

# Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 60, NUMERO 1, GENNAIO-APRILE 2006

DIRETTORE: PAOLO LISI



Monte Meru Editrice

# Dermatite allergica da scarpe?

Dalla ricerca italiana **a.skinshoes**,  
la calzatura in pelle  
che risolve il problema.



Dalla ricerca italiana nasce **a.skinshoes**, la calzatura in grado di risolvere finalmente il problema della DAC da scarpe. In che modo? Nel modo più naturale: escludendo dalle lavorazioni e quindi dal prodotto finito le sostanze che la determinano. Il processo produttivo di **a.skinshoes** è assolutamente innovativo ed unico al mondo. I controlli affidati al Dipartimento di Scienze Dermatologiche dell'Università di Firenze rappresentano un'ulteriore dimostrazione della serietà e del costante impegno nel migliorare il prodotto. Per questo **a.skinshoes** è la calzatura destinata a cambiare per sempre lo stile di vita dei soggetti affetti da DAC da scarpe. **a.skinshoes** la soluzione che mancava adesso c'è.



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**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.** Trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'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:* È 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 (CL<sub>cr</sub>) del paziente espresso in ml/min. Il valore CL<sub>cr</sub> (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 6 mesi. Sono comunque disponibili dati clinici relativi al trattamento con il racemo: fino ad un anno in pazienti con orticaria cronica e rinite allergica cronica 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 controindicata 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 del 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, glipizide 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.** 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 deve usare cautela nel prescrivere il trattamento a donne in gravidanza o nel periodo di allattamento. **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, taluni pazienti in terapia con Xyzal possono avvertire sonnolenza, affaticamento ed astenia. Pertanto i pazienti che devono guidare, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari devono tenere presente la risposta individuale al farmaco. **4.8 Effetti indesiderati.** Durante gli studi clinici, 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 da lievi a 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 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 sedativo, quali sonnolenza, affaticamento ed astenia è risultata complessivamente più frequente (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%).

In aggiunta alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici e sopra elencate, nell'esperienza post marketing sono stati riportati casi molto rari di reazioni avverse al farmaco, riportate di seguito.

- Alterazioni del sistema immunitario: ipersensibilità inclusa anafilassi
- Alterazioni dell'apparato respiratorio del torace e del mediastino: dispnea
- Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: nausea
- Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: edema angioneurotico, prurito, rash, orticaria

- Indagini diagnostiche: aumento ponderale. **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 nel caso in cui sia passato poco tempo dall'ingestione. L'emodialisi non risulta efficace per eliminare la 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 H<sub>1</sub>, periferici. Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H<sub>1</sub> umani (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Levocetirizina si dissocia dai recettori H<sub>1</sub> 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 della "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 riduzione del reclutamento di eosinofili. L'efficacia e la sicurezza di levocetirizina sono state dimostrate in numerosi studi clinici, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su pazienti affetti da rinite allergica stagionale o rinite allergica perenne. Uno studio clinico della durata di 6 mesi, che ha coinvolto 551 pazienti (comprendente 276 pazienti trattati con levocetirizina) affetti da rinite allergica persistente (sintomi presenti 4 giorni alla settimana per almeno 4 settimane consecutive) e sensibilizzati agli acari della polvere di casa ed al polline delle graminacee, ha dimostrato che levocetirizina 5 mg è risultata significativamente più potente dal punto di vista clinico e statistico rispetto al placebo nel miglioramento del punteggio totale dei sintomi della rinite allergica nel corso dell'intera durata dello studio, senza alcuna tachifilassi. Durante l'intera durata dello studio, levocetirizina ha migliorato significativamente la qualità di vita dei pazienti.

*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 modificato dall'assunzione di cibo, ma la concentrazione del picco è ridotta e ritardata. *Distribuzione:* Non sono disponibili dati di distribuzione tissutale nell'uomo o riguardanti il passaggio di levocetirizina attraverso la barriera emato-encefalica. Nei ratti e nei cani, i più elevati livelli tissutali sono stati trovati nel fegato e nei reni, i più bassi a livello SNC. 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 ± 1,9 ore. Il valore medio della clearance corporea totale apparente è risultato di 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale della levocetirizina e dei metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell'85,4% della dose somministrata. L'escrezione media per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. *Insufficienza renale:* La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina. Pertanto si raccomanda di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina, in base alla clearance della creatinina, nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato o severo. Nei soggetti con anuria da insufficienza renale allo stadio terminale, la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina eliminata durante un ciclo standard di emodialisi di 4 ore, è risultata inferiore al 10%.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici non rivelano particolari rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Nucleo: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, magnesio stearato. Rivestimento: Opadry® Y-1-7000 composto da: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), 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, - 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.** 22 Luglio 2005



*I dermocosmetici ad alta tollerabilità  
per pelli sensibili, allergiche e reattive.*



# no all DERMA

Un approccio globale per la massima tollerabilità. I prodotti NoAll Derma non contengono sostanze comunemente riconosciute come causa di allergie e intolleranze: conservanti, coloranti, profumi, lanolina. Hanno una formulazione essenziale e sono privi di impurità e contaminazioni.

I risultati di sicurezza, efficacia e gradevolezza cosmetica sono dimostrati da accurati test clinici in vitro e in vivo, anche su cute allergica o affetta da forme di eczema.

Tutti i prodotti NoAll Derma sono testati su soggetti allergici al nickel.

## FLUIDO IDRATANTE



## CREMA BASE



## PASTA ALL'OSSIDO DI ZINCO



## DETERGENTE FLUIDO CORPO-CAPELLI



## LATTE DETERGENTE



[www.unipg.it](http://www.unipg.it)

11 facoltà  
29 dipartimenti  
37 centri di ricerca

Comunicazione e Relazioni esterne - [comunica@unipg.it](mailto:comunica@unipg.it)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI PERUGIA



Il luogo giusto  
dove studiare



Un Ateneo per grandi aspettative

# 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

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)  
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)  
Domenico Bonamonte (Bari)  
Stefano Caraffini (Perugia)  
Andrea Cavani (Roma)  
Monica Corazza (Ferrara)  
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)  
Gino Antonio Vena (Bari)

#### Pubblicità

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare  
nell'aprile 2006  
dall'Unione Tipografica Folignate  
Via A. Morettini, 11  
06034 Foligno (PG), Italia

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



Monte Meru Editrice

**Notizie amministrative****Abbonamenti 2006**

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 007010006177 intestato a Monte Meru S.r.l.

**Privacy**

L'Editore si impegna a gestire i dati personali degli abbonati e i Soci SIDAPA con la massima riservatezza, secondo quanto disposto ai sensi del Dlgs 30

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

**Inserzioni pubblicitarie**

Le richieste vanno indirizzate al Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica 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

## Contenuto

### Rassegne

L'angioedema  
*Nicoletta Cassano, Rosamaria Ieva e Gino Antonio Vena.* ..... » 1

Gli antistaminici di ultima generazione nell'orticaria: quali i vantaggi rispetto al passato?  
*Paolo Lisi.* ..... » 9

### Articoli originali

La sensibilizzazione da contatto nei pazienti affetti da ulcere degli arti inferiori  
*Sarah Capriata, Agostina Legori e Alberico Motolese.* ..... » 15

Sensibilizzazione ai metalli delle protesi ortopediche: uno studio su 50 pazienti  
*Gianfranco Altomare, Margherita Minini, Michela Taglioni e Andrea Altomare.* ..... » 22

### Comunicazioni in breve

Patch test con specialità medicinali contenenti antistaminici: studio su 82 pazienti  
*Massimiliano Nino, Nicola Balato, Fabrizio Ayala e Fabio Ayala.* ..... » 26

### Casi clinici in breve

I dispositivi di protezione individuale quali causa indiretta di dermatite allergica da contatto professionale  
*Veronica Bellini, Stefano Caraffini e Luca Stingeni.* ..... » 30

### Rubriche

#### *Dermatite atopica*

Dermatite atopica: problematiche di definizione e inquadramento patogenetico  
*Alessandro Borghi e Monica Corazza.* ..... » 33

**Notiziario** ..... » 37

## Contents

### Reviews

Angioedema <i>Nicoletta Cassano, Rosamaria Ieva and Gino Antonio Vena. . . . .</i>	»	1
The last-generation antihistamines in urticaria: what are the advantages in comparison with those of the past? <i>Paolo Lisi. . . . .</i>	»	9

### Original articles

Contact sensitivity in patients with leg ulcers <i>Sarah Capriata, Agostina Legori and Alberico Motolese. . . . .</i>	»	15
Sensitivity to metals of orthopaedic prostheses: results in 50 patients <i>Gianfranco Altomare, Margherita Minini, Michela Taglioni and Andrea Altomare . . . . .</i>	»	22

### Short communications

Patch test with commercial products containing antihistamines: study of 82 patients <i>Massimiliano Nino, Nicola Balato, Fabrizio Ayala and Fabio Ayala . . . . .</i>	»	26
--	---	----

### Case reports

Personal protective devices as indirect cause of occupational contact dermatitis <i>Veronica Bellini, Stefano Caraffini and Luca Stingeni. . . . .</i>	»	30
---	---	----

### Reader's forum

#### *Atopic dermatitis*

Atopic dermatitis: problems with the definition and pathophysiological assignation <i>Alessandro Borghi and Monica Corazza . . . . .</i>	»	33
---	---	----

News and notices . . . . .	»	37
----------------------------	---	----

## L'angioedema

Nicoletta Cassano, Rosamaria Ieva e Gino Antonio Vena

**Riassunto.** Gli angioedemi rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche che hanno come comune denominatore la presenza di edema profondo, a livello del derma profondo e/o del tessuto sottocutaneo o sottomucoso, ad esordio improvviso, rapida progressione e talora decorso ricorrente. L'edema si realizza in seguito ad un aumento reversibile della permeabilità endoteliale alle macromolecole nel circolo sistemico. L'interessamento mucoso comporta il rischio di disturbi sistemici, talora molto gravi. La conoscenza precisa ed il corretto inquadramento diagnostico degli angioedemi è essenziale, tenuto conto del fatto che diversi meccanismi patogenetici condizionano le varie forme cliniche e, di conseguenza, l'approccio diagnostico e terapeutico può variare notevolmente. Le principali forme di angioedema sono quella istamino-dipendente, che entra a far parte della sindrome orticaria-angioedema, e quella dipendente dal complemento, caratterizzata dal deficit del C1-inibitore, distinto a sua volta in ereditario ed acquisito. Altre forme sono rappresentate da quelle idiopatiche e da quelle indotte dai farmaci, soprattutto dagli ACE-inibitori.

**Parole chiave:** angioedema, diagnosi, sindrome orticaria-angioedema, C1-inibitore, ACE-inibitori.

**Summary.** *Angioedema.* Angioedema is a term which includes various clinical conditions and is defined as the presence of oedema, in deep dermis, subcutaneous and/or submucosal tissue. Angioedema usually has an acute and sudden onset, rapid progression and sometimes a recurrent course. Mucosal involvement is the most important feature for the clinical outcome and can cause systemic symptoms, which may be very severe and life-threatening (e.g., laryngeal oedema). The exact recognition of the clinical forms and the appropriateness of the diagnostic approach are fundamental, considering that the pathomechanisms, and, consequently, the therapeutic management are completely different for the various types of angioedema. Angioedema can be distinguished into distinct groups: histamine-dependent angioedema, which can be a component of urticaria-angioedema syndrome and complement-dependent angioedema which corresponds to C1-inhibitor deficiency, which may be either hereditary or acquired, and is never associated with urticaria. In the former type the development of oedema is strictly mediated by histamine, whereas kinins (e.g., bradykinin) are the most important mediators in the latter form. Other forms include idiopathic angioedema and iatrogenic angioedema. Among the drugs which have been potentially implicated in the development of angioedema, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are the most frequently associated and well-established agents. The mechanism involved in angioedema induced by ACE-inhibitors seems to be mediated by increased levels of bradykinin. Angiotensin receptor (AR) blockers were initially regarded as safe alternatives in patients who developed angioedema with ACE-inhibitors, but some studies have reported the possibility of angioedema during treatment with AR blockers also.

**Key words:** angioedema, diagnosis, urticaria-angioedema syndrome, C1-inhibitor, ACE-inhibitors.

### Introduzione

L'angioedema è un edema localizzato nel derma profondo, nel tessuto sottocutaneo o sottomucoso, ad esordio improvviso, rapida progressione e talora decorso ricorrente. Può insorgere da solo o in associazione con orticaria e coinvolgere una o più regioni del corpo, talora con distribuzione unilaterale.

L'edema si realizza in seguito ad un aumento reversibile della permeabilità endoteliale alle macromolecole nel circolo sistemico. Quando ciò avviene in un distretto corporeo ben preciso, si parla di angioedema propriamente detto; quando invece la sindrome da aumentata permeabilità del microcircolo è generalizzata, si parla di sindrome sistemica da incontinenza capillare ("capillary leak syndrome").

Gli angioedemi possono essere suddivisi in 4 grandi categorie: angioedemi istamino-dipendenti, angioedemi complemento-dipendenti, angioedemi idiopatici e angioedemi su base farmacologica<sup>1</sup>. Nelle prime 2 categorie il criterio differenziativo si basa sulla patogenesi poiché nella prima il mediatore è l'istamina e nella seconda il complemento, mentre per gli ultimi 2 gruppi il criterio distintivo si basa più che altro sugli aspetti eziologici. Considerando comunque i meccanismi patogenetici o meglio il mediatore principalmente coinvolto, è possibile distinguere grossolanamente 2 grandi categorie, ovvero gli angioedemi istamino-dipendenti o istaminergici e quelli non-istaminergici. Un'altra possibilità classificativa permette la suddivisione in forme familiari, che includono l'angioedema ereditario ed il rarissimo angioedema vibratorio familiare, ed in forme acquisite, in cui sono compresi tutti i restanti tipi di angioedema<sup>2</sup>.

Il termine angioedema rimanda immediatamente al nome di Heinrich Irenaus Quincke, un medico internista dell'Università di Kiel che descrisse quest'entità clinica per la prima volta nel 1882, e al nome di sir William Osler, che nel 1888 distinse una forma ereditaria di angioedema, riportandone le caratteristiche cliniche; questa forma venne in seguito conosciuta col nome di edema angio-neurotico<sup>3</sup>.

## Angioedemi istamino-dipendenti

### *Sindrome orticaria-angioedema*

Il classico angioedema istaminergico fa parte del corteo sintomatologico della sindrome orticaria-angioedema (SOA); può avere una patogenesi immunitaria o non immunitaria. In questo caso pertanto l'angioedema è una manifestazione clinica strettamente correlata al pomfo, con la differenza che l'angioedema è causato da una localizzazione più profonda dell'edema, la quale è responsabile delle differenze cliniche tra le due forme. Infatti, a differenza del pomfo, nell'angioedema raramente si osserva eritema marcato, essendo più spesso di colorito pallido o roseo, e/o viene riferito intenso prurito, associandosi più frequentemente a parestesie, tensione locale, dolore, bruciore o ad una blanda sensazione simil-pruriginosa. Inoltre, mentre il pomfo

dell'orticaria comune classicamente è fugace, risolvendosi nell'arco di poche ore e comunque entro 24 ore, l'angioedema persiste più a lungo, fino a 24-72 ore.

L'angioedema può anche essere monolaterale e predilige sedi acroposte, soprattutto il volto (palpebre, labbra), orecchie, collo, mani, genitali e piedi, ma può localizzarsi pure a livello delle mucose del cavo orale, lingua, faringe, laringe, tratto gastro-enterico ed altri distretti mucosi, provocando così sintomi sistemici di gravità variabile<sup>2</sup>. Tra i pazienti con SOA si ritiene che l'angioedema isolato si verifichi nel 10% dei casi, mentre l'angioedema in associazione ad orticaria nel 40% dei casi<sup>4</sup>.

Il momento patogenetico più importante della SOA è rappresentato dalla liberazione di istamina in seguito a degranolazione mastocitaria mediante meccanismi immunitari o extraimmunitari, indotti da fattori eziologici di vario tipo. Tra le cause più frequenti di angioedema va menzionato l'acido acetilsalicilico, che induce SOA, per lo più di tipo pseudoallergico, nello 0,07-0,2% dei pazienti trattati<sup>5</sup>. L'iniziale ipotesi a favore della relativa sicurezza degli inibitori selettivi della ciclossigenasi di tipo 2 (anti-COX2) in pazienti intolleranti all'aspirina e ad altri antinfiammatori non steroidei tradizionali sembrerebbe smentita da recenti osservazioni<sup>6</sup>.

In virtù del coinvolgimento prevalente dell'istamina e dei mastociti nella patogenesi, la SOA risponde bene al trattamento con antistaminici e/o corticosteroidi. Nell'angioedema della glottide, temibile complicanza ad evoluzione potenzialmente fatale, invece, in presenza di segni suggestivi di una sindrome pre-asfittica o di una vera e propria ostruzione respiratoria, si dovrà ricorrere tempestivamente ad intubazione tracheale, tracheotomia e/o somministrazione sottocutanea di adrenalina (0,3-0,5 ml di una soluzione contenente epinefrina 1mg/ml nell'adulto; 0,01 ml/kg nel bambino).

### *Angioedema vibratorio*

Un discorso a parte merita l'angioedema vibratorio, rarissima forma di orticaria fisica trasmessa con ereditarietà di tipo autosomico dominante (angioedema vibratorio familiare), sebbene siano stati descritti anche forme sporadiche. È caratterizzato da lesioni eritemato-edematose, a prevalente localizzazione

nel derma profondo, che insorgono in aree cutanee sottoposte a stimoli vibratori (massaggi, guida di motociclette, vibrazione delle labbra, etc). Sono state osservate reazioni immediate e ritardate.

Il meccanismo patogenetico non è ben noto; sono stati dimostrati però elevati livelli di istamina, mentre il test del trasporto passivo è negativo<sup>7,8</sup>. Il test di provocazione con stimoli vibratori (ad esempio, usando un Vortex per 5 min) ha un'alta probabilità di causare risposte falsamente positive in soggetti sani, fino a circa il 35% dei casi<sup>8</sup>.

Nella diagnosi differenziale dell'angioedema istamino-dipendente bisogna considerare non soltanto altri tipi di angioedemi, ma anche una grande varietà di patologie che comportano imbibizione edematosa, tumefazione, infiltrazione profonda o accumulo, come cellulite, erisipela, dermatite da contatto, dermatomiosite, linfedema, artrite, sindrome di Melkersson-Rosenthal, amiloidosi (soprattutto in riferimento a macroglossia), febbre mediterranea familiare, vasculiti. In alcune forme di orticaria fisica, come l'orticaria ritardata da pressione, le caratteristiche delle lesioni cutanee sono più simili a lesioni angioedematose piuttosto che ai comuni pomfi. Una forma particolare che può entrare in diagnosi differenziale con l'angioedema istaminergico, data la possibile associazione con l'orticaria, è l'angioedema ciclico con eosinofilia, originariamente descritto da Gleich nel 1984. È una sindrome contraddistinta da episodi ricorrenti con angioedema (soprattutto al volto, collo, estremità e tronco), orticaria, aumento ponderale, ipereosinofilia (60-70% dei casi), febbre, aumento dei livelli sierici di IgM senza compromissione viscerale<sup>9</sup>. L'eziopatogenesi della sindrome è tuttora ignota, ma alcune evidenze portano ad escludere un ruolo dell'istamina, i cui livelli si mantengono nella norma durante gli attacchi, mentre suggeriscono l'intervento della interleuchina proinfiammatoria IL-6<sup>10</sup>.

### Angioedemi complemento-dipendenti

Sono caratterizzati da edema non eritematoso, non pruriginoso e non doloroso che si può realizzare nel sottocute o nelle membrane mucose, della durata variabile da 36 ore a 5

giorni. Esistono 2 forme di angioedema complemento-dipendente: una forma ereditaria ed una forma acquisita<sup>3,11</sup>.

#### *Angioedema ereditario*

L'angioedema ereditario (AE) rappresenta meno dell'1% di tutti gli angioedemi ed è causato da un deficit dell'inibitore della C1q-esterasi (C1-INH), dovuto ad una grande varietà di mutazioni del gene C1-INH (SERPING 1) localizzato a livello del cromosoma 11 (q12-q13.1), mutazioni trasmesse con modalità autosomica dominante<sup>12,13</sup>. C1-INH è una serpina, appartenente alla famiglia degli inibitori di proteasi, che si comporta come una proteina "suicida" quando si complessa alle proteasi bersaglio della sua azione. Le funzioni principali di C1-INH sono rappresentate dalla regolazione dell'attivazione del complemento, del sistema della coagulazione e dei sistemi di contatto deputati alla liberazione di chinine<sup>14-16</sup>.

In base alla concentrazione antigenica e funzionale del C1-INH, vengono descritte 2 principali varianti fenotipiche<sup>17</sup>: AE di tipo I, in cui l'alterazione genica provoca una riduzione dei livelli di C1-INH (AE I); AE di tipo II, in cui la mutazione porta alla formazione di C1-INH, quantitativamente normale ma poco funzionante. Dal punto di vista sierologico<sup>3</sup>, quindi, nei pazienti con AE di tipo I (che rappresentano l'85% dei casi AE), per una difettosa espressione di un allele, si ha una ridotta concentrazione antigenica e funzionale di C1-INH; nei pazienti con AE di tipo II (15% dei casi di AE), la concentrazione di C1-INH funzionante è bassa, ma i livelli antigenici di C1-INH sono normali o addirittura aumentati. In entrambe le forme, in ogni caso, si riscontrano bassi livelli sierici di C4 e normali livelli di C1q e di C3.

