

Annali italiani di
Dermatologia allergologica
clinica e sperimentale

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

ANNO 58, NUMERO 3, SETTEMBRE-DICEMBRE 2004

DIRETTORE: PAOLO LISI



Monte Meru Editrice

Xyzali®

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 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
nel dicembre 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.

za, secondo quanto disposto ai sensi del Dlgs 30 giugno 2003 n.196 e sue eventuali successive modifiche. In particolare, l'Editore si impegna a non cedere ad alcuno i dati trasmessi dagli abbonati e dai Soci SIDAPA e a non inviare loro proposte commerciali diverse da quella di rinnovo dell'abbonamento alla Rivista. Abbonati e Soci SIDAPA potranno in qualsiasi momento richiedere all'Editore la rettifica o la cancellazione dall'archivio. La cancellazione comporterà tuttavia l'impossibilità di procedere a nuovi invii della Rivista. Titolare del trattamento presso l'Editore è il Dott. Marco Fazion, coadiuvato quando necessario dalla responsabile, Valentina Baldini. Copia integrale del documento sulle procedure di privacy adottate da Monte Meru S.r.l. sarà disponibile, secondo quando disposto dal Garante, per consultazione collettiva sul sito www.montemeru.it 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 (freccette, 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 da farmaci: prevalenza e gestione <i>P. Lisi</i>	Pag.	81
Allergeni occulti negli alimenti: considerazioni generali ed aggiornamenti <i>N. Cassano, M. De Meo, S. Del Vecchio, V. D'Argento e G.A. Vena</i>	»	87

Articoli originali

Prevenzione del danno solare mediante dosimetria ultravioletta personalizzata: una nuova metodica con l'uso di telefoni cellulari <i>G. Monfrecola, G. Fabbrocini, A. Del Sorbo e E. Simeone</i>	»	96
Educazione sanitaria e sole <i>G. Fabbrocini, P. Santoianni, S. Ruggiero, O. Rescigno, L. Di Simone e G. Monfrecola</i>	»	104

Comunicazioni in breve

Vitamina E e iontoforesi: controllo dell'eritema cutaneo da ultravioletto <i>M. Nino, L. Casula e P. Santoianni</i>	»	109
--	---	-----

Rubriche

<i>Le dermatiti ambientali e professionali: selezione della letteratura non dermatologica</i> <i>G. Pasolini</i>	»	112
<i>Dermatoepidemiologia</i> <i>G. Fabbrocini</i>	»	116

Notiziario	»	118
-------------------------	---	-----

Indice degli autori ed indice analitico del volume 58 (2004)	»	119
---	---	-----

Contents

Reviews

Drug-induced urticaria: prevalence and management <i>P. Lisi</i>	Pag.	81
Hidden allergens in food: general review and update <i>N. Cassano, M. De Meo, S. Del Vecchio, V. D'Argento and G.A. Vena</i>	»	87

Original articles

Ultraviolet personal dosimetry: a new method for sunburn prevention by mobile telephone <i>G. Monfrecola, G. Fabbrocini, A. Del Sorbo and E. Simeone</i>	»	96
Health education and sun <i>G. Fabbrocini, P. Santoianni, S. Ruggiero, O. Rescigno, L. Di Simone and G. Monfrecola</i>	»	104

Short communications

Vitamin E and iontophoresis: control of ultraviolet induced skin erythema <i>M. Nino, L. Casula and P. Santoianni</i>	»	109
--	---	-----

Reader's forum

<i>Environmental and occupational dermatitis: non-dermatological literature selection</i> <i>G. Pasolini</i>	»	112
<i>Dermatoepidemiology</i> <i>G. Fabbrocini</i>	»	116

News and notices	»	118
-------------------------------	---	-----

Authors index and subject index of volume 58 (2004)	»	119
--	---	-----

Orticaria da farmaci: prevalenza e gestione

Paolo Lisi

Riassunto. I farmaci sono una delle cause più frequenti di orticaria (O) acuta, anche se non è facile precisarne il reale peso eziologico che, tra l'altro, varia in modo molto consistente da casistica a casistica essendo condizionato da numerosi fattori, quali il criterio di selezione dei pazienti, l'area scientifico-sanitaria dei ricercatori, la modalità di raccolta dei dati e la rilevanza clinica degli stessi. In Italia l'O rappresenterebbe i 2/5 delle reazioni avverse a farmaci. L'insorgenza di pomfi e/o angioedema in corso di terapia farmacologica solleva problematiche interpretative e deontologiche di non sempre facile soluzione, che non possono essere ignorate e/o sottovalutate perché in grado di influenzare le successive scelte terapeutiche. La gestione di questi pazienti non è agevole, ma può essere semplificata cercando di rispondere ad alcune domande: *a)* l'O è connessa con l'assunzione del farmaco o è da riferire alla patologia di base? *b)* l'O è di natura allergica e pertanto potenzialmente letale potendo evolvere in uno shock anafilattico oppure è di natura farmacologica o pseudo-allergica e quindi a prognosi migliore? *c)* E' possibile documentare la patogenesi immuno-allergica dell'O da farmaci? *d)* I test diagnostici sono rischiosi nei soggetti che hanno presentato O da farmaci?

Parole chiave: reazioni avverse a farmaci, orticaria, angioedema, patogenesi, test diagnostici.

Summary. *Drug-induced urticaria: prevalence and management.* Drugs are one of the most frequent causes of acute urticaria (U), but their real aetiological weight is not easy to said. This strongly varies among casuistics because it is conditioned by many factors as criteria of patient selection, scientific and sanitary area of investigators, collection methods of data and their clinical relevance. In Italy U should be the most common drug reaction (2/5 of the cases). The development of wheals and angioedema during a pharmacological treatment raises interpreting and deontological problems that are not always easy to solve. These, nevertheless, can't be ignored and/or underestimated because they influence the following therapeutic choices. Also the management of these patients is not easy, but it may be simplified answering some questions: *a)* is U connected with drug intake or basic pathology? *b)* Is U allergic and therefore potentially lethal for its possible evolution in anaphylactic shock or is it pseudoallergic and therefore less severe? *c)* Is it possible to detect immuno-allergic pathogenesis of drug-induced U? *d)* Are diagnostic tests dangerous for subjects who have suffered from drug-induced U?

Key words: adverse drug reactions, urticaria, angioedema, pathogenesis, diagnostic tests.

Prevalenza

I farmaci sono una delle cause più comuni di orticaria (O) acuta, anche se non è facile precisarne il reale peso eziologico che, tra l'altro, varia in modo molto consistente da casistica a casistica essendo condizionato da numerosi fattori, quali il criterio di selezione dei pazienti, l'area scientifico-sanitaria dei ricercatori, la modalità di raccolta dei dati e, non ultima, la rilevanza clinica degli stessi.

Relativamente al primo fattore, sembra quasi pleonastico ricordare che la prevalenza è diversa a seconda che siano presi in esame i pazienti con O acuta o quelli con reazioni avverse a farmaci (RAF) e che in entrambi i gruppi la prevalenza è condizionata dall'area sanitaria in cui operano i ricercatori. Nei dipartimenti di emergenza, ad esempio, l'O è senza dubbio la RAF più comune, mentre in ambiente dermatologico la sua frequenza è in relazione al tipo di struttura (ospedaliera, ambulatorio).

riale) in cui viene raccolta la casistica. L'andamento epidemiologico dell'O, tuttavia, è influenzato soprattutto dalla modalità di inclusione dei dati, come emerge anche da un lavoro di Bigby¹ pubblicato su *Archives of Dermatology*, nel quale è affrontato il problema delle "Rates of cutaneous reactions to drugs". L'Autore, utilizzando il database di MEDLINE, ha selezionato tra il 1966 e il 2000 nove studi che soddisfacevano i seguenti criteri: a) un campione rappresentativo e ben definito di pazienti; b) un follow-up sufficientemente lungo e completo; c) una descrizione dei metodi usati per associare l'esposizione al farmaco e la comparsa dell'eruzione; d) una corretta correlazione temporale tra l'esposizione al farmaco e la comparsa del rash. Nelle pubblicazioni selezionate l'O era, in ordine di frequenza, la seconda RAF, anche se i valori percentuali erano piuttosto discordanti. Essi, infatti, erano pari al 5% e al 5,9% in due ampi studi di tipo prospettico, effettuati rispettivamente negli ospedali di Boston^{2,3} e Berna⁴, nei quali sono stati monitorati i farmaci somministrati e le RAF osservate nei pazienti ricoverati in reparti internistici (tabella I). La prevalenza dell'O da farmaci antibatterici è risultata nettamente più alta in uno studio retrospettivo condotto in Danimarca su pazienti ambulatoriali trattati dai medici generalisti (14%)⁵ e soprattutto in quello eseguito in Svezia su pazienti visitati in strutture dermatologiche per sospetta RAF in un

arco di tempo definito (22%)⁶ (tabella I).

Per quanto riguarda i dati italiani, meritano di essere segnalati due lavori, anche se non più recenti, uno del GIRDCA⁷ e l'altro del GISED⁸. Nel primo⁷ è stato valutato l'andamento epidemiologico delle RAF in 174 pazienti con lesioni in atto e in 520 che riferivano di averle presentate. La percentuale dei casi osservati di O (38,5%) è risultata più elevata di quella rinvenuta nelle casistiche soprarichiamate, ma non deve essere sottovalutato il fatto che si tratta di pazienti molto selezionati, afferenti a sezioni ultraspecialistiche di strutture dermatologiche, come sembrerebbe essere pure indicato dall'elevata frequenza di eritema fisso (tabella II). Collateralmente merita di essere sottolineata la scarsa attendibilità dell'anamnesi remota, specie nei casi in cui l'episodio di O si era verificato molti anni prima.

I dati del GISED⁸, invece, si riferiscono a 775 casi di RAF segnalate da 141 dermatologi italiani in 2 mesi di monitoraggio spontaneo: se dall'elaborazione dei risultati si esclude la dermatite da contatto in quanto non inclusa dal GIRDCA che aveva preso in considerazione solo gli effetti indesiderati da farmaci somministrati per via sistemica, i risultati dei due studi sono sovrapponibili, salvo la minore percentuale di eritema fisso osservata dal GISED (tabella II). In conclusione, l'O rappresenterebbe in Italia i 2/5 delle RAF.

Tabella I - Prevalenza delle reazioni avverse a farmaci in alcuni studi selezionati da Bigby¹.

	USA ^{2,3} (°)	Svizzera ⁴ (°)	Danimarca ⁵ (*)	Svezia ⁶ (^)
No. pazienti	37.665	48.005	13.679	440
Reazioni cutanee	942 (2,5%)	1.317 (2,7%)		
Esantemi	95%	91,2%	56%	48%
Orticaria	5%	5,9%	14%	22%
Prurito			13%	
Altre		2,9%	17%	30%

Studio: (°) prospettico, (*) retrospettivo, (^) su pazienti visitati

Tabella II - Prevalenza delle reazioni avverse a farmaci (RAF) in Italia.

	RAF osservate	GIRDCA (°) riferite	GISED (*) RAF osservate
Orticaria/angioedema	38,5%	73,3%	39,5%
Eritema fisso	26,5%	7,3%	23,4%
Eruzioni esantematiche	19,0%	7,5%	17,6%
Altre	16,0%	11,9%	19,5%

(°) Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali

(*) Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia

Gestione dei pazienti

L'insorgenza di pomfi e soprattutto di angioedema in corso di terapia farmacologica solleva problematiche interpretative e deontologiche di non sempre facile soluzione, che per di più assumono rilevanza maggiore rispetto a quelle di altre RAF per il possibile, anche se non frequente, esito letale delle manifestazioni. Tra l'altro, queste non possono essere ignorate e/o sottovalutate, perché in grado di condizionare le successive scelte terapeutiche.

La gestione di questi pazienti, pertanto, non è agevole, ma può essere semplificata se si cerca di dare, in progressione, risposte soddisfacenti ad alcune domande che spesso sono in grado di fornire dati utili per l'interpretazione eziopatogenetica del quadro clinico.

Le prime due domande da porsi sono:

L'orticaria è connessa con l'assunzione del farmaco o è da riferire alla patologia di base?

L'orticaria è di natura allergica e pertanto potenzialmente letale potendo evolvere in uno shock anafilattico oppure è di natura farmacologica o pseudo-allergica e quindi a prognosi migliore?

Nella gran maggioranza dei soggetti (in oltre il 90% dei casi) l'O è di natura pseudo-allergica e pertanto le lesioni sono dovute ad attivazione extra-immunitaria dei mastociti, ad attivazione del complemento (anafilotossine) o a blocco di attività enzimatiche (ciclossigenasi, bradichinine). Negli altri casi, cioè in quelli di natura allergica, in genere intervengono le IgE (immunoreazioni di tipo I), ma possono essere coinvolti anche le IgG (immunoreazioni di tipo II) o gli immunocomplessi circolanti (immunoreazioni di tipo III).

Per cercare di fornire una risposta soddisfacente alla prima domanda, la morfologia clinica delle lesioni non è in genere di grande aiuto, sebbene i pomfi di ampie dimensioni, vivacemente eritematosi, fortemente edematosi, più o meno figurati, a estensione centrifuga e intensamente pruriginosi depongono per un'O acuta da farmaci più che da altre cause, specie se associati ad angioedema e/o a rash maculopapulosi e se osservati in soggetti adulti. Quando i pomfi persistono più di 24 ore, se risolvono con esito bruno-ecchimotico più o meno eviden-

te e se sono più dolenti che pruriginosi, dovrà essere sospettata una patogenesi da immunocomplessi, anche quando le lesioni cutanee non si accompagnano a febbre, osteo-artro-mialgie, cefalea, coliche addominali con nausea, vomito e diarrea. E infine, non deve essere sottovalutato il fatto che l'insorgenza di anafilassi o di malattia da siero è più comune in corso di O da farmaci.

I dati anamnestici, invece, possono fornire informazioni più utili: la precedente esposizione allo stesso farmaco o a un farmaco chimicamente simile, un periodo di latenza breve e cioè un breve intervallo temporale tra la somministrazione del farmaco e la comparsa delle manifestazioni cliniche (da pochi minuti a 1-2 ore), la rapida remissione delle stesse dopo la sospensione del farmaco depongono per una patogenesi allergica delle lesioni farmacoindotte. Ma come capita spesso in medicina, le eccezioni sono più numerose delle regole: le O in corso di somministrazione di acido acetilsalicilico (ASA), di farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS), di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), di mezzi di contrasto radiografico iodato, di antibiotici nei bambini e di farmaci in genere nei pazienti con O cronica idiopatica sono quasi sempre di natura pseudo-allergica. Latopia, infine, non rappresenta un fattore favorente l'insorgenza delle RAF^{7,9} e in particolare di quelle a patogenesi allergica¹⁰.

E' ormai ben noto che nei pazienti con O cronica è opportuno evitare la somministrazione di ASA e di FANS (e soprattutto di quelli anti-COX-1), in quanto questi farmaci, inducendo un blocco della ciclossigenasi, riducono la produzione di prostaglandine a partire dall'acido arachidonico e deviano l'acido arachidonico verso la via lipossigenasica, a cui consegue un'aumentata produzione di leucotreni ad azione vasodilatatrice e chemiotattica per i neutrofili^{11,12}. I FANS anti-COX-2, che invece bloccano in modo preferenziale (nimesulide) o esclusivo (celecoxib, meloxicam, rofecoxib) l'isoenzima 2 della ciclossigenasi, cioè quello espresso dall'infiammazione, sono meglio tollerati¹³.

E' pure opportuno sottolineare che i FANS dovrebbero essere usati con parsimonia negli atopici, perché in questi soggetti le manifestazioni pseudo-allergiche sarebbero molto frequenti e perché possono coinvolgere, oltre alla

cute, le vie respiratorie¹⁴, come si verifica nella sindrome da intolleranza ad ASA o sindrome di Widal, che è caratterizzata da asma, eosinofilia, poliposi nasale e, a volte, pomfi.

Altrettanto classici sono l'O e soprattutto l'angioedema che si possono osservare in corso di somministrazione di ACE-inibitori. Questi determinano un duplice blocco: quello dell'attivazione dell'angiotensina I, che si traduce nell'effetto antipertensivo, e quello della degradazione della bradichinina, che determina vasodilatazione ed edema tissutale¹⁵. Si tratta di eventi piuttosto frequenti (0,5-1,5% dei pazienti trattati con captopril, enalapril, lisinopril, ramipril), che possono insorgere anche dopo mesi o anni di assunzione del farmaco¹⁵⁻¹⁷, che nella gran maggioranza dei casi coinvolgono il volto e, non di rado, le mucose e/o i visceri, che a volte portano a morte i pazienti o, al contrario, autorisolvono nonostante il proseguimento dell'assunzione del farmaco. Nei soggetti con angioedema da ACE-inibitori la scelta di un preparato alternativo non è facile, anche perché gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (gli spartani) possono a loro volta causare angioedema, sebbene in una percentuale minore di casi¹⁸.

A un'alterata sintesi o degradazione della bradichinina è pure da attribuire la comparsa di O e/o angioedema in corso di terapia con estrogeni, più frequente a verificarsi in donne con angioedema ereditario¹⁹, o con fibrinolitici²⁰.

O, angioedema e/o reazioni anafilattoidi possono essere osservate anche durante la somministrazione di mezzi di contrasto radiografico iodato; le manifestazioni hanno rapida insorgenza, ma per lo più sono di tipo pseudo-allergico e sono da imputare a liberazione diretta di istamina da mastociti e da granulociti basofili o ad attivazione del complemento²¹.

Nei pazienti con O cronica, inoltre, si possono verificare riacutizzazioni della sintomatologia o recidiva della stessa dopo assunzione di altri farmaci ad azione istaminoliberatrice, quali tetracicline, polimixina B, codeina, morfina, anfetamina, atropina, alcuni miorilassanti (d-tubocurarina, succinilcolina).

Un cenno, infine, all'O da farmaci nei bambini, che rappresenta la RAF più comune (2/3 circa dei casi). La sua prevalenza, tuttavia, è nettamente inferiore a quella degli adulti e, per di più, è fortemente sovrastimata, perché nella gran maggioranza dei casi si tratta di una

“concidental reaction”, cioè di una “reazione di concomitanza”, che è quasi sempre di natura biotica (virale o batterica). In considerazione di ciò e quando i dati anamnestici lo consentono, noi da anni raccomandiamo l'esecuzione dei test cutanei allergodiagnostici e, se negativi, del RAST (ovviamente quando possibile e corretta) e/o del test di tolleranza orale. Noi, infatti, riteniamo che questo modo di procedere sia deontologicamente corretto, soprattutto in un giovane paziente che, in caso contrario, finirebbe per essere etichettato come allergico per tutta la vita. Questa nostra opinione, del resto, è condivisa da altri sulla base del fatto che solo il 10% dei bambini ritenuti allergici ai beta-lattamici ha mostrato test cutanei e/o RAST positivi²² e che nel 90% dei bambini con test negativi la reintroduzione del farmaco non ha causato O²³. E' doveroso però ricordare che un farmaco risultato negativo al test di tolleranza orale può a volte determinare una recidiva dell'O quando risomministrato nel corso di un nuovo episodio infettivo.

Anche i dati della letteratura sull'eziologia dell'O da farmaci possono essere di qualche aiuto per rispondere alle due domande sopra riportate. Ovviamente tutti i medicinali (e di questi sia i principi attivi che i componenti degli eccipienti) debbono essere considerati come causa potenziale di O/angioedema, ma quelli più spesso implicati in Italia continuano a essere gli analgesico-antinfiammatorio-antipiretici (e tra questi, ASA, pirazolonici e arilpropionici), i beta-lattamici (e le penicilline più che le cefalosporine) e le sulfonamidi (e non solo cotrimoxazolo)^{7,9,24}, nonostante che il consumo di alcune molecole si sia ridimensionato nel corso degli ultimi anni. La ragione di ciò può essere ricercata nel fatto che alcuni farmaci sono stati sostituiti con altri strutturalmente simili e pertanto in grado di cross-reagire con i precedenti.

Nella gestione dei pazienti con O da farmaci è però doveroso porsi ulteriori domande e in particolare:

E' possibile documentare la patogenesi immuno-allergica dell'orticaria da farmaci?

La risposta è sicuramente affermativa, ma solo in una percentuale piuttosto bassa di pazienti, anche quando i test cutanei vengono ese-

guiti in modo corretto²⁵. Il dato, infatti, è condizionato da fattori vari, tra i quali quello più rilevante è il fatto che i farmaci possono indurre la sintomatologia con meccanismo sia allergico che pseudo-allergico. L'O da beta-lattamici, sulfonamidi, pirazolonici, vaccini e preparati per immunoterapia specifica, tuttavia, ha più spesso patogenesi allergica, mentre quella da ASA e FANS è in genere pseudo-allergica. Ne sono conferma i risultati di alcune nostre indagini²⁶ condotte in 199 pazienti (55 maschi e 144 femmine) con anamnesi indicativa di O da farmaci (tabella III): sono state osservate,

Tabella III - *Medicamenti assunti da 199 soggetti con anamnesi indicativa di orticaria da farmaci*²⁶.

