto di tipo industriale è minore nei soggetti con cute nera più intensamente pigmentati. Tra i Bantù la prevalenza è del 7,4%²³. Scott²⁴ ha notato che la dermatite da contatto è meno frequente nei Bantù che maneggiano detersivi, cere e carburanti. Nonostante un precedente studio che descriveva un aumentato tasso di sensibilizzazione nei bian-

chi, Kligman e Epstein²⁵ non hanno riscontrato differenze significative tra le due razze dopo aver testato numerose sostanze topiche. Fisher²⁶ ha riportato un'incidenza della dermatite da contatto approssimativamente uguale nei bianchi e nei neri. De Leo *et al*²⁷ non hanno trovato differenze significative nel tasso di risposta globale nei confronti degli allergeni tra 9.624 pazienti studiati, ma hanno notato alcune differenze tra pazienti neri e bianchi in risposta ad allergeni specifici.

In Nigeria il nichel costituiva l'agente sensibilizzante più frequente con un'incidenza del 12,3%²⁸, paragonato con l'11% del Nord America. Nel Lagos, il rapporto donna:uomo è 1:1, mentre Fregert *et al*²⁹ hanno registrato un rapporto di 6:1. Nel Nord America il rapporto è di 3:1 e a Stoccolma è di 7:3.

Clinicamente la dermatite da contatto acuta, con essudazione, vescicole o bolle, è più comune nei bianchi, mentre i neri sviluppano più comunemente disordini della pigmentazione e lichenificazione. È stata descritta l'ipopigmentazione da contatto con detergenti³⁰, fenoli, amilofenoli, butile paraterziario e monobenzil etere dell'idrochinone³¹. Dopo il contatto con blandi irritanti i pazienti di cute nera vanno incontro più facilmente ad iperpigmentazione. I cheratolitici e altre sostanze chimiche utilizzate nella terapia dell'acne sono talvolta causa di iperpigmentazione nei soggetti di cute nera. Gli studi epidemiologici sono difficilmente interpretabili per ragioni correlate ad alcuni fattori come l'esposizione. Studi sulla clonidina transdermica hanno permesso l'identificazione di alcune differenze nella sensibilizzazione correlate con la razza e con il sesso. In uno studio il patch transdermico occlusivo veniva applicato per una settimana. Il tasso di sensibilizzazione risultava come segue: donne bianche 34%, maschi bianchi 18%, donne nere 14%, maschi neri 8%. Queste differenze sono notevoli e presumibilmente biologicamente significative.

Effetti di prodotti topici

È stata evidenziata la propensione dei neri a sviluppare l'acne indotta da cosmetici. Questa eruzione, costituita principalmente da comedoni in sede frontale e temporale, sembra essere una peculiare risposta della pelle nera a varie pomate per capelli, applicate come consuetudine popolare per migliorare la struttura e la ma-

neggevolezza dei capelli. Sono anche utilizzate per ridurre la secchezza del cuoio capelluto. Tali prodotti hanno ingredienti di base diversi tra cui oli minerali, vaselina, lanolina, glicerina. La cosiddetta acne da pomate può essere osservata nei bambini neri da 1 a 12 anni di età³². Plewig *et al*³³ hanno esaminato 735 soggetti neri ed hanno osservato che il 70% di coloro che utilizzavano pomate per lungo tempo avevano una forma di acne. Le formulazioni più elaborate inducevano un'acne da pomate più frequentemente e più intensamente rispetto alle preparazioni più semplici come l'olio minerale e la vaselina. La distribuzione delle lesioni corrisponde alle aree di contatto. Non ci sono dati paragonabili per quanto riguarda i soggetti bianchi³⁴.

Kaidbay e Kligman³⁵ hanno studiato la reattività cutanea al coal tar topico in relazione alla razza. La risposta era sorprendentemente diversa tra i due gruppi: nei soggetti bianchi la risposta era essenzialmente infiammatoria, con sviluppo di papule e papulo-pustole nell'arco di 2 o 3 settimane, mentre nei soggetti neri la risposta infiammatoria era assente e dopo circa 14 giorni compariva un'eruzione di piccoli comedoni aperti. I follicoli dei soggetti bianchi rispondevano precocemente con rottura delle pareti e versamento del contenuto del follicolo nel derma, mentre nei neri la prima risposta era di tipo proliferativo con produzione e ritenzione di cellule cornee. Pertanto, nei neri la pelle reagiva ad un prodotto comedogeno con l'ipercheratosi piuttosto che con la disintegrazione dei follicoli, e questo indica una maggiore resistenza agli irritanti.

La reazione iperemica post-occlusiva prima, e dopo l'applicazione di clobetasolo 0,05% per un'ora, è stata determinata tramite flussimetria laser doppler per chiarire le diverse risposte razziali. Nei soggetti neri dopo il trattamento è stata evidenziata una differente risposta nella dinamica iperemica³⁶.

Questi dati concordano con una diversa reattività dei vasi sanguigni della pelle nera e non sono probabilmente correlati con la penetrazione transcutanea della sostanza chimica^{37,38}.

Altre malattie cutanee

Per quanto riguarda l'approccio più prettamente clinico alla cute etnica, se è vero che le malattie cutanee che si osservano nei caucasi-

ci si riscontrano anche nei soggetti di pelle scura, appare chiaro che una stessa patologia può manifestarsi clinicamente in forma differente sulla cute bianca e sulla cute nera. Queste diverse presentazioni sono legate sia alle diversità strutturali e biofisiche di cui abbiamo precedentemente trattato sia alla presenza nella pelle scura di "pattern" reattivi agli stimoli alquanto differenti rispetto alla cute bianca. Nel soggetto di pelle nera si osservano lesioni per lo più di tipo papuloso, anche in dermatosi di per sé non papulose; si ha un'accentuazione del "pattern" follicolare con una tendenza all'ipercheratosi del follicolo; si riscontrano con maggior frequenza cheloidi e cicatrici ipertrofiche così come lichenificazione, ipo- ed iperpigmentazioni.

L'acne, l'eczema ed i disturbi della pigmentazione sono le patologie dermatologiche che interessano più frequentemente i pazienti neri e gli ispanici (tabella II)³⁹⁻⁴².

Acne

Tabella II - *Malattie cutanee frequenti nei neri e negli ispanici.*

Neri	Ispanici
Acne volgare	Acne
Dermatite da contatto	Dermatite da contatto
Disordini pigmentari	Fotoaging
Dermatite seborroica	Disordini pigmentari
Alopecia	Dermato/onicomicosi
Dermatomicosi	Condilomi/verruche
Verruche	Cheratosi seborroiche
Altre	Dermatite seborroica
	Altre

Nella pratica clinica l'acne rappresenta senza dubbio l'affezione più comunemente osservata nella cute etnica. Si presenta in forma prevalentemente lieve, con un'infiammazione clinicamente scarsa. Le forme nodulo-cistiche sono molto meno frequenti rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, come hanno evidenziato Halder e Kligman⁴³ in uno studio sugli aspetti istologici e clinici dell'acne nelle donne di colore, benché in questi soggetti l'infiammazione sia poco apprezzabile dal punto di vista clinico, l'istopatologia evidenzia invece una componente flogistica importante che rende conto dell'elevata frequenza degli esiti pigmentari post-infiammatori. La terapia deve essere quindi principalmente volta a ridurre lo stato infiammatorio tramite l'uso precoce di antibiotici per via

topica oppure orale. Nell'impiego dei topici bisogna prestare attenzione alle sostanze con possibili effetti irritativi quali benzoilperossido, tretinoina⁴⁴ e adapalene⁴⁵, poiché possono favorire la comparsa di iperpigmentazioni postinfiammatorie. L'irritazione può essere evitata scegliendo l'opportuno veicolo e l'adeguato piano terapeutico. L'acido azelaico al 20% in crema può essere usato sia per la terapia combinata dell'acne in fase attiva sia per ridurre gli esiti pigmentari sui quali si è mostrato efficace e sicuro⁴⁶. Esso presenta un'azione diretta sulla tirosinasi ed un'azione inibitoria sull'ossidoreduttasi mitocondriale. L'acido azelaico è risultato attivo quanto l'idrochinone al 4% senza averne gli effetti irritativi^{47,48}. Le forme di acne nodulo-cistica possono essere trattate con isotretinoina per via orale⁴⁹.

Disordini pigmentari

Come abbiamo accennato in precedenza, la cute etnica mostra una spiccata propensione verso l'iperpigmentazione o l'ipopigmentazione in risposta ad una dermatosi infiammatoria. I disturbi della pigmentazione sono fonte di disagi psicologici poiché particolarmente evidenti in questo tipo di pelle. Quali siano i meccanismi sottostanti la formazione di lesioni ipo- ed iperpigmentate è ancora da chiarire. Studi *in vitro* hanno evidenziato che alcune citochine prodotte dalle cellule infiammatorie sembrano giocare un ruolo centrale nello sviluppo di tali manifestazioni. In particolare il leucotriene B₄, le prostaglandine D₂ ed E₂, le endoteline, le interleuchine 1 e 6 ed il tumor necrosis factor α stimolano la melanogenesi, mentre il leucotriene C₄ la riduce. Le ipopigmentazioni e le iperpigmentazioni derivano dalla prevalenza di alcune citochine su altre in ogni dermatosi infiammatoria^{50,51}. Come nell'acne, la prevenzione degli esiti discromici si basa innanzitutto sulla terapia della patologia infiammatoria.

Per quanto riguarda il trattamento delle lesioni ipercromiche, negli Stati Uniti d'America ci si avvale ancora dell'idrochinone, composto fenolico con attività anti-tirosinasi, vietato da qualche anno nei paesi della Comunità Europea per i possibili effetti collaterali (irritazione, allergia, ocronosi esogena^{52,53}, cancerogenicità). La FDA ne consente invece l'uso fino ad una concentrazione del 2%, sebbene ci siano in commercio prodotti contenenti fino al

5% di idrochinone. L'idrochinone viene anche utilizzato nella formulazione di Kligman⁵⁴, in associazione con la tretinoina ed il desametasone o in un'altra formulazione approvata di recente dalla FDA in associazione alla tretinoina ed al fluocinolone acetone. Il meccanismo d'azione schiarente dei corticosteroidi topici non è del tutto noto, ma sembra che abbiano un effetto inibitorio diretto sui melanociti. Devono essere impiegati per periodi brevi per ridurre il rischio di comparsa di teleangectasie, atrofie ed acne iatrogena.

Tra i prodotti schiarenti per uso topico bisogna ricordare l'acido cogico, meno efficace dell'idrochinone ma più sicuro; presenta anch'esso un'attività inibitoria nei confronti della tirosinasi.

Oltre alle terapie domiciliari, il trattamento delle ipercromie postinfiammatorie si basa sui peeling chimici superficiali e medi, principalmente con acido salicilico ed acido glicolico che sono risultati affidabili ed efficaci nei pazienti di pelle nera^{55,56}.

Un'altra metodica per la cura delle iperpigmentazioni è la laserterapia. Il laser più indicato per questo tipo di patologia è il Q-switched ruby che distrugge selettivamente i melanosomi. Tuttavia il risultato non è sempre definitivo e si può osservare una ricomparsa dell'ipercromia qualche mese dopo il termine del trattamento^{57,58}.

Il melasma rappresenta un altro disturbo pigmentario alquanto comune nei soggetti di pelle scura, il cui trattamento, soprattutto in questi pazienti, rimane a tutt'oggi una sfida. Le terapie già citate per le ipercromie postinfiammatorie vengono impiegate talvolta con successo anche in questi casi.

Un breve accenno alle lesioni ipopigmentate, esiti di svariate dermatosi infiammatorie, quali la dermatite seborroica, la dermatite da contatto, la dermatite atopica, la pitiriasi versicolore per citarne solo alcune tra le più frequenti^{59,60}. Ancora una volta, la terapia di base è quella della patologia sottostante per poi proseguire, se necessario, con i corticosteroidi topici o con la PUVA-terapia sia essa topica o sistemica.

Tra i disordini pigmentari dei soggetti di pelle scura troviamo anche la vitiligine, il cui impatto psicologico è di particolare rilievo per l'estrema visibilità della discromia⁶¹. Viene ormai sempre più trattata con gli UVB a banda

stretta (311 nm) che offrono numerosi vantaggi rispetto alla PUVA-terapia. Le terapie chirurgiche sono limitate ai casi di vitiligine stabile e circoscritta.

Consuetudini popolari

Un cenno a parte meritano le manifestazioni cutanee tipiche di alcune consuetudini popolari, ancora diffuse tra gli ispanici e gli asiatici in particolare.

Nel paziente ispanico è possibile osservare la dermatite da capsicina: si tratta di una dermatite irritativa, caratterizzata da eritema e bruciore e legata al contatto diretto e reiterato della cute con il peperoncino piccante, usato comunemente come condimento⁶².

Tra gli asiatici, invece, si possono osservare lesioni dermatologiche dovute a pratiche mediche popolari. Essi hanno l'abitudine di sfregare la pelle con monete, pettini o cucchiari per alleviare i sintomi dell'influenza, della febbre e del mal di testa; ne possono risultare strie ecchimotiche. Lesioni ecchimotiche circolari possono invece derivare dal "cupping"⁶³. Questa pratica è caratterizzata dal posizionamento sulla pelle di una coppetta rovesciata, all'interno della quale si infila un batuffolo di cotone infiammato; quando la fiamma si spegne, si viene a creare un effetto ventosa che risucchia la cute interessata verso l'interno della coppetta.

Un'altra pratica consiste nell'accendere del materiale simile all'incenso ed applicarlo su alcuni punti di agopuntura^{64,65}. Ne possono derivare ustioni di primo e secondo grado.

Conclusioni

Le differenze tra cute etnica e cute caucasica si riscontrano nell'ambito della funzione barriera ed in alcuni parametri biofisici quali TEWL, conduttanza cutanea, elasticità ed estensibilità cutanee, capacità di recupero della pelle e reazione ad agenti irritanti.

Tutte le malattie cutanee che si osservano nei soggetti caucasici si riscontrano anche nella cute etnica, ma il dermatologo deve porre attenzione a due aspetti fondamentali: la stessa malattia cutanea si manifesta in modo diverso nella cute bianca e nella cute di colore; la cute scura presenta pattern di reazione in risposta agli stimoli

estremamente differenti rispetto alla cute caucasica. Inoltre, esistono patologie dermatologiche specifiche della cute etnica, legate alle consuetudini popolari tuttora in uso tra quelle popolazioni.

La conoscenza delle caratteristiche strutturali, fisiopatologiche e cliniche della cute etnica è di particolare rilievo per il dermatologo che, con sempre maggior frequenza, si trova a confrontarsi con le problematiche di popolazioni non caucasiche.