Le manifestazioni cliniche dell'AE sono provocate da uno stravasamento di plasma nello strato più profondo della cute o delle mucose, conseguente al rilascio locale di uno o più peptidi vasoattivi, appartenenti al sistema delle chinine<sup>18-20</sup>, che hanno un ruolo fondamentale nei processi infiammatori e nell'aumento della permeabilità vasale<sup>21,22</sup>.

Caratteristica peculiare dell'AE è la presenza di angioedema che non si associa mai ad orticaria, che risolve generalmente nell'arco di 72 ore (ma con una durata che può variare da 12 ore a 5 giorni), non pruriginoso e non

responsivo ai trattamenti con antistaminici, a riprova che l'istamina non è coinvolta nella sua induzione<sup>23</sup>. Nel 20-25% dei casi si osserva un rash eritematoso figurato non pruriginoso<sup>3</sup>.

LAE esordisce più frequentemente, in circa metà dei casi, in età scolare; il 25% dei pazienti sviluppa sintomi nella seconda decade e solo il 5% dei pazienti affetti da una mutazione del C1-INH sono asintomatici<sup>24</sup>. Solitamente le manifestazioni cliniche si presentano con un'intensità piuttosto contenuta durante la prima infanzia, per poi subire un rilevante peggioramento verso la pubertà e nell'età adulta. Il decorso è ricorrente con frequenza degli episodi e periodicità variabili. L'edema può localizzarsi in qualunque sede, con maggiore frequenza al volto, ai genitali, alla lingua, all'orofaringe e laringe. Quest'ultima sede è associata ad un rischio notevole di morte, tanto che in passato si verificava la morte per asfissia nel 25-30 % dei pazienti con edema laringeo<sup>25</sup>. Tipico dell'angioedema da deficit di C1-INH è il coinvolgimento addominale<sup>26,27</sup>, che invece è rarissimo negli angioedemi di altra origine e la cui sintomatologia può simulare una colica addominale, un'appendicite acuta o un addome acuto, ponendo, così, un problema di diagnosi differenziale. In questi casi, accanto alle algie addominali, vi può essere la comparsa di vomito e diarrea<sup>28</sup> che, causando la perdita di liquidi, concorrono, insieme allo stravasamento di plasma e alla vasodilatazione, a realizzare una condizione di ipovolemia fino a sfociare nello shock conclamato<sup>29,30</sup>.

I fattori scatenanti un attacco di AE sono rappresentati da traumi minimi, interventi chirurgici, infezioni, farmaci [inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), estrogeni, contraccettivi orali], stress, freddo, ma talvolta sono ignoti o non rilevabili o riproducibili<sup>3</sup>.

Alcuni autori hanno rilevato che nei pazienti con infezione da *Helicobacter pylori* i sintomi dell'AE si presentano in maniera più marcata rispetto ai pazienti senza infezione e che l'eradicazione del microbo riduce la frequenza e la gravità dell'edema<sup>31,32</sup>. In ultimo, sono stati descritti casi di AE in associazione a patologie immuno-mediate<sup>3</sup>, soprattutto lupus eritematoso sistemico<sup>33-36</sup>.

#### *Angioedema ereditario estrogeno-dipendente*

Un discorso a parte va fatto per l'angioe-

dema ereditario estrogeno-dipendente o estrogeno-correlato, prima identificato come AE di tipo III, che si manifesta esclusivamente in soggetti di sesso femminile come conseguenza dell'influenza degli ormoni sessuali femminili<sup>37-39</sup>. In molte pazienti, infatti, un aumento dei livelli di estrogeni sembra avere un'azione scatenante sugli attacchi di AE. A tale riguardo sono state raccolte testimonianze che evidenziano come, in alcune donne, i primi attacchi di angioedema siano avvenuti durante la pubertà, per poi subire una recrudescenza in fase premestruale<sup>40</sup> o durante la gravidanza, condizioni in cui la concentrazione plasmatica di estrogeni aumenta.

Sono stati riportati altri casi di AE slatenizzato o che si è manifestato in maniera più violenta con l'inizio della terapia contraccettiva<sup>41</sup> o della terapia estrogenica sostitutiva<sup>42,43</sup>. Nelle donne affette da angioedema che assumono terapia estrogenica si riscontra, dal punto di vista sierologico, un aumento delle proteine del sistema fibrinolitico (plasmina, fattore VII, X e IX) e del sistema di contatto (fattore XII, callicreina e precallicreina) ed una riduzione dei livelli di C1-INH<sup>44-47</sup>. Nei periodi asintomatici, invece, la funzionalità e i livelli antigenici di C1-INH e dei fattori complementari si mantengono normali. Tuttavia il meccanismo patogenetico responsabile dell'edema in questa forma non è ancora noto. L'utilizzo di C1-INH non ha una base razionale, poiché non vi è una documentata riduzione o disfunzione di C1-INH, mentre l'uso di androgeni attenuati è controindicato nei soggetti di sesso femminile. Alcuni casi sono stati trattati con buoni risultati con un progestinico, ovvero il norgestrienone<sup>48,49</sup>, derivato del 19-nortestosterone, capace di aumentare la sintesi epatica di C1-INH, anche se in altri casi il farmaco si è rivelato inefficace<sup>50</sup>.

#### *Angioedema acquisito*

L'angioedema acquisito è piuttosto raro e può presentarsi in associazione con patologie linfoproliferative, meno frequentemente con patologie di tipo autoimmune, neoplastico o infettivo. Ha generalmente un esordio tardivo, a partire dalla 4ª decade, in assenza di storia familiare. Clinicamente è molto simile all'AE ed è caratterizzato da una riduzione di C1-INH sia funzionale che antigenico, in associazione a bassi livelli di C4, C2 e C1q, r, s<sup>51,52</sup>.

Tali alterazioni sono pressoché costanti, ma talvolta è possibile una temporanea normalizzazione di uno o più parametri<sup>53</sup>.

Si possono distinguere 2 gruppi principali di angioedema acquisito: il tipo I o paraneoplastico, che si manifesta in corso di malattie linfoproliferative, soprattutto a carico della linea B, ed il tipo II o autoimmune, in cui si può riscontrare la presenza di anticorpi anti-C1-INH, specie in soggetti con gammapatia monoclonale di significato incerto. Questi anticorpi causano l'ipercatabolismo di C1-INH con conseguente aumento dei livelli sierici dei prodotti di degradazione ("cleaved C1-INH")<sup>54,55</sup>.

Le informazioni principali circa la gestione terapeutica delle condizioni di deficit di C1-INH sono riassunte nella tabella I<sup>2,3</sup>.

Tabella I - Deficit di C1-INH: gestione terapeutica<sup>1,2</sup>.

#### Attacco acuto

- Concentrato plasmatico di C1-INH (500-1000 U/10ml fisiologica e.v., a goccia lenta):  
-in genere risolutivo entro 1 h dalla fine dell'infusione  
-ripetere in casi particolarmente gravi
- Infusione di 500-2000 ml di plasma fresco congelato, in assenza di concentrato di C1-INH
- Intubazione/tracheotomia (in caso di edema laringeo)

Profilassi a breve termine  
(prima di un potenziale evento scatenante)

- Danazolo (circa 600 mg/die, 1-10 giorni prima) oppure
- EACA (circa 6 g/die, 2-3 giorni prima) oppure
- C1-INH (circa 500-1000 U subito prima)

Profilassi a lungo termine

- Danazolo (50-300 mg/die) oppure
- Stanazololo (1-3 mg/die) oppure
- Acido tranexamico (2-3 g/die; bambini: 1,5 g/die) oppure
- Acido ε-aminocaproico (6 g/die; bambini: 2 g/die)

### Altre forme di angioedema

Sono sostanzialmente rappresentate dalle forme idiopatiche e da farmaci.

#### Angioedema idiopatico

Nel meccanismo eziopatogenetico dell'angioedema idiopatico non sono chiamati in causa né l'istamina, né il complemento. Alcuni gruppi di studio hanno ipotizzato una correlazione tra il deficit di carbosipeptidasi e la regolazione di peptidi vasoattivi, anche se non

è mai stata riscontrata una correlazione temporale tra l'angioedema ed i livelli di carbosipeptidasi<sup>56</sup>.

Da un punto di vista clinico, l'angioedema idiopatico presenta sia le caratteristiche tipiche dell'angioedema propriamente detto (edema non pruriginoso del sottocutaneo e/o delle sottomuose) che quelle dell'orticaria (lesioni eritemato-pomfoidi pruriginose), con localizzazione soprattutto al viso ed alle braccia. Tra gli angioedemi idiopatici può essere compresa la già citata sindrome di Gleich<sup>9,10</sup>.

#### Angioedema da farmaci

L'angioedema da farmaci può essere provocato da ACE-inibitori, sartani, più raramente da estrogeni, fibrinolitici e psicotropi. La forma più nota, frequente e meglio studiata è sicuramente l'angioedema da ACE-inibitori, in cui sembrano rivestire un ruolo patogenetico cruciale l'aminopeptidasi P e la via di degradazione delle chinine. L'aminopeptidasi e l'ACE sono i 2 enzimi che metabolizzano la bradichinina ed il suo metabolita attivo (des-Arg-bradichinina)<sup>57,58</sup>: la somministrazione di ACE-inibitori sarebbe pertanto responsabile di un aumento locale di bradichinina secondario a ridotto catabolismo e, di conseguenza, della formazione dell'edema.

L'incidenza dell'angioedema durante il trattamento con ACE-inibitori è stimata tra lo 0,1% e lo 0,7% ed il rischio sembra aumentare nei fumatori di sigaretta e negli afro-americani<sup>59,60</sup>. Il primo attacco di angioedema può avvenire già dopo una settimana di trattamento (in circa un terzo dei casi), ma talvolta si può realizzare dopo tempi di assunzione piuttosto lunghi, anche fino a 2 anni. Quindi, qualora ci si trovi di fronte ad un angioedema, soprattutto del volto o della laringe, si deve prendere in considerazione l'ipotesi che possa essere provocato da ACE-inibitori, anche se la terapia è stata iniziata da mesi o persino da anni<sup>61</sup>.

Le sedi più frequentemente colpite sono il volto, la lingua e la laringe, ma anche la mucosa respiratoria e gastro-enterica, con conseguente sintomatologia associata (dispnea, disfagia, colica addominale, addome acuto), soprattutto dopo terapie a lungo termine. Il decorso è generalmente variabile ed imprevedibile, talvolta anche fatale. Poco frequente è l'associazione con orticaria.

In caso di angioedema da ACE-inibitori è necessario innanzitutto sospendere l'assunzione del farmaco e sostituirlo con uno alternativo, non correlato chimicamente. Inizialmente, gli antiipertensivi bloccanti il recettore AT2 dell'angiotensina venivano considerati una valida alternativa agli ACE-inibitori e ritenuti scevri dai loro effetti collaterali, ma successivamente si sono osservati alcuni casi di angioedema durante la terapia con sartani, soprattutto nei pazienti che avevano già subito l'angioedema con ACE-inibitori usati in precedenza<sup>62,64</sup>. Un recente studio ha dimostrato che l'uso dei sartani può aumentare i livelli di bradichinina in pazienti ipertesi<sup>65</sup>. Ottimi risultati sono stati ottenuti con la somministrazione di plasma fresco congelato, in casi di angioedema da ACE-inibitori grave e refrattario alle terapie convenzionali<sup>66</sup>.

### Conclusioni

Gli angioedemi rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche che hanno come comune denominatore la presenza di edema profondo a livello sottocutaneo e sottomucoso. L'interessamento mucoso comporta il rischio di disturbi sistemici, talora molto gravi. La conoscenza precisa ed il corretto inquadramento diagnostico degli angioedemi è essenziale, tenuto anche conto del fatto che diversi meccanismi patogenetici condizionano le varie forme cliniche; di conseguenza, l'approccio diagnostico e terapeutico ad ogni tipo di angioedema varia notevolmente. Nella figura 1 è riportato un algoritmo che riassume l'iter diagnostico dell'angioedema in base ai risultati ottenuti dalla misurazione dei livelli dei fattori del complemento<sup>67</sup>.

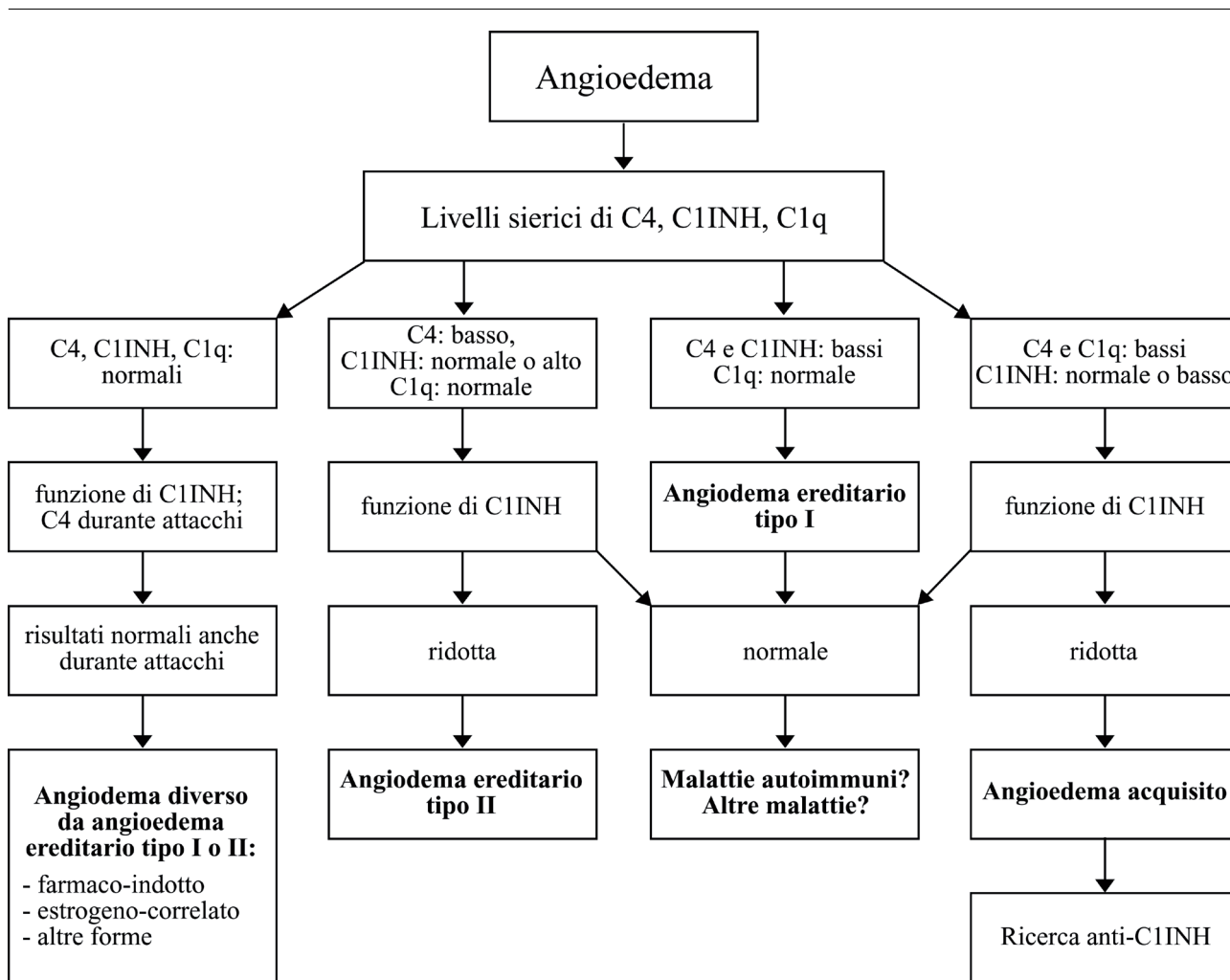


Figura I - Algoritmo per la diagnosi di angioedema: correlazione tra fattori del complemento e diagnosi clinica (da: Bowen T *et al*<sup>67</sup>, modificato).

## Bibliografia

- Agostoni A. Gli angioedemi. In: Meneghini CL, Valsecchi R, De Costanza F (eds). *Orticaria angioedema*. Brescia: ISED, 1991; 183.
- Möller P, Henz BM. Angioedema. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, et al (eds). *Urticaria: clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin: Springer-Verlag, 1998; 45.
- Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress. Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (Suppl 3): S51.
- Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, et al. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81: 588.
- Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, et al. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004; 292: 3017.
- Marshall LL. Angioedema associated with aspirin and rofecoxib. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 944.
- Santoianni P, Balato N. Orticarie fisiche. In: Meneghini CL, Valsecchi R, De Costanza F (eds). *Orticaria angioedema*. Brescia: ISED, 1991; 67.
- Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Angioedeme vibratoire. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 750.
- Chikama R, Hosokawa M, Miyazawa T, et al. Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia: report of 4 cases and review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology* 1998; 197: 321.
- Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A, et al. Increased interleukin-6 production during the acute phase of the syndrome of episodic angioedema and hypereosinophilia. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 491.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 379.
- Zuraw BL, Hersbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 541.
- Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, et al. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four mutations. *Clin Immunol* 2001; 98: 157.
- Sim RB, Reboul A, Arlaud GJ, et al. Interaction of 125I-labelled complement subcomponents C-1r and C-1s with protease inhibitors in plasma. *FEBS Lett* 1979; 97: 111.
- Ziccardi RJ. Activation of the early components of classical complements pathway under physiological conditions. *J Immunol* 1981; 126: 1769.
- Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; 334: 1666.
- Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, et al. Hereditary angioneurotic edema: two genetics variants. *Science* 1965; 148: 957.
- Fields T, Ghebrehiwet B, Kaplan AP. Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 54.
- Donaldson VH, Rosen FS, Bing DH. Role of the second component of complement (C2) and plasmin in kinin release in hereditary angioneurotic edema (H.A.N.E.). *Trans Assoc Am Physicians* 1997; 90: 174.
- Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, et al. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 311.
- Venema RC. Post-translational mechanism of endothelial nitric oxide synthase regulation by bradykinin. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 1755.
- Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 195.
- Hadjiyannaki K, Lachmann PJ. Hereditary angio-oedema: a review with particular reference to pathogenesis and treatment. *Clin Allergy* 1971; 1: 221.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206.
- Bork K, Siedlecki K, Bosch S, et al. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 349.
- Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84: 580.
- Winnerwischer J, Rossi M, Spath P, et al. Type I hereditary angio-oedema: variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997; 241: 39.
- Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, et al. Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology* 1998; 199: 366.
- Bork K. Hypovolemic shock caused by ascites in hereditary angioedema. *Med Klin (Munich)* 1998; 93: 554.
- Choen N, Sharon A, Golik A, et al. Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 237.
- Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 713.
- Farkas H, Fust G, Fekete B, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001; 358: 1695.
- Suzuki Y, Nihei H, Mimura N, et al. A case of hereditary angioneurotic edema associated with systemic lupus erythematosus. *Jpn J Med* 1986; 25: 281.
- Gudat W, Bork K. Hereditary angioedema associated with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 1989; 179: 211.
- Pacheco TR, Weston WL, Giclas PC, et al. Three generations of patients with lupus erythematosus and hereditary angioedema. *Am J Med* 2000; 109: 256.
- Koide M, Shirahama S, Tokura Y, et al. Lupus erythematosus associated with C1 inhibitor deficiency. *J Dermatol* 2002; 29: 503.
- Binkley KE, Davis 3<sup>rd</sup>. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 546.
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213.
- Martin L, Degenne D, Toutain A, et al. Hereditary angioedema type III: an additional French pedigree with autosomal dominant transmission. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 747.
- Yip J, Cunliffe WJ. Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australas J Dermatol* 1992; 33: 35.
- Bouillet L, Ponard D, Drouet C, et al. Angioedema and oral contraception. *Dermatology* 2003; 206: 106.
- McGlinchey PG, McCluskey DR. Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *Am J Med Sci* 2000; 320: 212.
- 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: 298.
- Hoem NO, Johannessen S, Hauge G, et al. Contact activation factors in plasma from women using oral contraceptives-increased levels of factor XII, kinin-free high molecular weight kininogen and acetone-activated kallikrein. *Thromb Res* 1991; 64: 427.
- Campbell SJ, Mackie IJ, Robinson GE, et al. Contact factor mediated fibrinolysis is increased by the combined oral contraceptive pill. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 79.
- Norris LA, Bonnar J. The effect of oestrogen dose and progesterone type on hemostatic changes in women taking low dose of oral contraceptives. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 261.