Medicamenti in causa	Soggetti (No.)
Antibiotici	103
beta-lattamici	87
altri	16
FANS	87
acido acetilsalicilico	43
pirazolonici	4
altri	40
Sulfonamidi	9

infatti, reazioni positive a uno dei test cutanei praticati solo in 31 soggetti, cioè nel 15,6% dei casi e in particolare nel 23,3% dei soggetti con O da antibiotici (24/103) e nell'8,1% di quelli con O da FANS (7/87) (tabella IV). Si tratta di per-

Tabella IV - *Reazioni positive ai test cutanei allergodiagnostici, eseguiti in 199 soggetti con anamnesi indicativa di orticaria da farmaci*²⁶.

Test cutanei allergodiagnostici	Reazioni positive (No.)
Patch test	18
Prick test	3
Test intradermico	10

centuali molto più basse rispetto a quelle segnalate da Barbaud *et al*²⁷, verosimilmente in relazione alla maggiore selezione della casistica studiata dagli Autori francesi. Su 20 casi di orticaria (6 da betalattamici, 5 da altri antibiotici e 9 da farmaci non-antibiotici), infatti, hanno riscontrato positività a uno dei test cutanei eseguiti in 13.

Per quanto riguarda le IgE specifiche, infine, noi riteniamo che il loro dosaggio abbia valore diagnostico inferiore rispetto a quello dei test cutanei allergodiagnostici: tuttavia,

potrà essere opportuno richiederle quando sono in causa beta-lattamici, insulina e ACTH, ma solo nei casi in cui i test cutanei con questi farmaci hanno dato esito negativo o quando la loro esecuzione è giudicata rischiosa per il paziente.

Resta infine da rispondere a un'altra domanda:

I test diagnostici sono rischiosi nei soggetti che hanno presentato orticaria da farmaci?

E' innegabile che i test diagnostici, e in particolare il test di tolleranza orale, siano rischiosi nei soggetti con anamnesi positiva per O da farmaci. Anche i test cutanei, tuttavia, possono indurre recidiva della sintomatologia, ma ovviamente solo nei pazienti con O a patogenesi allergica²⁷⁻²⁹ o quando non correttamente eseguiti. Il prick test e il test intradermico, pertanto, debbono essere praticati con cautela; il secondo, per di più, deve essere evitato nei soggetti con pregresso angioedema, reazione anafilattoide e anafilassi, specie se non sono in causa farmaci salvavita. Al pari, in questi casi o quando i dati clinico-anamnestici sono convincenti, non deve essere effettuato il test di tolleranza orale.

In conclusione, noi riteniamo che, per ridurre i potenziali rischi connessi con l'esecuzione dei test cutanei, sia corretto praticare inizialmente un patch test con il/i farmaci sospetti e, se negativo, un prick test e un test intradermico in successione cronologica. Del resto, i risultati di un nostro precedente lavoro²⁹ hanno dimostrato che nei soggetti con patch test positivo erano pure positivi il prick test e/o il test intradermico.

E' necessario, inoltre, utilizzare dosaggi adeguati, osservare scrupolosamente i tempi di esecuzione e di lettura, operare in ambiente ospedaliero idoneo a far fronte a eventuali situazioni di emergenza. Il tutto, ovviamente, dopo aver ottenuto il consenso informato scritto da parte dei pazienti.

Bibliografia

1. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol 2001; 137: 765.
2. Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. JAMA 1976; 235: 918.
3. Bigby M, Jick S, Jick H, et al. Drug-induced cutaneous

- reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 3358.
4. Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, et al. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997; 52: 388.
 5. van der Linden PD, van der Lei J, Vlug AE, et al. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 703.
 6. Swanbeck G, Dahlberg E. Cutaneous drug reactions: an attempt to quantitative estimation. *Arch Dermatol* 1992; 284: 215.
 7. Lisi P, Ottaviani M, Perno P, et al. Le reazioni cutanee da farmaci: dati GIRDCA. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1991; 6: 125.
 8. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. Spontaneous monitoring of adverse reactions to drugs by Italian dermatologists: a pilot study. *Dermatology* 1991; 182: 12.
 9. Nettis E, Marcandrea M, Di Maggio G, et al. Retrospective analysis of drug-induced urticaria and angioedema: a survey of 2287 patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23: 585.
 10. Cousin F, Philips K, Favier B, et al. Drug-induced urticaria. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 181.
 11. Lisi P, Stingeni L. Reazioni cutanee da farmaci antinfiammatori non steroidei: dati etio-patogenetici e revisione della letteratura. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 1991; 45: 193.
 12. Kennard CD. Urticaria. In: Rakel RE (ed). *Conn's current therapy* 1998. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; 850.
 13. Sanchez-Borges M, Caprile-Hulett A, Caballero-Fonseca F, et al. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 201.
 14. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 101.
 15. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angioedema. *Br J Dermatol* 1997; 136: 153.
 16. Pillans PI, Coulter DM, Black P. Angioedema and urticaria with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 123.
 17. Schiller PI, Langauer MS, Haefeli WE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced angioedema: late onset, irregular course and potential role of triggers. *Allergy* 1997; 52: 432.
 18. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001; 24: 599.
 19. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003; 114: 294.
 20. Molinaro G, Gervais N, Adam A. Biochemical basis of angioedema associated with recombinant tissue plasminogen activator treatment: an in vivo experimental approach. *Stroke* 2002; 33: 1712.
 21. Rice MC, Lieberman P, Siegle L, et al. In vitro histamine release by radiocontrast media and various chemical analogs in reactor and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 180.
 22. Ponvert C, LeClainche L, deBlic J, et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: F1.
 23. Park J, Matsui D, Rieder M. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7: 38.
 24. Vena GA, Curatoli G, Fiordalisi F, et al. Orticaria da medicinali: indagine retrospettiva su una casistica di sette anni. *Boll Dermat Allergol Profess* 1992; 7: 225.
 25. Lisi P. Le reazioni avverse cutanee da farmaci. In: Giannetti A (ed). *Trattato di dermatologia*. II ed. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2002; vol III (54): 39.
 26. Stingeni L, Di Lella E, Meligeni L, et al. Skin tests in diagnosis of cutaneous drug reactions, Contact Dermatitis 2002; 46 (suppl): 56.
 27. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49.
 28. Bruynzeel DP, von Blomberg-van del Flier M, Scheper RJ, et al. Penicillin allergy and the relevance of epicutaneous tests. *Dermatology* 1985; 171: 429.
 29. Lisi P, Lapomarda V, Stingeni L, et al. Skin tests in the diagnosis of eruptions caused by betalactams. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 151.

Allergeni occulti negli alimenti: considerazioni generali ed aggiornamenti

Nicoletta Cassano¹, Michele De Meo², Susanna Del Vecchio², Vito D'Argento¹ e Gino Antonio Vena²

Riassunto. La presenza occulta di allergeni in alimenti preparati in modo artigianale o industriale rappresenta un problema attuale molto importante. Un paziente allergico ad un determinato allergene può ingerirlo a sua insaputa con rischi severi e potenzialmente fatali. Questo fenomeno può creare rilevanti difficoltà anche nell'iter diagnostico di una reazione anafilattica, non permettendo l'esatta individuazione del fattore causale ed allungando i tempi necessari per l'inquadramento eziologico e, di conseguenza, per la prevenzione mirata. Le modalità con cui un allergene può risultare "nascosto" in un prodotto confezionato o preparato artigianalmente possono essere di vario tipo e riguardare diverse tappe della catena di produzione e distribuzione. La contaminazione di un prodotto con una determinata sostanza può essere legata a fattori accidentali o a fattori prevedibili e/o volontari. Recentemente le autorità competenti hanno avviato le procedure necessarie per modificare alcuni aspetti regolatori in tema di etichettatura degli alimenti. Tra gli allergeni alimentari più importanti, che spesso sono "nascosti" nei cibi, spiccano il latte, le arachidi, la frutta secca in generale, l'uovo, la soia, il pesce ed il frumento.

Parole chiave: alimenti, anafilassi, allergeni occulti, etichettatura.

Summary. *Hidden allergens in food: general review and update.* Food allergens may cause acute or relapsing urticaria, anaphylaxis and sometimes death in sensitized subjects. These reactions may be sometimes caused by a "hidden" ingredient in the food to which the individual is allergic. The frequency of adverse reactions to hidden allergens in foods is unknown but is likely to be underestimated. In patients with low threshold of hypersensitivity, anaphylaxis can occur by ingestion of very small quantities of food allergens, even by inhalation of allergens carried in air or in cooking fumes. Hidden allergens represent a relevant problem also for diagnosis of allergic reactions, as the causal relationship with food ingestion cannot be easily recognized or promptly suspected by either patients or physicians. The presence of masked allergens may be related to numerous sources and situations during different steps of food preparation. The most common reasons for undeclared ingredients in manufactured products are unknown components of raw materials, contamination during food processing (e.g., incomplete cleaning of equipment), or incorrect/incomplete list of ingredients on the food label. In other cases, the ingredient may be listed on labels by an uncommon and unclear name. Legal authorities have recently proposed an amendment to the food labelling directive in order to ensure that consumers are informed of the precise content of foodstuffs and can easily recognize allergenic ingredients. The most important allergens, which can be frequently masked in food products, include milk, peanuts, tree nuts, egg, soy, fish and wheat. Important hidden allergens are also latex and *Anisakis simplex*.

Key words: foods, anaphylaxis, allergens, hidden sources, labelling.

Introduzione

La presenza occulta di allergeni in alimenti preparati in modo artigianale o industriale è un fenomeno ben noto ed attuale, come dimostrano le numerose segnalazioni di reazioni

allergiche gravi, talora fatali, riportate non solo nella letteratura scientifica ma anche nelle notizie di cronaca. Questo fenomeno può mettere seriamente a repentaglio la vita di pazienti con allergia nota nei confronti di determinati allergeni, in quanto possono incor-

¹Istituto dermatologico dell'Immacolata, I.D.I., I.R.C.C.S., Roma e ²Sezione di Clinica dermatologica II, Dipartimento di Clinica medica, Immunologia e Malattie infettive, Università degli studi di Bari
Prof. Gino A. Vena, Clinica dermatologica II, Università degli studi di Bari, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari
(e-mail: g.vena@dermatologia.uniba.it)
Pervenuto il 5 agosto 2004

rere nel rischio di ingerire a loro insaputa gli allergeni incriminati non dichiarati nell'alimento.

La gestione di una reazione allergica si fonda in primo luogo sulla prevenzione, ovvero sull'identificazione ed eliminazione della causa che l'ha indotta. Quando questa non può essere riconosciuta, perché occulta ovvero presente in maniera accidentale o ingannevole, è inevitabile lo scatenamento di una reazione potenzialmente severa anche dopo introduzione di piccole dosi. Ciò comporta un'enorme frustrazione anche nel personale medico, che dovrebbe fornire informazioni dettagliate, ma allo stesso tempo semplici e pratiche, sulle fonti contenenti l'allergene, cercando di salvaguardare il più possibile la qualità della vita e lo stato psichico del paziente e di non creare ansia ingiustificata. Purtroppo, i numerosi trabocchetti che un paziente allergico può incontrare nella sua vita impongono che la prevenzione sia attuata in modo molto rigido, allargando la sfera d'azione anche verso potenziali "inapparenti" pericoli, ma anche un'estrema cautela ed una costante attenzione possono purtroppo fallire di fronte a fonti assolutamente insospettabili di allergeni. Chi si occupa di allergologia nella propria pratica quotidiana conosce l'importanza basilare che riveste l'anamnesi e le difficoltà che si incontrano nel tentativo di risalire ai fattori eziologici. Un'enorme frustrazione per il medico è rappresentata dall'impossibilità di identificare un allergene occulto, con la conseguenza di imboccare false piste e di allungare i tempi dell'iter diagnostico.

Per quanto riguarda gli alimenti preparati in ambito industriale, la normativa finora vigente sull'etichettatura degli alimenti presentava notevoli lacune. La mancanza di tutela nei confronti dei soggetti allergici è stata recepita anche dalle autorità competenti che hanno avviato le procedure necessarie per modificare alcuni aspetti regolatori.

Cause di "occultamento" degli allergeni ed aspetti legislativi

L'esposizione ad allergeni occulti può derivare da varie possibili situazioni (tabella I). Nell'ambito domestico o della ristorazione comune, le situazioni più frequenti sono legate a con-

taminazione accidentale di portate contenenti alimenti diversi attraverso utensili vari (posate, vassoi, contenitori) o altre modalità condivise (griglia, affettatrice, olio di frittura, etc.). Altre volte, una sostanza può essere aggiunta inavvertitamente o volontariamente in sostituzione di un'altra più comune non destando sospetti nel soggetto allergico (ad esempio, aggiunta di una sostanza aromatizzante insolita allo scopo di rendere più originale una ricetta tradizionale). Per evitare l'ingestione dell'allergene nascosto fuori di casa, al ristorante o in casa di altri, i pazienti allergici devono sempre chiedere la composizione degli ingredienti. Può inoltre accadere che chi è addetto al servizio delle portate non sia a conoscenza della lista precisa degli ingredienti contenuti.

Più complesso è il problema riguardante gli alimenti preconfezionati o confezionati. Nel ciclo produttivo industriale la contaminazione deriva principalmente dall'utilizzo degli stessi macchinari ed utensili nella lavorazione di alimenti diversi per cui le procedure di pulizia non possono garantire la rimozione di tracce dell'uno o dell'altro alimento. Possono esistere altre condizioni tecniche che permettono il passaggio involontario di allergeni da un prodotto all'altro nell'ininterrotta catena di produzione. In queste situazioni, alcune compagnie alimentari riportano a scopo cautelativo sull'etichetta dichiarazioni del tipo "può contenere tracce di...." oppure "preparato in uno stabilimento che utilizza....". L'esempio più tipico è rappresentato da prodotti a base di cioccolato che possono contenere residui di noccioline, arachidi o altro tipo di frutta secca. Simili dichiarazioni sono in genere usate per rispondere in maniera concreta alle esigenze dei consumatori, ma non si può certamente escludere che esse siano talvolta adoperate da un produttore conscio di aver intrapreso una scorretta produzione per evitare responsabilità penali. Allo stato attuale non ci sono specifiche linee guida sull'obbligo e sulle modalità di utilizzo di questo tipo di dichiarazioni.

In alcune circostanze, può capitare che il produttore modifichi uno o più ingredienti nel prodotto finito senza specificarlo in modo chiaro ed esplicito sull'etichetta.

Ancora più delicato è il discorso concernente l'etichettatura degli alimenti, che rappresenta, per un individuo affetto da allergie alimentari, l'unico mezzo per identificare e pertanto

Tabella I - Cause ed esempi più importanti relativi all'occultamento di allergeni nell'ambito dell'industria alimentare e della ristorazione*.

Causa dell'occultamento di allergeni	Episodi documentati/Esempi	Note
Ambito industriale		
Utilizzo di apparecchiature comuni nella lavorazione di diversi alimenti senza adeguate procedure di lavaggio tra le operazioni	Contaminazione del latte con residui di gelato o di arachidi con burro di girasole, etc	Utilizzo di apparecchiature comuni: Gelato - latte, soia, uova, arachidi, nocciole Cioccolato - latte, arachidi, nocciola Pasta - uova Prodotti cotti - arachidi, nocciole, uova, etc Cereali della prima colazione - arachidi, nocciole
Rimaneggiamento di residui di cibo nella catena di produzione industriale	Arachidi in: gelato, tavolette di cioccolata, biscotti allo zenzero	
Variazioni degli ingredienti	Aromatizzazione di hot dogs con caseina idrolizzata anziché con lievito di birra	
Omissione dell'esatta composizione degli alimenti	Derivati del latte aggiunti erroneamente a cracker Contaminazione non nota delle materie prime distribuite dai fornitori alla fonte o durante la fase di trasporto	
Utilizzo di imballaggi inappropriati	Contenitori sbagliati per barrette di burro di arachidi e cereali; etichette errate su barattoli di minestra; utilizzo di vecchi imballaggi per bevande che omettevano la presenza di uova	
Adulterazione a scopo speculativo	Soia nella carne di hamburger	
Mancanza di uniformità e di chiarezza dei termini da riportare sulle etichette	Proteine vegetali idrolizzate; olii commestibili; aromi naturali; aromi artificiali; lecitina (uova o soia)	Ingrediente non riportato sull'etichetta se la sua quantità ammonta ad una percentuale inferiore ad un determinato quantitativo del prodotto finito
Ambito della ristorazione		
Utilizzo di utensili comuni per cottura e preparazione	Contaminazione con contenitori e posate Utilizzo dello stesso olio da frittura o della stessa friggitrice o griglia per cibi diversi (ad esempio, pesce e carne)	
Ricette originali con aggiunta di ingredienti insoliti	Burro di arachidi nel chili (morti documentati)	
Mancata informazione dei camerieri sulla composizione dei cibi preparati dai cuochi	Noci contenute al posto di pinoli nel pesto alla genovese Arachidi nella prima portata vietnamita (morti accertati)	

*Desunta e modificata da: <http://www.allergyclinic.co.nz/>

evitare l'allergene. Le etichette degli alimenti riportano talvolta termini ambigui e poco conosciuti per alcune sostanze (ad esempio, proteine idrolizzate o lecitina per la soia, glutine o amido per il grano, aromi naturali senza specificarne il tipo).

Dei 659 cibi richiamati in causa dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti nel 1999, il 36% è stato ritirato dal mercato perché conteneva allergeni non dichiarati, soprattutto grazie alle segnalazioni fatte dai consumatori alla FDA dopo aver avuto una reazione.

ne avversa¹. Le 3 cause principali della presenza di allergeni non dichiarati sono state: omissioni ed errori sulle etichette (51%), contaminazione nel processo di produzione (40%), errori commessi dai fornitori degli ingredienti (5%).

Le autorità competenti di molti paesi lavorano attivamente per rendere più rigide le norme sulle etichette, anche se la questione è molto complessa. Il maggior problema è che ci sono metodi molto complicati o poco affidabili che indagano e quantificano gli allergeni contenuti nei cibi². Considerando inoltre la possibilità di reazioni con dosi estremamente basse di allergene, le metodiche di determinazione dei residui proteici devono possedere un notevole grado di sensibilità³. D'altra parte ciò che è riportato sull'etichetta di un prodotto non è sempre facilmente comprensibile e chiaramente interpretabile da parte dell'utenza. Uno studio condotto su 91 genitori di bambini allergici ad arachidi, latte, soia, e/o grano ha rilevato che vi sono spesso problemi nell'individuazione degli ingredienti dei cibi, soprattutto per quanto riguarda il latte e la soia. In particolare, soltanto il 22% dei genitori di bambini con allergie alla soia ha identificato correttamente l'allergene nei prodotti commerciali⁴.

La legislazione comunitaria (direttiva europea n. 13 del 2000), allo scopo di semplificare le liste degli ingredienti, stabiliva la non obbligatorietà di indicare i componenti che costituivano meno del 25% del prodotto finale, ad eccezione degli additivi. Con un recente emendamento⁵, il Parlamento europeo ed il Consiglio hanno modificato la precedente direttiva eliminando la regola del 25%, limitando le indicazioni generiche potenzialmente ambigue, e stabilendo l'obbligatorietà di dichiarare, indipendentemente dalla quantità, le seguenti sostanze ed i loro derivati: crostacei, uova, pesce, arachidi, soia, latte, frutta secca, sedano, mostarda, sesamo ed i solfiti in concentrazione superiore a 10mg/kg o 10 mg/L. Sono concesse deroghe per prodotti presenti in quantità inferiore al 2% del prodotto finito in situazioni particolari (ad esempio, prodotto composto con ingredienti già ben definiti dalla legislazione, miscele di erbe e spezie, etc.). Questa legge non si applica ai prodotti preparati artigianalmente (non confezionati), preconfezionati destinati alla vendita diretta o a certi prodotti confezionati speciali. La direttiva sarà

recepita dagli Stati membri entro il 25/11/2004, mentre le aziende produttrici avranno un anno di tempo a partire da questa data per adeguarsi modificando le modalità di etichettatura.

Principali allergeni occulti di natura alimentare

Tra gli allergeni alimentari più importanti spiccano il latte, le arachidi, la frutta secca in generale, l'uovo, la soia, il pesce ed il frumento⁶. Essi sono inclusi anche tra i più importanti allergeni occulti negli alimenti.