Bibliografia

- Shriver MD. Ethnic variation as a key to the biology of human disease. *Ann Intern Med* 1997; 127: 401.
- Thomson ML. Relative efficiency of pigment and horny layer thickness in protecting the skin of European and Africans against solar ultraviolet radiation. *J Physiol (Lond)* 1955; 127: 236.
- Freeman RG, Cockerell EG, Armstrong J, et al. Sunlight as a factor influencing the thickness of epidermis. *J Invest Dermatol* 1962; 39: 295.
- Weigand DA, Haygood C, Gaylor JR. Cell layers and density of Negro and Caucasian stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 563.
- Rienertson RP, Wheatley VR. Studies on the chemical composition of human epidermal lipids. *J Invest Dermatol* 1959; 32: 49.
- Johnson LC, Corah NL. Racial differences in skin resistance. *Science* 1963; 139: 766.
- Corcuff P, Lotte C, Rougier A, et al. Racial differences in corneocytes. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 146.
- Sugino K, Imokawa G, Maibach HI. Ethnic difference of stratum corneum lipid in relation to stratum corneum function. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 597.
- Kompaore F, Marty JP, Dupont C. In vivo evaluation of the stratum corneum barrier function in blacks, Caucasians and Asians with two noninvasive methods. *Skin Pharmacol* 1993; 63: 200.
- Reed JT, Ghadially R, Elias PM. Effect of race, gender and skin type on epidermal permeability barrier function. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 537.
- Berardesca E, de Rigal J, Leveque JL, et al. In vivo biophysical characterization of skin physiological differences in races. *Dermatology* 1991; 182: 89.
- Berardesca E, Maibach HI. Racial differences in sodium lauryl sulphate induced cutaneous irritation: black and white. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 65.
- Berardesca E, Maibach HI. Sodiumlaurylsulphate induced cutaneous irritation: comparison of white and Hispanic subjects. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 136.
- Rietschel RL. A method to evaluate skin moisturizers in vivo. *J Invest Dermatol* 1978; 70: 152.
- Wilson D, Berardesca E, Maibach HI. In vitro transepidermal waterloss: differences between black and white human skin. *Br J Dermatol* 1988; 119: 647.
- Marshall EK, Lynch V, Smith HV. Variation in susceptibility of the skin to dichlorethylsulphide. *J Pharmacol Exp Ther* 1919; 12: 291.
- Weigand DA, Mershon GE. The cutaneous irritant reaction to agent O-chlorobenzylidene malonitrile (CS): quantitation and racial influence in human subjects. *Edgewood Arsenal Technical Report 4332*, February 1970.
- Weigand DA, Gaylor JR. Irritant reaction in Negro and Caucasian skin. *South Med J* 1974; 67: 548.
- Frosch P, Kligman AM. A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances. *J Soc Cosmet Chem* 1981; 28: 197.
- Grove GL, Soschin DM, Kligman AM. Adverse subjective reactions to topical agents. In: Drill VA, Lazar P (eds). *Cutaneous toxicology*. New York: Raven Press; 1984: 200.
- Kenney J. Dermatoses seen in American Negroes. *Int J Dermatol* 1970; 9: 110.
- Marshall J, Heyl T. Skin diseases in the Western Cape Province. *S Afr Med J* 1963; 37: 1308.
- Dogliotti M. Skin disorders in the Bantu: a survey of 2000 cases from Baragwanath Hospital. *S Afr Med J* 1970; 44: 670.
- Scott F. Skin diseases in the South African Bantu. In: Marshall J (ed). *Essays on tropical dermatology*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1972: 52.
- Kligman AM, Epstein W. Updating the maximization test for identifying contact allergens. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 231.
- Fisher AA. Contact dermatitis in black patients. *Cutis* 1977; 20: 303.
- DeLeo VA, Taylor SC, Belsito DV. The effect of race and ethnicity on patch test results. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (suppl 2): S107.
- Olumide YM. Contact dermatitis in Nigeria. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 241.
- Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, et al. Epidemiology of contact dermatitis. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1969; 55: 17.
- Fisher AA. Vitiligo due to contactants. *Cutis* 1976; 17: 431.
- Kahn G. Depigmentation caused by phenolic detergent germicides. *Arch Dermatol* 1970; 102: 177.
- Verhagen AR. Pomade acne in black skin. *Arch Dermatol* 1974; 110: 465.
- Plewig G, Fulton JE, Kligman AM. Pomade acne. *Arch Dermatol* 1970; 101: 580.
- Taylor SC, Cook-Bolden F, Rahman Z, et al. Acne vulgaris in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (suppl 2): S98.
- Kaidbey KH, Kligman AM. A human model for coal tar acne. *Arch Dermatol* 1974; 109: 212.
- Berardesca E, Maibach HI. Cutaneous reactive hyperaemia: racial differences induced by corticoid application. *Br J Dermatol* 1989; 120: 787.
- Andersen KE, Maibach HI. Black and white human skin differences. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 276.
- Berardesca E, Maibach H. Racial differences in skin pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 667.
- Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI, et al. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis* 1983; 32: 378.
- Child FJ, Fuller LC, Higgins EM, et al. A study of the spectrum of skin disease occurring in a black population in south-east London. *Br J Dermatol* 1999; 141: 512.
- Projections of the resident population by race, Hispanic origin, and nativity: middle series, 2006 to 2010. Washington, DC: Populations Projections Program, Population Division, U.S. Census Bureau.
- Projections of the resident population by race, Hispanic origin, and nativity: middle series, 2050 to 2070. Washington, DC: Populations Projections Program, Population Division, U.S. Census Bureau.
- Halder RM, Holmes YC, Bridgemen-Shah S, et al. A clinicohistopathologic study of acne vulgaris in black females [abstract]. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 495A.
- Halder RM. The role of retinoids in the management of cutaneous conditions in blacks. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: S98.
- Jacyk WK, Mpofu P. Adapalene gel 0.1% for topical treatment of acne vulgaris in African patients. *Cutis* 2001; 68: 48.
- Fitton A, Goa KL. Azelaic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; 41: 780.
- Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma: 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991; 30: 893.
- Glenn M, Grimes PE, Pitt E, et al. Evaluation of clinical

- and light microscopic effects of various concentrations of hydroquinone [abstract]. *Clin Res* 1991; 39: 83A.
49. Kelly AP, Sampson DD. Recalcitrant nodulocystic acne in black Americans: treatment with isotretinoin. *J Natl Med Assoc* 1987; 79: 1266.
 50. Morelli JG, Norris DA. Influence of inflammatory mediators and cytokines in human melanocyte function. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 191S.
 51. Morelli JG, Kincannon J, Yohn JJ, et al. Leukotriene C4 and TGF-alpha are stimulators of human melanocyte migration in vitro. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 290.
 52. Hoshaw RA, Zimmerman KG, Menter A. Onychosis-like pigmentation from hydroquinone bleaching creams in American blacks. *Arch Dermatol* 1985; 121: 105.
 53. Kramer K, Lopez A, Stefanato CM, et al. Exogenous ochronosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 869.
 54. Kligman AM, Willis IA. New formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975; 111: 40.
 55. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg* 1999; 25: 18.
 56. Burns RL, Prevost-Blank PL, Lawry MA, et al. Glycolic acid peels for postinflammatory hyperpigmentation in black patients: a comparative study. *Dermatol Surg* 1997; 23: 171.
 57. Halder RM, Nordlund JJ. Laser treatment of pigmentary disorders. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, et al (eds). *The pigmentary system: physiology and pathophysiology*. New York: Oxford University Press; 1998: 995.
 58. Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 592.
 59. McMichael AJ. Review of cutaneous disease in African-American patients. *Dermatol Nurs* 1999; 11: 35.
 60. Taylor SC. Cosmetic problems in skin of color. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999; 12: 139.
 61. Porter J. The psychological effects of vitiligo: response to impaired appearance. In: Hann S-K, Nordlund JJ, (eds). *Vitiligo*. Oxford: Blackwell Science; 2000: 97.
 62. Stoner JG. Miscellaneous dermatitis-inducing plants. *Clin Derm* 1986; 4: 94.
 63. Look KM, Look RM. Skin scarping, cupping, and moxibustion that may mimic physical abuse. *J Forensic Sci* 1997; 42: 103.
 64. O'Connor J, Bensky D. *Acupuncture: a comprehensive text*. Seattle (WA): Eastland Press; 1981.
 65. Wong HCG, Wong JKT, Wong NY. Signs of physical abuse or evidence of moxibustion, cupping or coining? *CMAJ* 1999; 160: 785.

Due casi di dermatite allergica da contatto professionale in una fonderia di componenti per motori endotermici

Achille Sertoli¹, Stefano D'Agliano², Generoso Bocchicchio², Claudio Kunkar³, Laura Parrini⁴ e Carlo Carnevali⁵

Riassunto. Vengono riportati 2 casi di dermatite allergica da contatto professionale occorsi in una fabbrica di testate per cilindri e di cilindri per motori endotermici. Il primo, M.T., del reparto animisteria, addetto alla preparazione delle anime di fusione, affetto da eczema delle mani, blefarite e cheratoconjuntivite, è risultato sensibilizzato al monomero difenilmetano-4,4'-diisocianato (MDI), all'estratto dell'anima al 20% in acetone e a diaminodifenilmetano. Il secondo, M.G., del reparto finitura, addetto alla levigatrice automatica e affetto da eczema delle mani, è risultato sensibilizzato a solfato di nichel. Nei 2 casi sono stati effettuati patch test con la Serie standard SIDAPA 2002 modificata, con alcune Serie aggiuntive e con i prodotti utilizzati dai lavoratori. Il primo operaio era addetto alla conduzione della macchina per la produzione delle anime, dove avveniva la miscelazione dei componenti e la reazione per la formazione delle resine poliuretaniche, in ambiente protetto da pannelli e sotto aspirazione; il prelievo e la rifinitura dell'anima erano manuali. Si è dimostrata la presenza di MDI nel surnatante acetone ottenuto per estrazione dai frammenti di anima. Il secondo operaio era addetto alla conduzione della macchina per la finitura delle testate e dei cilindri con l'ausilio di olio emulsionabile, nel quale è stata rilevata la presenza di nichel.

Parole chiave: fonderia, dermatite allergica da contatto professionale, difenilmetano-4,4'-diisocianato, nichel, patch test, analisi chimica.

Summary. Occupational allergic contact dermatitis in an engine cylinder heads and cylinders foundry: two cases. This paper reports on allergic contact dermatitis observed in two workers employed in an engine cylinder heads and cylinders factory. The first one, M.T., from the core department of the work shop, made engine cylinder heads and cylinder cores with polyurethane resins and suffered from eczema of the hands, blepharitis and keratoconjunctivitis. He was sensitive to diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI), 20% acetone core extract and diaminodiphenylmethane. The other, M.G., from the finishing department of the work shop, polished the nickel-coated inner surface of alloy cylinders with a lapping machine and emulsion oil. He suffered from eczema of the hands and was sensitive to nickel sulphate. In both cases patch tests were carried out with standard series, additional series and with the substances used by the workers. Through the use of OSHA 47 method and HPLC analysis, MDI was found in the acetonic surnatant obtained from the core fragments and nickel through spot test and atomic absorption spectroscopy in lubricant oil.

Key words: foundry, occupational contact dermatitis, diphenylmethane-4,4'-diisocyanate, nickel, patch test, chemical analysis.

Introduzione

Nella fonderia dove lavoravano i nostri 2 pazienti il processo di fusione consisteva nel riempire, con sabbia e monomeri (come il difenilmetano-4,4'-diisocianato, MDI), indurenti e plasticizzanti di resine poliuretaniche e fe-

noformaldeidiche, un contenitore in legno detto cassa d'anima¹. Questo era costituito da 2 parti (dette staffe) da far combaciare; inoltre, era sagomato nella parte interna in modo da riprodurre la superficie esterna dell'anima che corrispondeva a quella interna del manufatto. Ottenuta la polimerizzazione a freddo o

¹INAIL, Direzione regionale Toscana, Centro medico-legale, Consulenza dermatologica, Firenze; ²INAIL, Direzione regionale Toscana, Consulenza tecnica accertamento rischi e prevenzione, Firenze; ³INAIL, Direzione generale, Consulenza tecnica accertamento rischi e prevenzione, Roma; ⁴INAIL, Direzione regionale Toscana, Centro medico-legale, Firenze; ⁵INAIL, Direzione regionale Toscana, Sovrintendenza medica regionale, Firenze. Parte dei dati sono stati presentati come poster al 3° Congresso Nazionale SIDAPA, Bari, 23-24 ottobre 2003. Dott. Stefano D'Agliano, INAIL Direzione regionale Toscana, Consulenza tecnica accertamento rischi e prevenzione, Via Bufalini 7, 50122 Firenze. Pervenuto il 13 giugno 2004

a caldo delle resine, le staffe in legno venivano rimosse e l'anima era posta in uno stampo o conchiglia che, con la superficie interna, riproduceva la superficie esterna del manufatto. A questo punto veniva colata la lega fusa che riempiva tutte le parti vuote tra l'anima e la conchiglia. Dopo il raffreddamento della lega, le staffe metalliche erano allontanate, l'anima era bruciata in forno e la sabbia era rimossa. Il manufatto era quindi pronto per le operazioni finali di nichelatura, di rifinitura con l'ausilio di fluidi lubrificanti (oli da taglio), di verniciatura, etc.

Caso clinico 1

Nel reparto animisteria erano prodotte le anime mediante 2 differenti procedimenti: *a*) per miscelazione, in un apposito apparecchio, di isocianati, ammine e sabbia e successiva polimerizzazione a freddo (linea a freddo o cold box); *b*) per uso di sabbia prerivestita con monomeri, induritori, etc (linea a caldo).

Nella linea a freddo le sostanze soprarichiate, ancora fluide, venivano inserite nella cassa d'anima. Per reazione a temperatura ambiente si ottenevano resine poliuretatiche che inglobavano la sabbia: il risultato era un solido (anima).

Nella linea a caldo l'anima era ottenuta dalla sabbia prerivestita da monomeri, che veniva deposta nella cassa d'anima: la reazione e il conseguente indurimento della resina avvenivano per riscaldamento della massa².

Il lavoratore M.T. (anni 50) ha operato inizialmente nel reparto fonderia e poi nel reparto animisteria, dove sono iniziati i disturbi congiuntivali (diagnosticati come cheratocongiuntivite), cutanei alle mani (eczema), palpebrali (blefarite) e cefalea, che miglioravano con l'allontanamento dal lavoro. Nel reparto animisteria l'operaio era addetto sia alla linea a caldo che alla linea a freddo. In particolare, a reazione avvenuta, l'operatore apriva la macchina ed estraeva manualmente l'anima; quindi eseguiva una rifinitura manuale con una lima per eliminare le imperfezioni dalla superficie, in grado di pregiudicare il successivo processo di fusione (figura 1).

Dal sopralluogo e dalle schede informative in materia di sicurezza risultava che nella linea a caldo le resine con le quali era pri-

vestita la sabbia non contenevano isocianati. Nel processo a freddo, invece, venivano utilizzate 3 miscele, in una delle quali era presente MDI. Pertanto, l'indagine è stata indirizzata verso quest'ultimo processo.

A fine inverno sono stati effettuati campionamenti dei vapori per la ricerca di isociana-



Figura 1 - L'addetto rifinisce l'anima con una lima.

ti, sia nei pressi della linea di produzione che personali sull'operatore, utilizzando campionatori personali SKC AirChek 2000, metodica OSHA 47 (Occupational Safety & Health Administration) e filtri SKC cod. 225-9002 in fibra di vetro impregnati con 1,0 mg di 1-(2-piridil)piperazina. Tali indagini hanno fornito esito negativo.

Durante il sopralluogo, inoltre, sono stati prelevati campioni di anima prodotta con il procedimento a freddo, sui quali è stata ricercata la presenza di MDI. Inizialmente si è proceduto a frantumazione dell'anima in mortaio; poi, a 4 g della sabbia risultante è stato aggiunto acetone sino a 20 ml. La miscela veniva lasciata successivamente in agitazione per 12 h. Il surnatante è stato suddiviso in 2 parti: una era utilizzata per l'effettuazione del patch test sul paziente^{3,4}; nell'altra è stato ricercato MDI. Utilizzando un campionatore SKC AirChek 2000, è stato fatto gorgogliare un flusso d'aria di 1 l/min per 15 min attraverso 9 ml di estratto acetone. I vapori prodotti sono stati convogliati attraverso filtri SKC cod. 225-

9002, sui quali è stata eseguita la ricerca di MDI con HPLC.

Nell'ambito della ricerca si è messo a punto un metodo analitico per la determinazione non soltanto di MDI, ma anche di altri isocianati rinvenibili in atmosfere di lavoro, quali 2,6-toluen-diisocianato, 2,4-toluen-diisocianato e 1,6-esametilendiisocianato. Preliminarmente è stata condotta un'analisi comparativa dei metodi pubblicati dai principali organismi nazionali e internazionali⁵. In figura 2 è riportato un tipico cromatogramma.

L'analisi con HPLC ha fornito risultati positivi solo per la presenza di MDI nel liquido ottenuto dall'estrazione dei frammenti di anima al 20% in acetone.

In base ad anamnesi, sopralluogo sul po-

que, Malmö, Svezia), Resine fenolformaldeidiche (Firma, Firenze): reazioni positive ad MDI 2% (++) ed a diaminodifenilmetano 0,5% (++);

c) patch test con il surnatante della resina poliuretanicca (in acetone al 20% e 10%): reazione positiva (++) solo al 1° (figura 3). Il controllo in 10 soggetti normali ha dato esito negativo;

d) test di arresto-ripresa: positivo.

Sulla base dei risultati ottenuti è stata posta diagnosi di dermatite allergica da contatto (DAC) professionale delle mani e delle palpebre con cheratocongiuntivite. Questa risulta tabellata alla voce 42c della Nuova Tabella Malattie Professionali Industria Agricoltura (NTMPIA) 1994.