47. Gordon EM, Williams SR, Frenckek B, et al. Dose dependent effect of postmenopausal estrogen and progestin on antitrombin III and factor XII. *J Lab Clin Med* 1998; 111: 52.
48. Wautier JL, Caen JP. Norgestrienone: a possible therapeutic agent in hereditary angioneurotic edema. *Présse Med* 1986; 15: 2023.
49. Amar L, Lidove O, Kahn JE, et al. Hereditary angioedema: effective treatment with the progestogen-only pill in a young woman. *Br J Dermatol* 2004; 151: 713.
50. Laurent JL, Jamin C, Lagrue G. Hereditary angioneurotic edema: norgestrienone is not effective in every case. *Présse Med* 1987; 16: 2132.
51. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1972; 1: 39.
52. Melamed J, Alper CA, Cicardi M, Rosen FS. The metabolism of C1 inhibitor and C1q in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 322.
53. Spath PJ, Wutrich B, Matter L, et al. Acquired angioedema and anti-C1-inhibitor autoantibody. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1213.
54. Jackson J, Sim RB, Whaley K, et al. Autoantibody facilitated cleavage of C1-inhibitor in autoimmune angioedema. *J Clin Invest* 1989; 83: 698.
55. Cicardi M, Beretta A, Colombo M, et al. Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 475.
56. Mathews KP, Pam PM, Gardner NJ, et al. Familial carboxypeptidase N deficiency. *Ann Intern Med* 1980; 93: 443.
57. Decarie A, Raymond P, Gervais N, et al. Serum interspecies differences in metabolic pathways of bradykinin and (des-Arg9)BK: influence of enalaprilat. *Am J Physiol* 1996; 271: 1340.
58. Blais C Jr, Marc Aurele J, Simmons WH, et al. Des-Arg9-bradykinin metabolism in patients who presented hypersensitivity reactions during hemodialysis: role of serum ACE and aminopeptidase P. *Peptides* 1999; 20: 421.
59. Coats AJ. Omapatrilat: the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol* 2002; 86: 1.
60. Gainer JV, Nadeau JH, Ryder D, et al. Increased sensitivity to bradykinin among African Americans. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 283.
61. Bas M, Koida G, Bier H, et al. ACE inhibitor-induced angioedema in the head and neck region: a matter of time? *HNO* 2004; 52: 886.
62. Abdi R, Dong VM, Lee CJ, et al. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1173.
63. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Saf* 2002; 25: 73.
64. MacLean JA, Hannaway PJ. Angioedema and AT1 receptor blockers: proceed with caution. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1488.
65. Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation* 2005; 111: 315.
66. Warriar MR, Copilevitz CA, Dykewicz MS, et al. Fresh frozen plasma in the treatment of resistant angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 573.
67. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 629.

## Gli antistaminici di ultima generazione nell'orticaria: quali i vantaggi rispetto al passato?

Paolo Lisi

**Riassunto.** L'orticaria è malattia cutanea monomorfa molto comune, in grado di condizionare le attività quotidiane dei pazienti e di influenzare negativamente la loro qualità di vita. Gli antistaminici (nel passato denominati anche antagonisti dei recettori  $H_1$  e ora agonisti inversi dei recettori  $H_1$ ) costituiscono ancora la pietra miliare dell'approccio terapeutico dell'orticaria. Quelli più nuovi o di III generazione, commercializzati dopo il 1990 e il 2000, comprendono i metabolici attivi (fexofenadina, desloratadina) o l'enantiomero attivo (levocetirizina) di alcuni antistaminici di II generazione. Nei confronti di questi ultimi mostrano una maggiore affinità e selettività per i recettori  $H_1$ , una più intensa attività antinfiammatoria (che è più marcata per desloratadina). Hanno assorbimento intestinale un po' più lento rispetto agli antistaminici di I generazione, ma persistono molto più a lungo nei tessuti. Gli antistaminici di III generazione hanno basso grado di metabolizzazione, salvo desloratadina che viene trasformata in 3-idrossidesloratadina, poi inattivata dagli enzimi microsomiali dipendenti dal citocromo P450; hanno maggiore tollerabilità e sicurezza rispetto agli altri antistaminici e non hanno rilevante effetto sedativo, salvo forse levocetirizina. I metodi per la valutazione dell'efficacia farmacologica degli antistaminici, sia *in vitro* che *in vivo*, vengono discussi.

**Parole chiave:** antistaminici di III generazione, fexofenadina, desloratadina, levocetirizina, farmacologia, orticaria, terapia.

**Summary.** *Last-generation antihistamines in urticaria: what are the advantages in comparison with those of the past?* Urticaria is a very common monomorphic cutaneous disease which might impair patients' daily activities and their quality of life. Antihistamines (in the past also called histamine  $H_1$ -receptor antagonists and now  $H_1$ -receptor inverse agonists) remain the cornerstone of the urticaria therapeutic approach. The newer or third-generation antihistamines, which came on the market in 1990 and in 2000, include the active metabolites (fexofenadine, desloratadine) or the active enantiomer (levocetirizine) of several second-generation compounds. They are associated with a greater affinity and selectivity for the  $H_1$ -receptors, and a stronger anti-inflammatory activity, which is particularly relevant for desloratadine. Their absorption is a little slower than that of the first-generation antihistamines, but their persistence in tissue is longer. The third generation antihistamines appear to have a low rate of metabolism, except for desloratadine which is converted into the active metabolite 3-hydroxydesloratadine and is then inactivated by isoenzymes of the cytochrome P450 system. Their tolerability and safety profiles are further improved in comparison with the previous antihistamines, although it should be noted that levocetirizine might have slight sedative effect in some individuals. The *in vitro* and *in vivo* methods for predicting and establishing the pharmacological efficacy of histamine  $H_1$ -receptor antagonists, and in particular the histamine-induced wheal-and-flare model and clinical trials, are discussed.

**Key words:** third-generation antihistamines, fexofenadine, desloratadine, levocetirizine, pharmacology, urticaria, treatment.

### Introduzione

L'orticaria è malattia cutanea monomorfa molto comune, in grado di condizionare in modo più o meno significativo le attività quotidiane, lavorative e non, dei pazienti e di influenzare

negativamente la qualità di vita degli stessi. L'orticaria coinvolge il 15-25% della popolazione<sup>1,2</sup> e assume andamento cronico nel 25% dei casi<sup>3</sup>; si ritiene che sia riscontrabile nello 0,1-3% della popolazione<sup>4</sup> e che sia nettamente più comune in adulti e donne rispetto a bambini e

uomini<sup>5,6</sup>.

La terapia è spesso difficile e non di rado frustrante anche per i medici, soprattutto perché l'eziologia rimane sconosciuta nel 50% dei casi di orticaria acuta e in oltre i 2/3 di quella cronica<sup>6</sup>. L'orticaria, pertanto, può essere inclusa tra le malattie a rilevante impatto sociale.

Gli antistaminici, detti anche nel passato antagonisti dei recettori H<sub>1</sub>, costituiscono tuttora la pietra miliare dell'approccio terapeutico dell'orticaria, poiché l'istamina rappresenta il principale dei mediatori implicati nella patogenesi della malattia. Recentemente questi farmaci sono stati denominati pure agonisti inversi dei recettori H<sub>1</sub>, in quanto stabilizzano la conformazione inattiva del recettore, piuttosto che bloccare fisicamente il recettore<sup>7</sup>.

### Istamina e recettori per l'istamina

L'istamina è rinvenibile nella gran maggioranza dei tessuti, ma non in maniera uniforme. E' per lo più contenuta nei granuli di mastociti e basofili, ove è presente in forma inattiva in quanto complessata con polisaccaridi solforati (eparina, condroitinsolfato) e con una proteina acida<sup>8</sup>. Stimoli di natura varia (immunitaria, traumatica, chimica, fisica, etc) possono indurre la degranolazione di queste cellule, con conseguente rilascio di istamina, che è in grado di espletare la propria attività biologica legandosi ad alcuni recettori cellulari, presenti in vari tessuti.

Al momento si conoscono 4 tipi di recettori H (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>1c</sub>). Quelli H<sub>1</sub> e, in numero nettamente inferiore, gli H<sub>2</sub> sono espressi nella cute, dove controllano la vasodilatazione e la vasopermeabilità; essi regolano pure l'attività delle fibre muscolari lisce, ma il loro effetto è meno rilevante e per di più opposto, determinando i primi contrazione e i secondi rilasciamento. Il

prurito, invece, sembra essere condizionato dai soli H<sub>1</sub><sup>9</sup>.

I recettori H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub> sono rinvenibili anche a livello del sistema nervoso centrale; gli H<sub>2</sub>, per di più, sono presenti in stomaco, cuore e utero dove inducono, rispettivamente, stimolazione della secrezione gastrica, aumento della contrattilità atrio-ventricolare e uterina<sup>8</sup>. I recettori H<sub>3</sub>, invece, sono espressi soprattutto nel cervello, nell'apparato cardiovascolare e in quello gastroenterico, ove inibiscono il rilascio di istamina e di neurotrasmettitori (noradrenalina in particolare). I recettori H<sub>1c</sub>, infine, sono intracellulari e promuovono la crescita delle cellule<sup>10</sup>. Sia gli H<sub>3</sub> che gli H<sub>1c</sub> non sarebbero riscontrabili a livello della cute.

### Antistaminici

Gli antistaminici sono stati introdotti nella terapia dell'orticaria 60 anni fa circa, allorché i francesi Bovet e Walthert<sup>11</sup> e gli americani O'Leary e Faber<sup>12</sup> ne descrissero gli effetti positivi. La successiva evoluzione temporale di questi farmaci può essere distinta in 3 fasi (tabella I): la prima è quella dei cosiddetti antistaminici di I generazione, che superano la barriera ematoencefalica in virtù della loro elevata liposolubilità<sup>13</sup>, si legano ai recettori H<sub>1</sub> del sistema nervoso centrale e spesso interagiscono con i recettori colinergici (di tipo muscarinico, alfa-adrenergici, triptaminergici), causando sedazione, riduzione delle capacità cognitive e, a volte, vertigini, tremori, diplopia, insonnia, agitazione ed effetti anticolinergici.

La seconda fase, che inizia intorno al 1980, è quella degli antistaminici di II generazione, che da un punto di vista strutturale hanno in comune con i precedenti la catena etilaminica (posseduta pure dall'istamina) e un gruppo

Tabella I - *Evoluzione temporale degli antistaminici (AS).*

1 <sup>a</sup> fase AS di I generazione (< 1970)	difenidramina feniramina clemastina	clorfeniramina desclofeniramina prometazina	ciproetidina idrossizina cinnarizina
2 <sup>a</sup> fase AS di II generazione (1980 - 1990)	terfenadina acrivastina loratadina	cetirizina ebastina mizolastina	astemizolo
3 <sup>a</sup> fase AS di III generazione (>1990; >2000)	fexofenadina levocetirizina	desloratadina	

amminico terziario, ma che presentano uno o più catene laterali che riducono nettamente la liposolubilità delle molecole e quindi la loro capacità di penetrazione encefalica. Questa ultima, tuttavia, è pure legata all'affinità di legame degli antistaminici di II generazione con le proteine sieriche, alle loro dimensioni molecolari, all'avidità per i recettori  $H_1$  periferici e all'interazione con particolari proteine "carrier" del sistema nervoso centrale<sup>13,14</sup>.

La terza fase è quella degli antistaminici più nuovi o, come noi preferiamo, di III generazione, che sono stati commercializzati dopo il 1990 e il 2000 e che comprendono i metabolici attivi (fexofenadina, desloratadina) o l'enantiomero attivo (levocetirizina) di alcuni antistaminici di II generazione (rispettivamente terfenadina, loratadina e cetirizina).

### Antistaminici di III generazione

Gli antistaminici di generazione più recente hanno alcuni vantaggi innegabili. Desloratadina e levocetirizina, ad esempio, mostrano una spiccata affinità per i recettori  $H_1$ <sup>15,16</sup>. Questa è risultata superiore a quella di mizolastina, terfenadina, cetirizina, ebastina e, soprattutto, di fexofenadina in un studio condotto *in vitro* su cellule ovariche di criceto cinese<sup>15</sup> (tabella II).

Rispetto ai precedenti, gli antistaminici di III generazione presentano inoltre una maggiore selettività per i recettori  $H_1$ <sup>1,16</sup>, per cui risultano ulteriormente ridotti gli effetti colinergici, espliciti soprattutto dagli antistaminici di I generazione e traducendosi in xerosi delle semimucose e delle mucose orali, tachicardia, stipsi, ritenzione urinaria<sup>16</sup>. Questa loro caratteristica ne consente l'uso anche in pazienti con

glaucoma ad angolo chiuso o con ipertrofia prostatica.

Desloratadina, levocetirizina e fexofenadina esplicano pure un'attività antinfiammatoria maggiore di quella dei loro precursori inibendo, in modo più significativo, l'espressione o il rilascio di alcuni mediatori dell'infiammazione, sia nei tessuti che nelle cellule ematiche. Desloratadina in particolare riduce il rilascio, dai mastociti e dai basofili, di triptasi e di alcuni prodotti dell'acido arachidonico, quali prostaglandina  $D_2$  ( $PGD_2$ ) e leucotriene  $C_4$  ( $LTC_4$ ), così come la liberazione di numerose citochine quali interleuchina 3 (IL-3), IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13, tumour necrosis factor (TNF) alfa, granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)<sup>17-19</sup>. Desloratadina inibisce anche l'espressione di alcune molecole di adesione, come intercellular adhesion molecole-1 (ICAM-1) e P-selettina<sup>20,21</sup>. Il composto, pertanto, è in grado di controllare i sintomi sia della fase precoce istamino-basata dell'infiammazione agendo su istamina, triptasi,  $LTC_4$  e  $PGD_2$ , sia quelli della fase tardiva riducendo la liberazione o l'espressione di citochine, chemochine, molecole di adesione e la chemiotassi di eosinofili e neutrofilii<sup>22</sup>. Desloratadina, infine, ha pure dimostrato attività apoptotica sugli eosinofili ematici umani<sup>23</sup>.

Levocetirizina, invece, sembrerebbe esplicare la sua azione antinfiammatoria riducendo soprattutto la migrazione transendoteliale degli eosinofili a livello del derma e del polmone e in particolare quella indotta da eotassina<sup>24</sup>, una chemochina che è prodotta dalle cellule endoteliali e che aumenta l'espressione delle molecole di adesione e, di conseguenza, la migrazione transendoteliale degli eosinofili. Levocetirizina, infatti, riduce la produzione dell'mRNA relativo all'eotassina<sup>25</sup>, così come l'espressione e la produzione dell'mRNA di vascular cell adhesion molecole-1 (VCAM-1)<sup>26</sup>.

Fexofenadina, invece, esplica un'attività antinfiammatoria più simile a quella di desloratadina, anche se meno ampia inibendo il rilascio di alcune citochine (IL-6, IL-8, GM-CSF) e di alcune molecole di adesione [ICAM-1, VCAM-1 e ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecole)], indotto dagli eosinofili<sup>27-29</sup>.

Al pari degli antistaminici di II generazione, desloratadina, fexofenadina e levocetirizina sono assorbite a livello dell'intestino, ma un po' più lentamente rispetto agli antistami-

Tabella II - Affinità di legame degli antistaminici ai recettori dell'istamina (elencati in ordine decrescente di potenza relativa)<sup>15</sup>.

Composto	Ki (nmol/l ± DS)	Potenza relativa
Desloratadina	0,87 ± 0,1	201,0
Mepiramina	1,70 ± 0,1	103,0
Levocetirizina	2,00 ± 0,1	88,0
Mizolastina	22,00 ± 6,0	8,0
Terfenadina	40,00 ± 4,4	4,4
Cetirizina	47,20 ± 10,0	3,7
Ebastina	51,70 ± 6,8	3,4
Loratadina	138,00 ± 23,0	1,2
Fexofenadina	175,00 ± 68,0	1,0

nici di I generazione (45-60 min contro 30)<sup>30-32</sup>. Esse invece persistono nei tessuti molto più a lungo (circa 24 h contro 4-6), legandosi più stabilmente ai recettori H<sub>1</sub><sup>30-32</sup>. Il tempo richiesto per raggiungere la concentrazione plasmatica massima, tuttavia, è più corto per levocetirizina (0,9 h)<sup>33</sup> rispetto a fexofenadina (1-3 h)<sup>34</sup> e desloratadina (circa 3 h)<sup>35</sup>.

L'assorbimento intestinale di questi antistaminici, ad esclusione di fexofenadina, non viene ridotto dalla contemporanea assunzione di antiacidi a base di alluminio e magnesio o ingestione di succo di pompelmo<sup>36-38</sup>.

La metabolizzazione epatica degli antistaminici di III generazione, invece, è meno uniforme. Fexofenadina e levocetirizina, infatti, sono poco o nulla metabolizzate e sono in prevalenza eliminate, rispettivamente, con le feci e le urine<sup>30,31</sup>; desloratadina, al contrario, viene trasformata nel metabolita attivo 3-idrossidesloratadina, che poi viene inattivato mediante glucuronidazione da parte degli enzimi microsomiali dipendenti dal citocromo P450 (CYP) ed eliminato in proporzione pressoché uguale con le urine e le feci<sup>39</sup>. Ne consegue che non possono essere escluse potenziali interazioni di desloratadina con farmaci che inibiscono questo sistema enzimatico, quali ketoconazolo, itraconazolo, macrolidi, cimetidina, ciclosporina A. Ciò nonostante, durante la contemporanea somministrazione di desloratadina ed eritromicina<sup>40</sup> o ketoconazolo<sup>41</sup> non sono stati registrati cambiamenti dei parametri dell'ECG, compreso l'allungamento dell'intervallo QTc, o la comparsa di aritmie ventricolari, possibili invece in corso di assunzione di altri antistaminici quali astemizolo e terfenadina<sup>42,43</sup>.

Gli antistaminici di III generazione, infine, non hanno rilevante effetto sedativo, salvo forse levocetirizina<sup>44,45</sup>; questo, come è ben noto, risulta potenziato dall'alcol e/o dalla contemporanea assunzione di antidepressivi. Da studi in doppio cieco, per di più, è stato evidenziato che desloratadina non modifica la capacità di guida di auto<sup>46</sup> o di aerei<sup>47</sup>.

### **Metodi per la valutazione dell'efficacia farmacologica degli antistaminici**

Allo scopo sono disponibili metodiche *in vitro* e *in vivo*. Le prime consentono di indagare non solo la capacità di un antistaminico di bloc-

care i recettori H<sub>1</sub>, ma anche di inibire la formazione e la liberazione di istamina e di altri mediatori della flogosi o di prevenire la migrazione e l'accumulo di cellule infiammatorie (eosinofili, linfociti T)<sup>48</sup>.

Le metodiche *in vivo*, invece, possono essere condotte in modelli animali (in particolare, in cavie sensibilizzate o scimmie allergiche) o direttamente nell'uomo. In questo ultimo, il metodo più utilizzato è quello del pomfo e dell'eritema cutaneo indotti da istamina ("the histamine-induced skin wheal and flare model"). E' una metodica di agevole e rapida esecuzione, di facile standardizzazione, non rischiosa, che consente una valutazione visiva dell'azione antistaminica in senso stretto. Il test prevede l'inoculazione intradermica di istamina, la successiva somministrazione orale di un antistaminico e la valutazione progressiva della reazione eritemato-pomfoide fino alla 24<sup>a</sup> ora.

Con questa metodica è stata indagata l'azione farmacologica degli antistaminici di III generazione, ponendoli a confronto con quelli di II generazione e tra loro. E' emerso che cetirizina determina una riduzione significativamente più netta e più persistente di eritema, pomfo e prurito rispetto a fexofenadina<sup>49</sup> e a desloratadina<sup>49-51</sup>. Ciò nonostante sono innegabili alcuni limiti di "skin wheal and flare model". Il principale è quello che la metodica consente di valutare la fase precoce delle reazioni allergiche, cioè quella mediata da istamina, ma non le successive in cui si verificano la liberazione o l'espressione degli altri mediatori dell'infiammazione (prostaglandine, leucotrieni, citochine, chemochine, molecole di adesione) e le interazioni tra mediatori e cellule. "Skin wheal and flare method", per di più, non riproduce la naturale esposizione agli allergeni né l'andamento clinico delle manifestazioni. Ne sono conferma, ad esempio, i risultati di 2 studi in cui l'azione farmacologica di cetirizina e quella di loratadina sono state confrontate: il primo composto è risultato più efficace quando la sua azione farmacologica era valutata con i test di provocazione nasale o con i test cutanei<sup>52</sup>; il secondo, quando i farmaci erano somministrati a pazienti con orticaria cronica<sup>53</sup>.

Da quanto riferito emerge che nei pazienti con orticaria cronica idiopatica o in quelli con rinite allergica stagionale "Skin wheal and flare model" non è in grado di predire l'efficacia clinica degli antistaminici; questa è desumibi-

le solo dai risultati degli studi clinici multicentrici che, tuttavia, dovrebbero essere condotti con metodologia standardizzata, al fine di rendere comparabili gli effetti ottenuti. Allo scopo sarebbe auspicabile che le valutazioni periodiche effettuate dagli sperimentatori fossero confrontate con quelle giornaliere riportate dai pazienti su schede predisposte per la raccolta dei dati (relativi a numero, dimensione e durata dei pomfi, intensità del prurito, frequenza delle recidive, effetti indesiderati, ...) e con quella finale in cui le variazioni della sintomatologia sono quantificate secondo parametri prefissati. E' inoltre opportuno non trascurare la valutazione della qualità di vita, delle capacità cognitive e dell'efficienza lavorativa dei pazienti.

Un dato un po' sconcertante, infine, emerge dall'esame della letteratura: l'efficacia terapeutica degli antistaminici di III generazione è stata valutata quasi esclusivamente in ampi studi clinici condotti in doppio cieco contro placebo<sup>54-59</sup>. Ne deriva che sarebbero auspicabili studi comparativi nei quali venga indagata l'azione clinica dei vari antistaminici di III generazione o, almeno, l'azione di questi nei confronti dei loro precursori.