I francesi Moneret-Vautrin e Kanny⁷ studiando la frequenza dell'anafilassi da alimenti, hanno evidenziato che nel 25% dei casi l'allergene rimane sconosciuto, poiché verosimilmente nascosto.

Pazienti con una soglia di sensibilità molto bassa possono presentare reazioni anche tramite l'inalazione di polveri o vapori contenenti piccolissime quantità di antigeni.

La dose di elicitazione della risposta IgE-mediata nelle allergie alimentari è molto variabile³. Una dose inferiore a 65 mg caratterizza il 16-18% dei pazienti allergici a uova ed arachidi; il 5% dei soggetti allergici al latte reagisce ad un quantitativo inferiore a 30 mg; nel caso di allergie a latte, uova ed arachidi, ci può essere una soglia di reattività molto bassa (con circa 1 mg di proteine) nell'1% dei casi.

Le principali fonti dei più importanti allergeni alimentari sono mostrate nella Tabella II, in cui si riportano anche le denominazioni alternative o quelle che possono indurre a sospettare la presenza dell'allergene⁹⁻¹¹.

Latte

Il latte ed i suoi derivati possono ritrovarsi come conservanti, emulsionanti o ingredienti in vari prodotti alimentari. Le proteine estratte dal latte possono mantenere la loro antigenicità anche dopo aver subito processi di trasformazione nella preparazione industriale¹².

Un esempio emblematico di presenza di derivati del latte in maniera mascherata è data dall'aggiunta di burro a portate calde, che, ovviamente, sciogliendosi al calore, non risulta più visibile. Un altro esempio è dato dalla presenza di tracce di latte negli affettati legata al fatto che il rivenditore utilizza la stessa affettatrice per formaggi e salumi.

La presenza di proteine derivate dal latte è

Tabella II - Alcune fonti di allergeni occulti.

Sostanza	Alimenti che possono contenere la sostanza o indurre reazioni in soggetti allergici ad essa	Nomi alternativi o che possono indicare la presenza della sostanza
Latte	Formaggi (compresi quelli vegetali e di soia), burro, creme, dolci, yogurt, margarina, cioccolato, gelati, cereali per prima colazione, muesli, torte, pane, fette biscottate, biscotti e prodotti di panetteria, prodotti fritti con pastella, purè di patate, salse, zuppe in scatola, hot dogs, tonno affumicato, carni (come agglomerante), salumi, sostituti del latte, medicinali (lattosio)	Latte (pastorizzato, in polvere, liofilizzato, scremato o intero), caseina, caseinato, cagliata, caramello, crema, siero, polvere di siero, proteine di siero, lattealbumina, latteglobulina, lattosio, emulsionante, aroma naturale, yogurt
Uova	Torte, biscotti, pasticcini, meringhe, gelati, budini, cialde, caramelle, creme, cereali per prima colazione, polpettone, polpette, cotolette, omelette, maionese, salse (olandese, bernese, tartara), sostituti dell'uovo, sostituti di grassi, pasta all'uovo, pasta precotta, zuppe pronte, brodi, specialità di caffè o altri drinks (liquori, schiuma sul latte), formaggi (lisozima), vino (come chiarificante) Cosmetici, shampoo, prodotti medicinali, vaccini	Ovalbumina, albumina, globulina, livetina, ovomucina, ovomucoide, albuminato, ovovitellina, vitellina, albume (bianco d'uovo), tuorlo (rosso d'uovo), addensanti, proteine, coagulante, emulsionante, lecitina, lisozima
Arachidi	Gelati, snacks, biscotti, pasticcini, prodotti di panetteria, margarina, marzapane, cereali, hamburger vegetali, bevande (anche come schiumogeno), cioccolato, barrette candite, semi di girasole, cibi cotti con olio o burro di arachidi (spesso piatti tipici africani ed asiatici), noccioline (o altro tipo di frutta secca) artificiali, chili, insalate, condimenti, sughi, formulazioni di latte (per bambini, arricchito di vitamine, etc), prodotti medicinali, prodotti cosmetici (shampoo, creme da barba, filtri solari, altri a base di olio di arachide)	Olio di arachide, burro di arachide, olio di semi, olio vegetale, grasso vegetale, aroma naturale, proteine vegetali, lecitina
Altra frutta secca	Salse, condimenti, cereali, muesli, crackers, gelati, dolci, mortadella (pistacchio), pesto alla genovese, salsa Worcestershire, brodi, marzapane (mandorla), cosmetici o prodotti medicinali (creme da barba, creme idratanti, fondotinta shampoo e rossetti, a base di olio di mandorla o di olio estratto da altro tipo di frutta secca)	Marzapane, aromi naturali, aromi artificiali
Pesce, molluschi, crostacei	Salsa marinara, condimenti per insalate, hot dogs, surimi, polveri aromatizzanti, cosmetici o integratori dietetici (a base di oli di pesce), colla di pesce nel vino, acciughe presenti in salsa Worcestershire o aggiunte in caponata o primi piatti, acido alginico ed i suoi sali, agar (conservanti estratti da alghe), inosinato disodico (conservante estratto anche dal pesce)	
Grano	Cereali, pane, pasta e tutti i prodotti di panetteria, zuppe, couscous, malto, semolino, bevande alcoliche (vino, birra, bourbon, whiskey), con gelato, hot dogs, carni o pesci elaborati (cotolette, scaloppine, con pastella, etc.), liquirizia, qualsiasi tipo di farina (inclusa quella di farro o quella priva di glutine), condimenti, creme, zucchero a velo, paprika, germe di grano in pepe nero, farmaci, prodotti farmaceutici	Farina, semola, farro, glutine, proteina idrolizzabile vegetale, glutammato monosodico, proteina, amido
Soia	Carni, vari cibi preparati ed in scatola, hamburger, polpette, hot dogs, carni, salse, altri tipi di condimenti, pane, pizza, biscotti e dolci, snack, margarina, cereali e farine di cereali, prodotti a basso contenuto lipidico, latte ipoallergenico, prodotti per l'infanzia, gelati, maionese, come emulsionante in cibi che contengono oli grassi, tofu, farmaci, prodotti per nutrizione parenterale, cibo cinese, cioccolato, farmaci	Amido, proteine, proteine idrolizzate, proteina idrolizzabile vegetale, lecitina, proteine di soia, salsa di soia, farina di soia, gomma arabica, emulsionante, addensante, gomma di guar, amido vegetale, brodo vegetale, gomma vegetale, glutammato monosodico, carruba

stata documentata in prodotti definiti "non caseari" o in cui è stata dichiarata l'assenza di latte, dopo la comparsa di reazioni legate all'ingestione dei suddetti prodotti¹³⁻¹⁶. Il latte ipoallergenico, utilizzato come sostituto del latte vaccino in bambini allergici, può provocare comunque reazioni avverse in bambini sensibilizzati¹⁷.

Si è recentemente evidenziata la reattività crociata tra una componente proteica della soia e la caseina¹⁸. Proteine derivate dal latte sono eccipienti di alcuni farmaci, in diverse formulazioni; l'inalazione di preparati per asma contenenti lattosio possono indurre anafilassi in soggetti allergici al latte vaccino¹⁹. Il lattosio tra l'altro può contenere residui proteici del latte²⁰. È stato descritto un caso di anafilassi occupazionale dopo inalazione di caseina contenuta in una polvere ad uso dermatologico²¹. Si è dimostrata la presenza di caseina anche in guanti di lattice²².

Uova

I soggetti allergici alle uova spesso reagiscono soltanto all'albumina che contiene i più importanti allergeni. Tuttavia, in caso di allergia all'albumina, è preferibile evitare le uova *in toto*, poiché è difficile escludere la contaminazione tra il bianco e il rosso. Cibi elaborati contenenti addensanti, proteine, coagulantii o emulsionanti spesso contengono tra i propri ingredienti l'uovo. Molte fabbriche che preparano e cucinano pasta (inclusa quella utilizzata nelle zuppe pronte) hanno come ingrediente l'uovo o utilizzano per la preparazione della pasta macchinari già impiegati per produrre la pasta all'uovo. Le uova possono essere contenute in cibi che appaiono luccicanti in seguito allo spennellamento del tuorlo sulla loro superficie.

Il lisozima dell'uovo di gallina può essere utilizzato come conservante, in alcuni Paesi, nei formaggi ed anche in prodotti farmaceutici. Un'alta percentuale di individui allergici all'uovo presentano anche un'ipersensibilità nei confronti del lisozima^{23,24}. La lecitina, che di solito deriva dalla soia, può talvolta essere ottenuta anche dall'uovo. Le proteine dell'uovo possono essere ritrovate in molti cosmetici, shampoo, prodotti medicinali e vaccini, come quello anti-influenzale. L'esposizione per via aerotrasmessa agli allergeni delle uova è una ben nota causa di asma occupazionale²⁵.

Arachidi e frutta secca

La frutta secca comprende mandorle, nocioline brasiliane, anacardi, noci di macadamia, noci americane, pinoli, pistacchi e noci. Le arachidi non vengono incluse in questo gruppo perché fanno parte dei legumi. La frutta secca può essere comunque processata insieme alle arachidi e quindi può sussistere il rischio reale di contaminazione. Inoltre, pur in assenza di una correlazione tassonomica, può verificarsi una reattività crociata tra arachidi e frutta secca²⁶. I pasti al ristorante o in altri locali nascondono spesso insidie per i pazienti allergici alle arachidi e alla frutta secca, a causa dell'elevata frequenza di utilizzo di tali sostanze nei cibi preparati²⁷.

L'allergia alle arachidi è probabilmente la più comune causa di morte da anafilassi negli Stati Uniti d'America ed è associata non di rado a reazioni molto severe²⁸. Le arachidi sono aggiunte in una grande varietà di cibi elaborati, spesso in maniera occulta²⁹. In barrette di cioccolato di produzione europea sono state spesso rinvenute tracce di arachidi non dichiarate sull'etichetta³⁰. Molti semi di girasole sono prodotti dagli stessi macchinari delle arachidi.

Le arachidi possono essere dearomatizzate, riaromatizzate e pressate per assumere la forma di mandorle, noci o altra frutta secca. Piatti tipici africani ed asiatici spesso vengono preparati con burro o olio di arachidi.

Il potenziale allergenico dell'olio di arachidi è strettamente connesso alla sua processazione perché l'olio di arachidi grezzo o pressato a freddo può contenere allergeni in grande quantità, mentre l'olio perfettamente raffinato viene considerato privo di potere allergenico, per quanto esistano dati controversi al riguardo^{31,32}.

Una reazione fatale verso gli antigeni delle arachidi è stata riportata in seguito all'assunzione di granita di mandorle³³.

Pesce e altri prodotti ittici

Il pesce può essere presente nel cibo come tale o sotto forma di farina o di olio. Nella maggior parte dei casi queste sostanze vengono chiaramente indicate come pesce o con un'altra ovvia descrizione. Tuttavia gli allergeni del pesce, quando vengono aggiunti come parti di un olio, possono essere omessi dall'elenco degli ingredienti. Esiste un rischio concreto di contaminazione tra pesci e molluschi o crostacei in varie fasi dei processi di trasporto, pro-

cessazione e distribuzione. Gli individui che presentano allergie ai prodotti ittici devono evitare cibi fritti di altro tipo al ristorante, in quanto possono essere cucinati nello stesso olio usato per friggere il pesce.

Soia

A causa dei suoi molteplici utilizzi, la soia attualmente rappresenta un allergene nascosto molto insidioso. Oggi è unanimemente riconosciuto come uno degli otto più importanti allergeni e come una causa notevolmente sottostimata di anafilassi^{34,35}.

L'aumento delle quantità della "soia occulta" in molti cibi è senza dubbio responsabile di molte reazioni allergiche. La soia è infatti nascosta in hamburger, pane, pizza, condimenti e in tanti altri tipi di alimenti "cosiddetti normali" per le sue proprietà addensanti ed emulsionanti³⁵⁻³⁷. Pertanto, tenuto anche conto del fatto che una reazione allergica alla soia non sempre è immediata, è spesso difficile individuarne il ruolo causale.

Gli allergeni incriminati sono numerosi ed ancora poco noti. L'allergenicità dei semi di soia dipende anche dalle modalità di coltura, raccolta, processazione, immagazzinamento e preparazione. I prodotti realizzati con tecnologie moderne possono perdere la loro allergenicità almeno in parte, ma probabilmente non del tutto. L'olio pressato a freddo può contenere quantità di proteine di soia decisamente superiori rispetto a quello raffinato³⁸.

Oggi è ben accetto che la polvere di soia rappresenti un fattore di rischio di asma occupazionale dei lavoratori in panetterie, industrie alimentari, durante i processi di elaborazione delle piante e nei magazzini di cibi biologici³⁹. Rare reazioni allergiche sono state descritte in pazienti asmatici che utilizzavano erogatori a base di broncodilatatori che tra gli eccipienti presentavano derivati della soia⁴⁰.

Fruento

Il grano è il più allergenico di tutti i cereali. E' rinvenibile nei prodotti che contengono altri tipi di farine, in quanto verosimilmente è presente una piccola quantità di farina di grano o di un suo derivato, il glutine. Tracce di glutine sono a volte presenti nell'amido del frumento e nel malto²⁰. Le proteine idrolizzate del grano possono essere utilizzate nella preparazione di alimenti come aromi (ad esempio, nel-

le carni) o come addensanti (ad esempio, negli hamburger vegetali) o sono contenute in prodotti farmaceutici.

Altri allergeni o condizioni particolari

La possibile lista di allergeni (o pseudoallergeni) occulti negli alimenti include di certo innumerevoli sostanze e risulterebbe comunque parziale, data l'incompleta conoscenza di tutte le situazioni e le sostanze implicate. Ad ogni modo, meritano una particolare menzione alcune peculiari evenienze.

I vini sono scarsamente conosciuti nella loro reale composizione e possono nascondere una gran varietà di sostanze con potenziale allergenico. Soltanto per citare alcuni esempi, per la chiarificazione dei vini le sostanze previste dalla normativa annoverano: gelatina alimentare (la gelatina, in genere, viene estratta da pesce, carne di maiale o bovina), colla di pesce, caseina e caseinati di potassio, ovalbumina e/o lattalbumina. Sostanze permesse per uso enologico sono anche il caramello, la gomma arabica, il lisozima e tante altre ancora⁴¹.

Gli alimenti di origine animale (latte, carne, uova) possono contenere tracce di numerose sostanze chimiche e contaminanti (erbicidi, pesticidi, metalli pesanti, ormoni, antibiotici ed altri farmaci). La processazione con calore o altre metodiche può risultare inefficace nell'inattivare o degradare residui di farmaci, come penicilline e tetracicline⁴².

In genere, la quantità dei farmaci contenuta in questi alimenti risulta troppo bassa per indurre la sensibilizzazione ma, per quanto apparentemente rara, è documentata la possibilità di scatenamento di una risposta IgE-mediata in soggetti già sensibilizzati^{43,44}.

Importanti agenti responsabili di anafilassi che possono facilmente essere misconosciuti ed ignorati sono il lattice e *Anisakis simplex*. Il ruolo dell'esposizione al lattice per via aerotrasmessa nell'induzione di asma ed anafilassi in ambito professionale è ben noto ed è direttamente correlato all'utilizzo molto diffuso di guanti in lattice. L'uso di guanti in lattice da parte del personale addetto alla manipolazione o preparazione di alimenti può causare il rilascio di particelle di lattice negli alimenti con conseguente rischio di reazioni anafilattiche⁴⁵⁻⁴⁷.

La capacità di *Anisakis simplex* di provocare reazioni allergiche è una scoperta piuttosto recente e si stanno progressivamente multipli-

cando le segnalazioni di allergia al nematode. L'uomo può essere infestato accidentalmente dalle larve di *Anisakis simplex*, ingerendo pesce crudo o poco cotto contaminato; il pesce può essere erroneamente considerato responsabile della reazione⁴⁸⁻⁵⁰.

Bibliografia

- Vierk K, Falci K, Wolyniak C, Klontz KC. Recalls of foods containing undeclared allergens reported to the US Food and Drug Administration, fiscal year 1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1022.
- Poms RE, Klein CL, Anklam E. Methods for allergen analysis in food: a review. *Food Addit Contam* 2004; 21: 1.
- Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 215.
- Joshi P, Mofidi S, Sicherer SH. Interpretation of commercial food ingredient labels by parents of food-allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1019.
- Direttiva comunitaria 2003/89/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio (10 novembre 2003).
- Schwartz RH. Allergy, intolerance, and other adverse reactions to foods. *Pediatr Ann* 1992; 21: 654.
- Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Lanaphylaxie alimentaire. Nouvelle enquete multicentrique francaise. *Bull Acad Natl Med* 1995; 179: 161.
- Zarkadas M, Scott FW, Salminen J, Pong AH. Common allergenic foods and their labelling in Canada: a review. *Can J Allergy Clin Immunol* 1999; 4: 118.
- Canadian Food Inspection Agency 2003. Guide to Food Labelling and Advertising. <http://www.inspection.gc.ca/>
- Tactent.com and Tactent.com Allergy Products. PBS Publishing, LLC, 2001-2204. <http://www.tactent.com/>
- The Food Allergy & Anaphylaxis Network (FAAN). <http://www.foodallergy.org/>
- Paschke A, Besler M. Stability of bovine allergens during food processing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (Suppl. 1): 16.
- Gern JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA. Allergic reactions to milk-contaminated "nondairy" products. *N Engl J Med* 1991; 324: 976.
- Jones RT, Squillace DL, Yunginger JW. Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of milk-contaminated kosher-pareve-labeled "dairy-free" dessert. *Ann Allergy* 1992; 68: 223.
- Fremont S, Kanny G, Bieber S, et al. Identification of a masked allergen, alpha-lactalbumin, in baby-food cereal flour guaranteed free of cow's milk protein. *Allergy* 1996; 51: 749.
- Laoprasert N, Wallen ND, Jones RT, et al. Anaphylaxis in a milk-allergic child following ingestion of lemon sorbet containing trace quantities of milk. *J Food Prot* 1998; 61: 1522.
- Cantani A, Micera M. Immunogenicity of hydrolysate formulas in children (part 1). Analysis of 202 reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 261.
- Rozenfeld P, Docena GH, Anon MC, Fossati CA. Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's milk. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 49.
- Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, et al. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 558.
- Taylor SL, Hefle SL. Ingredient and labeling issues associated with allergenic foods. *Allergy* 2001; 56 (Suppl. 67): 64.
- Bonadonna P, Senna G, Passalacqua G. Dermatological powder as hidden cause of occupational allergy due to casein: a case report. *Occup Environ Med* 2003; 60: 609.
- Ylitalo L, Makinen-Kiljunen S, Turjanmaa K, et al. Cow's milk casein, a hidden allergen in natural rubber latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 104: 177.
- Pichler WJ, Campi P. Allergy to lysozyme/egg white-containing vaginal suppositories. *Ann Allergy* 1992; 69: 521.
- Fremont S, Kanny G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Prevalence of lysozyme sensitization in an egg-allergic population. *Allergy* 1997; 52: 224.
- Leser C, Hartmann AL, Praml G, Wuthrich B. The "egg-egg" syndrome: occupational respiratory allergy to airborne egg proteins with consecutive ingestive egg allergy in the bakery and confectionery industry. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 89.
- de Leon MP, Glaspole IN, Drew AC, et al. Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between peanut and tree nuts. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1273.
- Furlong TJ, DeSimone J, Sicherer SH. Peanut and tree nut allergic reactions in restaurants and other food establishments. *Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 867.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191.
- Schappi GF, Konrad V, Imhof D, et al. Hidden peanut allergens detected in various foods: findings and legal measures. *Allergy* 2001; 56: 1216.
- Vadas P, Perelman B. Presence of undeclared peanut protein in chocolate bars imported from Europe. *J Food Prot* 2003; 66: 1932.
- Olszewski A, Pons L, Moutete F, et al. Isolation and characterization of protein allergens in refined peanut oil. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 850.
- Crevel RW, Kerkhoff MA, Koning MM. Allergenicity of refined vegetable oils. *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 385.
- Evans S, Skea D, Dolovich J. Fatal reaction to peanut antigen in almond icing. *CMAJ* 1988; 139: 231.
- Bousquet J, Bjorksten B, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Scientific criteria and selection of allergenic foods for labeling. *Allergy* 1998; 53 (Suppl. 47): 3.
- Foucard T, Malmheden Yman I. A study on severe food reactions in Sweden - is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy* 1999; 54: 261.
- Senna GE, Crivellaro M, Bonadonna P, et al. Pizza: an unsuspected source of soybean allergen exposure. *Allergy* 1998; 53: 1106.
- Vidal C, Perez-Carral C, Chomon B. Unsuspected sources of soybean exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 350.
- Paschke A, Zunker K, Wigotzki M, Steinhart H. Determination of the IgE-binding activity of soy lecithin and refined and non-refined soybean oils. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 756: 249.
- Baur X, Degens PO, Sander I. Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 984.
- Facchini G, Antonicelli L, Cinti B, et al. Paradoxical bronchospasm and cutaneous rash after metered-dose inhaled bronchodilators. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51: 201.
- Regolamento (CE) n. 1493/1999 del Consiglio del 17 maggio 1999 relativo all'organizzazione comune del mercato vitivinicolo. *Gazzetta ufficiale n. L 179 del 14/07/1999*.
- Moats WA. The effect of processing on veterinary residues in foods. *Adv Exp Med Biol* 1999; 459: 233.
- Dewdney JM, Maes L, Raynaud JP, et al. Risk assessment of antibiotic residues of beta-lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potential. *Food Chem Toxicol* 1991; 29: 477.
- Woodward KN. Hypersensitivity in humans and exposure to veterinary drugs. *Vet Hum Toxicol* 1991; 33: 168.
- Schwartz HJ. Latex: a potential hidden "food" allergen in fast food restaurants. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 139.
- Beezhold DH, Reschke JE, Allen JH, et al. Latex protein: a hidden "food" allergen? *Allergy Asthma Proc* 2000;

- 21: 301.
47. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, et al. Anaphylaxis to latex after ingestion of a cream-filled doughnut contaminated with latex. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 534.
48. Fernandez de Corres L, Audicana M, Del Pozo MD, et al. *Anisakis simplex* induces not only anisakiasis: report on 28 cases of allergy caused by this nematode. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 315.
49. Del Pozo MD, Audicana M, Diez JM, et al. *Anisakis simplex*, a relevant etiologic factor in acute urticaria. *Allergy* 1997; 52: 576.
50. Foti C, Nettis E, Cassano N, et al. Acute allergic reactions to *Anisakis simplex* after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 121.