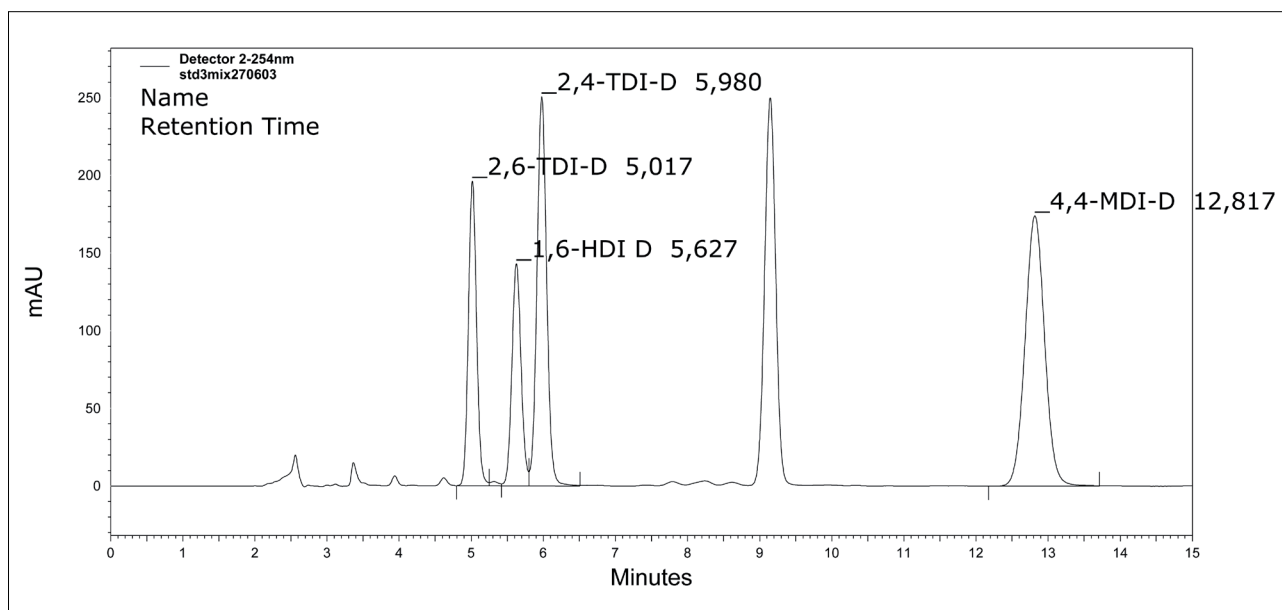


Figura 2 - Analisi di uno standard di isocianati: 2,6-toluendiisocianato (2,6-TDI); 1,6-esametilendiisocianato (1,6-HDI); 2,4-toluendiisocianato (2,4-TDI); 4,4-difenilmetanodiisocianato (4,4-MDI).

sto di lavoro, schede informative in materia di sicurezza, indagini chimiche relative a MDI e conoscenze sulle patologie professionali dei fonditori, sono stati eseguiti gli accertamenti che hanno dato i seguenti risultati:

- a) ECG, prove di funzionalità respiratoria, emogasanalisi, Rx torace, dosaggio IgE totali e specifiche (Phadiatop, Pharmacia, Upsala, Svezia): tutti nella norma;
- b) patch test con Serie standard SIDAPA 2002 INAIL FI (Firma, Firenze) e con Serie addizionali Resine poliuretanicche Firma (Firenze), Isocianati (Euromedical-Chemotechni-

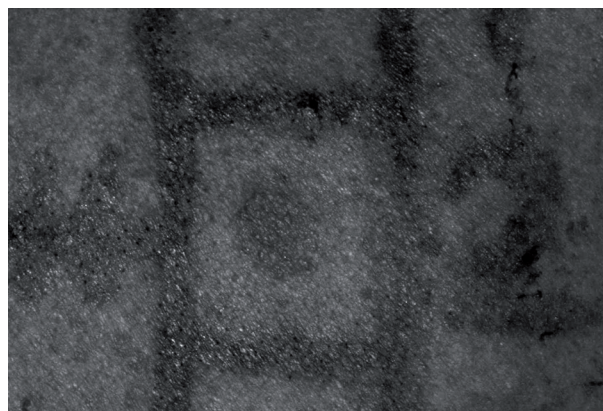


Figura 3 - Reazione positiva a 96 ore al patch test con surnatante di resina poliuretanicca al 20% in acetone

Caso clinico 2

Il lavoratore M.G. (anni 27) era addetto alla levigatura e lappatura dei pezzi ottenuti per fusione, dopo le lavorazioni meccaniche primarie e i trattamenti elettrochimici con i quali si operava la nichelatura di alcune superfici. Il sopradetto mostrava lesioni eczematose alle mani. L'anamnesi personale era negativa per dermatite da nichel e da accessori metallici dell'abbigliamento, che invece è comparsa dopo l'inizio dell'eczema alle mani.

L'addetto posizionava in un macchinario il pezzo sul quale era effettuata una lieve asportazione del metallo in eccesso: l'operazione avveniva in bagno d'olio da taglio.

Al paziente sono stati eseguiti gli accertamenti di cui riportiamo i risultati.

- a) patch test con la serie standard SIDAPA 2002 INAIL FI (Firma, Firenze): reazione positiva a nichel solfato 5% (++);
- b) patch test con l'olio emulsionabile nuovo c.t. (-), l'olio emulsionabile in esercizio c.t. (++) e i fanghi c.t. (++);
- c) test di arresto-ripresa: positivo.

L'olio da taglio e i fanghi sono stati successivamente analizzati mediante spot test e spettroscopia ad assorbimento atomico⁶: i risultati sono riportati nella tabella I.

Sulla base delle indagini eseguite, è risultata accertata l'esposizione del lavoratore a nichel, presente negli olii da taglio. In considerazione di ciò è stata posta diagnosi di DAC professionale, tabellata alla voce 9 della NTM-PIA 1994.

Tabella I - *Analisi chimiche per la ricerca del nichel nell'olio da taglio.*

Materiali analizzati	Spot test	SAA*
Olio nuovo	-	-
Olio in esercizio	+	0,8%
Fanghi	+	47,0%

*Spettroscopia ad assorbimento atomico

Discussione

Nel primo caso per l'indagine allergologica sono stati eseguiti anche patch test con 2 estratti in acetone dell'anima di resina poliuretanic: uno con un rapporto materiale-solvente di 1:4, l'altro di 1:9. Soltanto il primo estratto, in cui

è stata dimostrata con HPLC la presenza di MDI, ha provocato nel paziente una reazione positiva. Evidentemente esiste un rapporto materiale-solvente con il quale, nel tempo di incubazione e con i solventi di volta in volta adottati, non si estrae o si estrae una quantità di aptene insufficiente a provocare una reazione nei soggetti sensibilizzati. Questa eventualità a carattere generale, suggerita anche da questa ricerca, va tenuta presente quando, come avviene sempre più frequentemente, per l'indagine allergologica è utilizzato materiale fornito dal paziente dal quale estrarre l'allergene^{3,4}.

Un'altra osservazione merita di essere sottolineata: la localizzazione anche alla regione palpebrale della dermatite. Per la patogenesi di questa, l'assenza di MDI nei vapori dell'ambiente di lavoro potrebbe non giustificare un meccanismo "air born" e rendere plausibile il meno probabile trasferimento con le mani dell'aptene nella regione interessata. In realtà la patogenesi "air born" è in questo, come in altri casi analoghi, ammissibile e può essere attribuita all'esposizione non ai vapori, ma alle polveri di resine poliuretaniche che veicolano piccole quantità di allergene residuo, in quanto parti di un solido in cui la presenza di MDI è stata dimostrata con HPLC dopo estrazione con acetone.

La riscontrata sensibilità al solfato di nichel nel secondo paziente conferma che i metalli inquinanti come nichel, cromo e cobalto sono un'importante causa di sensibilizzazione professionale da olii da taglio, insieme ai biocidi liberatori e non di formaldeide, agli anticorrosivi (etilendiamina e resine epossidiche) ed agli emulsionanti (colofonia ed etilendiamina). I metalli sensibilizzano e provocano una DAC anche se presenti a bassa concentrazione, in quanto l'azione irritante dell'olio ed il conseguente danno sulla cute ne favorisce la penetrazione e l'attività sensibilizzante. Inoltre dalla nostra esperienza è confermata l'opinione che sia opportuno, in presenza di una sospetta DAC da olio in un operaio metalmeccanico con esame allergologico negativo agli apteni della serie standard e di quelle addizionali, saggiare l'olio come tale o come emulsione al 50% in acqua^{3,4}. Infatti gli additivi dei moderni olii da taglio sono tanto numerosi ed in così rapida modificazione che è spesso impossibile disporre di una serie idonea ad individuare l'aptene

responsabile della sensibilizzazione. Naturalmente l'eventuale reazione ottenuta, qualora non abbia indiscutibili caratteri di specificità, dovrà essere controllata in soggetti normali.

I risultati dell'indagine allergologica nel secondo paziente, considerati in rapporto alla frequente sensibilità non professionale al nichel, suggeriscono poi un importante provvedimento preventivo secondario: nei metalmeccanici da destinare alle operazioni di lappatura, fresatura, finitura, etc, l'anamnesi del medico competente ed eventualmente l'esame allergologico devono escludere una sensibilità al nichel che si sia manifestata negli anni passati o anche recentemente con un eczema da contatto con oggetti di bigiotteria, orologi, fibbie etc. Si eviterà in questo modo che la successiva e più o meno rapida insorgenza di una DAC professionale costringa l'imprenditore ad allontanare un operaio da una mansione qualche volta altamente specializzata.

Bibliografia

1. Farli M. Industria per la produzione e la lavorazione dei metalli. In: Sertoli A. Dermatologia allergologica, professionale ed ambientale. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1991; vol I: 334.
2. Candura F. Elementi di tecnologia industriale a uso dei cultori di medicina del lavoro. Pavia: COMET Editrice, 1991; 357.
3. Niklasson BJ. Mixing your own antigens. In: Guin JD (ed). Practical contact dermatitis. New York: McGraw-Hill Inc., 1995; 687.
4. Jolanki R, Estlander T, Alanko K, et al. Patch testing with a patient's own material handled at work. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al (eds). Handbook of occupational dermatology. Berlin: Springer-Verlag, 2000; 375.
5. Levine SP, Hillig KJD, Dharmarajan V, et al. Critical review of methods of sampling, analysis, and monitoring for TDI and MDI. *Am Ind Hyg Assoc* 1995; 56: 581.
6. Gruvberger B, Bruze M, Fregert S. Spot tests and chemical analyses for allergen evaluation. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch P, et al (eds). Textbook of contact dermatitis. Berlin: Springer-Verlag, 2001; 497.

Casi clinici in breve

Dermatite allergica da contatto da anidride maleica contenuta in una protesi mammaria in silicone

Danilo Assalve, Katharina Hansel e Paolo Lisi

Riassunto. Viene riportato un caso di dermatite allergica da contatto della regione mammaria sinistra, osservato in una donna di 37 anni, che 4 anni prima era stata sottoposta a mastectomia per carcinoma intraduttale e a impianto di protesi in silicone. I patch test hanno mostrato reazione positiva ad anidride maleica in 7^a giornata. La sua rilevanza clinica è stata documentata dalla risoluzione delle lesioni dopo la rimozione della protesi e dalla loro non recidiva nei 24 mesi di follow-up dopo impianto di una protesi mammaria in silicone priva di anidride maleica.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto, protesi mammaria, silicone, anidride maleica, patch test.

Summary. *Allergic contact dermatitis from maleic anhydride present in a silicone breast implant.* A case of contact dermatitis of the left breast developed 4 years after implantation of a silicone implant in a 37-year old woman mastectomised for intraductal carcinoma is reported. Patch testing showed a positive reaction to maleic anhydride on day 7. The clinical relevance of this positivity was documented by the lesion resolution after explantation of the silicone breast implant and the dermatitis non-recurrence of lesions during the 24-month follow-up after implantation of a silicone breast implant without maleic anhydride.

Key words: allergic contact dermatitis, breast implant, silicone, maleic anhydride, patch test.

Introduzione

I prodotti siliconati, introdotti in medicina nel lontano 1955, sono ancora largamente utilizzati, soprattutto in chirurgia ricostruttiva dopo interventi di mammoplastica e in medicina estetica per la correzione di rughe e cicatrici. Nonostante ciò le segnalazioni di effetti indesiderati locali o sistemici da siliconi sono sporadiche. Sono stati riferiti casi di granuloma da corpo estraneo¹, formazione di capsula fibrotica periprotetica, calcificazioni, malattie autoimmuni sclerodermiformi e reumatologiche^{1,2}, e un caso di gengivite iperplastica da sensibilizzazione ritardata al silicone presente in una corona di porcellana³.

Caso clinico

Una donna di 37 anni, portatrice da 4 anni

di protesi mammaria in silicone a seguito di mastectomia sottocutanea sinistra per carcinoma intraduttale, è giunta alla nostra osservazione presentando una dermatite eritemato-edemato-essudativa e squamo-crostosa, a tonalità violacea, a limiti netti, discretamente pruriginosa, localizzata al centro della regione mammaria sinistra (figura 1) e, in forma più lieve, al dorso delle mani. La dermatite, insorta 2 anni prima nel corso del 6° mese di gravidanza, era stata poco influenzata da terapie sistemiche e topiche con corticosteroidi e antibiotici, consigliate in altra sede.

L'esame istologico di un frammento bioptico di cute lesa ha evidenziato una dermatite spongiosa e acantotica con marcata exocitosi di linfociti e soprattutto di granulociti neutrofili ed eosinofili; negativa l'immunofluorescenza diretta.

Gli esami ematochimici (emocromo, biochimico, CPK, LDH, protidogramma, VES, PCR,

TAOS, reumatest, C3c, C4, ICC, ANA, Ab anti-DNAn, ENA, IgE, marker neoplastici), più volte eseguiti, hanno evidenziato aumento di VES (40) e ANA (1:640; positività omogenea).

Il patch test, eseguito saggiando gli apteni della serie standard SIDAPA, quelli della nostra serie addizionale "Resine" e alcuni prodotti in silicone come tali [silicone liquido, un frammento della protesi mammaria che era stata impiantata alla nostra paziente (MISTI double-lumen, Bioplasty Inc., St. Paul, Minnesota, USA), un frammento di catetere in silicone], ha evidenziato reazione positiva (+++) ad anidride maleica (1% in vaselina), comparsa in 7^a giornata. La positività è stata confermata dopo 2 mesi.

Siccome la presenza di anidride maleica nella protesi era stata dichiarata dalla ditta produttrice, si è proceduto a reimpianto di una nuova protesi in silicone, ma priva di anidride maleica. Questo è stato seguito, nei 3 mesi successivi, da lenta e graduale remissione della sintomatologia, che non è recidivata nei 24 mesi di follow-up. Il controllo periodico degli esami ematochimici ha evidenziato una progressiva riduzione degli ANA fino alla loro normalizzazione.

E' stata posta diagnosi di dermatite allergica da contatto da anidride maleica presente nella protesi mammaria in silicone.

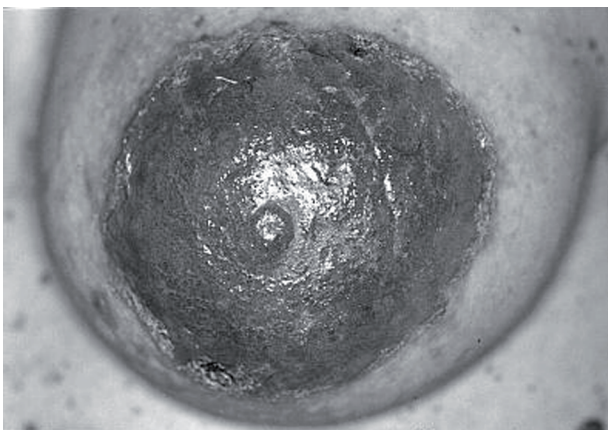


Figura 1 - Dermatite eritemato-edemato-essudativa e squamo-crostosa del centro della regione mammaria sinistra.

Discussione

I siliconi o polisilossani sono una famiglia di polimeri idrofobici, il cui monomero è costituito da silicio, ossigeno e metano [(CH₃)₂-SiO]. Da ciò deriva l'acronimo *silos-*

sano che identifica il *silicone*, l'*ossigeno* e il *metano*.