## Conclusioni

Sulla base di quanto riportato in letteratura, si può concludere che nei pazienti con orticaria cronica idiopatica gli antistaminici di III generazione sono da preferire, almeno in prima istanza e nella gran maggioranza dei casi, a quelli di II generazione. La ragione di ciò deve essere ricercata non tanto nelle loro caratteristiche farmacocinetiche (rapida insorgenza e lunga durata dell'azione farmacologica, selettività recettoriale, basso grado di metabolizzazione), ma nella loro maggiore tollerabilità e sicurezza e, soprattutto, nella loro più intensa attività "antinfiammatoria" o "antimediatori"; questa ultima dovrebbe assicurare una maggiore efficacia terapeutica. Ne è riprova il fatto che il loro impiego migliora significativamente la qualità di vita dei pazienti<sup>58,60</sup> e determina un aumento della loro produttività lavorativa<sup>58</sup>. Anche questi antistaminici, tuttavia, debbono essere assunti per periodi molto lunghi, riducendone gradualmente

l'uso solo dopo alcune settimane dalla remissione della sintomatologia clinica.

## Bibliografia

1. Monroe EW, Jones HE. Urticaria: an updated review. *Arch Dermatol* 1977; 113: 80-90.
2. Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 166.
3. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767-1772.
4. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1003.
5. Hernández Garcíá J. Urticaria y angio-oedema. In: *Alergología en atención*. Madrid: Jarpio 1999; 47.
6. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2515.
7. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 410.
8. Cassano N, Amoroso A, Nettis E, et al. Attività biologica dell'istamina e profilo farmacologico degli antistaminici usati in dermatologia. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2000; 54: 121.
9. Robertson I, Greaves MW. Responses of human skin to synthetic histamine analogues. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 319.
10. Brandes LJ, LaBella FS, Gravin GB, et al. Histamine as an intracellular messenger. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 1677.
11. Bovet D, Walther F. Structure chimique et activité pharmacodynamique des antihistaminiques de synthèse. *Ann Pharm Fr* 1944; suppl 4.
12. O'Leary PA, Faber EM. Benadryl in the treatment of urticaria. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1945; 20: 429.
13. Timmermann H. Why are non-sedating antihistamines non-sedating? *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (suppl 3): 13.
14. Woodward JK. Pharmacology and toxicology of non-classical antihistamines. *Cutis* 1988; 42: 5.
15. Anthes JC, Richard C, West RE, et al. Functional characterization of desloratadine and other antihistamines in human H1-receptors. *Allergy* 2000; 55 (suppl 63): S279.
16. Gillard M, van der Perren C, Moguelevsky N, et al. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H(1) histamine receptors: contribution of Lys(191) and Thr(194). *Mol Pharmacol* 2002; 61: 391.
17. Genovese A, Patella V, De Crescenzo G, et al. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon RI+ cells. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 559.
18. Lippert U, Moller A, Welker P, et al. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Exp Dermatol* 2000; 9: 118.
19. Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, et al. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1369.
20. Vignola AM, Crampette L, Mondain M, et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *Allergy* 1995; 50: 200.
21. Molet S, Grosset P, Lasalle P, et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on histamine-induced activation of endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1167.
22. Agrawal DK, Berro A, Townley RG. Desloratadine attenuation of eosinophil chemotaxis, adhesion, and superoxide generation. *Allergy* 2000; 55 (suppl 63): S276.
23. Agrawal DK, Berro A. Effect of desloratadine on the apoptosis of human blood eosinophils. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 100.
24. Thomson L, Blaylock MG, Sexton DW, et al. Cetirizine

- and levocetirizine inhibit eotaxin-induced eosinophils transendothelial migration through human or lung microvascular endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1187.
25. Ying S, Meng Q. The effect of levocetirizine on histamine- and cytokine-induced up-regulation of eotaxin by endothelial cells in vitro. XXI EAACI Congress, Napoli, 1-5 June 2002 (poster).
  26. Michel L, Jean-Louis F, Boland S, et al. Inhibition by levocetirizine of VCAM-1 production in human dermal endothelial cells in vitro. *Allergy* 2003; 58 (suppl 74): 305.
  27. Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, et al. Terfenadine and fexofenadine reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 601.
  28. Triggiani M, Gentile M, Secondo A, et al. Histamine induces exocytosis and IL-6 production from human lung macrophages through interaction with H<sub>1</sub> receptors. *J Immunol* 2001; 166: 4083.
  29. Vena GA, Cassano N, Filieri M, et al. Fexofenadine in chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunohistochemical evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002; 15: 217.
  30. Simpson K, Jarvis B. Fexofenadine: a review of its use in the management of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Drugs* 2000; 59: 301.
  31. McClellan K, Jarvis B. Desloratadine. *Drugs* 2001; 61: 789.
  32. Strolin Benedetti M, Plisnier M, Kaise J, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [<sup>14</sup>C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 41: 311.
  33. Baltes E, Coupez R, Giezek H, et al. Absorption and disposition of levocetirizine, the eutomer of cetirizine, administered alone or as cetirizine to healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15: 269.
  34. Physician Desk Reference. Allegra (fexofenadine) capsules, prescribing information as of 2002. Montvale: Medical Economics Company, Inc. <http://www.pdr.net>.
  35. Physician Desk Reference. Clarinex (desloratadine) tablets, prescribing information as of November 2000. Montvale: Medical Economics Company, Inc. <http://www.pdr.net>.
  36. Banfield C, Gupta S, Marino M, et al. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 311.
  37. Gupta S, Banfield C, Affrime M, et al. Oral bioavailability of desloratadine is unaffected by food. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (suppl 1): 7.
  38. Simons FE. Comparative pharmacology of H<sub>1</sub> antihistamines: clinical relevance. *Am J Med* 2002; 48: 535.
  39. Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001; 56 (suppl 65): 7.
  40. Banfield C, Hunt T, Reyderman L, et al. Lack of clinically relevant interaction between desloratadine and erythromycin. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (suppl 1): 29.
  41. Banfield C, Herron J, Keung A, et al. Desloratadine has no clinically relevant electrocardiographic or pharmacodynamic interactions with ketoconazole. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (suppl 1): 37.
  42. Honig PK, Woosley RL, Zamani K, et al. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 231.
  43. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, et al. Terfenadine-ketoconazole interaction: pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. *JAMA* 1993; 269: 1513.
  44. Medicines compendium 2003. Epsom, Surrey: Datapharm Communications Ltd in association with Virtual Health Network Ltd, 2003; 2365.
  45. Wilken JA, Kane RL, Ellis AK, et al. A comparison of the effect of diphenhydramine and desloratadine on vigilance and cognitive function during treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 375.
  46. Vuurman EF, Rikker GH, Muntjewerff ND, et al. Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 307.
  47. Valk PJ, van Roon DB, Simons RM, et al. Desloratadine shows no effect on performance during 6 h at 8,000 ft simulated cabin altitude. *Aviat Space Environ Med* 2004; 75: 433.
  48. Scadding G. Predicting and establishing the clinical efficacy of a histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist: desloratadine, the model paradigm. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 153.
  49. Grant JA, Riethuisen JM, Moolaert B, et al. A double-blind, randomized, single dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 190.
  50. Denham KJ, Boutsiouki P, Clough GF, et al. Comparison of the effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin. *Inflamm Res* 2003; 52: 424.
  51. Purohit A, Melac M, Pauli G, et al. Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 388.
  52. Persi L, Demoly P, Harris AG, et al. Comparison between nasal provocation tests and skin tests in patients treated with loratadine and cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 591.
  53. Guerra L, Vincenzi C, Marchesi E, et al. Loratadine and cetirizine in the treatment of chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994; 3: 148.
  54. Finn A, Kaplan A, Fretwell R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1071.
  55. Nelson H, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 517.
  56. Ring J, Hein R, Gauger A, et al. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001; 40: 72.
  57. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, et al. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 662.
  58. Kapp A, Pichler WJ. Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. *Int J Dermatol* 2005; 44: 1.
  59. Monroe E, Finn A, Patel P, et al. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 535.
  60. Seidenari S, Cirillo A, Amoroso S, et al. Desloratadine 5 mg once daily improves quality of life in chronic idiopathic urticaria (in press).

## La sensibilizzazione da contatto nei pazienti affetti da ulcere degli arti inferiori

Sarah Capriata<sup>1</sup>, Agostina Legori<sup>2</sup> e Alberico Motolese<sup>2</sup>

**Riassunto.** Le sensibilizzazioni da contatto nei pazienti affetti da ulcere vascolari degli arti inferiori possono costituire una delle cause del ritardo di guarigione. Con questo lavoro è stata valutata la prevalenza della dermatite allergica da contatto in 54 pazienti affetti da ulcere degli arti inferiori, seguiti presso l'Ambulatorio delle Ulcere critiche e piede diabetico della U.O. di Dermatologia dell'Ospedale Alessandro Manzoni di Lecco. Questi pazienti sono stati testati con patch test utilizzando la serie standard SIDAPA integrata e la nostra serie "ulcere", comprendente anche alcune delle moderne medicazioni (testate come tali) e alcuni degli apteni presenti nelle stesse. La prevalenza delle reazioni positive da noi osservate (51,8%) è compresa nel range di quella riferita in altri studi europei, a dimostrazione che nella cura delle ulcere è indispensabile una grande attenzione ai prodotti topici utilizzati e un'approfondita conoscenza dei singoli costituenti.

**Parole chiave:** ulcere vascolari, sensibilizzazione da contatto, medicinali topici, medicazione "avanzate", patch test.

**Summary.** *Contact sensitivity in patients with leg ulcers. Background:* one of the leading complications of leg ulcers is the development of peri-lesional eczema which is often due to contact sensitivity to the large number of topical drugs used in wound care treatments. The frequency of contact allergen sensitivity to the older type of wound dressing has been shown to be very high, but variable, in a lot of studies performed in Europe. Most of these did not include modern wound dressings. *Objective:* in designing our investigation we tried to test the main categories of older and newer wound care products. *Materials and methods:* fifty-four patients with leg ulcers who were being treated in the wound healing center of the Dermatology Unit of Lecco Hospital were first patch tested with the SIDAPA standard series and then with a supplemental series of allergens, called "Leg ulcers series". *Results:* twenty-eight patients (51.8%) had 1 or multiple positive patch test reactions. The prevalence of these was comparable with other European studies. The allergens most frequently found to be positive were balsam of Peru in 6 (11.1%), wool wax alcohol in 5 (9.2%), parabens in 4 (7.4%), colophony in 3 (5.5%), thiuram mix in 3 (5.5%), Germal 115<sup>®</sup> and Germal 11<sup>®</sup> respectively in 2 (3.7%). Sensitivity to modern wound dressings was found in 7 patients: 3 of these were allergic to idrogel and in particular to propylene glycol, 1 to buthyl and methyl-metacrilate (used as adhesives), and 1 respectively to commercial products (Sofargen<sup>®</sup>, Duoderm<sup>®</sup> and Iodosorb<sup>®</sup> tested as is). The positive reactions to allergens of the SIDAPA standard series was 43, and to leg ulcers series was 18. Of these, 48 were clinically relevant, five were doubtful and 8 were not relevant. *Conclusions:* allergic contact dermatitis is a common complication of leg ulcers but it needs to be promptly recognized with an appropriate allergological evaluation. It is also suggested that a full declaration of the individual ingredients in wound dressings be made available.

**Key words:** leg ulcers, contact sensitivity, wound dressings, patch test, topical drugs.

### Introduzione

Le ulcere degli arti inferiori rappresentano una patologia a crescente diffusione nella popolazione generale con un'incidenza che varia, nei diversi stati europei, dallo 0,5% all'1,5%<sup>1</sup> e con un impatto socio-economico

considerabile, relativo in particolare alle spese derivanti dall'assistenza infermieristica e dalle medicazioni avanzate. Per di più molte lesioni ulcerative non evolvono verso la guarigione: in questi casi diversi fattori contribuiscono a ritardare il processo di riparazione quali l'azione esercitata dalle metallopro-

<sup>1</sup>Servizio di Allergologia, Ospedale Valduce, Como; <sup>2</sup>U.O. di Dermatologia, Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco. Dott. Alberico Motolese, U.O. di Dermatologia, Ospedale Alessandro Manzoni, Via dell'Eremo, 22053 Lecco. Accettato per la pubblicazione il 26 novembre 2005.

teasi, l'intrappolamento dei fattori di crescita, le alterazioni fenotipiche della popolazione cellulare dell'ulcera.

Un posto di rilievo spetta alle dermatiti da contatto (DC) perilesionali, che rappresentano la più frequente complicità delle lesioni ulcerative<sup>2</sup>. L'origine delle DC, sia di tipo irritativo (DCI) che allergico (DAC)<sup>3,4</sup> è prevalentemente di natura medicamentosa. Tra i principali fattori favorevoli, la prolungata e reiterata applicazione di sostanze chimiche, come farmaci o topici, spesso dotate di elevato potere sensibilizzante (lanolina, balsamo del Perù, neomicina), il cui assorbimento è potenziato dall'utilizzo di bendaggi che determinano un effetto occlusivo. Nella DAC periulcerosa, tuttavia, sono implicate anche sostanze poco allergizzanti come gli emulsionanti<sup>5</sup>.

La DC da medicinali topici è rilevante soprattutto in corso di ulcere di origine venosa: il riconoscimento tempestivo della dermatite e l'identificazione delle sostanze responsabili della sensibilizzazione permettono un adeguato trattamento dell'ulcera e una più veloce riduzione dell'estensione e della durata della stessa.

I dati della letteratura indicano una prevalenza di DC nei pazienti con ulcere che varia dal 50,8 all'84,0% (tabella I). È stato inoltre riscontrato che nei pazienti con ulcere, anche in assenza di dermatite in atto, c'è una maggiore incidenza di sensibilizzazioni da contatto se confrontati con la popolazione generale.

All'elevata prevalenza delle sensibilizzazioni concorrono fattori come le disfunzioni della barriera cutanea, le alterazioni vascolari e l'incremento del rilascio di citochine

proinfiammatorie (IL-1, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) da parte dei leucociti marginati nel microcircolo<sup>18</sup>. La flogosi induce un'alterazione delle funzioni di barriera della cute che favoriscono l'assorbimento delle sostanze chimiche. Microtraumi ed escoriazioni dovuti al grattamento, sovrainfezioni batteriche o micetiche provocano irritazione locale ed il danneggiamento dello strato corneo nell'area perilesionale<sup>19</sup>; l'essudato dell'ulcera e i materiali adesivi utilizzati per fissare le medicazioni sono da considerare ulteriori fattori favorevoli.

Le alterazioni vascolari sono state studiate ampiamente e, già nel 1968, era stato osservato che nel derma dei pazienti con ulcere l'aumento dei linfociti e dei macrofagi in grado di potenziare la sensibilizzazione cellulomediata era proporzionale all'insufficienza venosa stessa<sup>20</sup>. L'ipervascolarizzazione locale, per di più, favorisce l'afflusso di linfociti che si aggregano nel microcircolo, potenziando la stasi nei pazienti con ulcere di origine venosa<sup>21</sup>.

Un ruolo importante sembrano svolgere anche le cellule dendritiche presenti nelle aree perilesionali delle ulcere. Agendo come APC (Antigen Presenting Cells), promuovono la risposta immune in quest'area, come già prospettato nel 1987 da Bahmer e Lesch<sup>22</sup> che ritennero l'aumentata densità delle cellule di Langerhans nelle zone periulcerose come uno dei fattori promuoventi le DAC. Uno studio di Guerriero *et al*<sup>23</sup> del 1997 ha messo in evidenza che in biopsie effettuate nel bordo dell'ulcera le cellule epidermiche HLA DR+ e CD1a+ avevano una densità inferiore del 70-80% rispetto all'epidermide di cute sana, mentre erano numericamente sovrapponibili nel

Tabella I - Alcuni studi sulla prevalenza delle reazioni positive al patch test nei pazienti con ulcere delle gambe di origine venosa.

Autori	Anno	Pazienti testati (No.)	Frequenza delle reazioni positive (%)
Angelini <i>et al</i> <sup>7</sup>	1975	306	58,0
Fräki <i>et al</i> <sup>8</sup>	1979	192	62,9
Malten e Kuiper <sup>9</sup>	1985	100	76,0
Kokely e Cantarutti <sup>10</sup>	1986	84	84,0
Kulozik <i>et al</i> <sup>11</sup>	1988	59	50,8
Paramsoty <i>et al</i> <sup>12</sup>	1988	100	55,0
Wilson <sup>13</sup>	1991	81	67,0
Gallenkemper <i>et al</i> <sup>14</sup>	1998	36	78,0
Le Coz <i>et al</i> <sup>15</sup>	1998	50	76,0
Reichert-Penetrat <i>et al</i> <sup>16</sup>	1999	359	82,5
Saap <i>et al</i> <sup>17</sup>	2004	34	63,0

derma. Sono risultate aumentate, invece, le cellule dendritiche CD1b+ nel derma perilesionale, peraltro rare nella cute sana. Nel derma perilesionale, inoltre, era presente uno scarso infiltrato linfocitario, prevalentemente CD4+, con poche cellule dendritiche CD1a+, HLA DR+ o CD36+. L'insieme di questi risultati indica che le cellule di Langerhans epidermiche e le cellule dendritiche CD1b+ dermiche si comportano in modo differente nella zona perilesionale dell'ulcera e che le cellule dendritiche dermiche svolgono un ruolo come APC promuovendo la risposta immune nell'area, con conseguente probabile incremento della frequenza delle sensibilizzazioni.

## Materiali e metodi

In 12 mesi, dal gennaio al dicembre 2004, sono stati testati 54 pazienti (37 femmine e 17 maschi) con età media di  $68,34 \pm 12,37$  anni, seguiti presso l'Ambulatorio delle Ulcere critiche e piede diabetico dell'U.O. di Dermatologia dell'Ospedale di Lecco. Tutti i pazienti erano affetti da ulcere vascolari degli arti inferiori, di origine venosa in 28, arteriosa in 5, mista in 8 e diabetica in 13; 49 di queste erano localizzate alle gambe e 5 al piede.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita dermatologica e hanno eseguito le indagini previste nel nostro protocollo (esami ematochimici di routine, tampone microbiologico nella sede

di lesione ed antibiogramma, eco-colorDoppler venoso e arterioso). Per ciascun paziente è stata poi compilata un'apposita cartella clinica contenente dati anagrafici, anamnestici con particolare riferimento a malattie condizionanti la comparsa delle ulcere vascolari (ipertensione, diabete, vasculopatie, poliglobulia) e dati riferiti a sede di localizzazione delle stesse, durata, trattamenti praticati, presenza di dermatite perilesionale o di altra patologia dermatologica di localizzazione, ed evoluzione.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie standard SIDAPA integrata con altri apteni (Euromedical-Chemotechnique Diagnostics) (tabella II). In un secondo momento, dopo almeno 15 giorni (tempo ritenuto indispensabile anche per valutare eventuali reazioni positive ritardate), i pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie specifica per "ulcere", contenente altri 40 apteni, fra i quali medicazioni avanzate applicate come tali (tabella III).

I patch test sono stati applicati sulla parte alta del dorso per 72 h, quindi rimossi con lettura a 30 min, a 3 e a 7 giorni per individuarne anche le reazioni ritardate. La valutazione della reazione è stata espressa seguendo i criteri di lettura ICDRG<sup>24</sup> con: +? eritema, 1+ eritema ed edema, 2+ eritema palpabile, papule o vescicole; 3+ stessa reazione più intensa con estensione oltre i margini di applicazione. Le reazioni positive sono state poi suddivise in: rilevanti, probabilmente rilevanti, non rilevanti. Nel

Tabella II - "Serie standard SIDAPA integrata" utilizzata nel nostro centro per l'esecuzione del patch test.

	%		%
Potassio bicromato	0,5	Oro sodio tiosolfato	0,5
Nichel solfato	5	Germal 115®	2
Balsamo del Perù	25	Eugenolo	5
Profumi mix	8	Glicole propilenico	10 (in acqua)
Lanolina alcoli	30	Clorexidina digluconato	0,5
Neomicina solfato	20	Disperso blu 106	1
Benzocaina	5	Disperso rosso 1	1
MBT mix	2	Disperso giallo 3	1
Kathon CG®	0,01 (in acqua)	Disperso arancio 3	1
Euxyl K400®	0,5	Disperso blu 124	1
Resina epossidica	1	p-Aminoazobenzene	0,25
Tiuram mix	1	Oleamidopropildimetilamina	0,1
Vaselina	100	Dimetilaminopropilamina	1 (in acqua)
Colofonia	20	Idrocorticone 17-butirato	0,1
Formaldeide	1 (in acqua)	Budesonide	0,1
p-Fenilendiamina base	1	Tixocortolo 21-pivalato	1
Resina p-ter-butilfenolformaldeidica	1	Betametasona 17-valerato	1
Parabeni mix	15	Dermatophagoides mix	30
Propolis	10	Mercaptobenzotiazolo	2
Fenilisopropil p-fenilendiamina	0,1	Resina fenolformaldeidica	1

Tutti in vaselina, salvo diversa indicazione

Tabella III - Serie "Ulcere" utilizzata nel nostro centro per l'esecuzione del patch test.