Prevenzione del danno solare mediante dosimetria ultravioletta personalizzata: una nuova metodica con l'uso di telefoni cellulari

Giuseppe Monfrecola¹, Gariella Fabbrocini¹, Antonio Del Sorbo¹ e Emilio Simeone²

Riassunto. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di monitorare la radiazione solare in modo da ottenere parametri biometeorologici utili nella valutazione dei cambiamenti climatici in un'area del Mediterraneo ed il loro impatto sulla popolazione turistica, per quel che riguarda gli aspetti dermatologici. Contestualmente al monitoraggio ultravioletto (UV), è stato erogato un servizio di fotodermatologia in grado di informare in tempo reale i turisti sul proprio tempo di esposizione ottimale, tramite un tabellone luminoso, brevi messaggi di testo (SMS) visualizzabili sui telefoni cellulari ed un centro informativo di fotoprotezione. La nostra metodica si basa sulla possibilità di valutare in maniera rapida, affidabile e non invasiva la minima dose eritemigena di un individuo e correlarne il valore ottenuto all'irradianza UV e al tempo di ustione solare. La dosimetria UV personalizzata potrebbe pertanto fornire un servizio semplice ed affidabile nella prevenzione dai danni da radiazione solare, specie nei luoghi di soggiorno di vacanza.

Parole chiave: ultravioletto B solare, fototipo, fotoesposizione, prevenzione.

Summary. *Ultraviolet personal dosimetry: a new method for sunburn prevention by mobile telephone.* Sun exposure cause manifold biologic effects, such as the induction of pigmentation and/or the synthesis of vitamin D, but also a series of harmful effects, as photodermatosis, photoaging and photocarcinogenesis. Such effects could be different according to the solar anamnesis (skin type), time and formalities of sun exposure. Environmental ultraviolet (UV)-B radiation is highly variable. Some of these variations are easily quantified, such as those due to changes in the solar elevation with latitude, time of day, and season. Other factors, such as clouds, are much less predictable and their spatial and temporal distributions are still poorly characterized, especially on local scales and for short-term fluctuations. The risk of overexposure may be increased under these conditions because the warning sensation of heat is diminished. In southern Italy and in other temperate regions, the amount of solar UV-B reaching the Earth's surface shows strong seasonal dependence. The UV Index is a forecast of the probable intensity of skin damaging ultraviolet radiation reaching the surface during the solar noon hour. This index is useful to inform people about risks of overexposure to UV radiation. The UV Index can range from 0 (when it is night time) to 15 (in the tropics at high elevations under clear skies). The harmful effects of UV radiation depend not only on the received UV dose but also on the sensitivity of the individual (skin type). Customized UV dosimetry is a project was carried out with the financial support of the Regione Campania (Italy), and scientific support of Department of Dermatology – University “Federico II” – Naples (Italy). This study has been performed in a central Mediterranean area (Capri city, 41° North) from August and September 2003. The values of UV index as obtained has been compared with those obtained in an our precedent study about measurements of solar UVB radiation reaching the ground on Naples City, from 1997-2002. With UV monitoring device has been possible calculate, the current UV Index, the minimal erythema dose (MED) of a person and to correlate the obtained values to the sunburn time. A photodermatology info center has been associated to UV monitoring station to furnish explanations about UV index, minimal erythemally dose, accumulated UV dose, sunburn time and photoprotection. The sunburn time is the maximum time one can stay unprotected in the sun without receiving a sunburn. It can be calculated for each skin type from the UV index. Simplicity and the reliability of the customized UV dosimetry, could have an important role in the prevention of damages from sun exposure, especially in the places of vacation.

Key words: sun ultraviolet-B, phototype, sun exposure, prevention.

¹Dipartimento di Patologia sistematica, Sezione di Dermatologia, Università “Federico II” di Napoli; ²Flyby s.r.l. sistemi multimediali di monitoraggio ambientale, Livorno

Prof. Giuseppe Monfrecola, Dipartimento di Patologia sistematica, Sezione di Dermatologia, Università “Federico II”, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli (e-mail: monfreco@unina.it)

Realizzato con il contributo dell'Assessorato all'Ambiente della Regione Campania nell'ambito del progetto “Effetto Sole”

Pervenuto il 12 luglio 2004

Introduzione

A livello internazionale sono in atto diverse campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica sulle misure preventive necessarie a minimizzare i rischi dovuti alla errata esposizione al sole, soprattutto per le categorie di popolazione maggiormente vulnerabili. In questo ambito diversi organismi scientifici, sotto la guida dell'organizzazione mondiale della sanità, elaborano giornalmente un indice dell'irradianza solare, al quale vengono associati alcuni consigli finalizzati alla prevenzione^{1,2}.

La luce solare risulta essere composta da una gamma molto ampia di onde elettromagnetiche, delle quali l'occhio umano è in grado di percepire radiazioni luminose (radiazione visibile) aventi lunghezza d'onda comprese tra 400 nm (violetto) e 700 nm (rosso). La radiazione ultravioletta (UV) è caratterizzata da lunghezze d'onda comprese tra i 100 e i 400 nm e a sua volta risulta essere suddivisa in UV-A1 (340-400 nm), UV-A2 (320-340 nm), UV-B (280-320 nm) e UV-C (100-280 nm).

A causa dell'assorbimento atmosferico, lo spettro solare al suolo è composto solo dalle lunghezze d'onda comprese tra 290 e 3000 nm (UV-B, UV-A1, UV-A2, luce visibile e parte dell'infrarosso). Le radiazioni UV-C vengono invece bloccate dai gas dell'atmosfera superiore, in particolare ossigeno e ozono.

La radiazione UV-A raggiunge la biosfera con flussi anche notevoli, ma i suoi effetti benefici appaiono superare quelli dannosi; nell'uomo in particolare, oltre a generare una moderata abbronzatura, essa svolge un'azione antibatterica ed un'importante azione antirachitica nelle prime fasi dello sviluppo (sintesi della vitamina D e deposizione del calcio nelle ossa).

La radiazione UV-B è invece quella particolarmente responsabile dell'eritema solare, dei carcinomi cutanei e del melanoma³. Nello stesso tempo, essa si situa proprio al termine dello schermo naturale della radiazione solare, prodotto soprattutto dal vapor d'acqua e dall'ozono stratosferico. Ciò determina da una parte la sua rilevanza per la salute umana, dall'altra la sua notevole variabilità, e questo giustifica l'interesse per una sua misura dettagliata e prolungata nel tempo^{4,5}.

Il danno solare da UV corto può variare in

funzione di alcuni fattori:

la stagione - la radiazione UV è massima nei mesi estivi, intermedia nei mesi autunnali e primaverili, minima nei mesi invernali;

ora del giorno - i più elevati valori di UV si registrano intorno al mezzogiorno solare, quando il sole è alto sull'orizzonte e quindi più sottile lo strato di atmosfera che i raggi solari devono attraversare;

copertura nuvolosa - la presenza di nuvolosità riveste un ruolo estremamente importante nel determinare la radiazione UV al suolo. L'attenuazione della radiazione UV al suolo è funzione dello spessore delle nubi. Particolare attenzione è richiesta nelle giornate caratterizzate dalla presenza di nubi alte e sottili, durante le quali i raggi solari non vengono avvertiti come calore, ma posseggono ancora notevole potere eritemigeno. La presenza di nubi e foschia possono infatti dare l'impressione errata che l'intensità della radiazione UV sia notevolmente diminuita perché il sole è meno caldo. Le nubi infatti rappresentano un filtro migliore per l'infrarosso rispetto all'UV che invece passa meno disturbato. La sensazione di calore è prodotta dalla radiazione infrarossa e visibile e non dalla radiazione UV che invece è fredda (la nuvolosità si misura in ottavi di cielo sgombri da nubi);

tipo di superficie - a parità di radiazione UV incidente, la permanenza su superfici altamente riflettenti provoca una maggiore esposizione ai raggi UV. Superfici ad elevato potere riflettente sono, ad esempio, la neve e la sabbia;

quota sul livello del mare - in montagna sono presenti livelli di radiazione UV superiori rispetto alle aree pianeggianti in conseguenza del più sottile strato di atmosfera sovrastante e della maggior purezza della stessa. Si stima che la radiazione ultravioletta aumenti del 6-7% ogni 1000 m di quota;

latitudine - i massimi livelli di radiazione UV si riscontrano alle latitudini equatoriali;

tempo di esposizione - gli effetti della radiazione UV sull'uomo sono cumulativi in funzione del tempo di esposizione;

precauzioni adottate per difendersi dai raggi solari - uso di creme protettive, di capi di vestiario, di occhiali da sole provvisti di lenti anti-UV, evitare di esporsi al sole nelle ore centrali del giorno, etc.

All'inizio degli anni '90 compare per la prima volta il parametro UV Index (UVI), indice

numerico dell'intensità della radiazione UV che in un dato istante raggiunge un dato luogo⁶. Tanto più è alto il valore espresso dall'indice, tanto più è alto il potere eritemigeno della radiazione UV.

La scala UVI internazionalmente adottata può assumere valori da 0 a 15 (il valore 0 si registra di notte, il valore 15 si riscontra nelle regioni equatoriali al mezzogiorno solare). Alle nostre latitudini, con cielo sereno, UVI può assumere valori di 1-2 (mesi invernali), 3-4 (mesi primaverili ed autunnali) e 5-6 (mesi estivi); tali valori si riducono in caso di cielo non sereno⁷.

La quantità di UV-B in grado di elicitare un risposta eritemigena in un individuo è definita MED (minima dose eritemigena). Essa varia da persona a persona e può essere determinata con metodi diversi^{8,9}. Si ritiene che la MED di un soggetto di fototipo I secondo Fitzpatrick, in assenza di fotodermatosi e alla sua prima fotosposizione, sia all'incirca 20 mJ/cm². Per i fototipi II, III e IV la stima della MED si avvicina, rispettivamente, a 25 mJ/cm², 35 mJ/cm² e 45 mJ/cm² (tabella I).

L'unità di misura espressa dai radiometri UV in MED/h si riferisce invece alla quantità di radiazione in grado di elicitare una risposta eritemigena¹⁰ in un soggetto di fototipo II alla sua prima esposizione al sole ed equivale a 5,83 x 10⁻⁶W/cm². Tale quantità corrisponde a 2,3 unità UVI sulla scala UVI.

Gli obiettivi del nostro studio sono stati i seguenti:

a) monitorare la radiazione solare in modo da ottenere parametri biometeorologici utili nella valutazione dei cambiamenti climatici in un'area del mediterraneo ed il loro impatto sulla popolazione turistica, per quel che riguarda gli aspetti dermatologici.

b) erogare un servizio di fotodermatologia mediante un sistema di dosimetria UV personalizzata che ha correlato la minima dose eri-

temigena con il valore ottenuto all'irradianza UV e al tempo di ustione solare.

Materiali e metodi

Per lo studio sono state utilizzate le seguenti strumentazioni e strutture:

a) sensore UV-B per uso esterno (Flyby s.r.l., Livorno) che misura l'irradianza globale orizzontale UV-B esprimendola in unità UVI, tenendo conto della risposta specifica della cute umana (MED/h) e della radiazione di danneggiamento del DNA;

b) sensore UV-A flyby per uso esterno (Flyby s.r.l., Livorno) che valuta l'irradianza globale orizzontale UV-A (320-400 nm);

c) sistema di misura spettroradiometrico UV-VIS (Flyby s.r.l., Livorno) che misura l'irradianza spettrale globale orizzontale UV-VIS (290-600 nm) con risoluzione di 0,5 nm;

d) radiometro UV-B 501 (Solar Light Company, Philadelphia) che posizionato nel 1997 sul tetto della Clinica Dermatologica dell'Università Federico II di Napoli, trasmette 24 ore su 24 i valori di irradianza ad un sistema di archiviazione automatica;

e) sensore della temperatura ambiente (Flyby s.r.l., Livorno) che esprime la temperatura in tempo reale con una precisione di 0,5°C;

f) tabellone elettronico 150 x 40 x 8 cm (Flyby s.r.l., Livorno), un display alfanumerico a 2 linee montato su un telaio in alluminio adatto per uso esterno (altezza dei caratteri di 10 cm), che effettua un servizio di monitoraggio e di indicazione dell'UVI in tempo reale alla popolazione. Viene inoltre indicato il tempo di esposizione consigliato in tempo reale per i 4 fototipi in relazione all'UVI;

g) sistema di acquisizione dati HappySun® (Flyby s.r.l., Livorno), un'interfaccia multimediale con monitor 17 "touch-screen" che è col-

Tabella I - *Classificazione dei fototipi in base all'anamnesi solare (Fitzpatrick) e al fenotipo (Cesarini). Con la dosimetria UV personalizzata è possibile ritrovare tra i fototipi I e IV uno spettro continuo di fototipi (fototipo differenziale).*

Fitzpatrick			Cesarini		Differenziale
Fototipo	Abbronzatura	Scottatura	Capelli	Occhi	MED (mJ/cm ²)
I	Mai	Sempre	Rossi	Blu	15 - 30
II	Talvolta	Talvolta	Biondi	Blu / verdi	25 - 40
III	Sempre	Raramente	Castani	Grigi / castani	30 - 50
IV	Sempre	Mai	Neri	Castani	40 - 60

legato, tramite porta seriale, al tabellone luminoso e, tramite radiofrequenza, ai personal beep;

h) teledosimetro a 433 MHz (Flyby s.r.l., Livorno), un trasmettitore con copertura di 300 mt che consente la gestione simultanea fino a 1024 ricevitori;

i) skin analyser QTan (Flyby s.r.l., Livorno), uno spettrofotometro multibanda dermatologico 400-1400 nm con microprocessore e display LCD incorporati, alimentazione con batteria da 9 volt ed interfaccia seriale con HappySun. Consente la determinazione istantanea e non invasiva della MED individuale attraverso la misura della riflettanza cutanea nella banda del visibile e del vicino infrarosso, e l'acquisizione istantanea della misura della quantità relativa di melanina e di emoglobina (figura 1);



Figura 1 - Skin analyser QTan (Flyby s.r.l., Livorno): uno spettrofotometro multibanda dermatologico di 400-1400 nm, con microprocessore e display LCD incorporati, che consente la determinazione istantanea e non invasiva della MED attraverso la misura della riflettanza cutanea nella banda del visibile e del vicino infrarosso, con acquisizione istantanea della misura della quantità relativa di melanina e della quantità relativa di emoglobina.

l) centro informativo di fotoprotezione, costituito da un'equipe di dermatologi dell'Università Federico II di Napoli, che ha fornito informazioni sul servizio tramite brochure pubblicitaria sulla fotoprotezione e sulle modalità di erogazione del servizio stesso.

Lo studio è stato condotto sull'isola di Capri dal 20 agosto al 16 settembre 2003. I dati relativi all'irradianza UV sono stati acquisiti regolarmente per tutto il periodo e registrati in file formato standard Microsoft Excel ed ASCII in modo da poter essere disponibili alla Regione Campania per le diverse analisi am-

bientali di interesse specifico per la regione.

In ogni foglio Excel sono stati riportati data, orario e angolo solare di zenit (SZA), corrispondente all'ora della misura (tabella II). Nel pri-

Tabella II - Formattazione dei dati riportati nei file di archivio con estensione xls: il monitoraggio dell'irradianza solare globale viene schedato nanometro per nanometro, per tutti i valori di lunghezza d'onda compresi tra 200 e 600 nm.

Monitoraggio UV		
1	UV Index (unità UVI)	5,36
2	Lambda iniziale (nm)	200
3	Lambda finale (nm)	600
4	Data	22.08.2003
5	Ora	13:32:16
6	Angolo solare di zenit (SZA)	28,9
7	Incremento (nm)	1
8	Lambda di separazione (nm)	325
9	Campioni	20
10	Risoluzione	Alto
11	Irradianza globale orizzontale (W/m ²)	278,06
12	Irradianza UV-A (W/m ²)	42,16
13	Irradianza UV-B (W/m ²)	2,44
14	Rapporto irradianza UV-B / UV-A	0,06
15	Attenuatore	Nessuno
16	Tempo di integrazione 1 (ms)	10000
17	Tempo di integrazione 2 (ms)	502
18	DE (MED/ora di esposizione)	2,33
19	Spettro d'azione	Nessuno
20	Background	Sì
	Lambda	W/m ²
21	200	0
22	201	0
23	202	0
24	203	0
25	204	0
26	205	0
27	206	0
28	207	0
29	208	0

mo rigo era riportato l'UVI, mentre nelle righe 2 e 3 l'intervallo spettrale su cui era stata fatta la misura di irradianza globale orizzontale. Nelle righe successive veniva invece indicato il valore di irradianza globale orizzontale nell'intervallo 200-600 nm (riga 11), il valore di irradianza globale orizzontale UV-A e UV-B (righe 12-13), il rapporto tra irradianza globale orizzontale UV-B ed UV-A (riga 14) ed i dati di irradianza globale orizzontale in funzione della lunghezza d'onda (riga 21 e seguenti). Sono stati inoltre riportati alcuni parametri strumentali relativi alle condizioni dello strumento durante le misure. In ogni file Excel sono stati inclusi i grafici che descrivevano l'andamento dell'irradianza e dell'UVI nell'arco della giornata.

Nel nostro studio abbiamo correlato l'UVI al fototipo degli individui, ottenendo così una stima del tempo di esposizione massimo espresso in minuti, trascorso il quale era prodotta un'ustione solare (tempo di ustione solare). Inoltre i dati relativi al controllo continuo dell'UVI sono stati confrontati con un nostro precedente lavoro¹¹, relativo al monitoraggio della quantità di UV-B solare condotto sulla città di Napoli dal 1997 al 2002.

Il software HappySun calcola istantaneamente il tempo di ustione solare a partire dalla dose efficace eritemigena (DE) espressa in MED/h utilizzando il seguente algoritmo di calcolo: $ST = 60/DE$. Quindi, in una tipica bella giornata di agosto, con un UVI pari a 6 (2,6 MED/h), un soggetto di fototipo basso alla sua prima fotoesposizione si scotterebbe dopo circa 20 min, laddove invece un soggetto moderatamente pigmentato impiegherebbe qualche ora.

La dosimetria UV personalizzata rappresenta una nuova metodologia di fotoprotezione solare. Nel corso del nostro studio, il turista inseriva alcune sue notizie sul touch-screen a cristalli liquidi. Il software di HappySun formulava infatti un questionario contenente informazioni relative al fenotipo (sesso, età, colore degli occhi, colore dei capelli), al fototipo (anamnesi solare) ed altre relative a specifiche abitudini come l'uso consueto di lampade abbronzanti. Il tabellone luminoso optoelettronico era collegato da una parte alla stazione di monitoraggio (sensori UV) e dall'altra al sistema HappySun per fornire in tempo reale agli utenti del servizio, data, orario, temperatura, UVI, e il numero di unità solari (SUN).