La lunghezza, la linearità o la tridimensionalità dei polimeri permettono di creare siliconi di diversa forma e viscosità (da quelli fluidi a quelli gommosi e ai gel) oppure di tipo termoplastico (uretano, metacrilico, policarbonico) grazie all'aggiunta di diversi additivi^{1,4}. Questi polimeri, pur trovando un ampio impiego sia in campo industriale che medico, non possono essere considerati biologicamente inerti, come dimostrato da alcune sporadiche segnalazioni di effetti indesiderati, spesso di dubbia interpretazione⁵. Tra questi, assai più rari i casi di dermatite da contatto sia professionale che extraprofessionale, per lo più imputati allo stesso silicone¹ o a contaminanti introdotti durante il processo di fabbricazione, come allilglicidil etere⁶. L'anidride maleica, invece, non risulta essere segnalata come responsabile di dermatiti da contatto causate da prodotti siliconici impiantati. Del resto, il suo potenziale sensibilizzante è considerato piuttosto basso⁷ e, per di più, le reazioni osservate in sede di patch test non sono sempre di facile lettura⁸.

L'anidride maleica, chimicamente simile all'anidride ftalica e ampiamente utilizzata come indurente organico acido nell'industria delle resine e delle plastiche, può invece indurre, anche se raramente, disturbi respiratori e orticaria da contatto⁹.

Vogliamo sottolineare, infine, il riscontro di ANA a titolo elevato, non accompagnati da sintomatologia clinica e negativizzati dopo la rimozione della protesi mammaria. Il dato è già stato segnalato da Bridges *et al*¹⁰ che hanno ricercato gli ANA nelle donne con impianto mammario di silicone, rinvenendoli nel 28% di quelle asintomatiche e nel 30% di quelle con disturbi reumatoidi. Houpt *et al*¹¹, in una revisione della letteratura, hanno riferito che la rimozione dell'impianto mammario in silicone praticato in 27 donne ha portato a risoluzione dei sintomi reumatologici in 15.

E' stato ipotizzato che la reazione immune agli impianti mammari di silicone sia da riferire a una reattività dell'ospite contro il silicone e in particolare contro le macromolecole contenute all'interno del microambiente dell'impianto¹².

Bibliografia

1. Faure M. Complications des implants de silicone et autres matériaux dits inertes. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 455.
2. Peters W, Smith D, Fornasier V, et al. An outcome analysis of 100 women after explantation of silicone gel breast implants. *Ann Plast Surg* 1997; 39: 9.
3. Beyer DJ, Belsito DV. Delayed hypersensitivity to silicone causing gingival hyperplasia. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 234.
4. Marini L, Melandri D, Steffè F, et al. Trattamenti con impianti per aumentare il volume. In: Caputo R, Monti M (ed). *Manuale di dermocometologia chirurgica*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 1998; 20: 227.
5. Shanklin DR, Smalley DL, Hall MF, et al. T cell-mediated immune response to silica in silicone implant patients. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 210: 227.
6. Doms-Goossens A, Bruze M, Buysse L, et al. Contact allergy to allyl glycidyl ether present as an impurity in 3-glycidyoxypropyltrimethoxysilane, a fixing additive in silicone and polyurethane resins. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 17.
7. Motolese A, Truzzi M, Giannini A, et al. Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 59.
8. Minamoto K, Nagano M, Yonemitsu K, et al. Allergic contact dermatitis from unsaturated polyester resin consisting of maleic anhydride, phthalic anhydride, ethylene glycol and dicyclopentadiene. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 62.
9. Kanerva L, Alanko K. Occupational allergic contact urticaria from maleic anhydride. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 170.
10. Bridges AJ, Anderson JD, Burns DE, et al. Autoantibodies in patients with silicone implants. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 210: 277.
11. Houpt KR, Sontheimer RD. Autoimmune connective tissue disease and connective tissue disease-like illnesses after silicone gel augmentation mammoplasty. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 626.
12. Vojdani A, Brautbar N, Campbell AW. Antibody to silicone and native macromolecules in women with silicone breast implants. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1994; 16: 497.

Nuovi cosmetici, vecchi allergeni: un caso di cheilite allergica da contatto da propil gallato

Emanuela Colombo, Monica Corazza, Maria Rosaria Zampino e Annarosa Virgili

Riassunto. Viene riportato il caso di una donna di 45 anni che presentava imponente edema delle labbra dopo applicazione di un cosmetico recentemente introdotto in commercio (rossetto bicomponente: colorante e lucidante). Il patch test con i singoli ingredienti in "Finn Chambers Large" è risultato positivo al propil gallato, un antiossidante riportato come causa di cheiliti allergiche da rossetto da circa 20 anni e ancora utilizzato, anche in cosmetici cosiddetti "innovativi". Vengono discusse le proprietà dei gallati e il loro potere sensibilizzante.

Parole chiave: propil gallato, cheilite allergica da contatto, cosmetici.

Summary. *New cosmetics, old allergens: a case of allergic contact cheilitis from propyl gallate.* The case of a 45-year old woman who had developed edema of her lips after using a newly marketed lipstick is reported. Patch tests with the ingredients of the cosmetic in Finn Chambers Large revealed sensitivity to propyl gallate which is an antioxidant used in food, cosmetics and topical medicaments. Over the last 20 years it has been reported to be the causative agent of lipstick allergic contact cheilitis. The role of gallates, their sensitizing capacity and the importance of patch testing with each ingredient found in cosmetics are discussed.

Key words: propyl gallate, allergic contact cheilitis, cosmetics.

Introduzione

Le cheiliti allergiche da contatto, la cui prevalenza nella popolazione generale non è ben nota, sono principalmente causate dall'applicazione di rossetti, pomate e dentifrici. L'eosina era il quasi esclusivo responsabile delle cheiliti allergiche da rossetto prima del 1960. Negli anni successivi essa veniva sostituita da lanolina, profumi, schermi solari, emulsionanti¹.

Riportiamo il caso di una donna che presentava imponente edema delle labbra dopo applicazione di un cosmetico recentemente introdotto in commercio. La paziente, sottoposta a patch test con i singoli ingredienti, è risultata sensibilizzata al propil gallato.

Caso clinico

Una donna di 45 anni ha presentato un im-

nente quadro di edema labiale accompagnato da sensazioni di prurito e formicolio. I medici del pronto soccorso, posta diagnosi di angioedema, avevano trattato la paziente con betametasone per via endovenosa ottenendo un lieve e lento miglioramento. L'anamnesi allergologica era silente, salvo una riferita intolleranza ai metalli. Circa 24 ore prima della comparsa del quadro clinico, la paziente aveva applicato un rossetto appena acquistato, recentemente introdotto in commercio. Il prodotto era pubblicizzato come cosmetico "innovativo" a due componenti: il rossetto colorante e lo stick lucidante da applicare successivamente.

I patch test con la serie standard SIDAPA hanno evidenziato sensibilizzazione a nichel solfato (+, a 48 h; +, a 72 h) e a timerosal (+, a 48 h; ++, a 72 h). Il test d'uso, eseguito separatamente con il rossetto e lo stick lucidante (1 applicazione al giorno sulla superficie flessoria dell'avambraccio), è risultato positivo dopo

2 sole applicazioni esclusivamente allo stick lucidante. Successivamente sono stati testati i singoli ingredienti forniti dalla casa produttrice (tabella I), con lettura a 48 e 72 h, prima in "Finn Chambers", con esito negativo, poi in "Finn Chambers Large". Quest'ultimo test ha mostrato sensibilizzazione a propil gallato (+ +, a 72 h). Interrotto l'uso del nuovo cosmetico, la paziente non ha più mostrato manifestazioni cliniche di cheilite.

Tabella I - Ingredienti forniti dalla casa produttrice del cosmetico in questione ed utilizzati per patch test nella nostra paziente.

Ingrediente	Concentrazione
Propil parabene	3% vas
Propil gallato	1% vas
Etilen brassilato	30% vas
Sucrose polycotton seedate	1% vas
Ozokerite	10% vas
Cera d'api SP 422	10% vas

Discussione

Propil gallato (PG) è descritto in letteratura come causa di cheilite allergica da rossetto da circa 20 anni. Sin dal 1947 è utilizzato in cibi, cosmetici e farmaci topici come antiossidante e preservante, per prevenire l'irrancidimento e le alterazioni dell'odore di vitamine, profumi, oli essenziali e grassi^{2,3}. Le concentrazioni permesse in cibi e prodotti topici sono comprese tra 0,05% e 0,2%². Il largo impiego di PG anche nei cosmetici per labbra più recentemente commercializzati, come quello utilizzato dalla nostra paziente, può essere spiegato con le sue caratteristiche: non altera il colore, è fotoprotettore e mantiene la sua attività anche in seguito ad aumento di temperatura e immagazzinamento prolungato, pertanto è considerato più efficace rispetto agli altri antiossidanti².

Sono stati descritti in letteratura casi di sensibilizzazione da contatto da PG sia di tipo professionale^{2,4} che extraprofessionale indotto da cosmetici^{5,6} e, meno frequentemente, da farmaci topici contenenti antibiotici e corticosteroidi^{3,7}. La sproporzione osservata tra il largo impiego di PG e la relativamente bassa frequenza di dermatiti da contatto, è stata spiegata con la possibile acquisizione di tolleranza da assunzione orale⁶.

E' stato dimostrato sperimentalmente su modelli animali che il potere sensibilizzante dei gallati (PG, octil gallato, dodecil gallato), da

moderato a forte, aumenta con la lunghezza della catena laterale². Tuttavia è PG (4 atomi di carbonio) l'antiossidante maggiormente riportato come responsabile di dermatiti da contatto, nonché quello più largamente impiegato^{8,9}. Quest'ultimo dato può spiegare tale apparente contraddizione.

Può verificarsi cross-reattività tra gallati quando la differenza di lunghezza tra le catene laterali è uguale a 4 atomi di carbonio o inferiore².

I patch test con i singoli ingredienti di un prodotto cosmetico per labbra hanno un ruolo chiave nella diagnosi di cheilite allergica da contatto da PG, come dimostrato nel caso descritto. PG è stato testato ad una concentrazione sub-irritante pari all'1% in vaselina, in accordo con quanto riportato in letteratura.

I patch test con i singoli ingredienti, infine, sono risultati positivi solo con l'uso di "Finn Chambers Large". Uno studio¹⁰ ha evidenziato la possibile utilità delle "Finn Chambers Large" al fine di evidenziare deboli sensibilizzazioni ad allergeni da contatto. Ciò potrebbe rivelarsi di particolare importanza nella testificazione di allergeni non standardizzati a basso potere sensibilizzante, come quelli contenuti nei cosmetici.

Bibliografia

- Ophaswongse S, Maibach HI. Allergic contact cheilitis. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 365.
- Hausen BM, Beyer W. The sensitizing capacity of the antioxidants propyl, octyl, and dodecyl gallate and some related gallic acid esters. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 253.
- Hernandez N, Assier-Bonnet H, Terki N, et al. Allergic contact dermatitis from propyl gallate in desonide cream (Locapred®). *Contact Dermatitis* 1997; 36: 111.
- Mahendran R, Quinlan RM, Wilkinson SM. Allergic contact dermatitis from occupational propyl gallate exposure. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 122.
- Marston S. Propyl gallate on liposomes. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 74.
- Athavale NV, Srinivas CR. Contact cheilitis from propyl gallate in lipstick. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 307.
- Corazza M, Mantovani L, Roveggio C, et al. Allergic contact dermatitis from propyl gallate. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 203.
- Serra-Baldrich E, Puig LL, Gimenez Arnau A, et al. Lipstick allergic contact dermatitis from gallates. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 359.
- Giordano-Labadie F, Schwarze HP, Bazex J. Allergic contact dermatitis from octyl gallate in lipstick. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 51.
- Brasch J, Szliska C, Grabbe J. More positive patch test reactions with larger test chambers? Results from a study group of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 1997; 37: 118.

Dermatite allergica da contatto in operaio tessile

Maria Cristina Acciai¹, Alessandro Resti¹, Achille Sertoli², Luigi Mauro³, Mauro Margheri³ e Stefano Francalanci⁴

Riassunto. Gianluca V. di 32 anni, operaio tessile, è stato destinato al reparto spalmatura come addetto alla preparazione delle paste da spalmare, costituite da miscele acquose di resine acriliche o poliuretaniche, additivate con aziridine polifunzionali (catalizzatore PZ 100^R), pigmenti, addensanti, siliconi, etc. Dopo alcuni mesi dall'inizio dell'attività, compariva una dermatite eczematosa inizialmente delle sole mani e poi diffusa (volto, collo, tronco, arti superiori), che è guarita soltanto con l'allontanamento dal lavoro senza terapia (test arresto/ripresa positivo). Gli accertamenti allergodiagnostici mediante patch test con serie standard SIDAPA 2002, serie addizionali Industria tessile e delle confezioni e Resine acriliche, materiale fornito dal paziente (catalizzatore PZ 100^R) sono risultati positivi per coloranti, intermedi, mordenti, resine di rifinitura e per il catalizzatore aziridina polifunzionale 0,1% in alcool. Sulla base dei risultati ottenuti la diagnosi è stata di dermatite allergica da contatto professionale delle mani e diffusa (voce 34/2 della NTMPIA, 1994).

Parole chiave: dermatite da contatto professionale, industria tessile, nobilitazione tessile, aziridine polifunzionali.

Summary. *Occupational allergic contact dermatitis in a textile worker.* Gianluca V, a 32-year old textile worker, is involved in the manufacturing of smeared textiles, preparing the compound for smearing which consists in a mixture of water, acrylic or polyuretanic resins, polyfunctional aziridines (PZ 100^R compound), polyacrylic acid, pigments and other additives. Since 1996 he has been affected by eczema initially localized only on the hands but subsequently in other areas. At the time of our observation in February 2002 he was affected by diffuse eczema (arms, forearms, face and neck). The stop/restart test was positive. Histological and immunohistochemical findings suggested subacute eczematous dermatitis, patch tests with Standard and Additional series performed in other medical centres in 1997 were positive to potassium dichromate but in 2001 were negative. After consulting the safety forms and on-site inspection, at the Dermatological Consultancy, INAIL Medical Legal Centre of Florence, other allergological tests were performed. Patch tests were carried out with Standard Series SIDAPA 2002, Textile industry and acrylic resins additional series and polyfunctional aziridines (0.1% in ethyl alcohol). The results were positive for dyes, mordants, resins and polyfunctional aziridines. In accordance with these results the diagnosis was occupational allergic contact dermatitis of the hands and diffuse (see NTMPIA 34/2, 1994). This case confirms that "chemical risk" is very important in dyeing and finishing processes. Evaluation of chemical risk in Italy is compulsory in accordance with the D. Lgs. (Act of Parliament) No. 25, 2nd February 2002.

Key words: occupational contact dermatitis, textile industry, finishing process, polyfunctional aziridines.

Introduzione

Il settore industriale tessile si differenzia in varie attività produttive che possono essere raggruppate in due blocchi principali: il primo comprende le fasi ed i processi che consentono di passare dalla fibra tessile al tessuto grezzo (filatura, roccatura, orditura, tessitura); il se-

condo comprende le lavorazioni di tintoria e rifinitura.

Il settore di tintoria e rifinitura (la cosiddetta nobilitazione tessile) ha subito nel tempo le maggiori trasformazioni ed innovazioni, sia per quanto riguarda la tipologia dei macchinari che per i materiali ed i procedimenti impiegati. In particolare a partire dagli anni

¹INAIL, Centro medico-legale, Prato; ²INAIL, Direzione regionale Toscana, Centro medico-legale, Consulenza dermatologica, Firenze; ³U.F. Prevenzione Igiene e Salute nei Luoghi di lavoro, ASL 4, Prato; ⁴U.O. Dermatologia allergologica, Dipartimento Scienze dermatologiche, Università di Firenze. Dr.ssa Maria Cristina Acciai, INAIL Sede di Prato, Centro Medico-legale, Via Valentini 10, 59100 Prato (e-mail: m.acciai@inail.it)
Il lavoro è stato presentato come comunicazione al 3° Congresso nazionale SIDAPA, Bari, 23-24 ottobre 2003
Pervenuto il 23 marzo 2004

'90 ad oggi queste lavorazioni rappresentano il segmento di maggiore valore aggiunto nella filiera tessile pratese, in quanto con queste lavorazioni il tessuto riceve "la qualità", cioè quelle caratteristiche di colore, resistenza, elasticità, possibilità di utilizzo che lo rendono "di moda" ed idoneo per il mercato delle confezioni.

Mentre alcuni rischi come quello infortunistico e da rumore sono comuni a tutti i processi lavorativi, un rischio peculiare della fase di nobilitazione del tessuto è quello relativo all'esposizione ad agenti chimici^{1,2}.

Caso clinico

Gianluca V. di anni 32, con anamnesi familiari e personale negative per atopia, dopo varie esperienze lavorative nel settore dell'edilizia e come classificatore di stracci, nel 1994 è stato assunto in una azienda di rifinizione di tessuti del distretto di Prato, dove ha svolto varie mansioni.