	%		%
Amerchol L101	50	Acido fusidico	2
4-Aminoazobenzene	0,25	Metilmetacrilato	2
Benzalconio cloruro	0,1 (in acqua)	Butilmetacrilato	0,1
Alcol cetilico	5	Idrossimetil-metacrilato	0,1
2-6-Diter-butil-4-cresolo	2	Idrossipropil-metacrilato	2
Benzoile perossido	1	Etil cianoacrilato	10
1-2-Dibromo-2-4-dicianobutano	0,3	Intrasite®	c.t.
4-Cloro-3-cresolo	1	Kaltostat®	c.t.
Trietanolamina	2	Aquacell®	c.t.
Sorbitan sesquioleato	20	Acticoat®	c.t.
Sorbitan monooleato	5	Actisorb®	c.t.
Fenilmercurio acetato	0,01 (in acqua)	Iodosorb®	c.t.
Cloracetamide	0,2	Duoderm®	c.t.
Germal 11®	2	Allevyn®	c.t.
Catrame di legno mix	12	Versiva®	c.t.
Cloramfenicolo	5	Tegasorb®	c.t.
Sulfanilamide	5	Povidone ioduro	c.t.
Gentamicina solfato	20	Noruxol®	c.t.
Bacitracina	5	Sofargen®	c.t.
Caina mix	10	Dramigel®	5

Tutti in vaselina, salvo diversa indicazione

computo delle positività non si è tenuto conto delle reazioni segnalate con +? e 1+.

## Risultati

Dei 54 pazienti testati con la serie standard SIDAPA integrata, 28 sono risultati positivi al patch test (51,8%), con un totale di 61 apteni positivi, pari a una media di 2,1 apteni per paziente.

L'aptene più comunemente positivo è risultato nichel solfato con 7 positività (tabella IV), osservate tutte in soggetti di sesso femminile che riferivano intolleranza all'uso di metalli già nel periodo precedente la comparsa del-

le ulcere. Sei pazienti erano positivi al balsamo del Perù (11,1%), 5 agli alcoli della lanolina (9,2%), 4 a parabenii mix e profumi mix (7,4%), 3 a colofonia e tiuram mix (5,5%), 2 a Germal 115® e 11® (3,7%). Due pazienti (3,7%) sono risultati positivi a idrocortisone e 3 (5,5%) a neomicina solfato.

Tra gli apteni presenti nelle medicazioni avanzate (tabella V), 3 pazienti sono risultati positivi ad un idrogel (Intrasite® gel), composto per il 20% da glicole propilenico e carbossimetilcellulosa: 2 erano positivi a glicole propilenico, mentre per il 3° paziente non è stato possibile individuare l'agente responsabile. In una paziente si è evidenziata una doppia positività sia a metil- che a butil-metacrilato, presenti nei bordi adesivi di una medicazione multistrato (Versiva®). Altre positività sono state trovate ai prodotti come tali: Sofargen®, Duoderm®.

Le reazioni positive alla sola serie standard SIDAPA integrata sono risultate 48, quelle alla serie ulcere 13. Rilevanza certa è stata riscontrata per 48 positività, dubbia per 5, mentre nessuna rilevanza è stata attribuita a 8 positività.

## Discussione

La prevalenza delle sensibilizzazioni da contatto da noi riscontrata in 54 pazienti con ulcere vascolari a carico degli arti inferiori

Tabella IV - Reazioni positive e rilevanza ad allergeni della "Serie standard SIDAPA integrata" in 54 pazienti con ulcere vascolari degli arti inferiori.

Apteni	Reazioni positive		Rilevanza
	No.	%	
Nichel solfato	7	12,9	Nessuna
Balsamo del Perù	6	11,1	Certa
Lanolina alcoli	5	9,2	Certa
Parabenii mix	4	7,4	Certa
Profumi mix	4	7,4	Dubbia
Colofonia	3	5,5	Certa
Coloranti dispersi	3	5,5	Certa
Neomicina solfato	3	5,5	Certa
Tiuram mix	3	5,5	Certa
Idrocortisone 17-butirato	2	3,7	Certa
Germal 115®	2	3,7	Certa
Glicole propilenico	2	3,7	Certa
Potassio bicromato	1	1,8	Dubbia
Oro sodio tiosolfato	1	1,8	Nessuna

Tabella V - Reazioni positive e rilevanza ad allergeni della "Serie ulcere" in 54 pazienti con ulcere vascolari degli arti inferiori.

Apteni	Reazioni positive		Rilevanza
	No.	%	
Idrogel (Intraside®)	3	5,5	Certa
Acido fusidico	2	3,7	Certa
Catrame di legno	2	3,7	Certa
Alcol cetilico	1	1,8	Certa
Butilmetacrilato	1	1,8	Certa
Duoderm®	1	1,8	Certa
Germal 11®	2	3,7	Certa
Iodosorb®	1	1,8	Certa
Metilmetacrilato	1	1,8	Certa
Sofargen®	1	1,8	Certa

(51%), è compresa nel range di quanto già osservato da altri Autori. Dal 1973 al 2003 almeno 67 studi sono presenti in letteratura su tale argomento: le percentuali di reazioni positive ai patch test variano dal 50,8 all'84,0% (tabella I). Malten e Kuiper<sup>9</sup>, nel 1985, hanno rilevato che *p*-fenilendiamina era il maggiore sensibilizzante, insieme ad altri coloranti di tipo azoico, per effetto dell'allergia crociata tra apteni del gruppo "para". La presenza di azocoloranti nei bendaggi di tipo compressivo commercializzati in quegli anni risultava essere la causa principale dell'elevata positività. Sostanze cross-reagenti, quali sulfamide, benzocaina, procaina, diaminodifenilmetano e aminoazobenzene, sono risultate essere più spesso positive.

Nello studio del 1975 di Angelini *et al*<sup>7</sup> veniva segnalata un'incidenza di sensibilizzazione pari al 58,0% con, nell'ordine, parabeni, clo-ramfenicolo, anestetici locali e lanolina tra i principali apteni responsabili. Il commento conclusivo degli Autori si focalizzava sulla necessità di usare sempre meno topici sensibilizzanti, e tra questi in particolare gli antibiotici, e di preferire medicazioni antisettiche in soluzione associate ad unguenti inerti.

Nei lavori successivi, tutti effettuati su casistiche significative, si è passati dall'84,0% di Kokely e Cantarutti<sup>10</sup> al 50,8% dello studio di Kulozik *et al*<sup>11</sup>. Il gruppo di Katsarou-Katsari<sup>4</sup>, nel 1973, ha riscontrato sensibilizzazione da contatto nel 75,0% dei 40 pazienti affetti da ulcere vascolari studiati. Interessante il raffronto che gli stessi Autori hanno compiuto nel 1994 su 25 pazienti rilevando una percentuale di sensibilizzazione pari al 40,0%. La ragione di ciò andrebbe ricercata nel fatto che l'impiego di

nuove medicazioni e il parziale abbandono di topici fortemente allergizzanti hanno ridotto la frequenza di sensibilizzazione.

Nei lavori più recenti le percentuali di reazioni positive rimangono elevate: nell'unico studio americano, Saap *et al*<sup>17</sup> le hanno segnalate nel 63,0% dei casi, mentre Reichert-Penetrat *et al*<sup>16</sup> nell'82,5%.

Gli apteni saggiati, numerosi in tutti gli studi, risultano essere alquanto variabili e in concentrazione diversa; le reazioni positive più deboli (1+) a volte sono incluse, a volte non, nel conteggio finale di quelle positive. Nel nostro studio non sono state considerate.

Le percentuali di incidenza di alcuni apteni sono sostanzialmente sovrapponibili nei differenti lavori (tabella VI), in particolare per le sostanze con maggior numero di positività come lanolina alcoli che risulta essere al primo posto secondo tutti gli Autori, con percentuali che variano dal 18,6 al 33,3%. Nel nostro studio la lanolina è solo al terzo posto essendo risultata positiva nel 9,2% dei casi. Responsabile dell'elevato potere sensibilizzante è soprattutto la frazione alcolica, che rappresenta quasi il 50% del prodotto, insieme agli alcoli naturali liberi, circa il 12%<sup>24</sup>. Nel nostro studio, tuttavia, non abbiamo considerato positivi i pazienti con lieve positività (1+), basandoci anche sulle osservazioni di un lavoro di un gruppo tedesco<sup>25</sup> che ha ritestato un numero elevato di pazienti positivi con 1+ alla lanolina, eseguendo il ROAT (Repeated Open Application Test) con prodotti in commercio contenenti la sostanza ed escludendo molte positività.

La spiegazione della negativizzazione di alcuni casi potrebbe dipendere dai trattamenti chimici cui viene sottoposta la lanolina in grado di ridurre le capacità allergizzanti, oppure dalla notevole riduzione, nei prodotti più recenti, della frazione allergizzante alcolica. Nei casi dubbi può essere utile testare Amerchol 101®, miscela di steroli e lanolina in grado di svelarne la positività.

Balsamo del Perù e profumi insieme a colofonia, in ordine decrescente nella nostra casistica, sono spesso causa di reazioni concomitanti e sono presenti tuttora in numerosi prodotti di uso topico dermatologico. Da non trascurare anche la positività dei nostri pazienti a parabeni; decisamente meno significative, rispetto ad altri Autori, le reazioni

Tabella VI - Prevalenza (%) delle reazioni positive segnalate al patch test per singolo aptene da alcuni Autori.

Apteni	Autori				
	Fraki <i>et al</i> <sup>8</sup>	Kuloz <i>et al</i> <sup>11</sup>	Paramsoty <i>et al</i> <sup>12</sup>	Wilson <sup>13</sup>	Gallenkemper <i>et al</i> <sup>14</sup>
Lanolina alcoli	22,9	18,6	26,0	23,0	33,3
Amerchol®				14,8	
Balsamo del Perù	21,4	3,4	11,0	19,7	22,2
Profumo		11,8	16,0	7,4	8,3
Neomicina	34,0	3,4	14,0	19,7	16,7
Parabeni mix	3,6	11,8	8,0	13,5	13,9
Colofonia	5,2	5,0	6,0	3,7	13,9
Alcol cetilstearylco				16,0	13,9

positive agli antibiotici topici (neomicina, clo-ramfenicolo, tetraciclina e derivati penicillini) e in particolare a neomicina, che variano in letteratura dal 3,4% fino al 34%<sup>15</sup>. Noi abbiamo rilevato positività a neomicina solfato solo in 3 pazienti (5,5%) e ad acido fusidico in 2 (3,7%). Tale ridotta sensibilità è dovuta verosimilmente al maggior uso, alternativo agli antibiotici, di antisettici anche a lento rilascio. Nel Nord America<sup>17</sup>, all'opposto, antibiotici come la bacitracina restano apteni ad elevata incidenza di positività.

Le 2 reazioni positive a catrame di legno, infine, sono attribuibili all'uso ancora relativamente frequente dei gambaletti all'ittiolio, in alternativa alla colla di zinco.

Dal nostro studio emerge che un numero abbastanza rilevante di pazienti presenta sensibilizzazioni nei confronti di sostanze contenute nelle nuove medicazioni, definite "avanzate". Nel 1998 Gallenkemper *et al*<sup>14</sup> hanno osservato che l'8,6% delle reazioni positive al patch test nei pazienti affetti da ulcere era dovuto a medicazioni avanzate. Nel nostro studio abbiamo individuato 3 pazienti (5,5%) positivi a un idrocolloide in gel (Intrasite®), ma soltanto 2 di questi erano sensibilizzati al glicole propilenico contenuto nel prodotto utilizzato per il debridement delle ferite. Peraltro, non abbiamo potuto testare il monomero acrilico pentaeritrolo diidrogenato della colofonia che è riportato essere uno degli apteni positivi in tale evenienza.

In conclusione è verosimile che l'estrema variabilità dei dati dipenda da molteplici fattori quali la cronicità delle lesioni ulcerative, la presenza di dermatite circostante, la serie di apteni testati, l'impiego di medicazioni avanzate. Inoltre, per esprimere un dato complessivo più corretto sulla reale prevalen-

za delle sensibilizzazioni da contatto sarebbe auspicabile anche un'analisi più approfondita della rilevanza delle reazioni positive ai patch test, precisando quante di queste sostanze siano riferibili ai prodotti topici utilizzati dal paziente nel passato nella cura delle ulcere.

E' importante sottolineare infine le reazioni positive nei confronti di apteni presenti nelle "medicazioni avanzate". Nonostante le segnalazioni di singoli casi clinici, esse tuttavia rappresentano una percentuale scarsamente rilevante, specie se paragonata all'uso che ne viene fatto. E' dunque verosimile che nel futuro la prevalenza delle sensibilizzazioni da contatto nei pazienti affetti da ulcere degli arti inferiori possa ridursi, a patto che i protocolli vulnologici siano sempre di più applicati nella pratica clinica e che ci sia un maggior impegno da parte delle aziende produttrici di indicare in dettaglio la composizione dei nuovi presidi medicali.

## Bibliografia

1. Collet E, Lacroix M, Didier AF, et al. Dermite de contact et ulcères de jambres: actualités en 1997. In: Gerda (eds). Progrès et dermatologie-allergologie. Marseille: Mediscript éditions, 1997; 107.
2. Grosshans E. Complications des ulcères de jambes. In: Coget JM, Waallois P (eds). L'ulcère de jambe. Paris: Masson, 1995: 195.
3. Breit R. Medikamentöse Kontaktallergie beim Ekzem und Geschwüren des Unterschenkels. Muenchner Med Wchr 1972; 114: 22.
4. Katsarou-Katsari A, Armenaka M, Katsensis K, et al. Contact allergens in patients with leg ulcers. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998; 11: 9.
5. Pasche-Koo F, Piletta PA, Hunziker N, et al. High sensitisation rate to emulsifiers in patients with chronic leg ulcers. Contact Dermatitis 1994; 31: 226.
6. Breit R. Allergen change in stasis dermatitis. Contact Dermatitis 1975; 3: 309.
7. Angelini G, Rantuccio F, Meneghini CL. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. Contact Dermatitis 1995;

- 1: 81.
8. Fräki JE, Peltonen L, Hopsu-Havu VK. Allergy to various component of topical preparations in stasis dermatitis and leg ulcer. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 97.
  9. Malten KE, Kuiper JP. Contact allergy reactions in 100 selected patients with *ulcus cruris*. *Vasa* 1985; 14: 340.
  10. Kokely F, Cantarutti A. Contact dermatitis in leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 47.
  11. Kulozik M, Powell SM, Cherry G, et al. Contact sensitivity in community based leg ulcers. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 82.
  12. Paramsoty Y, Collins M, Smith AG. Contact dermatitis in patients with leg ulcers: the prevalence of late positivity reaction and evidence against systemic ampliative allergy. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 30.
  13. Wilson CL. High incidence of contact dermatitis in leg-ulcer patients implications for management. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 250.
  14. Gallenkemper G, Raabe E, Bauer R. Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressing. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 274.
  15. Le Coz C, Scrivener Y, Santinelli B, et al. Sensibilisation de contact au cours des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 694.
  16. Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Weber M et al. Ulcères de jambe: explorations allergologiques dans 359 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 131.
  17. Saap L, Fahim S, Arsenault E, et al. Contact sensitivity in patients with leg ulcerations. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1241.
  18. Coleridge Smith PD, Thomas P, Scurr JH, et al. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *Br Med J* 1988; 269: 1726.
  19. Perrenaud D, Ramelet AA. Chronic leg ulcers and eczema. *Curr Probl Dermatol* 1999; 27: 165.
  20. Kellner G, Pavlik F. Histologie des *ulcus cruris*. *Wien Klein Wschr* 1968; 83: 255.
  21. Scott HJ, Coleridge Smith PD, Scurr JH. Histological study of white blood cells and their association with lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br J Surg* 1991; 78: 210.
  22. Bahmer FA, Lesch H. Density of Langherhans' cells in ATPase stained epidermal sheet preparations from stasis dermatitis skin of lower legs. *Acta Dermatol Venereol* 1987; 67: 301.
  23. Guerriero G, De Simone C, Venier A, et al. Dendritic cells in the skin surrounding venous lower leg ulcers. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997; 10: 86.
  24. Clark EW, Cronin E, Wilkinson DS. Lanolin with reduced sensitizing potential. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 69.
  25. Trummer M, Aberer W, Kranke B. Clinical relevance of positive patch test reactions to lanolin alcohol. *Contact Dermatitis* 2001; 46: 118.

## Sensibilizzazione ai metalli delle protesi ortopediche: uno studio su 50 pazienti

Gianfranco Altomare, Margherita Minini, Michela Taglioni e Andrea Altomare

**Riassunto.** *Introduzione:* attualmente circa il 5% degli interventi per impianti protesici falliscono, ma solo una piccola parte di questi è da attribuire a reazioni allergiche cutanee (dermatite allergica da contatto, eczema, eritrodermia e prurigo). *Obiettivo:* scopo del nostro studio è stato quello di verificare quanto sia rilevante la sensibilizzazione ai materiali utilizzati nelle protesi ortopediche e a quale tipo di manifestazione sia correlata. *Materiali e metodi:* sono stati indagati 50 pazienti (30 uomini e 20 donne), di età compresa tra i 12 e i 76 anni, afferenti a una struttura ospedaliera strettamente orientata alla specialistica ortopedica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie metalli e quella metalli ortopedici; in 10 di questi sono stati saggiati anche gli allergeni della serie standard SIDAPA integrata ed in 9 l'acido polilattico al 10 % in vaselina. Trenta pazienti sono stati sottoposti a patch test prima di eseguire l'intervento ortopedico e 20 dopo l'intervento. *Risultati:* 14 pazienti hanno mostrato una o più reazioni positive a nichel solfato (14), bicromato di potassio (2), palladio cloruro (2), cobalto cloruro (1) e stagno (1). L'allergia ai metalli è frequente nella popolazione generale e per questo motivo un paziente sottoposto a impianto protesico può essersi sensibilizzato prima dell'intervento o può diventare allergico col tempo; infatti la lega impiantata può essere causa di sensibilizzazione con un intervallo di tempo che può variare da qualche giorno ad anni. *Conclusioni:* sarebbe auspicabile che sempre più pazienti eseguano i patch test prima di sottoporsi ad un intervento ortopedico per l'impianto di una protesi, e pertanto non solo nel caso in cui ci sia il sospetto di una possibile sensibilizzazione ai metalli o si manifestino complicazioni dermatologiche o ortopediche.

**Parole chiave:** protesi ortopediche, allergia da contatto, metalli, patch test.

**Summary.** *Sensitivity to metals in orthopaedic prostheses: results in 50 patients.* *Background:* currently, about 5% of operations of prosthesis implantation fail, but only a small part of these failures can be attributed to allergic reactions that result in dermatosis such as eczemas, erythrodermia, urticaria and prurigo. *Objective:* to understand the relevance of the sensitization to the materials used in orthopedic prostheses and the kind of allergic reactions that they can cause. *Materials and Methods:* the study group consisted of 50 patients (20 women and 30 men), whose ages ranged from 12 to 76 (the average age was 52.26 and the median 59) and who were attending at hospital specialized in orthopedics. All the patients underwent patch tests for metals and orthopedic metals. Ten of them were tested also for SIDAPA (Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology) integrated standard series and nine for polylactic acid 10% in vaseline. Thirty patients were patch tested before the orthopedic operation and 20 patients were tested after. *Results and discussion:* fourteen patients tested positive to one or more substances: nickel (14), potassium dichromate (2), palladium (2), cobalt chloride (1) and tin (1). It is difficult to determine if the patients who tested positive after the operation were also positive before, or if they became positive after contact with the metals in the prosthesis. Their case histories did not indicate if they underwent patch-tests for these substances prior to their operations. Moreover, we can not predict if a patient who had a negative patch-test before the operation can develop sensitivity to some metals after the implantation of a prosthesis. Allergy to metals is rather frequent in the general population, and for this reason a patient who must receive a prosthesis can be sensitive before the intervention or they can develop an allergy over time. As a matter of fact the implanted alloy can cause sensitization in a time window ranging from a few days to some years. More and more patients should undergo these tests before being operated for the implantation of a prosthesis and not only when potential sensitization to metals is suspected or when dermatological or orthopedic complications occur.

**Key words:** orthopaedic prostheses, contact allergy, metals, patch test.

## Introduzione

L'utilizzo delle protesi nella chirurgia ortopedica data più di 50 anni per le protesi fisse e pochi anni meno per quelle mobili<sup>1</sup>.

Le principali leghe con cui attualmente sono costruiti i dispositivi ortopedici sono l'acciaio inossidabile, in genere composto da nichel (9-14%), cromo (fino al 20%), manganese e molibdeno in piccole quantità, e il vitallio, costituito da cobalto (50-60%), cromo (20-30%), molibdeno (5-7%), tracce di nichel e altri metalli come carbone, silicio, ferro e manganese. Un altro materiale utilizzato è il titanio, puro o in lega con alluminio (6%) o con vanadio (4%)<sup>1-7</sup>.

La prima osservazione di una reazione allergica, considerata conseguenza diretta dell'impianto protesico, risale al 1964<sup>9</sup>. Attualmente circa il 5% degli interventi per impianti protesici fallisce, ma solo una piccola parte di questi è da attribuire a reazioni allergiche che si manifestano con malattie cutanee varie, come eczema, eritrodermia, orticaria e prurigo<sup>2,5,7,9</sup>.

Lo scopo di questo studio è stato quello di verificare quanto sia rilevante la sensibilizzazione da contatto ai materiali utilizzati nelle protesi ortopediche e a quale tipo di manifestazione sia correlata.

## Materiali e metodi

Il presente studio è stato condotto su 50 pazienti (20 donne e 30 uomini), di età compresa tra i 12 e i 76 anni, con una media di 52,3 anni e una mediana di 59 anni.

I pazienti sono stati sottoposti ad un'attenta anamnesi e in particolare sono stati indagati gli aspetti dermatologico ed allergologico.