Quest'ultimo parametro esprime l'energia UV eritemigena che arriva al suolo dal sorgere al sole. Per un dato intervallo di tempo, il valore dell'energia UV accumulata è quindi tanto più elevato quanto più elevato è il valore di UVI. Ad esempio, se il valore di UVI è 5, l'energia UV eritemigena accumulata sulla pelle in 1 min è di 7,5 SUN; nel caso invece di un UVI uguale a 10, l'energia eritemigena assunta dalla pelle in 1 min è pari a 15 SUN. Tale parametro consente in tal modo alla persona a conoscenza del suo personale valore di MED, di poter regolare in ogni momento della giornata la propria esposizione al sole, in modo da non assumere un valore in unità SUN maggiore della propria MED caratteristica, evitando in tal modo l'eritema.

Dopo aver risposto al questionario sul touch-screen, ai volontari è stata misurata la MED in maniera non invasiva, attraverso lo Skin Analyser QTan. La precisione dello spettrofotometro nella determinazione della MED è assolutamente comparabile con quella ottenuta con il metodo tradizionale del fototest (coefficiente di correlazione $>0,70$). La stima della MED si è ottenuta con un metodo comprendente un insieme di almeno 2 misure di riflettanza, ciascuna relativa ad una diversa banda spettrale all'interno della finestra del visibile e del vicino infrarosso (VIS/NIR) dello spettro elettromagnetico, delle quali almeno una correlabile alla quantità di melanina presente nella cute.

Tale insieme di misure è stato effettuato nella porzione di cute della quale si è voluta determinare la MED. La valutazione è stata effettuata su una seconda zona cutanea non fotoesposta, in modo tale che la pigmentazione e lo spessore cutaneo si possano considerare dipendenti esclusivamente dalle caratteristiche fotoprotettive costitutive del soggetto e non influenzate da precedenti esposizioni a radiazione UV.

La MED (espressa in mJ/cm^2) è stata quindi calcolata in funzione dei 2 valori di riflettanza della cute del volontario, nei confronti delle bande spettrali (VIS/NIR), dall'indice della quantità relativa di melanina e dall'indice della quantità relativa di emoglobina.

Prima dell'esposizione al sole, i turisti arruolati per la campagna di fotoprotezione venivano informati, direttamente sul proprio cellulare o tramite tabellone luminoso, sulla dose UV ottimale per la propria pelle ed una stima del tempo di esposizione residuo, tenendo conto della radiazione UV del momento e consigliando il fattore di protezione dell'eventuale crema da utilizzare. Infatti, durante l'esposizione, HappySun mediante uno speciale sensore segnalava le variazioni della radiazione UV dovute al cambiamento delle condizioni meteo ed aggiornava costantemente il tempo residuo di permanenza al sole dell'utente, tenendo conto della sensibilità della sua cute e del fattore di protezione della crema utilizzata.

I turisti registrati al servizio di fotoprotezione che preferivano addormentarsi al sole senza preoccupazioni, sono stati dotati di un personal beep: un ricevitore a loro riservato che suonava una prima volta avvertendo che

era il momento di esporsi dal lato opposto. Una volta terminata l'assunzione della stessa dose UV anche dal nuovo lato, l'utente era avvertito con un nuovo segnale musicale. In questo modo chi si esponeva al sole non subiva più lo stress dovuto al timore di ustionarsi da una parte e di rimanere non abbronzato dall'altra, ma si abbronzava uniformemente su tutto il corpo. I turisti interessati al nostro servizio di fotoprotezione erano continuamente informati su quanta dose UV avessero già assunto e quanto tempo ancora potessero rimanere esposti, dando un'occhiata al tabellone luminoso, comodamente dal luogo in cui prendevano il sole.

Moltissimi turisti, giorno per giorno, usufruivano contemporaneamente del nostro servizio di fotoprotezione personalizzato per ciascun fototipo. In definitiva, questa nuova metodica ha consentito di poter regolare il tempo di esposizione al sole in funzione della radiazione solare, della cute dei soggetti e del fattore di protezione della crema utilizzata.

Ogni volontario, che aveva comunicato il proprio numero di telefonia mobile, ha ricevuto una HappySun-card per l'accesso al servizio, corredata dal ricevitore personal beep. Una volta registrato con uno pseudonimo, l'utente compilava il test sul touch-screen ed era informato sul proprio fototipo e sulla dose ottimale di UV da non superare, espressa in unità SUN attraverso brevi messaggi di testo SMS sul display del proprio cellulare. Il servizio forniva immediatamente all'utente una stima del tempo di esposizione consigliato, in base al livello d'irraggiamento solare misurato in tale istante, a quello previsto nel breve termine ed alla dose ottimale dell'utente. A questo punto egli poteva decidere se esporsi in modo naturale, senza cioè l'ausilio di creme protettive, oppure se prolungare la propria esposizione utilizzando la crema consigliata in proprio possesso di fattore di protezione noto.

Scelto il fattore di protezione della crema, il servizio forniva all'utente un nuovo tempo di esposizione stimato ed un nuovo valore di dose equivalente in unità SUN, tenendo conto della protezione aggiuntiva dovuta alla presenza della crema. Prescelta la modalità di esposizione, l'utente lasciava il touch-screen per andarsi ad esporre sotto il vigilante e costante controllo di HappySun.

Egli poteva seguire la sua situazione dal luogo in cui si esponeva, in modo semplice ed im-

mediato. Sulla prima riga del tabellone compariva continuamente il valore in unità SUN della dose solare registrata dal sorgere del sole. Conoscendo il valore della propria dose ottimale espressa in unità SUN, i turisti di Capri potevano controllare in ogni momento se avessero superato o meno tale valore, notando la variazione della dose solare riportata dal tabellone rispetto al momento in cui avevano iniziato l'esposizione.

Sulla seconda riga del tabellone, veniva indicato periodicamente un avviso a lui diretto (identificato dallo pseudonimo da lui prescelto) che riportava il suo tempo di esposizione residuo.

Sia il valore della dose accumulata (unità SUN) che il sunburn time (espresso in min) erano calcolati dal sistema tenendo conto delle continue variazioni dell'irraggiamento UV dovute a fattori meteorologici e ambientali. In particolare il tempo residuo teneva conto anche del fattore di protezione della crema applicata.

Infine, mediante l'utilizzo dei personal beep, ogni utente veniva avvisato direttamente dal sistema tramite allarme visivo ed acustico del raggiungimento di diverse soglie legate alla propria dose ottimale. Contemporaneamente, il software Happysun inviava un messaggio SMS a tutti gli utenti registrati al servizio, contenente informazioni su UVI in tempo reale e sunburn time per il proprio fototipo.

Risultati

Nel periodo in cui è stato condotto lo studio le condizioni di irraggiamento solare sono risultate in termini integrali piuttosto elevate, in quanto non interessate da fenomeni nuvolosi per un numero di giorni che appare anomalo rispetto ad altre situazioni tipiche del periodo agosto-settembre considerato. L'estate 2003, infatti, è stata definita dai media la più calda degli ultimi 100 anni.

Nella figura 2 è stato riportato il confronto tra i valori di UVI registrati a Capri con il Radiometro UV HappySun (colonne scure) e quelli rilevati contemporaneamente sulla città di Napoli con Radiometro UV Biometer 501 (colonne chiare). Nel grafico si osserva che i valori rilevati con i 2 radiometri sono sovrapponibili ed il coefficiente di correlazione tra le se-

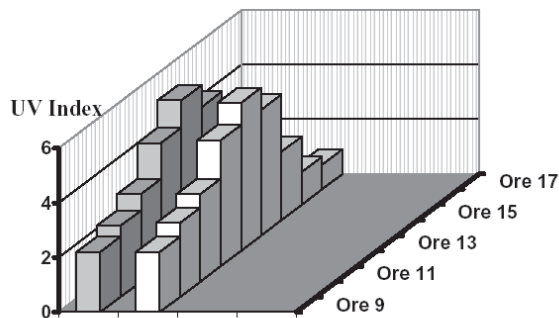


Figura 2 - Il grafico mostra l'UV Index rilevato il 5 settembre 2003 sull'isola di Capri con radiometro UV fornito dalla Flyby s.r.l. di Livorno (colonne scure) e quello rilevato sulla città di Napoli con radiometro UV biometer 501 fornito dalla Solar Light Company di Philadelphia (colonne chiare): il coefficiente di correlazione tra le serie di valori rilevate dai 2 strumenti è $>0,9$.

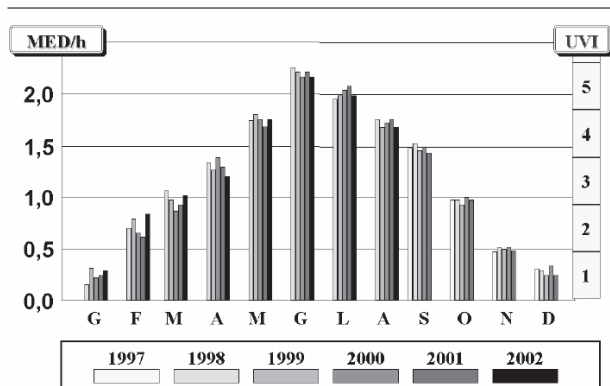


Figura 3 - Picchi giornalieri di UV-B osservati a Napoli dal 1° settembre 1997 al 1° settembre 2002 espressi in MED/h e in unità UVI¹¹

rie di valori rilevati è risultato essere $>0,9$.

Nella figura 3 riportiamo invece i dati di un nostro recente lavoro, relativi all'andamento dell'UVI sulla città di Napoli dal 1997 al 2002. Rispetto a questi valori, l'UVI dell'anno 2003 (riportato in figura 1) concorda pienamente con il fatto che l'estate 2003 è stata la più soleggiata degli ultimi anni. Tale effetto, soprattutto per quanto riguarda lo spettro visibile, spiega in gran parte l'innalzamento della temperatura dell'acqua di mare che in questa estate ha caratterizzato i mari italiani ed anche per Capri è risultata almeno di 3°C superiore alla media stagionale.

La radiazione UV è risultata sempre molto elevata in quasi tutti i giorni della campagna di misura e questo rende il parametro di misura in tempo reale della radiazione eritemigena efficace, cioè l'UVI, fondamentale per ero-

gare un adeguato servizio di fotoprotezione ai turisti per una corretta esposizione al sole.

Nella tabella III è stato invece riportato il tempo di ustione solare, inteso come il tempo espresso in minuti, necessario affinché un individuo si scotti alla sua prima fotoesposizione. Sono riportati i valori di tempo di ustione solare per i 4 fototipi classici, assumendo per convenzione che la loro MED sia rispettivamente di 20, 25, 35 e 45 mJ/cm². Dalla tabella si può osservare che alla loro prima esposizione, i soggetti con fototipo basso si scottano dopo circa 20 min a mezzogiorno di una giornata serena (20 agosto 2003) e non prima di 1 h se si espongono dopo le 15:00 (DE = 1 MED/h) o se si espongono a mezzogiorno di una giornata estiva nuvolosa (7 settembre 2003).

Nella nostra campagna di prevenzione, questi valori sono stati personalizzati in base alla MED di ogni volontario registrato con il proprio pseudonimo, ottenendo un numero indefinito di fototipi intermedi tra I e IV (fototipo differenziale).

Discussione

Alla Regione Campania va riconosciuto il merito di aver messo in pratica servizi sperimentali di elevato valore scientifico (Campagna "Amico Sole 2002" - Campagna "Effetto Sole 2003") che, oltre ad aver riscosso il favore del pubblico, hanno permesso di creare le premesse a sistemi avanzati personalizzati di servizi alla persona e di monitoraggio ambientale tramite nuovi indicatori fino ad ora del tutto trascurati, ma che con i cambiamenti climatici in atto stanno dimostrando la loro enorme importanza.

I tempi di esposizione variano moltissimo in funzione del tipo di pelle. Al livello del mare, al suolo non arriva alcuna radiazione al di sotto dei 290 nm a causa dell'effetto di filtro dovuto all'atmosfera^{12,13}. Il segnale presente al di sotto di questa soglia è da attribuirsi al rumore elettronico strumentale.

Il fototipo inteso come sensibilità cutanea alle radiazioni UV, come è ben noto, è caratterizzato da notevoli differenze individuali. Secondo lo schema classico della Scuola di Boston (Fitzpatrick) esso dipende per semplicità dalla sola anamnesi solare. In seguito la Scuola francese (Cesarini) ha introdotto nell'algo-

Tabella III - Tempo di ustione solare espresso in minuti, in una giornata serena (20 agosto 2003) e in una giornata molto nuvolosa (7 settembre 2003): è riportato il tempo di ustione teorico calcolato per fototipo I (MED ~ 20 mJ/cm²), fototipo II (MED ~ 25 mJ/cm²), fototipo III (MED ~ 35 mJ/cm²) e fototipo IV (MED ~ 45 mJ/cm²). Nel nostro studio il tempo di ustione solare è stato calcolato per ciascun individuo in base alla propria MED e non in base a quella presunta dall'anamnesi (fototipo differenziale).

Data	Irradianza	Tempo di ustione solare (min)					
Giorno	Meteo	UVI	MED/h	I	II	III	IV
20 Agosto	sereno	5,98	2,6	18	23	32	41
7 Settembre	nuvoloso	1,62	0,7	68	85	120	154

ritmo anche alcuni caratteri fenotipici dell'individuo, come la presenza di efelidi, occhi chiari, capelli rossi¹⁴.

Con la dosimetria UV personalizzata introduciamo il nuovo concetto di fototipo differenziale, calcolato con una tecnica semplice, affidabile, riproducibile e non invasiva. Si tratta di uno spettrofotometro multibanda (Skin Analyser) con 2 misure di riflettanza o altre grandezze direttamente ad esse correlabili (ad esempio assorbanza), un'unità di calcolo ed una di memorizzazione dei dati, per il calcolo della MED corrispondente. In questo modo tra il fototipo I e il fototipo IV secondo Fitzpatrick, vi sarebbe uno spettro continuo indefinito di fototipi individuali.

Le misure effettuate sulla cute non fotoesposta del soggetto (ad esempio, glutei) sono associate alle caratteristiche costitutive della cute, mentre quelle effettuate sulla cute fotoesposta (ad esempio, braccio) tengono conto delle condizioni reali di fotoesposizione.

La dosimetria UV personalizzata diventa così un modo per esporsi al sole ed ottenere un'abbronzatura ideale, evitando fastidiosi eritemi e lo stress legato all'incertezza sul tempo di permanenza al sole e sulla crema fotoprotettiva più opportuna.

Un tale servizio di monitoraggio, seguito in ogni caso da un gruppo di esperti fotodermatologi, potrebbe essere un utile strumento per gli stabilimenti balneari, gli hotel, i centri poll & wellness all'aperto e alle navi da crociera, in quanto consente di erogare un servizio semplice ed affidabile nella prevenzione dai danni da radiazione solare, specie per le fasce d'età più vulnerabili¹⁵ e nei luoghi di soggiorno di vacanza.

Si ringraziano:

Comune di Capri,
Consorzio autonomo Porto turistico di Napoli.

Bibliografia

1. Leszczynski K, Jokela K, Ylianttila L, et al. Erythemally weighted radiometers in solar UV monitoring: results from WHO/STUK intercomparisons. *Photochem Photobiol* 1988; 67: 212.
2. Geller AC, Miller DR, Wyatt SW, et al. Evaluation of the Ultraviolet Index: media reactions and public response. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 935.
3. Beitner HS, Norell E, Ringborg U, et al. Malignant melanoma: aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *Br J Dermatol* 1990; 122: 43.
4. Frederick JE, Snell HE, Haywood EK. Solar ultraviolet radiation at the earth's surface. *Photochem Photobiol* 1989; 50: 443.
5. Frederick JE, Erlick C. Trends and interannual variations in erythemal sunlight. *Photobiol* 1995; 62: 476.
6. Kinney JP, Long CS, Geller AC. The ultraviolet index: a useful tool. *Dermatol Online J* 2000; 6: 2.
7. Gies P, Roy C, Javorniczky J. Global Solar UV Index: Australian measurements, forecasts and comparison with the UK. *Photochem Photobiol* 2004; 79: 32.
8. Monfrecola G, Procaccini EM, Riccio G, et al. Variazioni di minima dose eritemigena e minima dose fototossica in funzione dei tempi di esposizione. *Ann It Dermatol Clin Sper* 1991; 45: 163.
9. Saunders PJ, Diffey BL. Ambulatory monitoring of ultraviolet erythema in photosensitive subjects. *Photodermatol* 1995; 11: 43.
10. Fitzpatrick TB. *Dermatology in general medicine*. 5th edition. Mc-Graw Hill 1999; 1600-1601.
11. Del Sorbo A, Riccardo AM, Monfrecola G, et al. Monitoraggio della quantità di ultravioletto B solare sull'Italia meridionale. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2002; 56: 115.
12. Green AES, Swada T, Shettle EP. The middle ultraviolet reaching the ground. *Photochem Photobiol* 1974; 19: 251.
13. Diffey BL, Larko O. *Clinical climatology*. *Photodermatol* 1984; 1: 30.
14. Cesarini JP. Responses physio-physiologiques du tegument aux radiations solaires. *J Med Esth* 1981; 5: 61.
15. Kelly JW, Rivers JK, MacLennan R, et al. Sunlight: a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 40.

Educazione sanitaria e sole

Gabriella Fabbrocini, Pietro Santoianni, Simona Ruggiero, Orsola Rescigno, Luisa Di Simone e Giuseppe Monfrecola

Riassunto. *Introduzione:* l'esposizione all'ultravioletto, quando continua ed indiscriminata, rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo dei tumori cutanei. Per una loro efficace prevenzione è necessario informare la popolazione su quelle che sono le misure più idonee di esposizione solare sin dall'infanzia. *Materiali e metodi:* il campione è costituito da 387 maschi e 400 femmine, per un totale di 787 bambini, tra 8 e 13 anni, a cui è stato somministrato un questionario ed è stato individuato, mediante uno spettrofotometro, il grado di eritema e pigmentazione. *Risultati:* dalle analisi effettuate si è riscontrato che il 40,3% dei soggetti fruiva di esposizioni solari frequenti e fotoprotette, mentre solo il 7,5% del campione si mostrava indifferente all'utilizzo di protezioni solari. Il 46,8% degli individui riferiva una cute sensibile. Per quanto riguarda l'indice di eritema la maggioranza del campione (68,2%) ricadeva nella classe 2 (range 6,1-12 per cute irradiata e 7,0-12 per cute non irradiata), mentre per l'indice di pigmentazione il 66,7% dei soggetti si collocava nella classe 2 (con valori tra 30,1-49,6). *Conclusioni:* il nostro studio ha evidenziato che la fotosensibilità cutanea e la scarsa conoscenza dei meccanismi di fotoprotezione impongono una maggiore sensibilizzazione della popolazione, e soprattutto di quella adolescenziale, sui rischi causati dai raggi solari e sull'importanza della prevenzione.

Parole chiave: sole, fotoesposizione, bambini, educazione, prevenzione primaria.

Summary. *Health education and sun. Introduction:* Epidemiological studies show that the incidence of skin cancer increases with a decrease in geographic latitude. Among risk factors for the development of epitheliomas, exposure to ultraviolet radiation without preventive measures is one of the most important factors. It is necessary to better inform the population about the most efficacious preventive measures for sunbathing. The "Sun Friend Programme" has the aim of investigating primary and secondary school students' sun exposure habits to better define future skin cancer prevention campaigns. *Materials and methods:* 387 males and 400 females, randomly selected, (age: 8-13 years) answered our questionnaire and were measured for the erythema and pigmentation index with a spectrometer. Statistical analysis was conducted by SPSS 11.01, and by SPAD 3 to perform univariate and bivariate analysis. *Results:* Our data showed that 40.3% of students sunbathe with high frequency and use photoprotection while 7.5% was indifferent to the use of sunscreens. Referring to the erythema index the majority of the sample (68.2%) had a range of 6.1 through 12 for irradiated skin and from 7.0 through 12 for non-irradiated skin. The pigmentation index divided the sample into two classes; 66.7% had a range from 30.1 through 49.6 for irradiated skin, while non-irradiated skin showed a range from 31 through 43. *Conclusions:* our study shows that it is necessary to perform a preventive campaign among the young population on sun risk to underline the important role that ultraviolet radiation plays in carcinogenesis. One of the most important aims of educational campaigns is to stimulate awareness about skin damage and the use of preventive measures.

Key words: sun, photoprotection, children, education, primary prevention.