Dal settembre 1994 all'ottobre 1997 è stato adibito agli "airo", una lavorazione ad umido dove sulla pezza viene insufflata aria, che serve a mettere in evidenza eventuali alterazioni del tessuto, e contemporaneamente vengono eseguiti trattamenti con sgrassanti, enzimi ed ammorbidenti. Dall'ottobre 1997 al settembre 1998 è stato addetto all'asciugatura delle pezze, lavorazione svolta senza utilizzo di sostanze chimiche. Dall'ottobre del 1998 è stato destinato al reparto spalmatura/resinatura.

La spalmatura consiste nell'applicare, su di un supporto di tessuto, una miscela ("pasta" o "mescola") di acqua e resina, acrilica o poliuretanic, additivata con addensanti (acido poliacrilico), catalizzatori (aziridine polifunzionali), pigmenti, antischiuma siliconici, etc. Il ciclo lavorativo della spalmatura si articola nelle seguenti fasi:

1. preparazione della mescola: i vari prodotti in quantità prestabilite vengono miscelati sotto agitatore automatico;
2. spalmatura del composto sul supporto tessile a livello del "banco di spalmatura" con procedimento interamente automatizzato;
3. asciugatura del tessuto ad alta temperatura ("polimerizzazione") in ramosa disposta in serie al banco di spalmatura;
4. arrotolatura del tessuto. Il lavoratore ef-

fettuava personalmente la preparazione delle paste (prelievo della resina dai fusti, pesatura dei colori, aggiunta di additivi, miscelazione, etc) (figura 1) e controllava l'andamento del banco di spalmatura e della ramosa.

La resinatura consiste nell'applicare prodotti chimici di varia natura (resine, ammorbidenti, anti piega, antistramanti, etc) mediante immersione del tessuto in un bagno di soluzione resina/acqua, successiva spremitura con cilindri (foullard) ed infine asciugatura. L'interessato anche in questo caso provvedeva alla preparazione delle miscele e al controllo della produzione.

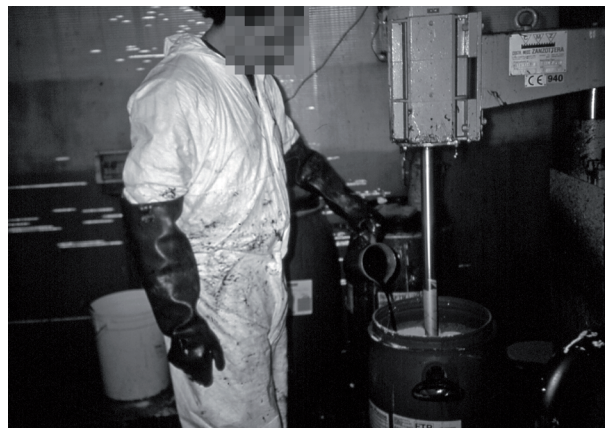


Figura 1 - Preparazione della miscela per spalmatura: i vari componenti in quantità predefinite in base alla ricetta da seguire, sono miscelati sotto apposito agitatore meccanico.

Il paziente ha avuto un primo episodio di dermatite da contatto delle mani nel 1996 quando lavorava agli "airo" ed un esame allergodiagnostico effettuato nel 1997 sarebbe risultato positivo per bicromato di potassio, timerosal e glicole etilenico. Fu quindi destinato all'asciugatura delle pezze che non richiede l'uso di sostanze chimiche, senza ricadute. Nel dicembre 1998, dopo alcuni mesi dal trasferimento nel reparto spalmatura/resinatura, le lesioni cutanee sono recidivate in maniera più diffusa e con alterni miglioramenti e peggioramenti si sono protratte fino ai primi mesi del 2002 quando, in seguito a denuncia di malattia professionale, giungeva alla nostra osservazione. Allora il paziente presentava chiazze eritemato-vescicolose ed eritemato-papulose al dorso delle mani (figura 2), e prevalentemente micropapulose agli avambracci (fino alle pieghe antecubitali), al volto, alla superficie anteriore del collo e al tronco. Riferiva miglioramento durante l'allontanamento dal lavoro, con peggioramento alla

ripresa dello stesso (test arresto/ripresa positivo). Dalla documentazione acquisita risultava: un esame istologico ed immunoistochimico (biopsia avambraccio sinistro), compatibili con la diagnosi di dermatite eczematosa subacuta; ed un ulteriore esame allergodiagnostico, effettuato in altra sede nel 2001 (patch test con serie standard ed addizionale Industria tessile) con esito negativo.



Figura 1 - Gianluca V., manifestazioni eczematose delle mani.

Sono stati pertanto eseguiti ulteriori accertamenti allergodiagnostici presso la Consulenza dermatologica del Centro medico-legale INAIL di Firenze, anche in seguito all'acquisizione delle schede di sicurezza relative al rischio e alla ispezione sul luogo di lavoro: 1) prick test con pneumo- (anche inerenti il settore tessile) e trofoallergeni (negativi); 2) dosaggio di IgE totali (221,9 Ku/l) e per IgE di pneumo- e trofoallergeni (negativi); 3) patch test con serie standard SIDAPA 2002, serie addizionali Industria tessile e delle confezioni e Resine acriliche, catalizzatore PZ 100^R (aziridina polifunzionale) impiegato in azienda e fornito dal paziente. Quest'ultimo è stato veicolato in alcool alla concentrazione dello 0,1%, ritenuta la più idonea in base a precedenti esperienze³. I patch test sono stati effettuati in più sedute, opportunamente distanziate nel tempo; i risultati (tabella I), con controlli fino a 7 giorni, sono stati positivi per coloranti tessili ed intermedi, mordenti, resine e catalizzatore PZ 100^R. Il patch test con quest'ultimo, eseguito in 10 soggetti di controllo, è risultato negativo.

Sulla base dei risultati ottenuti il caso è stato concluso con la diagnosi di dermatite allergica di contatto professionale delle mani con eruzione seconda isomorfa diffusa, tabellata alla voce 34/2 della NTMPIA (Nuova Tabella delle

Malattie Professionali dell'Industria e dell'Agricoltura DPR 336/'94). Gli adempimenti medico-legali conseguenti sono stati: 1) valutazione della percentuale di inabilità permanente (Danno biologico, D. Lgs 38/2000), risultata pari al 24% con conseguente indennizzo in rendita; 2) cambio della mansione lavorativa. Su indicazione del medico competente aziendale, il lavoratore è stato trasferito al controllo della produzione senza ricadute.

Tabella I - Risultati dell'esame allergodiagnostico: positività riscontrate nei confronti degli apteni delle serie standard e addizionali saggiate nel paziente. Gli apteni sono ripartiti per gruppi tecnomercoledì di appartenenza.

	Reazioni
Coloranti ed intermedi	
Disperso arancio 3 1%	++
Dispersi mix ¹	++
Reattivo blu 238 1%	++
Reattivo nero 5 1%	++
Rosso base 46 1%	++
para-Aminoazobenzene 0,25%	++
Miscela di parabeni	++
para-Fenilendiamina base1%	++
Mordenti	
Bicromato di potassio 0,5%	++
Cobalto cloruro 1%	++
Idrossilammonio cloruro 0,1% acq.	++
Idrossilammonio solfato 0,1% acq.	++
Resine di rifinizione e catalizzatori	
Resina fenolformaldeidica 5%	++
Resina dimetiloldiidrossietileneurea 10%	++
Catalizzatore PZ 100 ^R (aziridina polifunzionale) 0,1% in alcool	++
Altri	
Fenilisopropil-para-fenilendiamina 0,1%	++
Resina epossidica 1%	++

¹ disperso giallo 3 (0,50%), disperso arancio 3 (0,25%), disperso rosso 1 (0,25%)

Discussione

Il caso è di particolare interesse innanzitutto per la documentata sensibilità ad aziridina polifunzionale, sostanza utilizzata nel ciclo lavorativo dell'assicurato come catalizzatore delle resine acriliche. Questo composto è ben noto essere causa di dermatiti da contatto professionali nel settore industriale della produzione di inchiostri, lacche, vernici e smalti³. Dal momento che solo di recente ne è stato introdotto l'impiego nell'industria tes-

sile, non è stato ancora incluso nella serie addizionale relativa⁴.

L'osservazione di questo caso inoltre conferma che il settore della rifinitura, per la peculiarità dei materiali e dei procedimenti impiegati, è tra quelli maggiormente interessati dal "rischio chimico"⁵. La valutazione di tale rischio nelle aziende è ad oggi resa necessaria anche ai sensi del recente D. Lgs n. 25 del 2 febbraio 2002. Tale decreto, che integra il D. Lgs n. 626/94, fa obbligo al datore di lavoro di valutare preliminarmente l'eventuale presenza di agenti chimici pericolosi nell'ambiente di lavoro, fornendogli precisi criteri di valutazione (quantità, frequenza d'uso, condizioni e modalità di impiego, etc). La valutazione si conclude con la stesura di un "documento" la cui consultazione può essere di estrema utilità anche per il dermatologo⁶.

Bibliografia

1. Adams RM. Textile workers. Occupational skin disease. III ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999: 724.
2. Le Coz CJ. Clothing. In: Rycroft RJG, Mennè T, Frosh PJ. Textbook of contact dermatitis. III ed. New York: Springer-Verlag, 2001: 726.
3. Ricci L, Francalanci S, Gola M, et al. Su due casi di sensibilizzazione da contatto nei confronti della aziridina polifunzionale. Boll Dermatol Allergol Profess 1998; 13: 53.
4. Francalanci S, Sertoli A, Ricci L, et al. Patch testing with additional series of allergens. Contact Dermatitis 1999; 41: 46.
5. Acciai MC, Resti A, Sertoli A, et al. Dermatite allergica da contatto da resina dimetilolmelaminica in operaio tessile. Ann Ital Dermatol Allergol 2002; 1: 30.
6. Gazzetta Ufficiale N. 57 del 8 marzo 2002. Decreto legislativo 2 febbraio 2002, n. 25. Attuazione della direttiva 98/24/CE sulla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro.

Rubriche

Patologia cutanea ambientale (a cura di Domenico Bonamonte)

Cute e ambiente di lavoro: gli stimoli termici

Domenico Bonamonte

Dermatosi da calore

La cute è continuamente esposta a svariati stimoli ambientali di tipo fisico (tabella I), sia in ambiente professionale che extraprofessionale. Nell'ambito degli stimoli termici, l'esposizione al calore rappresenta un fattore di rischio importante per molte categorie lavorative (tabella II). Questa esposizione può realizzarsi a causa di fattori climatici (lavori svolti all'aperto con temperature elevate o in locali molto caldi con ventilazione insufficiente); talora è la particolare attività lavorativa che espone alle alte temperature (vigili del fuoco, saldatori, addetti alle fonderie, minatori, lavoratori delle industrie delle materie plastiche, addetti alla lavorazione dei minerali e dei

Tabella I - *Stimoli fisici responsabili di patologia cutanea professionale.*

Agenti meccanici:
pressione
frizione
Vibrazione
Calore
Elettricità
Freddo
Umidità
Radiazioni:
visibili
ultraviolette
ionizzanti
raggi infrarossi
onde radio-elettriche
radiazioni laser
Atmosfera compressa

metalli a caldo). Allo scopo di mantenere l'equilibrio omeotermico, l'organismo mette in

atto una serie di meccanismi di compenso di tipo termostatico (aumentata temperatura cutanea), circolatorio (vasodilatazione ed aumento del flusso sanguigno cutaneo) e sudorale (aumentata perdita di calore attraverso il sudore). La patologia cutanea indotta dal calore può realizzarsi in maniera acuta, oppure per croniche esposizioni a fonti di calore¹.

Tabella II - *Lavoratori esposti a fonti di calore.*

Panificatori
Addetti alle caldaie da riscaldamento
Addetti a lavanderie
Cuochi
Operatori di forni a carbone
Lavoratori di fonderie
Addetti alla lavorazione del vetro
Addetti a fornaci
Lavoratori a contatto con asfalto caldo e bitume
Minatori
Fonditori
Vigili del fuoco
Lavoratori in arsenali
Forgiatori d'acciaio e altri metalli
Lavoratori tessili
Lavoratori all'aperto in zone climatiche calde
Militari professionisti in regioni tropicali

Ustioni termiche

Le ustioni che si verificano nello svolgimento dell'attività lavorativa vengono considerate come infortunio sul lavoro e non come malattia professionale. L'incidente può verificarsi in occasione di lavori svolti all'aperto, in ambiente industriale o domestico². Causa di ustione termica possono essere oggetti incandescenti, liquidi bollenti, vapori, esplosioni, fuoco, esposizione a raggi infrarossi o a raggi laser. Il grado di temperatura minimo responsabile di

ustione è stato stimato essere di 44°C³. In base alla profondità del danno, si distinguono ustioni di primo, secondo e terzo grado. Talora è possibile che l'ustione termica venga aggravata a causa di un concomitante accidentale schiacciamento cutaneo; è il caso, ad esempio, di incidenti legati a particolari macchine da stiro per tessuti, costituite da due cilindri incandescenti oppure da un unico cilindro ed un cartone di compressione (queste ultime si usano per sigillare scatole di plastica o per creare calchi in gesso). In genere, questi macchinari sono provvisti di mezzi di protezione adeguati; in alcuni casi, tuttavia, è possibile che le misure protettive non siano ben installate o siano difettose. Lavoratori dell'industria tessile, addetti alle lavanderie e stirerie e operai di materie plastiche sono le categorie a rischio per questo tipo di ustione termica: a causa dello schiacciamento, il danno è di gran lunga più grave di quello indotto dalla semplice temperatura elevata⁴.

In alcuni casi, è il pH elevato di una sostanza, unitamente alla sua alta temperatura, ad indurre una ustione combinata termica ed alcalina⁵.

Un aspetto da non sottovalutare riguarda il rischio di insorgenza di neoplasie maligne su cute precedentemente ustionata⁶. A tale riguardo è stato infatti dimostrato che nel tessuto che ha subito un insulto termico vi è una aumentata espressione di alcuni protooncogeni (c-fos e c-myc) e del gene che codifica per il bFGF⁷.

Ustioni elettriche

I danni da elettricità interessano un notevole numero di attività lavorative, ma il rischio di incidenti è più alto nei lavoratori di centrali idroelettriche e in operai addetti alla distribuzione e alla manutenzione di impianti elettrici. Ogni anno, dal 2% al 5% degli incidenti mortali sul lavoro sono legati all'elettricità⁸.

Nel caso di ustioni elettriche, è opinione comune che il danno cutaneo sia causato dal calore unitamente al passaggio della corrente elettrica attraverso la cute. Recenti studi, condotti su cute di pazienti sottoposti a defibrillazione, hanno tuttavia dimostrato che uno stimolo elettrico può causare alterazioni istopatologiche specifiche, differenti da quelle provocate da un insulto esclusivamente di tipo termico⁹. La severità dell'ustione elettrica dipende dal voltaggio della corrente, dalla durata

dell'esposizione, dallo spessore della cute e dalla sua umidità. Le ustioni provocate dagli alti voltaggi sono in genere di grave entità; quelle da corrente a basso voltaggio, pur essendo meno serie, interessano gli strati più profondi e tendono ad estendersi maggiormente in periferia¹⁰.

Le ustioni da fulmini rappresentano un fenomeno relativamente raro; le categorie lavorative più esposte sono contadini, forestali, edili e montanari. L'intensità di un fulmine è pari a milioni di volt; l'energia totale in gioco, tuttavia, risulta relativamente debole per l'estrema brevità della scarica. In un caso su tre i fulmini possono causare incidenti mortali.

Eritema ab igne

Si tratta di un quadro cutaneo di osservazione piuttosto infrequente, provocato dalla cronica esposizione a stimoli termici, sotto forma di raggi infrarossi, di intensità non sufficiente ad indurre un'ustione. Le fonti più comuni di raggi infrarossi sono forni, bracieri, metalli e vetro in fusione. Le categorie lavorative particolarmente esposte sono fuochisti, addetti alle fucine, soffiatori di vetro, fornai, cuochi, conduttori di locomotive, metallurgici e fonditori.