In tutti sono stati poi eseguiti patch test con la serie metalli (tabella I) e con la serie metalli ortopedici (tabella II); in 10 pazienti sono stati effettuati anche patch test con la serie standard SIDAPA integrata, riportata nella tabella III (Euromedical, Calolziocorte, LC). In 9 persone è stato testato pure l'acido polilattico al 10% in vaselina.

I test epicutanei sono stati applicati sulla metà superiore del dorso dei pazienti, mantenuti in sede per 48 h e letti dopo altre 24 h; le reazioni positive sono state quantificate con

Tabella I - Serie "Metalli" utilizzata per l'esecuzione del patch test.

Apteni	Concentrazioni (%)
Cobalto cloruro	1
Nichel solfato	5
Zinco piritione	1
Cadmio cloruro	1 (acqua)
Argento nitrato	1 (acqua)
Ammonio esacloroplatinato	0,1 (acqua)
Ammonio tetracloroplatinato	0,25 (acqua)
Vaselina bianca	c.t.

Tutti in vaselina, salvo diversa indicazione

Tabella II - Serie "Metalli ortopedici" utilizzata per l'esecuzione del patch test.

Apteni	Concentrazioni (%)
Mercurio	0,5
Zinco	2,5
Palladio cloruro	2
Rame solfato	2
Stagno	50
Titanio	10
Vanadio pentossido	10
Molibdeno cloruro	10
Potassio bicromato	0,5

Tutti in vaselina, salvo diversa indicazione

score visivo (+, ++, +++).

Nei 50 pazienti indagati, 30 pazienti sono stati sottoposti ai patch test prima di eseguire l'intervento ortopedico perché all'anamnesi emergeva il sospetto che potessero essere allergici ad alcuni metalli; i rimanenti 20 hanno eseguito i patch test dopo l'intervento, per la comparsa di manifestazioni cliniche tali da far sospettare una sensibilizzazione ai metalli contenuti nella protesi innestata.

## Risultati

Dalla lettura del patch test è emerso che 14 (28,0%) pazienti sono risultati positivi a una o più sostanze. Di questi, tutti erano sensibilizzati a nichel, 2 a potassio bicromato, 2 a palladio cloruro, 1 cobalto cloruro e 1 a stagno.

Nei 10 pazienti sottoposti anche ai patch test con la serie standard SIDAPA integrata, non sono emerse altre reazioni positive.

Dei 30 pazienti che hanno eseguito i patch test prima di eseguire l'intervento chirurgico, 9 sono risultati positivi (30,0%), mentre tra i 20 pazienti che sono stati esaminati dopo aver eseguito l'intervento chirurgico, 5 sono risultati positivi (25,0%) (tabella IV).

Tabella III - "Serie SIDAPA integrata" utilizzata per l'esecuzione del patch test in 10 soggetti.

Apteni	Concentrazione (%)
Potassio bicromato	0,5
p-Fenilendiamina (PFD)	1
Tiuram mix	1
Neomicina solfato	20
Cobalto cloruro	1
Benzocaina	5
Nichel solfato	5
Disperso giallo 3	1
Colofonia	20
Parabeni mix	15
Fenilisopropil-PDF	0,1
Lanolina alcoli	30
Mercapto mix	2
Resina epossidica	1
Balsamo del Perù	25
Resina p-ter-butilfenolformaldeidica	1
Lattone sesquiterpene	0,1
Formaldeide	1 (acqua)
Etilendiamina dicloridrato	1
Profumi mix	8
Cortisonici mix	3,1
Mercaptobenzotiazolo	2
Acari mix	30
Mercurio ammonio cloruro	1
Conservanti mix	1
Clorexidina digluconato	0,5
Prometazina cloridrato	1
Oro sodio tiosolfato	0,5
Isotiazolinoni (Kathon CG®)	0,01 (acqua)
Timerosal	0,1
Disperso blu 124	1
Euxil K 400®	1,5
Dimetilaminopropilamina	1
Resina p-toluensulfonamidoformaldeidica	10
Propolis	10
Composite mix	5
Glicole propilenico	5
Dispersi mix	1
Oleamidopropil dimetilamina	0,1 (acqua)
Ketoprofene	2,5

Tutti in vaselina, salvo diversa indicazione

Tabella IV - Reazioni positive osservate in 50 pazienti sottoposti a patch test e loro ripartizione in relazione al tempo di esecuzione.

Apteni	Reazioni positive (No.)	Tempo di esecuzione	
		PI	DI
Nichel solfato	14	9	5
Potassio bicromato	2	-	2
Palladio cloruro	2	1	1
Cobalto cloruro	1	-	1
Stagno	1	1	-

PI = prima dell'intervento chirurgico; DI = dopo l'intervento chirurgico

## Discussione

Il 28% dei pazienti sottoposti a patch test è risultato sensibilizzato a nichel solfato, il 4%

a bicromato di potassio e il 2% a cobalto cloruro.

Queste percentuali si discostano dai valori riferiti nello studio del GIRDCA, condotto dal 1994 al 1998 in Italia e pubblicato nel 2003<sup>9</sup>. Il dato meno concorde risulta essere la positività a nichel solfato, reperto probabilmente correlato alle sostanziali differenze fra i campioni di popolazione esaminati ed al numero inferiore di partecipanti al nostro studio. Peraltro i valori da noi riscontrati appaiono essere in linea con i dati di sensibilizzazione a nichel solfato, bicromato di potassio e cobalto cloruro che si riscontrano in altri lavori della letteratura (rispettivamente 30% per nichel, 2-6% per bicromato di potassio e 2-3% per il cobalto cloruro)<sup>10,11</sup>.

Nei 30 pazienti sottoposti a patch test prima dell'intervento ortopedico l'anamnesi era indicativa di dermatite da contatto in 28 pazienti, di prurigo e di orticaria rispettivamente in 1. Tra i 20 pazienti esaminati dopo aver eseguito l'intervento chirurgico, 10 presentavano eczema persistente attorno alla cicatrice chirurgica, 4 eczema diffuso, 4 edema in sede d'intervento, 1 eczema ed edema attorno alla cicatrice chirurgica ed 1 orticaria. È tuttavia difficile stabilire se i pazienti sottoposti a patch test dopo l'intervento chirurgico e risultati positivi, lo fossero anche prima o lo siano divenuti conseguentemente al contatto con i metalli contenuti nelle protesi perché nella loro anamnesi non risultava una precedente esecuzione di indagini allergodiagnostiche con queste sostanze.

Il nostro studio ha confermato che l'allergia ai metalli è frequente nei pazienti sottoposti a impianto protesico. In molti di questi la sensibilizzazione è antecedente all'intervento, ma può essere acquisita col tempo; infatti la lega impiantata può essere causa di sensibilizzazione in un intervallo di tempo che può variare da qualche giorno ad anni<sup>2</sup>.

In letteratura è stato inoltre evidenziato che, anche quando un paziente risulta sensibilizzato ad un metallo, non necessariamente manifesta reazioni allergiche<sup>3,12</sup>. La maggior parte delle manifestazioni allergiche legate alle protesi, tuttavia, sono osservate in soggetti i cui impianti sono andati incontro a corrosione. Anche per tale motivo, si cerca attualmente di utilizzare dispositivi ortopedici con materiali il più possibile inerti. Tra questi ben

tollerati sono titanio, leghe di cromo-cobaltomolibdeno o vitallio; viene anche usato acciaio inossidabile<sup>13</sup>.

In considerazione di quanto sopra sarebbe auspicabile che sempre più persone vengano sottoposte a patch test prima di eseguire un intervento ortopedico per impianto di protesi, e pertanto non solo nei casi in cui sia presente il sospetto di una sensibilizzazione ai metalli. In particolare dovranno essere saggiati i metalli, le sostanze utilizzate nella produzione della protesi e per il fissaggio all'osso. Non dovrà però essere trascurata un'accurata anamnesi indagando le precedenti sensibilizzazioni, la tipologia lavorativa e le altre attività svolte.

### **Bibliografia**

1. Gawkrödger DJ. Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal on metal joint prostheses. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1089.
2. Kubba R, Taylor JS, Marks KE. Cutaneous complications of orthopaedic implants. *Arch Dermatol* 1981; 117: 554.
3. Rostoker G, Robin J, Binet O, et al. Dermatoses d'intolérance aux métaux des matériaux d'ostéosynthèse et de prothèses. *Ann Dermatol Venerol* 1986; 113: 1097.
4. Fisher AA. Patch testing for allergic reactions to metals in orthopaedic implants. *Cutis* 1991; 48: 183.
5. Gawkrödger DJ. Nickel sensitivity and the implantation of orthopaedic prostheses. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 257.
6. Kanerva L, Forstrom L. Allergic nickel and chromate hand dermatitis induced by orthopaedic metal implant. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 103.
7. Swiontkowski MF, Agel J, Schwappach J, et al. Cutaneous metal sensitivity in patients with orthopaedic injuries. *J Orthop* 2001; 15: 86.
8. Dujardin F, Fevrier V, Lecorvaisier C, et al. Dermatoses d'intolérance aux implants métalliques en chirurgie orthopédique. *Rev Chir Orthop* 1995; 81: 473.
9. 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.
10. Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001; 56: 1192.
11. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, et al. Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 119.
12. Ruedy TP, Murphy WM. *AO principles of fracture management*. New York: Thieme, 2000; cap 1-3.
13. McGlamry ED, Banks ED, Downey MS. *Comprehensive textbook of foot surgery*. II ed. Hagerstown: Lippincott Williams & Wilkins, 1992.

## Patch test con specialità medicinali contenenti antistaminici: studio su 82 pazienti

Massimiliano Nino, Nicola Balato, Fabrizio Ayala e Fabio Ayala

**Riassunto.** *Introduzione:* gli antistaminici topici, sebbene largamente prescritti in passato, attualmente presentano poche indicazioni, soprattutto per eventuali reazioni di sensibilizzazione. *Materiali e metodi:* in 82 pazienti consecutivi con anamnesi di reazioni avverse a farmaci, di manifestazioni eczematose varie o di orticaria non attribuibile a farmaci sono state testate, come tali mediante patch test, 8 specialità medicinali antistaminiche in commercio in Italia. In 8 soggetti con manifestazioni eczematose sono anche state valutate la tollerabilità e l'efficacia sul prurito di 3 delle 8 formulazioni. *Risultati:* sono state registrate 4 reazioni positive ai patch test in 2 soggetti, e precisamente alle specialità medicinali contenenti prometazina (2 casi), dimetindene maleato e isotipendile cloridrato. Gli 8 soggetti con differenti manifestazioni eczematose hanno giudicato efficaci sul prurito e di ottima tollerabilità le 3 specialità medicinali antistaminiche topiche testate. *Conclusioni:* sebbene il mondo dermatologico, da molti anni, utilizzi poco tali presidi terapeutici per uso topico rispetto alla somministrazione sistemica, in considerazione della larga diffusione in commercio e della loro frequente autoprescrizione, con l'esclusione di alcuni farmaci con capacità sensibilizzante largamente provata (prometazina), non escludiamo che si possa procedere ad una rivalutazione di alcune molecole per un loro più largo uso, anche in campo dermatoallergologico.

**Parole chiave:** antistaminici topici, patch test, reazioni avverse a farmaci, specialità medicinali antistaminiche, sensibilizzazione da contatto.

**Summary.** *Patch test with commercial products containing antihistamines: study of 82 patients. Background:* although topical antihistamines were widely prescribed in the past, their current usage is mostly limited to treating sensitive reactions. *Materials and methods:* 82 consecutive patients with a medical history of adverse drug reactions, of various eczematous lesions or with no drug-induced urticarias were patch tested with eight formulations containing antihistamines, which are sold in Italy. In 8 subjects with eczematous manifestations, tolerability and efficacy against itching in 3 out of the 8 formulations were evaluated. *Results:* 4 positive patch tests in 2 subjects were recorded, and these were mainly due to commercial formulations containing promethazine (2 cases), maleate dimethindene and chlorhydrate hysotipendile. The 8 subjects with eczematous manifestations reported the 3 products tested to be useful against itching and very tolerable too. *Conclusions:* although the dermatologic profession has been prescribing these topical therapeutic formulations less than the systemic ones in recent years, owing to their large commercial diffusion and the frequency with which they are self-prescribed, we think that with the exception of some drugs such as promethazine which have been shown to be sensitising, some of the ingredients used should be reevaluated for wider use including the dermato-allergologic field.

**Key words:** topical antihistamines, patch test, adverse drug reactions, commercial formulations containing antihistamines, contact sensitivity.

### Introduzione

Sebbene gli antistaminici topici siano stati largamente prescritti in passato, attualmente sono poche le loro indicazioni, prevalentemente per dermatopatie che non alterano la barriera cutanea. Come per altri farmaci, questa precauzione

deriva dall'eventuale capacità sensibilizzante, che può aumentare se non è integra la barriera stessa, in quanto ne è favorita la penetrazione.

Specialità medicinali per uso esterno contenenti antistaminici sono state introdotte in commercio anche in epoca relativamente recente, ma poche sono le segnalazioni in letteratura riguardanti la

loro tollerabilità<sup>1-4</sup>, tutte relative a problematiche quali congiuntivite o rinite, che di norma non interessano direttamente il dermatologo.

Le indicazioni dermatologiche degli antistaminici locali sono piuttosto ristrette e prevedono dermatiti pruriginose, punture d'insetto ed eritemi solari. Inoltre, non esistendo l'obbligo di prescrizione medica, tali specialità sono spesso oggetto di autoprescrizione, in genere per qualunque condizione cutanea in cui sia presente, anche occasionalmente, prurito.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare, nella popolazione considerata, 1) la tollerabilità di specialità medicinali per uso topico contenenti antistaminici ed eventuali reazioni ad essi; 2) la conoscenza e l'eventuale utilizzo in passato delle suddette specialità e/o di antistaminici per via sistemica.

## Materiali e metodi

Sono stati studiati 82 pazienti (49 F, 33 M), di età compresa fra 6 e 65 anni (media: 38,1 anni), con storia clinica positiva per dermopatie di vario tipo (tabella I). A tutti i soggetti è stato somministrato un questionario (figura 1), nel quale erano riportati, oltre i dati personali, l'eventuale sto-

Tabella I - Anamnesi remota e/o attuale dei pazienti (No. 82) partecipanti allo studio.

Anamnesi remota e/o attuale	Pazienti (No.)
Reazione avversa a farmaci anamnestica	35
Eczema/prurigo	26
Dermatite allergica da contatto	13
Orticaria (non da farmaci)	7
Eritema solare	1

ria di atopia, dermatiti da contatto e intolleranze a farmaci, compresi gli antistaminici impiegati.

Lo studio si è svolto poi in diverse fasi:

a) in tutti i pazienti sono state testate mediante patch test, 8 specialità medicinali come tali contenenti antistaminici, in commercio in Italia (tabella II);

b) ai pazienti sono state mostrate le confezioni in commercio (tramite foto) delle 8 specialità medicinali testate e sono state chieste 2 informazioni: una relativa alla conoscenza di tali preparazioni, l'altra all'eventuale utilizzo in passato delle stesse e/o di antistaminici per via sistemica;

c) solo in alcuni soggetti randomizzati, con manifestazioni eczematose, sono state valutate la tollerabilità e l'efficacia sul prurito di 3 delle 8 formulazioni (quelle contenenti desclorfeniramina maleato, dimetindene maleato e prometazina), applicando il prodotto sulla sede cutanea affetta 2 volte al giorno per 7 giorni.

## Risultati

Solo 2 pazienti su 82 (2,4%) hanno avuto reazioni positive ai patch test: una donna di 36 anni, affetta da manifestazioni eczematose delle braccia, ha mostrato positività alla specialità medicinale contenente prometazina; una donna di 65 anni, già sensibilizzata a nichel solfato e profumi mix, con orticaria idiopatica, è risultata positiva alle specialità contenenti dimetindene maleato, isotipendile cloridrato e prometazina.

La prima paziente non ricordava di aver fatto uso, in passato, della specialità medicinale contenente prometazina, che però aveva riconosciuto in foto. La seconda paziente aveva fatto uso, in passato, delle specialità medicinali contenenti

Tabella II - Specialità medicinali contenenti antistaminici per uso locale in commercio in Italia e loro indicazioni.

Principio attivo	Prodotto commerciale	Dermatiti pruriginose	Eritema solare	Punture d'insetto	Congiuntiviti e cheratocongiuntiviti di natura allergica	Fenomeni irritativi cutanei quali rossore, bruciore, prurito
Desclorfeniramina maleato	Polaramin® crema	X	X	X		
Difenidramina cloridrato	Allergan® crema	X	X	X		
Dimetindene maleato	Fenistil® gel	X	X	X		
Isotipendile cloridrato	Calmogel® gel	X	X	X		
Ketotifene	Ketofitil® gel oftal.				X	
Oxatomide	Tinset® gel	X	X	X		
Prometazina	Fargan® crema		X	X		X
Tonzilamina	Tonamil® pomata	X	X	X		

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_ Sesso M  F  Et 

Indirizzo \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_

Categorie soggetti: Anamnesi di RAF  DAC patch test pos.      Eczema/prurigo   
 Eritema solare  Orticaria non da farmaci  Puntura di insetto/strofulo  Controllo   
 Storia clinica Anamnesi di atopia personale No  Si  attuale: cutanea  respiratoria   
 anamnestica: cutanea  respiratoria   
 Anamnesi di DCI No  Si   
 Se categoria diversa da DAC Anamnesi di DAC No  Si   
 Se categoria diversa da RAF Anamnesi di RAF No  Si

Anamnesi di intolleranza a:	Farmaco	N
Antimicrobici generali per uso sistemico (J)	_____	_____
Antispastici, anticolinergici e procinetici (A03)	_____	_____
Antinfiammatori/antireumatici non steroidei (M01A)	_____	_____
Analgesici (N02)	_____	_____
Anestetici (N01)	_____	_____
Antistaminici(R06)	_____	_____
Altri	_____	_____

- Tipo di eruzione cutanea (N):  
 1. Prurito - 2. Orticaria/angioedema - 3. Rash maculopapuloso - 4. Eritema fisso - 5. Rash purpurico - 6. Vasculite/porpora - 7. Eritrodermia - 8. Eczema - 9. Pustolosi esantematica acuta generalizzata  
 10. Sindrome da ipersensibilit  - 11. Pseudolinfoma - 12. Dermatosi lichenoidale - 13. Sindrome di Stevens-Johnson  
 14. Sindrome di Lyell - 15. Fotodermatite  
 Eventuale sintomatologia extracutanea (N):  
 17. Rinite - 18. Congiuntivite - 19. Asma/dispnea - 20. Ipotensione - 21. Shock anafilattico

Uso, in passato, di antistaminici sistemici No  Si

Antistaminici sistemici	Periodo (mesi)	Effetti collaterali

Uso, in passato, di antistaminici topici No  Si

Antistaminici topici	Periodo (mesi)	Effetti collaterali

Uso, in passato, di antistaminici oculari No  Si   
 Positivit  a patch test (altre serie di apteni) No  Si  Quali? \_\_\_\_\_

Figura 1 - Questionario utilizzato nel presente studio.

dimetindene maleato e prometazina; conosceva la specialit  contenente isotipendile cloridrato, ma non ne aveva fatto uso.

Nel gruppo dei soggetti con dermatite allergica da contatto (DAC), nichel solfato era risultato, in passato, positivo in 7 casi, fenilisopropil p-fenilen-

diamina e potassio bicromato ciascuno in 2 casi, alclometasone dipropionato, disperso giallo 3, parabeni mix e profumi mix rispettivamente in 1 caso.

Nel gruppo dei pazienti con anamnesi positiva per reazione avversa a farmaci (RAF), gli antibiotici apparivano responsabili in 26 casi, gli antin-

fiammatori/antireumatici non steroidei in 17 e altri farmaci in 7 (complessi multivitaminici in 2 casi, doxofillina, furoseamide, ringer lattati, mepivacaina e mezzo di contrasto rispettivamente in 1).

In 7 pazienti l'anamnesi personale era indicativa di atopia respiratoria, ma solo in 1 caso la sintomatologia era in atto; la dermatite atopica era riferita come pregressa in 1 caso. Undici pazienti, tutte di sesso femminile, affermavano di aver presentato dermatite da contatto irritante.

Una storia clinica di DAC era riferita anche da 3 pazienti inclusi in gruppi diversi da quello della DAC (positività a nichel solfato in 2 casi e a profumi mix in 1 caso). Nei pazienti di categorie diverse da quella dei soggetti con anamnesi di RAF, tali reazioni erano riferite in 7 casi (antibiotici in 6, antinfiammatori in 3).

La figura 2 riporta i dati relativi alla conoscenza, nella popolazione studiata, delle 8 specialità testate. Quelle a base di isotipendile cloridrato, ketotifene e tonzilamina, in particolare, non sono state riconosciute né ricordate dai pazienti esaminati.

Il 20,7% dei pazienti aveva utilizzato almeno 1 delle 8 specialità, per un periodo medio di 3,2 giorni. Il 54,9% aveva fatto uso di antistaminici sistemici; di questi, il 46,6% aveva utilizzato specialità contenenti cetirizina ed il 33,3% contenenti oxatomide.

Gli 8 pazienti con manifestazioni eczematose hanno applicato per 7 giorni, sulle sedi cutanee affette, 1 delle 3 specialità medicinali suindicate: non hanno avuto alcuna reazione e hanno giudicato ottima la tollerabilità.