Introduzione

I raggi solari rappresentano uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di alcuni tumori cutanei. Tuttavia, studi epidemiologici e sperimentali negli animali indicano che i pattern fotoespo-

sitivi sono differenti in base al tipo di neoplasia; mentre l'epitelioma spinocellulare è strettamente associato al danno attinico cumulativo (dose dipendenza), l'epitelioma basocellulare ed il melanoma sembrano essere correlati ad episodi di esposizioni solari intense ed intermittenti¹.

Studi epidemiologici prodotti negli ultimi decenni hanno documentato che l'incidenza di queste neoplasie aumenta con il diminuire della latitudine geografica, raggiungendo picchi massimi in Australia, terra soleggiata e popolata da individui di pelle chiara. Attualmente, il rischio relativo di essere colpiti da un epiteloma, nel corso della vita, è stimato pari a 3,0 per le persone che si espongono moderatamente al sole e a 6,0 per quelle che si espongono in modo eccessivo e prolungato. Inoltre, secondo l'Environmental Protection Agency americana, ad ogni punto percentuale di ulteriore riduzione dell'ozono corrisponderà un incremento del 2% degli ultravioletti (UV) che raggiungono la terra; secondariamente a questo evento, si verificherà un aumento dell'1-3% dei casi annui di epitelomi².

In alcune malattie genetiche caratterizzate da un'eccezionale vulnerabilità alle radiazioni UV, come lo xeroderma pigmentoso, la possibilità d'insorgenza di epitelomi, e anche di melanoma, diventa certezza. In questi casi la neoplasia non compare nell'età media o avanzata, come di consueto, ma nel corso dell'infanzia o dell'adolescenza.

Anche per il melanoma, il cui tasso di incidenza (9-13 casi di melanoma/100.000 persone) mostra un incremento annuale del 3-7%, sono stati raccolti numerosi dati a sostegno di un ruolo causale dell'esposizione solare². La maggiore incidenza, infatti, è stata registrata nelle zone geografiche a forte irradianza solare rispetto a quelle meno soleggiate.

La prevenzione dei tumori cutanei si fonda sulla riduzione dei danni da sole favorendo tutte le misure di fotoprotezione, in particolar modo, limitando i tempi delle esposizioni ricreative³. Considerando poi che circa l'80% della quantità totale di radiazione UV nel corso della vita si riceve prima dei 21 anni di età, si rivelano particolarmente utili le campagne di prevenzione e di educazione alla fotosposizione rivolte soprattutto ai giovani^{4,5}.

Negli Stati Uniti d'America, la prevenzione primaria del melanoma e dei tumori cutanei ha avuto come obiettivo l'educazione e la sensibilizzazione ad una corretta esposizione solare, mentre la secondaria si è avvalsa di una campagna di educazione nazionale basata sull'autoesame e sull'identificazione di parametri di progressione dei tumori, promossa dall'American Academy of Dermatology e dall'American Cancer Society^{6,7}. Il Governo italiano ha mostrato un maggiore interesse nei riguardi di campagne

di prevenzione pubblica, volte a prevenire lo sviluppo di tumori cutanei, inserendo la "protezione ai raggi ultravioletti" tra gli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale⁸.

La nostra iniziativa denominata "Amico sole", promossa dalla Sezione di Dermatologia del Dipartimento di Patologia sistematica dell'Università di Napoli Federico II e supportata economicamente dall'Assessorato alla Sanità della Regione Campania, ha avuto come obiettivo quello di indagare sulle modalità fotosensitive dei bambini delle scuole elementari e secondarie. L'analisi dei comportamenti dei più giovani durante le esposizioni al sole potrà consentire di individuare i punti chiave su cui fondare le future campagne nazionali di prevenzione e di educazione.

Materiali e metodi

Il nostro studio è stato condotto nella città di Napoli. Il campione è stato selezionato in maniera random tra gli alunni di 8 scuole elementari e secondarie aderenti a questa iniziativa, previa autorizzazione dei Dirigenti scolastici, insegnanti e genitori. Tale campione è costituito da 387 maschi e 400 femmine, per un totale di 787 individui, di età compresa tra gli 8 e i 13 anni.

Ad essi è stato somministrato un questionario (figure 1a e 1b), costituito da 14 domande a risposta multipla, richiedente informazioni su frequenza e necessità a sottoporsi a visite dermatologiche, rapporto con le esposizioni solari, fototipo, utilizzo di protezioni solari, pregresse ustioni solari. Si è valutato, inoltre, l'impatto pubblico di tale iniziativa invitando il paziente a commentarne il livello di organizzazione.

Il medico ha provveduto a compilare la parte relativa a 6 domande con risposta multipla, richiedenti informazioni circa il colore della pelle, degli occhi e dei capelli, il tipo di pelle, l'eventuale presenza di efelidi e di lentiggini solari su viso, tronco e arti. Si è indagato, anche, sulla tipologia e sul numero totale di nevi.

Mediante uno spettrofotometro è stato misurato l'indice di eritema e di pigmentazione su cute irradiata (avambraccio) e non.

Sulla base delle informazioni ottenute al momento della visita è stato consigliato al paziente il tipo di filtro solare con fattore di protezione da utilizzare, sia nei primi 5 giorni di esposizione che nelle esposizioni saltuarie (1-2 volte a settimana) a cute già abbronzata (figura 2).

Assessorato alla Sanità' della Regione Campania
 Università degli studi di Napoli Federico II
 Dipartimento di Patologia sistemica
 Sezione di Dermatologia

PROGETTO "AMICO SOLE"
 3-31 agosto 2002

Cognome e nome _____
 Età _____ Sesso _____ Tel. _____

1) Come ha saputo di questa iniziativa?

- mass media
- volantinaggio
- da un amico
- casualmente

2) Riteneva che tale visita fosse necessaria?

- sì no

3) E' la prima volta che si sottopone a questo tipo di test?

- sì no

4) Fa uso di protezioni solari?

- mai
- solo i primi giorni di esposizione al sole
- spesso

5) Come giudica le sue esposizioni solari?

- assenti, non sopporto il sole
- ridotte
- frequenti
- prolungate

Fototipo

- I
- II
- III
- IV

Ustioni solari in età infantile

- sì
- no

Ustioni solari in età adulta

- sì
- no

Colore pelle

- bianco
- roseo
- bruno
- olivastro

Colore occhi

- nero
- castano
- verde
- azzurro

Colore capelli

- nero
- castano
- biondo
- rosso

6) Fa uso di lampade solari?

- sì
- no

7) Quante volte in un anno?

- <10 volte
- >10 volte

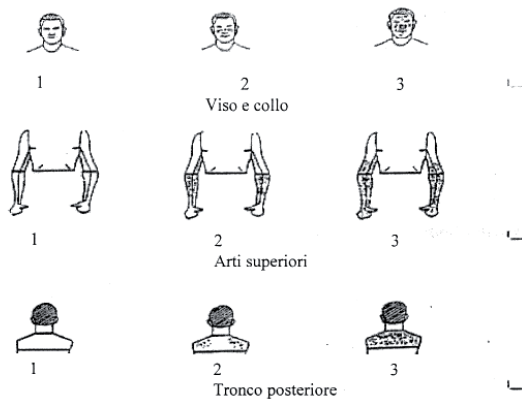
Figura 1a - Questionario del progetto "Amico sole".

Tutti i dati sono stati elaborati dal programma statistico di Windows SPSSw11.0.1 e SPAD3, attraverso un'analisi univariata ed un'analisi di tabelle a doppia entrata.

Risultati e commenti

Il campione in esame è risultato essere rappresentato per il 53,0% da individui di 10 anni, per il 33,3% da soggetti con età minore di 10 anni e per il 13,7% da individui con età maggiore di 10

EPELIDI (diagnosi clinica)



LENTIGINI SOLARI (diagnosi clinica)

Viso e collo
 Nessuna=1 Da una a cinque=2 Più di cinque=3

Tronco posteriore
 Nessuna=1 Da una a cinque=2 Più di cinque=3

Arti superiori
 Nessuna=1 Da una a cinque=2 Più di cinque=3

Numero totale di nevi >2 mm

- 0-9
- 10-50
- >50

Gestione paziente

- auto-esame
- controllo a 3 mesi
- controllo a 6 mesi
- controllo a 12 mesi

9) Come giudica l'organizzazione di questa iniziativa?

- molto soddisfacente
- soddisfacente
- buona
- insufficiente

Figura 1b - Questionario del progetto "Amico sole".

anni.

Per quanto riguarda la frequenza a sottoporsi a visita dermatologica, per l'89,5% del campione tale iniziativa ha rappresentato il primo contatto con un dermatologo rivelandosi necessaria, quindi, per la quasi totalità del campione (99,2%).

Per quanto riguarda il rapporto con le esposizioni solari, la percentuale più alta (40,3%) era a favore di esposizioni frequenti e sempre protette. Solo il 7,5% del campione si è mostrato indifferente all'utilizzo di protezioni solari (tabella I). Inoltre, circa la metà degli individui (45,6%) ha dichiarato di aver sofferto di ustioni solari.

La maggioranza degli individui presentava una carnagione rosea, occhi castani e capelli castani (48,9%, 72,3% e 71,0%, rispettivamente); il fototipo più frequente era quello di tipo III

Assessorato alla Sanità' della Regione Campania
Università degli studi di Napoli Federico II
Dipartimento di Patologia sistemica
Sezione di Dermatologia

Impariamo a utilizzare l'Amico sole
3-31 agosto 2002

Cognome _____ Nome _____ Età _____
Giorno _____ ora _____ irradianza al sole _____

Fototipo (secondo Fitzpatrick)

	Su cute non irradiata	Su cute irradiata
Indice eritema		
Indice pigmentazione		

In base alle misurazioni effettuate e con una giornata soleggiata come quella di oggi, il suo limite di esposizione al sole prima di ricevere una scottatura è di _____ minuti

In una giornata con irradianza pari a quella stimata oggi, la sua pelle è:

- molto sensibile
 moderatamente sensibile
 tollerante
 resistente

Pertanto è consigliabile che nel corso dei primi 5 giorni di esposizione al sole (quando non è ancora abbronzato/a) lei adoperi filtri solari con fattore di protezione:

- >20
 15-20
 10-15

Questo fattore di protezione va utilizzato anche su cute già abbronzata qualora le sue esposizioni siano saltuarie (1-2 volte a settimana)

Quando la sua pelle è già abbronzata usi un fattore di protezione:

- >20
 15-20
 10-15
 5-10

Figura 2 - Card di fotoproiezione rilasciata al paziente dopo rilevamento degli indici di eritema e pigmentazione.

(53,4%), la pelle risultava essere moderatamente sensibile nel 46,8% degli individui (solo il 27,2% del campione definiva la propria pelle "molto sensibile", esposta cioè ad un rischio maggiore; l'1,9% del campione, infine, dichiarava di avere un tipo di pelle molto resistente (tabella II).

Solo una percentuale trascurabile dei soggetti mostrava efelidi e lentiggini su viso, tronco e arti.

Per quanto riguarda il numero totale dei nevi, per la maggioranza degli individui esso è risultato minore di 10; la localizzazione prevalente era su tronco e arti (56,5% e 52,1%, rispettivamente).

Per quanto riguarda l'indice di eritema su cute irradiata, le misurazioni effettuate su 787 soggetti

Tabella I - Frequenza di utilizzo delle protezioni solari da parte dei 787 soggetti presi in esame.

Fotoproiezione	Soggetti	
	No.	%
Mai	59	7,5%
Primi giorni	161	20,4%
Spesso	240	30,5%
Sempre	317	40,3%
Ignoto	10	1,3%

hanno prodotto i seguenti indici di posizione e di dispersione:

misurazioni su cute irradiata (media: $8,13 \pm 2,69$; range: 1,3-18);

misurazioni su cute non irradiata (media: $7,3 \pm 2,63$; range: 1-18).

Per quanto riguarda l'indice di pigmentazione le misurazioni hanno fornito i seguenti risultati:

misurazioni su cute irradiata (media: $32,6 \pm 3,7$; range: 20-49,6);

misurazioni su cute non irradiata (media:

Tabella II - Autodefinizione del proprio tipo di pelle da parte del campione in esame.

Fotosensibilità cutanea	Soggetti	
	No.	%
Molto sensibile	59	7,5%
Moderatamente sensibile	161	20,4%
Spesso	240	30,5%
Sempre	317	40,3%
Ignoto	10	1,3%

$30,8 \pm 3,1$; range: 20-43).

Non sono state registrate differenze statisticamente significative tra le misurazioni effettuate su cute irradiata e non, anche se, come ci si aspettava, gli indici rilevati sulla cute irradiata sono risultati più elevati.

I valori relativi agli indici di eritema e di pigmentazione, pur non potendo essere correlati con la MED (Minima Dose Eritemigena) in quanto non determinata, sono stati determinati in una e pertanto possono costituire un riferimento per studi futuri di confronto tra popolazione infantile e popolazione adulta.

Discussione

I risultati del nostro studio evidenziano i seguenti aspetti:

a) già in età adolescenziale è necessario af-

frontare il tema della prevenzione dei tumori cutanei, in relazione a una frequente inappropriata esposizione solare dei soggetti;

b) le informazioni in tema di fotoprotezione sono prevalentemente ottenute dai mass media e non dallo specialista; per circa il 90% del campione, infatti, la nostra iniziativa ha rappresentato il primo contatto con un dermatologo e per il 98,2% tale iniziativa è stata ritenuta necessaria;

c) la rilevazione degli indici di eritema e di pigmentazione mediante lo spettrofotometro in un campione omogeneo di soggetti rappresentativi della popolazione infantile ha fornito range utili al fine di implementare la ricerca scientifica nel campo dell'ottimizzazione dei percorsi di fotoprotezione personalizzata.

Il nostro progetto nasce dall'esigenza di potenziare la sensibilizzazione verso la fotoprotezione già in giovane età, di estendere l'informazione sui rischi non solo ai singoli individui ma anche alle famiglie e al personale educativo scolastico, di favorire una maggiore responsabilità sul problema relativo ai danni solari, onde ridurre la morbilità sia di tumori cutanei aggressivi come il melanoma, sia di carcinomi cutanei di tipo non-melanoma.

D'altra parte nella nostra area geografica, gli schermi solari sono un aspetto essenziale della giornaliera esposizione al sole di molte persone. Ma sebbene il 40% degli intervistati faccia uso di protezione solare, ben il 45,5% di essi ha subito almeno una scottatura solare nel corso dell'infanzia.

L'iniziativa "Amico sole" è una forma di prevenzione primaria che si traduce nell'incoraggiare atteggiamenti prudenti nell'esposizione al sole. La prevenzione primaria, infatti, include tutte le iniziative per impedire lo sviluppo di una malattia, avendo come fine la promozione ed il mantenimento della salute attraverso interventi individuali o collettivi sulle popolazioni sane⁹. L'iniziativa, poiché prevedeva anche lo screening gratuito per individuare tumori evolutivi sulla popolazione, ha effettuato anche prevenzione secondaria, definita come atto di natura clinico-diagnostica volto ad identificare precocemente malattie o condizioni di rischio⁹. E' necessario sottolineare l'importanza di una consulenza periodica per i tumori evolutivi e dei fattori di rischio, soprattutto per

la sorveglianza delle persone a maggior rischio, al fine di ridurre la morbilità e la mortalità per neoplasie cutanee.

Incontrare studenti delle scuole elementari può rappresentare un approccio alternativo alla prevenzione, utile a diffondere messaggi positivi verso la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori cutanei e ad indurre comportamenti corretti nei confronti dell'esposizione solare.

Si ringraziano:

Assessorato alla Sanità della Regione Campania, Provveditorato agli Studi di Napoli.

Dirigenti, impiegati, genitori ed alunni dei distretti scolastici:

- Direzione Didattica 80° Circolo, Scuola elementare "Berlingieri", Traversa n°4, Cassano (NA);
- Scuola Media Statale "Pascoli" Succursale, Via Cassano, Gardenie (NA);
- Direzione Didattica 86° Circolo, plesso V, Provinciale 121, Via Pianura Marano 24, Napoli;
- Scuole Pubbliche Elementari Materne- Direzione didattica 14° ciclo-Via S. Ignazio di Loiola,1
- Scuole Pubbliche Elementari Materne, Direzione didattica 30° Circolo, Napoli;
- Direzione Didattica 55° Circolo, Napoli;
- Direzione Didattica 53° Circolo, Napoli;
- Direzione didattica 20°, Succursale Ponte Nuovo, Napoli.

Bibliografia

1. Elwood JM, Gallagher RP, Davisson J, et al. Sunburn, suntan and risk of cutaneous malignant melanoma: the Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer* 1985; 51: 543.
2. Marks R. Melanoma prevention: is it possible to change a population's behavior in the sun? *Pigment Cell Res* 1994; 7: 104.
3. Grob JJ, Guglielmina C, Gouvernet J, et al. Study of sunbathing habits in children and adolescents: application to the prevention of melanoma. *Dermatology* 1993; 186: 94.
4. Monfrecola G, Fabbrocini G, Posteraro G, et al. What do young people think about the dangers of sunbathing, skin cancer and sunbeds? A questionnaire survey among Italians. *Photoderm Photoimmun Photomed* 2000; 16: 15.
5. Laughlin-Richard N. Sun exposure and skin cancer prevention in children and adolescents. *J Sch Nurs* 2000; 16: 20.
6. Hatmaker G. Development of a skin cancer prevention program. *J Sch Nurs* 2003; 19: 89.
7. Rhodes AR. Public education and cancer of the skin: what do people need to know about melanoma and non-melanoma skin cancer. *Cancer* 1995; 75 (2 Suppl): 613.

Comunicazioni in breve

Vitamina E e iontoforesi: controllo dell'eritema cutaneo da ultravioletto

Massimiliano Nino, Lucia Casula e Pietro Santoianni

Riassunto. Per migliorare la biodisponibilità di un farmaco, oltre che sul veicolo o sulla struttura del farmaco stesso e sul suo dosaggio, è possibile agire riducendo l'integrità della barriera cutanea. Tra le varie strategie in grado di aumentare la permeabilità della barriera sono utilizzabili: *a)* enhancer chimici; *b)* tecniche occlusive; *c)* alcune metodologie strumentali di ordine fisico, quali iontoforesi e sonoforesi. Scopo del presente studio è stato quello di verificare se la iontoforesi sia in grado di potenziare l'effetto antiossidante e anti-eritema da ultravioletto di tocoferolo topico. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il vantaggio offerto dalla iontoforesi è modesto, incrementando solo del 10% gli effetti ottenuti con la sola applicazione della vitamina E. Dai nostri dati e da quelli della letteratura, tuttavia, emerge che alcune tecniche fisico-strumentali meritano ulteriori studi per cercare di sfruttare al massimo le potenzialità relative all'assorbimento intradermico e per chiarire ulteriori aspetti su come possa essere influenzato il processo di diffusione e l'assorbimento dei prodotti applicati sulla cute.

Parole chiave: iontoforesi, radiazioni ultraviolette, vitamina E.

Summary. *Vitamin E and iontophoresis: control of ultraviolet induced skin erythema.* In order to improve the bioavailability of a drug, without acting on the vehicle, the structure of the same drug or its dosage, it is possible to reduce the integrity of the cutaneous barrier by modifying the intercellular lipids; these regulate the process of transcutaneous absorption making the barrier compact and stable. The different strategies able to increase the permeability of the barrier are: *a)* chemical enhancers; *b)* occlusion techniques; and *c)* instrumental methodologies for local application such as iontophoresis and sonophoresis. The aim of the present study was to determine the contribution of iontophoresis to the antioxidant and ultraviolet antierythema effects of topically applied tocopherol. This technique induces, through an electric field, an increase of flow of neutral molecules and low molecular weight of the drug into the skin, proportional to the entity of the applied current, through preferential channels represented by hair follicles and glands. This study demonstrated that the advantage offered by iontophoresis is low, increasing the absorption of Vitamin E by only 10%. From our data and those of the literature, however, we observe that some instrumental techniques for local application need further studies to better understand intradermal absorption and its influence on the process of diffusion and absorption of topically applied products.

Key words: iontophoresis, ultraviolet radiation, vitamin E.

Introduzione

La cute umana, che può essere considerata come una serie complessa di barriere, rappresenta una via per l'assorbimento intradermico o anche sistemico dei farmaci; il superamento di tale barriera cutanea, tuttavia, è condizionato da alcune caratteristiche della cute e proprietà del farmaco¹.

Sono soprattutto i lipidi intercellulari a regolare il processo di assorbimento percutaneo, rendendo stabile e compatta la barriera². Questa stabilità che limita l'assorbimento percutaneo può essere ridotta, così da rendere possibile la penetrazione dei principi attivi delle formulazioni topiche³.

Anche diversi approcci di ordine fisico sono in grado di interferire con le caratteristiche

strutturali della cute. Tra queste da tempo è stata utilizzata la iontoforesi⁴.