Le manifestazioni cliniche, insorgenti nelle sedi cutanee esposte, consistono in chiazze eritematose, seguite da ipercromia di aspetto reticolato, teleangectasie e atrofia cutanea; raramente, si associano lesioni bollose per scollamento dermo-epidermico¹¹. Le alterazioni istopatologiche alla base dell'affezione consistono in fenomeni regressivi focali a carico dei cheratinociti, attivazione funzionale dei melanociti con aumentato numero di dendriti, numerosi melanofagi dermici ed occasionalmente modificazioni a carico delle fibre elastiche sovrapponibili a quelle che si osservano nell'elastosi attinica. Sebbene raramente, l'eritema *ab igne* può predisporre, dopo intervalli di decenni, all'insorgenza di neoplasie cutanee¹².

Eritromelalgia

In individui predisposti l'esposizione alle alte temperature determina bruciore, sensazione di calore ed eritema che interessano, in maniera bilaterale e simmetrica, le estremità degli arti inferiori o, più raramente, superiori. Si tratta di un quadro alla cui base vi è una neuropatia, primitiva o secondaria, a carico

soprattutto delle fibre nervose simpatiche periferiche (fibre C): queste alterazioni sono responsabili di disturbi funzionali arteriolo-venulari del derma profondo. Recenti osservazioni hanno evidenziato che, in seguito all'esposizione a fonti di calore, la cute del piede mostra un incremento medio della temperatura di quasi 8°C, cui corrisponde un aumento significativo del flusso sanguigno; tuttavia, queste alterazioni non sono accompagnate da modificazioni ossimetriche significative¹³. L'eritromelalgia rappresenta un problema da non sottovalutare per tutte quelle attività lavorative con esposizione a fonti di calore; i disturbi sono più marcati in soggetti esposti a brusche e frequenti variazioni della temperatura ambientale.

Miliaria

La miliaria è un disturbo legato all'ostruzione dei dotti sudorali, con conseguente ritenzione del sudore e rottura dello stesso dotto. La causa dell'ostruzione è rappresentata da rigonfiamento della cheratina in corrispondenza della ghiandola sudoripara provocato dall'ambiente caldo-umido. In base al livello della rottura, si distinguono una miliaria cristallina o "sudamina" (ostruzione a livello dello strato corneo e vescicola a sede sotto-cornea), una miliaria rubra (ostruzione in corrispondenza della porzione più prossimale dell'epidermide) ed una miliaria profonda (ostruzione del canale a livello della giunzione dermo-epidermica).

Le categorie lavorative a rischio sono quelle esposte a climi caldo-umidi e soprattutto minatori di regioni tropicali e desertiche¹⁴ e militari professionisti. A quest'ultimo riguardo, è stata rilevata un'alta incidenza di miliaria (rubra e cristallina) fra i militari statunitensi, canadesi ed inglesi che prestavano servizio nel Medio-Oriente Asiatico durante la "Guerra del Golfo" del 1991; in quella regione, infatti, durante i mesi estivi si registrano temperature che vanno dai 38°C fino ai 54°C, con un tasso di umidità relativa che in alcune zone può arrivare all'85%. A tali condizioni ambientali, si aggiunge l'azione occlusiva dell'abbigliamento militare responsabile di lesioni prevalenti in sedi a maggiore frizione con i tessuti¹⁵.

Miscellanea

Leccessiva sudorazione può favorire l'insorgenza di *intertrigini* di varia natura, soprattutto nei soggetti obesi. La cronica e prolungata

esposizione alle alte temperature, soprattutto in presenza di umidità relativa elevata, rappresenta un fattore di rischio per l'aggravamento dell'*acne volgare* e della *rosacea*. L'*orticaria da caldo* è una forma rara di orticaria fisica esacerbata dall'esposizione a fonti di calore.

Dermatosi da freddo

La cute, nonostante i possibili meccanismi di compenso termoregolatori, può essere variamente compromessa in occasione di esposizione alle basse temperature. Nell'insorgenza delle dermatosi da freddo rivestono importanza non solo il fattore climatico (temperatura dell'aria, umidità, ventosità), ma anche fattori costituzionali e razziali, l'età, il tipo di abbigliamento e la capacità individuale metabolica nel generare calore. Le affezioni da freddo sono dovute ad esposizione a temperature eccessivamente basse (congelamenti, piede da trincea, xerosi da freddo, screpolature da freddo) oppure ad abnorme suscettibilità alle basse temperature per anomalie dei meccanismi termoregolatori neuro-vasali (geloni, pannicolite da freddo, fenomeno di Raynaud).

In ambito professionale, le categorie più esposte sono elencate nella tabella III. Molti

Tabella III - *Lavoratori maggiormente esposti alle basse temperature.*

Marinai
Postini
Addetti a celle frigorifere
Sommozzatori
Lavoratori di oleodotti nelle regioni nordiche
Lavoratori di ghiaccio secco
Fabbricanti di ghiaccio
Lavoratori esposti a gas liquidi
Lavoratori all'aperto durante la stagione fredda
Lavoratori della refrigerazione
Addetti all'inscatolamento dei cibi

soggetti praticanti sport invernali (sci, alpinismo) possono sviluppare manifestazioni legate a bassa temperatura ambientale¹⁶.

Congelamento

Le componenti tissutali che maggiormente risentono del danno da congelamento sono l'acqua ed i lipidi (sia del tessuto adiposo che delle membrane cellulari). Alla temperatura di 0°C, a causa della trasformazione dell'acqua tissutale in cristalli di ghiaccio, si verificano alte-

razioni osmotiche responsabili di disturbi degli scambi elettrolitici. In occasione di congelamenti lenti nel tempo, la formazione dei cristalli interessa prevalentemente il comparto extracellulare; al contrario, il congelamento rapido determina la comparsa di cristalli all'interno della cellula. Le cellule che maggiormente risentono del congelamento sono i melanociti, con un danno che si realizza a temperature comprese tra -4 e -7°C ¹⁷. Questo dato sembra confermato dall'evidenza clinica di esiti ipocromici successivi a crioterapia; sembra inoltre che i soggetti a pelle nera siano più suscettibili al danno da congelamento.

I praticanti sport invernali, a causa della contemporanea esposizione a temperature estremamente basse e a venti forti e gelidi, sono esposti al rischio di congelamento delle aree esposte (dita di mani e piedi, padiglioni auricolari, naso, guance); tale rischio aumenta dal 5% al 95% quando la temperatura cutanea scende da $-4,8^{\circ}\text{C}$ a $-7,8^{\circ}\text{C}$ ^{16,18,19}. Altre categorie professionali esposte sono gli addetti al salvataggio alpino²⁰, le guide forestali e di montagna, i cantonieri, i guardiani notturni ed i lavoratori dell'industria del ghiaccio.

Da un punto di vista clinico, il congelamento consta di tre fasi: una prima caratterizzata da vasocostrizione rapida seguita da vasodilatazione con eritema; una seconda fase con comparsa di edema e bolle anche a contenuto ematico ed una terza caratterizzata da ulcerazioni e gangrene. Il trattamento prevede il riscaldamento rapido della sede congelata con un bagno a $38-42^{\circ}\text{C}$; sembra che il riscaldamento più lento nel tempo favorisca la formazione di cristalli di ghiaccio di ampie dimensioni a sede intracellulare, con danno a carico degli scambi elettrolitici più duraturo nel tempo¹⁷. Allo scopo di prevenire i danni da congelamento, si rivela utile l'applicazione di creme barriera; a tale riguardo, l'azione protettiva della vaselina è risultata superiore a quella degli emollienti olio in acqua²¹.

“Piede da immersione”

Nota anche come “piede da trincea”, perché osservato per la prima volta nei soldati durante la guerra di Crimea, l'affezione è causata dall'esposizione prolungata a basse temperature e umidità (acqua e fango), dalle scarpe inadeguate e dalla fatica; questi fattori eziologici provocano danni vascolari e nevri-

tici. La iperviscosità ematica e l'ipertono simpatico indotti dal freddo si sommano alla stasi venosa favorita dall'immobilità e dalle scarpe strette.

Clinicamente, il “piede da trincea” si presenta freddo, cianotico, con polsi impalpabili e ipo-anestesia cutanea. Successivamente, a causa del riscaldamento, compaiono eritema, edema e dolenzia. La terza fase, come postumo delle precedenti, è caratterizzata da dolore ed inabilità del piede, sudorazione eccessiva ed ipersensibilità al freddo^{22,23}. Pur interessando prevalentemente la medicina militare, il “piede da immersione” può osservarsi anche in naufraghi, sciatori e operai che stazionano per molte ore al freddo, nel fango o nell'acqua; particolarmente a rischio sono gli edili in occasione di elevazione dalle fondamenta di costruzioni nuove ed i lavoratori di strade e fogne. L'osservazione del “piede da immersione” in climi tropicali conferma l'importanza svolta dall'umidità²⁴.

Eritema pernio (geloni)

Si tratta di una microangioite non specifica su base costituzionale scatenata dal freddo, con danno delle arteriole e delle venule del microcircolo cutaneo. La temperatura scatenante è compresa tra gli 8 e 10°C e si associa spesso ad un tasso elevato di umidità relativa.

Le lesioni compaiono a distanza di 12-24 ore dall'esposizione al freddo e sono rappresentate da placche di dimensioni variabili, inizialmente piane e di colorito rosso vivo, successivamente tumefatte, lisce, lucide e di colorito violaceo. Le manifestazioni sono bilaterali e simmetriche, localizzate alle dita e al dorso delle mani, alle dita dei piedi e ai talloni, al volto (naso, zigomi, orecchie) e ai glutei.

In ambito professionale, è possibile osservare una certa correlazione tra sedi colpite e attività lavorativa. Le lesioni tendono infatti ad interessare preferibilmente le mani in addetti a macellerie e pescherie ed in lavoratori dell'industria di surgelati e della refrigerazione. Al contrario, alcune categorie lavorative (venditori ambulanti, addetti alla pulizia e manutenzione delle navi, marinai, postini, contadini) presentano manifestazioni sia alle mani che agli arti inferiori. Caratteristicamente, l'aumento della temperatura ambientale evoca prurito, bruciore e dolore delle lesioni¹.

Miscellanea

La *panniculite da freddo* è la variante profonda dell'eritema pernicio; in questo caso la sede aggredita dal freddo è l'ipoderma. Clinicamente, si manifesta con noduli sottocutanei eritemato-violacei, duri alla palpazione, talvolta dolorosi, tendenti a confluire in placche. Le sedi più frequentemente colpite sono le natiche e le cosce. Particolarmente esposti sono i soggetti che praticano sci e ciclismo.

Il freddo è responsabile di *secchezza cutanea* (legata soprattutto al danno a carico dei lipidi) e di *screpolature* dolorose che nei lavoratori all'aperto si localizzano soprattutto alle mani.

L'*orticaria da freddo idiopatica* è una delle forme più comuni di orticaria fisica, caratteristicamente scatenata dal contatto diretto con il freddo: ghiaccio, acqua fredda, condizionatori d'aria.

Negli sport d'altitudine le basse temperature e lo stress catabolico derivante dall'ipossia possono provocare la comparsa delle cosiddette "everest nails"²⁵. Si tratta di una leuconichia delle mani e talora dei piedi in bande trasversali, la cui larghezza è proporzionale al tempo di permanenza in alta quota: è stato infatti stimato che la stessa banda cresca mediamente di 0,1 mm per giorno di permanenza in alta quota.

Summary. *Skin and occupational environment: thermal stimuli.* The skin is continually exposed to environmental stimuli of thermal type, both in and outside the professional environment. Exposure to heat can occur in intemperately hot climatic conditions or during specific working activities carried out at extreme temperatures (in the case of firemen, welders, foundry workers, miners, workers in the plastics industry and those smelting minerals or metals). Skin diseases induced by heat can manifest in an acute form, as in the case of burns, or after chronic exposure to sources of heat. In the latter event, the most singular pictures are those observed in erythema *ab igne*, erythromalgia and miliaria. The risk of onset of skin cancer on previously burned skin or erythema *ab igne* must also be borne in mind. Dermatitis due to the cold can depend not only on the climate but also on constitutional and racial factors, age, type of clothing, and individual metabolic ability to generate heat. Various diseases can be brought on by extreme cold (frostbite, trench foot, cold xerosis, skin scaling), and others by abnormal susceptibility to low temperatures due to an anomalous neuro-vascular thermoregulatory system (chilblains, cold panniculitis, Raynaud's phenomenon).

Key words: environmental dermatoses, thermal stimuli, burns, erythema *ab igne*, erythromalgia, miliaria, frostbite, trench foot, chilblains.

Bibliografia

- Grandolfo M. Dermatose da agenti fisici. In: Angelini G, Vena GA (eds). *Dermatologia professionale e ambientale*. Brescia: ISED, 1997; vol I: 55.
- Uter W. Physical causes: heat, cold, and other atmospheric factors. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al. (eds). *Condensed handbook of occupational dermatology*. Berlin: Springer, 2004: 87.
- Moritz AR, Henriques FC Jr. Studies in thermal injuries. II. The relative importance of time and surface temperature in the causation of cutaneous burns. *Am J Pathol* 1947; 23: 695.
- Sagi A, Amir A, Fliss DM, et al. Combined thermal and crush injury to the hand and fingers. *Burns* 1997; 23: 176.
- Winemaker M, Douglas L, Peters W. Combination alkali/thermal burns caused by "black liquor" in the pulp and paper industry. *Burns* 1992; 18: 68.
- Alconchel MD, Olivares C, Alvarez R. Squamous cell carcinoma, malignant melanoma and malignant fibrous histiocytoma arising in burn scars. *Br J Dermatol* 1997; 137: 793.
- Fu X, Gu X, Sun T, et al. Thermal injuries induce gene expression of endogenous c-fos, c-myc and bFGF in burn tissues. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 235.
- Lachapelle JM, Frimat P, Tennstedt D, et al. (eds). *Dermatoses due à des agents physiques*. In: *Dermatologie professionnelle et de l'environnement*. Paris: Masson, 1992: 32.
- Danielsen L, Gniadecka M, Thomsen HK, et al. Skin changes following defibrillation: the effect of high voltage direct current. *Forensic Sci Int* 2003; 134: 134.
- Kennedy CTC. Mechanical and thermal injury. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds). *Textbook of Dermatology*, 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998: 883.
- Flanagan N, Watson R, Sweeney E, et al. Bullous erythema *ab igne*. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1151.
- Rudolph CM, Soyer HP, Wolf P, et al. Squamous epithelial carcinoma in erythema *ab igne*. *Hautarzt* 2000; 51: 260.
- Davis MD, Sandroni P, Rooke TW, et al. Erythromalgia: vasculopathy, neuropathy, or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromalgia. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1337.
- Donoghue AM, Sinclair MJ. Miliaria rubra of the lower limbs in underground miners. *Occup Med* 2000; 50: 430.
- Oumeish OY, Oumeish I, Parish JL. Gulf war syndrome. *Clin Dermatol* 2002; 20: 401.
- Bonamonte D. Is sport dangerous for the skin? *Intern J Immunopathol Pharmacol Sect Dermatol* 2002; 13: 265.
- Ryan TJ. Cold injury. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill, 1999; vol I: 1495.
- Danielsson U. Windchill and the risk of tissue freezing. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2666.
- Gavhed D, Makinen T, Holmer I, et al. Face cooling by cold wind in walking subjects. *Int J Biometeorol* 2003; 47: 148.
- Kupper T, Steffgen J, Jansing P. Cold exposure during helicopter rescue operations in the Western Alps. *Ann Occup Hyg* 2003; 47: 7.
- Thorleifsson A, Wulf HC. Emollients and the response of facial skin to a cold environment. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1149.
- Oumeish OY, Parish LC. Marching in the army: common cutaneous disorders of the feet. *Clin Dermatol* 2002; 20: 445.
- Ungley CC, Channell GD, Richards RL. The immersion foot syndrome. 1946. *Wilderness Environ Med* 2003; 14: 135.
- Humphrey W, Ellyson R. Warm water immersion foot: still a threat to the soldier. *Mil Med* 1997; 162: 610.
- Hutchison SJ, Amin S. Everest nails. *N Engl J Med* 1997; 336: 229.

Selezioni bibliografiche (a cura di Donatella Schena)

Photoinduced pompholix: a report of 5 cases

Man I, Ibbotson SH e Ferguson J

J Am Acad Dermatol 2004; 50: 55

Gli Autori del lavoro descrivono 5 casi osservati in Scozia nel periodo 1989-2001 e relativi ad una variante insolita di disidrosi fotoindotta, sinora mai riportata, che verrebbe ad aggiungersi alle forme ad eziologia nota.

I 5 pazienti, 3 femmine e 2 maschi, di età variabile dai 25 ai 65 anni, presentavano una disidrosi alle mani, con andamento stagionale, indotta da esposizione al sole anche attraverso il vetro (durata dell'esposizione: da ½ ora a 3 giorni; in media, 1 giorno + 10 ore) e persistente alcune settimane.