## Discussione

Le specialità medicinali contenenti antistaminici sono molto diffuse in commercio e frequentemente autoprescritte per condizioni quali dermatiti pruriginose, punture d'insetto, eritemi solari. I dermatologi, da molti anni, utilizzano poco tali presidi terapeutici per uso topico rispetto alla somministrazione sistemica; ciò per timore di reazioni da sensibilizzazione, data la frequenza di reazioni locali, anche allergiche<sup>5</sup>. Recentemente, però, sono state riportate pure reazioni cutanee ad antistaminici somministrati per via sistemica<sup>6-7</sup>.

Negli 82 pazienti del presente studio, i patch test positivi nei confronti delle formulazioni antistaminiche più frequentemente utilizzate sono stati 4 in 2 soggetti. Le reazioni positive osservate, tuttavia, non presentavano rilevanza attuale. Gli

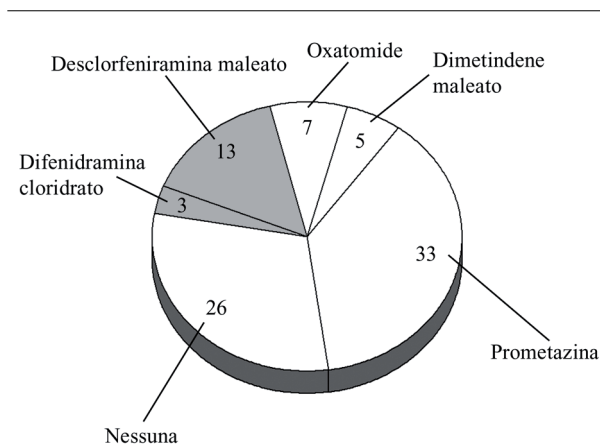


Figura 2 - Conoscenza delle specialità medicinali contenenti antistaminici da parte degli 82 pazienti indagati.

8 pazienti con manifestazioni eczematose non hanno avuto alcuna reazione in seguito all'applicazione delle specialità medicinali, confermando l'ottima tollerabilità di tali formulazioni.

Gli antistaminici per uso topico sono ancora frequentemente prescritti dai medici non dermatologi; sono stati anche proposti alcuni metodi per poterne valutare l'efficacia<sup>8</sup>. Con l'esclusione di quei farmaci, come ad esempio prometazina, la cui capacità sensibilizzante è largamente provata, tanto da indicarne, in un passato recente, l'inclusione nella serie standard di apteni per patch test, non escludiamo che si possa procedere ad una rivalutazione di alcune molecole per un loro più largo uso, anche in campo dermatologico.

## Bibliografia

1. Vermeulen J, Mercer M. Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 209.
2. Canonica G, Ciprandi G, Petzold U, et al. Topical azelastine in perennial allergic conjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 321.
3. Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 233.
4. Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005; 65: 215.
5. Caceres Calle O, Fernandez-Benitez M. Allergy to dexchlorpheniramine: study of a case. *Allergol Immunopathol* 2004; 32: 306.
6. Stingeni L, Caraffini S, Agostinelli D, et al. Maculopapular and urticarial eruption from cetirizine. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 249.
7. Low BL, Haw CR, Lee MH. Cutaneous drug eruption from cetirizine and hydroxyzine. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 953.
8. Heinemann C, Elsner P. Efficacy measurement of topical antihistamines: a review. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003; 16: 4.

## I dispositivi di protezione individuale quali causa indiretta di dermatite allergica da contatto professionale

Veronica Bellini, Stefano Caraffini e Luca Stingeni

**Riassunto.** E' descritto il caso di un metalmeccanico di 58 anni che da circa 2 anni presentava dermatite eritemato-xerotico-desquamativa, a tratti fissurata, discretamente pruriginosa delle mani, recidivante dopo contatto con un adesivo/sigillante contenente esteri metacrilici, nonostante l'uso costante di guanti di protezione in ambiente lavorativo. Il suddetto adesivo, testato mediante patch test, ha fornito reazione positiva quando saggiato come tale, diluito (10, 5 e 1%) e mediante interposizione di un frammento del guanto. Un successivo test arresto-ripresa dell'attività lavorativa ha dato esito positivo. Si è ritenuto degno di interesse presentare questo caso non tanto per richiamare l'attenzione sul potenziale sensibilizzante dei metacrilati in ambiente metalmeccanico, ma per sottolineare la necessità di scelte oculate dei dispositivi di protezione individuale.

**Parole chiave:** dermatite allergica da contatto professionale, metalmeccanici, metacrilati, guanti, dispositivi di protezione individuale, patch test.

**Summary.** *Personal protective devices as the indirect cause of occupational contact dermatitis.* A case of contact dermatitis which lasted 2 years in a 58-year-old metalworker who presented with erythema, dryness, scaling and cracking of the hands is reported. The working history revealed that the lesions were related to contact with a sealant containing methacrylates, in spite of the continuous use of protective gloves. Patch testing showed a positive reaction to the sealant when tested as is and diluted (10, 5, 1%). Positive patch test was also observed when the sealant was tested interposing a piece of personal protective glove. The clinical relevance of these positive patch tests was documented by the dermatitis improving when the work stopped and the relapse with re-exposure, using the same protective gloves. This case underlines the importance of the suitable choice of personal protective devices in the occupational environment.

**Key words:** occupational allergic contact dermatitis, metalworkers, methacrylates, gloves, personal protective devices, patch test.

### Introduzione

I dispositivi di protezione individuale (DPI) sono definiti dal D.Lgs. 626/94 come "qualsiasi attrezzatura destinata ad essere indossata e tenuta dal lavoratore allo scopo di proteggerlo contro uno o più rischi suscettibili di minacciarne la sicurezza o la salute durante il lavoro, nonché ogni complemento o accessorio destinato a tale scopo". Questi vengono classificati in rapporto all'attività lavorativa e alla parte del corpo che devono proteggere (allegato IV, art. 40 comma 1). I guanti, in particolare, sono inclusi tra i DPI

di vari ambienti di lavoro (industria metalmeccanica compresa) e tra quelli per mani e braccia. Le diverse tipologie di guanti, tuttavia, hanno capacità di protezione diversa e, pertanto, debbono essere scelti dopo attenta valutazione delle singole attività lavorative, al fine di evitare di favorire l'induzione di sensibilizzazioni per fornitura di DPI non idonei per specifici ambienti professionali.

Viene descritto il caso di una dermatite da contatto da metacrilati in un metalmeccanico che nell'ambiente di lavoro usava guanti di protezione non adeguati.

## Caso clinico

Un metalmeccanico di 58 anni, non atopico, è giunto alla nostra osservazione per la presenza di una dermatite eritemato-xerotico-desquamativa, a tratti fissurata, discretamente pruriginosa, localizzata alle mani e con prevalente coinvolgimento dei palmi. Il quadro, esordito da circa 2 anni, mostrava periodiche riacutizzazioni in relazione al contatto con un prodotto adesivo/sigillante, nonostante l'uso costante di guanti di protezione in cotone, rinforzati con nylon sulla superficie palmare. La sintomatologia regrediva quasi completamente nei periodi di ferie o di astensione dal lavoro.

L'adesivo, utilizzato dal paziente per fissare bulloni e viti metalliche di macchinari agricoli, conteneva esteri metacrilici e in particolare idrossipropil- e idrossietilmetacrilato.

L'esecuzione di patch test con la serie standard SIDAPA, quella "Metalmeccanici", due frammenti del guanto utilizzato dal lavoratore (superficie dorsale e palmare), l'adesivo come tale (c.t.) e lo stesso con l'interposizione di un frammento della superficie palmare del guanto ha evidenziato reazione positiva (3+) all'adesivo, anche quando saggiato attraverso il guanto. Il successivo test delle diluizioni con il prodotto (10, 5 e 1%) ha dato esito positivo (tabella I).

In un secondo momento sono stati effettuati patch test con i due componenti dell'adesivo e con gli apteni della nostra "Serie stomatiti", in quanto il paziente era portatore di protesi dentaria, tra l'altro ben tollerata. È stata documentata sensibilizzazione alle resine metacriliche riportate nella tabella I.

Il patch test con il prodotto adesivo c.t. in 10 soggetti di controllo ha dato esito negativo.

Sulla base dei dati clinico-anamnestici, dei risultati dei test cutanei effettuati e dell'esito positivo di un successivo test di arresto-ripresa dell'attività lavorativa, è stata posta diagnosi di dermatite allergica da contatto (DAC) professionale da metacrilati.

## Discussione

I casi di DAC da esteri di acrilati e metacrilati in ambiente lavorativo<sup>1-4</sup> e non<sup>5,6</sup>, la possibile insorgenza di un'allergia crociata tra questi allergeni<sup>7,8</sup> e di una sintomatologia sistemica negli esposti<sup>9,10</sup> sono ormai largamente segnalati in letteratura. L'interesse del caso descritto, pertanto, non è da ricercare nel potenziale sensibilizzante delle resine acriliche tra gli addetti all'industria metalmeccanica, ma nella modalità con cui questa allergia si è realizzata, fortemente condizionata da una non oculata scelta del DPI. Il paziente, infatti, calzava quotidianamente guanti di protezione, ma questi non erano idonei per manipolare adesivi a base di metacrilati. È del resto noto che i guanti di cotone e nylon sono destinati alla protezione da fattori meccanici e non da quelli chimici. Ne è dimostrazione indiretta la marcata reazione ritardata positiva osservata all'adesivo utilizzato dal paziente, anche quando testato con l'interposizione del guanto.

I guanti da lavoro sono in genere accompagnati da una scheda informativa che, oltre ai dati tecnici, fornisce informazioni in merito a: codice di identificazione, materiale di produzione, categoria di appartenenza (I, II, III),

Tabella I - Reazioni positive al patch test.

Apteni (*)	Concentrazione (%)	Risultati
Prodotto adesivo:		
Loxéal®	c.t.	+++
Loxéal® + guanto (superficie palmare)	c.t.	+++
Loxéal®	10	+++
Loxéal®	5	++
Loxéal®	1	++
Componenti:		
idrossipropilmetacrilato	2	+++
idrossietilmetacrilato	5	+++
Serie stomatiti:		
metile metacrilato	2	++
tetraetilenglicole dimetacrilato	2	++

(\*) tutti in vaselina

entità del rischio dal quale difendono, tipologia dei fattori dai quali proteggono (meccanici, chimici, etc), modalità d'uso, manutenzione e pulizia, livelli di prevenzione.

Queste schede debbono essere accuratamente esaminate allorquando si sceglie un guanto come DPI, non trascurando però una preventiva valutazione dei fattori di rischio presenti nell'ambiente di lavoro. Relativamente a quelli chimici, è pure necessario prendere in considerazione la resistenza alla penetrazione e soprattutto l'indice di permeazione del guanto che è in rapporto al tempo di passaggio delle varie sostanze chimiche attraverso il guanto<sup>11</sup>.

In conclusione, il guanto resta un valido DPI, purchè sia scrupolosamente scelto. Se di tipo sbagliato, infatti, può favorire l'induzione di sensibilizzazioni in ambito professionale ed essere causa indiretta di DAC. Pertanto, tra i criteri di scelta, accanto alle caratteristiche fisico-strutturali del guanto (comfort, lunghezza delle manichette, sicurezza nella presa, resistenza fisica, etc), non sono da sottovalutare il tipo di rischio a cui il lavoratore va incontro e, nel caso di protezione da agenti chimici, la permeabilità del guanto<sup>11</sup>.

## Bibliografia

1. Freeman S, Lee MS, Gudmundsen K. Adverse contact reactions to sculptured acrylic nails: 4 case reports and a literature review. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 381.
2. Geukens S, Goosens A. Occupational contact allergy to methacrylates. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 153.
3. Wrangsjo K, Swartling C, Meding B. Occupational dermatitis in dental personnel: contact dermatitis with special reference to methacrylates in 174 patients. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 158.
4. Sood A, Taylor S. Acrylic reactions: a review of 56 cases. *Contact Dermatitis* 2003; 44: 346.
5. Barranco Sanz P, Martin Barroso JA, San Martin MS, et al. Allergy to dental prosthesis. *Allergy* 1997; 52: 1251.
6. Richter-Hintz D, Rieker J, Rauch L, et al. Sensitivity to constituents of bone cement in a patient with joint prosthesis. *Hautarzt* 2004; 55: 987.
7. Jordan WP. Cross-sensitization patterns in acrylate allergies. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 13.
8. Rustemeyer T, De Groot J, von Blomberg BM, et al. Cross-reactivity patterns of contact-sensitizing methacrylates. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 148: 83.
9. Mathias CG, Caldwell TM, Maibach HI. Contact dermatitis and gastrointestinal symptoms from hydroxyethyl-methacrylate. *Br J Dermatol* 1979; 100: 447.
10. Lindstrom M, Alanko K, Kesken H, et al. Dentist's occupational asthma, rhinoconjunctivitis and allergic contact dermatitis from methacrylates. *Allergy* 2002; 57: 543.
11. Sartorelli P, Angelini G, Ayala F, et al. Linee guida su dermatiti da contatto professionali. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2005; 59 (suppl): 1.

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

# Dermatite atopica: problematiche di definizione e inquadramento patogenetico

Alessandro Borghi e Monica Corazza

La revisione della letteratura ha evidenziato un ampio dibattito sulla definizione di dermatite atopica (DA) e sulla patogenesi della malattia. Alla luce delle attuali conoscenze, si propone una puntualizzazione su questi aspetti.

### **Terminologia e problematiche inerenti la definizione della patologia**

Wise e Sulzberger<sup>1</sup> negli anni '30 proposero la definizione di "dermatite atopica" a causa del frequente riscontro dell'associazione di lesioni infiammatorie della cute con altre malattie correlate all'atopia, quali asma bronchiale e rinite allergica. Sebbene la definizione di "dermatite atopica" sia di uso corrente e universale, essa è a tutt'oggi oggetto di dibattito.

Da quanto stabilito nell'ottobre del 2003 dal Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization<sup>2</sup>, per "atopia" si intende una tendenza, personale o familiare, alla sensibilizzazione e alla produzione di anticorpi di classe IgE in risposta a una esposizione, che di solito avviene nel corso dell'infanzia o dell'adolescenza, ad allergeni comuni, generalmente proteine. Di conseguenza, i soggetti atopici sono inclini all'espressione clinica di asma, rino-congiuntivite ed eczema. Nel rapporto della revisione operata dal Comitato soprarichiamato si specifica inoltre che il termine "atopia" è da riservare alla predisposizione genetica a sintetizzare IgE specifiche nei confronti di allergeni ordinari, vale a dire comunemente presenti nell'ambiente, verso cui la maggioranza della popolazione non produce una risposta IgE-mediata. All'atto pratico, si è autorizzati a impiegare l'aggettivo "atopico" soltanto previa documentazione di sensibilizzazione IgE-mediata tramite rilievo di IgE plasmatiche, totali e antigene-specifiche, o di positività dei prick test.

È noto che una certa percentuale di soggetti affetti da DA non presenta di fatto i requisiti necessari per la definizione di "atopia"<sup>3</sup>. Studi recenti indicano che la prevalenza dei pazienti che soffrono di DA in assenza di evidenze biochimiche e di prove allergiche positive per l'atopia è compresa tra il 45% e il 64% del totale dei soggetti affetti in età prescolare e raggiunge il 40% tra gli adulti<sup>4</sup>. Sono pazienti che presentano le seguenti caratteristiche:

- fenotipo clinico compatibile con la diagnosi di DA, in accordo con i criteri di Hanifin e Rajka;
- assenza di altre malattie atopiche, quali asma e rino-congiuntivite allergiche;
- prick test e/o test intradermico per inalanti e alimenti negativi;
- livelli sierici di IgE totali nella norma;
- assenza di IgE specifiche per i comuni allergeni aerei e alimentari (Phadiatop, RAST).

Per indicare questa variante di DA sono state proposte diverse denominazioni. Ad esempio "dermatite atopica pura", con specifico riferimento all'assenza delle altre espressioni cliniche che configurano la cosiddetta "marcia allergica", segnatamente asma, rinite e congiuntivite<sup>5</sup>. Mutuando la nomenclatura adottata nella patologia asmatica, è stato introdotto il concetto di "dermatite atopica intrinseca" (DAI), che indica, nell'ambito di un quadro cutaneo caratteristico, l'assenza di sensibilizzazione specifica IgE-mediata, nonché livelli sierici di IgE totali nel range di normalità<sup>4,6</sup>. Alla forma intrinseca si contrappone la "dermatite atopica estrinseca" (DAE), propria dei pazienti in cui sono dimostrabili IgE specifiche per inalanti e alimenti e nei quali sono frequenti concomitanti affezioni respiratorie su base allergica (tabella I). Altri termini utilizzati in letteratura sono "non-allergic atopic dermatitis" e "nonatopic atopic dermatitis".

La proposta avanzata dal Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization<sup>2</sup>, l'ultima in ordine cronologico, suggerisce di privilegiare il termine "eczema" come definizione del quadro clinico generale rispetto al meno specifico "dermatite". "Eczema" si riferisce a un precisa condizione anatomo-clinica, sostenuta da un meccanismo immunitario di tipo ritardato innescato da comuni allergeni ambientali; in particolare, viene distinto l'"eczema atopico", allorché sussistano i criteri diagnostici di atopia, dall'"eczema non atopico" che viceversa si applica ai pazienti che non rispondono ai requisiti necessari per questa definizione.

Nel seguito della presente trattazione si ricorrerà al termine "dermatite atopica" conformemente all'uso comune, nella consapevolezza dei limiti e dell'appropriatezza solo parziale della definizione.

Tabella I - Caratteristiche di dermatite atopica intrinseca (DAI) ed estrinseca (DAE)(da Schmid-Grendelmeir et al<sup>4</sup>, modificato).

	DAI	DAE
Manifestazioni cutanee	Simili	Simili
Esordio dell'eczema	Più tardivo	Precoce (infanzia)
Sesso	Lieve predominanza femminile	Lieve predominanza maschile
Frequenza	16-45% dei pazienti con DA	
IgE specifiche per inalanti e alimenti comuni	Negative	Positive
Prick test con inalanti e alimenti comuni	Negativi	Positivi
Eosinofilia	Lieve/moderata	Lieve/moderata
Linfociti T nel sangue periferico	HLA-DR come in DAE	
Citochine nel sangue periferico	IL-5 come in DAE Livelli bassi di IL-4	Livelli elevati di IL-4
Attivazione B-cellulare	Scarse cell B CD23+	Numerose cell B CD23+
Cellule dendritiche epidermiche	FcRI/FcεRII <0,5	FcRI/FcεRII >1,5
Citochine in cute lesionale	IL-5, IL-13 <DAE	
Marcia allergica	Assente	Frequente

### Ipotesi patogenetiche

E' appurato che la malattia scaturisce dall'interazione di 3 fattori, ossia suscettibilità genetica, esposizione ad allergeni ambientali e risposta immunitaria. Più precisamente, l'eczema traduce a livello istologico e clinico l'attivazione di linfociti T helper allergene-specifici. L'elicitazione dell'intero processo consegue alla penetrazione per via trans-epidermica, inalatoria o digestiva di allergeni verso i quali si sia verificata una precedente sensibilizzazione, secondo un modello di tipo IV della classificazione di Gell e Coombs.

L'elenco dei fattori ambientali scatenanti l'eczema è vasto e include allergeni alimentari, aero-allergeni, autoallergeni, ovvero proteine cutanee intracellulari che il danno tissutale espone alle cellule del sistema di immunosorveglianza locale, antigeni e superantigeni della flora batterica cutanea, soprattutto correlati a *Staphylococcus aureus*.

Un ruolo centrale nella patogenesi dell'eczema, sia al momento del primo incontro con l'antigene ambientale sia in occasione delle successive interazioni, è giocato dalle cellule presentanti l'antigene (antigen presenting cells, APC). Dall'efficacia nella captazione e nella presentazione dell'antigene ai linfociti T da parte delle cellule di Langerhans e delle cellule dendritiche epidermiche in sede cutanea deriva buona parte della tendenza allo sviluppo e alle riacutizzazioni della patologia<sup>7</sup>. Incremento numerico e attività delle APC sembrano favoriti dal rilascio di differenti citochine, come GM-CSF sovra-espresso nei pazienti affetti da dermatite atopica<sup>8</sup>.

E' stato pure ampiamente enfatizzato il ruolo delle IgE allergene-specifiche fissate ai recettori ad alta affinità FcεR1, espressi sulla superficie delle cellule di Langerhans<sup>8</sup>. Le IgE, facilitando la captazione e la internalizzazione dell'allergene da parte della APC, fenomeno che prende il nome di bridging delle IgE, sembrano offrire un certo contributo nella presentazione dell'allergene ai linfociti T e di conseguenza nello svolgimento dell'intero processo infiammatorio immuno-mediato. Tuttavia, il bridging delle IgE non appare rilevante nella patogenesi dell'eczema costituzionale in pazienti che non presentano IgE antigene-specifiche, né in soggetti che, seppure atopici, sviluppano la dermatite in una fase molto precoce della vita, prima cioè che si verifichi la produzione anticorpale. Pazienti che, come ricordato, presentano quadri clinici del tutto sovrapponibili alla forma cosiddetta estrinseca o atopica in senso stretto.