Con questa tecnica si crea un campo elettrico che consente di aumentare il flusso di molecole neutre e di basso peso molecolare del farmaco nella cute, proporzionale all'entità della corrente applicata⁵⁻⁶, attraverso canali preferenziali rappresentati da follicoli piliferi e ghiandole sudoripare.

In questo studio si è voluto verificare se la iontoforesi sia in grado di potenziare l'effetto antiossidante e antieritema da ultravioletto (UV) di tocoferolo topico, già evidenziato in un precedente studio, prima e dopo irradiazione⁷.

Materiali e metodi

Sono stati utilizzati i seguenti apparecchi di valutazione:

1. lampada Philips TL12 con spettro di emissione nell'UV di tipo B (UVB), compreso tra 290 e 320 nm. La lampada era munita di 6 tubi da 40 W, ciascuno con irradianza di 1,4 mW/cm².

2. spettrocolorimetro X-Rite 968 per determinare quantitativamente il grado di eritema UV-indotto; ciò è reso possibile da un sistema tridimensionale di assi cartesiani, in cui l'asse a* esprimeva numericamente le variazioni tra bianco e nero ed il delta a* il colore della cute solo irradiata, quello della cute irradiata e trattata con iontoforesi e vitamina E oppure solo con vitamina E;

3. apparecchio per iontoforesi in grado di emettere corrente elettrica pulsata con intensità compresa tra 0,1 e 1,5 mA, con frequenza (numero di impulsi di corrente/sec) regolabile intorno ai 200 Hz e con ampiezza (durata dell'impulso) compresa tra 100 e 1000 microsec. L'apparecchio era dotato di 2 elettrodi (polo positivo e polo negativo) che venivano posizionati ai margini dell'area cutanea da trattare per un tempo variabile da 15 a 30 min in base al protocollo stabilito. Il collegamento dello strumento ad un computer ha permesso, oltre la raccolta e l'archiviazione dei dati di un soggetto esaminato, il trattamento di 4 soggetti o di 4 aree cutanee dello stesso soggetto contemporaneamente.

E' stata testata una preparazione di vitamina E in forma pura (tocoferolo acetato 100%) ed una crema base come controllo, applicandole sia prima che dopo fotostimolo con UVB.

Lo studio è stato condotto su 20 volontari

sani, 8 di sesso maschile e 12 di sesso femminile, di età compresa fra 25 e 44 anni, durante un periodo di 4 mesi. Sono stati esclusi, sulla base dei dati anamnestici, i soggetti che riferivano precedenti danni da fotoesposizione, recenti esposizioni al sole, fototipo 2 o 4 secondo Fitzpatrick.

In ogni volontario è stata determinata la MED-UVB (Dose Eritemigena Minima) e misurata, a distanza di 24 h, mediante colorimetro. Inoltre, venivano delimitate sulla superficie volare dell'avambraccio sinistro di ciascun soggetto, 4 aree di 2 cm² ciascuna.

I 20 pazienti sono stati divisi in 2 gruppi di 10. In ogni gruppo era adottato un protocollo diverso: il protocollo No. 1 prevedeva di effettuare una iontoforesi con 1 mA di potenza, 100 Hz di frequenza e 500 microsec di ampiezza. La seduta durava 30 min.

Nel protocollo No. 2 la iontoforesi era effettuata con 0,5 mA di potenza, 200 Hz di frequenza e 900 microsec di ampiezza. La seduta durava 30 min.

I parametri venivano modificati allo scopo di abbassare la potenza e ridurre così al minimo gli effetti collaterali riferiti dai soggetti testati (lieve bruciore e prurito durante la seduta sull'area cutanea testata).

Sull'area 1 veniva rilevata la colorimetria basale (colore della cute normale); sull'area 2 si poneva la vitamina E, si fotostimolava la cute con 2 MED di UVB e si riapplicava la vitamina E massaggiandola fino a completo assorbimento; sull'area 3 si poneva la vitamina E prima e dopo fotostimolo facendola assorbire mediante iontoforesi (protocolli 1 e 2); sull'area 4 si poneva, come controllo, la sola crema base prima e dopo fotostimolo con UVB.

Risultati

La misurazione del grado di eritema con colorimetro ha permesso di evidenziare i seguenti dati.

Nel protocollo 1 si è osservato dopo fotostimolo:

- sull'area 3 (vitamina E e iontoforesi) una percentuale di decremento dell'eritema, rispetto al controllo (crema base), di circa il 40%, espressa numericamente da un delta a* compreso tra 2,4 e 4,5;

- sull'area 2 (solo vitamina E), invece, si è registrato un decremento dell'eritema di grado mino-

re, ossia di circa il 30% (delta a* compreso tra 2 e 3,5), risultato peraltro in accordo con il nostro precedente studio.

Su 10 pazienti, 8 riferivano lieve bruciore sulla sede di applicazione degli elettrodi e 9 sensazione di calore sulla cute trattata con iontoforesi; 4 presentavano un obiettivo incremento dell'eritema durante la seduta. Questi sintomi regredivano al termine della seduta. In nessun caso è stato necessario sospendere il trattamento prima del tempo stabilito.

Nel protocollo 2 i risultati erano sovrapponibili, pur utilizzando una potenza minore. Nessun soggetto testato riferiva effetti collaterali, né durante né dopo l'esecuzione del test.

Discussione

Il superamento della barriera cutanea coinvolge proprietà chimico-fisiche del principio attivo e caratteristiche della cute. Le dimensioni e la carica (positiva, negativa o neutra) del principio attivo ne condizionano il rilascio dal veicolo e la successiva penetrazione attraverso il corneo o anche attraverso gli annessi cutanei. Non sono da trascurare modifiche metaboliche del principio attivo, l'emivita e la concentrazione del farmaco⁸.

Determinante è pure l'eccipiente o il veicolo che, agendo con effetto solvente o idratante, o anche modificando pH e temperatura cutanea, può influenzare e facilitare la penetrazione del principio attivo.

Non sono da trascurare le variabili correlate con le caratteristiche della cute. Anche la condizione dello strato corneo è essenziale: la sua bassissima permeabilità a sostanze idrosolubili è legata alla matrice extracellulare lipidica, costituita da ceramidi, colesterolo, acidi grassi liberi in definito rapporto molare, critico e funzionale all'integrità della barriera. E infine la sede cutanea: sedi più ricche di annessi, assorbono meglio molecole di grosse dimensioni ed elettroliti⁹.

Tra le varie strategie in grado di aumentare la permeabilità della barriera sono utilizzabili: a) enhancer chimici che agiscono sia danneggiando direttamente la barriera, sia alterando il rilascio del principio attivo del farmaco applicato (solventi, surfattanti); b) tecniche occlusive che, provocando un forte e transitorio incremento del grado di idratazione del corneo, favoriscono la penetrazione di sostanze, soprattutto idrofile; c) alcune metodologie strumentali di ordine fisico, quali ionofo-

resi e sonoforesi.

Da quanto espresso ne deriva che per migliorare la biodisponibilità del farmaco, oltre che agire sul veicolo o sulla struttura del farmaco stesso e sul suo dosaggio, è possibile agire riducendo l'integrità della barriera cutanea. In un precedente studio⁷ il tocoferolo acetato ha mostrato, quando applicato sulla cute, la massima efficacia antiossidante se usato in forma pura (vitamina E 100%) e se applicato sia prima che subito dopo il fotostimolo, con una diminuzione dell'eritema di circa il 30% rispetto a cute fotoesposta ma non trattata con vitamina E. In questo studio il vantaggio ulteriore offerto dalla iontoforesi è molto ridotto, incrementando solo del 10% gli effetti ottenuti con la sola applicazione della vitamina E.

Dai nostri dati e da quelli della letteratura, tuttavia, emerge che alcune tecniche fisico-strumentali meritano ulteriori studi per cercare di sfruttare al massimo le potenzialità relative all'assorbimento intradermico; al pari, devono essere chiariti ulteriori aspetti su come possa essere influenzato il processo di diffusione e l'assorbimento dei prodotti applicati sulla cute¹⁰.

Bibliografia

1. Wester R, Maibach H. Percutaneous penetration: principles and practices. Marcel Dekker, New York. 1995.
2. Imokawa G, Kuno H, Kawai M. Stratum corneum lipids serve as bound-water modulator. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 845.
3. Werts PW, Madison KC, Downing DT. Covalently bound lipids of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 109.
4. Sloan JB, Soltani K. Iontophoresis in dermatology. A review. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 671.
5. Gangarosa LP, Ozawa A, Ohkido M, et al. Iontophoresis for enhancing penetration of dermatological and antiviral drugs. *J Dermatol* 1995; 22: 865.
6. Santi P, Guy RH. Reverse iontophoresis: parameters determining electrosmotic flow (pH and ionic strength). *Contr Rel* 1996; 38: 653.
7. Nino M, Casula L, Russo I, et al. Effetto antiossidante della vitamina E per uso topico prima e dopo fotostimolo con UVB. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2002; 56: 144.
8. Singh S, Singh J. Transdermal drug delivery by passive diffusion and iontophoresis: a review. *Med Res Rev* 1993; 13: 569.
9. Rougier A, Lotte C, Corcuff TP, et al. Relationship between skin permeability and corneocyte size according to anatomic site, age and sex in man. *J Soc Cosmet Chem* 1988; 39: 15.
10. Santoianni P, Nino M, Calabrò G. Intradermal drug delivery by low-frequency sonophoresis. *Dermatology Online* (in stampa).

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

Risk factors for cutaneous malignant melanoma among aircrews and a random sample of the population

Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H, Sigurgeirsson B, Olafsson Hjaltalin J
Occup Environ Med 2003; 60: 815-820

In alcuni studi l'incidenza del melanoma è stata riscontrata in aumento nel personale addetto ai voli commerciali. Tale dato è stato posto in relazione con l'esposizione a radiazioni cosmiche. Studi norvegesi hanno mostrato differenze statisticamente significative nella possibilità di insorgenza di melanoma nel personale di volo, mentre studi canadesi e danesi hanno dimostrato un aumento di epitelomi (in particolare basocellulari) in tale categoria di lavoratori.

Negli ultimi 30 anni è aumentato il numero di aeroplani in grado di volare sopra i 30.000 piedi con significativo aumento dell'esposizione a radiazioni cosmiche. Le radiazioni cosmiche sono costituita da raggi gamma e neutroni che sono stati considerati, nel 1999 dalla International Agency for Research on Cancer (IARC), potenzialmente carcinogenici per l'uomo. L'esposizione ai raggi UV non è considerata professionale in quanto tali radiazioni non penetrano le cabine di pilotaggio.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare un'eventuale maggiore incidenza di melanoma nel personale viaggiante su aeromobili commerciali nei confronti della popolazione comune. Sono stati indagati, mediante un adeguato questionario, i dipendenti di 2 compagnie aeree Icelandair e Air Atlant ed un gruppo di controllo selezionato dalla popolazione islandese. Sono state reclutate 5.369 persone e 3.013 hanno risposto al questionario. Fra i piloti la partecipazione è stata del 72% contro il 44% della popolazione maschile di controllo e fra le assistenti di volo del 65,4% contro il 57,3% della popolazione femminile.

Le differenze per fattori di rischio costituzionali e comportamentali per melanoma fra personale di volo e campione di popolazione selezionato non si sono dimostrate sostanziali. Una significativa differenza è stata rilevata solo nella maggiore possibilità di esposizione al sole durante le vacanze del personale viaggiante delle compagnie aeree.

Le radiazioni cosmiche non paiono, dunque, rappresentare un fattore di rischio per melanoma, mentre una particolare attenzione va posta all'esposizione a raggi UV durante i periodi di vacanza (in diverse parti del mondo) di cui il personale viaggiante delle compagnie aeree usufruisce maggiormente rispetto alla popolazione islandese di controllo.

Microorganism-induced skin disease in workers exposed to metalworking fluid

Awosika-Olumo AI, Kevin L, Fleming Fallon L Jr.
Occup Med 2003; 53: 35-40

Molti disordini cutanei sono associati all'uso di fluidi per la lavorazione dei metalli: dermatiti da contatto sia irritanti che allergiche, follicoliti, melanodermie, leucodermie, epitelomi spinocellulari, acne, cheratosi da oli, etc.

In questo studio vengono indagate le dermatiti associate a contatto con fluidi contaminati derivati dalla lavorazione del metallo, in operai di 2 industrie produttrici di accessori per automobili in Ohio.

Sono stati indagati lavoratori che utilizzavano fluidi contenenti irritanti, come formaldeide, bicromato di potassio, trietanolamina e diisocianato. E' stata esclusa, inizialmente, un'allergia da contatto con l'esecuzione di patch test. Sono stati valutati 71 lavoratori: il 26% di quelli esposti riferiva problemi cutanei, non inquadabili nelle patologie sopraricordate; nessuno dei lavoratori non esposti lamentava sintomi. La maggior parte dei lavoratori interessati riferiva miglioramento o risoluzione della patologia dopo astensione dal lavoro. I lavoratori più frequentemente soggetti a patologia dermatologica erano gli addetti alle presse e gli assemblatori.

Sono stati prelevati campioni dei fluidi di lavorazione dai mezzi di protezione individuale e dal materiale d'uso ed eseguiti esami colturali batteriologici e micologici. Il 68% dei campioni esaminati ha mostrato batteri in concentrazione sufficiente a causare infezioni; in un caso sono stati evidenziati miceti. Fra i materiali studiati, guanti di cotone, tessuti monouso e materiali di pulizia sono risultati fra le maggiori fonti di infezione.

Questo studio documenta il dato che i fluidi di lavorazione di metalli possono fornire un terreno di crescita per microrganismi patogeni. Un uso improprio dell'equipaggiamento di protezione individuale, dei materiali e prodotti di pulizia ed una scarsa igiene personale, possono portare ad una contaminazione microbica e costituire, pertanto, fonte di infezioni cutanee o causa di peggioramento di preesistenti patologie dermatologiche. E', dunque, auspicabile il corretto uso dei mezzi di protezione individuale e delle metodiche di lavorazione per evitare inutili e costose patologie legate soltanto a contaminazione microbica.

The importance of occupational skin diseases in the United States

Lushniak B D

Int Arch Occup Environ Health 2003; 76: 325-330

Negli USA le malattie cutanee rappresentano le più frequenti patologie non traumatiche di origine professionale: queste pertanto, unitamente alla loro potenziale cronicità ed alla possibilità di prevenirle, costituiscono un serio problema di sanità pubblica.

Ottenere dati epidemiologici corretti e correlabili tra loro, comunque, non è facile: le patologie dermatologiche professionali sono infatti generalmente sottostimate, in quanto in alcuni stati non vi è obbligo di notifica; esse, inoltre, vengono valutate e diagnosticate da medici specialisti di vario tipo, spesso non adeguatamente preparati per una corretta diagnosi, probabilmente solo una parte dei soggetti affetti si rivolge al medico, sottovalutando l'importanza della propria condizione. Inoltre, non è sempre possibile valutare correttamente pregresse esposizioni, soprattutto in caso di rapida guarigione del singolo evento, in presenza di dati anamnestici non attendibili ed in caso di frequente modifica delle mansioni lavorative.

Una stima dell'importanza delle patologie cutanee di origine professionale in ambito di sanità pubblica include il numero assoluto dei casi, l'incidenza, la prevalenza, l'impatto economico, la prognosi e l'eventuale potenziale prevenzione.

Il BLS (Bureau of Labour Statistics) conduce studi annuali su lavoratori delle industrie private degli USA: i dati acquisiti sono condizionati dalla compliance dei lavoratori e dei datori di lavoro, così come dal corretto riconoscimento e dalla diagnosi delle patologie professionali.

Le dermatopatie professionali più frequentemente riconosciute dal BLS includono la dermatite da contatto sia allergica (la più frequente) che irritante, l'acne da oli industriali, le ulcere da cromo, le ustioni chimiche; attualmente rappresentano il 10-15% delle patologie professionali.

L'impatto economico è notevole e può essere misurato in termini di costi sanitari (visite mediche, terapie farmacologiche), di entità del rimborso e di inabilità del lavoratore, ma anche in termini di costi indiretti dovuti alla mancata produzione per assenza del soggetto dal lavoro.

Una stima della gravità della patologia è data dal numero di giorni lavorativi persi dal paziente, anche se tale stima può essere influenzata da fattori istituzionali ed amministrativi, dalla corretta e tempestiva diagnosi, dalla flessibilità e variabilità del lavoro (spesso si trova il modo di evitare l'esposizione, senza che sia necessario l'allontanamento dal lavoro), da fattori personali (risposta individuale alla malattia).

Anche negli USA i dati raccolti nei diversi stati non possono essere confrontati tra loro in quanto non esistono regole univoche per la definizione della patologia, dell'inabilità e dell'entità di rimborso a cui il lavoratore ha diritto.

I dati raccolti dal BLS nel 1993 hanno dimostrato che gli ambiti lavorativi più frequentemente interessati sono l'industria del cuoio e della concia delle pelli, l'agricoltura, il turismo, l'industria della gomma e della plastica.

La prevenzione delle patologie cutanee professionali essenzialmente consiste: nell'identificare le sostanze allergizzanti o irritanti; nel sostituire tali sostanze con altre meno allergizzanti o irritanti; nel controllare l'esposizione a rischio riducendola al minimo possibile; nell'utilizzare abbigliamento ed accessori, come adeguati mezzi di prevenzione individuale, per evitare contatti potenzialmente pericolosi; nel promuovere l'igiene personale; nella corretta e tempestiva diagnosi di tali forme per evitare sottostime e mancate segnalazioni.

La reale correlazione con l'attività lavorativa deve essere stabilita da medici qualificati, generalmente specialisti in medicina del lavoro o in dermatologia, mediante adeguata valutazione anamnestica e clinica e con l'ausilio di opportuni accertamenti diagnostici.

L'obiettivo dell'US Public Health Service per il 2010 è di ridurre le patologie professionali dermatologiche nazionali ad una incidenza annuale non superiore a 46 casi per 100.000 lavoratori (rispetto al dato del 1997 pari a 67 casi per 100.000 lavoratori).

Generalized skin reactions in relation to trichloroethylene exposures: a review from the viewpoint of drug-metabolizing enzymes

Nakajima T, Yamanoshita O, Kamijima M, Kishi R, Ichihara G.

J Occup Health 2003; 45: 8-14

Il tricloroetilene è utilizzato in campo industriale come solvente per rimuovere sostanze grasse da pezzi metallici o come sostanza chimica per produrre altri agenti chimici. E' in grado di determinare diverse patologie come danni epatici, nevralgia trigeminale o polineuropatie, dermatiti irritative. Il tricloroetilene, inoltre, è in grado di determinare severe dermatiti generalizzate associate ad epatite.

La revisione della letteratura (sono stati descritti 13 casi) ha dimostrato che i casi di intossicazione associati a grave dermatite interessavano lavoratori relativamente giovani, senza preferenza di sesso, e per lo più si manifestavano entro un mese dall'esposizione. I livelli di esposizione variavano da un minimo di 9 ad un massimo di 800 ppm.

Clinicamente sono state osservate, variamente associate, manifestazioni quali epatomegalia con incremento degli indici di citolisi epatica, febbre (talora anche elevata), nausea con dolori addominali e diarrea, perdita di appetito.

I sintomi dermatologici erano variegati: dermatite esfoliativa diffusa, eritema a volto, tronco ed arti associato ad intenso prurito ("flushing dello sgrassatore"), eczema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson. Non è ancora chiaro come il tricloroetilene sia in grado di causare reazioni cutanee generalizzate e disfunzione epatica. Le vie metaboliche di tale sostanza sono sostanzialmente due: attraverso il citocromo P450 ed attraverso la via dell'enzima glutatione-S-transferasi, nella quale riveste un ruolo importante anche l'enzima N-acetil-transferasi (NAT). Per tale enzima sono stati codificati due geni: NAT1 e NAT2. E' stato dimostrato che un polimorfismo genetico per NAT2 può aumentare la suscettibilità di un individuo allo sviluppo di reazioni cutanee ed epatiche da esposizione a tricloroetilene (forse per il suo alterato metabolismo, con conseguente accumulo di aldeidi per inibizione dell'aldeide-deidrogenasi).

Maggiori dati, tuttavia, saranno possibili solo mediante lo studio di una popolazione più ampia di soggetti esposti.