I pazienti sono stati sottoposti a determinazione della dose eritemigena minima (MED) con monocromatore, risultata nella norma tranne in 2 soggetti con ridotta MED UVA, ed a test di provocazione con UVA (metallo-alogeno; 15-25 J/cm² per 1-3 irradiazioni su cute precedentemente affetta) con reazione positiva caratterizzata da vescicole in tutti i pazienti. Ulteriori indagini volte all'esclusione di altre possibili cause [patch test, fotopatch test, fototest iterativo per eruzione polimorfa alla luce (PLE), test di provocazione con UVB (TL 01) e con calore (sorgente di IR o con coppetta)] sono risultati negativi nella maggior parte dei soggetti. Un soggetto, affetto anche da PLE, ha presentato lesioni con diversa morfologia dopo test di induzione con UVA se eseguito sul dorso delle mani (reazione papulosa da PLE) e sui margini laterali delle dita (reazione vescicolare da disidrosi). Indagini di laboratorio routinarie, sierologia per lupus e dosaggio delle porfirine sono risultati nella norma.

Il test di fotoprovocazione è stato condotto per controllo in 10 soggetti affetti da disidrosi idiopatica, nei quali non è stata osservata alcuna reazione.

La gestione della terapia di questa forma di disidrosi fotoindotta non è stata dissimile da quella utilizzata normalmente nella disidrosi, a cui sono stati aggiunti un'accurata fotoprotezione con topici e l'uso di indumenti (guanti) e dispositivi (pellicole) per minimizzare l'irradiazione delle mani. L'utilizzo di questi ultimi a titolo preventivo è stata in grado di ridurre le recidive.

Nonostante le esacerbazioni della disidrosi vengano comunemente osservate nei mesi estivi e che siano stati descritti in passato casi di disidrosi in pazienti affetti da fotosensibilità a piroxicam, i casi presentati nel lavoro sembrano rappresentare una nuova entità sinora non nota, direttamente correlata all'esposizione alla luce solare. Il riscontro di pochi casi in un periodo discretamente lungo ha indotto gli Autori a ritenere rara questa disidrosi rispetto alle altre forme, anche se verosimilmente la sua frequenza è sottostimata in quanto la maggior parte dei soggetti non viene indagata con fototest; l'indagine fotobiologica, infatti, è consigliata solo a quei soggetti affetti da disidrosi stagionale con esacerbazioni frequenti nei mesi estivi.

Credo che questo suggerimento dovrebbe essere seguito da tutti noi anche perché è possibile che l'incidenza della patologia in Italia sia maggiore, in quanto l'entità dell'irradiazione solare alle nostre latitudini è sicuramente superiore a quella della Scozia.

Le dermatiti ambientali e professionali: selezione della letteratura non dermatologica (a cura di Giorgio Pasolini)

Hand injuries due to high-pressure injection devices for painting in shipyards: circumstances, management, and outcome in twelve patients

Valentino M, Rapisarda V, Fenga C

Am J Ind Med 2003; 43: 539-542

I dispositivi di iniezione ad alta pressione hanno molteplici applicazioni industriali, essendo utilizzati per dipingere, pulire, sgrassare, lubrificare, etc. Tali dispositivi disperdono, ad una velocità altissima, minuscole particelle di sostanze come vernici, stucco, oli industriali, che possono penetrare nella cute e diffondere attraverso i tessuti. Le lesioni conseguenti interessano maggiormente le dita delle mani, soprattutto il dito indice della mano non operante. Talvolta, soprattutto nel caso di particelle di piccole dimensioni, la penetrazione è sottostimata, con possibilità di lesioni ingravescenti ad esito potenzialmente sfavorevole, determinando perdita funzionale e inabilità.

Fra le categorie lavorative più frequentemente interessate da tali patologie vi è quella degli addetti alla tinteggiatura degli scafi nautici. A tale scopo sono stati esaminati gli infortuni lavorativi avvenuti in 2 cantieri navali (uno sul mare Adriatico ed uno sul Tirreno) nel periodo gennaio 1973 – ottobre 2000 al fine di valutarne evoluzione, trattamento ed esito. Sono stati rilevati 12 casi, tutti in soggetti di sesso maschile, di età media pari a 39,7 anni. I lavoratori svolgevano tali mansioni da almeno 5 anni: fra questi 9 utilizzavano spray senza aria e 3 pistole ad alta pressione; nessuno aveva mai avuto incidenti simili in precedenza.

Nel 91% dei casi l'infortunio è avvenuto nelle ultime 2 ore del turno lavorativo. La maggior parte degli infortuni (9 casi) è stata causata da disattenzione da parte del lavoratore; solo 3 casi erano imputabili a rottura delle attrezzature.

Tutte le lesioni interessavano le mani: in 10 casi la mano sinistra, in 9 il dito indice e in 1 il pollice.

Le sostanze utilizzate erano vernici o solventi in 8 casi, oli idraulici in 2 ed oli industriali e stucco in altri 2; tutte queste sostanze hanno mostrato avere azione irritante ed in particolare i solventi e le vernici hanno indotto una marcata reazione infiammatoria con formazione di aree necrotiche.

Solo 8 casi sono stati trattati immediatamente in pronto soccorso. Nei rimanenti 4 la manifestazione clinica iniziale era poco importante, mentre nelle ore successive si sono evidenziati edema, tumefazione e dolore nelle sedi interessate.

In 2 casi non sono state segnalate complicanze a lungo termine, con una completa risoluzione e ritorno al lavoro in breve tempo; nei rimanenti 10 si sono avuti esiti permanenti con amputazione del dito interessato in 6 casi e perdita completa o parziale della sensibilità del dito in 4 casi.

Le apparecchiature ad alta pressione producono, dunque, lesioni dovute alla penetrazione nei tessuti di particelle di varia natura in rapporto alla loro densità e velocità ed alla resistenza offerta dalle strutture cutanee.

Nessuno dei soggetti indossava al momento dell'infortunio guanti di protezione: adeguati mezzi di protezione individuale sono stati introdotti negli ultimi anni.

Un'adeguata protezione, un attento utilizzo delle apparecchiature ed un tempestivo intervento medico con un corretto trattamento sia medico che chirurgico possono migliorare l'incidenza e la prognosi di tale patologia professionale.

Occupational dermatoses among polish private farmers, 1991 - 1999

Spiewak R

Am J Ind Med 2003; 43: 647-655

Nel luogo di lavoro gli agricoltori sono esposti ad una varietà di sostanze, quali allergeni animali e vegetali, microrganismi e pesticidi, in grado di provocare diverse patologie professionali dermatologiche. Nel 1998 negli USA le malattie cutanee negli agricoltori hanno portato ad una maggiore assenza dal lavoro rispetto ad altre categorie lavorative. Il presente studio vuole valutare l'incidenza delle dermatopatie professionali negli agricoltori privati autonomi, categoria fino al 1999 non correttamente valutata dalle istituzioni sanitarie polacche. In base alla legislazione polacca la patologia professionale viene essenzialmente individuata secondo 2 criteri: 1. la patologia è stata causata da patogeni presenti nel luogo di lavoro; 2. la diagnosi è compresa nell'elenco

ufficiale delle patologie professionali. Le “patologie dermatologiche” sono inserite nella lista senza ulteriori dettagli. Ogni medico, pertanto, può predisporre accertamenti per la diagnosi che dovrà essere comunque poi validata da un locale ispettore sanitario.

Sono stati studiati i casi di patologia professionale dermatologica lamentata da agricoltori privati dal 1991 al 1999, una categoria fino a quel momento poco seguita dalle strutture sanitarie nazionali.

Il primo caso è stato registrato nel 1992. Successivamente, fino al 1999, ne sono stati segnalati altri 101 (63 donne e 38 uomini). L'incidenza è aumentata da 0,006/10.000/casi anno nel 1992 a 0,189/10.000/casi anno nel 1999. La dermatite allergica da contatto è stata la diagnosi più frequente (86%), seguita da malattie cutanee infettive (10%), dermatite da contatto irritante (3%) ed orticaria (2%).

I fattori causali più frequentemente responsabili della patologia sono stati polveri vegetali (38%), allergeni animali (36%), metalli (29%), pesticidi (18%) e gomma (15%).

Il numero delle malattie dermatologiche negli agricoltori nel periodo 1991-1999 ha subito un evidente aumento. Tuttavia, si ritiene che la loro percentuale sia sottostimata, verosimilmente in relazione a una non corretta segnalazione di tali patologie in una categoria di lavoratori che non ha ancora un agevole accesso ai servizi di controllo e prevenzione o che utilizza assicurazioni separate dai controlli nazionali.

Risk of the tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes

Comba P, Ascoli V, Belli S, Benedetti M, Gatti L, Ricci P, Tieghi A

Occup Environ Med 2003; 60: 680-683

Recenti studi hanno mostrato la possibilità di un'associazione fra esposizione professionale a diossine (in particolare TCDD) e insorgenza di sarcomi dei tessuti molli (STM). Le diossine possono essere rilasciate anche da processi di combustione industriale.

Lo spunto per tale lavoro è stato fornito dalla segnalazione effettuata da un medico di base di Mantova di 5 casi di STM in un gruppo di suoi pazienti residenti nell'area industriale cittadina ove era in funzione anche un inceneritore per rifiuti industriali.

Lo scopo degli autori è stato quello di valutare, mediante uno studio caso-controllo, l'associazione fra l'insorgenza di STM nella popolazione residente in prossimità di un inceneritore di rifiuti industriali. Tale inceneritore, che ha operato dal 1974 al 1991, era in grado di processare 1000 kg/h di rifiuti liquidi e 750 kg/h di rifiuti solidi di diversa origine, generalmente classificati come tossici. L'emissione era pari a 30.000 m³/h.

Non vi sono dati attendibili riguardo all'inquinamento ambientale da diossina nel territorio, ma è ipotizzabile che l'inceneritore possa essere stato fonte di inquinamento di diossina nell'ambiente.

Nel periodo 1989-1998 sono stati rilevati 37 casi di STM nella popolazione idonea allo studio caso-controllo, 17 uomini e 20 donne, con età compresa fra i 26 e gli 85 anni. Il 65% dei casi ha mostrato STM non viscerali (in prevalenza maschi). Sono stati reclutati 171 controlli adeguati.

Mediante un'accurata indagine epidemiologica è stata inoltre riscontrata un'aumentata incidenza di STM nella popolazione residente in un raggio di 2 km dall'inceneritore.

Le sostanze emesse dall'inceneritore per rifiuti tossici industriali sono di vario tipo, considerando l'area industriale di Mantova. Tuttavia, la maggiore responsabilità per un aumento dell'incidenza di STM è probabilmente riferibile a diossine. Si ritiene che l'esposizione potenzialmente dannosa sia attraverso la dieta, per contaminazione dei terreni e della catena alimentare nel corso degli anni. Tale dato, tuttavia, dovrà essere confermato da ulteriori studi sulla contaminazione ambientale da diossine delle aree interessate.

Navigare attraverso i sentieri di www.sidapa.com: proposte e prospettive

Egregio Direttore, non molto tempo fa, nel “navigare fra i sentieri di www.sidapa.com”, abbiamo ravvisato la possibilità di alcuni miglioramenti tecnici e alcune possibili estensioni dei contenuti, che gradiremmo adesso sottoporre all’attenzione Sua e dei lettori. Il sito Internet rappresenta, per una Società medica, un potente mezzo per il raggiungimento degli scopi istituzionali quali il collegamento fra i soci e l’educazione sanitaria della popolazione: la piena espressione delle sue potenzialità richiede, tuttavia, il rispetto di precise norme tecniche ed editoriali. Prima fra esse è la stretta conformità alle regole dei linguaggi per la realizzazione delle pagine, secondo quanto stabilito a livello internazionale dal World Wide Web Consortium (W3C). Gli standard oggi riconosciuti sono HTML (HyperText Markup Language)¹, XHTML (eXtensible HyperText Markup Language)² o XML (eXtensible Markup Language)³ per la descrizione del contenuto delle pagine e dei collegamenti fra le risorse, e CSS (Cascading Style Sheets)⁴ per la definizione delle impostazioni stilistiche delle pagine stesse. Il loro corretto uso garantisce, anche a lungo termine, la fruibilità del sito con ogni dispositivo compatibile, a prescindere dalle sue caratteristiche tecniche (personal computer dotati di browser grafici, testuali, a sintesi vocale o Braille, WebTV, computer palmari, unità con video a bassa risoluzione e/o monocromatici, etc.), e rende più facili e rapidi gli aggiornamenti, siano essi tecnologici, di riorganizzazione del sito o puramente estetici. In più, l’occupazione di memoria delle pagine è nettamente minore, consentendo un risparmio sui costi di gestione (spazio su server) e un guadagno sui tempi di accesso degli utenti, soprattutto con connessioni a larghezza di banda limitata (analogiche). Altra caratteri-

stica importante, soprattutto per il sito di una Società medica, è l’adesione alle norme WCAG (Web Content Accessibility Guidelines)⁵, codificate dal W3C nell’ambito del progetto WAI (Web Accessibility Initiative), mirante a rendere Internet accessibile anche ad utenti con esigenze particolari (sordità, cecità, daltonismo, deficit neuromuscolari etc.). Sono attualmente previsti tre livelli di conformità alle norme: “A” (requisiti minimi), “AA” ed “AAA” (massima accessibilità).

E’ fenomeno noto e fastidioso l’invio massivo di e-mail pubblicitarie indesiderate (spamming), che si realizza soprattutto a danno di indirizzi acquisiti automaticamente su pagine web da appositi programmi (robots): al fine di tutelare la riservatezza dei dati personali è pertanto auspicabile l’uso di tecniche “user-transparent” (invisibili al comune utente) di occultamento degli indirizzi stessi, come la codifica mista testo/codici numerici ASCII o la composizione estemporanea. Per quanto riguarda le possibili espansioni dei contenuti, un posto di primo piano è sicuramente da riservare al raggiungimento di una maggiore interattività con i soci e con i pazienti: per i primi, è ipotizzabile l’assegnazione di password personalizzate, che consentano l’accesso a informazioni riservate e servizi della Società (iscrizioni a congressi, pagamento online di quote associative, ecc.), in maniera differenziata in base al ruolo ricoperto dai singoli, e, per i secondi, l’apertura di una specifica sezione del sito che potrebbe costituire un supporto per l’informazione sull’attività della SIDAPA, fornire utili punti di riferimento territoriali, svolgere attività divulgativa sulle malattie di interesse dermoallergologico, etc. Un significativo miglioramento della facilità di consultazione del sito potrebbe venire, infine, dall’aggiunta di un motore di ricerca, installato direttamente sul server o esterno (molti noti servizi del genere offrono gratuitamente tale possibilità). Sarà ovviamente opportuno,

dal punto di vista tecnico, agevolare l'indicizzazione del sito da parte dei motori di ricerca più diffusi, con l'inserimento delle appropriate parole chiave nella categoria "keywords" dei metadati contenuti nelle intestazioni delle singole pagine web.

In conclusione, la sempre maggiore facilità di accesso al sito e relativa fruibilità, la sua costante espansione, unitamente alle immancabili innovazioni e opportuni correttivi, potranno certamente contribuire alla realizzazione dell'assioma di Tim Berners-Lee, inventore del World Wide Web: "The power of the Web is in its universality. Access by everyone regardless of disability is an essential aspect".
Grati per l'attenzione, La salutiamo cordialmente.

Fabrizio Guarneri
Gianandrea Parisi

Sezione di Dermatologia,
Dipartimento di Medicina sociale del territorio,
Università di Messina

Bibliografia

1. Raggett D, Le Hors A, Jacobs I. HTML 4.01 Specification (W3C Recommendation 24 December 1999). <http://www.w3.org/TR/html4>.
2. Altheim M, McCarron S. XHTML 1.1 - Module-based XHTML (W3C Recommendation 31 May 2001). <http://www.w3.org/TR/xhtml11>.
3. Yergeau F, Cowan J, Bray T, et al. XML 1.1 (W3C Recommendation - 4th February 2004). <http://www.w3.org/TR/2004/REC-xml11-20040204>.
4. Bos B, Lie HW, Lilley C, et al. Cascading Style Sheets, level 2 - CSS2 Specification (W3C Recommendation 12 May 1998). <http://www.w3.org/TR/REC-CSS2>.
5. Chisholm W, Vanderheiden G, Jacobs I. Web Content Accessibility Guidelines 1.0 (W3C Recommendation 5 May 1999). <http://www.w3.org/TR/WCAG10>.