Altri aspetti sembrano importanti nella patogenesi della DA anche in assenza di livelli elevati di IgE. Ad esempio, la compromissione della funzione di barriera cutanea riconducibile ad anomalie strutturali e metaboliche intrinseche all'epidermide. Il controllo della permeabilità epidermica è garantito dall'architettura dello strato corneo, che assembla corneociti fittamente stipati e matrice lipidica multilamellare intercellulare. Nei soggetti affetti da DA si registra una riduzione del 50% della quota lipidica epidermica totale rispetto ai controlli<sup>9</sup>; in modo particolare, risultano significativamente ridotti gli ω-idrossiceramidi, componenti essenziali nella realizzazione di una barriera epidermica efficace<sup>10</sup>. Al calo della quota di ω-idrossiceramidi corrisponde un incremento degli acidi grassi ω-idrossilati, ai quali non sono attribuite analoghe proprietà idrofobiche<sup>11</sup>. Sebbene gli ω-idrossiceramidi siano ridotti soprattutto nelle sedi cutanee affette da eczema, un sostanziale difetto viene rilevato anche nelle aree indenni dal punto di vista clinico. Ciò sembra supportare le basi molecolari di questa alterazione biochimica e funzionale, rappresentando un marker genetico dei pazienti affetti da eczema costituzionale. Non è escluso che anche le ceramidasi escrete da batteri colonizzanti le superfici cutanee danneggiate dalle manifestazioni eczematoze intervengano nella contrazione della quota di ω-idrossiceramidi<sup>12</sup>; inoltre viene supposta l'azione di ceramidasi endogene.

Anche la quota dei very long chain fatty acids (VLCFA), molecole a più di 24 atomi di carbonio, è marcatamente ridotta nei pazienti che soffrono di DA. Si tratta di acidi grassi che formano strutture cristalline impermeabili all'acqua e che cooperano alla realizzazione della barriera epidermica<sup>13</sup>. Come gli ω-idrossiceramidi, i VLCFA sono difettosi su tutta la superficie cutanea dei pazienti, incluse le aree rispettate dall'eczema.

Anomalie genetiche sembrano coinvolgere anche strutture proteiche implicate nell'organizzazione della barriera epidermica. Un difetto di filaggrina, costituente dei granuli di cheratoialina, viene indicato come possibile denominatore comune delle cuti eczematoze<sup>14</sup>. Dalla degradazione della filaggrina nel corneo da parte di

proteasi endocellulari derivano composti igroscopici, responsabili della fisiologica idratazione e della flessibilità epidermica<sup>15</sup>. Una deplezione più radicale o la completa mancanza di filaggrina sono causa dell'ittiosi volgare<sup>16</sup>, cui non a caso la DA viene segnalata come frequentemente associata.

Dalle alterazioni strutturali epidermiche deriva in primo luogo un'eccessiva permeabilità del tegumento ad allergeni ambientali e più genericamente a irritanti. Nel senso opposto, la difettosa funzione di barriera permette un'abnorme perdita di acqua, con incremento della transepidermal water loss; a ciò va sommato il venir meno dei composti aminoacidici derivanti dalla filaggrina, a loro volta implicati nell'idratazione epidermica. Le peculiarità fisiche che contraddistinguono la cute dei soggetti affetti da DA, quali secchezza, irritabilità e prurito, trovano spiegazione in queste anomalie biochimiche e strutturali. Ugualmente, la tendenza alla sensibilizzazione T-cellulare verso allergeni ambientali comuni e il successivo innesco della flogosi immuno-mediata sono riconducibili alla vulnerabilità della barriera epidermica.

Recentemente sono state evidenziate anomalie del sistema immunitario innato della cute dei pazienti affetti da DA. Si tratta dei cosiddetti antimicrobial peptides (AMP), strutture peptidiche prodotte all'interno degli epitelii di rivestimento e dotate di spiccata attività distruttiva nei riguardi di un ampio spettro di microrganismi, come batteri gram-positivi e gram-negativi, funghi e virus. Rappresentano una prima linea difensiva espressa in maniera costitutiva ma amplificabile dai processi infiammatori locali<sup>17</sup>. A livello della cute dei soggetti con predisposizione alla DA sono stati riscontrati livelli ridotti di catelicidine (LL-37) e  $\beta$ -defensine, sia in condizione di quiescenza della malattia sia in corso di riacutizzazione della flogosi<sup>18</sup>. La suscettibilità alle sovrainfezioni che caratterizza la cute eczematosa, e che contribuisce alla cronicizzazione dell'infiammazione e alla sintomatologia propria della DA, sembra essere strettamente collegata a questo deficit immunitario. A parere di alcuni autori, la tendenza alle sovrainfezioni, in particolare batteriche e virali, è imputabile piuttosto all'insufficiente quota di LL-37 e  $\beta$ -defensine presenti in ambito cutaneo, che alla ridotta resistenza di natura fisica offerta dal tegumento lesionato dall'eczema. E' un dato di fatto che la cute psoriasica non sia soggetta a una tendenza alla sovrainfezione equiparabile, a fronte di un grave sovvertimento strutturale. Nella cute psoriasica sono stati riscontrate quantità fisiologiche di AMP, oltre che un normale incremento della loro espressione in corso di infiammazione<sup>19</sup>. Si ritiene che le citochine di tipo Th2, essenzialmente IL-4 e IL-13, rilasciate nelle fasi acute della DA, sopprimano l'espressione genica cheratinocitaria dei peptidi antimicrobici endogeni<sup>17,18</sup>.

## Conclusioni

Sembra pertanto che caratteristiche intrinseche alla cute, di ordine sia strutturale sia funzionale, possano rappresentare i presupposti basilari all'innesco e al compimento dei meccanismi immunitari sottesi all'espressione anatomico-clinica dell'eczema, e che questo accomuni le forme atopiche, propriamente dette, a quelle estranee alla definizione di atopica.

**Summary.** *Atopic dermatitis: problems with the definition and pathophysiological assignation.* A subgroup of patients suffering from atopic dermatitis do not present with signs of an atopic constitution. Since the term "atopy" should be reserved to describe the genetic predisposition on IgE-sensitization to common environmental allergens, the definition of "atopic dermatitis" cannot be reached without an IgE-antibody determination or skin test. The terms "intrinsic type of atopic dermatitis" or "nonatopic eczema" have been proposed for the variant of atopic dermatitis without a diagnostic criterion for atopy. Recent studies focused on the role of a genetically impaired epidermal barrier as the common predisposing feature of both atopic and nonatopic eczema. The subsequent increased skin exposure to irritants and allergens may favour the pathophysiology and the clinical manifestations of the disease. In this paper some epidermal disorders associated with the development of constitutional eczema have been considered. As well, a deficiency in the expression of antimicrobial peptides in the skin of patients with constitutional eczema may account for their susceptibility to skin infections.

**Key words:** atopic dermatitis, nonatopic dermatitis, epidermal barrier dysfunction, antimicrobial peptides.

## Bibliografia

1. Wise F, Sulzberger MB. Footnote on the problem of eczema: neuro-dermatitis and lichenification. In: Wise F, Sulzberger MB (eds). The 1933 year book of dermatology and syphilology. Chicago: Year Book, 1933: 38.
2. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832.
3. Schäfer T, Krämer U, Vieluf D, et al. The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type. *Br J Dermatol* 2000; 143: 992.
4. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon H-U, et al. Epidemiology, clinical features and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841.
5. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 464.
6. Werfel T, Kapp A. What do we know about the etiopathology of the intrinsic type of atopic dermatitis? *Curr Probl Dermatol* 1999; 28: 1.
7. Bruijnzeel-Koomen CA, Fokkens WJ, Mudde GC, et al. Role of Langerhans cells in atopic diseases. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 90: 51.
8. Novak N, Kraft S, Bieber T. IgE receptors. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 721.

9. Imokawa G, Abe A, Jin K, et al. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991; 96: 523.
10. Macheleidt O, Kaiser HW, Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound  $\omega$ -hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 166.
11. Ponc M, Boelsma E, Weerheim A. Covalently bound lipids in reconstructed human epithelia. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 89.
12. Ohnishi Y, Okino N, Imayama S. Ceramidase activity in bacterial skin flora as a possible cause of ceramide deficiency in atopic dermatitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 101.
13. Forslind B. A domain mosaic model of the skin barrier. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 1.
14. Taïeb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 177.
15. Rawlings AV, Scott IR, Harding CR, et al. Stratum corneum moisturization at the molecular level. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 731.
16. Nirunsuksiri W, Zhang SH, Fleckman P. Reduced stability and bi-allelic, coequal expression of mRNA in keratinocytes cultured from subjects with ichthyosis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 854.
17. Izadpanah A, Gallo RL. Antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 381.
18. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151.
19. Nomura I, Goleva E, Howell MD, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003; 171: 3262.

## Congressi

### 30 maggio-3 giugno 2006

#### 81° Congresso SIDeMaST

Torino, Centro Congressi Lingotto

*Presidenti:* Maria Grazia Bernengo, Giorgio Leigheb, Mario Pippione

*Segreteria organizzativa:* Medical Communication srl  
Via Angrogna 5, 10139 Torino  
tel: 0117718150; fax: 0117718183  
e-mail: mc@medicalcom.info  
internet: www.medicalcom.info

### 10-14 giugno 2006

#### XXV Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)

Vienna, Austria Center

*Presidente:* R. Valenta

*Segreteria organizzativa:* Congrex Sweden AB, Attn. EAACI 2006, P.O. Box 5619, SE-114 86 Stockholm, Sweden  
tel: 4684596600; fax: 4686619125  
e-mail: eaaci2006@congrex.se  
internet: www.congrex.com/eaaci2006

### 23-25 giugno 2006

#### 3<sup>rd</sup> Meeting of the European Association of Dermato-Oncology

Roma, Jolly Hotel, Via Veneto-Corso Italia 1

*Presidente onorario:* S. Chimenti

*Presidente:* K. Peris

*Segreteria organizzativa:* Meeter srl  
Via S. Trinchese 22, 00188 Roma  
tel: 0633680034; fax: 0633680033  
e-mail: eado2006@meeter.it

### 8-9 settembre 2006

#### Corso di Dermatologia Geriatrica

Piano di Sorrento (NA), Villa Fondi

*Presidente onorario:* P. Santoianni

*Presidente:* F. Ayala

*Segreteria organizzativa:* SGC Congressi  
Via Salvo d'Acquisto 73, 81031 Aversa (CE)  
tel: 0818154619; fax: 0815044177  
e-mail: sgc.web@tin  
internet: www.sgccongress.it

### 13-16 settembre 2006

#### 8<sup>th</sup> Congress of the European Society of Contact Dermatitis

Berlin, Rathaus Schöneberg, J-F Kennedy Platz 1

*Presidenti:* P. Frosch, A. Schnuch, T. Agner

*Segreteria organizzativa:* Congress Partner GmbH  
Markgrafenstrasse 56, D-10117 Berlin  
tel: 4930204590; fax: 49302045950  
e-mail: cpb@ESCD.org  
internet: www.ESCD.org

### 13-16 settembre 2006

#### 10<sup>th</sup> Annual meeting of European Tissue Repair Society

Pisa, Palazzo dei Congressi

*Presidente onorario:* F. Mosca

*Presidente:* M. Romanelli

*Segreteria organizzativa:* Asti Incentives & Congressi  
Via Rigattieri 10, 56126 Pisa  
tel: 050598808; fax: 050598688  
e-mail: info@etrs2006pisa.com  
internet: www.ets2006.com

### 13-16 settembre 2006

#### 45° Congresso nazionale ADO

Loreto, Centro Congressi, Palazzo comunale

*Presidenti:* M. Simonacci, G. Filosa

*Segreteria organizzativa:* SGC Congressi  
Via Salvo d'Acquisto 73, 81031 Aversa (CE)  
tel: 0818154619; fax: 0815044177  
e-mail: sgc.web@tin  
internet: www.sgccongress.it

### 4-8 ottobre 2006

#### 15<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology

Rodi (Grecia), Rhodes Convention Complex

*Presidente onorario:* J. Stratigos

*Presidente:* A. Katsambas

*Segreteria organizzativa:* Erasmus Conferences  
Tours & Travel SA  
1, Kolofontos & Evridikis str, 16121 Athens  
tel: 302107257693; fax: 302107257532  
e-mail: info@erasmus.gr  
internet: www.erasmus.gr

### 26-28 ottobre 2006

#### 6° Congresso nazionale SIDAPA

Bergamo, Contro Congressi Giovanni XXIII, Viale Papa Giovanni

*Presidente onorario:* T. Cainelli

*Presidente:* R. Valsecchi

*Segreteria organizzativa:* SGC Congressi  
Via Salvo d'Acquisto 73, 81031 Aversa (CE)  
tel: 0818154619; fax: 0815044177  
e-mail: sgc.web@tin  
internet: www.sgccongress.it

## **Serie integrative SIDAPA per l'esecuzione del patch test**

Le **serie integrative**, consigliate da SIDAPA per categorie professionali o per fattori di rischio extraprofessionali, integrano la serie standard SIDAPA. Sono costituite dagli allergeni essenziali, tralasciando quelli segnalati sporadicamente in letteratura e quelli che risultano positivi nella routine clinica in percentuale inferiore allo 0,5%.

### ***Calzaturieri e pellami***

Glutaraldeide 0,2%  
 Dietiltiourea 1%  
 Dibutiltiourea 1%  
 Dodecilmercaptano 0,1%  
 Toluene-2,4-diisocianato 0,1%  
 Bruno Bismark R 1%  
 2-n-Octil-4-isotiazolin-3-one 0,1%

### ***Gomma***

Carba mix 3%  
 Cicloesiltioftalimide 1%  
 Dibutiltiourea 1%  
 Esametilentetramina 1%  
 Fenilcicloesil-*p*-fenilendiamina 1%

### ***Labbra***

Propile gallato 0,1%  
 Olio di spearmint 2%  
 Olio di peppermint 2%  
 Anetolo 5%  
 Propolis 20%  
 Dimetilaminopropilamina 1% (in acqua)  
 Azulene 1%  
 Carvone 5%  
 D&C rosso 11 2%  
 D&C rosso 17 2%  
 D&C arancio 17 2%  
 Quaternium 15 1%  
 Eosina 5%  
 Vanillina 10%  
 Imidazolidinil urea 1%  
 Resina toluensulfonamidoformaldeidica 10%

### ***Panettieri e pasticceri***

Propile gallato 0,1%  
 Sodio benzoato 5%  
 Sodio bisolfito 5%  
 Acido etilendiaminotetracetico 1%  
 Alcol cinnamico 5%  
 Butilato di idrossianisolo 2%  
 Butilato di idrossitoluolo 2%  
 Potassio metabisolfito 1%  
 Limonene R 2%  
 Acido sorbico 5%  
 Acido benzoico 5%  
 Aldeide cinnamica 2%  
 Vanillina 10%  
 Mentolo 1%  
 Anetolo 5%  
 Octil gallato 0,25%  
 Lauril gallato 0,1%  
 Glicole polietilenico 400 c.t.  
 Eritrosina 1%  
 Giallo tartrazina 2%  
 Farina di frumento 20%  
 Dermatofagoidi mix 30%

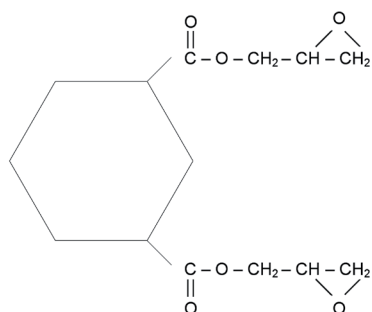
### ***Gruppo PARA***

Procaina cloridrato 2%  
 Sulfamidici mix 5%  
 Acido *p*-aminobenzoico 1% (in etanolo)  
*p*-Toluilendiamina solfato 1%  
*p*-Aminofenolo 1%  
 Metolo 1%  
 Diaminodifenilmetano 0,5%  
 Disperso rosso 1 1%  
 Disperso arancio 3 1%  
 Sulfametossazolo 10%  
*p*-Aminoazobenzene 0,25%

---

**ERRATA CORRIGE**

Nel lavoro di Sertoli A *et al* "Dermatite allergica da contatto da resina epossidica non-DGEBA cicloalifatica" (Ann Ital Dermatol Allergol 2005; 59: 121) la formula del diglicidil estere dell'acido esaidroftalico (figura 1) deve essere corretta in:



## Norme per gli autori

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

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

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

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

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

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

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

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

### Manoscritti

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

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

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

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

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

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

### Riassunti

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

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

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

### Tabelle e figure

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

### Disegni e fotografie

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

### Bibliografia

Le voci bibliografiche devono essere elencate nell'ordine con cui sono state citate nel testo, con numerazione araba, senza parentesi ma seguita da un punto. Deve essere redatta secondo le regole dell'Index Medicus, a cui occorre attenersi anche per le abbreviazioni del titolo delle Riviste (cfr. List of Journals Indexed in Index Medicus, aggiornata ogni anno). E' consentito richiamare osservazioni inedite e comunicazioni personali. Gli articoli accettati per la pubblicazione, ma non ancora editi, possono essere citati aggiungendo la dizione "in stampa".

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

# Dermatite allergica da scarpe?

Dalla ricerca italiana **a.skinshoes**,  
la calzatura in pelle  
che risolve il problema.

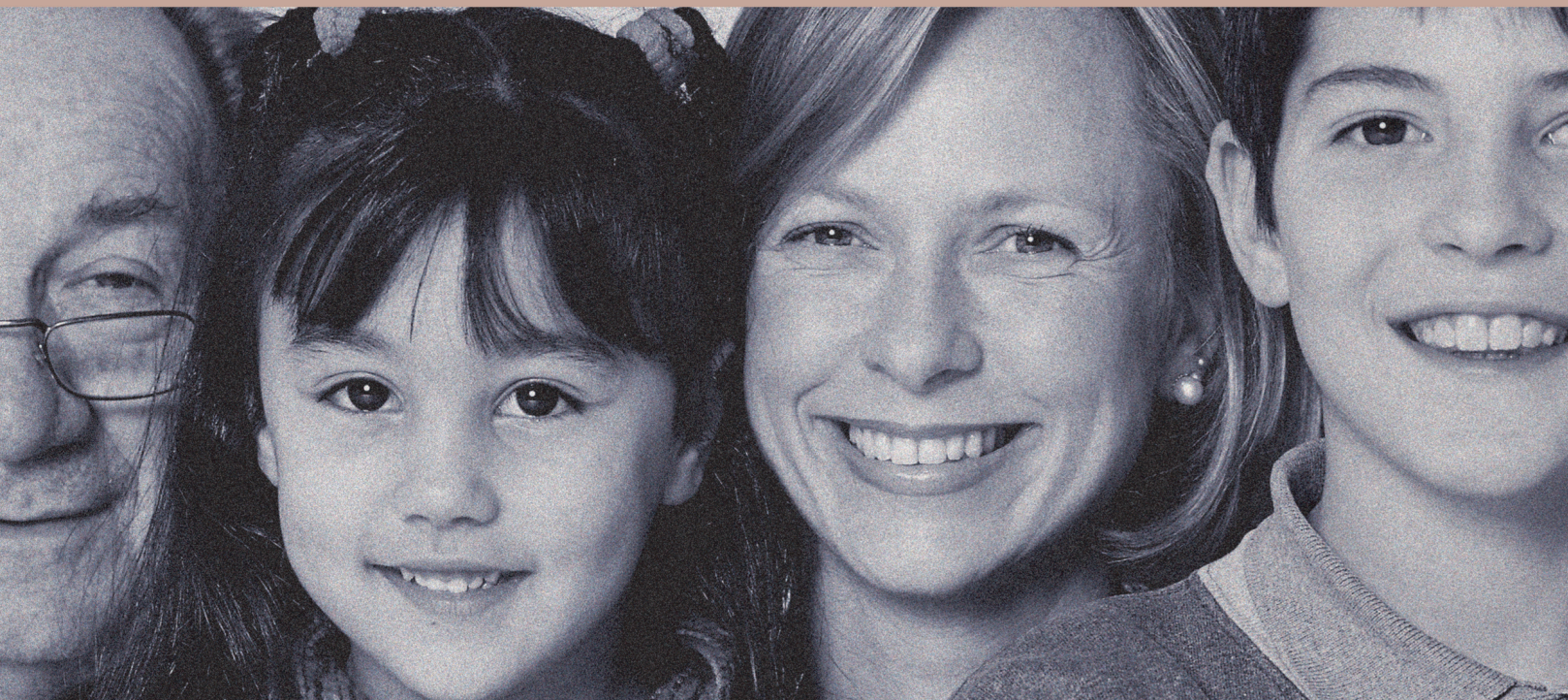


Dalla ricerca italiana nasce **a.skinshoes**, la calzatura in grado di risolvere finalmente il problema della DAC da scarpe. In che modo? Nel modo più naturale: escludendo dalle lavorazioni e quindi dal prodotto finito le sostanze che la determinano. Il processo produttivo di **a.skinshoes** è assolutamente innovativo ed unico al mondo. I controlli affidati al Dipartimento di Scienze Dermatologiche dell'Università di Firenze rappresentano un'ulteriore dimostrazione della serietà e del costante impegno nel migliorare il prodotto. Per questo **a.skinshoes** è la calzatura destinata a cambiare per sempre lo stile di vita dei soggetti affetti da DAC da scarpe. **a.skinshoes** la soluzione che mancava adesso c'è.

Maggiori informazioni su [www.askin.it](http://www.askin.it)

**askinshoes**  
L'UNICA PELLE CHE RISPETTA LA TUA PELLE.

Dalla ricerca cosmetica Same



un aiuto concreto ai problemi cutanei.



**Filmogen same: crema barriera** A/O ad alta protezione.



**Same plast: gel emolliente**, coadiuvante specifico nel trattamento del tessuto indurito e cicatriziale.



**Same seb Beta: crema** per cute sensibile con moderata secrezione sebacea e/o tendenza acneica.



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

layout advertising group - www.layout.it