Incidence of lung, eye and skin lesions as late complications in 34,000 iranian with wartime exposure to mustard agent

Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M, Haines D.
J Occup Environ Med 2003; 45: 1136-1143

Durante gli 8 anni di guerra tra Iran ed Iraq (1980-1988) le forze armate irachene hanno frequentemente utilizzato agenti chimici contro bersagli iraniani sia militari che civili nelle città di confine. I principali erano gli agenti "nervosi", che bloccano la trasmissione nervosa, ed i "gas mostarda" o agenti vescicanti. L'uso tattico di queste ultime sostanze è favorito dal loro basso costo, dalla facilità di produzione e di disseminazione, e mira a costringere l'avversario alla permanenza in luoghi sicuri con conseguente riduzione della capacità militare offensiva. Sono, infatti, in grado di provocare ingenti danni alle persone esposte, operando come agenti alchilanti mediante l'aggiunta irreversibile di un gruppo alchilico a componenti cellulari quali proteine ed acidi nucleici e portando alla perdita dell'integrità funzionale e strutturale delle cellule e dei tessuti. A livello cutaneo causano intenso dolore, bruciore e la formazione di bolle. La tossicità è più elevata quando questi prodotti vengono assorbiti attraverso il tratto respiratorio, le aree delle pieghe ascellari, dei genitali e l'occhio. La morte può sopravvenire per soffocamento dovuto a danno respiratorio acuto.

L'esposizione ai "gas mostarda" è associata anche a patologie croniche che si sviluppano a lungo termine quali dolore neuropatico cronico, aumentata suscettibilità a neoplasie, danni oculari, difetti della spermatogenesi, alterazioni cutanee e respiratorie. In tale studio sono state indagate le patologie croniche sicuramente riferibili a tale esposizione. Dall'analisi dei dati relativi a 34.000 iraniani seguiti per 13-20 anni dopo l'esposizione bellica, è emerso che i problemi più comuni avevano interessato occhi, cute e, soprattutto, apparato respiratorio.

Le lesioni dermatologiche sono state osservate nel 24,5% dei soggetti esposti. La pigmentazione melanica della cute è frequentemente alterata (sia aumentata che diminuita) e spesso viene riferita maggiore fragilità cutanea con facile formazione di vescico-bolle in seguito a traumi minimi. Le patologie dermatologiche riportate sono state giudicate di lieve entità nel 23% dei casi (xerosi cutanea, vitiligine, prurito e bruciore, alopecia areata, psoriasi, lichen simplex, acne nodulo-cistica ed idrosadeniti, cicatrici e cheloidi, orticaria cronica, dermatofitosi croniche) e, di grado moderato, nell'1,5% (iper-ipopigmentazione estesa, eczema grave, prurigo, lesioni vescicolari ricorrenti generalizzate, cicatrici e cheloidi con limitazioni funzionali, carcinoma basocellulare). Solo in 8 pazienti si è sviluppato un carcinoma spinocellulare.

Il risultato di tale studio, anche considerando le patologie oculari e respiratorie, è sicuramente rilevante per le strategie mediche di supporto ai militari ed ai civili potenzialmente esposti in periodo bellico a tali agenti chimici.

Effectiveness of skin protection creams as a preventive measure in occupational dermatitis: a critical update according to criteria of evidence-based medicine

Kütting B, Drexler H.
Int Arch Occup Environ Health 2003; 76: 253-259

In Germania il numero delle malattie dermatologiche professionali è aumentato negli ultimi anni. Rappresentano, infatti, la seconda causa di patologia professionale più frequente. E', pertanto, ovvio che una particolare attenzione vada posta alle misure preventive.

Da alcuni anni è stato individuato un programma in 3 fasi per una migliore protezione della cute in ambiente lavorativo. Esso prevede: l'utilizzo di creme barriera per prevenire la penetrazione di sostanze potenzialmente pericolose attraverso la cute, l'accurata pulizia della cute per evitare un prolungato contatto con sostanze patogene e la cura della propria cute dopo il lavoro per prevenire patologie dermatologiche profes-

sionali.

Lo studio su tali punti è stato effettuato secondo il metodo della evidence-based medicine attraverso ricerca bibliografica mirata sui quesiti sopra riportati. E' stato utilizzato come motore di ricerca PubMed in quanto valido e gratuito.

Numerosi studi, in vivo ed in vitro, sono stati effettuati per valutare l'efficacia di creme barriera con azione protettiva verso eventuali agenti patogeni, soprattutto in rapporto alle reali condizioni degli ambienti lavorativi. Non vi sono, comunque, dati definitivi, in quanto mancano studi statistici randomizzati.

Pochissimi dati sono presenti per affermare il reale beneficio di creme barriera nell'ambiente lavorativo. E' stato comunque evidenziato come un miglioramento nella prevenzione di patologie dermatologiche in ambiente lavorativo sia stato ottenuto soprattutto in lavoratori adeguatamente istruiti sull'utilizzo di creme barriera, mezzi di protezione individuale, pulizia e cura della cute dopo l'attività lavorativa. L'uso di creme barriera, generalmente dai costi elevati, non viene per il momento ritenuto come assolutamente efficace, mentre un'accurata educazione sanitaria sulla cura della propria cute pare ottenere buoni risultati a costi generalmente contenuti.

Dermatoepidemiologia (a cura di Gabriella Fabbrocini)

Perché una rubrica di dermatoepidemiologia?

Quando mi è stato chiesto di dare vita ad una rubrica di "Dermatoepidemiologia", ho accettato con grande entusiasmo perché è sempre più crescente, negli ultimi anni, l'esigenza di fonti editoriali che non producano solo un accumulo indiscriminato di informazioni, una rincorsa e un rapido consumo delle novità, ma forniscano strumenti interpretativi di dati scientifici secondo il paradigma, ormai largamente accettato, di una medicina basata sulle prove di efficacia. Un approccio siffatto consente di coniugare in un prossimo futuro l'occhio clinico e l'occhio virtuale della ricerca, senza dimenticare la soggettività del singolo paziente. La nascita di una rubrica dedicata alla dermatoepidemiologia rappresenta un'occasione di approfondimento sulle voci bibliografiche più recenti che possano meglio spiegare il senso di questa branca della dermatologia e di quanto sia utile la sua comprensione non solo come disciplina arida fatta di numeri, ma utile in termini di capacità di esplicitazione dei criteri di osservazione e di strumenti di analisi in grado di cogliere i nessi che legano tra loro causa e effetto.

Oggi, nel mondo scientifico nazionale ed internazionale, tanti progetti sono promossi in campo dermatologico, grazie all'ampliamento delle competenze della dermatoepidemiologia. Se da un lato la sua comprensione può fornire conoscenze indispensabili per operare scelte di strategie preventive e di pianificazione dei servizi, dall'altro concorre allo sviluppo della scienza dermatologica come disciplina che passa attraverso una revisione metodologica dei dati disponibili in tema di eziologia, prognosi e strategie terapeutiche.

Ma una rubrica di dermatoepidemiologia vuole essere un'opportunità per i lettori per sottoporre i propri quesiti, per segnalare i propri studi, le proprie iniziative in tale campo nonché la richiesta di collaborazione con altri gruppi di studio e di ricerca per una raccolta più sistematica di dati ed un'interpretazione più generale dei risultati. Conto, dunque, sulla vostra collaborazione, affinché questa rubrica non diventi una pagina statica da sfogliare frettolosamente, ma un'occasione dinamica, moderna ed innovativa in un campo in cui tutti abbiamo ancora molto da apprendere e approfondire.

Un po' di storia e alcune regole di base

Dermatoepidemiology. III. ABC principles for a critical review of the literature

Chuang T Y, Mirowski G W, Reizner G T.
Int J Dermatol 1998; 37: 1-6

L'epidemiologia studia le malattie che occorrono più frequentemente nella popolazione. Come le altre scienze, l'epidemiologia enfatizza l'osservazione descrittiva e analitica, la sperimentazione clinica, gli interventi comportamentali e la praticità dei test diagnostici. Il termine deriva dal greco *επι* (= riguardo), *δemos* (= gente) e *λογος* (= dottrina).

L'epidemiologia clinica è l'applicazione di principi e metodi epidemiologici riferiti a problemi presenti in medicina clinica, includendo quindi anche quelli dermatologici. Per i dermatologi comprendere questa disciplina è importante quanto approfondire altri tipi di discipline, come immunologia, microbiologia e dermatopatologia.

Il riconoscimento della malattia di Lyme, ad esempio, è un classico lavoro di studio epidemiologico che individua una patologia "infettiva". Nel 1972, una patologia caratterizzata da eritema cronico migrante fu associata ad artrite endemica da Lyme. Dal 1975, il meccanismo patogenetico fu attribuito ad un agente infettivo. Nel 1980, la spirocheta rappresentò il primo agente etiologico sospetto e nel 1982, la *Borrelia burgdorferi* fu identificata come l'agente eziologico.

Lo studio sull'esposizione a esaclorobenzene è un tipico esempio di patologia "cronica" epidemiologica, identificata come porfria turca. La patologia si manifestò nel 1955, quando furono visti casi sporadici di porfria nell'est della Turchia. Nel 1957 fu descritto un primo caso simile alla porfria eritropoietica; negli anni successivi si sviluppò in oltre 3.000 pazienti la porfria "epidemica". La causa era dovuta all'ingestione di semi di frumento trattati con fungicidi contenenti 20% di esaclorobenzene.

"I metodi epidemiologici" per la ricerca, definiti altrove come Dermatoepidemiologia, includono studi osservazionali descrittivi, studi osservazionali analitici, studi sperimentali epidemiologici e test di sensibilità e specificità, nonché valori predittivi positivi/negativi.

"I principi epidemiologici", invece, includono la corretta interpretazione di dati, la minimizzazione degli errori e la comprensione della variabilità fisiologica nei dati collettivi.

La regola dell' "ABC" per una corretta interpretazione dei dati della letteratura

Nell'interpretazione degli studi esistono 3 regole fondamentali da utilizzare: la valutazione o stima ("appraisal") che include la generalizzazione e l'associazione delle caratteristiche considerate; gli errori ("bias") che includono errori di selezione, d'informazione e di confondimento; il caso ("chance") che è influenzato dall'ampiezza campionaria, dalla significatività statistica e dalla variabilità normale dei dati nella popolazione. La conoscenza di questi principi permette una migliore interpretazione clinica dei dati a disposizione in campo dermatologico.

Nel prossimo appuntamento analizzeremo in dettaglio i 3 principi generali (appraisal, bias e chance), per poter fornire uno strumento utile alla revisione di ampie casistiche cliniche.

Alcuni campi di applicazione della dermatoeziologia

Ricorderemo: trial clinici, bisogno di salute ed epidemiologia descrittiva, fattori eziologici e prognostici, la qualità della ricerca in dermatologia, farmacoepidemiologia, farmacoeconomia, rivisitazioni sistematiche e sviluppo di linee guida.

La dermatoeziologia in Italia

Il Gruppo Italiano Studi Epidemiologici (GISED), istituito nell'ambito della SIDEV nel 1986, rappresenta l'esito di una collaborazione sempre più stretta tra dermatologi, epidemiologi e farmacologi clinici. Al gruppo aderiscono 48 Centri dermatologici italiani, sia universitari che ospedalieri.

Le linee di ricerca vengono stabilite annualmente nel corso di un meeting.

La dermatoeziologia in Europa

European Dermatoepidemiology Network (EDEN) è stato fondato nel 1995 per promuovere i legami tra i diversi paesi europei nel campo della dermatoeziologia.

International Dermatoepidemiology Association (IDEA) è nata nel 1996 per le professionalità della sanità pubblica nel mondo, che hanno interesse nell'epidemiologia delle malattie cutanee.

I due organismi, EDEN e IDEA, organizzano un joint meeting ogni 3 anni.

Appuntamento

International Congress on Epidemiology Causes and Prevention of Skin Diseases, 10-12 ottobre 2004, Venezia, Scuola Grande S. Giovanni Evangelista.

SIDAPA: quota associativa 2005

Il Consiglio direttivo della SIDAPA, in data 28.10.2004, ha deliberato che la quota associativa per l'anno 2005 rimarrà invariata (€ 55,00). A quanti non in regola con il pagamento da oltre 2 anni, verrà concessa, in via eccezionale, la possibilità di mantenere la qualifica di Socio versando un contributo forfettario di € 120,00. Con l'occasione si ricorda che la quota associativa consente di ricevere la rivista quadrimestrale "Annali Italiani di Dermatologia allergologica, clinica e sperimentale". L'invio della rivista sarà interrotto a quanti non in regola con la quota associativa.

Modalità di pagamento

A favore di Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale tramite:

- bonifico bancario (San Paolo Banco di Napoli, agenzia n. 40, filiale Napoli ovest, Policlinico, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, c.c. n. 000027005421, ABI 01010, CAB 03595, CIN D);
- assegno bancario non trasferibile (da spedire al Tesoriere della SIDAPA Prof. Nicola Balato, Clinica Dermatologica, Università "Federico II", via S. Pansini 5, 80131 Napoli).

Come iscriversi alla SIDAPA

Inviare al Presidente della Società (Prof. Paolo Lisi, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Policlinico Monteluce, Via Brunamonti, 06122 Perugia) domanda sottoscritta da due Soci, secondo lo schema sottoriportato. Per consentire l'uso dei dati inseriti nell'elenco della Società, è indispensabile sottoscrivere anche l'autorizzazione alla pubblicazione dei dati personali, che saranno trattati secondo la Legge 675-96.

✂-----
Richiesta di associazione alla SIDAPA

Io sottoscritto

Cognome	Nome
Data di nascita	Codice fiscale
Indirizzo	Città e CAP
	Provincia
Telefono	E-mail
Fax	
Laureato in	Specialista in
Specializzando in	Docente di
Qualifica professionale	Struttura/ente di appartenenza
1° socio referente	2° socio referente

presa visione degli obiettivi della Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA) riportati in statuto, dichiaro di accettarli e

CHIEDO

di divenirne socio.

Data Firma

Io sottoscritto autorizzo a raccogliere, registrare ed utilizzare i dati personali per i fini propri della SIDAPA nei limiti consentiti dalle leggi vigenti (L. 675 del 31.12.96 e successive modifiche ed integrazioni).

Data Firma

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 (*)
 Lyrat® 5%
 Mercaptobenzotiazolo mix 2%
 Vaselina

(tutti in vaselina salvo diversa indicazione)

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

Congressi

8-9 aprile 2005

Il bambino e l'ambiente (corso teorico-pratico in dermatologia pediatrica)
 Napoli, Castel dell'Ovo

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.sgccongress.it

13-16 aprile 2005

XX Congresso nazionale S.I.D.C.O.
Dermochirurgia: Ieri, Oggi, Domani
 Roma, Aurelia Convention Centre

Presidente: M. Laurenza
Segreteria organizzativa: Ufficio Didattica e Congressi IDI
 Via dei Monti di Creta 104, 00167 Roma
 Tel: 0666464458; fax: 0666464496
 e-mail: congressi@idi.it
 Internet: www.idi.it

5-7 maggio 2005

8th Congress of the European Society for Pediatric Dermatology
 Budapest, Hilton Budapest Congress Centre, Hess András tér 1-3

Presidente: E. Török
Segreteria organizzativa: Convention Budapest Ltd.
 P.O. Box 11, 1461 Budapest (Hungary)
 Tel: (361)2990184/5/6; fax: (361)2990187
 e-mail: zspapp@convention.hu
 Internet: www.espd2005.com

8-11 giugno 2005

2° Congresso Nazionale Unificato di Dermatologia e venereologia
 Genova, Magazzini del Cotone

Presidenti: L. Massone, A. Rebora
Segreteria organizzativa: Congress Studio
 Ple Stefano Turr 5, 20149 Milano
 Tel: 023196951; fax: 0233604939
 e-mail: dermatologia@congress-studio.it
 Internet: www.dermatologia2005.it

27-28 ottobre 2005

5° Congresso nazionale SIDAPA
 Bagni di Tivoli (Roma), Grand Hotel Duca D'Este

Presidenti: E. Berardesca, A. Cristaudo
Segreteria organizzativa: SGC Congressi
 Via Salvo d'Acquisto 73, 81031 Aversa (CE)
 Tel: 0818154619; fax: 0815044177
 e-mail: sgc.web@tin.it
 Internet: www.sgccongress.it

Indice degli Autori del volume 58 (2004)

Acciai Maria Cristina	20, 64	De Meo Michele	87	Pazzaglia Massimiliano	16
Agostinelli Daniela	12	Del Sorbo Antonio	96	Primavera Grazia	46
Angelini Gianni	30	Del Vecchio Susanna	87	Rescigno Orsola	104
Assalve Danilo	58	Di Lella Emanuela	12	Resti Alessandro	20, 64
Balato Anna	26	Di Simone Luisa	104	Ruggiero Simona	104
Balato Nicola	26	Fabbrocini Gabriella	96, 104, 116	Santojanni Pietro	104, 109
Berardesca Enzo	46	Filotico Raffaele	7, 41	Scrimieri Valentina	1
Bianchi Tommaso	16	Foti Caterina	1, 30	Sertoli Achille	20, 54, 64
Bocchicchio Generoso	54	Francalanci Stefano	64	Silvani Simonetta	16
Bonomonte Domenico	30, 68	Hansel Katharina	58	Simeone Emilio	96
Brunelli Laura	12	Kunkar Claudio	54	Stingeni Luca	12
Carnevali Carlo	54	Lisi Paolo	12, 58, 81	Tosti Antonella	16
Carrera Manuela	46	Margheri Mauro	64	Vena Gino Antonio	7, 41, 87
Cassano Nicoletta	7, 41, 87	Mastrandrea Valentina	1	Virgili Annarosa	62
Casula Lucia	109	Mauro Luigi	64	Voudouris Stylianos	16
Colombo Emanuela	62	Monfrecola Giuseppe	96, 104	Zampino Maria Rosaria	62
Conserva Anna	1	Nino Massimiliano	26, 109		
Corazza Monica	34, 62	Parrini Laura	20, 54		
D'Agliano Stefano	54	Pasolini Giorgio	74, 102		
D'Argento Vito	7, 41, 87	Patruno Cataldo	26		

Indice analitico del volume 58 (2004)

Alimenti	7, 87	Essenze naturali	1	Questionario	26
Allergeni occulti	87	Etichettatura	87	Radiazioni ultraviolette	109
Anafilassi	87	Euxyl K400®	16	Reazioni avverse a farmaci	81
Anafilassi da sforzo	7	Fonderia	54	Resine di rifinitura	20
Angioedema	81	Formaldeide	16	Siero autologo	12
Anidride maleica	58	Fotoesposizione	96, 104	Silicone	58
Autoanticorpi	12	Fototipo	96	Sole	96, 104
Aziridine polifunzionali	64	Imidazolidinilurea	16	Spearmint	30
Bambini	26, 104	Industria tessile	20, 64	Stimoli termici	68
Carvone	30	Iontoforesi	109	Tacrolimus	58
Cheilite allergica da contatto	62	Kathon CG®	16	Terapia	7, 41
Congelamento	68	Lyral®	1	Test intradermico	12
Conservanti	16	Mentha piperita L.	30	Tintoria	20
Corticosteroidi	58	Mentha spicata L.	30	Ustione	68
Cosmetici	16, 62	Mentolo	30	Vitamina E	109
Cute etnica	46	Miliaria	68		
Dermatite allergica da contatto	1, 16, 30, 58	Nichel	54		
Dermatite allergica da contatto professionale	20, 54, 64, 112	Orticaria	30, 81		
Dermatite atopica	26, 58	Orticaria colinergica	41		
Dermatoepidemiologia	116	Orticaria cronica	12		
Dermatologia ambientale	68, 112	idiopatica			
Diagnosi	7, 41	Parabeni	16		
Difenilmetano- 4,4'-diisocianato	54	Patch test	54, 58		
Educazione sanitaria	104	Patogenesi	7, 41, 81		
Elettricità	68	Peppermint	30		
Eritema ab igne	68	Piede da trincea	68		
Eritema pernio	68	Pimecrolimus	58		
Eritromelalgia	68	Prevenzione	96, 104		
Esercizio fisico	41	Profumi mix	1		
		Propil gallato	62		
		Protesi mammaria	58		
		Qualità di vita	26		
		Quaternium 15®	16		

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



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

NESSUNA, A PERUGIA.



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



Un Ateneo per grandi aspettative.
www.unipg.it

Idrovel

*Per una risposta mirata
nelle diverse manifestazioni
della secchezza cutanea.*

Idrovel crema
Crema emolliente e protettiva.

Idrovel forte
*Crema emolliente ad azione
intensiva.*

Idrovel 40
*Crema emolliente ad
azione cheratoregolatrice.*

Idrovel bagno
*Olio da bagno emolliente
e protettivo.*

Idrovel lenitivo
*Emulsione fluida emolliente
e rinfrescante.*



Tradizione ed evoluzione in dermatologia

Tradizione ed evoluzione in dermatologia

Tradizione ed evoluzione in dermatologia



**Laboratori Farmaceutici
Savoma Medicinali S.p.a. - Parma**