Recensioni

(a cura di Paolo Lisi)

Drug eruption reference manual. J.Z. Litt. 638 pagine, 64 figure a colori, CD-ROM. Taylor & Francis, London, 2004 (£ 120,00).

La 10^a edizione, al pari delle precedenti, è molto utile e di facile consultazione; essa, inoltre, è stata arricchita con la versione in CD-ROM. Si tratta di un manuale molto utile perché le reazioni avverse a farmaci (le cosiddette RAF) coinvolgono soprattutto la cute, i suoi annessi e le mucose visibili e si estrinsecano con manifestazioni cliniche che in genere non sono peculiari e possono avere decorso letale. Ne consegue che spesso è necessario avere a disposizione, in tempi ragionevolmente rapidi, dati della letteratura, di non sempre facile rinvenimento. In questa nuova edizione sono riportate, in ordine alfabetico, non solo le sostanze farmaceutiche più prescritte (circa 950), ma anche le erbe medicinali e i vaccini; di ognuno di questi prodotti sono elencati, oltre i sinonimi, i nomi commerciali, le indicazioni, la categoria farmacologica, l'emivita, le interazioni quando clinicamente rilevanti e/o potenzialmente dannose. Sono stati esclusi i farmaci che non sono più reperibili in commercio.

Al pari delle precedenti edizioni, anche questa è di facile consultazione perché per ogni farmaco vengono riportate le estrinsecazioni cliniche delle RAF cutaneo-mucose e le relative fonti bibliografiche (oltre 25.000). Nel volume sono pure presenti indici alfabetici dei nomi generici e commerciali dei farmaci e delle erbe medicinali, che sono poi suddivisi per azione farmacologica e per tipo di RAF. E' fornita, infine, una breve ma completa descrizione delle 31 RAF più comuni, molte delle quali sono mostrate in un piccolo atlante a colori.

Nel manuale, che merita di essere raccomandato ai dermatologi e ai medici del pronto soccorso, sono stati inseriti 100 nuovi farmaci e oltre 2.000 nuove voci bibliografiche.

Trattato di dermoscopia. S. Gasparini, G.L. Giovene, G. Ferranti. 190 pagine, 208 figure a colori (di cui 36 immagini istologiche), 7 tabelle. Springer-Verlag Italia, Milano, 2003.

Il titolo di questo volume potrà sembrare, a prima vista, un po' altisonante ma in effetti è uno dei pochi del settore a non essere concepito come un atlante, in cui vengono forniti esclusivamente (o quasi) commenti più o meno esaustivi delle immagini fotografiche. Ne sono autori due dermatologi, esperti del settore, e un anatomopatologo, che da anni si occupa di cute, i quali hanno affidato la stesura di due capitoli controversi ("Problemi medico-legali legati alla dermoscopia" e "Dall'imma-

gine digitale alla diagnosi dermoscopia assistita") a cultori della materia. Interessante è la progressione didattica dell'opera: dopo alcuni brevi dati storici, vengono richiamati gli aspetti biofisici e prospettati i vantaggi e i limiti delle attrezzature disponibili. Sono poi affrontati argomenti pratici: dai trattamenti pre-esplorazione strumentale alla semeiotica dermoscopia delle lesioni pigmentate, dal condizionamento degli aspetti dermoscopic legati alle caratteristiche anatomiche di alcuni distretti cutanei alla diagnosi differenziale tra le diverse lesioni melanocitarie e tra queste e quelle non melanocitarie.

Nel complesso è un'opera sicuramente molto utile, sia per i numerosi consigli tecnici che solo gli esperti sono in grado di fornire, sia per l'estrema nitidezza delle immagini che rendono agevole l'interpretazione dei pattern anche ai principianti. Un plauso, infine, alla Casa editrice per la veste tipografica del trattato, veramente molto accurata.

Dermatologia pediatrica. G. Fabrizi. 592 pagine, circa 540 figure a colori, oltre 100 tabelle. Masson S.p.A., Milano, 2004 (€ 130,00).

E' il frutto del magistrale coordinamento e del lavoro giornaliero di un dermatologo pediatra, il prof. Giuseppe Fabrizi, e della Dermatologia pediatrica italiana, nata cinquanta anni fa a Milano e poi estesa progressivamente a macchia d'olio in gran parte dell'Italia. Per tali ragioni, può essere considerato il manuale italiano di Dermatologia pediatrica, anche se tra gli Autori figurano alcuni eminenti colleghi stranieri, psichiatri e anatomopatologi.

E' un'opera preziosa per contenuti e immagini, ricca di consigli pratici e di riferimenti bibliografici, in grado di colmare un vuoto dell'editoria italiana. E' destinata a dermatologi, pediatri, neonatologi e, perché no, medici generalisti in considerazione dell'elevata frequenza dei disordini cutanei anche in quest'epoca della vita. D'altra parte, è innegabile che le caratteristiche anatomo-funzionali della pelle del neonato, del bambino e dell'adolescente sono in grado di creare patologia cutanea peculiare di queste età, di condizionare la morfologia delle manifestazioni cliniche di malattie cutanee comuni a tutte le età e, soprattutto, di influenzare la terapia topica per il ridotto effetto barriera dei corneociti e dell'accentuata vasodilatazione a cui consegue aumento dell'assorbimento cutaneo. Meritano di essere sottolineati, infine, alcuni capitoli originali, quali quelli su Manifestazioni cutanee in corso di AIDS, Dermatosi tropicali nel bambino di razza nera, Cute e psiche nel bambino e nell'adolescente, Dermocosmetologia infantile.

Dermatiti da contatto da cosmetici e farmaci topici. P. Pigatto, R. Zerboni. 296 pagine, 34 figure di cui 24 a colori, 30 tabelle. Selecta Medica, Pavia, 2004 (€ 80,00).

La recensione di questo libro ha sollevato qualche problema etico derivante non solo dall'amici- zia che da anni mi lega ai due Coordinatori, ma anche dall'essere uno dei 41 Autori che hanno contribuito alla realizzazione del volume. Pertanto, per evitare di essere accusato di imparzialità, mi limiterò a richiamare gli argomenti trattati, ma dopo aver ricordato che il tema dell'opera è molto rile- vante, soprattutto in Italia dove i cosmetici e i far- maci per uso topico continuano a essere le cause più frequenti di dermatiti allergiche da contatto non professionali, dopo gli accessori metallici del- l'abbigliamento. Il rapido variare della loro eziolo- gia, inoltre, impone revisioni continue che, tra l'altro, sono indispensabili per adottare provvedi- menti preventivi adeguati e tempestivi.

La materia trattata è stata suddivisa in 6 parti: nella 1^a sono descritte le malattie cutanee causate dall'uso di cosmetici e medicinali topici (derma- titi da contatto, fotodermatiti e orticarie da contat- to) ed è affrontato il problema della cute sensibile, mentre nella 2^a parte sono esaminati gli aspetti nor- mativi relativi ai cosmetici, i criteri per la valuta- zione tossicologica dei cosmetici e il potenziale al- lergizzante dei singoli componenti. Le successive due parti (18 capitoli) sono state destinate all'eziolo- gia della dermatite da contatto causata dai far- maci topici, che sono stati suddivisi per categoria farmacologica o per indicazione terapeutica; me- ritano citazione per originalità i capitoli su Fitote- rapici e fitocosmetici, Cosmetici e farmaci per il trattamento delle patologie vulvari, Cosmetici e farmaci per il trattamento delle patologie del cavo orale, Cosmetici e farmaci nel bambino. Seguono infine la parte dedicata alle dermatiti profes- sionali, delle quali sono affrontati anche gli aspetti medico-legali, e quella relativa alla diagnostica.

ERRATA CORRIGE

Nel Vol. 58 (1), 2004, p. 31, la figura 1 è stata erroneamente presentata priva delle formule. Ce ne scusiamo con gli Autori e con i Lettori.

L'Editore

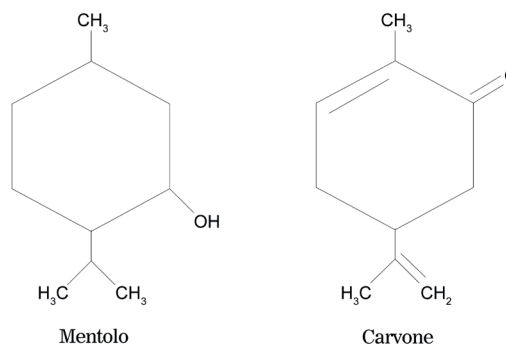


Figura 1. Formula di struttura di mentolo e carvone.

**Serie standard SIDAPA 2005
(dal 1 gennaio 2005)**

Il Consiglio direttivo della SIDAPA, nella sua ultima riunione (Castellaneta Marina, 28.5.2004), ha provveduto all'adeguamento triennale della serie standard per patch test.

Desossimetasone 1%
Tiuram mix 1%
Potassio bicromato 0,5%
Balsamo del Perù 25%
Fenilisopropil p-fenilendiamina 0,1%
Kathon CG® 0,01% (in acqua)
p-Fenilendiamina base 1%
Lanolina alcoli 30%
Colofonia 20%
Neomicina solfato 20%
Dibromodicianobutano 0,3%
Resina epossidica 1%
Formaldeide 1% (in acqua)
Mercaptobenzotiazolo 2%
Resina p-ter-butilfenolformaldeidica 1%
Nichel solfato 5%
Disperso giallo 3 1%
Profumi mix sorbitan sesquioleato 8%
Disperso blu 124 1%
Parabeni mix 16%
Benzocaina 5%
Cobalto cloruro 1%
Cortisonici mix (*)
Lyral® 5%
Mercaptobenzotiazolo mix 2%
Vaselina

(tutti in vaselina salvo diversa indicazione)

(*) (idrocortisone 21-acetato 1%, budesonide 0,01%, idrocortisone 17-butilirato 1%)

Congressi

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
Internet: www.sgccongressi.it

**8-13 novembre 2004 e 29 novembre-4 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

7-11 dicembre 2004

Journées dermatologiques de Paris

Paris, Palais des Congrès, Porte Maillot

Presidente: B. Dreno
Segreteria organizzativa: MCI France – JDP 2004
11 rue de Solférino, 75007 Paris (France)
Tel: 33.01.53858257; fax: 33.01.53858283
e-mail: jdp2004@mci-group.com
Internet: www.sfdermato.com

20-22 gennaio 2004

XVI giornate di Dermatologia clinica

Roma, Auditorium della Tecnica, Viale U. Tupini 65

Presidente: S. Calvieri
Segreteria organizzativa: Prex S.p.A.
Viale XXI Aprile 38, 00162 Roma
Tel: 0644173572; fax: 0644236120
e-mail: congressi@prex.it
Internet: www.prexspa.it

EDITRICE



Illustrazione

ILLUSTRAZIONE

E

SERVIZI PER

L'EDITORIA

NATURALISTICA

E

SCIENTIFICA



Rosacea

...occorrono risposte
attente ed efficaci

metronidazolo same 1% gel



ATC D06BX01

metronidazolo

>> *caratteristico veicolo in gel acquoso con olio emolliente*

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE:

METRONIDAZOLO SAME 1% GEL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

100 g di gel contengono:

METRONIDAZOLO 1.0 g.

3. FORMA FARMACEUTICA:

Gel. Uso cutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1 Indicazioni terapeutiche:

METRONIDAZOLO SAME è indicato per applicazione topica nel trattamento delle papule, pustole infiammatorie e dell'eritema della rosacea.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione:

Applicare 1-2 volte al giorno, secondo indicazione medica e previa detersione delle zone interessate, uno strato sottile di METRONIDAZOLO SAME.

Risultati terapeutici significativi dovrebbero essere osservati entro tre settimane dall'inizio del trattamento. Studi clinici hanno dimostrato un progressivo miglioramento fino a nove settimane di terapia.

Dopo l'applicazione di METRONIDAZOLO SAME è possibile utilizzare cosmetici.

4.3 Controindicazioni:

Ipersensibilità verso i componenti o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere p.4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso:

In ragione del minimo assorbimento del Metronidazolo applicato localmente e, conseguentemente, delle concentrazioni plasmatiche trascurabili, gli effetti indesiderati riferiti in seguito a somministrazione orale del farmaco non sono stati registrati in seguito ad applicazione topica.

E' stato riferito che il Metronidazolo applicato sul volto determina lacrimazione. Pertanto, il contatto con gli occhi deve essere evitato.

Il prodotto deve essere utilizzato secondo le indicazioni fornite dal medico curante. Se si manifesta irritazione cutanea occorre ridurre la frequenza di applicazione o sospendere l'uso temporaneamente e informare il medico.

Poiché il farmaco è un derivato nitroimidazolico deve essere usato con cautela in pazienti presentanti discrasie ematiche o con dati anamnestici relativi ad esse. Non superare le dosi consigliate. Evitare il contatto con gli occhi.

Evitare l'esposizione ai raggi U.V. (sole, lampade UV, apparecchiature abbronzanti) dopo aver applicato il prodotto. L'impiego, specie se prolungato, dei prodotti per uso topico, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione.

Non ingerire. L'efficacia e la sicurezza di impiego nei bambini non è stata accertata. Tenere fuori della portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere:

In considerazione degli scarsi livelli ematici conseguenti all'applicazione topica di Metronidazolo, interazioni con altri farmaci risultano poco probabili. Tuttavia in caso di trattamento di pazienti sottoposti contemporaneamente a terapia anticoagulante, occorre tener presente che il Metronidazolo, in seguito a somministrazione orale, determina un potenziamento degli effetti anticoagulanti delle cumarine e del warfarin che si manifesta inducendo un prolungamento del tempo di protrombina.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento:

In gravidanza il farmaco dovrebbe venire utilizzato solo se strettamente necessario. In seguito a somministrazione orale il Metronidazolo viene secreto nel latte materno in concentrazioni simili a quelle riscontrate nel plasma.

Benché per applicazione topica il farmaco raggiunga livelli plasmatici significativamente

più bassi di quelli ottenuti dopo somministrazione orale, il medico curante dovrà stabilire se interrompere l'allattamento o il trattamento con il farmaco valutando opportunamente l'importanza del trattamento terapeutico per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari:

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati:

In seguito all'impiego di Metronidazolo topico sono stati segnalati i seguenti effetti collaterali: lacrimazione se applicato troppo vicino agli occhi, rossore transitorio, leggera secchezza, bruciore e irritazione della cute.

Nessuno di questi effetti indesiderati si è manifestato in più del 2% dei pazienti trattati.

4.9 Sovradosaggio:

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio in seguito ad applicazione topica di Metronidazolo.

5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE:

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

METRONIDAZOLO SAME gel è un preparato per uso esterno a base di Metronidazolo sostanza ad attività antimicrobica ed antiprotozoaria.

Il meccanismo d'azione con cui il Metronidazolo determina una riduzione delle lesioni infiammatorie nella rosacea non è ben noto tuttavia esso sembra includere un'azione antibatterica e/o antiinfiammatoria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche:

Il Metronidazolo risulta ben assorbito per somministrazione orale o parenterale, meno assorbito per via rettale e vaginale, per applicazioni topiche, anche se ripetute, il suo assorbimento risulta trascurabile. In studi di biodisponibilità condotti mediante applicazioni topiche di METRONIDAZOLO SAME gel pari ad un quantitativo medio di principio attivo pari a 10 mg/die per un periodo di 7 giorni le concentrazioni sieriche del farmaco, determinate mediante HPLC, sono risultate al di sotto del limite di sensibilità di 0,3 mcg/ml.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza:

Tossicità acuta:

DL 50 (ratto e.v.) 1574-1575 mg/kg

DL 50 (topo e.v.) 1169-1260 mg/kg

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1 Elenco degli eccipienti:

Ottildodecanolo, caprilcaproil macrogol-8 gliceridi, carbomer, metile paraidrossibenzoato, sodio idrossido, sodio edetato, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità:

Nulla da segnalare.

6.3 Durata di stabilità a confezionamento integro:

Tre anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione:

Non congelare né mettere in frigorifero.

6.5 Natura, capacità del contenitore e relativi prezzi: Tubo 30 g. € 9,50

6.6 Istruzioni per l'uso/procedure operative:

Nessuna in particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

SAVOMA MEDICINALI S.p.A. - Via Baganza N. 2/A - 43100 PARMA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

028523013

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Rinnovo A.I.C. 05 maggio 2002.

10. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

11. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO: Giugno 2004.

